Chula Med J Vol. 49 No. 7 July 2005

ความสัมพันธ์ระหว่างการรักษาด้วยไฮเปอร์แบริคออกซิเจน กับโรคกระดูกขากรรไกรตายในผู้ป่วยรังสีบำบัด

วรรณี อันวีระวัฒนา*

Unwerawattana W. Osteoradionecrosis of jaws in irradiated patient related to Hyperbaric oxygen therapy. Chula Med J 2005 Jul; 49(7): 425 - 34

Osteoradionecrosis (ORN) is one of the most serious complications in the treatment of malignancies of the head and neck . As radiotherapy becomes more frequently used as a primary modality and or in combination with chemotherapy and surgery.

Hyperbaric oxygen therapy (HBOT) is an adjunctive therapy for ORN. HBOT is the process whereby the patient breathes 100 % oxygen in a room or chamber that is pressurized at a level greater than sea level (sea level represents one atmosphere, absolute) Oxygen is essential to proper healing of bodily tissues, whether it's skin, muscle or bone. However, in certain circumstances, hyperbaric oxygen treatment is used to substantially increase oxygen flow within tissues to improve healing.

Keywords : *ORN, HBOT, Irradiated patient.*

Reprint request: Unwerawattana W. Department of Dentistry, King Chulalongkorn Memorial Hospital, Bangkok 10330, Thailand.

Received for publication. March 25, 2005.

วัตถุประสงค์ : เพื่อให้ผู้อ่าน

1. มีความรู้ความเข้าใจถึงความสัมพันธ์ระหว่างการรักษาด้วยไฮเปอร์แบริคออกซิเจนกับโรคกระดูกขากรรไกรตายในผู้ป่วยรังสีบำบัด
2. สามารถให้คำแนะนำการดูแลสุขภาพในช่องปากหลังให้รังสีบำบัดได้อย่างถูกต้อง เพื่อป้องกันการเกิด ORN

* ฝ่ายทันตกรรม โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

รังสีรักษาและเคมีบำบัดมีบทบาทสำคัญในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งบริเวณศีรษะและลำคอ ผู้ป่วยจำนวนมากที่ตรวจพบมะเร็งระยะแรกมีโอกาสหายขาดได้ หรืออาการทุเลาลงและมีชีวิตที่ยืนยาวต่อไป ทำให้โครงสร้างและการทำงานผิดปกติไปส่งผลกระทบถึงการเกิดภาวะแทรกซ้อนในภายหลังได้ โดยเฉพาะถ้าหากปฏิบัติไม่ถูกต้อง อวัยวะต่าง ๆ นี้รวมถึงกล้ามเนื้อบนใบหน้า กระดูกขากรรไกร ต่อมน้ำลาย ตุ่มรับรส เยื่อบุช่องปาก เหงือก ลิ้น ฟัน โดยผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นชั่วคราวระหว่างการให้รังสี จะทำให้แปรเปลี่ยนเป็นผลข้างเคียงถาวรได้

รังสีทำลายเซลล์มะเร็งโดยไปขัดขวางส่วนประกอบ nuclear material ซึ่งจำเป็นต่อการดำรงชีพและการแบ่งเซลล์หรือทั้งสองรูปแบบ เซลล์ที่มีวงจรชีวิตสั้นจะมีการแบ่งตัวบ่อยและจะถูกทำลายง่าย โดยอาศัยหลักการนี้เซลล์มะเร็งซึ่งแบ่งตัวเร็วจะได้รับอันตรายไปก่อน ในขณะที่เซลล์ปกติของร่างกายสามารถซ่อมแซมตัวเองได้ดีกว่าเซลล์มะเร็ง เซลล์หลายชนิดที่มีการปรับเปลี่ยนชิ้นเนื้อเยื่อบ่อยหรือเป็นเซลล์อ่อน เช่น เซลล์ของระบบทางเดินอาหาร เซลล์เยื่อบุช่องปาก เซลล์บุผิวของหลอดโลหิต เซลล์เม็ดโลหิตและไขกระดูก จะได้รับผลกระทบในระยะเฉียบพลัน (acute reaction) โดยสังเกตจากบริเวณพื้นผิวมีการอักเสบแดงเฉพาะที่ หลังจากนั้นจะเกิดการเปลี่ยนแปลงที่หลอดเลือดฝอยมีการอุดตันและฝ่อลีบเป็นผลทำให้เลือดมาเลี้ยงบริเวณที่ถูกฉายรังสีน้อยลง เกิด fibrosis แทนที่เนื้อเยื่อเดิม และอาจทำให้อวัยวะสูญเสียความสมบูรณ์แข็งแรงและการทำหน้าที่ตลอดไปได้ [1-4]

ผลข้างเคียงของรังสีบำบัดต่อเนื้อเยื่อและอวัยวะต่าง ๆ

- ผลของรังสีบำบัดต่อผิวหนังและเยื่อบุผิวในช่องปาก ทำให้เกิดรอยปื้นแดง (erythema) บวม บางแห่งลอกเป็นแผล จากผลของ tissue hyperemia สภาวะนี้เรียกว่า acute mucositis ซึ่งจะพบในตำแหน่งที่ไวต่อรังสี เช่น ลำคอ เพดานอ่อน ใต้ลิ้น และขอบด้านข้างของลิ้น ถ้ารับรังสีมากขึ้นจะทำให้ปวดและพูดกลืนลำบาก การใช้น้ำเกลือบ้วนปาก หรือสารละลายของเกลือกับโซเดียมไบคาร์บอเนตจะช่วยลดอาการปวดลง ในรายที่ปวดรุนแรง อาจใช้ยาชาเฉพาะที่ ทาก่อนรับประทานอาหารหรือใช้ยาชาบ้วนปาก อาการ mucositis จะหายได้เอง หลังหยุดฉายรังสี 2 – 3 สัปดาห์

- ผลต่อการเปลี่ยนแปลงในความรู้สึกรับรส (taste alteration) สูญเสียการรับรสชั่วคราว

- ผลของรังสีต่อต่อมน้ำลาย ทำให้เกิดภาวะปากแห้ง (xerostomia) ไม่มีน้ำลาย หรือน้ำลายน้อยเหนียวข้นเป็นกรด

- ผลของรังสีรักษาต่อฟัน เกิด demineralization ฟันผุมาก (radiation caries)

- ผลของรังสีต่อกระดูก ทำให้ไม่มีการเรียงตัวของกระดูก (remodeling) ไม่มีการซ่อมแซมของกระดูก

- ผลของรังสีต่อข้อต่อขากรรไกรและกล้ามเนื้อทำให้อ้าปากได้น้อยหรือจำกัด [5-7]

Osteoradionecrosis (ORN) เป็นภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงที่สุดของผู้ป่วยที่ได้รับรังสีบริเวณช่องปาก อาการสำคัญคือปวด และพบแผลจากภายนอกทะลุถึงกระดูก กระดูกภายในมีการระคายเคือง ผิวหยาบขรุขระ บางส่วนร่อนออกมาได้ มีกลิ่นเหม็น และอาจมีหนองไหล ถ้าลุกลามถึงกล้ามเนื้อ จะมีอาการอ้าปากไม่ขึ้น และที่สำคัญที่สุด คือ แผลหายช้ามาก หรือมีอาการแผลไม่หายเลย และสามารถลุกลามต่อไป จนถึงขั้นทำให้กระดูกขากรรไกรหักได้ [8,9] แต่เดิม Kanthak's theory อธิบายว่า ORN เกิดจากการชอกช้ำ (trauma) เป็นสาเหตุนำและมีการติดเชื้อร่วมด้วย แต่ในการศึกษาของ Marx RE ปี ค.ศ. 1983 [10,11] แสดงให้เห็นว่าขบวนการทางพยาธิสภาพ ORN มีสาเหตุจากโครงสร้างของเนื้อเยื่อในบริเวณนั้นมีเลือดมาเลี้ยงจำกัด ทำให้ขาดออกซิเจนและสารอาหารที่เพียงพอต่อการหายของแผล

ORN มักเกิดในกระดูกขากรรไกรล่างตำแหน่ง body of mandible เกิดในเพศชายมากกว่าเพศหญิง เพราะขากรรไกรล่างมีความหนาเมื่อเปรียบเทียบกับขากรรไกรบน ทำให้เส้นเลือดที่มาหล่อเลี้ยงมีไม่เพียงพอหลังได้รับรังสีบำบัด[12]

กระดูกที่เคยถูกฉายรังสีปริมาณมาก มีการเปลี่ยนแปลงได้ 3 ลักษณะคือ

1. เส้นเลือดเล็ก ๆ ในบริเวณนั้นและเนื้อเยื่อใกล้เคียง มีการอุดตันและฝ่อลีบไป

2. เกิด fibrosis ในชั้นเยื่อหุ้มกระดูก เยื่อบุช่องปาก และเนื้อเยื่อโดยรอบ ทำให้มีเส้นเลือดไปถึงกระดูกได้น้อย

3. ผลของรังสีได้ทำอันตรายต่อเซลล์กระดูกบางส่วน ทำให้จำนวนเซลล์กระดูก (osteocyte) เซลล์สร้างกระดูก (osteoblast) เซลล์สร้าง fibrous tissue (fibroblast) เหลืออยู่น้อย

จากปัจจัยทั้งหมดทำให้บาดแผลที่เกิดขึ้นกับเนื้อเยื่อในตำแหน่งนั้น ไม่สามารถซ่อมแซมหรือสร้างเนื้อเยื่อใหม่ จึงทำให้แผลหายช้าหรือแผลไม่หาย

การถอนฟันในผู้ป่วยที่ได้รับรังสีรักษานั้น เดิมเชื่อว่าเป็นสาเหตุของการเกิด ORN และเพื่อป้องกันปัญหาการเกิด ORN เมื่อ 20 กว่าปีก่อน จึงแนะนำให้ถอนฟันในช่องปากออกหมดก่อนรับรังสีบำบัด และเป็นสาเหตุที่ทำให้ผู้ป่วยหลายรายรู้สึกสูญเสียฟันมาก ปฏิเสธการรักษาอย่างอื่นตามไปด้วย ซึ่งความเชื่อนี้ไม่ใช้แล้วในปัจจุบันเพราะสาเหตุที่แท้จริงนั้นเกิดจากความบกพร่องของหลอดเลือดที่มาเลี้ยงในบริเวณดังกล่าว

ฉะนั้น ถ้าจำเป็นต้องถอนฟันในผู้ป่วยที่เคยได้รับการฉายรังสี ควรให้ผู้ป่วยรับประทานยาปฏิชีวนะล่วงหน้า 1 วัน และต่อเนื่องอีกอย่างน้อย 2 สัปดาห์หลังถอนฟัน และควรจะถอนฟันโดยที่ซอกช้ำน้อยที่สุด และตามด้วยควรจะถอนฟันจำนวนน้อยซี่ที่สุดในแต่ละครั้ง การให้ HBO ก่อนและหลังถอนฟันเป็นวิธีป้องกันการเกิด ORN อย่างได้ผลและเป็นที่นิยมในปัจจุบัน โดยเฉพาะอย่างยิ่งถ้าต้องถอนฟันในขากรรไกรล่าง

การศึกษาโดย Marx RE และคณะ [13] ชี้ให้เห็นว่าผู้ป่วยที่ได้รับรังสีบำบัดและถูกถอนฟันบริเวณขากรรไกรล่าง พบว่ากลุ่มที่ได้รับ HBO จะเกิด ORN เพียง 5.4 % ขณะที่กลุ่มที่ได้รับยาปฏิชีวนะเช่น Penicillin จะเกิด ORN มากกว่าคือ 29.9 % จึงสรุปว่าการให้ HBO จำเป็นและช่วยป้องกันการเกิด ORN ในผู้ป่วยที่ได้รับรังสีบำบัด เมื่อต้องถอนฟัน หรือเมื่อมีการซอกช้ำของเนื้อเยื่อ

การค้นพบของ Marx RE ในปี ค.ศ. 1983 [10,11] ช่วยให้เกิดการพัฒนาการให้ HBO เพื่อป้องกันและรักษา ORN และได้รับการยืนยันในการศึกษาของเขา ในปี ค.ศ. 1985 [13] ดังที่ได้กล่าวมาแล้วข้างต้น อย่างไรก็ตามการค้นพบของเขา สามารถอธิบายสภาวะการเกิดกระดูกตายและการรักษาในผู้ป่วยที่ได้รับรังสีบำบัดบริเวณศีรษะและลำคอได้ส่วนใหญ่ แต่ก็ยังไม่สามารถอธิบายได้ทั้งหมด

Oh และคณะ[14] ได้ศึกษาถึงการเกิด ORN ในผู้ป่วยที่ได้รับรังสีบำบัดและถอนฟันกรามซี่ที่ 3 การศึกษานี้น่าสนใจเป็นพิเศษเพราะตั้งอยู่บนความคิดพื้นฐานของสาเหตุการเกิดกระดูกตาย ซึ่งผู้ป่วยที่ได้รับรังสีบำบัดจะเป็นกลุ่มเสี่ยงสูง ผลจากการศึกษาของเขาและคณะ ได้ให้ผู้ป่วยทุกคนได้รับยาปฏิชีวนะก่อนถอนฟัน แต่ไม่ได้รับ HBO ก่อนถอนฟันเลย พบว่าอัตราการเกิด ORN เท่ากับ 4.9 % (4 คนในจำนวนผู้ป่วยทั้งหมดเกิด ORN โดยที่ 2 คน ตำแหน่งการเกิดไม่สัมพันธ์กับการถอนฟัน และ 1 คนสาเหตุค่อนข้างชัดเจนจากผลการติดเชื้อรอบตัวฟัน ส่วนอีก1คน เกิดแผลถอนฟันที่ไม่มี clot plug ปิดปากแผลก่อนได้รับรังสี) จากผลดังกล่าวไม่เป็นการสนับสนุนแนวความคิดนี้ แต่สนับสนุนเหตุผลในส่วนที่ยังไม่สามารถอธิบายได้ทั้งหมด ดังที่ได้กล่าวแล้วนั้นคือผู้ป่วยที่ได้รับรังสีบำบัด น่าจะเป็นกลุ่มเสี่ยงสูงต่อการเกิด ORN แต่ผลการทดลองไม่ได้สนับสนุนเช่นนั้น และการไม่ได้รับ HBO ก่อนถอนฟัน ก็ไม่ก่อให้เกิด ORN มากขึ้น

เมื่อไม่นานมานี้ Sulaiman และคณะ[15] ได้รายงานว่าการถอนฟัน 951 ซี่ในผู้ป่วย 187 คน รวมทั้งก่อนหรือหลังการได้รับรังสีบำบัดและน้อยกว่า 1 ใน 4 ของผู้ป่วย (น้อยกว่า 47 คน) ได้รับยาปฏิชีวนะล่วงหน้า (prophylactic antibiotic) มีเพียง 7 คนเท่านั้นที่ได้รับ HBO ล่วงหน้า พบว่าอัตราการเกิด ORN มีเพียง 2 %

ได้มีการค้นคว้าศึกษาอย่างมากโดยหลายคณะ เช่น Wang และคณะ [16] ศึกษาถึงการใช้HBO ในการรักษา ORN และเสนอแนะว่า HBO จะเป็น adjunctive therapy

สำหรับแผลเบาหวานที่ไม่หาย, skin graft, ORN, soft tissue radionecrosis และgas gangrene HBO ก่อให้เกิดอาการข้างเคียงที่รุนแรงเช่น โรคลมชัก (seizures), pneumothorax ซึ่งจากการศึกษาพบผู้ป่วยเสียชีวิต 2-3 คน บทสรุปของการศึกษาส่วนใหญ่คุณภาพไม่ดี ไม่มีการควบคุมหรือควบคุมไม่เพียงพอ จากการศึกษาได้เสนอแนะว่า HBO อาจจะใช้รักษาแผลบางชนิด แต่ก็ไม่มีหลักฐานที่เพียงพอ

Rosenberg และ Ruggiero[17] Marx RE[18] ได้รายงานว่า osteonecrosis ของกระดูกขากรรไกรมีความคล้ายคลึงทางด้านอาการทางคลินิกและอาการแสดงของโรค ORN ซึ่งมีกระดูกโผล่ไม่ปิด และมีกระดูกตายร่อนออกไม่ตอบสนองต่อการผ่าตัด พบว่า biphosphonate หยุดยั้งเซลล์ที่ทำลายกระดูก (osteoclast) ในกลุ่มผู้ป่วย osteonecrosis ของกระดูกขากรรไกร กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ cytotoxic จากเคมีบำบัด และกลุ่มผู้ป่วยที่มีกระดูกพรุนกระจายไปตามอวัยวะต่าง ๆ สิ่งที่เกิดขึ้นยังไม่ชัดเจน แต่คิดว่าเซลล์ที่ทำลายกระดูก (osteoclast) มีบทบาทในการเกิด osteonecrosis ซึ่งยังไม่มีการค้นพบมาก่อน

การค้นพบที่ว่า osteoclast มีบทบาทในการเกิด osteonecrosis ทำให้มีการเข้าใจต่อ osteonecrosis ในผู้ป่วยมะเร็ง และขยายความเข้าใจมาสู่อาการทางคลินิกของORN ด้วย ตัวอย่างเช่น technetium gallium และindium scan จะแสดง increase uptake อย่างชัดเจนใน ORN ชี้ให้เห็นถึงเพิ่มการ turnover ของกระดูก การอักเสบ ตลอดจนการติดเชื้อที่สูงขึ้น และสามารถวัดได้

อาการทางคลินิกที่น่าสนใจอีกอย่างหนึ่งคือ ORN ทำให้การสะสมของกระดูกใต้เยื่อหุ้มกระดูกสูงขึ้น เกิดความหนาของกระดูกขากรรไกรในบริเวณที่ได้รับรังสี และมีการจัดเรียงกระดูกใหม่ (remodel) มีการสร้างกระดูกร่อน (sequestrum) ซึ่งจะเกิดอย่างช้า ๆ เมื่อกระดูกหนาตัวขึ้นใหม่จะขวางการเลี้ยงของเส้นเลือด การปลูกกระดูก (bone graft) สามารถทำให้เกิดผลดีได้หากมีการเตรียมเนื้อเยื่อที่ได้รับรังสีให้ดีโดยใช้เนื้อเยื่อเย็บติด (through flap) หรือการใช้ HBO ช่วยแก้ปัญหาของ hypovascular, hypocellular และ hypoxia ซึ่งไม่อาจอธิบายในการเกิด ORN บางทีการเลือกหยุดยั้งต่อเซลล์ที่ทำลายกระดูก (osteoclast) ในผู้ป่วยที่ได้รับรังสีบำบัดจะเป็นหลักสำคัญในการรักษา ORN

สาเหตุของการเกิด ORN ยังไม่ทราบชัดเจนโดยมีปัจจัยเสี่ยงคือปริมาณรังสี ตำแหน่งที่ได้รับ ปฏิกิริยาของร่างกายต่อรังสี การรักษาอื่น ๆ ที่ร่วมด้วย โรคหัวใจและหลอดเลือด โรคเบาหวาน โรคหลอดเลือดหัวใจอุดตัน cytotoxic drug ระยะของมะเร็ง วิธีการทำผ่าตัด biphosphonate สารอาหาร ปฏิกิริยาของต่อมไร้ท่อ เป็นต้น

จากข้อมูลและเหตุผลต่าง ๆ สรุปว่าการถอนฟันหลังจากผู้ป่วยได้รับรังสีบำบัด จะมีโอกาสเกิด ORN ฉะนั้นผู้ป่วยที่เคยได้รับรังสีควรหลีกเลี่ยงการถอนฟัน ถ้าจำเป็นควรถอนฟันโดยลดความซอกช้ำของแผล และถอนฟันโดยทันตแพทย์ที่ชำนาญเฉพาะทาง

การรักษา ORN

ควรให้การดูแลสุขภาพช่องปากให้สะอาด พยายามควบคุมภาวะการติดเชื้อ โดยขะล้างกำจัดเนื้อเยื่อที่เน่าตาย ถ้าแผลลึกซุบ bethadine ปิดไว้เปลี่ยนบ่อย ๆ เช้าเย็นจนกว่าหนองจะน้อยลงและรอให้แผลตื้นขึ้น การทำ debridement ต้องทำหลาย ๆ เดือนถึงปีจนกว่ามีเนื้อมาปกคลุม การให้ยาปฏิชีวนะทั้งฉีดเข้าเส้นและรับประทานให้ตามความจำเป็นอาจจะให้ร่วมกับยาแก้ปวด วิธีนี้จะได้ผลดีกรณีที่กระดูกถูกทำลายไม่มาก ในรายที่รุนแรงกว่านี้อาจจะต้องผ่าตัดชิ้นกระดูกที่ตายออกจนถึงบริเวณที่กระดูกดี ทำให้กระดูกขาดตอน ไม่ต่อเนื่อง ฟันล้ม สบไม่ได้ ทำให้เกิดใบหน้าพิการ ได้มีการนำ HBO มาใช้รักษาผู้ป่วยที่มีแผลเรื้อรัง ORN การให้ HBO ล่วงหน้าและตามหลังการถอนฟันเป็นวิธีป้องกัน ORN ที่ได้ผล และนิยมใช้กันมากขึ้นตามความเหมาะสม

HBO คือการให้ผู้ป่วยได้รับออกซิเจนเต็มที่ภายใต้ความกดดัน ได้มีการศึกษาที่แสดงให้เห็นชัดเจนว่าสามารถเพิ่มออกซิเจนบริเวณเนื้อเยื่อเฉพาะตำแหน่งและเกิดเส้นเลือดงอกไปยังตำแหน่งที่มีเลือดเลี้ยงไม่พอได้

มากขึ้น HBO ช่วยเพิ่ม arterial venous oxygen tension ของแผลทำให้หายได้ดีขึ้น และยังมีผลไปยับยั้งการเจริญของเชื้อโรค (bacteriostatic effect) ทำให้เชื้อโรคถูกทำลายได้ง่ายขึ้นด้วยยาปฏิชีวนะเพียงเล็กน้อย และยังทำให้เม็ดเลือดขาวทำหน้าที่ได้ดีขึ้น เพิ่ม fibroblastic activity ทำให้เนื้อเยื่อซ่อมสร้างได้เร็ว กระดูกที่เน่าตายหลุดลอกออกมา เกิดเนื้อเยื่อปกคลุมเนื้อกระดูกที่ยังมีชีวิต รวมทั้งมีการสร้างกระดูกใหม่ชดเชยต่อไปได้

Behnke ในปีค.ศ. 1930 และ Churchill-Davidson ในปีค.ศ. 1950 ได้พัฒนาการรักษาโดยใช้ HBO ในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับรังสีบำบัด หลังจากนั้น 2 – 3 ปี จึงเริ่มมีการนำ HBO มาใช้กับ ผู้ป่วยที่ผ่าตัดหัวใจ และผู้ป่วยที่เป็น clostridial gas gangrene ตลอดจนผู้ป่วยที่ได้รับคาร์บอนมอนอกไซด์เป็นพิษ ในปี ค.ศ. 1965 จึงเริ่มใช้ HBO กับผู้ป่วยที่ได้รับไฟลวกเป็นครั้งแรก (burn) และผลการรักษาแผลหายดีและเร็วขึ้น ประสบการณ์ในการใช้ HBO ตั้งแต่อดีต ทำให้เกิดความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับปฏิกิริยาของออกซิเจนต่อสิ่งมีชีวิตมากขึ้น ดังจะได้กล่าวต่อไปนี้

Hypoxia หรือภาวะการขาดออกซิเจนคือภาวะที่มีออกซิเจนไม่เพียงพอต่อการดำรงชีพของเซลล์ และเมื่อเกิดภาวะที่มีออกซิเจนไม่เพียงพอในบาดแผล จะทำให้การหายของแผลช้าลง

การใช้ HBO ในการรักษาบาดแผลประกอบด้วยการให้ออกซิเจน 100 % ที่ระดับความดัน 13.7 เมตรใต้ระดับน้ำทะเล หรือ 1.38 Bar เทียบเท่ากับ 2.36 ATAs (atmosphere absolute) เป็นเวลา 90 นาที

HB chamber สามารถจำแนกได้เป็น 2 ชนิดคือ multiplace และ monoplace โดย multiplace จะเป็น chamber ที่สามารถเข้ารับการรักษาได้หลายคน รวมทั้งกรณีที่ผู้ป่วยหนักจำเป็นต้องให้เจ้าหน้าที่พยาบาลเข้าไปใน chamber ด้วย และผู้ป่วยต้องใช้ mask หรือ hood ใน chamber และในครั้งเดียวกัน ส่วนกรณี monoplace จะเป็น chamber ที่เข้าได้คนเดียว และมีขนาดเล็ก

ในการรักษาแผลให้หายด้วย HBO ผู้ป่วยจะได้รับออกซิเจนมากกว่า 11 เท่าของปกติ หรือมากถึง 620 mmHg แผลเรื้อรังส่วนใหญ่เกิดภาวะ hypoxia และ HBO ได้ให้ออกซิเจนกระตุ้นให้เกิดการหายของแผล

การให้ HBO ในช่วงสั้น ๆ ประมาณ 90 นาทีต่อวัน จะไม่สามารถทำให้แผลหายได้ แต่มีปัจจัยอีกหลายอย่างที่มีส่วนช่วยให้แผลหายได้ แม้จะไม่ได้ HBO แล้วคือ

1. **ผลกระทบจากแรงดันออกซิเจน** การเพิ่มแรงดันออกซิเจนถึง 2.38 ATAs ไม่สำคัญต่อการหายของแผล แต่สำคัญต่อการรักษาผู้ป่วยที่มี gas bubble disease, decompression sickness และ air gas embolism การเพิ่มแรงดันออกซิเจนจะทำให้ gas bubble ลดลง การวิจัยและศึกษาของ HBO ในหัวข้อแรงดันออกซิเจนที่สูงขึ้นจะไม่มีผลต่อแรงดันเฉพาะที่ ในขบวนการหายของแผล

2. **ผลจากออกซิเจนทำให้เส้นเลือดหดตัว** ซึ่งให้ผลดีต่อการรักษาผู้ป่วย ทำให้ลดการบวมในผู้ป่วยที่มีแผลบาดเจ็บ แผลไฟลวก แผลจากกระเบิด แผลที่ไม่หาย และแผลที่ flap ไม่ติด

3. **ผลการกระจายออกซิเจน** จะให้ผลดีในกลุ่มผู้ป่วย decompression sickness คือใช้ออกซิเจน 100 % ไปจับกับไนโตรเจนที่อยู่ในเนื้อเยื่อให้ออกไปจากเนื้อเยื่อ สำหรับขบวนการหายของแผล ออกซิเจนที่เข้มข้นมากขึ้นจะสัมพันธ์กับออกซิเจนในเนื้อเยื่อมากกว่าผลการกระจายตัวของออกซิเจน

4. **เนื้อเยื่อมีภาวะออกซิเจนมากขึ้น** นับเป็นกลไกสำคัญต่อการหายของเนื้อเยื่อ ออกซิเจนเปรียบเสมือนยาที่มีประสิทธิภาพ แผลเรื้อรังส่วนใหญ่เกิดภาวะขาดออกซิเจน (hypoxia) การให้ HBO เพื่อกระตุ้นและแก้ไขภาวะดังกล่าว และเร่งให้เกิดขบวนการหายของแผล Marx และ Johnson[19] ได้ชี้ให้เห็นว่าแผลจากผู้ป่วยรังสีบำบัด HBO ได้กระตุ้นให้เกิดเส้นเลือดใหม่ (neovascularization) หลังได้รับ HBO 14 ครั้ง และคงเกิดอย่างต่อเนื่องเป็นปี ในผู้ป่วยที่มีแผลเรื้อรังต้องได้รับ HBO 20 – 30 ครั้ง เพื่อกระตุ้นให้เกิด neovascularization ที่จำเป็นต่อการหายของแผล

5. Cytokine **ลดลงและ** growth factor **เพิ่มขึ้น** ซึ่งผลของสารทั้ง 2 ชนิดดีต่อการหายของแผล สารเคมีทั้ง 2 ชนิดมีปฏิกิริยาที่ซับซ้อนไม่ว่าจะควบคุมขึ้นหรือลง ออกซิเจน, cytokine ตลอดจนโลหะอื่น จะมีบทบาทต่อขบวนการหายของแผล ซึ่งคงต้องเรียนรู้บทบาทของออกซิเจนให้มากต่อไป

ออกซิเจนและการติดเชื้อ

ออกซิเจนมีความสำคัญต่อการทำงานของ neutrophils ในการกำจัดสิ่งแปลกปลอมและการฆ่าเชื้อ โดยพบว่าถ้าปริมาณความเข้มข้นออกซิเจนต่ำกว่า 30 mmHg. ประสิทธิภาพการฆ่าเชื้อโรคของ PMNs จะลดลง ซึ่ง Knighton และคณะ[20] ในปีค.ศ. 1984 พบว่าขบวนการฆ่าเชื้อ Staphphylococus Aureus ของ neutrophils มีความสัมพันธ์กับปริมาณความเข้มข้นออกซิเจน กล่าวคือถ้าให้ออกซิเจนมากขึ้น จะทำให้ neutrophils มีประสิทธิภาพในการฆ่าเชื้อโรคได้ดียิ่งขึ้น และพบว่าการให้ออกซิเจนระหว่างและหลังผ่าตัด 2 ชม. อัตราการติดเชื้อจะลดลง 54 %

HBO และการติดเชื้อ มีปฏิกิริยา 6 อย่างที่จะต่อสู้กับการติดเชื้อ

1. ช่วยลดการติดเชื้อของเนื้อเยื่อที่มีออกซิเจนน้อย

2. กระตุ้น neutrophils ให้มีประสิทธิภาพในการฆ่าแบคทีเรียได้ดี

3. กระตุ้นการทำงานของ macrophage ในภาวะขาดออกซิเจน macrophage จะไม่สามารถทำหน้าที่ได้ดี จึงควรเพิ่มแรงดันออกซิเจนให้ปกติ เพื่อให้ macrophage ทำงานได้เป็นปกติ

4. ยับยั้งการเจริญเติบโตของแบคทีเรีย โดยเฉพาะ anaerobe bacteria ซึ่งมีความไว (sensitive) ต่อการเพิ่มของออกซิเจน เช่น Clostridial Perfringens

5. ยับยั้งการปล่อย endotoxin เช่น α toxin ของการติดเชื้อ C. Perfringens ซึ่งเป็นสาเหตุหลักของการบาดเจ็บและตาย HBO จะยับยั้งการปล่อย secretion ของ toxin นี้ได้

6. เสริมการออกฤทธิ์ของยาปฏิชีวนะทั้ง Knighton และคณะ[21] กับ Hunt และคณะ[22] ได้ชี้ให้เห็นว่าออกซิเจนช่วยเพิ่มประสิทธิภาพการออกฤทธิ์ของยาปฏิชีวนะให้ได้ผลดี โดยมีการทดลองใช้ยารักษา osteomyelitis จาก Staphphylococus Aureus ด้วย Cefazolin และการติดเชื้อ Pseudomonas Aeruginosa พบว่า HBO ช่วยเพิ่มประสิทธิภาพยาปฏิชีวนะจำพวก aminoglycoside ซึ่งลดอัตราความร้ายแรง (morbidity) และอัตราการตาย (mortality)

อาการข้างเคียงของการใช้ HBO HBO เมื่อนำมาใช้รักษาแผล อาจก่อให้เกิดอาการข้างเคียงและอาการแทรกซ้อนได้

1. เกิด barotrauma ในหูและไซนัส โดยเฉพาะหูส่วนกลาง เป็นอาการข้างเคียงที่พบได้บ่อยคือ พบประมาณ 2 – 17 % ในผู้ป่วยสูงอายุที่มารับ HBO เพื่อรักษาเกี่ยวกับการหายของแผล paranasal sinus อาจจะเกิด barotrauma

ผู้ป่วยที่เป็นหวัดหรือมีการติดเชื้อของทางเดินหายใจส่วนต้น หรือ allergic rhinitis ไม่ควรรับ HBO เพราะอาจเกิด barotrauma ได้ง่ายกว่าคนปกติ ถ้าระหว่างได้รับ HBO และมีอาการดังกล่าวควรหยุดรับ และให้ Oxymetazoline hydrochloride 0.05 % (Afrin) พ่นจมูก

2. เกิด myopia ผู้ป่วยบางรายอาจเป็น reversible myopia ปฏิกิริยาของ HBO ต่อ ocular lens ยังไม่ชัดเจน แต่อาจมี oxidative change ของ lens proteins

3. เกิด congestive heart failure เพราะ HBO ทำให้เกิด peripheral vascular resistance สูงจาก vasoconstrictor effect ทำให้หัวใจเต้นช้าลง cardiac output ลดลง ซึ่งได้ศึกษาค้นคว้าทดลองในสุนัขที่แข็งแรง อัตราการไหลเวียนของเลือดสู่หัวใจห้องล่างซ้ายลดลงระหว่างได้รับ HBO ฉะนั้นผู้ป่วยในกลุ่มนี้จึงไม่ควรรับ HBO

4. เกิดโรคลมชัก ออกซิเจนที่หายใจด้วยแรงดันในระยะเวลานานพอจะทำให้เกิด grand mal seizures ผู้ป่วยบางคนจะไว (sensitive) ต่อออกซิเจนมาก กลไกบางอย่างของออกซิเจนต่อเซลล์สมองยังไม่ชัดเจนมากนัก

5. เกิด pulmonary barotrauma ซึ่งจัดเป็นภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญยิ่งของการรับ HBO อาการบาดเจ็บจะเกี่ยวข้องกับการเปลี่ยนแปลงความดันออกซิเจนเฉพาะขาขึ้น ซึ่งถ้ามีการอุดปิดทางเดินหายใจ เช่น glottis ปิดหรือปอดปิด ทำให้เกิดการบาดเจ็บของปอดได้ ถ้าแรงดันออกซิเจนสูงพอ (ลึกพอ) ความดันออกซิเจนขาขึ้น 3.5 ฟุต (1.07 เมตร) จะทำให้เกิด trapped air bubble โดยมีความดันเพิ่มถึง 80 mmHg (10.7 kilopascal) ซึ่งทำให้ถุงลมแตกได้

ผู้ป่วยที่เกิด pneumothorax ต้องมีท่อที่ต่อบริเวณหน้าอก (intercostal drainage) ก่อนจะได้รับ HBO หรือถ้า pneumothorax เกิดระหว่างให้ HBO ก็ควรจะรีบใส่ท่อที่หน้าอก (intercostal drainage) ทันที

กลุ่มผู้ป่วยที่มีทางเดินหายใจอุดตัน เช่น หอบ หืด หรือ chronic obstructive pulmonary disease (COPD) ที่มี air trap หรือการสร้าง bleb ไม่ควรใช้ HBO แต่ผู้ป่วยที่สูบบุหรี่ หรือมีภาวะ COPD เล็กน้อยสามารถให้ HBO ได้ [23]

HBO ใช้รักษาแผลเรื้อรังและเฉียบพลัน มีผลต่อการหายของแผลในเนื้อเยื่อที่ขาดออกซิเจน reperfusion injury, compartment syndrome, crush injury, failing flaps, แผล burn, และแผลเนื้อตายติดเชื้อ เราควรจะศึกษามากขึ้นเกี่ยวกับกลไกควบคุม growth factor ที่มากขึ้นหรือการลดของ cytokines การลดบวม การเกิดเส้นเลือดและเนื้อเยื่อใหม่ เพื่อให้เกิดความชัดเจนยิ่งขึ้น

Wang C. และคณะ [24] ได้สรุปจากการศึกษาว่าการให้ HBO ในผู้ป่วยที่มีปัญหาแผลไม่หาย เนื่องจากคุณภาพของการศึกษาไม่ดี ไม่สามารถควบคุมผู้ป่วยที่มาศึกษาได้ จึงทำให้ผู้ป่วย 2 – 3 รายเสียชีวิต เนื่องจากอาการข้างเคียงที่สำคัญของ HBO เช่นโรคลมชัก, pneumothorax การศึกษาชี้ให้เห็นว่า HBO อาจจะมีส่วนช่วยทำให้แผลหายได้ในบางราย แต่ก็ยังไม่มีหลักฐานยืนยันเพียงพอถึงระยะเวลาที่เหมาะสมของการรับ HBO ให้เกิดประสิทธิภาพ และควรจะพัฒนาการศึกษาให้มีการควบคุมที่ดีขึ้นทั้งในระยะสั้นหรือในระยะยาว เพื่อใช้อธิบายประกอบการตัดสินใจในคลินิกได้

Notani K. และคณะ [25] ได้ศึกษาถึงความสัมพันธ์ระหว่างวิธีการรับรังสีและความรุนแรงของ ORN ในการรักษาORNของขากรรไกรล่าง ผลคือความรุนแรงของ ORN จะเกิดแปรตามปริมาณรังสีที่ได้รับ พบว่า initial cure rate สำหรับ conservative management, marginal และ segmental mandibulectomyคือ 39.7 %,50 %, และ 86.7 % ตามลำดับและสรุปว่า conservative management ใช้รักษากลุ่มผู้ป่วย early onset ORN แม้ว่าจะได้รับหรือไม่ได้รับรังสีปริมาณน้อยมา ส่วน marginal mandibulectomy ใช้รักษากลุ่มผู้ป่วย late onset ORN แม้ว่าจะได้รับหรือไม่ได้รับรังสีปริมาณน้อยมา ท้ายสุด segmental mandibulectomy ใช้รักษากลุ่มผู้ป่วย late onset ORN ที่ได้รับรังสีมาระดับปริมาณหนึ่ง

Feldmeier JJ. และ Hampson NB. [26] ได้หาหลักฐานยืนยันการใช้ HBO มีรายงาน 74 ฉบับ (evidence base medicine) พบว่า 67 ฉบับได้กล่าวถึงผลดีของการใช้ HBO ในผู้ป่วยที่มีการหายของแผลช้าเนื่องจากได้รับรังสีบำบัด จากการศึกษานี้แนะนำให้ใช้ HBO สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับรังสีและมีแผลที่ไม่หายทั้งจากเนื้อเยื่อและกระดูกส่วนใหญ่ ส่วนกรณีผู้ป่วยที่มีเนื้อสมองตายจากรังสีบำบัดต้องศึกษาเพิ่มเติมมากกว่านี้ ก่อนจะตัดสินใจให้ HBO

Gal TJ. และคณะ [27] ได้ศึกษาผลการผ่าตัด microvascular mandibular reconstruction ในผู้ป่วยที่ได้รับรังสีบำบัดและเกิด ORN 30 ราย โดยแบ่งเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มที่ 1มี 9 ราย และผู้ป่วยไม่เคยได้รับ HBO กลุ่มที่ 2 มี 21ราย ผู้ป่วยเคยทำ debridement ไม่สำเร็จและได้รับ HBO มาก่อน ผลคือ อัตราการเกิดอาการแทรกซ้อนรวม 43 % และ 29 รายจาก30 ราย (97 %) เกิด ORN พบว่าในกลุ่มที่ 2 ได้รับ HBO มาก่อน มีอัตราการติดเชื้อหลังผ่าตัด (P=.01) และอัตราแทรกซ้อนจากการผ่าตัด

(P=.04) ซึ่งแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ มากกว่ากลุ่มที่ 1 เขาได้สรุปว่า ความสำเร็จของการรักษา ORN ในขากรรไกรล่างด้วย microvascular reconstruction ไม่ขึ้นกับการใช้ HBO และไม่สามารถยืนยันประโยชน์ของ HBO ต่อการผ่าตัด

Annane D. และคณะ [28] ได้วิจัยและทำการผ่าตัดผู้ป่วยที่ได้รับรังสีบำบัด และเกิด ORN ในขากรรไกรล่าง 68 ราย โดยดูผลการผ่าตัดใน 1 ปี พบว่ามีการหายของ ORN ในกลุ่ม HBO 6 รายจาก 31 ราย (19%) และมีการหายของ ORN ในกลุ่ม placebo 12 รายจาก 37 ราย (32 %) เปรียบเทียบผล 2 กลุ่มคือค่า (Relative risk = 0.60;95 % CI = 0.25-1.41; P = 0.23) Time to treatment failure (Hazard ratio = 1.33;95 % CI=0.68-2.60: P=0.41) และ Time to pain relief (Hazard ratio=1.00; 95%CI=0.52-1.89:P=0.99) จะเห็นว่าผลการวิจัยทั้ง 2 กลุ่ม ไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ จึงสรุปว่า HBO ไม่ได้มีประโยชน์ต่อการหายของแผลในผู้ป่วย ORN กระดูกขากรรไกรล่าง ด้วยผลดังกล่าวเขาและคณะจึงหยุดการศึกษาวิจัยนี้

Sun TB. และคณะ [29] ได้ทำการวิจัยศึกษาทดลองในหนู 40 ตัว เพื่อศึกษาถึงความสัมพันธ์ของ HBO กับ tumor cell proliferating activity พบว่า HBO ไม่ได้ทำให้เซลล์มะเร็งในหนูเติบโตมากขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับหนูกลุ่มควบคุมที่ไม่ได้รับ HBO

วิจารณ์

แม้ว่า osteoradionecrosis ของกระดูกขากรรไกรจะพบได้ไม่บ่อย แต่เป็นโรคที่พบแล้วแผลหายยาก ทำให้ผู้ป่วยสูญเสีย ก่อให้เกิดความเจ็บปวด อักเสบ ติดเชื้อ ทำให้เสียเวลาและเศรษฐกิจ ผู้ป่วยจะเกิดความเครียดที่แผลไม่หาย และต้องมีการล้างแผลทุกวัน ซึ่งถ้าในรายที่รุนแรงอาจทำให้เสียโครงสร้างของใบหน้าและกระดูกขากรรไกรอย่างถาวร จึงสมควรที่แพทย์เฉพาะทางทุกสาขาที่เกี่ยวข้องควรจะสนใจและระมัดระวัง เพื่อหลีกเลี่ยงการเกิด ORN ในผู้ป่วย กล่าวคือรังสีแพทย์ใช้วิธีรักษาด้วยเครื่องมือและเทคนิคที่จำกัดการให้รังสีในบริเวณและปริมาณที่เหมาะสม เพื่อรักษามะเร็งให้หาย และป้องกันภาวะแทรกซ้อนให้เกิดน้อยที่สุด ทันตแพทย์ต้องเตรียมสภาพช่องปากของผู้ป่วยก่อนได้รับรังสีบำบัดให้เรียบร้อย เช่นถอนฟันที่ผุมากออก อุดฟันผุ และขูดหินปูน หรือกรณีมีฟันคุด ซึ่งเป็นสาเหตุการติดเชื้อในช่องปากให้กำจัดออก และให้ความรู้ด้านทันตสุขศึกษาแก่ผู้ป่วยอย่างพอเพียง เพื่อให้ผู้ป่วยทราบถึงอาการข้างเคียงที่มีต่ออวัยวะเนื้อเยื่อในช่องปากหลังได้รับรังสีบำบัด เช่น น้ำลายน้อย ปากแห้ง ความเป็นกรดในช่องปากสูง ซึ่งก่อให้เกิดฟันผุ (radiation caries) ได้ง่าย ควรนัดผู้ป่วยเพื่อตรวจสุขภาพช่องปากหลังได้รับรังสีอย่างต่อเนื่องทุก 2 – 3 เดือนในช่วงแรก หากผู้ป่วยสามารถดูแลสุขภาพช่องปากได้ดี ให้นัดตรวจทุก 6 เดือนและควรสอนให้ผู้ป่วยสามารถเคลือบฟลูออไรด์เองที่บ้านทุกวันก่อนนอนวันละ 1 ครั้ง โดยฟลูออไรด์ที่ใช้เป็นฟลูออไรด์สำเร็จรูป 1 % ไม่เป็นกรด

หากผู้ป่วยมีความจำเป็นต้องถอนฟันอย่างหลีกเลี่ยงไม่ได้ ทันตแพทย์ควรจะปรึกษากับรังสีแพทย์ในตำแหน่งของการได้รับรังสี และปรึกษาแพทย์เฉพาะทาง HBO เพื่อเตรียมให้ HBO ก่อนหรือหลังถอนฟันและถอนฟันที่ผุออก ทั้งนี้เพื่อป้องกันการเกิด ORN ของกระดูกขากรรไกรในผู้ป่วยที่ได้รับรังสีบำบัด

ส่วนโรงพยาบาลที่ให้คำปรึกษาและบริการรักษา HBO แก่ผู้ป่วยมีดังนี้คือ ร.พ.สมเด็จพระปิ่นเกล้า ร.พ. กรุงเทพ และ ร.พ.เทพธารินทร์ เป็นต้น

สรุป

ปัจจุบันยังไม่มีหลักฐานทางการแพทย์ที่ยืนยันชัดเจนว่าการใช้ HBO ในการรักษา ORN ได้ผลดี ผู้ประพันธ์จึงขอเสนอแนวทางการปฏิบัติคือการป้องกันการเกิด ORN น่าจะเป็นวิธีที่ดีที่สุด ทั้งนี้ต้องอาศัยความร่วมมือของแพทย์และทันตแพทย์ดังที่ได้กล่าวมาแล้วในบทความข้างต้น อย่างไรก็ตาม HBO อาจเป็นทางเลือกหนึ่ง เพื่อรักษา ORN และแพทย์ควรอธิบายถึงผลดีตลอดจนผล

ข้างเคียงจากการให้ HBO เพื่อเป็นข้อมูลให้ผู้ป่วยตัดสินใจเป็นทางเลือกการรักษา เมื่อเปรียบเทียบกับการรักษามาตรฐานที่มีอยู่

อ้างอิง

1. Beumer J 3 rd, Curtis T, Harrison RE. Radiation therapy of the oral cavity: sequelae and management part I. Head Neck Surg 1979 Mar-Apr;1(4):301-12
2. Beumer J 3rd, Curtis T, Harrison RE. Radiation therapy of the oral cavity: sequelae and management part II. Head Neck Surg 1979 May-Jun;1(5):392-408
3. Dreizen S, Brown LR, Daly TE,Drane JB. Prevention of xerostomia-related dental caries in irradiated patients. J Dent Res 1977 Feb; 56(2):99-104
4. ลักษณา โพชนุกูล. ผลของรังสีต่ออวัยวะในช่องปาก. วิทยาสารทันตแพทยศาสตร์ 2527 ม.ค.-ก.พ; 34(1):29-35
5. สุภา โรจนวุฒนนท์. การดูแลรักษาอวัยวะช่องปากในผู้ป่วยรับรังสีและเคมีบำบัด. ว.ศัลย์ช่องปาก-แม็กซิลโลเฟเชียล 2533 ก.ค.-ธ.ค.;4(2): 67-74
6. Sonis ST, Fey EG. Oral complications of cancer therapy. Oncology (Huntingt) 2002 May;16(5): 680-6;691-2,695
7. Baker A. The radiobiological basis for tissue reactions in the oral cavity following therapeutic x-irradiation: A review . Arch Otolaryngol 1982 Jan;108(1):21-4
8. Quek ST, Poddar S, Khoo JB, Clinics in diagnostic imaging (85). Mandible osteoradionecrosis complicated by infection. Singapore Med J 2003 May;44(5):269-73
9. Hunter SE, Scher RL. Clinical implications of radionecrosis to the head and neck surgeon. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg 2003 Apr;11(2):103-6
10. Marx RE. Osteoradionecrosis : A new concept of its pathophysiology. J Oral Maxillofac Surg 1983 May;41(5):283-8
11. Marx RE. A new concept in the treatment of osteoradionecrosis. J Oral Maxillofac Surg 1983 Jun;41(6):351-7
12. Reuther T, Schuster T, Mende U, Kubler A. Osteoradionecrosis of the jaws as a side effect of radiotherapy of head and neck tumor patients – a report of a thirty year retrospective review. Int J Oral Maxillofac Surg 2003 Jan; 32(3):289-95
13. Marx RE, Johnson RP, Kline SN. Prevention of osteoradionecrosis : a randomized prospective clinical trial of hyperbaric oxygen versus penicillin. J Am Dent Assoc 1985 Jul;111(1): 49-54
14. Oh HK, Chambers MS, Garden AS, Wong PF, Martin JW. Risk of osteoradionecrosis after extraction of impacted third molars in irradiated head and neck cancer patients. J Oral Maxillofac Surg 2004 Feb;62(2):139-44
15. Sulaiman F, Huryn JM, Zlotolow IM. Dental extractions in the irradiated head and neck patient : a retrospective analysis of Memorial Sloan- Kettering Cancer Center protocols, criteria, and end results. J Oral Maxillofac Surg 2003 Oct;61(10):1123-31
16. Wang C, Schwaitzberg S, Berliner E, Zarin DA, Lau J. Hyperbaric oxygen for treating wounds:: a systematic review of the literature. Arch Surg 2003 Mar;138(3):272-9

17. Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of biphosphonates: a review of 63 cases. J Oral Maxillofac Surg 2004 May;62(5):527-34

18. Marx RE. Pamidronate (Aredia)- and zoledronate (Zometa)-induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. J Oral Maxillofac Surg 2003 Sep; 61(9) :1115-7

19. Marx RE, Johnson RP. Problem wounds in oral and maxillofacial surgery. the role of hyperbaric oxygen. In: Davis JC, Hunt TK, eds. Problem Wounds : The Role of Oxygen. New York: Elsevier, 1988: 65-123

20. Knighton DR, Halliday B, Hunt TK. Oxygen as an antibiotic. The effect of inspired oxygen on infection. Arch Surg 1984 Feb; 119(2): 199-204

21. Knighton DR, Halliday B, Hunt TK. Oxygen as an antibiotic. A comparison of the effects of inspired oxygen concentration and antibiotic administration on in vivo bacterial clearance. Arch Surg 1986 Feb; 121(2): 191-5

22. Hunt TK, Linsey M, Grislis H, Sonne M,Jawetz E. The effect of differing ambient oxygen tensions on wound infection. Ann Surg 1975 Jan; 181(1):35-9

23. Wright J. Hyperbaric oxygen therapy for wound healing [online].2001[cited 2004 Oct 20]. Available from:URL:http://www.worldwide wounds.com/2001/april/Wright/Hyperbaric Oxygen.html

24. Wang J, Goodger NM, Pogrel MA. Osteonecrosis of the jaws associated with cancer chemotherapy. J Oral Maxillofac Surg 2003 Sep; 61(9):1104-7

25. Notani K, Yamazaki Y, Kitada H, Sakakibara N, Fukuda H, Omori K, Nakamura M. Management of mandibular osteoradionecrosis corresponding to the severity of osteoradionecrosis the method of radiotherapy. Head Neck 2003 Mar;25(3):181-6

26. Feldmeier JJ, Hampson NB. A systematic review of the literature reporting the application of hyperbaric oxygen prevention and treatment of delayed radiation injuries: an evidence based approach. Undersea Hyperb Med 2002 Spring; 29(1):4-30

27. Gal TJ, Yuch B, Futran ND. Influence of prior hyperbaric oxygen therapy in complications following microvascular reconstruction advanced osteoradionecrosis. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2003 Jan;129(1): 72 -6

28. Annane D, Depondt J, Aubert P, Villart M, Gehanno P, Gajdos P, Chevert S. Hyperbaric Oxygen Therapy for Radionecrosis of the jaw: A Radomized Placebo-Controlled, Double-Blind Trial From the ORN 96 Study Group. J Clin Oncol 2004 Dec15;22(24):4893-900

29. Sun TB, Chen RL, Hsu YH. The effect of hyperbaric oxygen on human oral cancer cells. Undersea Hyperb Med 2004 Summer; 31(2):251-60