

**HRVATSKA AKADEMIJA ZNANOSTI I UMJETNOSTI**

**Zavod za biomedicinske znanosti u Rijeci**

**KLINIČKI BOLNIČKI CENTAR RIJEKA**

**Zavod za podvodnu i hiperbaričnu medicinu**

**MEDICINSKI FAKULTET SVEUČILIŠTA U RIJECI**

**HRVATSKI LIJEČNIČKI ZBOR – podružnica Rijeka**

**35. simpozij**

# **HIPERBARIČNA OKSIKOGENOTERAPIJA I UPALNE BOLESTI CRIJEVA**



**3. listopada 2019.**

**10,00 sati**

**Sveučilišni kampus, Sveučilišni Odjeli, Dvorana O-030,  
Radmile Matejčić 2, Rijeka**

### ***Organizatori***

HRVATSKA AKADEMIJA ZNANOSTI I UMJETNOSTI  
Zavod za biomedicinske znanosti u Rijeci  
KLINIČKI BOLNIČKI CENTAR RIJEKA  
Zavod za podvodnu i hiperbaričnu medicinu  
MEDICINSKI FAKULTET SVEUČILIŠTA U RIJECI  
HRVATSKI LIJEČNIČKI ZBOR – podružnica Rijeka

### ***Znanstveni odbor***

**Daniel Rukavina, predsjednik**  
Davor Štimac, Gerardo Bosco, Folke Lind

### ***Organizacijski odbor***

**Davor Štimac, predsjednik**  
Igor Barković, Mario Franolić, Boris Reinić

***Registracija: 9,00 – 10,00 h***

Ulaz je slobodan, a sudionici koji žele potvrđnicu HLK o sudjelovanju trebaju se registrirati. Sudjelovanje na simpoziju vrednovat će se prema Pravilniku Hrvatske liječničke komore.

Osvježenje tijekom stanke i ručak bez naknade.

Parkiranje je besplatno i osigurano u garaži Studentskog centra Rijeka, Radmile Matejčić 5.

### **Informacije**

Željana Mikovčić, Zavod za biomedicinske znanosti u Rijeci  
Radmile Matejčić 2, Rijeka  
tel. 051 584 826, e-pošta: rimed@hazu.hr

**PROGRAM  
OTVORENJE  
(10,00– 10,30)**

***Uvodno slovo***

**Akademik Daniel Rukavina**, voditelj Zavoda za biomedicinske znanosti u Rijeci, Hrvatska akademija znanosti i umjetnosti, Rijeka

***Riječ organizatora***

**Prof. dr. sc. Davor Štimac**, ravnatelj Kliničkog bolničkog centra u Rijeci, Rijeka

***Pozdravi uzvanika***

**Prof. dr. sc. Tomislav Rukavina**, dekan Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Rijeci, Rijeka

**10,30 – 11,30 h**

**I. UPALNE BOLESTI CRIJEVA**

**Predsjedaju: Davor Štimac i Brankica Mijandrušić-Sinčić**

**Prof. dr. sc. Davor Štimac**, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci i KBC Rijeka, Rijeka

**Noviji pristupi liječenju upalnih bolesti crijeva**

**Prof. dr.sc. Brankica Mijandrušić-Sinčić**, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci i KBC Rijeka, Rijeka

**Crohnova bolest: patogeneza, klinička slika i komplikacije**

**Stanka za kavu: 11,30 – 11,45**

**11,45 – 13,15 h**

**II. HIPERBARIČNA OKSIGENOTERAPIJA**

**Predsjedaju: Gerardo Bosco i Mario Franolić**

**Gerardo Bosco**, M.D., PhD, Professor, University of Padova, Padova, Italy  
**Inflammation and Hyperebaric Oxygen: Ischemia/Reperfusion Injuries Model**

**Folke Lind**, MD, PhD, FUHM, Assistant Professor, Karolinska Institute, Stockholm, Sweden

**Hyperebaric Oxygen Treatment of Central Nervous System Infections**

**Hrvoje Stipančević**, dr.med., Zavod za pomorsku medicinu Split, Split  
**Mehanizmi učinka hiperbarične oksigenoterapije na upalnu bolest crijeva**

**Stanka za ručak: 13,15 – 14,00**

**14,00 – 16,00 h**

### **III. HIPERBARIČNA OKSIGENOTERAPIJA – KLINIČKA ISKUSTVA**

**Predsjedaju: Igor Barković i Boris Reinić**

**Mario Franolić**, dr.med, KBC Rijeka, Rijeka  
**Hiperbarična oksigenoterapija u upalnim bolestima crijeva – Hrvatska iskustva**

**Dr. sc. Igor Barković**, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci i KBC Rijeka, Rijeka  
**Upalne bolesti crijeva i Hiperbarična oksigenoterapija - medicina bazirana na činjenicama i buduća istraživanja**

**Gerardo Bosco**, M.D., PhD, Professor, University of Padova, Padova, Italy  
**Avascular Osteonecrosis and Hyperbaric Oxygen Therapy**

**Folke Lind**, MD, PhD, Assistant Professor, Karolinska Institute, Stockholm, Sweden  
**Hyperbaric Oxygen Treatment of Acute Necrotizing Soft Tissue Infections**

**16,00 – 16,40 h**

### **IV. TEHNIČKI ASPEKTI HIPERBARIČNE OKSIGENOTERAPIJE**

**Predsjedaju: Emanuela Marcucci i Mario Dugonjić**

**Emanuela Marcucci**, mag.med.tech., KBC Rijeka, Rijeka  
**Priprema pacijenta za hiperbaričnu oksigenoterapiju**

**Mario Dugonjić**, mag.nutr.clin., KBC Rijeka, Rijeka  
**Sigurnost u Hiperbaričnoj komori**

**16,40 – 17,00 h**

### **V. OPĆA RASPRAVA I ZAVRŠNA RIJEČ ORGANIZATORA**

**Predsjedaju: Davor Štimac**

## Noviji pristupi liječenju upalnih bolesti crijeva

**Davor Štimac<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup> Klinički bolnički centar Rijeka, Rijeka

<sup>2</sup> Medicinski fakultt Sveučilišta u Rijeci, Rijeka

Pristup liječenju upalnih bolesti crijeva revolucionarno se promijenio pojavom biološke terapije, odnosno prvog lijeka iz te skupine pod nazivom infliksimab. Do tada, a što znači do pred samo petnaestak godina terapijska piramida sastojala se od dijetetskih mjera, antibiotika, mesalazina i imunosupresiva, a velik je postotak bolesnika završavao na operativnim zahvatima koji su kod teških formi ulceroznog kolitisa bivali svodeni na totalne kolektomije, a kod Crohnove bolesti na opetovane operacije pojedinih segmenata tankog i debelog crijeva.

Biološka terapija promijenila je liječenje ovih bolesti i postala terapija izbora kod umjereno teških i teških formi upalnih bolesti crijeva. Blokadom anti TNF $\alpha$  receptora postiže se učinak kojim kod bolesnika s umjereno teškim i teškim formama upalnih bolesti crijeva možemo smanjiti simptome i endoskopski vidljive promjene na crijevima ili bolest dovesti u stanje potpune remisije. Mnogi bolesnici dobivaju kontinuirano terapiju prema zadanim protokolima. Nakon infliksimaba na tržištu se pojavljuje adalimumab, a potom i niz drugih pripravka koji optimiziraju liječenje u pojedinim skupinama i podskupinama bolesnika otvarajući horizonte tzv personaliziranoj medicini. Mehanizmi se zasnivaju blokadama različitih upalnih mehanizama pa se danas upotrebljavaju ne samo inhibitori TNF $\alpha$ , već i lijekovi koji se temelje na integrinskim, JAK i drugim mehanizmima. Osim toga terapija se sve više odmiče od po pacijenta zahtjevnije intravenske preko subkutane do terapije tabletama, a isto tako originatori se zamjenjuju tzv biosličnim lijekovima koji terapiju čine jeftinijom i dostupnijom, pa samim time i sve rasprostranjenijom i pristupačnom bolesnicima u ranoj fazi liječenja neposredno po postavljanju dijagnoze.

Unatoč desetinama molekula koje se ispituju u kliničkim istraživanjima, još uvijek trećina bolesnika ne reagira na niti jedan oblik biološke terapije što ostavlja prostora za alternativne metode liječenja ovih bolesnika, a prije odlučivanja za kirurški zahvat. Tu se nalazi i prostor za liječenje hiperbaričnom medicinom i postoje određene znanstvene spoznaje koje dio pacijenata usmjeravaju ka ovoj terapiji. Uz hiperbaričnu medicinu i fekalna transplantacija se pojavljuje kao mogućnost liječenja bolesnika rezistentnih na biološku terapiju. I jedan i drugi oblik liječenja nisu prisutni u algoritamskim piramidama liječenja, ali svakako predstavljaju opciju za pacijente i liječnike prije ireverzibilnih kirurških zahvata.

## Crohnova bolest: patogeneza, klinička slika i komplikacije

**Brankica Mijandrušić Sinčić<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup> Klinički bolnički centar Rijeka, Rijeka

<sup>2</sup> Medicinski fakultt Sveučilišta u Rijeci, Rijeka

Prvi opis Crohnove bolesti (CB) objavljen je 1932. godine i otada raste njezina pojavnost, ponaosob u visokorazvijenim, industrijaliziranim zemljama svijeta. Bolest zahvaća podjednako oba spola, a najčešće se javlja u dobi od 20.-30. godine života. Upala je transmuralna, najčešće je prisutna u završnom dijelu tankoga crijeva, ali može za-

hvatiti bilo koji dio probavnog sustava. Često su prisutne i vancrijevne manifestacije bolesti. S obzirom da etiologija bolesti nije u potpunosti razjašnjena, terapija je za sada simptomatska.

Danas se smatra da u patogenezi bolesti sudjeluje genetska predispozicija, crijevni imunosni odgovor i mikroflora. Ova tri glavna faktora su pod utjecajem čimbenika okoliša, tzv. eksposoma. Zahvaljujući GWASs istraživanjima (od engl. *genome-wide association studies*) danas je poznato 30 lokusa koji su specifični za CB. Najznačajniji su NOD2 gen i polimorfizam gena autofagije (ATG16L1, IRGM i LRRK2). Uloga hipoksije te disfunkcija endoplazmatskog retikuluma u autofagiji predmet je recentnih istraživanja. Nadalje, čini se da IL-23 ima ključnu ulogu u urođenom i T stanicama-ovisnom imunosnom odgovoru. IL-23R signaling dovodi do Th17 odgovora, smanjuje diferencijaciju regulatornih stanica i produkciju protuupalnog IL-10. Recentna istraživanja crijevne mikroflora su dokazala da u oboljelih od CB postoji tzv. disbioza: sastav i raznolikost crijevnih bakterija se razlikuje u odnosu na zdravu populaciju. Determiniranje „*high risk*“ soja predstavlja cilj u istraživanjima CB. Nadalje, čimbenici okoliša su uzročnici disbioze u CB. Povezanost hrane i pojave CB je ekstenzivno istraživana te je uočeno da je prozapadnjački način života s velikim udjelom „brze hrane“, velike količine slatke hrane, s malo vlakana, povezan s visokom incidencijom CB. Manjak vitamina D je vrlo čest u novootkrivenih bolesnika s CB, a čini se da D vitamin može imati ulogu u patogenezi bolesti, no mehanizam nije poznat. Najčešće istraživani lijekovi povezani s CB su nesteroidni, protuupalni lijekovi (NSAID), oralni kontraceptivi i antibiotici. Pušenje dokazano povećava rizik za CB, a rezultati studija koji su ispitali tzv. teoriju „pretjerane higijene“ su oprečni i za sada nemamo potvrdu ove hipoteze. Tonzilektomija je povezana s CB, a dugotrajno dojenje ima protektivan učinak u CB. Klinička slika CB bolesti posljedica je transmuralne upale, a njezini najčešći znakovi su bol, gubitak tjelesne težine i kronični proljevi. Nadalje mogu biti prisutni simptomi sistemske bolesti: slabost, gubitak apetita i povišena tjelesna temperatura. Razlikujemo tri osnovna fenotipa bolesti i to: intraluminalna bolest, stenozirajući i penetrirajući (fistulirajući) fenotip bolest. U kliničkoj je uporabi Monteralska klasifikacija CB koja uključuje dob kod početka bolesti, lokalizaciju, fenotip i podatak o prisustvu perianalne bolesti. Kliničku aktivnost bolesti određujemo *Crohn's Disease Activity Indexom* (CDAI), a za određivanje endoskopske težine bolesti najčešće se upotrebljava *Simplex Endoscopic Score of Crohn's Disease* (SES-CD). Aktivnost bolesti može biti blaga, srednje teška i teška (klinički i endoskopski). Vancrijevne manifestacije bolesti se javljaju u oko polovine bolesnika s CB, a mogu i prethoditi pojavi crijevne bolesti. Najčešće zahvaćaju zglobove (periferne i aksijalne artroaptije), kožu, oči i jetru. Pojavnost se povećava s dužinom trajanja bolesti i češća je kod zahvaćenosti debelog crijeva. Najteže crijevne komplikacije su fistule i apscesi, krvarenja i perforacije, dok su najčešće vancrijevne komplikacije anemija, malapsorpcija hranjivih tvari, osteoporoza, periferna neuropatija, žučni i bubrežni kamenci. Sve navedeno otvara široke mogućnosti u daljnjem izučavanju potencijalnog etiološkog liječenja ove bolesti.



# Inflammation and Hyperbaric Oxygen: Ischemia/Reperfusion Injuries Model

**Gerardo Bosco**

University of Padova, Padova, Italy

Hyperbaric Oxygen (HBO) has been described as the pharmacological treatment with the aim to treat specific clinical condition, and its developing as a valuable complement both in diving medicine (Bosco, 2010) as well as for ischemic or inflammatory situations. A possible mechanism of HBO mediating beneficial effects has been described as attenuation of the production of pro-inflammatory cytokines in response to an inflammatory stimulus such as surgery and modulation of the immune response. Irrespective of the cause of injury, inflammatory cytokines released after the primary event trigger leukocyte activation and free radical release, causing secondary damage and extension of injury. Thus, modulating inflammatory molecules has the potential benefit of limiting leukocyte-mediated extension of injury. Many studies demonstrated a protective mechanism of HBO in soft tissue, osteomuscular system and recently in the injured brain, heart, or liver. Previous data by Yang and colleagues on animals demonstrated that HBO inhibits TNF- $\alpha$  production during intestinal, brain and muscle ischemia-reperfusion and it has a beneficial effect, mediated by decreased production of IL-6, IL-1 $\beta$ , dopamine and lactate (Bosco, 2007; Yang, 2001;2006;2010). Studies on animals showed that HBO can protect the brain from ischemia-reperfusion injury and that Sirt1 is a potential molecular target for therapeutic approaches (Ding, 2017). In man, HBO induces endogenous cardioprotection subsequent to ischemic reperfusion injury (Allen, 2014). Additionally, clinical HBO showed effects before surgery. A single preoperative hyperbaric oxygen treatment on the day before surgery may reduce the complication rate in pancreatic resection (Bosco, 2014). In liver surgery, studies demonstrated to increase the number of new cells and the density of microcirculation in the regenerating liver after HBO-PC (Theodoraki, 2011). Furthermore, hyperbaric oxygen preconditioning improves postoperative dysfunctions by reducing oxidant stress and inflammation (Gao, 2017). A recent experimental paper has identified an important mechanism involved in triggering the beneficial effect of HBO, as the intracellular induction of heme-oxygenase-1 in hepatic IR injury. Moreover, in dive medicine HBO reduced bubble formation and platelets activation; HBO might enhance lymphocyte antioxidant activity and reduce reactive oxygen species levels. (Bosco, 2010; Morabito, 2011). Whether the various HBO protocol contributes to the different results should be investigated in further studies and applied to diverse surgical procedures, especially major surgeries leading to postoperative ICU admission. Therefore, HBO is an encouraging and feasible therapeutic strategy for protecting organs from the subsequent lethal stimulus.

## References

1. Ding P, Ren D, He S, He M, et al (2017). Sirt1 mediates improvement in cognitive defects induced by focal cerebral ischemia following hyperbaric oxygen preconditioning in rats. *Physiological research*, 66(6).
2. Yang ZJ, Bosco G, Montante A, Ou XL and Camporesi EM (2001) Hyperbaric O<sub>2</sub> reduces intestinal ischemia-reperfusion-induced TNF- $\alpha$  production and lung neutrophil sequestration. *Eur J Appl Physiol* 85: 96-103

3. Yang Z, Nandi J, Wang G, Bosco G, et al. (2006) Hyperbaric Oxygenation ameliorates indomethacin-induced enteropathy in rats by modulating TNF-a and IL-1 b production. *Dig Dis Sci* 34(1-2):70-6.
4. Bosco G, Zj Yang, J Nandi, Jp Wang, et al. (2007) Effects of hyperbaric oxygen on glucose, lactate, glycerol and antioxidant enzymes in the skeletal muscle of rats during ischemia and reperfusion. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 34, 70-76.
5. Yang Zj, Bosco G, Xie Y, Chen Y, Camporesi EM. (2010) Hyperbaric oxygenation alleviates MCAO-induced brain injury and reduces hydroxyl radical formation and glutamate release. *Eur J Appl Physiol*. Feb;108(3):513-22.
6. Bosco G, Yang Zj, Di Tano G, Camporesi EM, et al. (2010) Effect of in-water versus normobaric oxygen pre-breathing on decompression-induced bubble formation and platelet activation. *J Appl Physiol*. May;108(5):1077-83.
7. Morabito C, Bosco G, Pilla R, Corona C, et al. (2011) Effect of pre-breathing oxygen at different depth on oxydative status and calcium concentration in lymphocytes of scuba divers. *Acta Physiol (Oxf)*. May;202(1):69-78.
8. Bosco G, Casarotto A, Nasole E, Camporesi E, et al. (2014). Preconditioning with hyperbaric oxygen in pancreaticoduodenectomy: a randomized double-blind pilot study. *Anticancer research*, 34(6), 2899-2906.
9. Theodoraki K, Tympa A, Karmanioliou I, Tsaroucha A, et al. (2011). Ischemia/reperfusion injury in liver resection: a review of preconditioning methods. *Surgery Today*, 41(5), 620.
10. Gao Z. X, Rao J, & Li Y. H. (2017). Hyperbaric oxygen preconditioning improves postoperative cognitive dysfunction by reducing oxidant stress and inflammation. *Neural regeneration research*, 12(2), 329.
11. Allen M, Golembe E, Gorenstein S, Butler G. Protective effects of hyperbaric oxygen therapy (HBO2) in cardiac care-A proposal to conduct a study into the effects of hyperbaric pre-conditioning in elective coronary artery bypass graft surgery (CABG) *Undersea Hyperb Med*. 2014;42:107-114.

## **Hyperbaric Oxygen Treatment of Central Nervous System Infections**

**Folke Lind<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup>Karolinska University hospital, Stockholm, Sweden

<sup>2</sup>Karolinska Institute, Stockholm, Sweden

Central nervous system infections often entail long-term antibiotic therapy, additional surgery, patient misery and high health care costs. Relapses are frequent. Hyperbaric oxygenation treatment (HBOT) is safe and has a role to play in the neurosurgical armamentarium in selected acute or refractory cranial and spinal infections. In conventional craniotomy the neurosurgeon opens the skull, creating a large opening to access the brain. The non-vascularized cranial bone flap and other ischemic or otherwise compromised tissues can become infected and turn into a problem **osteitis**. Infection of implanted hardware is a particular serious complication often causing surgical replace-



ment or removal of the device with loss of treatment benefit for the patient. **Cerebral abscess** is initiated by local or remote infection spreading to the brain (spontaneous) or as a complication to trauma or previous brain surgery. **Epidural abscess** and **subdural empyema** are also serious hypoxic cranial and spinal infections that result in significant morbidity and mortality.

These bacterial and fungal **biofilm-associated infections** are extremely difficult to treat (refractory infections) as the body's repair and microbial defense systems are impaired. By biofilm formation bacteria and fungus can hibernate safely in a self-made hypoxic/anoxic environment where leukocytes and macrophages are not fully functional. Antibiotics has sub-optimal efficacy in biofilm and ischemic, hypoxic, acidotic tissues and all repair mechanisms are also O<sub>2</sub> dependent.

Hyperbaric oxygenation of ischemic infected tissues and biofilm improves microbial killing by white blood cells and antibiotics and helps remove biofilm and necrotic tissues by other O<sub>2</sub> dependent cells e.g. macrophages. Anti-inflammatory effects gives an edema reduction. Daily HBOT treatments gives stem cell mobilization and angiogenesis which helps repair microcirculation and tissue oxygenation long-term. Bone remodeling and tissue repair is also O<sub>2</sub> dependent with possible complete resolution of infection. HBOT improves functional outcome and reduce the need for reoperation to obtain resolution of brain abscesses. HBOT can be used in postoperative cranial and spinal infections without standard surgical removal of infected bone-/ acrylic flap or foreign material.

## References

1. Larsson A, Engström M, Uusijärvi J, Kihlström L, Lind F, Mathiesen T. Hyperbaric oxygen treatment of postoperative neurosurgical infections. *Neurosurgery* 2002;50:287-296
2. Larsson A, Uusijärvi J, Gustavsson B, Lind F, Saraste H. Hyperbaric Oxygen (HBO) in the treatment of postoperative infections in paediatric patients with neuromuscular spine deformity. *European Spine Journal*, 2011;20:2217-22
3. Bartek J, Jakola A, Skyrman S, Förander P, Alpkvist P, Schechtmann G, Glimåker M, Larsson A, Lind F, Mathiesen T. Hyperbaric oxygen therapy in spontaneous brain abscess patients; a population-based comparative cohort study. *Acta Neurochir.* 2016;158:1259-67
4. Bartek J, Skyrman S, Nekludov M, Mathiesen T, Lind F, Schechtmann G. Hyperbaric Oxygen Therapy as adjuvant treatment for hardware-related infections in neuromodulation. *Stereotactic and Functional Neurosurgery.* 2018;96:100-107

## Mehanizmi učinka hiperbarične oksigenoterapije na upalnu bolest crijeva

**Hrvoje Stipančević**

Zavod za pomorsku medicinu Split, Split

Uzrok upalne bolesti crijeva (UBC) je nepoznat i uzročno liječenje ne postoji. Opažanja prikupljena praćenjem bolesnika i znanstvenim istraživanjima rezultirala su različitim teorijama patogeneze i patofiziologije ovog entiteta koje su bile podloga terapij-

skim intervencijama usmjerenim na ublažavanje tegoba, sprječavanje komplikacija i ostvarenje remisije. Povijesno je UBC bila pretežito kirurška dijagnoza, a napretkom endoskopske i vizualizirajuće dijagnostike proces se otkriva u ranim stadijima i liječi kao internistički entitet.

Početak primjene HBOT u liječenju UBC kod nas se povezuje s liječenjem postoperacijskog paralitičkog ileusa. Svi bolesnici s povećanim rizikom postoperacijskog ileusa rutinski su podvrgavani seansama HBOT prije i nakon zahvata. Među ovim bolesnicima je katkad tijekom operacije postavljena dijagnoza UBC, a postoperacijska primjena HBOT je u toj skupini bolesnika koincidirala s bržim oporavkom, produženim remisijama i blažim egzacerbacijama koje su bolje reagirale na standardno farmakološko liječenje. Uvedena je i praksa periodične serije HBOT (jednom godišnje 10-15 seansi) asimptomatskim bolesnicima s ciljem održavanja remisije. Blagotvoran učinak HBOT je tumačen korekcijom hipoperfuzijske hipoksije ograničenih dijelova probavne cijevi i sprječavanjem ili ublažavanjem reperfuzijske ozljede koja uslijedi nakon oporavka mezenterijalnog krvotoka.

Današnje spoznaje terminom UBC objedinjuju cijelu paletu kliničkih prezentacija s poremećajima ravnoteže crijevne imunološke homeostaze, bakterijske mikroflore i različitih vanjskih čimbenika te genski uvjetovanim specifičnostima bolesnika i samobnavljajućom i napredujućom upalnom reakcijom. Uzročno-posljedična povezanost tih poremećaja nije jasna. Ciljanom supresijom pojedinih čimbenika upalnog procesa često je moguće prekinuti ili ometati dijelove upalnog procese koji se odvijaju u začaranim krugovima i tako ublažiti simptome i spriječiti komplikacije. Međutim, kontinuirano uzimanje lijekova sa sistemskim učinkom uzrokuje i neželjene posljedice. Kronično napredujuća narav bolesti smanjuje učinkovitost tih lijekova, a učestalost nuspojava i toksičnih učinaka se povećava. U tom kontekstu postoje pojedinačna, ali brojna, dokumentirana opažanja da uvođenje HBOT kod nekih bolesnika omogućuje snižavanje doza protuupalnih lijekova. Postoje dokazi protuupalnog učinka HBOT koji se očituje sniženjem titra pojedinih specifičnih biljega upalnog procesa. Taj se učinak tumači korekcijom lokalne hipoksije budući je relativna parcijalna hipoksija snažan pokretač upalnog procesa. Moguć je i učinak na endogeni ugljični monoksid (CO) koji nastaje metaboličkom razgradnjom hema i suprimira proizvodnju i djelovanje nekih čimbenika upalnog procesa. Lokalno nastale molekule CO, međutim iz tkiva zahvaćenog upalnim procesom preuzima reducirani hemoglobin i odnosi ga prema plućima. U uvjetima tkivne hiperoksije tijekom HBOT to kompetitivno preuzimanje CO iz tkiva zahvaćenih upalnim procesom se usporava i protuupalni učinak CO se duže i snažnije očituje. U nekoliko životinjskih modela UBC je tijekom i nakon HBOT zabilježeno mobiliziranje matičnih stanica u krvotok, koje se ugrađuju u upalnim procesom oštećena tkiva probavne cijevi i dovode do reparacije i ubrzanog oporavka. Međutim, svi bolesnici ne reagiraju na HBOT. Daljnja istraživanja želimo usmjeriti na kliničke i laboratorijske prediktore učinka HBOT radi kvalitetnije selekcije bolesnika u budućnosti.

**Ključne riječi:** Upalna bolest crijeva, hiperbarična oksigenoterapija, upala, ugljični monoksid

## **Hiperbarična oksigenoterapija u upalnim bolestima crijeva – Hrvatska iskustva**

**Mario Franolić**

Klinički bolnički centar Rijeka, Rijeka

Liječenje hiperbaričnim kisikom (hbO<sub>2</sub>) - hiperbarična oksigenoterapija (HBOT) je znanstveno dobro utemeljena metoda pri kojoj se povećanjem parcijalnog tlaka kisika (pO<sub>2</sub>) u krvi postižu brojni pozitivni učinci na organizam u cjelini. To se postiže udisanjem 100% kisika tijekom boravka u hiperbaričnoj komori na povišenom tlaku okoline pri čemu se, po principima objašnjenim Henry-jevim i Dalton-ovim zakonima u fizici, otapa velika količina kisika u plazmi. Desetljećima se empirijski i znanstveno dolazi do spoznaja o načinima i mehanizmima djelovanja hiperbaričnog kisika. Među njima su i antiedematozno djelovanje, antimikrobni učinak (baktericidni i bakteriostat-ski), imunomodulatorni, poželjna neoangiogeneza kod ishemijom afektiranih tkiva, reparacija tkiva poticanjem cijeljenja rana i dr. Na osnovu tih saznanja ekipa splitskih stručnjaka (kirurga, gastroenterologa, hiperbaričara) je uradila malu studiju kojom su potvrdili benefite primjene HBOT kod upalnih bolesti crijeva (IBD). Tako je Hrvatska postala jedna od prvih zemalja u svijetu koja je u službenu listu indikacija za HBOT uvrstila i Crohn-ovu bolest, Hrvatskog društva za podvodnu i hiperbaričnu medicinu. Dosta godina nakon toga, 2008., uvrštenjem liječenja hiperbaričnim kisikom u "Plavu knjigu" službeno prihvaćenih medicinskih metoda, bolesnici s Crohn-ovom bolesti i ulceroznim kolitisom dobili su mogućnost liječenja u barokomori o trošku državnog Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje. "Idila" je trajala do revizije liste 2017., kada su IBD uklonjene s liste na osnovu European Consensus Conference in Lille 2016. Tako je došlo do regresije rada s ovim bolesnicima u Hrvatskoj. Dugogodišnja (višedesetljetna) iskustva liječenja ovih bolesnika u barokomorama u Republici Hrvatskoj ipak su nametnula nedvojbeni stav hrvatskih hiperbaričara da ono ima smisla, kako u liječenju same bolesti, tako i u saniranju projnih nusposljedica protokolirane farmakoterapije. Brojne svjetske studije, iako još uvijek nedostatne po kriterijima su-vremene medicine, potvrđuju ovaj naš stav. Iako dugogodišnja empirija nije rezultirala statistikom iz objektivnih razloga (nezainteresiranost gastroenterologa), ne može se zanemariti. Stoga ćemo predstojećim studijama na bazi evidence based medicine nastojati potvrditi ono što većina hiperbaričara širom svijeta zna i svakodnevno radi. Ali i pokušati razviti jasnije kriterije za odбір kandidata s IBD za liječenje hiperbaričnim kisikom.

### **Upalne bolesti crijeva i Hiperbarična oksigenoterapija - medicina bazirana na činjenicama i buduća istraživanja**

**Igor Barković<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup> Klinički bolnički centar Rijeka, Rijeka

<sup>2</sup> Medicinski fakultt Sveučilišta u Rijeci, Rijeka

Patologija upalnih bolesti crijeva nije do kraja razjašnjena. U patogenetskom procesu upale crijeva sudjeluje i tkivna hipoksija, i stvaranje novih krvnih žila oslabljene funkcije koja ne može zadovoljiti povećane potrebe tkiva crijeva za oksigenacijom. Smanjena količina kisika u upaljenim crijevima sa novostvorenom manje vrijednom vaskularizacijom ima za posljedicu sprječavanje i usporavanje cijeljenja tkiva i sti-

šavanje upale. Prema podacima iz literature hiperbarična oksigenoterapija (HBOT) pomaže u širokom rasponu bolesti a radi niza povoljnih utjecaja na hipoksično tkivo uključujući i protuupalno djelovanje. HBOT zbog svoje neškodljivosti, dostupnosti i karakteristika može predstavljati komplementarnu terapiju za bolesnike sa upalnim bolestima crijeva u kojih ostali oblici terapije nisu dovoljno učinkoviti. Mnogi hiperbarični centri rutinski koriste HBOT za liječenje bolesnika sa upalnim bolestima crijeva. Upalne bolesti crijeva bile su na pozitivnoj listi HZZO za liječenje HBOT od 2008. do 2018. Veliki broj bolesnika liječen je ovom metodom i iskustva liječnika iz različitih hiperbaričnih centara u našoj zemlji ali i širom svijesta su vrlo pozitivna. Unatoč teoretskoj pretpostavki da bi HBOT mogao imati pozitivan utjecaj na liječenje upalnih bolesti crijeva i dobrim iskustvima kolega liječnika na nivou opažanja nedovoljno je snažnih znanstvenih istraživanja koja bi dala pravi legitimitet ovoj metodi liječenja. Pregledom dostupne literature najčešće se nađu prikazi slučajeva, prikazi serije slučajeva, kohortne studije i vrlo malo randomiziranih, kontroliranih studija koje su opet izvedene na malom broju ispitanika.

Iako rezultati izgledaju obećavajuće mora se uzeti u obzir variabilnost u dizajnu studija, nema adekvatnih podataka o kontrolnoj skupini i konkomitantnoj terapiji, oblici i težina bolesti su različiti, koristili su se različiti protokoli i dužina liječenja što čini veliki rizik od pogreške i subjektivnosti pri zaključivanju. Potrebite su i buduće studije čiji će fokus biti na molekularnom utjecaju HBOT kod upalnih bolesti crijeva a koje će doprinijeti dodatnom razumijevanju bolesti i mehanizmima učinka HBOT.

Iz svega navedenog može se zaključiti da HBOT ima potencijal u efikasnom liječenju upalnih bolesti crijeva ali da je potrebitao napraviti dobro kontrolirane, randomizirane, dvostruko slijepo, snažne studije kako bi se prepostavka i potvrdila.

Iz svih dosada učinjenih studija može se zaključiti samo jedno da je HBOT vrlo sigurna metoda sa vrlo malo neželjenih učinaka.

Zavod za podvodnu i hiperbaričnu medicinu KBC Rijeka i Centar za istraživanja u podvodnoj, hiperbaričnoj i pomorskoj medicini medicinskog fakulteta u Rijeci započeo je istraživanje: Utjecaj HBOT na upalne bolesti crijeva i HBOT kod bolesnika na biološkoj terapiji koji nisu imali adekvatni terapijski odgovor.

Nadamo se da ćemo uspjeti regrutirati dovoljno velik broj bolesnika, postići suradnju sa drugim centrima i sa dobrim dizajnom istraživanja doprinijeti kliničkom prosuđivanju na ovu temu.

## **Avascular Osteonecrosis and Hyperbaric Oxygen Therapy**

**Gerardo Bosco**

University of Padova, Padova, Italy

The current world literature, lacking in a level 1 of evidence on such a topic, does not allow to identify either the optimal treatment protocol which to adhere to, in the case-management of those patients suffering for a pre-collapse stage of an AVNFH occurrence.

Among all those possible and feasible therapies, we do believe HBO<sub>2</sub> therapy may show a beneficial effect without the invasiveness of a surgical approach.

HBO<sub>2</sub> increases extracellular oxygen concentration and reduces cellular ischemia and edema by inducing vasoconstriction. HBO also stimulates multi potential fibroblasts in

the bone marrow so to become osteogenic and capable to form bone (Camporesi EM; Thom SR) (1,2, 3). Clinical studies have reported radiographic improvement in AVN at stage I according to Steinberg classification, as well as better pain control and compliance, and range of motion (ROM) improvement, in ON at Ficat stage I-II (Camporesi EM) (1, 2).

Effects of HBO<sub>2</sub> include reduced bone marrow pressure, and increased oxygen delivery to ischemic cells, thus relieving the compartment syndrome and preventing from further necrosis.

A significant pain relief is induced by a decrease in the bone marrow pressure; hyperbaric oxygen therapy stimulates angiogenesis and oxygen dependent cells: osteoclast and osteoblast function for remodeling and repair. Hyperbaric oxygen therapy (HBOT) has beneficial clinical effects on avascular necrosis of femoral head (ANFH), but its molecular mechanism of action is still unclear. HBOT upregulates serum osteoprotegerin (OPG) and/or inhibits osteoclast activation. Recently, Vezzani et al. studied patients with unilateral ANFH at stage I, II and III (the patients received standard HBOT). Serum OPG levels were investigated at the beginning of HBOT, after 15 sessions, 30 sessions, after a 30-day break, and after 60 sessions. Magnetic resonance imaging (MRI) was obtained at T0 and about one year from the end of HBO treatments. Lesion size was compared between pre- and post-HBOT. 19 patients completed the study. HBOT reduced pain symptoms in all patients. HBOT significantly reduced lesion size in all stage I and II patients and in 2 of 11 stage III patients. HBOT increased serum OPG levels but receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand (RANKL) levels did not change (4). Moreover Bosco et al. investigated how HBOT modulates inflammatory markers and reactive oxygen species (ROS) in patients with AVNFH. Patients were treated with two cycles of HBOT, 30 sessions each with a 30 days break between cycles. Each session consisted of 90 minutes of 100% inspired oxygen at 2.5 absolute atmospheres of pressure. Plasma levels of tumor necrosis factor alfa (TNF- $\alpha$ ), interleukin 6 (IL-6), interleukin 1 beta (IL-1 $\beta$ ) and ROS production were measured and showed a significant reduction in TNF- $\alpha$  and IL-6 plasma levels over time (5).

## References :

1. Camporesi EM, Bosco G. *Mechanisms of action of hyperbaric oxygen therapy.* Undersea Hyperb Med. 2014 May-Jun; 41(3):247-52.
2. Camporesi EM, Vezzani G, Bosco G, Mangar D, Bernasek TL. *Hyperbaric oxygen therapy in femoral head necrosis.* The Journal of Arthroplasty Vol. 25 No.6 Suppl. 1 2010.
3. Thom SR. *Hyperbaric oxygen: its mechanisms and efficacy.* Plast Reconstr Surg. 2011 Jan; 127 Suppl 1:131S-141S.
4. Vezzani G, et al. "Hyperbaric oxygen therapy modulates serum OPG/RANKL in femoral head necrosis patients." *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry* 32.1 (2017): 707-711.
5. Bosco G, et al. Hyperbaric oxygen therapy ameliorates osteonecrosis in patients by modulating inflammation and oxidative stress. *J Enzyme Inhib Med Chem.* 2018 Dec;33(1):1501-1505.

## Hyperbaric Oxygen Treatment of Acute Necrotizing Soft Tissue Infections

Folke Lind<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Karolinska University hospital, Stockholm, Sweden

<sup>2</sup>Karolinska Institute, Stockholm, Sweden

Necrotizing soft-tissue infections (NSTI) are dramatic and lethal because of the rapid progression in certain patients regardless of age and health status. Tissue dies and becomes “necrotic” while the septic inflammatory response threatens to kill the host via multiple organ failure. The speed, depth of invasion and outcome depend on the virulence of the bacteria and the host inflammatory response. Numerous synergistic hypoxia instigating pathophysiologic mechanisms are involved and infected tissues become critically hypoxic and acidotic because of increased oxygen (O<sub>2</sub>) consumption and decreased O<sub>2</sub>-delivery. The initial presentation can be non-specific but often includes localized pain out of proportion to the local physical findings with a wide lateral spread of infection, inflammation, ischemia, hypoxia and necrosis along the deep fascial planes; **necrotizing fasciitis**. Thrombosis of perforating vessels cause secondary skin necrosis. Certain vicious *Streptococcus* and *Clostridium* species can even infect well-perfused muscle **myositis** causing vascular occlusion, ischemia, **myonecrosis**, **gas gangrene** and toxemia. All anatomical regions can be affected bringing many specialists to the intensive care unit.

Antibiotics, intensive care and extensive surgery are the basis of therapy. Diagnostic CT scans, when needed will aid the surgeons in their crucial daily tissue-saving debridement's to help remove necrotic tissues and gain “source control”.

Hyperbaric Oxygen Therapy (HBOT) has a role to play because of the hypoxic nature of NSTI. Massively improved oxygen diffusion via the blood into the vicinity of injured or infected hypoxic tissues lessen tissue hypoxia and restores cellular metabolism and host immune defences. There are several therapeutic benefits of 1-2 hours of HBOT when given once or twice per day in the acute phase. Anti-inflammatory effects gives an edema reduction and in my experience, combat the inflammatory response. HBO helps marginally viable tissues survive and establish a demarcation line between necrotic and viable tissues. Microbial killing is improved and other O<sub>2</sub> dependent cells e.g. macrophages helps remove necrotic tissues. The bactericidal effect action of various antibiotics is improved. Inotropic drugs, who are inefficient in acidotic environment will function better to help maintain blood pressure and tissue perfusion.

**Conclusions:** HBOT is a vital part of intensive care in the aggressive resuscitation program of severe life- and limb threatening necrotizing infections. A hospital based multiplace chamber is of importance for HBOT in the critically ill ventilator-dependent patient with failing vital functions. It allows appropriate ICU equipment to be used and continuous “hands-on” intensive care by an accompanying physician and/or nurse. Morbidity and mortality are reduced but the use of HBOT remains controversial in infectious disease and intensive care specialties due to lack of RCTs. However, there is a total lack of RCTs in NSTI treatment. The best attempt of an Evidence Based Medicine evaluation can be read in The Karolinska Focus report 2011 Addendum 1:

The treatment of Necrotizing Fasciitis with Hyperbaric Oxygenation- Progress report of a Cochrane review. Michael Bennet, Denny Levitt, Ian Millar



## Priprema pacijenta za hiperbaričnu oksigenoterapiju

Emanuela Marcucci

Klinički bolnički centar Rijeka, Rijeka

Hiperbarična oksigenoterapija (HBOT) je terapijski postupak disanja 100% -tnog kisika pod povećanim atmosferskim tlakom. Hiperbarična primjena kisika doprinosi obrambenoj sposobnosti organizma, povećava antioksidacijsku obranu, umanjuje stvaranje toksičnih metabolita i pospješuje procese cijeljenja.

Organizacija rada Zavoda za podvodnu i hiperbaričnu medicinu prvenstveno je usmjerena na osiguranje i unapređenje sigurnosti provođenja hiperbarične oksigenoterapije te prevenciju neželjenih događaja i nepovoljnih ishoda kako za pacijenta tako i za osoblje. Priprema pacijenta za hiperbaričnu oksigenoterapiju sa svojim specifičnostima dio je odgovornosti svih zdravstvenih djelatnika koji u njoj sudjeluju s ciljem očuvanja kvalitete rada te sigurnosti ljudi i imovine.

**Ključne riječi:** hiperbarična oksigenoterapija, priprema pacijenta za hiperbaričnu oksigenoterapiju

### Sigurnost u Hiperbaričnoj komori

Mario Dugonjić<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Klinički bolnički centar Rijeka, Rijeka

<sup>2</sup>Fakultet zdravstvenih studija Sveučilišta u Rijeci, Rijeka

Sigurnost u hiperbaričnim komorama ovisi o tri ključna elementa: konstrukciji hiperbarične komore, zaštiti od neželjenih događaja (požar) te ispravnom rukovanju hiperbaričnom komorom. Brojne nezgode koje su se dogodile unutar hiperbaričnih komora pokazale su potrebu za harmonizacijom i ujednačavanjem sigurnosnih protokola na razini Europske unije. Na nacionalnoj razini ne postoje razvijeni protokoli koji opisuju konstrukciju i izgradnju jednomjesne i višemjesne hiperbarične komore isto tako ne postoji protokol koji opisuju konstrukciju protupožarnog sustava za ove medicinske uređaje. Sukladno tome medicinski uređaji koji su instalirani i u upotrebi unutar Zavoda za hiperbaričnu i podvodnu medicinu podliježu propisanim europskim normama o inženjeringu i izgradnji ali isto tako i o zaštiti od požara kao najčešće potencijalne opasnosti.

Posljednjih 40 godina u prosjeku se dogodio jedan požar unutar hiperbaričnih komora svake dvije godine tijekom kojih je prosječno smrtno stradalo troje ljudi. Većinu slučajeva požara izazvali su problemi vezani za električnu energiju ali i nedostaci sigurnosnih protokola vezanih za smanjenje rizika nastanka požara kao i nepostojanje standardnih operativnih procedura. Kako bi se požar razvio tri osnovna preduvjeta moraju biti zadovoljena: mora postojati adekvatno gorivo, mora biti dostupan kisik te mora postojati izvor zapaljenja. Tijekom hiperbaričnog tretmana komora je okolina s povećanim parcijalnim tlakom kisika, dodatno tome gorivo za požar je uvijek dostupno u vidu tkanina, papira, plastičnih cijevi ali i samih osoba koje se u komori nalaze. Uzmemo li u obzir dostupnost dva od tri preduvjeta jasno se da zaključiti kako je komora prostor visokog rizika od nastanka požara. Ne postoji mogućnost brze evakuacije tijekom požara u komori iz razloga njezine zatvorenosti i povišenog ambijentalnog tlaka u prostoru. Iz istog razloga nemoguća je i brza

ventilacija dima i toksičnih para koje nastaju u procesu izgaranja materijala stoga je razvidna dvostruka opasnost kako od izvora toplinske energije tako i od gušenja toksičnim plinovima i dimom.

Kako bi se smanjio rizik za pacijente i osoblje mora postojati razvijen proces upravljanja rizicima koji mora pokrivati sve aktivnosti unutar hiperbaričnih sustava. Određeni dijelovi upravljanja rizicima su isti za sva postrojenja i određeni generički protokoli za sigurnost su razvijeni i propisani europskim normama, no oni ne pokrivaju specifičnosti svakog pojedinog sustava. Stoga svaki hiperbarični sustav za sebe mora uočiti potencijalne rizike, razvijati standardne i hitne operativne procedure te provoditi i evaluirati propisano.

**Ključne riječi:** Hiperbarična komora, europske norme, upravljanje rizicima, požar, sigurnost