

فصل ۵

هایپوکسی (کمی اکسیژن)

Hypoxia

مقدمه

Introduction

کلمه هیپوکسی در لفظ کلی به معنای کاهش اکسیژن‌رسانی به یک اندام است ، در مقابل لغت آنوکسی Anoxia به معنای عدم وجود اکسیژن در ارگان می‌باشد . اگرچه به عنوان یک لغت مترادف به صورت غلط با هیپوکسی استفاده می‌شود.

تعریف دقیق تر هایپوکسی عبارت است از کاهش فشار اکسیژن Po₂ در بافتها و کاهش اکسیژن‌رسانی به میتوکندری‌ها که مولد انرژی سلولی هستند و از ارکان متابولیسم انرژی در سلول می‌باشند.

در شرایط عادی فشار جزئی اکسیژن 160 mmHg میلی لیتر جیوه است و اغلب وقتی نزدیک به 100 mmHg میلی لیتر جیوه می‌رسد متابولیسم هوازی در سلول دچار مشکل می‌شود. اگر فشار جزئی اکسیژن Po₂ به کمتر از یک میلی لیتر جیوه برسد متابولیسم هوازی ممکن نخواهد بود. هایپوکسی نسبی بافتی علت بسیار شایعی برای بسیاری از بیماری‌ها است که کاندید مناسبی برای درمان با HBO هستند و لازم است در اینجا بعضی از جوانب و تعاریف به دقت بررسی شوند.

Pathophysiology of Hypoxia

پاتوفیزیولوژی در هایپوکسی

میتوکندری‌ها 80٪ اکسیژن درون سلولی را مصرف و 20٪ باقی مانده را بقیه اجزاء سلولی مصرف می‌کنند. واکنش‌های شیمیایی ارگانهای سلولی منجر به تولید مواد بیوسنتزی (Bio synthetics) و بیودگراتیو (Biodegradadative) و اکسیداسیون دتوکسی فیکاسیون (Oxidative Detoxificatory) می‌گردند که این مواد با هم ترکیب خواهند شد که همگی از مصرف اکسیژن در سلول تولید می‌شوند.

بعضی از آنزیمهای سنتز کننده ترانس‌میترها (Neurotransmitteres) تمایل و جاذبه (Affinity) کمی برای اکسیژن دارند یا به عبارت دیگر در غلظت و فشار جزئی مشخصی از اکسیژن رفتار بیوشیمیایی خود را به درستی انجام می‌دهند و برخی از آنزیم‌های دیگر تمایل و جاذبه متوسطی (Moderate) نسبت به اکسیژن دارند.

بعضی از علائم کاهش سطح اکسیژن به دلیل اختلال تولید نروترانس‌میترها (بیک‌های عصبی) است.

اختلالاتی که باعث کاهش تغذیه اکسیژن سلولی می‌گردد در فصل ۲ توضیح داده شد که از آن جمله عبارتند از:

Respiratory Phase

اختلال در مرحله تنفسی

Oxygen Transport Phase

اختلال در مرحله حمل اکسیژن

Oxygen use Phase

اختلال در مرحله مصرف اکسیژن

هایپوکسی می‌تواند به دلیل استرس اکسیداسیونی Oxidative Stress یک پتانسیل برای صدمه به سلول باشد.

مجموعه واکنشهای محتمل در شکل Fig 5.1 نمایش داده شده است.

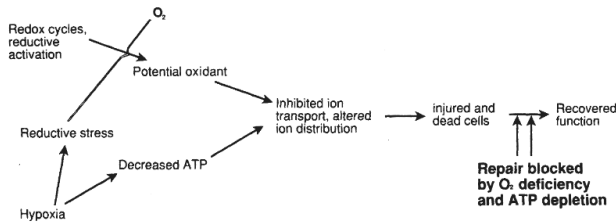


Figure 5.1
Proposed sequence in which hypoxia potentiates injury due to oxidative stress (Jones 1985, by permission of the author).

Effect of Hypoxia on Cellular Metabolism

تأثیر هایپوکسی بر متابولیسم سلولی

هایپوکسی مانع فسفوریلاسیون اکسیژنی Oxidative Phosphorylation در میتوکندری می‌گردد. آنزیم کراتین فسفوریلاز Creatine Phosphorylase آزاد می‌شود و به سارکولم های سلولها صدمه زده Sarcolemmal Damage و صدمه سارکولمال در طول هایپوکسی ایجاد می‌شود. این پروسه یا فرایند وابسته به کانالهای یون کلسیم Ca^{2+} است و به همین دلیل مسدود کننده‌های کانال کلسیم (Calcium Channel Blocker) می‌توانند تا حدودی جلوی صدمات هایپوکسی در بافت و ارگان هایپوکسیک را بگیرند.

کاهش سطح ATP سلولی در شرایط هایپوکسی باعث افزایش ورود (Influx) یون کلسیم Ca^{+2} به سلول می‌گردد که علت اصلی آن منع پمپ کلسیم سلولی است که در دیواره‌های میتوکندری، دیواره سلولی و سیستم رتیкулوم اندوپلاستیک Endoplasmic Reticulum نقش بسزایی داشته و در کلیه واکنش‌های بیوشیمیایی درون سلولی نقش ایفا می‌کنند.

از طرف دیگر متابولیسم سلولی به سمت تولید هیپوزانتین Hypoxanthine می‌رود. این ماده برای تشکیل آنیون سوپراکسید (Superoxide Anion) توانایی بالایی دارد.

بارکروفت Barcroft در سال 1920 میلادی هایپوکسی را در شکل زیر طبقه بندی کرده است.
۱. هایپوکسیک (Hypoxic): این نوعی هایپوکسی است که به دلیل نرسیدن اکسیژن کافی یا تهویه نامناسب آلوئل‌ها ایجاد می‌گردد.

۲. در اثر کم خونی (Anemic) نوعی هایپوکسی که به دلیل هموگلوبین Hb خون ایجاد می‌شود.

۳. نقض در گردش خون (Stagnant Circulatory): در این نوع هایپوکسی کم شدن جریان خون بافتی باعث کاهش اکسیژن درون سلولی می‌گردد.

۴. به علت مسمومیت سلولی Histotoxic

علل هایپوکسی در جدول Table-5.1 نمایش داده شده است.

Table 5.1
Causes of Hypoxia

I. Inadequate oxygenation in the lungs

1. Deficient oxygen in the atmosphere: high altitudes, closed spaces
2. Hypoventilation:
 - a) Respiratory muscle paralysis or weakness due to neuromuscular or neurological diseases
 - b) Extreme obesity
 - c) Central depression of respiration due to the effect of sedatives, narcotics or anesthetic
3. Pulmonary disorders:
 - a) Chronic obstructive pulmonary disease, such as: chronic bronchitis and emphysema, hypoxic cor pulmonale
 - b) Restrictive lung disease: adult respiratory distress syndrome, chest injuries, deformities of the chest and the thoracic spine
4. Sleep disordered breathing: Sleep apnea, snoring, nocturnal hypoxia
5. Increased demand of tissues beyond normal supply (relative hypoxia): Exercise, inflammation, and hyperthermia

II. Inadequate transport and delivery of oxygen

1. Carriage of oxygen combined with hemoglobin:
 - a) Anemia; reduced RBC
 - b) Reduced effective hemoglobin concentration: COHb, MetHb, etc.
2. Increased affinity of hemoglobin for oxygen:
 - a) Reduced DPG in RBC
 - b) Reduced temperature
 - c) Increased pH of blood
3. Circulatory disorders:
 - a) Global decrease of cardiac output
 - b) Systemic arteriovenous shunts; right to left cardiac shunts
 - c) Maldistribution of cardiac output; regional circulatory disturbances
4. Disturbances of hemorrheology and microcirculation:
 - a) Increased viscosity
 - b) RBC disease: decreased surface, stiff cell membrane, etc.

III. Capability of tissue to use oxygen is inadequate

1. Cellular enzyme poisoning: cytochrome P-450 and a3 cytochrome oxidase
2. Reduced cellular enzymes because of vitamin deficiency

(Reproduced from K.K. Jain: *Oxygen in Physiology and Medicine*. Thomas, Springfield, Illinois 1989b. By permission of the publisher).

اثرات عمومی متابولیک هایپوکسی

General Hypoxia Effects

تأثیرهایپوکسی براساس دلیل تولیدش و اینکه حاد یا مزمن است و همچنین شرایط بدنی فرد می تواند کاملاً متغیر باشد.

هایپوکسی سلولی می تواند در صورت ادامه یافتن به سندرم عدم کارایی چند ارگان Multiple Organe Failure Syndrome ختم شود. این اختلال می تواند به دلیل افزایش نیاز به اکسیژن Oxygen Demand یا کاهش توانایی برداشت سلولی از اکسیژن محیط اطرافش رخ دهد. در این شرایط برقراری دوباره اکسیژن رسانی بافتی مهم ترین قسمت درمان است که در رشته های مختلف طب روشهای متفاوت دارویی و جراحی دارد.

عملکرد ریه

Respiratory Function

اولین اثر بیوشیمیایی هایپوکسی، افزایش تعداد تنفس در دقیقه می باشد، ولی بعداً این سرعت کاهش می یابد و علت این موضع همچنان مورد بحث Contraversial است که آیا این مسئله در اثر کاهش فعالیت مرکز تنفسی مغزی است یا به دلیل رسپتورهای مرکزی فشار جزئی دی اکسید کربن Central Chemoreceptor-Pco₂ است و یا هر دوی آنها.

کاهش تنفسی Respiratory Depression به احتمال قوی به دلیل کاهش Pco₂ بافت که به دلیل افزایش جریان خون بافتی به دلیل هیپوکسی ایجاد می شود بوجود می آید. تندی تنفس و کاهش Pco₂ و افزایش جریان خون منطقه ای همگی می توانند از عوامل دخیل محسوب گردند.

درهایپوکسی که به دلیل کاهش تهویه آلوئولها (Alveolar Hypoventilation) رخ می دهد گاز Co₂ بسیار بیشتر از گاز اکسیژن O₂ تحت تاثیر قرار می گیرد و با تجمع CO₂ فشار PaCO₂ بالا رفته و هایپرکاپنی و اسیدوز تنفسی Respiratory Acidosis رخ می دهد.

وقتی فشار جزئی دی اکسید کربن در آلوئولها به میزان 60-75 mmHg میلی لیتر جیوه افزایش می یابد مریض علائم دیس پنی Dyspnea از خود نشان می دهد. وقتی این فشار به 80-100

mmHg برسد باعث کاهش سطح هوشیاری و گیجی (Stupor) می‌گردد و در فشار 100-150 mmHg میلی لیتر جیوه فرد خواهد مرد.

Cardiovascular System

سیستم قلبی عروقی

پاسخ سیستم قلبی عروقی به هایپوکسی اصولاً در حیوانات آزمایشگاهی بررسی شده و نتایج ذیل حاصل گردیده :

تاثیر منطقه ای هایپوکسی بر عروق ارگانها بصورت گشاد شدن عروق Vasodilation است. بجز در عروق تنفسی Pulmonary Vessel که برعکس دچار کاهش و انقباض عروق ریوی Respiratory Vasoconstriction و افزایش مقاومت ریوی در مقابل پمپاژ قلب می‌شود. ارگان‌های اصلی بدن مثل مغز، قلب و ماهیچه‌های اسکلتی از نظر متابولیسمی بسیار وابسته به حضور اکسیژن کافی هستند.

عکس العمل رسپتورهای شیمیایی Chemoreceptor Reflex باعث افزایش قدرت انقباض قلب و تنگی عروق انتهایی Selective Vaso Constriction می‌شود که این جریان خون بعضی ارگان‌ها را به دلیل افزایش خون رسانی به ارگان‌های دیگر افزایش می‌دهد. مثلاً تنگی عروق محیطی Peripheral Vaso Constriction رخ می‌دهد که باعث رنگ پریدگی و سردی فرد می‌شود.

پاسخ کلی سیستم قلب و عروق به هایپوکسی به طور خلاصه ۱- افزایش قدرت و تعداد ضربان قلب ۲- گشادی عروق و تنگی عروق در ارگانهای مختلف با هدف بهتر رساندن خون حاوی اکسیژن به ارگان‌های حیاتی بدن است.

General Metabolic Effects

اثرات کلی بر متابولیسم

اختلالات متابولیسمی مذکور در ذیل با مطالعات حیوانی بدست آمده و شاملند بر:

۱. افزایش میزان لاکتات Lactate خون.

۲. درهایپوکسی ارتفاعات High Altitude Hypoxia در سلول ، تغییر متابولیسم را در جهت افزایش 2,3-DPG می بینیم.
۳. افزایش غلظت هورمون کورتیکوسترون Corticosterone که باعث افزایش گلوکز خون از طریق افزایش گلوکونئوژنز Gluconeogenesis کبدی می گردد.
۴. کاهش اسیدهای چرب زنجیره بلند غیر اشباع در خون که در مدت زمان زیاد به حالت آدپتاسیون Adaptation درمی آیند.

Effects of Hypoxia on the Brain

تأثیر هایپوکسی بر مغز

- اگرچه هر قسمتی از بدن می تواند به دلیل هایپوکسی آسیب ببیند ولی سلول های سیستم عصبی مرکزی به دلایل زیر از حساسیت خاصی برخوردارند:
۱. بافت مغز به طور غیر معمولی در حالت استراحت هم انرژی مصرف می کند. این انرژی فقط می تواند صرف تجزیه اکسیژنی موادی که از بیرون سلول وارد شده اند گردد. ورود موادی که از نظر سلول های عصبی ممنوع هستند باید اکسید و تخریب شوند و این مسئله باعث بالا رفتن مصرف انرژی مغزی حتی در حالت استراحت کامل مغزی می گردد.
 - ۲- برای طبیعی ماندن فعالیت مغزی، متابولیسم هوای ضروری است و تولیدات گلیکولیزی در فاز بی هوای نمی توانند به عنوان منبع اصلی انرژی در مغز باشند و در شرایط بی هوای مغز به شدت و سرعت صدمات جبران ناپذیری می بیند .
 - ۳- مغز توانایی ذخیره سازی اکسیژن را ندارد. ذخیره انرژی مغز در شرایط بی هوای Anoxia که به دلیل عدم جریان خون منطقه ای یا سیستمی ایجاد شده باشد حدود 3 min دقیقه است.
 - ۴- مغز برخلاف ماهیچه های اسکلتی توانایی افزایش عروق در واحد حجم را ندارد و رگ سازی مخصوص ماهیچه ها است
- نورونها بعد از یک دیس اکسی Dysoxia یا اکسیژن رسانی ناکافی توانایی بسیار کمی در ترمیم و دوباره سازی Regenerate خود را دارند.

Cerebral Metabolism

متابولیسم مغزی

Basic Consideration

قواعد کلی

متابولیسم مغزی به مقدار زیادی با جریان خون مغزی Cerebral Blood Flow CBF در ارتباط است.

اگر چه مغز فقط حدود 2٪ کل وزن بدن را تشکیل می‌دهد ولی 15٪ از خون خروجی قلب Cardiac Output (COP) را بعنوان گردش خون به خود اختصاص می‌دهد زیرا مصرف اکسیژن مغز حدود 15-20٪ از کل اکسیژن بدن است ولی مثل قلب هیچ کار مکانیکی انجام نمی‌دهد.

متابولیسم مغزی از راه تعبیری دیگر بنام نسبت اکسیداسیون گلوکز GOA Glucose Oxidation Quotient محاسبه می‌گردد که از رابطه زیر محاسبه می‌گردد:

$$\text{AVD of Glucose} - \text{AVD of Lactate (in mg/dl)} : \\ \text{AVD Oxygen (in vol\%)} :$$

$$\text{GOA} = (\text{AVD of Glucose} - \text{AVD of Lactate (in mg/dL)}) / (\text{AVD Oxygen (in VO1\%)})$$

در این جا، به معنای اختلاف میزان گلوکز بین سرخرگ و سیاهرگ است. -AVD Arterial

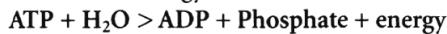
Venous Difference

به طور طبیعی این اختلاف معادل 1.34 است زیرا یک گرم اکسیژن می‌تواند 1.34 گرم گلوکز را اکسید کند.

متابولیسم انرژی سلولی به شکل ساده‌ای یک تراز یا بالانس بین میزان تولید Adenosin ATP (Triphosphate) و میزان مصرف ATP که حاصل آن تولید Adenosine Diphosphate)P+ADP انرژی است می‌باشد.

نتیجه متابولیسم انرژی را در تساوی زیر اثبات کرده‌اند:

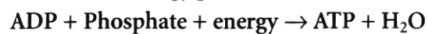
Energy utilization:



مصرف انرژی: $\text{Energy} + \text{Phosphate} + \text{ADP} \rightarrow \text{H}_2\text{O} + \text{ATP}$

تولید انرژی: $\text{ADP} + \text{فسفات} + \text{انرژی} \rightarrow \text{H}_2\text{O} + \text{ATP}$

Energy production:



در متابولیسم مغزی میزان تولید Co_2 بیش از حالت طبیعی می‌باشد و ضریب تنفس Respiratory Quotation معادل 1.0 یک است یعنی یک گرم گلوکز با یک گرم اکسیژن در مغز متابولیزه می‌شود.

گلوکز تنها ماده اولیه مورد مصرف مغز است.

ضریب حمل الکترون Electron Transport Rate که مصرف اکسیژن سلولی را رقم می‌زند و به وسیله میزان مصرف ATP مشخص می‌شود از طریق تجمع ADP و PI، یون فسفات در سلول اندازه‌گیری می‌شود.

بیشتر تحقیقات نشان می‌دهند میزان اکسیژن مصرفی برای متابولیسم گلوکز حدوداً 95-90٪ درصد کل اکسیژنی است که به مغز می‌رسد و مابقی اکسیژن 10-5٪ باقیمانده صرف متابولیسم مسیر اسید لاکتیک (Lactate Acid) به دلایل نامعلومی می‌شود.

دلیل تولید اسید لاکتیک در مغز به درستی روشن نیست ولی یک تمهید متابولیکی برای شرایط اضطراری بنظر می‌رسد.

مسیرهای بیوشیمیایی متابولیسم مغزی که شامل گلیکولیز Glycolysis و چرخه سیتریک اسید (Citrus Cycle) و مسیر بیوشیمیایی GABA است در شکل Fig 5.2 نشان داده شده است.

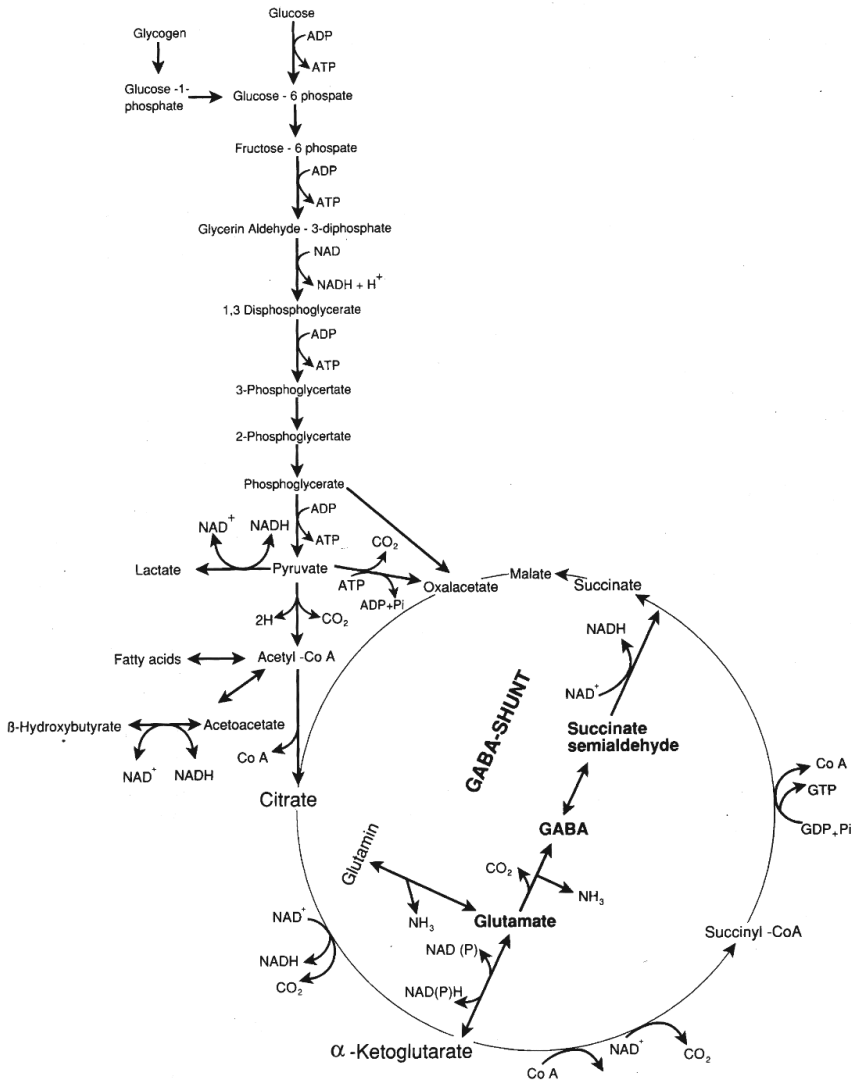
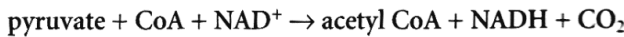


Figure 5.2
Glycolytic pathway, citric acid cycle, and GABA shunt.

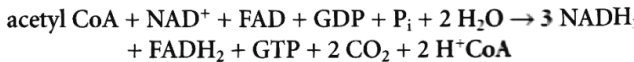
در گلیکولیز ما شاهد هستیم که طی این فرایند هر گلوکز سیتوپلاسمی به دو مولکول لاکتات سیتوپلاسمی تبدیل می‌گردد.

در این چرخه فقط $\text{Nicotinamide Adenine Dinucleotide} / \text{NAD}^+ + \text{H}^+$ مصرف می‌شود و هیچ نیازی به اکسیژن نیست.

در کل در طی فرایند گلیکولیز دو مولکول ATP و NADH تولید می‌گردد در شرایط هوازی پیرووات Pyruvate به صورت اکسیداتیو دی کربکسیلاسیون تغییر پیدا می‌کند.



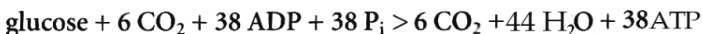
استیل (Acetyl - CoA) پس از انتقال به میتوکندری وارد چرخه سیتریک شده و در اینجا (میتوکندری) NADH را اکسیده کرده و منشاء انتقال الکترونی (هیدروژن) در میتوکندری را فراهم می‌کند بقیه ترکیبات حد واسط متابولیکی نیز وارد چرخه سیتریک شده یعنی جایی که یون هیدروژن (Flavine Adenine Dinucleotide) $\text{NAD}^+ + \text{FAD}$ با انتقال پروتون به آنزیمهای دی هیدروژناز Dehydrogenase کار نهایی را انجام می‌دهند.
به طور خلاصه تراز گردش به شکل زیر است:



وقتی لاکتات به عنوان ماده تولیدی نهایی در واکنش‌های گلیکولیتیک قرار می‌گیرد ما شاهد واکنش زیر هستیم:



اگر تمام ATP هایی که در اثر متابولیسم اکسیژنی یک مولکول گلوکز را جمع کنیم به فرمول زیر می‌رسیم:



بنابراین متابولیسم اکسیداتیو گلوکز می‌تواند نوزده بار بیشتر از متابولیسم غیر هوازی آن انرژی سلولی ایجاد کند.

آنزیم کلیدی و محوری در فرایند تنظیم گلیکولیز تولید می‌گردد. آنزیم فسفوفروکتوکیناز (Phosphofruktokinase) است که بوسیله یون فسفات pi فعال می‌شود البته وجود $ADP, CAMP, AMP$ و آمونیاک نیز الزامی است.

تجزیه یا مصرف گلوکز تا حدودی به وسیله میزان دسترسی گلوکز تنظیم می‌گردد. در شرایطی که گلوکز به اندازه کافی وجود دارد گلیکوژ نولیسیس با القاء نور اپی نفرین Norepinephrine-Induce Glycogenolysis مسدود می‌گردد.

مگر اینکه سطح $CAMP$ افزایش پیدا می‌کند.

در مجموع گردش انرژی مغزی "Brain Energy Turnover" تقریباً ۷ مولکول در دقیقه است.

از آنجایی که یک مولکول ATP حدود 29.7 کیلوژول انرژی آزاد می‌کند. تصور بر این است که مهم ترین اثر تنظیم کنندگی متابولیسم سلولی به غلظت نسبی بین ATP, ADP, AMP برمی‌گردد که به نام بار انرژی (EC) Energy Charge نامیده می‌شود که با فرمول زیر مشخص می‌شود:

$$\frac{EC + ATP + \frac{1}{2}ADP}{AMP + ADP + ATP}$$

در شرایط فیزیولوژیکی این نسبت حدود 0.85-0.95 را بعنوان میزان زمان مشخص می‌نماید و آنچه در ایسکمی مغزی رخ می‌دهد افت شدید این نسبت است.

The GABA

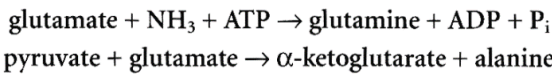
شانس گابا / گابا شنت

Shunt

نشان داده شده است که حدود 10٪ از اتم‌های کربن در مولکول پیرووات از طریق یک راه جانبی (شنت) بنام $GABA$ متابولیزه شده و بوسیله آنزیم آسپارات آمینوترانسفراز (AST) Aspartate Aminotransferase به اسپارت ($Aspartate$) تبدیل می‌گردند. طبق واکنش زیر:

glutamate + oxaloacetate > aspartate + α -ketoglutarate

دو واکنش وابسته برای افزایش تولید گلوتامین و آلانین وجود دارد که عبارتند از:



وظیفه مسیر شنت GABA این است که با واکنش‌های وابسته به آن اجازه سنتز شدن ترکیباتی مثل گلوتامات Glutamate و Alanine و GABA, aspartate, alanine را از آمونیاک و پیش‌سازهای هیدروکربنی را که در آن استفاده می‌شود می‌دهد که عمل اصلی را انجام می‌دهند.

۱. سم زدایی آمونیاک Ammonia Detoxification

۲. سنتز دوباره ترانسمیترهای آمینواسیدها Amino Acid Transmitters

این مواد در سلول‌های عصبی به عنوان مواد انتقال پیام به صورت مداوم مصرف می‌شوند. سیکل پیرووات و اسید سیتریک Pyruvate and Citric Acid Cycle

در بعضی شرایط پیرووات به عنوان یک ماده میانی به چرخه سیتریک اسید عرضه می‌شود. این واکنش به وسیله آنزیم‌های پیرووات دکربوکسیلاز Pyruvate Decarboxylase با مالیت دهیدروژناز Malate Dehydrogenase اتفاق می‌افتد.

پیرووات دهیدروژناز یک آنزیم داخل میتوکندری است که به عنوان یک کاتالیزور Catalyzer برای تبدیل پیرووات به استیل - CoA و دی‌اکسید کربن عمل می‌کند.

نسبت پیرووات دهیدروژناز به شکل فعال در میتوکندری سلول‌های مغزی باعث تغییر معکوس در تغییرات بار Charge انرژی در میتوکندری می‌شود و به طور طبیعی مقدار اندکی اضافه پیرووات دهیدروژناز در مقایسه با نفوذ پیرووات (Pyruvate Flux) که یک شاخص از میزان مصرف کربوهیدرات‌های سلولی است بیشتر دیده می‌شود.

متابولیسم مغزی در طول هایپوکسی Cerebral Metabolism During Hypoxia

در شرایطی که مغز در حالت هایپوکسی قرار گرفته باشد اکسیژن به صورت مولکول و به عنوان مولکول نهایی جاذب و کاهش دهنده هیدروژن H^+ عمل می کند. نتیجه این فرایند کاهش در میزان تولید یون هیدروژن H^+ است که می تواند به اکسیژن در چرخه تنفس برسند. متعاقب این موضوع نه تنها کاهش تولید انرژی اکسیداتیو را داریم بلکه باعث کاهش فعالیت سیستم ریداکس Redox به سمت کاهش تولید و تجمع دی اکسید کربن سلولی می گردد و بدن را به سمت یک اسیدوز پیش می برد.

کاهش تولید اکسیداتیو ATP که همراه با کاهش کسر ATP/AMP درون میتوکندری است باعث افزایش تولید انرژی به روش غیر اکسیداتیو Nonoxidative می شود و افزایش گلیکولیز باعث تجمع پیرووات و NADH در سیتوپلاسم سلولی می گردد.

از آنجایی که آنزیم تریوز فسفات دهیدروژناز Triose Phosphate Dehydrogenase آنزیمی است که گلیکولیز را با وابستگی به NAD (با فعالیت آنزیم) و براساس مسیر گلیکولیزی که نیازمند NAD در سیتوپلاسم برای حفظ و نگهداری فعالیت سلولی دارد فعالیت الزامی خود را انجام می دهد.

در شرایط بی هوایی NAD در میتوکندری و با کاتالیزور لاکتات دهیدروژناز Lactate Dehydrogenase تولید می گردد.



این واکنش باعث کاهش میزان پیرووات درون سلولی و غلظت NADH می گردد و به عنوان تامین کننده ی NAD و لاکتات می باشد.

در اینجاست که لاکتات به عنوان ماده نهایی گلیکولیز است و به NAD متصل می گردد که به عنوان یک گیرنده هیدروژن H^+ Receptor برای تری اوزفسفات هیدروژناز عمل می کنند.

این روشی است که در بدن به روش گلیکولیز که نسبتاً انرژی کمی هم تولید می کند به عنوان سیستم حافظ و نگه دارنده در شرایط هایپوکسی استفاده می شود.

این مسیر بیوشیمیایی در سلول‌های عصبی یا نورون‌ها از اهمیت ویژه‌ای در شرایط بی‌هواری برخوردار است که توانایی تولید انرژی مورد نیاز مغز برای فعالیت‌های طبیعی اش را تامین می‌کند. هایپوکسی که باعث به هم خوردن توازن اسید و باز سلول و خون (Acid-Base Disturbance) به سمت اسیدوز و تجمع لاکتات درون سلولی و خونی می‌گردد، منجر به اثر گذاری بر نسبت NADH/NAD سیتوپلاسم و نسبت پیرووات و لاکتات Lactate/Pyruvate میتوکندری می‌گردد که در فرمول زیر نشان داده شده است:

$$\frac{\text{lactate}}{\text{pyruvate}} \times \frac{K}{H} = \frac{\text{NADH}}{\text{NAD}}$$

در اینجا حرف K ثابت تعادل (Equilibrium Constant) است و در شرایط هایپوکسی سیستم رداکس Redox به سمت کاهش رفته و تغییر جهت داده و شیفت می‌کند. در این شرایط غلظت پیرووات افزایش یافته و به طور موقتی تبدیل به لاکتات می‌گردد.

در مجموع در آنوکسی Anoxia فرایند گلیکولیز بین 4-7 بار فعال تر می‌شود و این مسئله باعث کاهش گلوکز، گلوکز-۶- فسفات، و فروکتوز هگزوز فسفات شده و برعکس باعث افزایش تمام مواد شیمیایی می‌گردند که از متابولیت های فروکتوزدی فسفات به لاکتات تبدیل می‌شوند.

این تغییرات اینگونه تعبیری می‌شود که در شرایط هایپوکسی، متابولیسم بیشتر به سمت فسفوریلاسیون گلوکز به هگزوز-فروکتوز فسفات است.

یکسری تحقیقات در زمینه میزان برداشت (Uptake) گلوکز در سلولهای عصبی مغز در شرایط هایپوکسی نشان دادند که مناطق، hypocomppus white matter سفید هیپوکامپوس و کولیکول فوقانی Superior Colliculi و اجسام جنیکولات Genicolate-Body حساس ترین مناطق به هایپوکسی هستند.

حساسیت زود هنگام ماده سفید مغز به هایپوکسی می‌تواند راهنمای درک این موضوع باشد که چرا مثلاً در بیماری‌هایی مثل لوکو انسفالوپتی بعد از آنوکسی Post anoxic Leuko Encephalopathy ضایعات بخش سفید مغز به خوبی در شرایط T HBO ترسیم می‌شوند.

به دلیل کم بودن مویرگ‌های مغزی در ماده سفید در اثرادم مغزی Cerebral Edema و افزایش فشار محیطی احتمال بسته شدن عروق مغز و ایجادهایپوکسی یا انوکسی در ماده سفید از مغز بیشتر وجود دارد.

آنوکسی و هیپوکسی اثرات متفاوتی بر مغز دارند و باعث اختلال‌های متفاوتی در عملکرد مغز می‌شوند ولی آن را خاموش نمی‌کند.

یک مدل با سه مرحله Three-Stage Model در شرایط ایسکمی در شکل Fig: 5-3 نشان داده شده است.

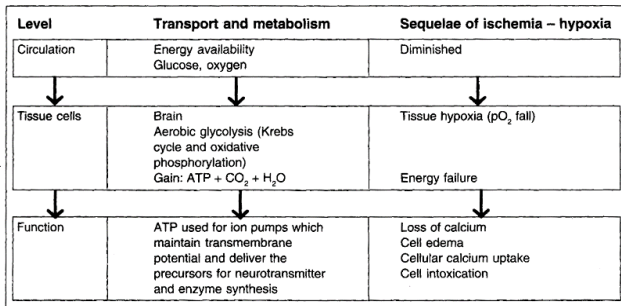


Figure 5.3
A three-stage model of iscl
hypoxic disturbances of the brain

تغ

Change in Neurotransmitters Metabolism

بیر در متابولیسم نوروترانسمیترها

در شرایط‌هایپوکسی تغییرات ذیل در نوروترنسمیترها و واکنش‌های بیوشیمیایی تولید آنها، ایجاد می‌شود که عبارتند از:

۱. در اثر کاهش جریان خون مغزی و یا کاهش فشار جزئی اکسیژن خون شریانی Pao₂ تولید اسیتل کولین Ach در مغز دچار اختلال می‌گردد که در حافظه و یادگیری نقش کلیدی دارد.

۲. در بسیاری از مطالعات با شواهد غیر مستقیم نشان داده شده است و این موضوع را تأیید می‌کند که داروهای آنتی کولینرژیک تاثیرات مشابهی با تاثیرات بیوشیمیایی هایپوکسی بر بافت مغز دارد .

۳. کاهش کاتکول آمینهای مغزی مثل نوراپی نفرین، دوپامین و اپی نفرین که در بیشتر آنها از آمینواسید تیروزین و اکسیژن برای سنتزشان در مغز استفاده می‌شوند لذا در شرایط هایپوکسی منع بیوسنتز CCA کتکول آمین‌ها را شاهد هستیم . زیرا ، هایپوکسی باعث ممانعت سنتز برای چرخه تولید و مصرف Turn Over مولکول سروتونین 5-HT می‌شود.

۴. این کاهش بیوسنتز را می‌توانید در بقیه محصولات گلوکزی که با آمینواسیدها واکنش بیوشیمیایی دارند هم دید.

Disturbance of CBF Regulation

اختلال در تنظیم جریان خون مغزی

در افراد طبیعی فشار جریان عروق مغزی CBF با بالا رفتن فشار خون بالا نمی‌رود و تا حد مشخصی به طور خود تنظیم Auto regulation فشار جریان عروق مغزی CBF را تنظیم می‌کند. این رفلکس یک پتانسیل ذاتی برای مغز ایجاد می‌کند که تنظیم گردش خون را براساس نیازهایش تنظیم کند.

وقتی فشار خون بالا می‌رود شریان‌ها Artery و شریانچه‌ها Arteriole‌ها منقبض می‌شوند و اگر فشار خون پایین بیاید گشاد (Dilate) می‌شوند. این مکانیسم حیاتی در مغزی که دچار هایپوکسی است مختل می‌گردد و گشاد شدن بیش از حد رگ‌ها باعث افزایش جریان عروق مغزی CBF و حتی افزایش مایع مغزی خونی CSF می‌گردد.

بنابراین گردش خون هر منطقه در مغز براساس فشار هیدروستاتیک درون رگ‌های منطقه آسیب دیده تنظیم می‌شود و یا از تنظیم درمی‌آید.

نوسان در سیستم خود تنظیم گردش خون که به صورت منطقه‌ای کنترل می‌شود ، ممکن است به صورت منطقه‌ای ایسکمی پیدا کند ، در صورتی که خون محیطی از فشار نرمال یا بالایی برخوردار باشد را بنام سندرم گردش خون لوکسری " Luxury Perfusion Syndrome " می‌نامند.

در سال 2006 اگزو آمانا Xu and Amana نشان دادند که در شرایط هایپوکسی مغزی، فشار جریان عروق مغز (CBF) می تواند حتی دو برابر شود. علت این موضوع، کاهش P_{CO_2} به دلیل هیپرونتیلیسیون در ابتدای هایپوکسی است که یک الکلوز تنفسی را ایجاد می کند. بعد از چند روز کاهش فشار جریان عروق مغزی CBF در سطح پایه می تواند به دلیل افزایش غلظت هموگلوبین در مدت هایپوکسی مزمن که عامل تنظیم افزایشی Up Regulation است با تحریک با تحریک تولید گلوبول قرمز برای جبران هایپوکسی مزمن مغزی گردد. بعد از دو هفته که از هایپوکسی مزمن گذشت سختی مویرگی مغزی افزایش یافته که باعث اختلال مویرگی مغزی Intercapillary Disturbance می گردد.

Disturbance of Microcirculation

اختلال در گردش خون مویرگی

در شرایط هایپوکسی مغزی مستقل از علت ایجادش یک تجمع پلاکتها (Thrombocyte Aggregation) ایجاد می کند که این مسئله باعث کاهش سرعت Velocity جریان خون و نهایتا ایستایی خونی Stasis می گردد و این مسئله باعث گسترش محدوده ایسکمی (Ischemic Area) می گردد.

"Disturbance of Blood Brain Barrier" - خونی - عملکرد سد مغزی

ایسکمی بافت مغزی بدین معنی است که مغز دچار صدمات سد مغزی - خونی BBB شده است این مسئله البته با صدمه به سلول عصبی آغاز می گردد زیرا تمامیت انرژی سلولی منوط به سلامت غشاء سلولی است.

اختلال در عملکرد سد مغزی - خونی BBB به معنای اختلال در ورود و خروج کلیه موادی است که می توانند وارد مغز و یا از مغز خارج شوند. کمبود اکسیژن می تواند به صورت ثانویه اختلال دیگری ایجاد کند و آن اینکه کمبود اکسیژن باعث تغییر در متابولیسم بافت مغزی و لذا تغییر مواد مصرفی و تولیدی میگردد.

Cerebral Edema

ادم مغزی

صدمه بیشتر به سد مغزی - خونی BBB می تواند باعث ادم مغزی Cerebral Edema گردد.

از آنجایی که صدمات مغزی از جمله ادم مغزی باعث به هم خوردن سیستم خود تنظیم **Auto regulator** خونرسانی شریان مغزی می‌شود. لذا افزایش فشار داخل مویرگی می‌تواند عامل نشت مایع ترانزودا **Transudation** از خون به فضای میان بافتی گردد.

ادم مغزی باعث کاهش اکسیژن‌رسانی به تمام یا قسمتی از مغز می‌گردد و در پی آن باعث افزایش فشار داخل جمجمه **Intracranial Pressure (ICP)** میشود. بنابراین فشار محیطی جریان عروق مغزی **CBF** را به شدت کاهش می‌دهد.

در شرایط ادم مغزی اضافه شدن هایپوکسی سلولی باعث بدتر شدن مشکلات می‌گردد و یک نقش حیاتی و تعیین کننده در فرجام (**Out Come**) بیماری دارد.

که در شکل ۴-۵ نشان داده شده است.

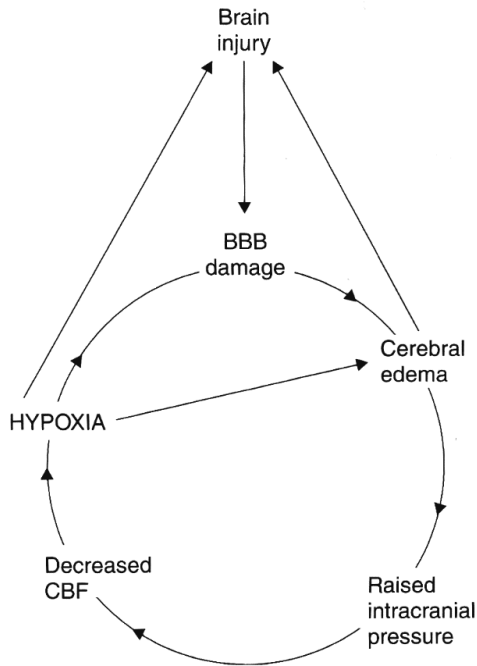


Figure 5.4
Hypoxia as a central factor in edema due to brain injury.

تأثیرهایپوکسی بر فعالیت الکتریکی مغز

Effect of Hypoxia on the Electrical Activity of Brain

اصولا فعالیت الکتریکی مغز انسان به شدت مرتبط با هایپوکسی است.

بعد از 10-30 ثانیه از هیپوکسی، اختلالات الکتروانسفالوگرام (Electroencephalography) ظاهر می‌گردد ولی اختلالات تحرک پتانسیلی عصب Evoke Potential در حدود 1-3 دقیقه طول می‌کشد تا ظاهر شود و اطلاعات بسیار کمی در مورد مکانیسم اتفاقات مذکور وجود دارد.

تغییرات در مراحل ابتدایی هایپوکسی و تغییرات برگشت آن در شرایط نروموکسیک (با اکسیژن نرمال) نشان می‌دهد که نسبت فسفات به کراتین Phosphate/Creatine مشخص کننده میزان مصرف انرژی مغزی است که عامل ایجاد تغییرات فعالیت‌های الکتریکی مغزی در الکتروانسفالوگرام EEG میباشد. به تعبیری الکتروانسفالوگرام نشان دهنده مقدار انرژی مصرفی مغز است.

آنالیز الکتروانسفالوگرام EEG در زمان القاء هایپوکسی و در زمان بازگشت به حالت طبیعی نشان می‌دهد که متوسط فرکانس و بزرگی Amplitude موج‌های الکتروانسفالوگرام کاملاً منعکس کننده وضعیت اکسیژن‌رسانی به بافت مغز است.

بعد از گذشت فقط 6 sec ثانیه از یک انوکسی مطلق که باعث رسیدن P_{aO_2} به حدود 20 mmHg میلی لیتر جیوه می‌گردد، اختلالات عملکرد ذهنی در هایپوکسی مغزی (Disturbance of Mental Function in Cerebral Hypoxia) ایجاد می‌گردد.

در سال 1944 مک و همکاران Macfarlane et al نشان دادند که:

کمبود اکسیژن به دلیل کاهش فشار جزئی اکسیژن در ارتفاعات P_{O_2} و در اثر مسمومیت با گاز منواکسید کربن Co-Poisoning باعث از بین رفتن توانایی ادراک حواس Sensory Perception و قضاوت Judgment می‌شود و با برگشت اکسیژن به مغز اختلالات برطرف می‌شود.

بعضی از علت‌های مهم و اصلی که باعث هایپوکسی مغزی می‌شوند عبارتند از:

۱. مسمومیت مزمن با منواکسید کربن Carbon monoxide Chronic Toxicity

۲. کوه نوردی در ارتفاع بیش از 8000 متر بدون اکسیژن اضافه

۳. اختلالات خواب Ansonia.

۴. بیماری‌های انسدادی مزمن ریوی Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) و هایپوکسی مزمن به عنوان یک فاکتور تعیین کننده در کاهش فعالیت‌های ذهنی در سنین بالا مطرح می‌شوند که امری اثبات شده است.

علائم مغزی که در موارد متوسط Moderate از هایپوکسی مغزی بروز می‌کند نشان می‌دهد که فعالیت‌های مشخص و بالاتر که به متابولیسم صحیح مغزی نیاز دارند سریع تر در شرایط هایپوکسی تحت تاثیر قرار گرفته و دچار اختلال عملکرد می‌شوند.

در سال 1992 میلادی اسکلاپر و همکارانش Eschlaper et al نشان دادند که با کاهش سریع اکسیژن به میزان 14.5٪ که به دلیل صعود یک فرد با هلیکوپتر به ارتفاع 3450 متری ممکن است رخ دهد، باعث کاهش عملکرد شناختی (Cognitive Performance) فرد می‌گردد. از این آزمایشات نتیجه گرفته شد که تاثیرهایپوکسی بر اساس روش القاء و شدت و مدت آن می‌تواند بر عملکرد فرد کاملاً تاثیر گذارد.

تغییرات ساختمانی و ساختاری مغز در اثرهایپوکسی

Structural Changes in the After Hypoxia

بیمارانی که پس از ایست قلبی و مغزی طی احیاء قلبی ریوی CPR قرار گرفته و به ریتم طبیعی برگشته‌اند هیچگونه اختلال ساختاری ماکروسکوپی در انواع عکسبرداری از مغز را نشان نمی‌دهند. بیمارانی که پس از احیاء قلبی ریوی CPR به حالت گیاهی State Vegetative می‌روند با عکسبرداری‌های دقیق نوعی آتروفی مغزی و افزایش مصرف اکسیژن را نشان می‌دهند. در موارد تحت حاد Sub acute هایپوکسی مغزی، شما شاهد لوسنسی بخش سفید مغز White Matter Lucencies در عکسبرداری با CT هستیم. با روش عکسبرداری PET یافته‌هایی بر روی افرادی که دارای احیاء موفق CPR بوده‌اند و هفته‌ها بعد مورد آزمایش عکسبرداری قرار گرفته‌اند نشان می‌دهد که آنها دچار کمبود CMRO, CBF می‌گردند.

شرایط همراه با هایپوکسی مغزی Conditions Associated With Cerebral Hypoxia

عوامل مختلفی که باعث هایپوکسی مغزی می‌شوند در جدول Table 5.2 دیده می‌شود.

Table 5.2
Conditions Associated with Cerebral Hypoxia

- Air embolism
- Carbon monoxide poisoning
- Cardiac arrest
- Cyanide poisoning
- Decompression sickness involving the brain
- Drowning
- Fat embolism
- Severe head injury
- Strangulation
- Stroke

این عوامل مشتمل اند بر:

Air Embolism	۱. آمبولی هوا
Carbonmonoxide Poisoning	۲. مسمومیت با منو اکسید کربن
Cardiac Arrest	۳. ایست قلبی
Cyanide Poisoning	۴. مسمومیت با سیانید
Drowning	۵. غرق شدگی
Fat Emboli	۶. آمبولی چربی
Server Head Injury	۷. صدمه قلبی شدید
Strangulation	۸. خفگی
Stroke	۹. سکته مغزی

پاتولوژی و درمان این بیماریها بصورت گسترده‌ای در این کتاب بحث خواهد شد.

برآورد میزان صدمه‌هایپوکسی به مغز Assessment of Hypoxic Brain Damage

در بخش ۱۷ و ۱۸ اختلالاتی که قابل تصویر برداری هستند نشان داده شده است که تاثیرات تاخیری هیپوکسی مغزی بیشتر از همه نواحی غده‌های پایه مغزی (Basal Ganglion) را درگیر می‌سازد.

یک مثال کلاسیک برای برآورد میزان صدمه درهایپوکسی مغزی اندازه گیری پروتیین - اس (S-Protein) است که غلظت سرمی آن نشانگر میزان صدمه به مغز هایپوکسیک است که بعنوان یک مارکر قابل اطمینان برای برآورد بقاء فرد یا فرجان (Out come) درمان است.

اثر یا نقش HBOT اکسیژن درمانی در فشار بیشتر از یک بار در شرایط هایپوکسی

Role of HBO in the Treatment of Hypoxic States

هایپوکسی به دلیل اکسیژن‌رسانی ناکافی Inadequate Oxygenation به دلیل عوامل خارجی یا به خاطر بیماری‌های ریوی می‌تواند معمولاً اصلاح پذیر باشد.

در فصل ۲۸ به اثر HBOT در بیماری‌های ریوی خواهیم پرداخت.

مهمترین مورد مصرف HBOT در شرایطی است که اکسیژن‌رسانی ناکافی به دلیل حمل Transport و یا به دلیل کاهش توانایی حمل اکسیژن (Capacity Delivery) رخ می‌دهد.

نرون‌ها بین 20min تا 60 min دقیقه شرایط آنوکسی را تحمل می‌کنند بدون اینکه ضایعه غیر قابل برگشتی پیدا شود حتی با این صدمات شدید نرون‌ها دوباره توانایی تولید و سنتز پروتئین‌ها (نروترانس‌میترها و ...) را پیدا می‌کنند و به فعالیت طبیعی برمی‌گردند و HBOT می‌تواند روند بهبود سلول‌های عصبی را تسریع و تشدید کند.

در ایسکمی قلبی که باعث کاهش برون ده قلب می‌گردد ایسکمی نسبی مغزی اولین و شدیدترین صدمه‌ای است که بیمار می‌بیند زیرا مغز نسبت به هایپوکسی بسیار حساس است.

در سطح ریز محیطی Microenvironment در تومورهای مغزی یک‌هایپوکسی وجود دارد که تغییرات آن باعث ایجاد مقاومت در برابر عبور اشعه X - Radioresistance می‌گردد که تومورهای مغزی کشف شده با اشعه X-Ray نمونه آن است.

نقش نیترات اکسید سینتتاز در تاثیر Nitric Oxide Synthetase درمان هایپوکسی با روش HBOT.

The Role of Nitric Oxide Synthetase in the effect of HBOT in hypoxia

بورسا و همکاران در سال ۲۰۰۰ میلادی دریافتند که در شرایط هیپوکسی سلولهای PMN Polymorphonuclear cell بیشتر به دیواره رگ می‌چسبند و در شرایط بهبودی بوسیله HBOT میزان سلولهای پلی مرف خونی PMN بالا می‌رود.

در تحقیقات تجربی درمدت درمان با HBOT باعث القاء سنتز نیتریک اکسید (Nitric Oxide) در سلول‌های اندوتلیال عروقی (EndothelialCell) می‌شوند که با نماد eNOS نمایش داده می‌شوند. این ترکیب باعث منع شدن انزیم نیترو-ال-آرژینین میتل استراز (-Nitro-L-Argenine Methyl Estrase) در شرایط اکسیژن درمانی با فشار بیش از یک اتمسفر HBOT می‌شوند و فعالیتش کاهش پیدا می‌کند و این باعث منع بیان ژنی گیرنده ICAM-1 یا گیرنده CD23 در سطح سلول‌های اندوتلیال می‌گردد. این یافته‌ها این حدس را ایجاد می‌کند که کاهش بیان ژنی و بروزگیرنده‌های ICAM-1 در شرایط اکسیژن درمانی با فشار بیش از یک اتمسفر HBOT می‌تواند عاملی برای القاء تولید eNOS گردد.

خطرات احتمالی اکسیژن درمانی با فشار بیش از یک اتمسفر HBOT در شرایط هایپوکسی

Dangeres of BOT in Hypoxia States Possible

اگرچه به طور منطقی به نظر می‌رسد استفاده از اکسیژن درمانی با فشار بیش از یک اتمسفر HBOT که در شرایط بیماری‌های هایپوکسی یا ایسکمی کاربرد حیاتی دارد می‌تواند با ایجاد رادیکال آزاد اکسیژن باعث صدمه به اجسام کاروتیدی Carotid Bodies گردد که منشاء تغییرات عمق و تعداد تنفس در فرد صدمه دیده هستند، رادیکال آزاد می‌توانند پتانسیل موجب و کاهش فعالیت اجسام کاروتیدی گردند. این مسئله به دلیل تنش اکسیداسیونی Oxidative Stress و به لحاظ تئوری شرایط اکسیژن درمانی با فشار بیش از یک اتمسفر HBOT می‌تواند زمینه ساز صدمات بافتی به همین دلیل باشد.

نقطه نظر دیگری هم مطرح است و آن اینکه اکسیژن درمانی با فشار بیش از یک اتمسفر HBOT باعث کاهش تولید رادیکال‌های آزاد درهایپوکسی می‌شوند و با HBOT تعداد کمتری رادیکال آزاد که می‌تواند باعث مرگ سلولهای طبیعی شود ایجاد گردد. عملاً قابل قبول است که عدم وجود اکسیژن با ایجاد الکترون آزاد که باید توسط سیتوکروم اکسیدازها Cytochrome Oxides تولید گردند باعث افزایش نشت جریان Leak Current و تشکیل رادیکال آزاد بیشتری می‌کند.

(Carotid Body Damage)

صدمه به اجسام کاروتید

این اجسام رسپتورهای شیمیایی (Chemoreceptor) پاسخ دهنده به هایپوکسی هستند و در اثر تنفس اکسیژن با فشار طبیعی Normobaric به مدت طولانی باعث اختلال در این رفلکس شده و اجسام کاروتیدی حساسیت و کارایی کافی را نخواهند داشت. لذا در اکسیژن درمانی نیز باید مراقب مسمومیت با اکسیژن به این معنا باشیم.

تورباتی و همکارانش Turbat Etal در سال ۱۹۹۳ نشان دادند موش‌هایی که در شرایط اکسیژن درمانی با فشار بیش از یک اتمسفر HBOT با فشار 5 ATA قرار می‌گیرند، اجسام کاروتیدی آنها تا 2hr ساعت بعد از ایجادهایپوکسی مغزی پاسخ یا رفلکس طبیعی را نشان نمی‌دهند. تغییرات فوق ساختاری Ultrastructure در اجسام کاروتیدی که عبارتند از افزایش تعداد میتوکندری‌ها در سلول‌های گلووموس Gloumus Cell بعد از HBOT به دلیل تنش اکسیداسیونی Oxidative Stress بوجود می‌آید.