

HBO TEDAVİSİ UYGULANAN DİABETİK AYAK OLGULARINDA TcPO₂ ve TcPCO₂ ÖLÇÜMÜNÜN TAKİP KRİTERİ OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Hakan AY (*), Dr. Şenol YILDIZ (*)

Gülhane Tıp Dergisi 46 (1) : 20 - 24 (2004)

ÖZET

Bu çalışma 1997 - 2000 yılları arasında GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Deniz ve Sualtı Hekimliği servisinde, tedavi gören 50 diyabetik ayak hastası üzerinde yapılmıştır. Bunlardan 30 tanesi Hiperbarik oksijen tedavisi (HBO₂) ile tedavi edilmiş, diğer 20 tanesi, HBO₂ tedavisi uygulanmadan diğer yöntemlerle tedavi edilmiştir.

Tedavi grubundaki hastalarda başlangıç, 15. seans, 30. seanslarda transkutanöz parsiyel oksijen (TcPO₂) ve CO₂ (TcPCO₂) ölçümü yapılmış ve tüm değerler karşılaştırılmıştır. Buna göre; TcPO₂ için tedavi öncesi, 15.seans ve 30.seans sonuçları karşılaştırıldığında hepsinde yükselme yönünde anlamlı bir farklılık saptanmıştır (p < 0.05). TcPCO₂ ölçümlerinde ise, tedavi öncesi ile 15.seans ölçümleri dışındaki sonuçlarda anlamlı bir fark bulunmuştur (p < 0.05).

Tedavi grubundaki hastaların tedavi sonuçları; iyileşme, minör amputasyon, majör amputasyon, değişiklik yok şeklinde sınıflandırılmış ve bu gruplarda TcPO₂ değerlerindeki değişiklikler ayrı ayrı karşılaştırılmıştır. Değişiklik olmayan ve majör amputasyona giden vakalarda, tedavi öncesi ve sonrası TcPO₂ değerlerinde anlamlı bir artma tespit edilememiştir (p > 0.05). İyileşen, ya da minör amputasyon uygulanan vakalarda, tedavi sonrası TcPO₂ değerlerinde tedavi öncesine göre anlamlı bir yükselme saptanmıştır (p < 0.05).

Hiperbarik oksijen tedavisi uygulanan diyabete bağlı yaraların tedavi protokolünün belirlenmesinde ve takibinde TcPO₂ ve TcPCO₂ basınç ölçümlerinin önemli bir değerlendirme unsuru olabileceği düşünüldü.

Anahtar Kelimeler: Hiperbarik Oksijen Tedavisi, Diyabetik Ayak, Transkutanöz Parsiyel Oksijen Basıncı.

SUMMARY

The Evaluation of TcPO₂ and TcPCO₂ Measurement as a Follow up Criteria in Diabetic Foot Treated with HBO Therapy

This study was performed at GATA Haydarpaşa Training Hospital, Underwater and Hyperbaric Medicine Service between the years 1997 and 2000. We searched therapeutic efficiency of Hyperbaric oxygen Therapy (HBO₂) by measuring Transcutaneous partial oxygen and CO₂ pressures (TcPO₂ and TcPCO₂) in patients who had wounds caused by diabetes Mellitus. There were 50 cases in our study. Thirty of them were the study group who had been treated with HBO₂ and twenty of them were the control group who had been treated with therapeutic regimens without HBO₂.

TcPO₂ and TcPCO₂ measurements of the therapy group were made at the beginning, 15th session and 30th session of therapy. We detected a significant increase at TcPO₂ when we compared the results (p < 0.05). There were no significant difference for TcPCO₂ between pre-therapy and 15th session measurements (p > 0.05). By the way, a significant decrease was found between pre-therapy and 30th session, and also 15th session and 30th session (p < 0.05). We didn't find a significant increase in TcPO₂ values in major amputation and no change subgroups (p>0.05). We found a significant increase in TcPO₂ values in minor amputation and successfully treated group after therapy (p < 0.05).

TcPO₂ and TcPCO₂ measurements were important in diagnostic and therapeutic features of wounds due to diabetes and periferic vascular insufficiency.

Key Words: Hyperbaric Oxygen Therapy, Diabetic Foot, Transcutaneous Partial Oxygen Pressure.

GİRİŞ

Günümüzde, Diabetes Mellitus ve periferik damar hastalıklarına bağlı komplikasyonların gelişimi, patogenezi, tedavisi ve oluşturduğu klinik problemler çok sayıda araştırmaya konu olmaktadır. Bu çalışmalar, temelde komplikasyon gelişimini önleme ve tedavi metotlarını araştırma şeklindedir. Komplikasyon gelişimi, diyabetin normal seyri içinde beklenen bir olaydır. Komplikasyonların ve bunları direk olarak etkileyen

(*) GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Sualtı ve Hiperbarik Tıp Servisi,

Reprint Request : Dr. Hakan AY, GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Sualtı ve Hiperbarik Tıp Servisi,

81010 Kadıköy/İstanbul

Kabul Tarihi : 05.02.2004

risk faktörlerinin tanımlanması ile oluşumu geciktirilmekte veya engellenebilmektedir (1). Diyabetin kronik komplikasyonlarından olan diyabetik ayak gelişimi, morbidite ve mortaliteyi etkilemesi açısından diyabetin kronik komplikasyonları arasında en önemlilerindedir. Diğer komplikasyonlarına göre, etiopatogenezi daha iyi bilinmektedir ve bu faktörlere yönelik koruyucu önlemler ve hastaların eğitilmesi ile kısmen önlenebilmektedir.

İleri ülkelerde, toplumun yaklaşık % 2-5'inde alt ekstremite yaraları bulunmaktadır. Diyabetikler ise, alt ekstremite yaraları açısından riskli grupta bulunurlar. Erişkinlerde, non-travmatik alt ekstremite amputasyonlarının % 50'si diyabetik yara nedeniyle dir (1).

Hiperbarik Oksijen Tedavisi (HBO₂), tüm dünyada yaklaşık 30 yıldan beri birçok hastalığın tedavisinde kullanılan bir tedavi yöntemidir. HBO₂ tedavisi, tamamen kapalı bir ortam olan basınç odasında hastaya; maske, endotrakeal tüp veya özel başlıklar aracılığıyla %100 oksijenin 1 absolute atmosfer basıncından daha yüksek bir basınç altında solutulması ile gerçekleştirilir. HBO₂ tedavisi esnasında, plazmada erimiş oksijen miktarı uygulanan dış basınçla orantılı olarak % 0.3 den % 6 volüme kadar yükselebilmektedir. HBO₂ tedavisi esnasında, alveoller ve arteriel oksijen parsiyel basıncı yine uygulanan basınçla orantılı olarak 2000 mmHg'ye kadar yükselebilmektedir. Oksijenin hem parsiyel basıncının yüksek olması, hem de konsantrasyonunun yüksek olması nedeniyle, tüm vücut dokularında hiperoksijenasyon sağlanır. Artan vücut oksijenasyonu sayesinde, fibroblastların çoğalması ve kollajen sentezi, anjioneogenez ve hipoksik lökositlerin fagositik kapasiteleri artar. Bütün bunlar yara iyileşmesini hızlandırır (2,3).

HBO₂ tedavisi sırasında oluşan vazokonstriksiyon, kapiller kan basıncını düşürerek vasküler permeabilite artışını azaltır. Sonuç olarak, transkapiller sıvı geçişi azalarak ekstrasvasküler sıvı rezorpsiyonu hızlanır, böylece gelişen ödemin gerilemesine neden olur. Bu ise hipoksinin önlenmesine katkı sağlar (2,3).

Çalışmamızda diyabetik yarası olup hiperbarik oksijen tedavisine aldığımız hastaların transkutan oksijen (TcPO₂) ve CO₂ (TcPCO₂) basınçları ile takip ve değerlendirilmesi araştırıldı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, 1997 - 2000 yılları arasında GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Deniz ve Sualtı Hekimliği Servisi Polikliniğine başvuran 50 diyabetik yaralı hasta üzerinde yapılmıştır. Bu hastalardan 30'u, HBO₂ ile tedavi edilmiş diğer 20 hasta, kontrol grubu

olup HBO₂ tedavisi uygulanmadan diğer yöntemlerle tedavi edilmiştir. Hastalara diyabetik ayak tanısı konulduktan sonra HBO₂ tedavisi yönünden değerlendirilmiş, tedaviyi kabul eden hastalar HBO₂ tedavi grubu olarak ayrılmıştır. Kapalı yer fobisi olan ve tedaviye girmeyi kabul etmeyip medikal tedavi almak isteyen hastalar kontrol grubu olarak ayrıldılar. Tüm hastalar çalışma hakkında bilgilendirilip, yazılı onamları alındı.

Tedavi edilmemiş promotoraks tek kesin kontraindikasyon olup, tedaviye almama kriteri olarak kabul edildi. Hastalar basınç odasına girmeden akciğer AP/L grafipleri çekilerek değerlendirildi. Tedavi esnasında oluşabilecek ortakulak barotravması, oksijen toksisitesi gibi komplikasyon oluşumu tedaviyi sonlandırma kriteri olarak kabul edildi.

Tedavi grubundaki hastalarda; başlangıç, 15.seans, 30. seanslarda TcPO₂ ve TcPCO₂ ölçümü yapılmış ve tüm değerler karşılaştırılmıştır. Kontrol grubunda ise, tedavi öncesi ve 1 ay sonraki değerler karşılaştırılmıştır.

Çalışmaya alınan hastaların tedavi sonuçları; iyileşme, minör amputasyon, majör amputasyon ve değişme yok olarak gruplandırılmıştır. Hastaların yara sınıflandırılması Modifiye Wagner sınıflandırmasıyla yapılmıştır. Bu sınıflandırmayı belirleyen iki etken; yara genişliği ve derinliğinin yanı sıra kritik iskemi sınırıdır. Tedavinin başarısını doğrudan etkilemesi nedeniyle bu iki bulgu, sınıflandırmada esas alınmıştır. Bu çalışmaya dahil edilen olguların yaraları, bu tabloya göre II ile IV arasında değerlendirilmiştir.

Çalışmamıza HBO₂ ve kontrol grubu olarak incelenen tüm hastalara ortak tıbbi tedavi uygulanmıştır. Glisemi regülasyonu günlük glukoz kontrolleri ile takip edilmiştir. Periferik damar hastalığı olanlara alt ekstremite renkli doppler USG'si uygulanmış ve tedavi buna göre düzenlenmiştir. Pentoksifilin tedavisi tüm hastalara eritrosit deformabilitesini düzeltmek amacıyla uygulanmıştır. Ayrıca, tüm hastalara Ginkgo glikozidi 9.6 mg 3x1 ve 1000 mg. Askorbik asit verilmiştir.

HBO₂ ve kontrol grubundaki tüm hastalara; tam kan, rutin biyokimya, sedimentasyon, tam idrar ve kültür antibiyogram yapılmış ve antibiyoterapileri buna göre düzenlenmiştir.

Hastaların yara pansumanları günlük olarak kliniğimizde yapılmıştır. Günlük pansumanlarda granülasyon dokusunun sağlıklı ve hızlı gelişiminin yanında, nekrotik ve enfekte dokuların uzaklaştırılması amacıyla debridman uygulanmıştır.

TCPO₂ ölçümü: "Tina" marka transcutan parsiyel oksimetri cihazı ile yapıldı. Ölçüler yara kenarına 3 cm uzaklıkta sağlam cilt üzerinden yapıldı. Transkutanöz PO₂ ölçümünün prensibi, oksijenin permeabl bir hidrofobik membranla kaplı metal bir katot (genellik-

le altın veya platin) vasıtasıyla elektrokimyasal indirgenmesi temeline dayanır.

Tüm istatistiksel değerlendirmeler için SPSS yazılımı kullanıldı (SPSS 11.0 sürümü, SPSS Inc., Chicago, IL.). Tanımlayıcı istatistikler, ortalama \pm standart sapma şeklinde ifade edildi. İstatistiksel analizde, sürekli değişkenler için Friedman analizi, Mann Whitney U ve Wilcoxon signed ranks testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin istatistiksel analizi için ise Ki-kare testi kullanıldı. $P < 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

HBO₂ grubuna, 19 erkek, 11 kadın, kontrol grubuna ise, 14 erkek, 6 kadın hasta alındı. Hastalık süreleri tedavi grubunda 16.1 \pm 3.2 yıl, kontrol grubunda 15.4 \pm 2.7 yıldır. Hastaların yaşları ise, tedavi grubunda 57.4 \pm 8.3 yıl, kontrol grubunda 59.8 \pm 6.7 yıldır. Her iki grup arasında hastalık süresi, yaş ve cinsiyet yönünden istatistiksel olarak fark yoktu ($p > 0.05$).

Her iki grupta risk faktörleri olan, hipertansiyon, obezite, lipid-lipoprotein düzeyleri ve sigara kullanımı, diyabetin kronik komplikasyonları olan nöropati, retinopati, nefropati ve osteomyelit görülme oranları ve yara düzeyleri ve HbA_{1c} düzeyleri açısından anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$), (Tablo-I).

TABLO - I
Çalışmaya Alınan Hastaların Genel Özellikleri
(GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, 1997-2000)

ÖZELLİK	KONTROL (n=20)	HBO ₂ (n=30)	p
Kadın/erkek	6/ 14	11 / 19	> 0.05*
Ortalama yaş (Ort \pm s)	59.8 \pm 6.7	57.4 \pm 8.3	> 0.05**
Ort.hastalık süresi (yıl)	15.4 \pm 2.7	16.1 \pm 3.2	> 0.05**
Hipertansiyon	10	14	> 0.05*
Obezite	12	16	> 0.05*
Sigara	8	11	> 0.05*
Lipid-lipoprot yüksekliği	14	20	> 0.05**
HbA _{1c} (%)	7.8	9.1	> 0.05**

* Ki kare testi ile değerlendirme yapılmıştır.

** Mann - Whitney U testi kullanılmıştır.

Tedavi öncesi HBO₂ ve kontrol grubunun TcPO₂ ve TcPCO₂ değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p > 0.05$), (Tablo-II).

TABLO - II
HBO ve Kontrol Grubunda Tedavi Öncesi TcPO₂ ve TcPCO₂ Değerleri

Gruplar	TcPO ₂ (mmHg)	TcPCO ₂ (mmHg)	P*
HBO	29.9 \pm 23.0	41.1 \pm 17.2	< 0.05
Kontrol	37.2 \pm 22.9	48.0 \pm 24.1	< 0.05

* Mann-Witney U testi ile değerlendirildi

HBO₂ grubunun TcPO₂ ölçümleri tedavi öncesi, 15.seans ve 30. seans olarak herbiri kendi aralarında ikili karşılaştırma yöntemiyle değerlendirildiğinde, artma yönünde anlamlı fark bulundu ($P < 0.05$). HBO₂ grubunun TcPCO₂ ölçümleri tedavi öncesi ve 30. seans karşılaştırma yöntemiyle değerlendirildiğinde, azalma yönünde anlamlı fark bulundu ($P < 0.05$). TcPCO₂'nin tedavi öncesi ile 15.seans karşılaştırmasında anlamlı fark bulunamadı ($P > 0.05$), (Tablo-III).

TABLO - III
HBO Grubunda Tedavi Öncesi, 15. ve 30 Seans TcPO₂ ve TcPCO₂ Değerleri

ÖLÇÜM	Tedavi önce.	15.seans	30.seans	p*
TcPO ₂ (mmHg)	29.9 \pm 23.0	37.0 \pm 22.3	47.1 \pm 20.1	< 0.05
TcPCO ₂ (mmHg)	41.1 \pm 17.2	37.7 \pm 16.4**	32.7 \pm 17.6	<0.05

* Friedman testi ile değerlendirildi.

** p > 0.05

Kontrol grubunda tedavi öncesi ve 1 ay sonraki TcPO₂ ve TcPCO₂ değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p > 0.05$), (Tablo-IV).

TABLO - IV
Kontrol Grubunda, İlk ve Bir Ay Sonraki Sonuçların Değerlendirilmesi

ÖLÇÜM	Tedavi öncesi	1 ay sonra	P*
TcPO ₂ (mmHg)	37.2 \pm 22.9	40,2 \pm 23.1	> 0.05
TcPCO ₂ (mmHg)	48.0 \pm 24.1	45.5 \pm 23.8	> 0.05

* Wilcoxon signed rank testi ile değerlendirildi.

Çalışma sonrasında gruplar klinik değerlendirilmelerine göre değerlendirilmiş, ve HBO₂ tedavisi alan grupta iyileşme ve major amputasyonların azalmasıyla olumlu yönde belirgin fark görülmüştür ($P < 0.05$) (Tablo-V).

TABLO - V
Çalışmaya Alınan Hastalarda Tedavi Sonuçlarının
Karşılaştırılması (GATA Haydarpaşa Eğitim
Hastanesi, 1997-2000)

SONUÇLAR	Tedavi Grubu (n=30)	Kontrol Grubu (n=20)	p
İyileşme	19 (%63,4)	2 (%10.0)	< 0.05
Minör Amputasyon	6 (%20.0)	6 (%30.0)	> 0.05
Majör Amputasyon	3 (%10.0)	8 (%40.0)	< 0.05
Değişiklik Yok	2 (%6.6)	4 (%20.0)	< 0.05

* Mann-Witney U testi ile değerlendirildi.

TARTIŞMA

Doku oksijenasyonu; diabetik gangrenler, kronik venöz ülserler, ciddi crush sendromları ve periferik arter hastalıklarından etkilenen hastalarda tedavi seçiminde saptayıcı faktör olarak özellikle dikkate alınabilir. Mathieu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, TcPO₂'nin ölçümünün prognostik olarak kullanılabilirliği görülmüştür (4).

Hunt ve Niinikoski, yara iyileşmesinin oksijene bağlı bir proses olduğunu hayvan deneylerinde TcPO₂ çalışmaları ile göstermişlerdir (5). Sheffield, ilk olarak kronik doku hipoksisinin HBO₂ ile düzelebileceğini göstermiştir (6). Diyabetik ayak etiolojisinde rol alan iskemi, HBO₂ tedavisi ile düzeltilebilmektedir. HBO₂ tedavisi sırasında yapılan TcPO₂ ölçümlerinde, hipoksik olan yara bölgesinde oksijen seviyesi 500 mmHg'ya kadar çıkmaktadır. Balin yara iyileşmesinin hipoksik şartlarda (pO₂ : 5-8 mmHg) durduğunu ve hipoksinin düzeltilmesi ile (pO₂ : 130 mmHg) yeniden başladığını göstermiştir (7). Neovaskularizasyon için gerekli olan hipoksi ise, HBO₂ tedavisi sonrasında oluşan göreceli hipoksi ile sağlanır. HBO₂ tedavisi ile oluşturulan oksijen gradienti, fibroblast proliferasyonu ve kollajen üretimini artırarak yara iyileşmesi için gerekli olan yeni damar oluşumunu sağlar.

1993-1995 yılları arasında Faglia, Oriani ve Favales 68 hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada; 35 hastaya HBO₂ uygulamış, 33 hasta ise kontrol grubu olarak alınmıştır. Tedavi grubundan 3 hastaya (ikisi dizüstü, biri dizaltı) ; kontrol grubundan 11 hastaya (dördü diz üstü, yedisi diz altı) majör amputasyon uygulanmıştır (p<0.05). Hastaların ayak dorsalden yapılan transkütanöz oksijen ölçümleri de anlamlı şekilde artmıştı (8).

Oriani ve arkadaşlarının bir başka diyabetik ayak serisinde 1983-1987 seneleri arasında, 62'si HBO₂ grubu, 18'i kontrol grubu olmak üzere 80 hasta tedavi edilmiştir. Bu çalışmanın sonuçları da; HBO₂ grubunda 59 iyileşme, 3 (%4.8) amputasyon, kontrol grubunda ise 12 iyileşme, 6 (% 33.3) amputasyon olarak bilinmektedir(9).

Oriani ve arkadaşlarının 1990-93 yılları arasındaki hasta serilerinde ise 54 hasta, HBO₂ ve 61 hasta kontrol grubu olarak toplam 115 hasta sunulmuştur. HBO₂ grubunda 47 hasta iyileşmiş, 7 (%12.9) hastaya amputasyon uygulanmıştır. Kontrol grubunda amputasyon geçiren hasta sayısı 20 dir. (%32.7) (9)

Baroni ve arkadaşlarının 26'sı HBO₂ ve 20'si kontrol grubu olan hasta serisinde; tedavi edilenlerde 24 iyileşme 2 amputasyon, kontrol grubunda ise 2 iyileşme 8 amputasyon ve 10 hastada değişiklik saptanmamıştır (10).

Bizim çalışmamızda, HBO₂ grubunda yapılan TcPO₂ ölçümlerinde, genel olarak tüm hastalarda anlamlı bir yükselme gözlenmiştir. Kontrol grubunda ise, başlangıç değerleri ile 1 ay sonraki TcPO₂ değerleri karşılaştırıldığında anlamlı bir fark gözlenmemiştir (Tablo-IV).

TcPCO₂ ölçüm sonuçları değerlendirildiğinde, HBO₂ grubunda tedavi öncesi ile 15.seans arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Tedavi öncesi ile 30.seans ve 15.seans ile 30.seans TcPCO₂ değerleri karşılaştırıldığında anlamlı bir düşüş görülmüştür.

Bu çalışmada, TcPO₂ ve TcPCO₂ ölçümlerinden diyabete bağlı yara riski taşıyan hastaların taranmasında ve erken önlem alınma konusunda yararlanılabileceği gösterilmiştir. Diyabet yaşı ilerli ve riskli hastalarda, periyodik TcPO₂ ve TcPCO₂ ölçümleri yapılarak, henüz yara açılmamış; fakat iskemik ayaklarda profilaktik HBO₂ tedavisi yapılarak, alt ekstremitede neovaskularizasyon sağlanabilir. Bunun sonucu, potansiyel yara oluşumu engellenebilir. Diyabetik yarası olan hastalarda, diğer tedavilerle birlikte, hiperbarik oksijen tedavisi uygulanması tedavi etkinliğini anlamlı bir şekilde artırmakta ve amputasyon oranını azaltmaktadır (Tablo-V).

Diyabete ve periferik damar bozukluğu olan hastalarda, risk faktörlerinin kontrol altına alınması ve hastaların eğitimi oluşan bir yarayı tedavi etmekten daha kolay ve ucuzdur. Yara tedavisinde, alternatifler halen araştırılmaya devam etmektedir. Hiperbarik oksijen tedavisinin, diğer tedavi yöntemleriyle beraber uygulanmasının hastalığın seyrini objektif olarak etkilediği aşıkardır. Hiperbarik oksijen tedavisi esnasında, transkütanöz oksimetri ölçümü kullanılması, tedavi kalitesinin kontrolü ve tüm hastaların prognozunun takibi için geçerli bir metot olarak görünmektedir.

KAYNAKLAR

1. Levin, M.E.: *Pathogenesis and management of diabetic foot*. Eds: Levin, M.E., Bowker, J.H.: *Diabetic Foot, 5th ed, St.Louis, Mosby Year Book Inc, 1993, p. 17-60.*

2. Jain, K.K.: *Physical, physiological, and biochemical aspects of hyperbaric oxygenation*. Eds: Jain, K.K., Neubauer, R., Correa, J.G., Camporesi, E.M. *Textbook of Hyperbaric Medicine, Second edition*, Seattle, Toronto, Bern, Göttingen, Hogrefe & Huber publishers, 1996, p. 11-26.
3. Oriani, G., Michael, M., Marroni, A., Longoni, C.: *Physiology and physiopathology of hyperbaric oxygen*. Eds: Oriani, G., Marroni, A., Wattel, F. *Handbook on Hyperbaric Medicine*.: Milano, Springer - Verlag, 1996, p. 1-34.
4. Mathieu, D., Wattel, F.: *Posttraumatic limb ischemia: prediction of final outcome by tcO₂ measurements by HBO₂*. *J Trauma* 30: 307-314, 1990.
5. Hunt, T.K., Niinikoski, J., Zederfeldt, B.H., Silver, I.: *Oxygen in Wound Healing Enhancement: Cellular effect of oxygen*, Eds: Davis, J.C., Hunt, T.K., *Hyperbaric oxygen therapy*, Maryland, Undersea Medical Society Inc, 1977, p. 111-122.
6. Sheffield, P.J., Workman, W.T. *Transcutaneous tissue monitoring in patients undergoing HBO₂*. Ed. Huch, R., *Continuous t.c. blood gas monitoring*, Newyork, 1983, p. 655-660.
7. Balin, A.K., Fisher, A.J., Carter, D.M. *Oxygen modulates growth of human cells at physiologic partial pressures*. *J Exp Med*. Jul 1;160(1):152-66, 1984.
8. Faglia, E., Favales, F., Aldeghi, A., Calia, P., Quarantiello, A., Oriani, G., Michael, M., Campagnoli, P., Morabito, A. *Adjunctive systemic hyperbaric oxygen therapy in treatment of severe prevalently ischemic diabetic foot ulcer. A randomized study*. *Diabetes Care*. Dec;19 (12) : 1338-43, 1996.
9. Faglia, E., Favales, F., Oriani, G., Michael, M. *Hyperbaric Oxygen therapy in diabetic foot ulcer and gangrene*. Eds. Oriani, G., Michael, M., Marroni, A., *Handbook on Hyperbaric Medicine*, Milano, Springer - Verlag,, 1996, p. 542,568,.
10. Baroni, G., Porro, T., Faglia, E., Pizzi, G., Mastropasqua, A., Oriani, G., Favales, F. *Hyperbaric Oxygen in Diabetic Gangrene Treatment*. *Diabetes Care* 10 (1): 81-86, 1987.