

Hiperbarična oksigenacija u liječenju infekcija središnjeg živčanog sustava

Ivica BILIĆ^{1,2)}, doc. dr. sc., dr. med.
Nadan M. PETRI²⁾, prof. dr. sc., dr. med.

¹⁾Klinika za neurologiju, Klinički bolnički centar Split

²⁾Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu

Ključne riječi

hiperbarična oksigenacija
infekcije
središnji živčani sustav

Key words

hyperbaric oxygenation
infections
central nervous system

Primljeno: 2013-11-06

Received: 2013-11-06

Prihvaćeno: 2013-12-18

Accepted: 2013-12-18

Pregledni rad

Hiperbarična oksigenacija (engl. *hyperbaric oxygen treatment*, HBOT) je metoda liječenja pri kojoj bolesnici dišu 100 % kisik pri tlaku višem od 100 kPa (1,0 bara) u uređajima posebne konstrukcije. Porastom tlaka udisanog kisika za 100 kPa, sa svakih 100 ml krvi doprema se organizmu, dodatno i bez posredovanja hemoglobina, oko 2,4 ml fizički otopljenog kisika. Metoda se primjenjuje kod bolesti u kojima je izravno ili neizravno izražena hipoksija. Iako je učinkovitost HBOT u liječenju mnogih bolesti još uvijek predmetom nevjeric i sumnjičavosti, klinički provjereni učinci ove metode čine je lijekom izbora u nekim bolestima, dok je u liječenju drugih važan lijek ili važan pomoćni lijek. HBOT nije "lijek za sve bolesti" već moćno sredstvo korekcije hipoksije. U kliničkoj praksi poseban značaj imaju dvije vrste infekcija središnjeg živčanog sustava (SŽS): postoperativne infekcije i apsces mozga. Apsces mozga zahtijeva brzu, učinkovitu i energičnu terapiju, no najbolji terapijski protokol još nije jednoznačno utvrđen. Opravdanost primjene HBOT u liječenju apscesa mozga temelji se na njenom baktericidnom učinku, sinergističkom djelovanju s antibioticima, smanjenju edema mozga i snižavanju intrakranijalnog tlaka. Primjena HBOT u liječenju postoperativnih infekcija SŽS i apscesa mozga dovodi do skraćivanja dužine hospitalizacije bolesnika, manjeg broja reoperacija, kraćeg korištenja antibiotika i smanjenih troškova liječenja. Liječenje se provodi pri tlaku od 2,2 do 2,5 bara, u trajanju po 60 do 90 minuta, jednom ili dva puta dnevno. I dalje ostaje nejasno je li moguće definirati kriterije za primjenu HBOT u terapijskom protokolu infekcija SŽS-a te je li primjena HBOT u liječenju tih bolesti etički opravdana, medicinski sigurna i ekonomski isplativa.

Hyperbaric oxygenation in the treatment of central nervous system infections

Review article

Hyperbaric oxygenation treatment (HBOT) is a method of treatment that provides patients in specially designed chambers to respire 100% oxygen at pressures above 100 kPa (1,0 bar). With every pressure increase of 100 kPa, additional 2,4 ml of oxygen are physically dissolved in 100 ml of blood and delivered to the tissues. The method is used in the treatment of diseases that are, directly or indirectly, accompanied by hypoxia. Although the efficiency of HBOT in the treatment of many diseases is still a matter of concern and suspicion, clinically tested effects of this method make it the treatment of choice in some diseases, while in the treatment of other diseases it represents an important remedy or an important adjunct. HBOT is definitely not "a remedy for all diseases" but merely a powerful weapon used to correct hypoxia. In clinical practice, of utmost importance are two types of infections of the central nervous system (CNS), postoperative infections and brain abscess. Brain abscess requires quick, efficient and dedicated therapy, but the best therapeutic protocol has not yet been uniformly accepted. The rationale for the use of HBOT in the treatment of brain abscess is based on its bactericidal power, synergistic action with some antibiotics, as well as on the ability to lessen brain edema and lower intracranial pressure. The usage of HBOT in the treatment of CNS infections enables shorter hospital stay, less reoperations, shorter duration of antibiotic treatment and lower overall treatment costs. HBOT is provided at the pressures usually ranging from 2,2 to 2,5 bars, during 60 to 90 minutes, once or twice per day. However, it still remains unclear if it is possible to define criteria for the usage of HBOT as a part of therapeutic protocol of CNS infections and if its usage is ethically acceptable, medically safe and financially reasonable.

Uvod

Hiperbarična oksigenacija (engl. *hyperbaric oxygen treatment*, HBOT) je medicinska metoda koja za liječenje koristi kisik tlaka višeg od 100 kPa (1 bara). Temelji se na činjenici da se porastom tlaka udisanog kisika za 100 kPa, sa svakih 100 ml krvi doprema organizmu, dodatno, bez posredovanja hemoglobina, oko 2,4 ml fizički otopljenog kisika [1]. Metoda se primjenjuje kod bolesti u kojima je izravno ili neizravno izražena hipoksija. Kisik koji se udiše u koncentraciji većoj od one u atmosferskom zraku smatra se lijekom. Po toj definiciji je i hiperbarični kisik lijek i pokazuje interakcije s drugim lijekovima.

Tkivna hipoksija ima važnu ulogu u patogenezi mnogih poremećaja, osobito poremećaja mozga. Hipoksija se može razviti u bilo kojem dijelu organizma, ali su njeni učinci na stanicama središnjeg živčanog sustava (SŽS) najizraženiji zbog nekoliko razloga: mozak ne može povećati broj kapilara u jedinici volumena; kapacitet neurona za oporavak ili regeneraciju nakon dizoksije je mali; mozak ne može skladištiti kisik; energijske pričuve mozga su male i mozak ne može trpjeti anoksiju duže od tri minute; mozak ima velike energetske potrebe koje se jedino mogu zadovoljiti oksidacijskom razgradnjom egzogenih tvari [2]. Hipoksija koja komplicira ozljedu ili bolest mozga je zastrašujuća pojava i predstavlja odlučujući čimbenik za krajnji ishod bolesti.

Kod porasta tlaka udisanog kisika za 0,5 apsolutnih bara hemoglobin će se u cijelosti saturirati kisikom. Porastom tlaka udisanog kisika na 1,0 apsolutnih bara, u krvi će biti 2,4 ml, kod 2,0 bara 4,8 ml, a kod 3,0 bara 7,2 ml fizikalno otopljenog kisika. Zabilazeći eritrocitnu membranu, fizikalno otopljeni kisik bolje i brže difundira u tkivo, što omogućuje difuziju kisika tamo gdje je ona otežana. Fizikalno otopljeni kisik održava metabolički minimum, stabilizira membranu arteriola i prekapilarnih sfinktera i oporavlja njihovu reaktivnost. To osigurava hiperoksigenaciju zdravog tkiva, odnosno bolju oksigenaciju u stanju hipoperfuzije. Na makrovaskularnoj razini, hiperoksija izaziva generaliziranu prekapilarnu vazokonstrukciju koja, ovisno o vrsti tkiva, smanjuje perfuziju za oko 20 %, no temeljni tlak krvi ostaje nepromijenjen zbog refleksne bradikardije. Unatoč smanjenju perfuzije, postiže se višestruko veća opskrba tkiva kisikom. Zbog povećane koncentracije kisika, difuzijski gradijent između kapilara i stanica tkiva je višestruko povećan, pa kisik dolazi do stanica i onda kada su one udaljene od kapilara [3]. Na staničnoj razini to ima značajne posljedice u uvjetima pri kojima je lokalna dostava kisika spriječena ili otežana zbog edema, tromboze, embolije, ateroskleroze, endarteritisa i/ili drugih sličnih tegoba. Smanjujući perfuziju tkiva, kisik smanjuje edem te stoga povećava difuzijsku udaljenost kisika od kapilara omogućavajući preživljavanje stanica u "ishemičnoj sjeni" [1].

Jedina apsolutna kontraindikacija za liječenje HBOT-om je nezbrinuti pneumotoraks. U relativne kontraindikacije ubrajaju se infekcije gornjih dišnih puteva, emfizem sa zadržavanjem CO₂, raniji operativni zahvat u prsištu ili u srednjem uhu, nekontrolirana visoka temperatura, asimptomatske promjene na rendgenskoj snimci pluća, trudnoća, klaustrofobija, konvulzijski poremećaji i zloćudne bolesti. Potencijalnu korist od liječenja treba sagledati u odnosu na stanje bolesnika i moguće neželjene učinke te donijeti kvalitetnu odluku.

Najčešće komplikacije HBOT su barotrauma srednjeg uha i bol u sinusima, dok su ostale komplikacije iznimno rijetke, najčešće u naravi vrlo blage i prolaznog karaktera. Komplikacije tijekom liječenja HBOT su vjerojatnije kod teških bolesnika, intubiranih i kod bolesnika bez svijesti.

U kliničkoj praksi poseban značaj imaju dvije vrste infekcija središnjeg živčanog sustava (SŽS): postoperativne infekcije i apsces mozga. Apsces mozga zahtijeva brzu, učinkovitu i energičnu terapiju, no najbolji terapijski protokol još nije jednoznačno utvrđen.

Hiperbarična oksigenacija u zbrinjavanju postoperativnih infekcija SŽS-a

Primarni smisao primjene HBOT u zbrinjavanju infekcije je dvojak. Najprije se nadoknađuje raspoloživost kisika u tkivu koje bi inače odumrlo u zoni oštećenja u kojoj se tijekom prvog razdoblja nakon ozljede razvijaju uvjeti hipoksije kada prokrvljenost najčešće postaje nedostatna. Drugo, korištenjem HBOT povećava se koncentracija kisika u tkivu što omogućuje djelovanje obrambenih i reparacijskih reakcija organizma.

Daljnji učinak hiperoksigeniranja tkiva je smanjenje edema. Hiperbarični kisik uzrokuje vazokonstrukciju sa smanjenjem protoka krvi za 20 % [4]. Između ostalog, kisik djeluje kao antibiotik ometajući metabolizam bakterije. Učinak nije selektivan, ali se javlja kod širokog spektra gram-pozitivnih i gram-negativnih bakterija. Kisik je najučinkovitiji u anaerobnim infekcijama. HBOT poboljšava fagocitozu koja je u hipoksiji oslabljena, proizvodi slobodne radikale koji su toksični za neke mikrobe, te sprječava proizvodnju egzotoksina, primjerice alfa toksina *C. perfringens*. Da bi kisik djelovao učinkovito baktericidno potrebno ga je dopremiti u zahvaćeno područje što često nije moguće ostvariti na atmosferskom tlaku, pa je HBOT metoda izbora. Baktericidni učinak HBOT ovisi o dozi.

Korištenjem HBOT pojačava se sposobnost leukocita za ubijanje bakterija [5], pojačava se djelovanje nekih antibiotika [6]. Čak i nakon prekida HBOT tretmana održava se supresija sinteze bakterijskih toksina, ublažena sistem-ska upalna reakcija [7] i sprječava se aktiviranje leukocita

i njihovo ljepljenje na endotel krvnih žila nakon reperfuzije [8, 9].

Kliničku korisnost HBOT u suzbijanju neurokirurških infekcija nakon kraniotomije i laminektomije ispitivali su Larsson i sur. [10]. Istraživanje je trajalo 4 godine i obuhvatilo je 39 bolesnika. U zaključku istraživanja se navodi da je HBOT alternativa standardnom kirurškom uklanjanju inficiranog isječka kosti koja je osobito korisna u kompleksnim slučajevima. Liječenje sa HBOT je sigurna i moćna metoda u postoperativnim infekcijama lubanje i kralješnice, čini se da je učinkovita u odnosu na cijenu i treba je uključiti u neurokirurški tretman.

Apsces mozga i hiperbarična oksigenacija

Apsces mozga (AM) je lokalizirana gnojna upala koja se očituje kao gnojem ispunjena šupljina i spaciokompresivna moždana masa [11]. Najčešće nastaje kao komplikacija kroničnih bakterijskih infekcija srednjeg uha, paranazalnih sinusa i pluća te endokarditisa. Infekcija se u moždanom parenhimu etablira direktnim širenjem kroz duru ili vaskularnim putem tj. septičkom embolizacijom. Vrlo rijetko nastaje kao komplikacija gnojnog meningitisa i/ili ventrikulitisa i to uglavnom u novorođenčadi [12]. Premda rijetka bolest u općoj populaciji, moždani apsces predstavlja jednu od najozbiljnijih infekcija ljudskog organizma.

Incidencija apscesa mozga kreće se od 4 do 13 oboljelih na milijun stanovnika godišnje. Posljednjih desetljeća bilježi se pad broja oboljelih, što je posljedica boljeg liječenja kroničnih upala srednjeg uha, manje incidencije reumatskih valvularnih srčanih grešaka i razvoja suvremene kardiokirurgije s ranim totalnim korekcijama prirođenih srčanih grešaka. Zadnjih godina nešto je veća incidencija moždanih apscesa koji su posljedica penetrantne traume mozga, najčešće kao posljedice propucavanja i prometnog traumatizma [12]. Tri su patogenetska modela nastanka AM-a: direktno širenje infekcije, hematogeno širenje iz udaljenih sijela infekcije te izravna implantacija kao posljedica traume mozga ili komplikacija kirurškog zahvata. Najčešći uzročnik AM su bakterije. Uzročnici se ponešto razlikuju ovisno o dobi bolesnika, lokalizaciji apscesa, patogenezi i imunskom stanju bolesnika. U odraslih bolesnika aerobni, mikroaerofilni i anaerobni streptokoki najčešći su uzročnici apscesa mozga [13].

Valja napomenuti da klinička slika apscesa mozga nije ni tipična ni uniformna. Klasično opisivana trijada simptoma – vrućica, glavobolja i žarišni neurološki ispadi susreće se u manje od polovice bolesnika. Brzo rastući apsces mozga simptomatologijom može oponašati kliničku sliku bakterijskog ili aseptičkog meningitisa, subduralnog empijema, epiduralnog apscesa ili tumora mozga. Labora-

torijski, hematološki i biokemijski nalazi od male su pomoći pri dijagnosticanju AM. Leukocitoza je prisutna u svega 50 % bolesnika, oko 50 % ima ubrzanu sedimentaciju eritrocita. C-reaktivni protein (CRP) čini se najboljim od serumskih laboratorijskih pokazatelja i senzitivnost pretrage kod oboljelih kreće se oko 80 %. Osobita je vrijednost CRP-a u razlikovanju AM od tumora mozga. Suvremena dijagnostika AM temelji se na slikovnim pretragama: kompjutoriziranoj tomografiji i/ili nuklearnoj magnetskoj rezonanciji, magnetskoj spektroskopiji [14]. Lumbalna punkcija je od dvojbene pomoći u dijagnostici AM, a neki je smatraju i nepotrebnom pretragom obzirom na značajan rizik od posljedičnog uklještenja mozga [15].

Suvremeno liječenje AM u pravilu kombinira kirurško liječenje, antimikrobno liječenje te liječenje primarnog sijela infekcije, ako ono postoji. Kirurška ekstirpacija AM danas se sve češće zamjenjuje jednako učinkovitom, a pri tome značajno poštenijom stereotaksijskom aspiracijom apscesa mozga koja se provodi pod kontrolom CT-a ili MR-a. To je metoda izbora osobito u liječenju AM smještenih duboko u parenhimu mozga. Na stereotaksijsku biopsiju nastavlja se vanjska drenaža apscesne šupljine.

Antimikrobno liječenje sastavni je dio terapije AM, a u apscesa smještenih na mjestima koja su nedostupna kirurškom zahvatu, kao i kod multiplih apscesa, jedina su moguća terapija. Izbor antimikrobnog lijeka valja prilagoditi spektru mikroorganizama koji mogu prouzročiti apsces mozga, vodeći pri tome računa o prijelazu lijeka preko hematoencefalne barijere. Kombinacija kloksacilina, cefalosporina treće generacije (ceftriakson, cefotaksim) i metronidazola najčešća je empirijska kombinacija antibiotika kojom se počinje liječenje apscesa mozga. Ukoliko je nakon aspiracije sadržaja apscesa ili ekscizije izoliran specifičan uzročnik terapiju valja prilagoditi prema uzročniku, odnosno sukladno rezultatima antibiograma. Antimikrobno liječenje se provodi u trajanju 6 do 8 tjedana, a nekad i duže. Upotreba kortikosteroida u liječenju moždanog apscesa ostaje kontroverzom. Steroidi smanjuju vazogeni edem mozga, ali istodobno smanjuju i prodor antibiotika u tkivo mozga. Vjerojatno ih je opravdano primjenjivati samo kao dio antiedemske terapije u bolesnika s apscesom mozga prije kirurškog zahvata [13].

Preživljenje bolesnika oboljelih od apscesa mozga ovisi o nekoliko različitih čimbenika od kojih je možda najbitniji stanje svijesti bolesnika kod započinjanja liječenja. Različite studije ističu važnost raznih drugih čimbenika na prognozu, a najčešće se spominju rana dijagnoza, prisutnost fibrozne čahure apscesa, otkrivanje primarnog sijela infekcije, identifikacija i izolacija uzročnika apscesa, virulencija uzročnika, izbor antimikrobnog lijeka koji dobro prodire kroz hematoencefalnu barijeru i optimalno vrijeme kirurškog liječenja [16 – 18]. Neurolo-

ški deficiti (motorički deficit, kognitivno oštećenje, epileptički napadaji) zaostaju kao posljedice bolesti u 30 do 55 % bolesnika, a u oko 15 % preživjelih značajno hendikepiraju bolesnika [19]. Unatoč poduzetim mjerama liječenja 5 do 10 % apscesa mozga recidivira [20], a najčešći razlozi pojave recidiva su neadekvatan izbor antibiotika, zakašnjeni početak liječenja, mala doza ili prekratko antibiotsko liječenje te nemogućnost identifikacije i izlječenja primarnog sjedla infekcije.

Preliminarna iskustva s HBOT kao dodatnim načinom liječenja pacijenata s apscesom mozga su povoljna, no malobrojna. Opravdanost primjene HBOT u liječenju apscesa mozga se temelji na činjenicama da HBOT ima baktericidan učinak na pretežito anaerobne mikroorganizme [21], da djeluje sinergijski s antibioticima koji se primjenjuju u liječenju moždanog apscesa [22] i smanjuje edem mozga koji okružuje apsces, snižava intrakranijalni tlak te olakšava prodor antibiotika u šupljinu apscesa [10].

Smrtnost od apscesa mozga, u različitim studijama, iznosi od 10 % do 53 %, no zbog ranijeg postavljanja točne dijagnoze, primjene minimalno invazivne kirurgije, proširenja mikrobioloških spoznaja i poboljšanih uvjeta liječenja zadnjih nekoliko desetljeća prosječna smrtnost danas iznosi oko 20 % [23]. Moguće posljedice moždanog apscesa uključuju morfološke posljedice (stvaranje ožiljka, ruptura apscesa), kliničke posljedice (različiti neurološki ispadi), postoperacijske posljedice (gubitak odgovarajućeg dijela moždanog tkiva poslije kirurške ekscizije), te smrtni ishod. Preživjeli bolesnici su skloni razvoju dugoročnih neuroloških oštećenja, poput epilepsije i gubitka kognitivnih funkcija različitog stupnja. Učestalost neuroloških sekvela kreće se između 30 i 55 %, a kasni epileptički napadaji zabilježeni su u oko 70 % preživjelih [24].

Zahvaljujući smanjenoj smrtnosti kod zbrinjavanja bolesnika s apscesom mozga sve je izraženija sklonost prema konzervativnim terapijskim postupcima. Veliki terapijski izazov i dalje predstavljaju bolesnici s multiplim apscesima, apscesima smještenim u dubokim ili dominantnim područjima mozga, imunokompromitirani bolesnici i bolesnici u kojih liječenje ne uspijeva ili se, unatoč standardnom kirurškom i antibiotskom liječenju, stanje i dalje pogoršava. Kod takvih bolesnika svakako treba razmotriti adjuvantno liječenje sa HBOT. Niska smrtnost bolesnika liječenih sa HBOT svakako ohrabruje, no ona nije rezultat randomiziranih kliničkih studija nego tek pojedinačnih opisa slučajeva.

Liječenje moždanog apscesa primjenom HBOT se, u do sada objavljenim radovima, provodilo pri tlakovima od 2,2 do 2,5 bara, u trajanju od 60 do 90 minuta, jednom ili dva puta dnevno. Još uvijek nisu definirani niti optimalan broj tretmana ni režimi primjene HBOT. Trajanje liječenja se prilagođavalo svakom pojedinom bolesniku, a na teme-

lju kliničkog odgovora i radioloških nalaza. U seriji s najvećim brojem bolesnika je prosječno bilo 13 tretmana. Predloženo je utvrđivanje korisnosti liječenja nakon 20 tretmana [25].

S obzirom na morbiditet i mortalitet moždanog apscesa, te na činjenicu da je HBOT neinvazivna metoda s vrlo malo komplikacija, omjer rizika i koristi govori u prilog dodatnog uključivanja HBOT u liječenje odabranih bolesnika s moždanim apscesom.

Apsces mozga je uvršten na Listu indikacija za HBOT Undersea and Hyperbaric Medical Society (Društvo za podmorsku i hiperbaričnu medicinu) još 1999. godine [25], ali do danas je objavljen tek jedan eksperimentalni rad koji bi bio u prilog takvoj odluci [26].

Primjena HBOT u liječenju postoperativnih infekcija SŽS-a i apscesa mozga dovodi do skraćivanja dužine hospitalizacije bolesnika, manjeg broja reoperacija, kraćeg korištenja antibiotika i smanjenih troškova liječenja.

Zaključno, apsces mozga ozbiljno je medicinsko stanje koje zahtijeva energičan i agresivan pristup liječenju. Metode liječenja AM još su uvijek predmet polemika i brojnih rasprava, a uključuju: kraniotomiju, primarnu eksciziju i resekciju kapsule apscesa; kraniotomiju i aspiraciju gnoja sa ili bez postavljanja drenaže; stereotaksijsku aspiraciju; aspiraciju pod kontrolom radioloških metoda (ultrazvuk, kompjutorizirana tomografija); konzervativni medicinski tretman; i endoskopsku aspiraciju [27 – 31]. Dodatne metode liječenja uključuju primjenu anti-edemske terapije, antikonvulzivnu i kortikosteroidnu terapiju te primjenu HBOT. Optimalan postupak liječenja teško je jednoznačno definirati budući da on može uključivati različite oblike terapije. Najbolji tretman svakako bi bio onaj koji traje kratko, ima malo nuspojava i kojim se postiže zadovoljavajuće cijeljenje strukture i popravak neurološke funkcije kod određenog bolesnika.

Preporuke temeljene na dokazima teško je ujednačiti i kvalitetno sročiti budući da su brojne studije promatrale različite vrste bolesnika, različite stadije apscesa mozga, s nejednakim neurološkim deficitom prisutnim na početku liječenja koji je, po većini studija, glavna determinanta ishoda, odnosno uspješnosti liječenja AM [32].

Liječenje apscesa mozga danas predstavlja veliki terapijski izazov za svakog kliničara. Iako primarno neurokirurška patologija, danas sve više prevladava sklonost konzervativnom pristupu liječenju AM. Osnova suvremenog i uspješnog liječenja AM je timski i multidisciplinarni pristup bolesti koji uključuje neuroradiologa, infektologa, neurokirurga i neurologa.

Unatoč povoljnim kliničkim iskustvima primjene HBOT u liječenju bolesnika s AM, potrebna su još druga istraživanja kako bi se razjasnili učinci HBOT u cijeljenju apscesa i preciznije definiralo mjesto HBOT u terapijskom protokolu.

Otvorenim i dalje ostaju sljedeća pitanja: koje bolesti liječiti dodatnim terapijskim modalitetima kao što je hiperbarična oksigenacija; je li moguće definirati kriterije za primjenu HBOT u terapijskom protokolu apscesa mozga i je li primjena HBOT u liječenju odabranih bolesnika s apscesom mozga etički opravdana, medicinski sigurna i ekonomski isplativa?

Rad je prikazan na 7. hrvatskom kongresu o infektivnim bolestima u Rovinju 25.10.2013.

Literatura

- [1] Jain K.K. Textbook of Hyperbaric Medicine. 4th edition. Washington: Hogrefe and Huber; 2004.
- [2] Jain K.K. Oxygen in Physiology and Medicine. Thomas Springfield, Illinois, 1989.
- [3] Bassett BE, Bennett PB. Introduction to the physical and physiological bases of hyperbaric therapy. U: JC Davis, TK Hunt, ur. Hyperbaric oxygen therapy. Undersea Medical Society, Bethesda, 1977;:11–24.
- [4] Skylar MJ, Hargens AR, Strauss MB, Gershuni DH, Hart GB, Akeson WH. Hyperbaric oxygen reduces edema and necrosis of skeletal muscle in compartment syndromes associated with hemorrhagic hypotension. *J Bone Joint Surg* 1986;68:1218–24.
- [5] Oztas E, Kiliç A, Ozyurt M, Korkmaz A, Başustaoglu A. Effect of hyperbaric oxygen and penicillin in a murine model of streptococcal myositis. *Undersea Hyperb Med* 2001;28:181–6.
- [6] Mendel V, Reichert B, Simanowski HJ, Scholz HC. Therapy with hyperbaric oxygen and cefazolin for experimental osteomyelitis due to staphylococcus aureus in rats. *Undersea Hyperb Med* 1999; 26:169–74.
- [7] Luongo C, Imperatore F, Cuzzocrea S, i sur. Effects of hyperbaric oxygen exposure on a zymosan-induced shock model. *Crit Care Med* 1998;26:1972–6.
- [8] Zamboni WA, Roth AC, Russell RC, Graham B, Suchy H, Kucan JO. Morphologic analysis of the microcirculation during reperfusion of ischemic skeletal muscle and the effects of hyperbaric oxygen. *Plast Reconstr Surg* 1993;91:1110–23.
- [9] Thom SR. Functional inhibition of leukocyte B2 integrins by hyperbaric oxygen in carbon monoxide-mediated brain injury in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1993;123:248–56.
- [10] Larsson A, Engström M, Uusijärvi J, Kihlström L, Lind F, Mathiesen T. Hyperbaric oxygen treatment of postoperative neurosurgical infections. *Neurosurgery* 2002;50:287–95.
- [11] Žarković K, Dmitrović B, Damjanov I. Bolesti živčanog sustava. U: Jukić S, Damjanov I, Nola M, ur: Patologija. Zagreb: Medicinska naklada, 2010:981.
- [12] Tešović G. Apsces mozga. U: Begovac J, Božinović D, Lisić M, Baršić B, Schoenwald S, ur.: Infektologija. Zagreb: Profil International, 2006:266–70.
- [13] Moorthy RK, Rajshekhar VM. Management of brain abscess: an overview. *Neurosurg Focus* 2008;24:1–6.
- [14] Karampekios S, Hesselink J. Cerebral infections. *Eur Radiol* 2005; 15:485–93.
- [15] Honda H, Warren DK. Central nervous system infections: meningitis and brain abscess. *Inf Dis Clin North Am* 2009;23:609–23.
- [16] Prasad KN, Mishra AM, Gupta D, Husain M, Gupta R. Analysis of microbial etiology and mortality in patients with brain abscess. *J Infect* 2006;53:221–7.
- [17] Kao PT, Tseng HK, Liu CP, Su SC, Lee CM. Brain abscess: clinical analysis of 53 cases. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004;23:7–14.
- [18] Tseng JH, Tseng MY. Brain abscess in 142 patients: factors influencing outcome and mortality. *Surg Neurol* 2006;65:557–62.
- [19] Mampalam TJ, Rosenblum ML. Trends in the management of bacterial brain abscesses: a review of 102 cases over 17 years. *Neurosurgery* 1988;23:451–8.
- [20] Sims L, Lim M, Harsh GR. Review of brain abscess. *Oper Technol Neurosurg* 2004;7:176–81.
- [21] Kutlay M, Colak A, Yildiz S, Demircan N, Niyazi Akin O. Stereotactic aspiration and antibiotic treatment combined with hyperbaric oxygen therapy in the management of bacterial brain abscess. *Neurosurgery* 2005;57:1140–6.
- [22] Kaide CG, Khandelwal S. Hyperbaric oxygen: Applications in Infectious Disease. *Emerg Med Clin N Am* 2008;26:571–95.
- [23] Carpenter J, Stapleton S, Holliman R. Retrospective analysis of 49 cases of brain abscess and review of the literature. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007;26:1–11.
- [24] Calfee DP, Wispelwey B. Brain abscess. *Semin Neurol* 2000;20: 353–60.
- [25] Gessel LB. Hyperbaric oxygen therapy indications. Kensington: Undersea and Hyperbaric Medical Society, 2008.
- [26] Bilic I, Petri NM, Krstulja M, i sur. Hyperbaric oxygen is effective in early stage of healing of experimental brain abscess in rats. *Neurol Res* 2012;34:931–6.
- [27] Miljkovic-Lolic M, Silbergleit R, Fiskum G, Rosenthal RE. Neuroprotective effects of hyperbaric oxygen treatment in experimental focal cerebral ischemia are associated with reduced brain leukocyte myeloperoxidase activity. *Brain Res* 2003;971:90–4.
- [28] Nowoslawska E, Polis L, Mikołajczyk W, Krawczyk J, Zakrzewski K. The treatment of cerebral abscesses in children – the clinical experiences of neurosurgical clinic of PNMH in Lodz. *Neurol Neurochir Pol* 2001;35:12–8.
- [29] Sarma S, Sekhar LN. Brain stem abscess successfully treated by microsurgical drainage: A case report. *Neurol Res* 2001;23: 855–61.
- [30] Ozkaya S, Bezircioglu H, Sucu HK, Ozdemir I. Combined approach for otogenic brain abscess. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2005; 45:82–6.
- [31] Bhand AA. Brain abscess – diagnosis and management. *J Coll Physicians Surg Pak* 2004;14:407–10.
- [32] Ratnaik TE, Das S, Gregson BA, Mendelow D. A review of brain abscess surgical treatment – 78 years: Aspiration versus excision. *World Neurosurgery* 2011;76:431–6.