

## MEDISCH PROTOCOL HBO bij acute weke delen ischemie

### Doelstelling:

In het standpunt (2009) van het CVZ, de voorganger van het Zorginstituut, is geconcludeerd dat hyperbare zuurstoftherapie (HBO) zorg is conform de stand van de wetenschap en praktijk bij acute weke delen ischemie en beperkt zich tot:

1. Crush letsels
2. Andere acute traumatische ischemie met gecompromitteerde circulatie,
3. Compartimentsyndroom
4. Replantatie extremiteiten
5. Huid- en myocutane plastieken met gecompromitteerde circulatie.

Het doel van dit protocol is onder meer om te zorgen voor een preciezere omschrijving van deze indicaties qua ernst en soort schade waarbij hyperbare zuurstoftherapie geïndiceerd is. Daarbij zal het verwijfsbeleid genoemd worden en de contra-indicaties worden benoemd.

Algemene kwaliteitseisen voor HBO-centra zijn elders vastgelegd. Analoog aan behandelprotocollen voor overige medische beroepsgroepen hebben wij er voor gekozen de kwaliteitseisen voor HBO-centra en artsen te beschrijven in het hoofdstuk hyperbare geneeskunde van de ARBO-catalogus bij SZW en niet op te nemen in dit protocol. Daarnaast zijn deze kwaliteitseisen voor hbo-centra en artsen ook neergelegd in Nederlandse (KIWA) en Europese regelgeving (ECHM<sup>(1)</sup>/ECOGP<sup>(2)</sup>).

De kwaliteitsindicatoren voor dataregistratie zijn in het protocol opgenomen.

### Pathogenese acute weke delen ischemie

Door beschadiging van weefsel (fysisch, thermisch of chirurgisch) ontstaat celschade waaronder beschadiging van celmembranen met vrijkomen van ontstekingsmediatoren en als resultaat oedeem en ischemie. Intracellulaire stoffen zoals kalium en CPK komen vrij en vaatwanden raken beschadigd, hierdoor treedt een ernstige verstoring van de microcirculatie op met verdere ischemische cel schade en oedeem <sup>(14, 38)</sup>.

### Definities en klinisch beeld acute weken delen ischemie :

### 1. Crush letsel:

Crush letsel is het gevolg van krachtige compressie van een lichaamsdeel tussen twee harde oppervlakken. Compressie van de spiermassa resulteert in blokkade van de bloedsomloop en stoppen van de flow van bloed en zuurstof naar het weefsel (ischemie), waarna weefselversterf (necrose) na een paar uur zal optreden. Deze letsels zijn meestal het gevolg van een ongeval met druk of beknelling in of onder apparatuur of machines, een val of een verkeersongeval (b.v. auto versus voetganger).

Centraal staat lokale ischemie en rhabdomyolyse. Bij crush syndroom (ook wel traumatische rhabdomyolyse of Bywater's syndroom genoemd) is het lokale letsel zo groot dat er een systemische reactie ontstaat gekarakteriseerd door ernstige shock en nierfalen.

#### Symptomen en klinisch beeld:

- Lokale zwelling, blauwe plekken (ecchymose), snijwonden, bloeding
- Verlies vasculaire integriteit (lokaal koud, verminderde pulsaties, vertraagde capillaire refill)
- Pijn
- Verschijnselen van compartimentsyndroom, neuro vasculair functieverlies distaal van het letsel
- Verhoogd CPK

#### Bij Crush syndroom tevens:

- Shock
- Verschijnselen van nierfalen
- Sterk verhoogd CPK

### 2. Andere acute traumatische ischemie met gecompromitteerde circulatie <sup>(11,12,14)</sup>

Het gaat hierbij in het algemeen om ernstig weke delen letsel met vaak daarbij fracturen of traumatische amputaties. Dit zijn letsels met afstrippen van de weke delen manchet (degloving injury) of kneuzing van de weke delen manchet met loslating van de onderliggende laag (décollement).

Deze ischemie kan ook ontstaan bij ernstige perforerende wonden met letsels van vitale structuren (begeleitend zenuw- of vaatletsel, of perforatie van thorax of abdomen of ernstige contaminatie (b.v. in het kader van blast letsel). Het weke delen letsel bij fracturen wordt ingedeeld volgens Gustilo (open fracturen) en Tscherne (gesloten fracturen). Hieronder volgt deze indeling:

### Open fractures (Gustilo)<sup>(5)</sup>:

- Graad 1: Prikgat van binnen naar buiten < 1 cm met geen of minimale contaminatie. Geen of minimale contaminatie.
- Graad 2: Wond > 1 cm met beperkt weke delen letsel. Geen of milde crush van huid, geen necrotische musculatuur. Beperkte contaminatie.
- Graad 3: Uitgebreide weke delen schade, vaak met vaatletsel en/of ernstige contaminatie. Comminutieve fractuur en/of segmentale botdefecten.
  - Graad 3a: Uitgebreide weke delen schade maar bedekking bot nog wel mogelijk.
  - Graad 3b: Uitgebreide weke delen schade en contaminatie met periostale stripping en blootliggend bot.
  - Graad 3c: Open fractuur met vaatletsel dat operatieve behandeling behoeft.

### Gesloten fractures (Tscherne)<sup>(6)</sup>:

- Graad 0: Onbetekenend weke delen letsel, indirect traumamechanisme.
- Graad 1: Oppervlakkige schaafwond of contusie door druk van binnenuit.
- Graad 2: Diepe gecontamineerde schaafwond met huid- en spiercontusie door direct trauma. Dreigend compartimentsyndroom. Instabiele of comminutieve fractuur.
- Graad 3: Uitgebreide contusie van huid, subcutaan décollement, spierletsel, evt. vaat en/of zenuwletsel. Compartimentsyndroom. Ernstig instabiele en/of comminutieve fractuur.

Er zal bij open fractures Gustilo graad 3 of gesloten fractures vanaf Tscherne 2 een zodanig weke delen letsel bestaan dat hyperbare zuurstoftherapie geïndiceerd is **nadat** chirurgische behandeling heeft plaats gevonden. Deze ernstige weke delen letsels bij fractures leiden frequent tot infecties en amputaties:

### Symptomen en klinisch beeld:

- Aanwezigheid van wonden van weke delen al of niet met fractures:
  - Abnormale beweeglijkheid en röntgenologisch aanwijzing voor een fractuur
  - Open fractures Gustilo graad 3
  - Gesloten fractures Tscherne graad 2 en hoger
- Tekenen van verminderde doorbloeding, i.e. bleek, blauw, koud
- Vertraagde capillaire refill ter plaatse

### 3. Compartiment syndroom <sup>(3,4,7,8,15)</sup>:

Dit ontstaat posttraumatisch (uren tot dagen!) ten gevolge van stuwning in spierloges van extremiteiten. Door contusie of surmenage (overbelasting) ontstaat lokale zwelling met veneuze afvloedbelemmering in het spiercompartiment wat omgeven is door een kapsel wat niet kan rekken, waardoor verdere zwelling en zelfs arteriële inflow belemmering. Er ontstaan hoge drukken in 1 of meerdere spiercompartimenten, met als gevolg ischemie en onbehandeld zelfs necrose van spiergroepen.

#### Symptomen en klinisch beeld:

- Pijn die niet in verhouding tot het letsel staat door de toegenomen weefseldruk en ischemie
- Gestoorde sensibiliteit (bijv. doof gevoel, tintelingen, totale gevoelloosheid)
- Toenemende spierzwakte, pijn bij passief bewegen van de spiergroep
- Gespannen, gezwollen gebied, verhoogde druk in spiercompartiment
- Verlies van pulsaties (laat verschijnsel).

De primaire behandeling van het compartimentsyndroom is ALTIJD chirurgische decompressie, hierna kan HBO adjuvant worden toegepast bij die patiënten met zodanig veel zwelling, pijn of weke delen schade om te voorkomen dat er uitgebreide ischemische schade kan ontstaan. Wanneer het (dreigend) compartimentsyndroom tijdig wordt herkend en chirurgische decompressie direct plaatsvindt is men de ischemische schade voor en is HBO-behandeling niet nodig.

### 4. Replantatie extremiteiten <sup>(3,9)</sup>:

Bij bijna amputaties of replantatie na traumatische amputatie zal er zowel sprake kunnen zijn van een ischemie-reperfusie fenomeen (zie hieronder bij ischemie-reperfusie letsel) als van het tekort schieten van de (operatief) herstelde circulatie in het perifere deel. In dergelijke gevallen kan de ischemie, de ontstekingsreactie en het perifeer oedeem goed bestreden worden met hyperoxygenatie zoals bij HBO therapie.

Onder ischemie-reperfusie letsel <sup>(7,10,15)</sup> verstaan we de weefselschade die ontstaat als de bloedsomloop herstelt na een lange (meestal > 2 uur warme ischemie tijd) periode van ischemie of zuurstofgebrek. De afwezigheid van zuurstof en voedingsstoffen tijdens de ischemische periode creëert vrije zuurstofradicalen wat tezamen met aanzienlijke toename

van adhesie van neutrofielen ter plaatse van postcapillaire venulen leidt tot een situatie waarin het herstel van circulatie kan leiden tot verdere weefselschade en celdood. Het grootste deel van de schade ontstaat tijdens de eerste 6-7 uur na reperfusie. Dit kan voorkomen bij bevrijding van een slachtoffer na langdurige beknelling, na langdurige vaatoperaties bij patiënten met vaatletsel en/of wonden en langer durende ischemie of replantatie van (bijna-) amputaties.

#### Symptomen en klinisch beeld:

- Een amputatie of bijna-amputatie waarbij operatief herstel wordt verricht
- Herstel van circulatie na langdurige (> 2 uur) warme ischemie, bijvoorbeeld bij circulatieherstel na bevrijding uit beknelling of operatief vaatherstel na langdurig onderbroken circulatie met secundair de verschijnselen van ischemie-reperfusie als:
  - Zwelling, pijn
  - Functieverlies distaal van het beknelde deel
  - Gestoorde sensibiteit en/of motoriek

#### 5. Huid en myocutane plastieken met gecompromitteerde circulatie <sup>(3,16, )</sup>:

De onderliggende oorzaak van een bedreigde plastiek is bepalend voor het pre- en postoperatief inzetten van HBO. Hierbij is er een verschil tussen een huidtransplantaat of plastiek ("graft") en een myocutane plastiek ("flap") in die zin dat een graft volledig afhankelijk is van oxygenatie en voeding vanuit het wondbed en dat een flap voorzien wordt via een vaatstreng. Bij een graft is een goed gevasculariseerd, fraai granulerend receptor wondbed zonder infectie een voorwaarde voor het succesvol ingroeien van een transplantaat. Wanneer een graft wordt geplaatst op een wondbed met een gecompromitteerde circulatie verdient een preoperatieve behandeling met HBO (vóór transplantatie) een plaats in de plastisch-chirurgische behandeling. Dit is onder meer het geval bij diabetes patiënten met een chronische ischemische wond al dan niet in combinatie met infectie en bij patiënten met late radiatieschade met een gecompromitteerde circulatie. Bij een graft met een gezond (niet-gecompromitteerd) wondbed is een preoperatieve behandeling met HBO niet aan de orde. Bij een flap is pre-oxygenatie in principe ook niet noodzakelijk omdat een flap zijn eigen bloedvoorziening heeft.

Indien een graft of flap tekenen van acute ischemie vertoont direct na transplantatie kan HBO postoperatief worden ingezet als salvage therapie. In het geval van een bedreigde flap is in eerste instantie nauwkeurig onderzoek naar de (micro-) anastomose en "spanningsloos" liggen van de vaatstreng zonder "afknikken" aangewezen. Hiertoe zal de (plastisch-) chirurg meestal een re-operatie verrichten. Als hiermee het probleem onvoldoende opgelost is

bestaat er geen andere keus dan te behandelen met HBO of het verloren gaan van de plastiek te accepteren. In het bijzonder kan een postoperatieve behandeling met HBO van belang zijn als deze flap is geplaatst in een wondbed wat bestraald is geweest, aangezien daar de ingroei – ook bij goede perfusie via de vaatstreng – bedreigd zal zijn. HBO kan de (resterende) ischemie in de plastiek helpen bestrijden. Verder is post-oxygenatie van waarde als sprake is van ischemie-reperfusie letsel (zie ook paragraaf 4) in een bedreigde flap. Dit kan het geval zijn bij een vaatstreng die afgekneld is geweest of bij een vrije flap.

Symptomen en klinisch beeld:

- Bleek of blauw verkleuring van het transplantaat
- Vertraagde capillaire refill over het transplantaat
- Abnormale temperatuur van het transplantaat

**Werkingsmechanisme HBO bij acute weken delen ischemie:**

Bij hyperbare zuurstoftherapie ademen patiënten 100% zuurstof in een omgeving waar een verhoogde druk heerst (minimaal >2 atmosfeer). Het gevolg is een stijging van de arteriele zuurstofspanning boven de 1000 mmHg. Deze hoeveelheid zuurstof in het bloedplasma zorgt voor een up-regulatie van groeifactoren en een down-regulatie van inflammatoire cytokinen, toename van fibroblast activatie en angiogenese. Daarnaast ontstaat een antibacterieel effect en verbeterde werking van antibiotica.

Bij traumatische ischemie is er sprake van primaire ischemie (i.e. een tekort aan zuurstof door compressie of beschadiging van macrocirculatie) en secundaire ischemie (i.e. zuurstoftekort door oedeem, verhoogde weefseldruk, cel beschadiging en beschadiging van microcirculatie). Voor de werking van HBO bij traumatische ischemie zijn de volgende werkingsmechanismen het belangrijkste: <sup>(3,16)</sup>

1. HBO zorgt via hyperoxygenatie voor een afname van weefsel ischemie.<sup>(21)</sup>
2. HBO heeft een vasoconstrictief effect in gezond vaatweefsel en zorgt daarmee voor oedeemreductie (zuurstof is een vasoconstrictor).
3. HBO zorgt via NO regulatie en cytokine productie voor down-regulatie van de ontstekingsreactie.<sup>(33)</sup>
4. HBO zorgt voor een verhoogde activiteit van de neutrofielen en daarmee voor een verbeterde lokale afweer.<sup>(35, 36)</sup>
5. HBO stimuleert angiogenese (vorming van nieuwe bloedvaten) door toename van bepaalde groeifactoren (PDGF en VEGF) waardoor de wefelseloxigenatie in en

rondom het beschadigde gebied verbetert.<sup>(31,32)</sup>

6. Bij ischemie/reperfusie letsel speelt de adhesie van macrofagen aan het vaat endotheel een belangrijke rol bij het onderhouden van de ontstekingsreactie. HBO remt de synthese van B2-integrine, waardoor macrofagen in gereperfundeerd weefsel minder schade veroorzaken.<sup>(33-35)</sup>
7. HBO versterkt de werking van veel antibiotica door faciliteren van de opname over de celmembraan.<sup>(36,37)</sup>
8. HBO zorgt voor re-activatie van stamcellen én voor mobilisatie van nieuwe stamcellen vanuit het beenmerg en is hiermee van belang voor weefselvernieuwing.<sup>(18,19)</sup>
9. HBO heeft een positieve werking op de osteoblasten/clasten activiteit en verbetert de bot aanmaak.<sup>(30)</sup>

#### **Positionering HBO:**

Het primaire doel van HBO is opheffen van de ischemie, oedeemreductie en optimaliseren van de perfusie door inductie van neovascularisatie. Onder het hoofdstuk patiëntselectie staat per indicatie beschreven wanneer HBO is geïndiceerd.

HBO is geen monotherapie maar bij deze indicaties meestal adjuvant aan het primaire (plastisch-)chirurgische ingrijpen. Behandeling en verwijzing vindt plaats in overleg met de primaire behandelaar en overig betrokken zorgprofessionals.

Patiënten komen voor verwijzing in aanmerking wanneer er sprake is van een van bovengenoemde 5 situaties en de primair (plastisch-)chirurgische behandeling heeft plaatsgevonden of niet mogelijk is.

#### **Indicaties:**

##### 1. Crush letsel en crush syndroom: <sup>(7, 20, 22-29)</sup>

Patiënten met een ernstig crush letsel of crush syndroom kunnen na stabilisatie van vitale functies en optimalisatie van de circulatie met IV (intraveneuze) -therapie worden aangeboden voor HBO-therapie.

##### 2. Andere traumatische ischemie met gecompromitteerde circulatie: <sup>(39)</sup>

Patiënten met deze letsels kunnen na initiële beoordeling en wondbehandeling worden

aangeboden voor HBO. Patiënten met een open fractuur, Gustilo graad 3, en patiënten met een gesloten fractuur, Tscherne graad 2 of 3, kunnen zo ook aangeboden worden voor HBO-behandeling na stabilisatie van de fractuur en wondtoilet. In het algemeen zullen deze patiënten tevens antibiotica therapie krijgen, waarbij HBO-behandeling de werkzaamheid tevens bevordert.

### 3. Compartimentsyndroom:

Primaire behandeling van het compartimentsyndroom is altijd fasciotomie, indien dit tijdig gebeurt is er geen reden voor adjuvante HBO-therapie. Indien tijdens de fasciotomie blijkt dat er necrose is en ischemische schade bestaat of fasciotomie niet mogelijk is, kan patiënt worden aangeboden voor HBO-therapie. Bij patiënten met een dreigend compartimentsyndroom en een sterk verhoogd operatierisico kan overwogen worden HBO preventief toe te passen (en compartimentdrukken te monitoren) tot compartimentdrukken zijn genormaliseerd.

### 4. Replantatie extremiteiten <sup>(44)</sup>

Patiënten met acute, ernstige (door diepte of grootte) en tevens gecompliceerde wonden of traumatische amputaties kunnen aangeboden worden voor adjuvante hyperbare zuurstoftherapie. Uiteraard dient primaire wondbehandeling (wondtoilet, debridement) en optimalisatie van vitale functies uitgevoerd te zijn.

Bij ischemie-reperfusie letsels kan de patiënt na optimalisatie van de circulatie (herstel circulatie en optimale vulling met goede diurese) aangeboden worden voor adjuvante HBO-therapie.

### 5. Huid- en myocutane plastieken met gecompromitteerde circulatie <sup>(11, 40-43)</sup>

De patiënt dient verwezen voor een postoperatieve behandeling met HBO wanneer er sprake is van onvoldoende perfusie en/of oxygenatie van de graft of flap direct na transplantatie. In alle gevallen dient de patiënt zo snel mogelijk met HBO te worden behandeld zodra de beslissing voor verwijzing naar een HBO-centrum is genomen, immers, het is belangrijk om zo snel mogelijk ischemie op te heffen en oedeem te bestrijden.

Een preoperatieve behandeling met HBO is geïndiceerd bij transplantatie van een graft op een wondbed met een gecompromitteerde circulatie. Bij transplantatie van een graft op een gezond, niet gecompromitteerd wondbed is een preoperatieve behandeling met HBO niet aan de orde.

Een preoperatieve behandeling met HBO is niet geïndiceerd bij transplantatie van een flap.

De enige uitzondering hierop is een flap die getransplanteerd wordt in bestraald gebied (zie ook het protocol HBO bij (osteo-)radionecrose).

### **Contra-indicaties:**

HBO kent nauwelijks contra-indicaties, alleen een onbehandelde pneumothorax is een absolute contra-indicatie en actueel gebruik van bepaalde chemotherapeutica (cisplatine, bleomycine) kunnen een contra-indicatie vormen <sup>(3,16)</sup>

Bij het bestaan van een relatieve contra-indicatie wordt in overleg met patiënt en/of verwijzer bepaald of de voordelen van behandelen opwegen tegen de risico's van de relatieve contra-indicatie. De uitkomst van deze "shared-decision" wordt in de decursus vermeld.

### **Behandelschema HBO:**

In de bij de NVvHG aangesloten centra wordt een vast sessieprofiel gebruikt en een aantal behandelingen gegeven wat overeenkomt met de in de internationale standaard aangegeven range<sup>(3)</sup>:

#### 1. Crush letsel

Behandeling bij voorkeur binnen 6 uur met HBO, bij kritieke ischemie 2-3 sessies in de eerste 24-48 uur, hierna 1-2 sessies in de volgende 24-48 uur en op geleide van het effect en klinisch beeld verder met 1 maal daags 1 sessie tot circa 10-14 sessies.

#### 2. Andere traumatische ischemie met gecompromitteerde circulatie

Wanneer er ernstig weke delen letsel is en fasciotomie heeft plaatsgevonden kan adjuvant HBO gegeven worden (ernstige zwelling, onduidelijke demarcatie, neuropathie, bedreigde flap) gedurende 7 dagen voor 1-2 sessies per dag, totaal maximaal 15 sessies.

#### 3. Compartimentsyndroom

Altijd eerst fasciotomie bij verschijnselen compartimentsyndroom. Nabehandeling afhankelijk van het klinisch beeld met 2 sessies HBO in de eerste 24-36 uur en daarna door met 1 maal daags 1 sessie op geleide van het klinisch beeld tot 3-5 sessies. In uitzonderlijke gevallen bij aanhoudend neurologische verschijnselen en necrosegevaar na fasciotomie soms 2 maal daags door tot maximaal 14 sessies.

#### 4. Replantatie extremiteiten/traumatische amputaties/replantatie

Voor geïsoleerd ischemie-reperfusie letsel ten gevolge van revascularisatie of thrombectomie

zonder weke delen trauma volstaat 1 sessie HBO, in het geval van een combinatie met weke delen trauma meer sessies (zie onder andere traumatische ischemie, punt 2).

#### 5.Huid en myocutane plastieken met gecompromitteerde circulatie

Bij transplantatie van een graft op een wondbed met een gecompromitteerde circulatie wordt in het algemeen niet alleen vóór de operatie met HBO behandeld maar ook daarna in een schema van 20 sessies preoperatief gevolgd door 10 sessies postoperatief, totaal maximaal circa 30 sessies.<sup>(40-44)</sup>

Indien een graft of flap na transplantatie tekenen van acute ischemie vertoont dient zo snel mogelijk (binnen 48 uur) gestart te worden met HBO, 2 sessies per dag tot de plastiek stabiel is. Daarna doorbehandelen met 1 sessie per dag, tot in totaal 20 sessies. Op geleide van het effect en klinische beeld kunnen nog eens 10 sessies gegeven worden tot een maximum van 30 sessies.

#### **Verwijsbeleid/indicatiestelling:**

Het gaat hier om acute indicaties waarvoor de HBO-centra 24/7 beschikbaar zijn. De behandelend medisch specialist zal de patiënt doorverwijzen voor hyperbare zuurstoftherapie. In de meeste gevallen betreft het een verwijzing door een medisch specialist die verbonden is aan een multidisciplinair behandelteam in een ziekenhuis.

Na verwijzing zal de hyperbaar arts de indicatie toetsen en in een intake de geschiktheid van de patiënt voor de hyperbare behandeling vaststellen. Zo nodig wordt dit multidisciplinair bepaald.

#### **Kwaliteitsvoorwaarden hyperbare centra:**

Alle HBO-centra in Nederland die lid zijn van de NVvHG voldoen aan de kwaliteitscriteria zoals omschreven in de door de European Committee for Hyperbaric Medicine (ECHM<sup>(1)</sup>) gemaakte richtlijnen (i.e. European Code for Good Practice in hyperbaric medicine (ECOGP)<sup>(2)</sup>). Daarnaast hebben de centra een ZKN of ISO-kwaliteitskeurmerk voor patiëntenzorg en hebben zij een veiligheidsmanagementsysteem (VMS).

Deze kwaliteitskeurmerken worden jaarlijks getoetst door een onafhankelijk instituut.

#### **Dataregistratie:**

Dataregistratie, behandelingsresultaten en complicatieregistratie zijn een onderdeel van het kwaliteitssysteem. Om het effect van de hyperbare behandeling vast te stellen wordt onder

andere gebruik gemaakt van wondfoto's en PROMS (patient reported outcome measurements), waaronder EQ-5D scoringslijsten.

Daarnaast worden deze data na toestemming van de patiënt gedeeld met de primaire behandelaar, die eveneens – al of niet in het ziekenhuis gebonden EPD – resultaten van de behandeling vastlegt.

#### **Literatuurlijst:**

1. ECHM staat voor European Committee on Hyperbaric Medicine, website: [www.echm.org](http://www.echm.org).
2. ECOGP staat voor European Code of Good Practice for Hyperbaric Oxygen Therapy, dit is het door de ECHM uitgebrachte protocol wat hyperbare inrichting, personeel en veiligheidsvoorschriften beschrijft, link: [http://www.echm.org/documents/ECGP\\_for HBO - May 2004.pdf](http://www.echm.org/documents/ECGP_for_HBO_-_May_2004.pdf)
3. Weaver LK. Hyperbaric Oxygen Therapy Indications, 13<sup>th</sup> edition 2014; Undersea and Hyperbaric Medical Society, ISBN: 978-1930536-73-9.
4. Whelan HT, Kindwall EP. Hyperbaric Medicine Practice, 4th edition, 2018, ISBN 978-1-947239-00-5. Chapter 26: The Roles of HBO in crush injury; 661-690.
5. Gustilo RB, Mendoza RM, Williams DN. Problems in the management of type III (severe) open fractures: a new classification of type III open fractures. J Trauma 1984; 24:742–746
6. Tschern H, Oestern HJ. A new classification of soft tissue damage in open and closed fractures. Unfallheilkunde 1982; 85(3): 111-5.
7. Meyers, Roy A.M. - Hyperbaric Oxygen Therapy for Trauma: Crush Injury, Compartment Syndrome, and Other Acute Traumatic Peripheral Ischemias. International Anesthesiology Clinics, Issue: Volume 38(1), Winter 2000, pp 139-151
8. Duckworth AD, McQueen MM. The Diagnosis of Acute Compartment Syndrome: A Critical Analysis Review. JBJS 2017; 5(12).
9. Clasper J, Ramasamy A. Traumatic Amputations. BrJPain 2013; 7(2): 67-73
10. Anaya-Prado R, Toledo-Pereyra LH, Lentsch AB, Ward PA. Ischemia/Reperfusion Injury. J Surg Research 2002, 105(2): 248-58.

11. Gould LJ, May T. The science of hyperbaric oxygen for flaps and grafts. *Surg Technol Int* 2016; 28: 65-72.
12. Bakker DJ. Severe Trauma and Infection. *Anesthesia* 1998; 53(2): 1-80.
13. Jain KK. Hyperbaric oxygenation in traumatology and orthopedics in *Textbook of Hyperbaric Medicine*, 6<sup>e</sup> editie 2017; chapter 30: 429-442.
14. Baynosa RC, Zamboni WA. Microcirculation and ischemia-reperfusion: basic mechanisms of hyperbaric oxygen in *Hyperbaric Medicine Practice*, 4<sup>e</sup> editie 2016; chapter 27: 735 -754
15. Strauss MB, Miller SS. The role of hyperbaric oxygen in crush injury, skeletal muscle compartment syndrome and other traumatic ischemias in *Hyperbaric Medicine Practice*, 4<sup>e</sup> editie 2018; chapter 26: 659 -690.
16. Mathieu D, Marroni A, Kot J. Tenth consensus conference on hyperbaric medicine. Diving and Hyperbaric medicine. Recommendations for accepted and non-accepted clinical indications and practice of hyperbaric oxygen treatment 2017;47; 24-32
17. Lisardo GC, Mcswain NE, Meter KV, Bell RM. Adjuvant hyperbaric oxygen therapy in the management of crush injury and traumatic ischemia: An Evidence-Based Approach. *Am Surgeon* 2005; 71(2): 144-151
18. Sheikh AY, Gibson JJ, Rollins MD, et al. Effect of hyperoxia on vascular endothelial growth factor levels in a wound model. *Arch. Surg.* 2000; 135: 1293-1297.
19. Thom SR, Veena M, Bophale VM, et al. Stem cell mobilization by hyperbaric oxygen. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006; 290: H1378-H1386
20. JE Dougherty – The role of hyperbaric oxygen therapy in crush injuries. *Crit Care Nurs Q*; 2013; 36 (3); 299 – 309.
21. A Eskes, H Vermeulen, C Lucas, DT Ubbink – Hyperbaric oxygen therapy for treating acute surgical and traumatic wounds (Review): *Cochrane* 2013, Issue 12. Art. No.: CD008059. DOI: 10.1002/14651858.CD008059.pub3.
22. S Rajagopalan – Crush injuries and the Crush syndrome. *MJAFI*, 2010: 66: 317 – 320.
23. D. Reingardine, L. Jodziuniene, R. Lazauskas - Muscle injury and crush syndrome. *Medicina (Kaunas)*; 2010: 46(6): 435-441.
24. Garcia-Covarrubias L, McSwain NE jr, van Meter K, Bell RM – Adjuvant HBOT

management of crush injury and traumatic ischemia: an evidence based approach. *Am Surg.* 2005 feb; 71(2):144-51.

25. Myers RA. Hyperbaric oxygen therapy for trauma: crush injury, compartment syndrome, and other acute traumatic peripheral ischemias. *Anesth Clin* 2000; 38(1): 139-51.
26. Straus M.B. – Crush injuries and skeletal muscle compartment syndromes. HBO committee Report 2003.
27. Strauss MB. Role of hyperbaric oxygen therapy in acute ischemias and crush injuries—an orthopedic perspective. *HBO Review* 1981; 2:87–108.
28. Shupak A, Gozal D, Ariel A, Melamed Y, Katz A. Hyperbaric oxygenation in acute peripheral post-traumatic ischemia. *J Hyperbaric Med* 1987; 2:7–14.
29. Bouachour G, Cronier P, Gouello JP, Toulemonde JL, Talha A, Alquier P. Hyperbaric oxygen therapy in the management of crush injuries: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *J Trauma* 1996; 41:333–339.
30. Grassmann JP, Schnependahl J, Hakimi AR e.a. Hyperbaric oxygen therapy Improves angiogenesis and bone formation in critical sized diaphyseal defects. *J Orth Res* 2015; 513-520.
31. Lin SS, Ueng SWN, Niu CC e.a. Hyperbaric oxygen promotes osteogenic differentiation of bone marrow stromal cells by regulating Wnt3a/ $\beta$ -catenin signaling—An in vitro and in vivo study. *Stem Cell Res* 2014(1): 260-74.
32. Lee CC, Chen SC, Tsai SC e.a. Hyperbaric oxygen induces VEGF expression through ERK, JNK and c-Jun/AP-1 activation in human umbilical vein endothelial cells. *J Biomed Sc* 2006 (13): 143-56.
33. Thom SR. Oxidative stress is fundamental to hyperbaric oxygen therapy. *J App Phys* 2009; 106(3): 988-995.
34. Ishii Y, Miyayaga Y, Shimojo H. e.a. Effects of hyperbaric oxygen on procollagen messenger RNA levels and collagen synthesis in the healing of rat tendon laceration. *Tissue Engineering* 1999; vol 5 (3).
35. Gurdol F, Cimsit M. e.a. Collagen Synthesis, Nitric Oxide and asymmetric dimethylarginine in diabetic subjects undergoing hyperbaric oxygen therapy. *Phys Res*

2010 (59): 423-9.

36. Almzaiel AJ, Billington R, Smerdon G, Moody AJ. Effects of hyperbaric oxygen treatment on antimicrobial function and apoptosis of differentiated HL-60 (neutrophil like) cells. *Life Sci* 2013; 93: 125-31.
37. Park MK, Myers RAM, Marzella L. Oxygen tensions and infections: modulation of microbial growth, activity of antimicrobial agents and immunologic responses. *Clin Inf Dis* 1992; 14 (3): 720-40.
38. Hunt TK, Linsey M, Grislis H, Sonne M, Jawetz E. The effect of differing ambient oxygen tensions on wound infection. *Ann Surg* 1975; 181(1): 35-9.
39. UHMS position statement HBO2 for traumatic ischemias, 2018; vol 45 (5):618
40. Perrins JD. Influence of hyperbaric oxygen on the survival of split skin grafts. *Lancet* 1967; 22; 1 (7495): 868-71.
41. Francis A, Baynosa RC. Hyperbaric Oxygen therapy for the compromised graft or flap, *Adv Wound Care*, 2016; vol 6 (1): 23 – 32.
42. Eggert JV, Van Gils C, Gardner K e.a. Combined treatment modalities of hyperbaric oxygen therapy, bilayer matrix wound dressing and negative pressure therapy in Pati. *Wounds* 2007; 19 (5):
43. Fearmonti RM. Efficacy of Epidermal Skin Grafts over Complex, Chronic Wounds in patients with multiple comorbidities. *Wounds* 2016; 28(7): 226-232.
44. Roje Z, Eterovic D, Druzijanic N e.a. Influence of adjuvant hyperbaric oxygen therapy on short term complications during surgical reconstruction of upper and lower extremity war injuries: retrospective cohort study. *Croat. Med. J.* 2008; 49(2): 224-32