

Physical, Physiological and Biochemical Aspects

اصول فیزیکی، فیزیولوژیک و بیوشیمیایی در اکسیژن دهی با فشار بالا

مقدمه:

اکسیژن مهم ترین و شایع ترین مولکول در کره زمین است. جنبه‌های بیوشیمیایی و فیزیولوژیک اکسیژن بطور کامل و عمیق در کتاب دکتر جین Jain در سال ۱۹۸۹ به چاپ رسیده است اما مختصری از نحوه حمل و نقل اکسیژن و اصول فیزیکی بر رفتار گازها تا حدودی مربوط به طب هایپرباریک میشود که در این کتاب توضیح داده شده است. اصطلاحات خاص در ارتباط با اکسیژن و فشار را بطور خلاصه در زیر ذکر می‌کنیم تا در انتقال مفهوم از آنها استفاده شود.

P= Partial Pressure of a gas	P به معنی فشار جزیی یک گاز است
Po ₂ =Partial Pressure of Oygene	Po ₂ به معنی فشار جزیی اکسیژن است
PAo ₂ = Partial Pressure of oxygene in Alveoli	PAo ₂ فشار جزئی اکسیژن آلوئولی
Partial Pressure of Oxygene in arterial blood	PaO ₂ فشار جزئی اکسیژن در خون شریانی
Partial Pressure of Oxygene in Venouse Blood	PvO ₂ فشار جزئی اکسیژن در خون سیاهرگی

Physical Basics

اصول فیزیکی

اتم‌سفر زمین تشکیل شده از مخلوط گاز اکسیژن ۲۱/۹۴٪ و گاز نیتروژن ۷۸/۰۸٪ و گاز دی‌اکسید کربن ۰۴٪ و مقدار بسیار کمی از گازهای نادر و بی اثر .
در محاسبات میزان اکسیژن هوا را ۲۱٪ و میزان نیتروژن هوا را ۷۹٪ در نظر می‌گیرند.

فشار کل این مخلوط گازی در سطح دریا معادل ۷۶۰ میلی متر جیوه است که معادل یک اتمسفر 1ATA می‌باشد.

طبق قانون دالتون "Dalton's Law" میزان فشار جزئی هر گاز معادل مجموع فشار جزئی گازهای تشکیل دهنده آن است و فشار جزئی هر گاز براساس میزان و نسبت حجم‌هایی که گاز از مخلوط گازی اشغال می‌کند تعیین می‌شود.

$$P = P_1 + P_2 + P_3 + \dots + P_n = \text{Total Pressure}$$

در واقع فشار جزئی یک گاز برابر است با فشار کل، ضرب در نسبت حجمی گاز از حجم کل:

$$P_a = \frac{\text{Absolute Pressure} \times V_a}{V_{\text{total}}}$$

براساس این فرمول فشار جزئی اکسیژن در جو در سطح دریا به صورت ذیل است:

$$P_{a_2} = (760) \text{ mmHg} \times \frac{21}{100} = 160 \text{ mmHg} = 0.21 \text{ ATA}$$

این فشار را فشار جزئی اکسیژن نورموباریک Normobaric می‌نامند.

فشار اعمال شده از طرف یک گاز محلول در آب یا مایعات دیگر قطعاً متفاوت از اثرات فشاری همان گاز در فاز گازی و بصورت مخلوطی از گازها است.

غلظت یک گاز در یک محلول به دو عامل فشار گاز و میزان ضریب حلالیت Solubility Coefficient بستگی دارد.

$$\text{ضریب انحلال} \times \text{فشار} = \text{غلظت گاز محلول}$$

$$\text{"Concentration of a dissolve Gas} = \text{Pressure} \times \text{Solubihity Coefficient} \text{"}$$

ضریب حلالیت در مایعات متفاوت برای یک گاز متفاوت است ضمن اینکه دمای مایع با ضریب انحلال نسبت معکوس دارد یعنی هر چقدر دما را کم کنیم میزان ضریب حلالیت افزایش می‌یابد. غلظت یک گاز در یک محلول عبارت است از حجمی از گاز که در یک لیتر از آن محلول در دمای مشخص حل شده است.

ضریب حلالیت گازهای هوا در فشار یک اتمسفر و در دمای بدن 37°C به شرح ذیل است:

- اکسیژن: 0.024 میلی لیتر اکسیژن حل شده در هر میلی لیتر خون در فشار یک اتمسفر

- دی اکسید کربن: 0.5 میلی لیتر دی اکسید کربن حل شده در هر میلی لیتر خون در فشار یک اتمسفر
 - نیتروژن: 0.067 میلی لیتر نیتروژن حل شده در هر میلی لیتر خون در فشار یک اتمسفر
 - غلظت گازهای خونی: $O_2 = 0.024 \text{ mL/mL Plasma}$
 - $CO_2 = 0.5 \text{ mL/mL Plasma}$
 - $N_2 = 0.067 \text{ mL/mL Plasma}$
- در خون ، دی اکسید کربن CO_2 نزدیک به ۲۰ بار محلول تر از اکسیژن است!

"Physiology of Oxygenation "

فیزیولوژی اکسیژن دهی

"The Oxygen Pathway "

مسیر اکسیژن

مسیر متابولیسمی اکسیژن در شکل 1-2 نشان داده شده است.

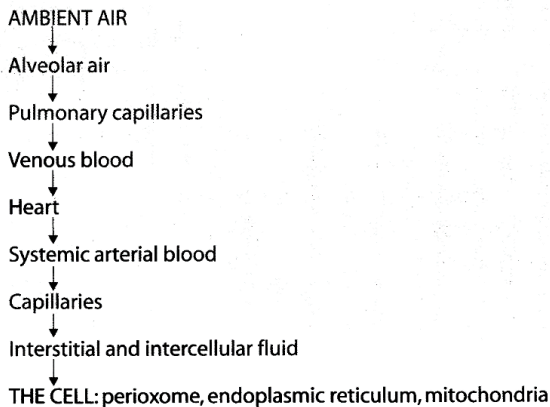


Figure 2.1
The oxygen pathway.

ک
ب-طور
خلاصه
به شرح
ذیل
است:
هوای
محیطی
←
هوای
آلئولی

← ریزمویرگهای ریوی ← خون سیاهرگی قلب

← خون شریانی سیستمی (میتوکندی و رتیکولار اندوپلاسمی و پریزوم) سلول ← مایعات بین سلولی و درون سلولی

براساس این شکل اکسیژن از هوای محیطی و بعد از عبور از سیستم فوقانی به محل تبادل گازی یعنی آلوئل‌ها می‌رسد و از آنجا وارد سیستم سیاهرگی ریه‌ها شده و با عبور از قلب به تمام ارگانهای سیستمیک بدن می‌رسد.

از طریق سیستم مویرگی شریانی Arterial Capillary Blood به مایعات بین سلولی Interstitial Fluid و از آنجا در سلول از طریق پیروزوم Pirozomes و شبکه اندوپلاسمیک Endoplamic Retiecolum میتوکندری‌ها Mitochondria مصرف شده و صرف تولید انرژی حیاتی بدن (ATP) می‌گردد.

Ventilation Phase

فاز تنفسی

اکسیژن بطور مداوم از طریق خونی که از ریه‌ها می‌آید جذب شده و به گردش سرخرگی سیستمیک وارد می‌شود.

اثر تهویه آلوئولی Alveoli Ventilation و میزان جذب اکسیژن با توجه به PAO_2 فشار جزئی اکسیژن در آلوئولها در شکل 2-2 به وضوح دیده می‌شود.

طبق این نمودار نقطه A نقطه‌ای است که با سرعت تهویه (Ventilatory) معادل ۵ لیتر در دقیقه (5lit/min) و میزان مصرف اکسیژن (Oxygene Consumption) معادل 250 سی سی در دقیقه مشخص می‌شود. در این نمودار نقطه A را نقطه عملکرد طبیعی (Point Normal Operating) می‌نامند.

طبق این نمودار میزان فشار اکسیژن تنفسی یا فشار اکسیژن آلوئولی (Alevolar Oxygene Tenssion) مقدار ثابت 104 میلی متر جیوه (104 mmHg) می‌باشد.

در ورزش‌های معمولی (Moderate) میزان تهویه کیسه‌های هوایی تا چهار برابر افزایش می‌یابد و حدود یک لیتر هوا یا 200mL اکسیژن در دقیقه جذب بدن می‌گردد.

دی اکسید کربن به عنوان پس سوز متابولیسم بدن بطور مداوم تولید شده و در خروجی کیسه های هوایی فشاری معادل ۴۰ میلی متر جیوه (40mmHg) دارد.

"Transport Phase "

فاز حمل و نقل

گرا دیان بین فشار جزئی اکسیژن آلوئولی (PAO_2) و فشار جزئی اکسیژن سیاهرگی (PVO_2) معادل PSI 140-40 برابر ۶۴ میلی متر جیوه است که در واقع گردیان مثبتی است که باعث انتشار اکسیژن از کیسه هوایی به سیاهرگ‌های ریوی می‌شود.

از این به بعد اکسیژن غالباً توسط هموگلوبین به مویرگ‌ها حمل می‌شود تا در انتها در اختیار تمام سلول‌های بدن قرار گیرد.

اکسیژن پس از واکنش با مواد غذایی (Nutrients) مثل قندها، چربی‌ها و پروتئین‌ها طی فرآیندهای پیچیده‌ای تولید دی اکسید کربن (CO_2) می‌کند که توسط مویرگ‌های سیاهرگی به سمت ریه‌ها هدایت می‌شوند.

در یک ورزش شدید (Strenuous Exercise) نیاز بدن به اکسیژن می‌تواند تا 20 برابر شود - با این حال اکسیژن‌رسانی کامل خواهد بود زیرا توانایی انتشار اکسیژن (Diffusion Capacity) در تمرینات ورزشی چهار برابر مقدار طبیعی می‌گردد.

مکانیزم جبران کننده نه تنها افزایش تعداد مویرگ‌های درگیر در امر خون‌رسانی است بلکه گشاد شدن عروق و مویرگ‌ها و باز شدن کیسه‌های هوایی هم در تامین اکسیژن اضافی مورد نیاز در تمرینات شدید نقش حیاتی بازی می‌کنند.

مکانیزم دیگر اینکه خون در مویرگ‌های ریوی بطور متوسط از نظر مدت زمانی سه برابر طبیعی در کنار کیسه‌های هوایی باقی می‌ماند تا حداکثر اکسیژن‌رسانی سلولی و اشباع هموگلوبین Hb در سلول‌های RBC کاملاً اتفاق افتد.

بطور طبیعی 97٪ اکسیژن در بدن توسط هموگلوبین در سلول‌های قرمز خون RBC حمل می‌شوند و میزان 3٪ باقی مانده بصورت محلول در پلاسما حمل می‌شود.

هر گرم هموگلوبین Hb توانایی اتصال با ۲۰ میلی لیتر اکسیژن را دارد . میزان غلظت طبیعی هموگلوبین در خون بطور متوسط 15 گرم در هر دسی لیتر ($15g/100mL$ Blood) خون است.

بنابراین در شرایط فرضی اگر Hb بصورت 100٪ با اکسیژن هموگلوبین اشباع شده باشد در هر ۱۰۰ میلی لیتر خون باید انتظار داشت که ($15 \times 1/34 = 20mL$) بیست میلی لیتر اکسیژن با هموگلوبین حمل شود. ولی از

آنجایی که Hb عملاً حداکثر توسط اکسیژن اشباع نمی‌گردد توان واقعی حمل اکسیژن در هر صد میلی‌لیتر خون حدود 19 میلی‌لیتر اکسیژن است ولی در حین عبور خون از بافت‌ها به دلیل برداشت اکسیژن توسط سلول‌های بدن میزان اکسیژن حمل شده توسط هموگلوبین در هر میلی‌لیتر از خون سیاهرگی حدود 14.5 میلی‌لیتر است. در واقع فشار جزئی اکسیژن در سرخرگها با فرض ۷۵٪ اشباع اکسیژن حدود ۴۰ میلی‌متر جیوه است.

بنابراین در هر بار گردش خون در شرایط طبیعی، حدود 55mL میلی‌لیتر (55=140-95) اکسیژن توسط هر 100mL میلی‌لیتر خون به بافتها انتقال می‌یابد در صورتی که در ورزش شدید میزان اکسیژن محلول در بافت بینابینی ۱۶۵ میلی‌لیتر در هر صد میلی‌لیتر خون انتقال می‌یابد که دقیقاً سه برابر حالت طبیعی و استراحت است.

از طرفی در یک دوندۀ مارتون حرفه‌ای، میزان خروجی قلب می‌تواند به گونه‌ای باشد که تا ۲۰ برابر حالت طبیعی اکسیژن‌رسانی به بافتها را افزایش دهد. ولی این عدد حداکثر ممکن و قابل حصول و در افراد خاص است که در افراد معمولی دیده نمی‌شود.

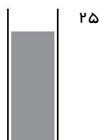
هموگلوبین وظیفه دارد فشار جزئی اکسیژن PO₂ در بافتها را حدود 40 میلی‌لیتر جیوه نگه دارد. هموگلوبین معمولاً حمل اکسیژن به بافتها را با سرعتی انجام می‌دهد که فشار جزئی اکسیژن (P_{O₂}) در حدود 20-40 mmHg باقی بماند.

در اتاقک‌های فشار Hyperbaric Chamber میزان فشار جزئی اکسیژن PO₂ گاهی تا ده برابر افزایش می‌یابد ولی میزان فشار جزئی اکسیژن در بافتها مقدار کمی تغییر می‌کند. از آنجایی که در شرایط فشار طبیعی Normobaric تقریباً ضریب اشباع هموگلوبین ۹۷٪ است حداکثر تا ۳٪ می‌توان با افزایش فشار محیطی اشباع Hb را افزایش داد که مقدار زیادی نیست - این سه درصد افزایش می‌تواند فشار جزئی اکسیژن در بافتها P_{O₂} را در سطح 100-200 mmHg برساند.

در واقع افزایش اکسیژن تنفسی نمی‌تواند میزان حمل اکسیژن را توسط هموگلوبین در خون افزایش دهد بنابراین هموگلوبین، حکم یک بافر را برای اکسیژن بازی می‌کند که بسیار جالب است.

جابجایی منحنی گسستگی اکسیژن - هموگلوبین

Shift of Oxygen- Hemoglobin Dissociation Curve



هموگلوبین Hb بطور فعالانه‌ای تنظیم کننده میزان حمل اکسیژن توسط اکسی هموگلوبین است که یک منحنی گسسته دارد که توضیح دهنده وضعیت تعادل بین میزان اشباع اکسیژن و مقدار Hb و فشار اکسیژن (Oxygen Tension) بافت‌ها است.

در واقع با افزایش po_2 یک افزایش پیشرونده‌ای را در اتصال اکسیژن به Hb و ایجاد اکسی هموگلوبین شاهد هستیم.

دکتر Bohr در سال ۱۹۴۰ برای اولین بار ثابت کرد که این منحنی شکسته بصورت سیگما یا sigmoid shape است که منتهی به یک قله فرضی می‌شود و میزان اشباع Hb از رابطه زیر محاسبه می‌گردد:

$$Pa\ o_2 = \frac{\text{Oxygen Saturation}}{100 - \text{Oxygen Saturation}}$$

در این فرمول P50 فشاری است که براساس میلی لیتر جیوه در آن فشار ۵۰٪ هموگلوبین به صورت متصل به اکسیژن درآمده است که میزان اشباعی بین ۱۵-۹۵٪ دارد. شکل خمیده و سیگموئید منحنی می‌تواند توضیح دهنده ضریب $\text{Hb} - o_2$ Coe efficient و جایگاه آن در محور فشار اکسیژن Oxygen Tension Axis باشد که می‌توان با P50 تغییر کند زیرا یک رابطه معکوس با تمایل اتصال (Binding Affinity) اکسیژن به هموگلوبین وجود دارد.

P50 به وسیله تخمین میزان اشباع اکسیژنی خون قابل اندازه گیری است. این مقدار معادل اختلاف سطح فشار اکسیژن در شرایط استاندارد که بصورت لگاریتمی یک منحنی خطی صاف را در نهایت ایجاد می‌کند قابل محاسبه است.

در شرایط استاندارد و در فشار سطح دریا 1 ATA میزان P50 معادل 26.3mmHg است.

استفاده از P50 برای تشخیص اختلال میل ترکیبی اکسیژن با Hb در شرایط طبیعی و در انواع بیماری‌های هموگلوبینی اندازه گیری میشود.

P50 در شرایط کم خونی (Anemia) به دلیل محدودیت حمل و نقل اکسیژن و افزایش عدم بارگیری اکسیژن می‌تواند افزایش یابد.

P50 در شرایط افزایش بارگذاری اکسیژن oxygen Loading به دلائل بیماری‌های ریوی (Lung disease) می‌تواند افزایش یابد Oxygen uploading و بوسیله رسپتورهای شیمیایی تنفسی، تنظیم و کنترل می‌گردند.

تنظیم بالانس بین اکسیژن بارگزاری شده و بارگزاری نشده و کنترل آلواستریک " P50Allosteric Control" متناسب با توانایی انتشار در ریه و بافتها است. (Diffusing Capacity of lung and Tissue).
قرار گرفتن P50 در شرایط بهینه (Optimal P50) مهمترین عامل در ماکزیمم شدن حمل اکسیژن است. در واقع زمانی حمل اکسیژن در بهترین وضعیت خود قرار می گیرد که بدن فرد در شرایط Optimal P50 باشد.

عواملی که می توانند منحنی گسستگی اکسی هموگلوبین Oxgeneoglobine Dissociation Curve را به سمت راست یا چپ منحرف کنند در شکل ۲.۳ آورده شده است.

توجه
شکل

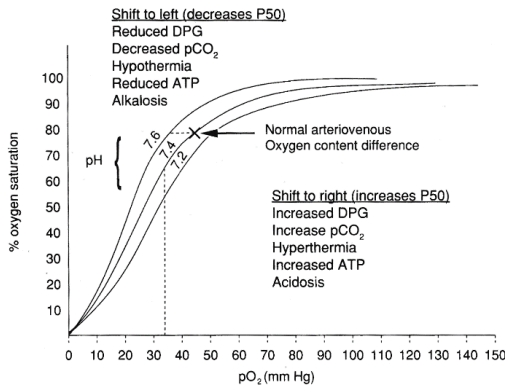


Figure 2.3
Shift of the oxygen-hemoglobin dissociation curve. DPG, diphosphoglycerate. Source: Jain (1989b). *Oxygen in physiology and medicine*. Thomas, Springfield, by permission.

با
به
لا

عواملی که باعث کاهش P50 می شوند منحنی مذکور را به سمت چپ تغییر مکان (Shift to Left) میدهند که عبارتند از:

۱. کاهش DPG Diphosphoglycerate
۲. کاهش Pco2 Hypcapnia
۳. سرما یا کاهش دما Hypothermia
۴. کاهش ATP Decrease Adenosine triphosphate
۵. الکلوزتنفسی Respiratory Alkalosis

عواملی که باعث افزایش P50 می‌شوند منحنی گسستگی اکسی هموگلوبین را به سمت راست تغییر مکان (Shift to Right) می‌دهند که عبارتند از:

- | | |
|----------------------------------|-----------------------|
| Increase Diphosphoglycerin | ۱. افزایش DPG |
| Increase Partial Pressure of Co2 | ۲. افزایش Pco2 |
| Hyperthermia | ۳. گرما یا افزایش دما |
| Increase Adenosintriphosphate | ۴. افزایش ATP |
| Respiratory Acidosis | ۵. اسیدوز تنفسی |

Delivery of

حمل اکسیژن به بافتها

Oxygene to the Tissue

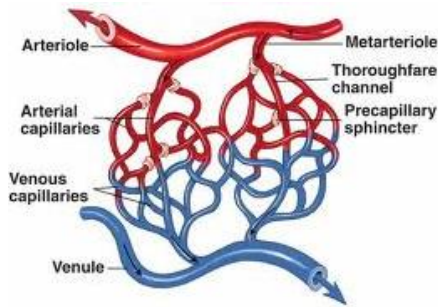
هنگام حمل اکسیژن از محیط اطراف (که فشاری معادل 760 میلی لیتر جیوه دارد) ، زمانی که اکسیژن به میتوکندری می‌رسد فشار ناچیزی از آن باقی می‌ماند. این کاهش بنام اکسیژن " Oxygene " Cascade " نامیده می‌شود که در شکل ۲/۴ دیده می‌شود.

فشار جزئی اکسیژن در هوای خشک محیطی در فشار یک اتمسفر در حدود 160 mmHg است. با تنفس و مرطوب شدن هوا در بدن در دمای ۳۷°C میزان Po2 به حدود 140mmHg میرسد. پس از برداشت اکسیژن توسط ریه‌ها فشار جزئی اکسیژن در هوای بازدمی به 110 mmHg می‌رسد و در سطح آلوئولی این فشار

90mmHg است. در خون شریانی این فشار به 80mmHg میرسد و پس از پخش شدن در بدن در سطح مویرگی بطور متوسط فشاری معادل 50mmHg می‌دهد.

انتقال اکسیژن در سطح مویرگی Oxygen Treansfer at the Capillary Level

مقاومت قابل ملاحظه‌ای در حمل اکسیژن در مویرگها وجود دارد ، به گونه‌ای که این مقاومت به اندازه بافتهای محیطی مهم و قابل ملاحظه است.



شکل هندسی و فضایی مویرگ‌های خونی مهم ترین فاکتوری است که باعث تنظیم میزان حمل اکسیژن به ارگان‌های حیاتی مثل قلب و مغز می‌شود.

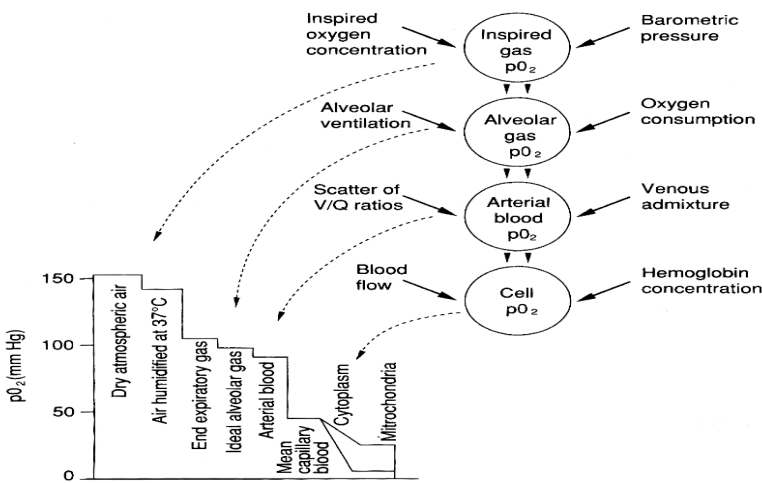


Figure 2.4
The oxygen cascade.

البته بافتهای مختلف در ارگانهای بدن نقطه انتهایی و پایان راه حمل اکسیژن هستند زیرا در آنجا اکسیژن با وارد شدن به سلول مصرف شده و انرژی بدن را تامین می‌کند.

سیستم حمل و نقل اکسیژن یک وظیفه اصلی دارد و آن ایجاد یک فشار جزئی اکسیژن مناسب و مداوم در انتهای مویرگهاست به گونه‌ای که این فشار جزئی مویرگی End-Capillary Po₂ عامل انتشار اکسیژن به سلولها و میتوکندریها است.

رابطه بین حمل اکسیژن و مصرف اکسیژن

Relationship Between the Oxygen Transport and Utilization

این رابطه سالها قبل توسط دانشمندی بنام فیک Fick در سال ۱۸۷۰ میلادی بررسی و تفسیر شد. براساس اصول فیزیک میزان مصرف اکسیژن در بافتها V_{O2} برابر است با حاصل ضرب جریان خون بافتی Q در میزان برداشت اکسیژن از طرف بافتها.

این میزان برداشت بستگی به اختلاف فشار جزئی اکسیژن شریانی و فشار جزئی اکسیژن سیاهرگی دارد .

$$V_{O2} = (Q) \times (c(a-v) O_2)$$

$$\text{Oxygen Consumption} = Q \times (c(a-v) O_2)$$

در صورت افزایش نیاز یک بافت به اکسیژن ، واکنش طبیعی بدن به این تغییر، افزایش میزان جریان خون Q در آن بافت است.

اگر مصرف اکسیژن V_{O2} در یک بافت افزایش یابد برای اینکه بدن میزان فشار نسبی اکسیژن را در حد طبیعی نگه دارد با افزایش جریان خون میزان اکسیژن موجود در بافت $p(a-v)O_2$ ثابت می‌ماند تا انتشار اکسیژن به راحتی انجام شود.

در ورزش ، افزایش قابل ملاحظه گرادیان $(a-v)O_2$ به اندازه 4-5vol% درصد حجم را می‌بینیم که در بخش ۵ توضیح داده شده است.

افزایش گرادیان $P(a-v)O_2$ در شرایط غیر از تمرینات ورزشی که باعث افزایش برداشت محتوای اکسیژن سرخرگی می‌گردد ، می‌تواند نشانه‌ای از اختلال در گردش خون آن بافت باشد.

البته بیماریهایی که نیاز بافتها به اکسیژن را افزایش می‌دهند و متابولیسم سلولی را افزایش داده‌اند گرادیان $P(a-v)O_2$ را نیز افزایش می‌دهند و این نشانه‌ی مقدار بسیار کم اکسیژن سیاهرگی، مویرگها ست.

افزایش برداشت اکسیژن از خون باعث کاهش PO_2 ، در مقایسه با مقادیر طبیعی آن که بین 35-40mmHg است که با اشباع اکسیژن حدود 75% است می‌گردد. بافتهای بدن در این خصوص متفاوت هستند مثلا قلب یا مغز که انرژی بیشتری مصرف می‌کنند میزان برداشت Extraction اکسیژن شریانی بسیار بالاتری نسبت به سایر ارگانهای دیگر بدن دارند.

بطور طبیعی گردش خون در بدن در بین ارگانهای مختلف متفاوت است ، ولی مغز عضوی است که با توجه به اینکه 2-3% وزن بدن را تشکیل می‌دهد ولی 15% برون دهی قلبی را به خود اختصاص داده و 20% مصرف اکسیژن تمام بدن را داراست .

جلب اینک بر اساس میزان فعالیت مغزی فرد، میزان جریان خون مغزی (Cerebral blood flow) CBF در بین افراد مختلف و در شرایط ذهنی کاملاً متفاوت است.

Oxygen Utilization in the Cell

مصرف اکسیژن در سطح سلولی

محل اصلی مصرف اکسیژن O_2 در سلول به میزان 80% از کل اکسیژن سلولی در میتوکندری است ولی 20% از اکسیژن سلولی در دیگر قسمت‌های سلول مانند میکروزوم Microsome، هسته Nucleus و دیواره سلولی Plasmе Membrance مصرف و متابولیزه می‌گردد.

اکسیژن ضمن واکنش با ترکیبات درون سلول تولید انرژی می‌کند.

این انرژی صرف پمپ هیدروژنی در میتوکندری می‌شود که یون H^+ هیدروژن را از درون میتوکندری به بیرون آن انتقال می‌دهد و یک اختلاف گرادیان الکترونیک ایجاد می‌گردد (Electrochemical Gradient) ولی هیدروژن بر اساس قانون انتشار به داخل میتوکندری برمی‌گردد و انرژی شیمیایی به انرژی بیوشیمیایی بصورت ADP (Adenosine Diphosphate) و ATP (Adenosine Triphosphate) در چرخه‌ای پیچیده تبدیل خواهد شد.

این ترکیبات انرژی حیاتی مورد نیاز سلول را تامین می‌کنند.

مقدار بسیار کم اکسیژن برای واکنش‌های درون سلولی کافی است. سیستم آنزیمی تنفس Respiratory Enzyme System بقدری کاراست که با فشار جزئی اکسیژن P_{O_2} در حدود 1-3 mmHg هیچ اختلالی در واکنش‌های شیمیایی سلولی به وجود نمی‌آید.

در شرایط عادی میزان مصرف اکسیژن سلولی تناسب مستقیم با میزان مصرف انرژی Energy Expenditure سلولی دارد. این سرعت با میزان تبدیل ATP به ADP نیز می‌تواند سنجیده شود.

میزان انتشار اکسیژن از مویرگها در حالت عادی تا فاصله 50 میکرومتر هم می‌رسد و لذا اکثر سلولها توانایی دریافت اکسیژن محلول در مایع بافتی را دارند.

اما اگر P_{O_2} به 1-3 mmHg میلی متر جیوه کاهش یابد و سلول در فاصله زیادی از مویرگ قرار گرفته باشد مصرف اکسیژن به دلیل محدودیتهای انتشار Diffusion Limitation کاهش می‌یابد و لذا از طریق اندازه گیری ADP قابل تعیین Determine نیستند.

این مسئله بخصوص در مورد بافت سفید مغزی Cerebral white matter که حساسیت زیادی به کمبود اکسیژن Hypoxia و یا افزایش غلظت اکسیژن Hyperoxia دارد صادق است .

Effect of blood flow

تاثیر جریان خون

از آنجایی که حمل اکسیژن توسط خون انجام می‌گیرد هرگونه اختلال و انقطاع در جریان خون به معنی این است که بعد از مدتی میزان اکسیژن کافی به اطراف سلول مغز نمی‌رسد. در این شرایط عامل محدود کننده در راندن اکسیژن جریان خون ، دچار نقص یا قطع کامل شده است.

تاثیر اکسی - هموگلوبین روی حمل و نقل دی اکسید کربن CO_2

Effect of Oxgene-Hemoghobin Reaction on Transport of CO_2

ترکیب اکسیژن و هموگلوبین آن را به یک اسید قوی تبدیل می‌کند و این واکنش بنام اثر هالدان Haldane Effect شناخته می‌شود. براساس این نظریه CO_2 از دو طریق از خون خارج می‌شود.

۱. در شرایط اسیدی، هموگلوبین حداقل تمایل Tendency به ترکیب با CO_2 را دارد و این باعث رها سازی CO_2 می‌شود .

۲. در شرایط افزایش یون H^+ که در اثر اسیدی شدن هموگلوبین پیش می‌آید ترکیب اسید کربنیک H_2CO_3 تولید می‌شود که با حمل از طریق خون، در ریه‌ها تبدیل به آب و CO_2 در فاز گازی می‌گردد و امکان تبادل و خروج گاز CO_2 از آلوئولهای ریوی براساس گرادیان انتشار بوجود آمده مهیا می‌گردد. بنابراین در حضور اکسیژن مقدار بسیار کمی از CO_2 توانایی اتصال Bind با Hb را دارد.

اثر هالدان نسبت به اثر بور Bohr در انتقال اکسیژن ، تاثیر بسیار بیشتری بر حمل CO_2 دارد .
همزمانی و ترکیب اثرات بور - هالدان تاثیر بسیار زیادی بر انتقال اکسیژن دارد تا در انتقال CO_2 با PH خون اسیدی.

محاسبات نشان می‌دهند که پیش بینی محدودیت اکسیژن‌رسانی به سلولها و بافتها باید دستخوش عوامل دیگری نیز باشند. احتمالاً در زمان حمل اکسیژن توسط Hb ، مقداری از آن در فاز مایع پلازما حل می‌شود و گرادیان فشار اکسیژن در سطح مویرگی را کاهش می‌دهد ولی اکسیژن‌رسانی پلاسمایی در تمام بدن بطور مداوم ادامه دارد و این امر باعث تنفس سلولی مناسب در بافتهای محیطی و اطراف مویرگی می‌شود.

Autoregulation of the Intracellular PO_2

خود تنظیمی فشار جزئی اکسیژن در سلول

فشار جزئی اکسیژن PO_2 در درون سلول هنوز هم به دلیل عدم وجود دستگاه‌های لازم ، اندازه‌گیری نشده است.

مطالعات براساس کارگذاری میکروالکترودهایی در سلول‌های غول اسای عصبی آپلیژیا Aplysia انجام گرفته است که بین 1 تا 500 میکرومتر قطر دارند و آن را با اکسیژن خارج سلولی Epo_2 (Extracellular Oxygen pressure) مقایسه کرده اند.

در شرایطی که فشار اکسیژن خارج سلولی Epo_2 در حدود +20mmHg میلی لیتر جیوه باشد فشار اکسیژن درون سلولی (Ipo_2 Intracellular Oxygen Pressure) حدود 4.5mmHg میلی لیتر جیوه و 8 میلی مترجیوه است.

در صورتی که فشار جزئی خارج سلولی Epo_2 در حدود 10-50 mmHg باشد با مکانیزم خود تنظیمی Autoregulation فشار اکسیژن درون سلولی Ipo_2 بصورت شکننده‌ای ثابت باقی می‌ماند.

یک روش ساده با حداقل تهاجم Minimal Invasive Method برای آنالیز میزان اکسیژن درون سلولی Ipo_2 پستانداران وجود دارد به این روش میتو-x پرس Mito- X press گفته می‌شود در این روش با بارگذاری سلول با یک پروب حساس به اکسیژن و فسفر لوسنت که بنام پروب حساس به اکسیژن Phospholoescent Oxygen-Sensitive Prob معروف است، انجام می‌شود. در این روش حمل اکسیژن لیپوزوم را، بصورت غیر فعال یا با ایجاد لندوسیتوز تسهیل شده Facilitated Endocytoses اندازه گیری میکنند و با پیگیری آن از طریق

دستگاه‌های تشخیص فلور سنتی در زمانهای متفاوت از طریق یک صفحه میکروول Microwell plate میزان اکسیژن درون سلولی Ipo_2 قابل محاسبه می‌گردد. این روش توسط دکتر کروک Crok در ایرلند ابداع شد. در سلولهای در حال استراحت یا تحریک شده اندازه گیری عمر فسفوریلاز Phosphorelase امکان اندازه گیری دقیق و کمی از متوسط اکسیژن درون سلولی را ایجاد میکند. این تکنولوژی در اختیار چند کشور محدود بیشتر نیست.

Hyperbaric Oxygenation

اکسیژن دهی با فشار بیش از یک اتمسفر

Theoretical Consideration

ملاحظات تئوری

اکسیژن دهی با فشار بالا (HBO):

تجویز Hyperbaric Oxygen در واقع استفاده از اکسیژن با فشار بیشتر از سطح دریا یعنی IATA است - واحدهای فشار که بطور معمول در فیزیک سیالات تعریف می‌گردد عبارت است از:

۱. mmHg میلی متر جیوه Merwry
Millimeters of Merwry

۲. inHg اینچ جیوه Merwry
Inches of Merwry

۳. PSI پوند براتینج مربع
Paunds Per Square inch

۴. kg/cm^2 کیلوگرم بر سانتی متر مربع
Kilograms per squire Centimerer

۵. Bar بار

۶. Fsw فوت آب دریا و msw یا متر آب دریا
Feet or meters of sea water

۷. atm اتمسفر
Atmosphere

۸. ATA اتمسفر مطلق
Atmosphere Absolute

فشار مطلق (Absolute Pressure) در واقع نشان دهنده اختلاف فشار محیطی اطراف (Ambient pressure) با محیط داخل اتاقک (Chamber Pressure) می‌باشد.

برای تبدیل یا تغییر فشاری که فشار سنج نشان می‌دهد (Gauge Pressure) به فشار مطلق نیاز به افزایش یک اتمسفر فشار به عددی که فشار سنج نشان می‌دهد داریم.
این تبدیلات در جدول 2.1 توضیح داده شده است (P15 Table 2.1)

Table 2.1
Comparison of Pressure Units in Range Encountered in Hyperbaric Therapy

ATA	Absolute mmHg (torr)	pressures (bar)			Gauge pressures		
		Pa	fsw	msw	psi	atm	
1	760	1.013	101.3	0	0	0	0
1.5	1140	1.519	151.9	16	5.16	7.35	0.5
2	1520	2.026	202.6	33	10.32	14.7	1
2.5	1900	2.532	253.2	50	15.48	21.05	1.5
3	2280	3.039	303.9	66	20.64	29.4	2
4	3040	4.052	405.2	99	30.97	44.0	3
5	3800	5.065	506.5	132	41.29	58.7	4
6	4560	6.078	607.8	165	51.61	73.3	5

Pa, kilo Pascal; Pascal (Newton per square meter) is the SI unit of choice.

همانطور که در جدول مشخص شده است میزان فشار اتمسفریک atm معادل یک واحد کمتر از فشار مطلق ATA است. فشار مطلق شامل فشار اتمسفر بعلاوه فشار محیطی است که فشار سنج نشان می‌دهد.
محدوده فشار جزئی اکسیژن PaO₂ در شرایط مختلف HBO در جدول 2.2 Table ذکر شده است.

Table 2.2
Range of Partial Pressures in Hyperbaric Therapy

Total pressure		Oxygen pressure	
ATA	mmHg	ATA	mmHg
1	760	0.21	159.7
1.5	1140	0.31	239.4
2	1520	0.42	319.2
2.5	1900	0.53	394.0
3	2280	0.63	478.8
4	3040	0.84	638.4
5	3800	1.05	798.0
6	4560	1.26	957.6

میزان فشار جزئی اکسیژن آلوئولی PAO_2 در شرایط ایده ال در جدول Table 2-3 نمایش داده شده است.

Table 2.3
Ideal Alveolar Oxygen Pressures

Total pressure		pAO_2 breathing air	pAO_2 breathing 100% O_2
ATA	mmHg	mmHg	mmHg
1	760	102	673
1.5	1140	182	1053
2	1520	262	1433
2.5	1900	342	1813
3	2280	422	2193
4	3040	582	O_2 not administered at pressures
5	3800	742	
6	4560	902	> 3 ATA

براساس این جدول در فشار یک اتمسفر یا 760mmHg با تنفس هوا، فشار جزئی آلوئولی PAO_2 حدود 104mmHg است و اگر بیمار اکسیژن 100٪ تنفس کند فشار جزئی آلوئولی PAO_2 را 33.7 برابر افزایش خواهد داد.

باید توجه داشت که در روش اکسیژن دهی با فشار بالا HBO هیچگاه فشار بیش از 3ATA را در اتاق فشار نمی توان اعمال کرد زیرا در این فشار با اکسیژن 100٪ میزان PAO_2 در حدود 2193mmHg میلی لیتر جیوه خواهد شد که معادل 21 برابر فشار جزئی آلوئولی PAO_2 در تنفس هوای معمولی است. این میزان اکسیژن در مدت کوتاهی اثرات مسمومیت با اکسیژن را بر تمام ارگانها خصوصا مغز و ریه اعمال می کند.

در قانون بویل Boyle's Law مشخص می شود که اگر دما ثابت باشد نسبت حجم و فشار با هم رابطه معکوس دارند و حاصل ضرب آنها باید مقدار ثابتی باشد ($P.V=etc$). بنابراین قانون هر حفره طبیعی یا غیر طبیعی مثل کیست های ریوی ، کلیوی ، کبدی و ... که در بدن وجود داشته باشد در HBOT تغییر حجم می دهد.

تراکم

Density

با افزایش تراکم، میزان حجم هوای تنفسی افزایش می یابد.

اثر افزایش تراکم در فشارهای 2-1.5 ATA که معمولا در HBO اعمال می شود قابل اغماض است ولی در بیمارانی که دارای اختلالات انسدادی ریوی Respiratory Obstructive Disease یا دچار کاهش ذخیره تنفسی Respiratory Reserve هستند، می تواند روی جریان هوا در عبور از راه های هوایی تاثیر گذارد.

"Temperature "

دما

دمای یک گاز با افزایش فشار افزایش و برعکس با کاهش فشار دما کاهش می یابد.

$$\frac{P}{T} = \text{Constant (مقدار ثابت)}$$

این قانون بنام اصل چارلز Charles Law معروف است و شرط آن ثابت بودن حجم گاز ($V=Constant$) می باشد.

بنابراین طبق این قانون یک رابطه مستقیم بین فشار مطلق و دما وجود دارد.

تاثیر فشار بر میزان حلالیت اکسیژن در خون

"Effect of Pressure on Oxygen Solubility in Blood "

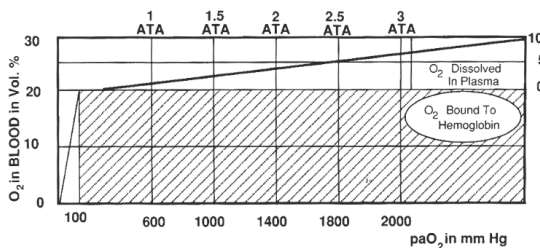
در فشار یک اتمسفر یا نرموباریک مقدار بسیار کمی از اکسیژن در خون حل می‌شود. اما در شرایط هایپرباریک همچنان که در جدول Table 2.4 نشان داده شده،

Table 2.4
Effect of Pressure on Arterial O₂

Total pressure ATA	mmHg	Ideal dissolved oxygen content Breathing air	Breathing 100% O ₂
1	760	0.32	2.09
1.5	1140	0.61	3.26
2	1520	0.81	4.44
2.5	1900	1.06	5.62
3	2280	1.31	6.80
4	3040	1.80	O ₂ not adminis- tered at pressures
5	3800	2.30	
6	4560	2.80	> 3 ATA

Values assume arterial pO₂ = alveolar pO₂ and that hemoglobin oxygen capacity of blood is 20 vol%.

می‌تواند تا 6٪ حجم پلاسما را اکسیژن محلول تشکیل دهد که در شرایط معمولی نیاز بدن به اکسیژن را تامین می‌کند. در این شرایط اکسی هموگلوبین Hb-O₂ بدون تغییر از مویرگها عبور می‌کند زیرا اکسیژن لازم برای متابولیسم بدن بصورت محلول در پلاسما موجود است. میزان برداشت اکسیژن شریانی بطور مشخص در شکل 2-5 Fig نشان داده شده است.



در فشار 3ATA، منحنی جذب اکسیژن Oxygen Uptake Curve گسترش قابل ملاحظه‌ای پیدا می‌کند. بدیهی است که P_{aO_2} با افزایش فشار افزایش یابد.

اثر اکسیژن دهی پر فشار HBO بر افت فشار اکسیژن مویرگی

Effect of HBO on Capillary Oxygen Pressure Drop

برداشت اکسیژن بوسیله بافتها بطور متوسط 5 Vol% درصد حجمی اکسیژن است که باعث کاهش شدید فشار جزئی اکسیژن به میزان 60mmHg می‌گردد بطوری که این فشار در بخش سرخرگی حدود 100mmHg میلی لیتر جیوه و در بخش سیاهرگی حدود 40mmHg است. هر تغییری در P_{aO_2} نماینده و نشان دهنده تغییر در تعداد مولکولهای اکسیژن خون است که در وهله اول بوسیله Hb و در مرحله بعد در پلاسما نمایان می‌شود. نیاز متابولیکی سلولها در نهایت وابسته به تعداد مولکول های اکسیژن O_2 در دقیقه است.

اکسیژن دهی با فشار بالا HBO و احتباس دی اکسید کربن HBO and Retention of CO_2

با استفاده از HBO میزان اشباع اکسیژن سیاهرگی به 100% می‌رسد و این امر باعث می‌گردد که حمل CO_2 بوسیله Hb کمی مختل شده و PH خون به دلیل هایپرکاپنی Hypercapnia شرایط اسیدوز تنفسی پیدا کند.

این اثر فقط باعث کاهش 20% در حمل CO_2 از طریق Hb می‌شود و مابقی CO_2 با مکانیزم تعادل بیکربونات $H_2CO_3/HCO_3^- + H^+$ و مابقی از طریق حل شدن CO_2 در پلاسما انتقال می‌یابد. افزایش فشار جزئی دی اکسید کربن P_{aCO_2} در عروق مغزی Cerebral venous در حدود 5-6 mmHg خواهد بود این در صورتی است که Hb به مقدار 100% توسط اکسیژن اشباع شده باشد. تا زمانی که جریان خون بافتی کاهش پیدا نکند میزان $PaCO_2$ افزایش خطرناکی ایجاد نخواهد کرد.

Tissue Oxygen Tension under HBO

فشار اکسیژن بافتی در شرایط اکسیژن بالا

عوامل ذیل در این موضوع دخیل هستند که شامل:

۱. فشار اکسیژن شریانی Arterial Pao2 که خود بشدت متأثر از فشار جزئی اکسیژن هوای تنفسی Inspire Po 2 است ، مهمترین عامل اکسیژن رسانی به بافتها براساس اختلاف فشار و انتشار مولکول اکسیژن O2 است.
 ۲. کل اکسیژن قابل دسترس در بدن معادل Pao2 شریانی است که این مقدار به فشار جزئی هوای Po2 تنفسی و میزان غلظت Hb خون بستگی دارد.
 ۳. میزان جریان خون بافتی Tissue Blood Flow در واقع تنظیم کننده میزان حمل و تحویل اکسیژن به بافت است.
 ۴. میزان اکسیژن بافتی، بسته به میزان مصرف اکسیژن آن بافت دارد که در بافتهای متفاوت کاملاً متغیر است.
- اگر در فشار 3ATA معادل سه برابر فشار مطلق با اکسیژن 100٪ فردی را در شرایط HBO قرار دهیم گرادیان یا اختلاف فشار اکسیژن شریانی- مویرگی Venous Oxygen Difference-Arterio می تواند تا 350mmHg میلی متر جیوه برسد.
- در این شرایط اگر جریان خون بافت به نصف تقلیل یابد Pao2 شریانی به 288mmHg میلی متر جیوه و فشار اکسیژن سیاهرگی Pvo2 به 50mmHg تقلیل خواهد یافت.
- مسلم است که میزان نیاز به اکسیژن در بافتهای مختلف متفاوت است مثلاً سیستم قلب و عروق ده برابر پوست اکسیژن مصرف می کند.
- عامل دیگری که در HBO باعث کاهش جریان خون بافتی می گردد انقباض عروقی Vasoconstriction است . در صورتی که Pao2 بسیار بالا باشد اکسیژن رسانی سلولی بطور موثری حتی با جریان خون بافتی کم انجام می شود.

تاثیرات عمومی اکسیژن رسانی با فشار بالا در بدن سالم

General Effect of HBO on the Healthy Human Body

اثرات کلی و مهمی که افزایش اکسیژن Hyperoxia در بدن سالم ایجاد می‌کند در جدول Table 2.5 ذکر شده است.

I. Oxygen transport and metabolism
1. Inactivation of the hemoglobin role in oxygen and CO ₂ transport
2. The biological burning of normal oxygen metabolism
II. Respiratory system
1. Suppression of carotid and aortic bodies with depression of ventilation
2. Washout of N ₂ with increased susceptibility to lung collapse
III. Cardiovascular system
1. Bradycardia
2. Decreased cardiac output and decreased cerebral blood flow
IV. Peripheral vessels
1. Vasoconstriction of peripheral blood vessels: brain, kidney, eye
2. Increased peripheral resistance
V. Metabolic and biochemical
1. Increase of CO and H ions with decrease of PH in tissues
2. Inhibition of cell respiration
3. Inhibition of enzymatic activity: enzymes containing SH group
4. Increase of free radical production

این تاثیرات می‌تواند با میزان فشار، مدت تماس با اکسیژن 100% و شرایط بدنی فرد کاملاً متغیر باشد. اثرات HBO در شرایط بدن سالم و انواع بیماریها در بخشهای بعدی کاملاً توصیف شده است ولی بعنوان مقدمه بعضی از اثرات مهم اکسیژن درمانی بطور خلاصه به شرح زیر است:

سیستم قلبی عروقی

Cardiovascular System

مهمترین مطالعات در این موضوع بوسیله برگو Bergo در سال 1993 روی موش‌ها با اکسیژن 100% و فشار بین 5-1 ATA انجام گرفت.

و این تحقیقات بعنوان اطلاعات پایه‌ای برای تاثیرات HBO روی سیستم مغزی و جریان خون مغزی تلقی می‌شود و بعضی از نتایج به دست آمده به شرح زیر است:

۱. HBO باعث افزایش فشار سیستولیک و کاهش فشار دیاستولیک و افزایش اندکی در ضربان قلب می‌گردد ولی آنچه مهم است اینکه متوسط فشار خون شریانی Mean Arterial Blood Pressure ثابت باقی می‌ماند.

۲. کاهش ضربان قلب و در نتیجه کاهش فشار خون.

۳. با افزایش فشار و مدت تماس Exposure تعداد موارد بی‌نظمی قلبی Cardiac Arrhythmia افزایش می‌یابد.

۴. افزایش مقاومت عروق محیطی به دلیل انقباض گسترده عروقی (Peripheral Vasular Resistance) در سراسر بدن.

همانگونه که در جدول Table 2-5 دیده می‌شود هیپراکسی Hyperoxia اثرات متفاوتی دارد که شاید بررسی دقیق تر آن لازم است. از جمله این تاثیرات عبارتند از:

۱. اثر روی حمل اکسیژن و متابولیسم Oxygen Transport and Metabolism

۲. افزایش سوخت و ساز طبیعی اکسیژن Increases Metabolism

Respiratory System

سیستم تنفسی

۱. منع فعالیت رسپتورهای کاروتید و آئورت Carotid and Aortic Bodies که باعث کاهش تعداد و قدرت تنفسی می‌گردد.

۲. بیرون ریختن Wash out نیتروژن N₂ بدن که باعث مستعد شدن ریه‌ها به کولاپس Collapse می‌شود.

Cardiovascular System

سیستم قلب و عروق

Brady Cardia

۱. برادی کاردی یا کاهش ضربان قلب

۲. کاهش برون ده قلبی و کاهش جریان خون مغزی Cerebral Blood Flow

عروق محیطی Peripheral Vessels

انقباض عروقی Vasa constriction در کلیه عروق محیطی Peripheral و ارگانهایی مثل مغز، کلیه و چشم‌ها.

اثرات متابولیک و بیوشیمیایی Metabolic and Biochemical

۱. افزایش Co_2 و یون هیدروژن H^+ و کاهش PH و در نتیجه اسیدی شدن سلولی.

۲. منع تنفس سلولی Cell Respiration Inhibition

۳. منع فعالیت‌های آنزیمی، آنزیمهایی که در گروه تولید عامل SH فعالیت می‌کنند.

۴. افزایش تولید رادیکالهای آزاد. Free Radical

در یک انسان بیمار، HBO باعث کاهش برون ده قلبی (cardiac Output) COp می‌گردد که در این پدیده کاهش ضربان قلب یا برادی کادری فاکتور مهمتری نسبت به حجم ضربه‌ای Stroke Volume است، در حالیکه فشار خون تغییر نمی‌کند.

جریان خون اغلب ارگانهای بدن به همان نسبتی که برون ده قلب کم میشود کاهش می‌یابد بجز بطنهای چپ و راست قلب. این کاهش جریان خون هیچ اختلالی در عملکرد ارگانها ایجاد نمی‌کند زیرا میزان اکسیژن‌رسانی بافتی هیچ کاهشی ندارد و دلیل آن افزایش Pao_2 است.

انقباض عروقی vasoconstriction یک مکانیسم دفاعی بدن برای جلوگیری از در معرض قرار گیری اضافی (Exposure) ارگان‌های بدن به اکسیژن است. و معمولا این انقباض عروقی در بافتهایی که دچار هیپوکسی Hypoxia هستند رخ نمی‌دهد.

جریان خون پوستی Dermal blood flow (DBF) در HBO کاهش پیدا می‌کند و این کاهش جریان خونی بوسیله دستگاه Doppler flowmetry قابل اندازه گیری است.

با این روش اثبات شده که کاهش جریان خون پوستی در بستر زخمهای مزمن پوستی chronic skin ulcer رخ نمی‌دهد ولی بعد از بهبودی زخم شرایط مثل یک بافت سالم خواهد شد.

به نظر میرسد روش HBO تعدیل کننده فعالیت‌های فیبرولیتیک Modify fibrinolytic Activity در خون است.

شفاف سازی مراحل تغییرات در فعالیت‌های فیبرولیتیک بوسیله HBO در سال 1996 میلادی توسط یامائی و همکارانش Yamai آزمایش شد که تغییرات را در حین و بعد از HBO اندازه‌گیری کردند. در این آزمایشات هشت فرد مونث بصورت داوطلبانه اکسیژن را در فشار 2.8 ATA که معادل 284kpa میشود تنفس کردند.

در این آزمایشات نمونه‌های خونی قبل از HBO و کمی بعد از HBO از داوطلبان گرفته شد آنچه از آزمایشات خونی بر آورده شد مربوط به موارد زیر بودند:

Immonoglobulin fibrinolytic Activity IFA .1

Tissue Type plasminogen Activator TPA .2

Plasminogen Activator Inhibitor PAI .3

در این آزمایشات اثبات شد که فعالیت PAI-1 و آنتی ژن PAI-Ag بطور قابل ملاحظه‌ای بعد از HBO کاهش پیدا می‌کند، ولی پس از مدتی به حالت طبیعی برمی‌گردد. این آزمایشات این حدس را تقویت کرد که فعالیت‌های فیبرینولیتیک خون Elicited بعد از HBO تغییر می‌کند نه در مدت HBO درمانی.

Respiratory System

سیستم تنفسی

اصولا هیپراکسی Hyperoxia منع کننده‌ای برای حساسیت تنفسی به غلظت Co2 است. به طور طبیعی با کاهش تنفس به هر دلیل اگر بدن دچار افزایش Paco2 شود، مکانیزم جبرانی هیپرونتیلیسیون Hyperventilation رخ می‌دهد.

در واقع HBO یک اثر مهارى مستقیم بر رسپتورهای شیمیایی کاروتیدی برای Co2 Chemoreceptors دارد.

معمولا هیچ تفاوتی در (Forced vital Capacity) FVC و ماکزیمم جریان بازدمی (Maximal (MEF Expiratory Flows قبل و بعد از HBO چه با هوای خشک و چه با هوای مرطوب Humidified oxygen وجود ندارد.

در سال 2001 میلون Midlon نشان داد که برخی از حیوانات آزمایشگاهی 14 روز متوالی تحت HBO با فشار 2.4 MPa قرار گرفتند و دچار کاهش MFE با FVC شدند حتی یکسال بعد هم بدون عارضه و سلامت ماندند.

اصولا عوارض HBO در افرادی که بیماریهای التهابی ریوی Inflammatory lung disease دارند سریعتر و شدیدتر ظاهر می‌شوند اگر چه HBO اصولا بی عارضه و بی تاثیر در بافت ریه نیست.

Nervous System

سیستم عصبی

انقباض عروقی و کاهش جریان خون مغزی با روش HBO، با فشارهای 1.5-2.5ATA هیچ اثر بالینی قابل مشاهده‌ای در افراد بالغ و سالم ایجاد نمی‌کند.

ولی در فشار 3ATA و مدت طولانی باعث تشنج اکسیژنی Oxygen Induced Convulsion می‌شود.

تاثیرات HBO بیشتر در بافت مغزی که دچار هیپوکسی یا ایسکمی Hypoxic /Ischemic است تظاهر می‌کنند.

HBO باعث کاهش ادم مغزی Cerebral Edema می‌گردد و نوروپاتی‌هایی که از کاهش Pao_2 صدمه دیده‌اند را بهبود می‌بخشد.

فرض بر این است که HBO باعث بهبود فعالیت الکتریکی مغز می‌گردد.

این موضوع در بخش ۱۷ بخوبی توضیح داده شده است.

Micro circulation

گردش خون میکروسکوپی

استفاده از HBO باعث افزایش انعطاف دیواره سلولی RBC و کاهش تجمع Aggregation پلاکت ها می‌گردد. بعلاوه که با افزایش انحلال اکسیژن در پلاسما می‌تواند بافت‌هایی را که اختلال عروقی دارند بهبود بخشد.

Biochemical Effect of HBO

اثرات بیوشیمیایی اکسیژن با فشار بالا HBO

Biochemical Marker of HBO

نشانه‌های بیوشیمیایی در اکسیژن با فشار بالا

به عنوان مثال متیل گوانیدین (MG) "Urin Methyl Guanidine" در ادرار که به عنوان یک سم اوره‌ای وجود دارد، حاصل متابولیسم کراتین Creatinine است.

در سال 1990 تا کمورا Takemora نشان داد که نسبت MG به کراتین ادرار تقسیم بر کراتین سرم به عنوان یک اندیکس Index دقیق از سنتز MG می‌تواند مورد اندازه‌گیری و ارزیابی قرار بگیرد.

این نسبت در HBO افزایش می‌یابد و بعنوان یک علامت Marker از تولید اکسیژن فعال در بدن تفسیر می‌شود.

Effect of HBO on Acid Base Balanc

تأثیر اکسیژن درمانی با فشار بالا بر تعادل اسید-باز

افزایش فشار جزئی اکسیژن در خون PaO_2 باعث اختلال تولید اکسی هموگلوبین از هموگلوبین می‌گردد. عاملی که باعث خنثی سازی و قلیایی سازی محیط برای حمل CO_2 است و حدود 70٪ حمل آن به هموگلوبین Hb وابسته است.

از آنجایی که HBO باعث اشباع شدید Hb هموگلوبین و کاهش حمل CO_2 می‌گردد می‌تواند، با افزایش یون H^+ اندکی بافتها را اسیدی کرده و PH را کم کند.

HBO باعث کاهش تولید لاکتیک اسید Lactate در وضعیت هیپوکسی Hypoxia در طول ورزش می‌گردد که این مسئله مهمی است که در بخش ۵ بطور کامل توضیح داده خواهد شد.

Effect pf HBO on Enzymes

تأثیر HBO بر آنزیم‌ها

۱. در یک جمله می‌توان گفت HBO باعث غیر فعال شدن مسیر سیکواکسیژناز Cyclo-Oxygenase می‌گردد و این موضوع در بافتهای هیپراکسیک Hyperoxic باعث کاهش تولید پروستاگلین PC می‌شوند.
 ۲. Yamaga & et al روی خون شریانی بند ناف انسان نشان دادند که هیپوکسی Hypoxia می‌تواند 30٪ از فعالیت سیکلواکسیژناز را کاهش دهد.
 ۳. در شرایط هیپرآکسی Hyperoxia می‌تواند فعالیت این آنزیم تا 49٪ افزایش دهد.
 ۴. آنزیم هم اکسیژناز HO (Heme-Oxygenase) : این آنزیم بعنوان یک کاتالیزور در تبدیل هم heme به بیلی وردین Bilin-Verdin عمل می‌کند.
 ۵. ایزوفرم HO - 1 آنزیمی است که نقش محافظتی مهمی در سلول در مقابل عوامل اکسیدان و رادیکالهای آزاد ایفا می‌کند. این آنزیم، القاپذیر Inducible است که در اختلالات و استرس‌های اکسیداتیو Oxidative Stress افزایش فعالیت پیدا می‌کند.
 ۶. HBO باعث افزایش بیان ژنی ایزوفرم آنزیم HO-4 شده که مانع از اثرات تخریبی اکسیدانها روی DNA سلولی می‌گردد.
 ۷. این موضوع در سال 2002 توسط روزفوس و اسپیت Rothfuss and Speit اثبات شد.
 ۸. تیروزین هیدروکسیلاز "Tyrosine Hydroxylase"
افزایش اشباع اکسیژن باعث می‌شود که این آنزیم Turnover گردش متابولیکی کتکول امین‌ها Catecholamines را افزایش دهد.
اصولا افزایش اکسیژن Hyperoxia باعث منع این آنزیم و آنزیم آلانین هیدروکسیلاز می‌گردد.
- فنیل آلانین Phenylalanine سوکسینیل دهیدروژناز (SDH) " Succinil Dehydrogenase " و سیتوکرم اکسیداز (CCO) " Cytochrome Oxidase "**
- این آنزیم‌ها توسط HBO فعال می‌شوند و سطوح خونی آنها در افرادی که انسداد روده Intestine Obstruction دارند کاهش می‌یابد و بیماران بعد از جراحی انسداد روده اگر تحت HBO قرار بگیرند میزان این آنزیم‌ها به میزان طبیعی باز می‌گردد.

تاثیر HBO بر تولید رادیکالهای آزاد Effect of HBO on Free Radical Production

تاثیر درمان با HBO بر روی تولید رادیکالهای آزاد بافتی واضح نیست. در بعضی مطالعات، اثرات HBO در ارتقاء مکانیزمهای دفاعی بر علیه عوامل آنتی اکسیدان در حیوانات نشان داده شده است ولی بعضی مطالعات نشان می‌دهند که HBO در تولید رادیکالهای آزاد اکسیژن نقش دارد.

هایپرآکسی Hyperoxia باعث افزایش سنتز اکسید نیتريت NO (Synthesis Nitric Oxide) می‌گردد که در واقع یک واکنش بیوشیمیایی است و در پاسخی به استرسهای اکسیژنی سلولی Oxidative Stress نقش مهمی دارد.

در سال 2002 تام و همکارانش Tom and etal ثابت کردند که مکانیزم فعالیت سنتز نیترواکسید No در نرونها NOS Neuronal Nitric Oxid Synthase شامل تجمع پروتین HSP 90 در سلول و یون Ca^{+2} است.

تاثیر HBO بر متابولیسم مغزی Effect of HBO on Cerebral Metabolism

مهمترین تاثیر متابولیسی HBO بر روی مغز است و اکثر مطالعات اثرات سمی آن را در مغز تایید می‌کنند. فرض بر این است که اختلالات فیزیولوژیکی در ارتباط با هم در نروترانسسمیترها رخ میدهد و این مسمومیت اکسیژن تظاهر میکند، شاید این تغییرات شامل اختلال در فعالیت سلولهای عصبی باشد که هنوز بدرستی شناخته و اثبات نشده اند و عامل اصلی تشنج اکسیژن میباشد.

اگر چه مطالعات بسیار جالب توجهی در رابطه با اثرات HBO با فشار کم بر روی فعالیت مغزی انجام شده که هیچ گونه شواهد بالینی بر مسمومیت مغزی پیدا نشد.

در حال حاضر مطالعات بسیار گسترده‌ای در جهان در حال انجام است و تاثیر HBO بر روی بیماریهای مختلف مغزی CNS Disorders در حال بررسی است که در بعضی موارد به نتایج بسیار جالب و شگفت انگیزی دست پیدا کرده اند.

استفاده از روشهای تصویر برداری مغزی در مطالعات متابولیسی سیستم عصبی مرکزی CNS در بخشهای بعد توضیح داده شده است.

Glucose Metabolism

متابولیسم گلوکز

مطالعه بر روی سرعت متابولیسم گلوکز در نواحی مغزی (rCMRgl) Regional Cerebral Glucose Metabolic Rate در موش‌ها بعد از HBO با فشارهای 1,2,3 ATA نشان داد که تاثیر HBO بر سیستم مغزی و عصبی وابسته به میزان فشار و مدت زمان HBO است.

در آزمایشات انجام شده روی مغز موش‌ها، در شرایط اکسیژن صد درصد با فشار 3ATA سلولهای مغزی دچار افزایش قابل ملاحظه rCMRgl می‌شوند. بوسیله دستگاه الکتروکورتیکوگرام (ElectroCorticogram) مشخص شد که موشها در شرایط پیش از تشنج القایی توسط اکسیژن (Oxygen-Induced Preconvulsive Pattern) چه الگویی دارد که این مسئله بسیار مهم است.

درمان با HBO-3ATA در مدت 60 min دقیقه مشخصا تاثیر بر مکانیزم فسفات (Glycerophosphate shuttle Mechanism) دارد که بدنبال آن همولیز حادی (Acute Blood loss) رخ می‌دهد. (مثل بیماری فایبوسم (G6pD)

روش HBO تحریک کننده تولید گلیسرول 3- فسفات دهیدروژناز (Glycerol-3-phosphate Dehydrogenase) در میتوکندری، نواحی خاصی از مغز در کورتکس است که شامل نواحی حسی - حرکتی Sensorimotor هستند که شامل مدولا اوبلانگاتا (Medulla oblongata) می‌باشد.

این موضوع باعث افزایش رسیدن H^+ (هیدروژن سیتوپلاسم) به زنجیره تنفسی میتوکندری (Mitochondrial Respiratory chain) می‌گردد.

بعلاوه اینکه این مسئله باعث جلوگیری از افزایش سطح PDG، و NADH شده که همگی باعث تولید و تجمع لاکتات (Lactate) می‌شوند.

افزایش فشار اکسیژن بیشترین اثر را در متابولیسم انرژی دارد و در فشار و مدت زمان بالا می‌تواند باعث کاهش تولید مولکول ATP بطور قابل ملاحظه‌ای گردد.

Amonia Metabolism

متابولیسم آمونیاک

پس از ایسکمی مغزی، فعالیت گلوتامیناز (Glutaminase) به سرعت افزایش می‌یابد که باعث آزاد سازی آمونیاک از گلوتامین می‌گردد، ضمناً افزایش عبور آمونیاک از دیواره مویرگهای مغزی باعث افزایش انتقال آمونیاک از خون به بافت مغزی می‌گردد.

همزمان با این تغییرات ما شاهد افزایش فعالیت مسیر تولید گلوتامات (Glutamate Formation Pathway) به دلیل افزایش فعالیت گلوتامین دهیدروژناز (GDH) Glutamine Dehydrogenase هستیم که به دلیل منع سنتز این آنزیم باعث کاهش تولید و تشکیل گلوتامین می‌گردد.

این مسئله باعث کاهش مقدار و فعالیت آلفا - کتوگلوئارات (a-Ketoglutarate) a-KG می‌گردد. HBO با فشار 3-ATA به مدت 60min دقیقه مانع مسمویت آمونیاک به دلیل افزایش خونرسانی مغزی Dehematized Brain می‌گردد.

تاثیر سمی آمونیاک در مغز از طریق مکانیزم های زیر رخ می‌دهد.

1. تحریک فعالیت GDG میتوکندری که به تولید گلوتامیناز آلفا a - کتوگلوئارات می‌انجامد.
2. اتصال آمونیاک به گلوتامات که باعث تولید و تشکیل گلوتامین Glutamine می‌گردد.
3. کاهش فعالیت آنزیم گلوتامیناز که باعث منع روند بیوشیمیایی دی آمینه کردن Deaminization در گلوتامین می‌گردد این روند یک منبع بالقوه Potential Source برای تولید آمونیاک است.
4. تراوش مویرگی Transcapillary Transodation که باعث ورود آمونیاک بصورت گلوتامین از مغز به خون میشود.

Effect of HBO at Molecular Level

اثر HBO در سطح مولکولی

DNA Effect

تاثیر بر DNA

دینوگ و همکارانش در سال 1996 با روش اندازه گیری کامت Comet Assay به بررسی اثرات تخریبی HBO بر DNA پرداختند. این روش بنام تبدیل قلیایی سلولهای منفرد Alkaline Version of Single Cell Gel معروف است.

تبدیل و تغییر بازهای آمینه اکسید شونده DNA بوسیله تبدیل بازهای آلی EPG DNA Formamidopyrimidine-DNA Glycolyase که در واقع یک آنزیم ترمیم کننده DNA است که بطور اختصاصی باعث شکست کوچک در مکان Formamidopyrimides 8-oxo-Guanine در DNA می‌گردد.

نقش درمان با HBO بصورت برگشت پذیری باعث صدمه به DNA در سلولهای سفید خونی Leukocytes می‌شود که در تمام آزمایشات اثبات شده است.

این اثرات حداکثر در عرض 24hr از بین می‌روند ولی بلافاصله پس از استفاده از روشهای درمانی HBO به حداکثر می‌رسند.

استفاده از FPG برای تشخیص DNA صدمه دیده بلافاصله پس از HBO از دقت بالایی برخوردار است و جالب اینکه صدمات DNA فقط در اولین مرحله از HBO دیده می‌شود و در جلسات بعد و مواجهه‌های بعدی هیچ تخریبی در DNA دیده نمی‌شود که به دلیل افزایش مکانیزمهای دفاعی آنتی اکسیدان سلولی Antioxidant است.

صدمات DNA در استفاده از HBO، با فشار کم اصلا دیده نمی‌شود و در جلسات بعدی HBO با فشار بالاتر هم مشاهده نمی‌شود.

بیش از 50٪ DNA صدمه دیده که به دلیل استفاده از HBO رخ می‌دهد در یک ساعت اول پس از درمان ترمیم می‌گردد.

نتیجه آزمایشاتی که به روش تست کامت Commet Assay انجام گرفته نشان می‌دهد که صدمات DNA به سرعت برگشت پذیر هستند و هیچ تغییر ژنی یا کروموزومی ماندگاری در سلولها اتفاق نمی‌افتد.

نتیجه گیری

Conclusion

اهمیت بالینی و بسیاری از تاثیرات عمومی HBO هنوز بطور کامل شناخته نشده است و این امر باعث شده در سراسر دنیا بطور گسترده‌ای به تحقیقات علمی در این زمینه پرداخته شود.

تحقیقات درباره تشنج القایی با اکسیژن Oxygen Induced Seizure بطور گسترده‌ای ادامه دارد.

فشارهای بالا در حدود 6ATA در آزمایشات حیوانی استفاده شده‌اند که هیچ ارزش و ارتباط بالینی Clinical Relevance برای تعمیم به انسان ندارد و اصولاً فشاری که برای بیماریهای مغزی بکار برده می‌شوند نباید از 2ATA بیشتر باشد و فشار بهینه Optimal در این بیماران 1.5ATA است، زیرا نشان داده شده که متابولیسم گلوکز مغزی در این فشار کاملاً در تعادل Balance است و فشار 2ATA می‌تواند عوارض نابجایی ایجاد کند.

بطور کلی HBO در فشارهای 1-2 ATA بخوبی تحمیل می‌شود اگرچه مدت مواجهه و درصد اکسیژن همیشه باید مدنظر باشد.

هیچ اثر غیر طبیعی و ناخواسته‌ای در استفاده از HBO با فشار 1.5 ATA با مدت مواجهه 40-60min دقیقه دیده نشده است.

