

## فصل ۶

مسمومیت با اکسیژن

**Oxygen Toxicity**

## مقدمه

پائول برت Paul Bert در سال ۱۸۷۸ اولین کسی است که به سمیت اکسیژن پی برد. او تجربیات عملی خود را بر روی خودش و انواع حیوانات آزمایش کرد. در واقع تشنج به دلیل مسمومیت با اکسیژن را اولین بار، او تعریف کرد و به همین دلیل آن را تاثیر پائول برت (Paul Bert Effect) می‌نامند.

اگرچه کار او دقیق و کلاسیک بود ولی برت اصلاً متوجه مسمومیت ریوی اکسیژن آن هم در فشار طبیعی narmobaric نشد. این مسئله بعداً در سال ۱۸۸۹ به وسیله لوران اسمیت Lorraine Smith کشف شد و به همین دلیل آن را تاثیر اسمیت Smith Effect نامیده‌اند.

در سال ۱۹۴۵ بین Been بر روی اثر بلند مدت مواجهه Exposure با اکسیژن نرموباریک نشان داد که نمونه آزمایشگاهی که بعد از تشنج Seizure هم در معرض اکسیژن ۱۰۰٪ در فشار یک بار قرار گیرند دچار صدمه به سلول‌های مغزی به طور غیر قابل برگشت (Irreversible Neurological Damage) می‌شوند. این تاثیر امروزه به نام اثر جان بین "John Been effect" شناخته می‌شود.

در سال ۱۹۳۶ اینک و همکارانش (Behnke et al) در آزمایشات متنوع و گسترده‌ای که بر روی انسان انجام دادند تا تاثیر مسمومیت مغزی را بهتر درک کنند، نشان دادند که در انسان مسمومیت مغزی با اکسیژن پس از ۳h ساعت و در فشار ATA<sup>۳</sup> بار و یا حداکثر ۳۰-۴۰min دقیقه در فشار ATA<sup>۴</sup> قابل تحمل است و این محدوده را برای مسمومیت مغزی با اکسیژن محدوده ایمن می‌دانند. تاکنون مشخص شده است که گاهی مسمومیت ریوی در فشار ATA<sup>۲</sup> اتمسفر نیز رخ می‌دهد و صدمات مغزی به حداقل ATA<sup>۳</sup> اتمسفر فشار احتیاج دارد.

در حال حاضر به صورت وسیع و گسترده‌ای کلیه مقالات مربوط به مکانیسم اساسی Basic Mechanism مسمومیت با اکسیژن وجود دارد و در این فصل فقط به مسئله مسمومیت با اکسیژن پرداخته می‌شود.

## پاتوفیزیولوژی مسمومیت با اکسیژن Pathophysiology of Oxygen Toxicity

گونه‌های اکسیژن واکنش گر Reactive Oxygen Species که منبع اصلی تولید رادیکال‌های آزاد اکسیژن هستند و با مکانیسمی ایجاد می‌گردد که بنام (Free Radical Theory) تئوری رادیکال آزاد معروف شده است.

پلیه‌های این تئوری بر این مبنا استوار است که افزایش رادیکال‌های آزاد در ROS در طی شرایط هایپرباریک HBO می‌تواند به شدت بر متابولیسم انرژی Cerebral Energy مغزی تأثیر بگذارد و حرکت الکترون‌ها را در غشاء میتوکندری با آنزیم منع‌کننده پراکسیداز چربی غشایی Membranous lipid Peroxidase Inhibitor ، فعالیت این آنزیم تغییر کننده بسیار کم می‌شود.

اگرچه ROS‌هایی وجود دارند که در اثر القاء اکسیژن HBO تشکیل می‌شوند و با افزایش ROS آنزیم‌های دیواره سلولی ، آنزیم‌هایی که شامل عامل SH-Containing Enzyme هستند را کاملاً تخریب می‌کند.

ROS‌ها آنزیم‌های متصل به دیواره Memberaine Bound Enzyme را که دارای گروه SH هستند تخریب می‌کنند و اثر فیزیولوژیک دیگر HBO می‌تواند بطور غیر مستقیم باعث هیپوکسی، ایسکمی، اسیدوز، آنمی و افزایش اسیدیته و بیلیروبین خون Hyperbillirubinemia گردد.

واقعاتی که در مغز ، در فشار اکسیژنی بالاتر اتفاق می‌افتد یک پیش‌زمینه یا علامت برای مسمومیت ریه می‌باشد.

دم‌چن‌گو و همکارانش (Demchengo et al) در سال ۲۰۰۷ توانستند اثبات کنند که منع انتخابی Selective Inhibition آنزیم neuronal nitric oxide Synthase (nNOS) که در واقع یک آنزیم سنتز کننده اکسید نیتروژن NO در سلولهای مغزی و عصبی است را می‌تواند غیر فعال کند. آنزیم NOS یک واسط برای صدمه زدن به ریه‌ها است.

## Free Radical Mechamism

## مکانیسم‌های بیولوژیک رادیکال آزاد

تولید رادیکال‌های آزاد اکسیژن یک مسئله کاملاً طبیعی در متابولیسم سلولی در مراحل اکسید- احیای ترکیبات مختلف سلولی می‌باشند. در شرایط HBO به طور قابل توجه‌ای رادیکال آزاد تولید می‌گردد طبیعت مولکول اکسیژن باعث می‌شود که بتواند واکنش‌های یک طرفه را ایجاد نماید که منحنی یون سوپراکسید  $\text{Superoxide anion}$  به سمت تولید بیشتر کشیده شود.

در عوض، مولکول‌های واکنش دهنده به این رادیکال می‌توانند تولید هیدروژن پراکسید  $\text{Hydrogen Peroxide (H}_2\text{O}_2)$  و رادیکال هیدروکسیل  $\text{Hydroxyl}$  یا  $\text{HO-}$  و  $\text{Single Oxygen (O}_2)$  نمایند .

این رادیکال‌های آزاد می‌توانند با جداسازی یون  $\text{H}^+$  یا احیاء مولکول‌های حاوی  $\text{SH-}$  گروه را که با DNA در تعامل هستند و در نهایت این گروه‌های  $\text{SH-}$  باعث بالا رفتن لیپو پراکسیداسیون  $\text{Lipoperoxidation}$  در دیواره سلولی می‌گردند را مختل نمایند.

**Table 6.1**  
**Animal Experimental Studies of the Effect of HBO on Brain Lipoperoxide Levels**

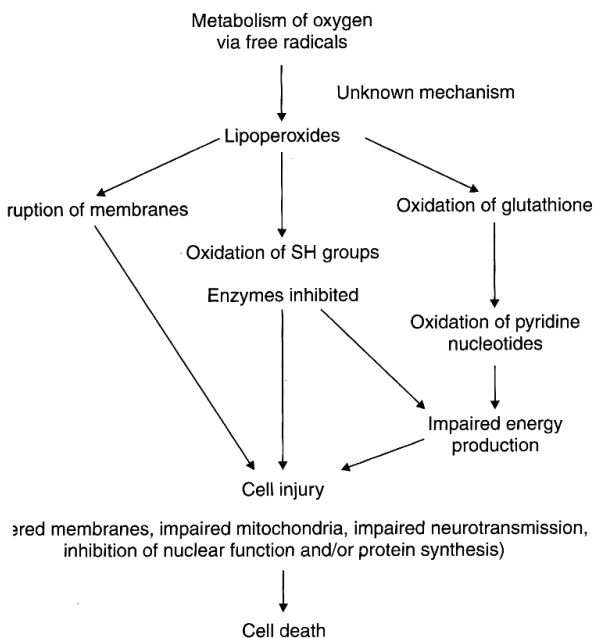
Authors and year	Pressure	Effects
Zirkle <i>et al</i> (1965)	4 ATA	Clinical level of CNS toxicity correlated with elevated lipoperoxide content; convulsions were considered to be due to raised AChE (acetylcholinesterase) activity
Galvin (1962)	2 ATA	Cerebral peroxide level not elevated; no difference in the peroxide level between convulsing and nonconvulsing animals
Jerrett <i>et al</i> (1973)	5 ATA	$\text{H}_2\text{O}_2$ levels were elevated except in those animals given supplemental $\alpha$ -tocopherol
Yusa <i>et al</i> (1987)	3 ATA	Rise of $\text{H}_2\text{O}_2$ level in brain by 300% when symptoms of CNS toxicity became apparent
Torbati <i>et al</i> (1992)	5 ATA	Direct demonstration of reactive oxygen species before onset of CNS convulsions

در جدول Table 6.1 رابطه بین میزان پراکسیدهای سلولی و احتمال وقوع مسمومیت مغزی با اکسیژن به تصویر کشیده شده است.

پراکسیدهای پروژن  $H_2O_2$  به عنوان یک مولکول متابولیکی طبیعی در میتوکندری‌های جدا شده از سلول به وفور وجود دارد.

یون سوپراکسید  $Superoxide\ Ions$  در سطح میتوکندری بوجود آمده و منبع اصلی تولید پراکسیدهای پروژن  $H_2O_2$  است.

این تئوری که به نام تئوری بوریس و چانس در سال ۱۹۷۸ میلادی (Boreis & Chanc 1997) بیان شده است که در شکل Fig 6.1 به تصویر کشیده شده است.



**Figure 6.1**  
Summary of the hypothesis of oxygen toxicity. SH = sulfhydryl. (Reproduced from Chance and Boveris 1978, by permission.)

مسمومیت با اکسیژن در قدم ابتدایی میتواند تولید آنزیم لیپوپراکسیداز را افزایش داده و میزان لیپوپراکسیدهای که در تمام غشاءهای زنده Biomembrance وجود دارند را با اتصال به گروههای سولفید هیدروژن را -SH تخریب کند که باعث آسیب اکسیداسیون در تمام بیوممبرنها خواهد شد و سیستم خود تنظیمی سلولی را که میزان تولید گلوٹاتون Glutation را بالانس می‌کند را به شرایط تغییر وضعیت Change Shift به سمت واکنش‌های اکسیداسیون هدایت کند .

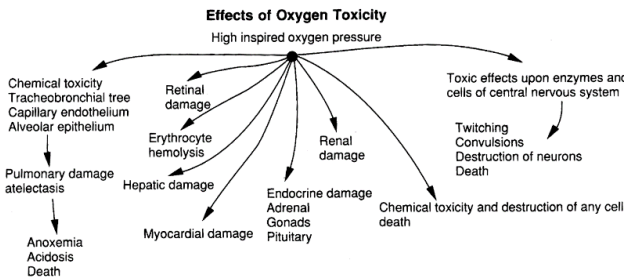
این مسئله از راههای متفاوتی باعث اختلال در تولید انرژی سلولی می‌گردد . در اصل نوکلئوتید پیریدن Pyridine Nueleotids با NADH موجود در میتوکندری اختلالاتی ایجاد می‌کنند که نتیجه آن کاهش انرژی سلولی است و منع آنزیمها باعث اختلال در تولید انرژی سلولی می‌گردد که می‌تواند منجر به اختلال عملکرد سلول و حتی سلول مویرگ‌ها شوند. مشخصاً افزایش تولید پراکسیدها اگر از توانایی آنتی اکسیدانها بیشتر باشد سلول در شرایطی قرار می‌گیرد که شروع به کاهش انرژی می‌کند و براساس مدت زمان هیپوکسی - آنوکسی اختلالات آنزیمی باعث تغییر متابولیسم سلولهای عصبی و در درازمدت مرگ سلولی خواهد شد .

اگرچه افزایش تولید ROS در تشنج‌های القایی توسط HBO نشان داده شده است و ثابت شده که ROS درون سلول‌های خونی قبل از بروز تشنج بسیار بالا هستند (در موش) ولی در مطالعات انسانی شواهدی دال بر افزایش ROS قبل از تشنج به دلیل مسمومیت با اکسیژن به دست نیامده است. ضمن این که نشان داده شده است که در اثر مواجهه با HBO، میزان رزونانس گردش الکترون Electron Spain Resonance افزایش می‌یابد و تا دقیقه ۱۰-۱۵ min بعد از اتمام HBO نیز به همین میزان می‌ماند.

### (Pathology of OxygeToxicity)

### پاتولوژی مسمومیت با اکسیژن

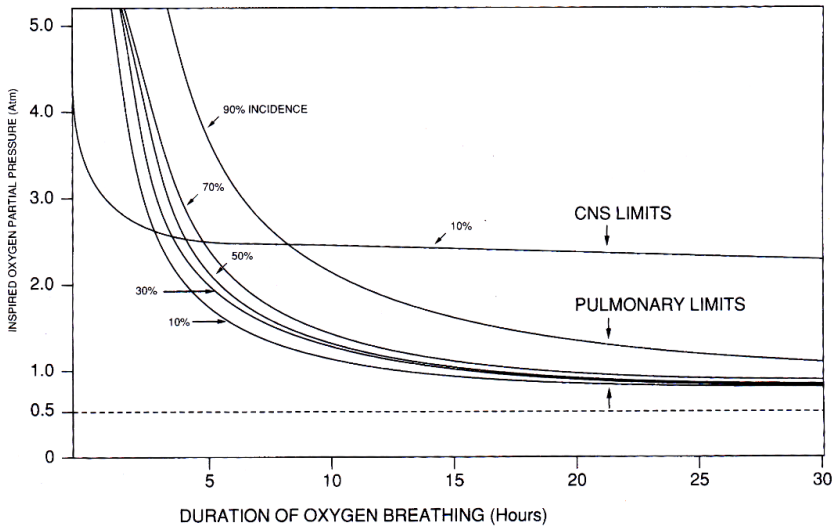
بالتین در سال ۱۹۸۲ (balentin) پاتولوژی مسمومیت با اکسیژن را به طور کامل تشریح کرد. تظاهرات متفاوت مسمومیت با اکسیژن را در شکل Fig 6.2 نشان داده شده است.



**Figure 6.2**  
The effects of oxygen poisoning. (Reproduced from Clark 1974, by permission.)

به طور کامل مشخص شده است که مسمومیت با اکسیژن چه به صورت مغزی و چه در فرم ریوی، بستگی کامل به میزان فشار جزئی اکسیژن تنفس شده  $P_{aO_2}$  و مدت تنفس این گاز دارد که همگی در شکل Fig 6.3 ترسیم شده‌اند، دارد.

**PULMONARY OXYGEN TOLERANCE CURVES IN NORMAL MEN**  
(BASED ON 4% DECREASE IN VITAL CAPACITY)



**Figure 6.3**  
Individual variation in susceptibility to oxygen poisoning. Curves designated as pulmonary limits are inspired  $pO_2$  exposure duration relationships for occurrence of one or more neurologic signs and symptoms listed in Table 6.5. (From Clark JM, Fischer AB: Oxygen toxicity and extension of tolerance in oxygen therapy. In Davis JC, Hunt TK (Eds.): Hyperbaric oxygen therapy, Bethesda, MD, Undersea and Hyperbaric Medical Society 1977. By permission.)

خوشبختانه تمام تاثیرات مسمومیت اکسیژن در مراحل ابتدایی و اولیه Early کاملاً قابل برگشت پذیر هستند، اما مواجهه طولانی مدت با مقادیر سمی اکسیژن می تواند اثرات غیر قابل برگشتی را در ریه و مغز ایجاد کند. ولی این مطالعات روی انسان نمی تواند انجام شود.

اکسیژن فشار بالا باعث افزایش نسبت پیرووات/ لاکتات (Pyruvate/Lactate) و افزایش زوج متقابل Redox Couple بین پیرووات و ملات شده، به علاوه اینکه باعث کاهش نفوذ غشایی فسفولیپیدها یا اسیدهای چرب زنجیره بلند و پیرووات به چربی درون بافتی می گردد. بعد از کم کردن فشار در شرایط طبیعی این تغییرات برگشت پذیر نمی باشند.

این تحقیقات مشخص می کند که علت بیوشیمیایی مسمومیت با اکسیژن ممنوعیت متابولیسم کربوهیدراتها نیست.

اما در عوض نشان داد که باعث افزایش تولید لیپوپراکسیدها (Lipoperoxide) می گردد.

توانایی تجمع عوارض مسمومیت با اکسیژن در دفعات متعدد، متوالی در اسرائیل در سال ۲۰۰۲ (بر روی زندانیان گوانتانامو) امتحان و تعیین شد!!!

در انسان Delta VC دلتا وی سی برای حجم تهویه حیاتی VC Vital Copacity از طریق فرمول زیر محاسبه می گردد.

$$\text{DeltaVC} = 0.0082 \times t_2 (\text{PO}_2/101.3)(4.57)$$

در این فرمول، T از مدت مواجهه با اکسیژن براساس ساعت و  $\text{Po}_2$  بر اساس واحد فشار کیلو پاسگال، KPa محاسبه شده است.

برای بهبود وضعیت حجم تنفسی دلتا وی سی، از فرمول زیر استفاده می گردد.

$$\text{DeltaVC}(t) = \text{DeltaVC}(e) \times e^{-(-0.42 + 0.00379 \text{ PO}_2)t}$$

در اینجا دلتا وی سی - تی (Delta-VC (t) نماینده مشخص کننده زمان بازگشت به حالت طبیعی Rcovery Time است.



اطلاعات آزمایشگاهی زیادی از آزمایش بر روی انسان‌ها در شرایط اتاقک HBO که کاملاً یک سیستم تنفسی بسته است بدست آمده است.

ضریب قدرت Power Equation در یک غواصی فعال به روش زیر و با استفاده از پارامترهای مشخصی انجام می‌گیرد که به شرح ذیل است:

$$K = t_2 (PO_2/101.3)(6.8),$$

پیشنهادیه و نظام نامه‌هایی وجود دارند که میزان احتمال مسمومیت مغزی را براساس محاسبه پارامترهای خاصی در غواصی از طریق معادله ذیل محاسبه می‌کنند:

$$Z = [\ln(t) - 9.63 + 3.38 \times \ln(PO_2/101.3)]/2.02$$

زمان زمان بهبود (Recovery Time) از مسمومیت مغزی با اکسیژن از طریق محاسبه زیر قابل پیش بینی است.

(K (t) زمان بهبودی است. زمان T

$$K(t) = K(e) \times e(-0.079t)$$

زمان t براساس دقیقه محاسبه می‌شود.

## Pulmonary Oxygen Toxicity

## مسمومیت با اکسیژن در ریه‌ها

معمولاً در شرایط نرموباریک اکسیژن صد در صد ۱۰۰٪ حداقل ۲۴ hr ساعت وقت احتیاج داریم تا تظاهرات بالینی ریوی پیدا کند، اگرچه این مدت زمانی در انسانی که در فشار ۲-۳ ATA اتمسفر قرار می‌گیرد خیلی زودتر ظاهر می‌گردند.

مکانیزم اصلی مسمومیت با اکسیژن در روش HBO، افزایش تولید و سنتز ترومبوکسان‌ها TX (Thromboxane) است و صدمات ریوی که به وسیله رادیکال‌های آزادی ایجاد می‌گردند در یک مدل حیوانی که دود تنفس می‌کرد نشان داده شده است و رادیکال‌های آزادی که جذب کردند یک ساعت زمان برد تا صدمات پاتوفیزیولوژیک خود را نشان دهد.

اکسیژن صد در صد در صد ۱۰۰٪ در شرایط معمولی یا نرموباریک Normobaric برای مدت یک ساعت نمی تواند میزان رادیکالهای آزاد را افزایش دهد ولی شرایط HBO در فشار 2.5 ATA اتمسفر می تواند مسمومیت ریوی هم ایجاد کند.

اختلالات پاتوبیولوژیکی که در مسمومیت ریوی با اکسیژن دیده می شد عبارتند از ادم آلوئولی Interstitial Edema یا ادم بافت بینابینی و در نهایت خونریزی آلوئولی (Aleoli Hemorrhage)، که نوعی آگزودا یا ترشح پروتئینی در فضای بین سلولی (Interstitial Proteinaceous Exuda) است. این ترشحات باعث شروع یک واکنش التهابی حاد از سوی سیستم ایمنی بدن میگردد. بعد از رسوب کلاژن، تیپ II سلولهای اپیتلیال (Epithelial Cells) و فیبروبلاست Fibroblasts در منطقه شروع به ترشح پروتئین هایی می کنند که با رسوب آنها واکنش های ایمنی شروع میشوند.

اگر مواجهه با اکسیژن قطع گردد احتمال بهبود وجود دارد وگرنه با مواجهه Exposure طولانی مدت با اکسیژن عوارضی مثل فیبروز Fibrosis، آمفیزم ریوی (Emphysema) را بدنبال خواهد داشت.

در بیماران با نقص عملکرد قلبی (Cardiac Failure) و یا افرادی که به هر دلیل کسر جهشی قلبی Ejection Fraction مناسبی ندارند استفاده از HBO ممکن است به دلیل افزایش پس بار بطن چپ (Left ventricular Afterload) مریض به ادم ریوی Pulmonary Edema رفته و نهایتا نقص عملکرد ریوی (Respiratory Failure) از طریق افزایش پس بار بطن چپ قلبی Myocardial Stress به دلیل افزایش سطح اکسیژن و تاثیرات انقباض عروق ریوی رخ دهد.

کاهش ارتجاع پذیری (Compliance) در ماهیچه ها و خصوصا بطن های قلبی که به دلیل وجود رادیکال های آزاد مانع تشکیل Nitric Oxide -NO می شوند نهایتا موجب افزایش نفوذ پذیری دیواره سلولی مویرگ ها می گردند.

مواجهه مکرر با شرایط اکسیژن هایپرباریک HBO و عدم رعایت الگوهای درمانی میتوانند باعث مسمومیت ریوی گردد که به دلیل عدم رعایت زمان های واسطه ای Intervals است که باید مابین جلسات اکسیژن هایپرباریک HBO برای تنفس اختصاص داده شود و عدم رعایت این الگو می تواند باعث یک اثر تجمعی Cumulative شود که با گسترش اثرات پاتوفیزیولوژیک منجر

به یک مسمومیت ریوی با اکسیژن خواهد شد که بوسیله انجام تست های ریوی PFT های سریال (Test Pulmonary Function) میتواند مانیتور شود. مفهوم UPTD (دوز واحد مسمومیت ریوی Unit Pulmonary Toxic Dose) توسط آقایان برایان و لامبواشنیان ( Brayan Lambarstein) در سال ۱۹۷۰ تعریف شد که واحد اندازه گیری اکسیژن مسمومیت زا برای ریه است.

این موضوع در جدول Table 6.2 درج شده است.

Therapy table	UPTD <sup>a</sup>
• Chronic osteomyelitis/radionecrosis	
120 min oxygen at 33 fsw	300
90 min oxygen at 45 fsw	270
• Anaerobic infection	401
45 min oxygen/15 min air/45 min oxygen at 60 fsw	
45 min oxygen at 60-0 fsw with 8 min at 20 fsw and 27 min at 10 fsw	
• CO intoxication	445
45 min oxygen at 60 fsw	
30 min oxygen at 60-30 fsw	
15 min air/60 min oxygen at 30 fsw	
30 min oxygen at 30-0 fsw	
• USN 6	645
• USN 6 extended	
20 min oxygen/5 min air at 60 fsw	718
15 min air/60 min oxygen at 30 fsw	787
20 min oxygen/5 min air at 60 fsw and 15 min air/60 min oxygen at 30 fsw	860
• USN 6A	690
• USN 6A extended	
20 min oxygen/5 min air at 60 fsw	763
15 min air/60 min oxygen at 60 fsw	833
20 min oxygen/5 min air at 60 fsw and 15 min air/60 min oxygen at 30 fsw	906
• IFEM 7A (air and oxygen)	1813
• IFEM 7A alternating 50/50 Nitrox with air	
30 min on/30 min off from 100-70 fsw	2061
UPTD value indicates duration (min) of oxygen breathing at 1.0 ATA that would cause equivalent degree of pulmonary intoxication (measured as decrease in vital capacity)	

UPTD عبارت است از مقدار اکسیژنی که در ۱ ATA اتمسفر می‌تواند علائم مسمومیت ریوی را نشان دهد. در روش اندازه‌گیری این حجم اکسیژن فقط زمان‌هایی که فرد در شرایط HBO است مد نظر قرار می‌گیرد نه در فواصل استراحت بین فشارها، مثلاً در اتاق‌های فشار آزمایشگاهی در آزمایشگاه‌های تحقیقاتی به عنوان مثال در طول ده جلسه ۹۰ دقیقه‌ای از HBO با فشار ۲.۴ ATA اتمسفر در واقع مریض را در مواجهه با ۲۰۰ UPTD قرار داده ایم و به احتمال زیاد این فرد ۲۰٪ حجم حیاتی ریوی Vital Capacity را از دست خواهد داد.

در عمل، اگرچه هیچ شاهد بالینی Clinical Evedience از مسمومیت ریوی با اکسیژن البته با این برنامه زمان بندی مذکور در بالا دیده نشده است هیچ شاهدهی هم مبنی بر اینکه یک غواص به صورت منقطع (Intermitant) از روشهای HBO استفاده کرده باشد و اختلال عملکرد Pulmonary Impairment برای افرادی که تا ۴ ATA اتمسفر را سال‌ها تحمل می‌کنند دیده نشده است. مواجهه طولانی مدت که معمولاً برای افزایش سطح اکسیژن خونی تجویز می‌گردد یک مسئله مهم و بسیار شایع در طب بالینی است.

مهم ترین آنزیم‌های آنتی اکسیدان Antioxidant درون سلولی مثل سوپراکسید دیسموتاز Superoxide Dismutase و کاتالیز Catalase اینها در خنثی سازی اکسیژن به صورت رادیکال آزاد O نقش آنتی اکسیدان درون سلولی را ایفا می‌کنند.

در مدت تنفس هوازی برای ایجاد انرژی سلولی خیلی طبیعی است که رادیکال‌های آزاد تولید شوند و آنزیم‌های دیسموتاز سوپراکسید یا Superoxide Dissmutaze (SOD) عمده ترین مکانیسم خنثی سازی رادیکال‌های آزاد هستند که با یکدیگر هم گرایی و افزایش عملکرد و نوعی همکاری نیز بین این آنزیم‌ها وجود دارد.

تلاش‌هایی در جهت انتقال این آنزیم‌ها به سلول شده است که تقریباً همه ناموفق بوده‌اند و در روش انتقال با واسطه آدنوزین Adenosin-Mediated می‌توان در ساختار SOD, DNA را وارد ریه کرد و از مسمومیت ریوی با اکسیژن در امان بود.

هدف اصلی اکسیژن رادیکال روی سلول‌های منطقه دنبال راه‌های هوایی انتهایی Distal Air way بخصوص در سلول‌های نوع II آلئولی Type II Aleolar epithohom و سلول‌های اپی تلیال بدون مژک و سلول‌های برونش‌ها Non-Ciliated Bronchiolar Cell می‌باشند. در شرایط درون بدن Invivo با اضافه کردن Mn SOD منیزیم خارجی سلولی SOD Extenacellular SOD genes مانع مسمومیت اکسیژنی شده‌اند.

### رتینوپاتی القاء شده توسط اکسیژن      Oxygen Induces Retinopathy

فیروپلازی پشت عدسی چشم (Retrolental fibroplasia) در نوزادان Infant که به دلائلی ۱۰۰٪ اکسیژن می‌گیرند دیده شده است.

تحقیقات اخیر نشان داده که نوزادانی که بین ۳۲-۳۶ week هفته‌ای به دنیا می‌آیند و برای بیش از سه روز اکسیژن درمانی می‌شوند هیچ ارتباطی با رتینوپاتی نارسی Premature Retinopathy ندارند. گل‌سینر و همکاران Gissner Etal در سال ۲۰۰۳ میلادی نشان داد که شرایط HBO با فشار 2.8 ATA اتمسفر با اکسیژن ۸۰٪ هیچگونه رتینوپاتی ایجاد نمی‌کند ولی برعکس در حیوانات کنترل در شرایط نرموباریک اکسیژن ۱۰۰٪ ایجاد رتینوپاتی می‌کند.

### فاکتورهای تسریع کننده مسمومیت مغزی با اکسیژن

#### Factors that Enhance Oxygen Toxicity

در جدول Table 6.3 فاکتورهای متفاوتی که باعث مسمومیت با اکسیژن می‌شوند ذکر شده است.

**Table 6.3**  
**Enhancers of Oxygen Toxicity**

• Gases	Disulfiram
Carbon dioxide	Guanethidine
Nitrous oxide	• Trace metals
• Hormones	Iron
Insulin	Copper
Thyroid hormones	• Morbid conditions
Adrenocortical hormones	Fever
• Neurotransmitters	Vitamin E deficiency con-
Epinephrine and norepine-	• convulsions
phrine	Congenital spherocytosis
• Drugs and chemicals	• Physiological states of in-
Acetazolamide	creased metabolism
Dextroamphetamine	Physical exercise
NH <sub>4</sub> Cl	Hyperthermia
Paraquat	Diving
Aspirin	

افزایش دمای بدن در حدود 38.5 درجه سانتی گراد

افزایش دمای بدن باعث جذب اکسیژن در بافت‌ها می‌گردد. بنابراین می‌تواند تسریع و تشدید کننده فرد به مسمومیت با اکسیژن در شرایط HBO باشد.

عقیده عمومی بر این است که رطوبت بالا High Humidity باعث افزایش بروز تظاهرات مسمومیت با اکسیژن در شرایط HBO میشود، بصورت تجربی نشان داده شده است که در شرایط HBO با فشار 515 to 585 kpa کیلو پاسگال با رطوبت ۶۰٪ مسمومیت با اکسیژن تسریع می‌شود.

ضمناً نشان داده‌اند فعالیت بدنی به طور قطع باعث افزایش احتمال مسمومیت با اکسیژن می‌شود به خصوص در CNS سیستم عصبی مرکزی این مطلب در شرایط HBO با فشارهای ۲-۶ ATA اتمسفر آزمایش و اثبات شده است. مسئله فعالیت بدنی و افزایش احتمال وقوع مسمومیت مغزی با اکسیژن، همیشه باید مد نظر باشد.

در جدول Table 6.4 آنزیم‌هایی که بوسیله‌هایپراکسی منع می‌شوند نشان داده شده است.

گلوپاتایون ریپداکتاز (GR) Gluthathione Reductase یک اثر ذاتی بعنوان آنتی اکسیدان و محافظ سلولی دارد.

Table 6.4

**enzymes inhibited by Hyperoxia at 1–5 ATA**

1. Embden-Meyerhof pathway
  - Phosphoglucokinase
  - Phosphoglucomutase
  - Glyceraldehyde-phosphate-dehydrogenase\*
2. Conversion of pyruvate to acetyl-CoA
  - Pyruvate oxidase
3. Tricarboxylic acid cycle
  - Succinate dehydrogenase\*
  - $\alpha$ -ketoglutarate dehydrogenase\*
  - Malate dehydrogenase\*
4. Electron transport
  - Succinate dehydrogenase\*
  - Malate dehydrogenase\*
  - Glyceraldehyde-phosphate dehydrogenase\*
  - DPNH dehydrogenase\*
  - Lactate dehydrogenase\*
  - Xanthine oxidase
  - D-Amino acid oxidase
5. Neurotransmitter synthetic enzymes
  - Glutamic acid decarboxylase
  - Choline acetylase
  - Dopa decarboxylase
  - 5-HTP decarboxylase
  - Phenylalanine hydroxylase
  - Tyrosine hydroxylase
6. Proteolysis and hydralysis
  - Cathepsin
  - Papain
  - Unspecified proteases and peptidases
  - Unspecified in autolysis
  - Arginase
  - Urease
  - Ribonuclease
7. Membrane transport
  - $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -ATPase\*
8. Molecular oxygen reduction pathway
  - Catalase
9. Others
  - Acetate kinase
  - Cerebrosedase
  - Choline oxidase
  - Fatty acid dehydrogenase
  - Formic acid dehydrogenase
  - Glutamic dehydrogenase
  - Glutamic synthetase
  - Glyoxylase
  - Hydrogenase
  - Isocitrate lyase
  - Malate syntase
  - Myo kinase (adenylate kinase)
  - Phosphate transacetylase
  - Transaminase
  - Zymohexase (aldolase)

\*Asterisks indicate enzymes containing essential sulfhydryl (SH) groups, emphasized as being inactivated by oxidation of these groups.



در موقعیت‌هایی که فرد در معرض HBO با فشار بین 2-6 ATA اتمسفر قرار می‌گیرد و در عین حال آنزیم گلوکوتاتیون رداکتاز آنها بوسیله کارموسیتین Carmustin ترشح شده در مغز که دارای اثر منع‌کنندگی (Inhibition) برای این آنزیم است فعال می‌شود و بیمار مستعد مسمومیت مغزی با اکسیژن می‌گردد.

### مسمومیت سیستم عصبی مرکزی با اکسیژن Central Nervous System Oxygen Toxicity

#### Effect of HBO on CNS

#### تاثیر HBO بر متابولیسم مغزی

در بخش دوم، تاثیرات محیط‌هایپرباریک HBO را بر متابولیسم مغزی شرح داده ایم. شرایط هایپرباریک HBO در دو اتمسفر 2ATA باعث تحریک آنزیم (rCMRG1) می‌گردد ولی هیچ نوع تظاهر بالینی ندارد. متابولیسم یا اکسیداسیون مغزی با فشار 6 اتمسفر 6ATA هیچ تغییری نمی‌کند.

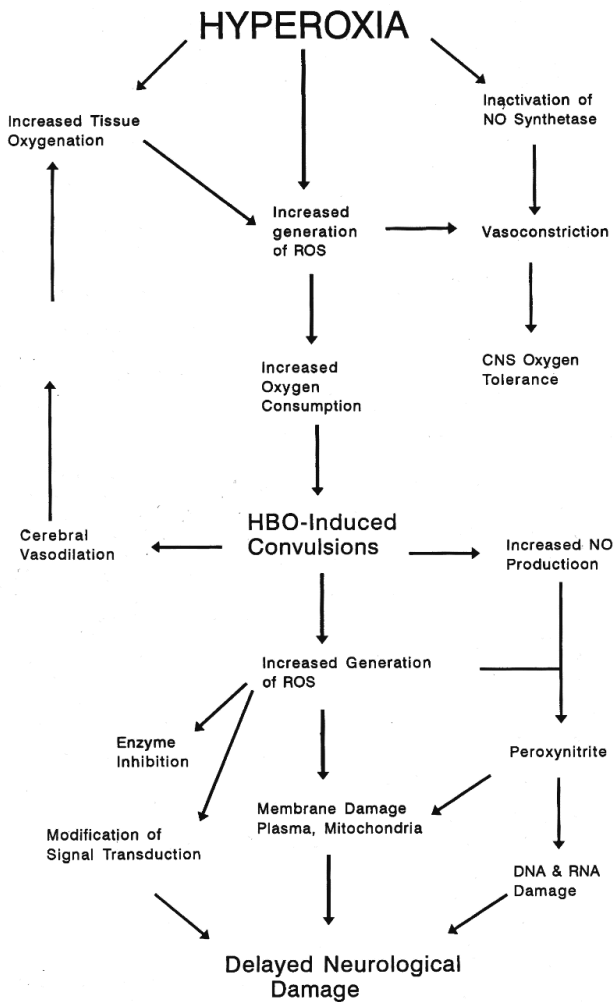
هوانگ و همکارانش (Huang et al) در سال 2000 میلادی آزمایشاتی بر روی موش‌ها انجام در این آزمایشات با در معرض قرار دادن موش‌ها در فواصل زمانی 30, 60, 90 دقیقه و در فشارهای 6 اتمسفر 6ATA توانستند باعث کاهش فعالیت لاکتات دهیدروژناز (LDH) Lactate (Dehydrogenase) شوند.

این کاهش فعالیت LDH کاملاً وابسته به طول مدت زمانی است که فرد در معرض شرایط هایپرباریک در HBO قرار گرفته است. طبیعی است که میزان بقاء سلولی پس از در معرض HBO قرار گرفتن کاهش پیدا می‌کند.

ترکیباتی مثل NMAD آنتاگونیست (Antagonist) و MK-801 از عواملی هستند که مانع آسیب‌رسانی شرایط HBO و افزایش رادیکال آزاد اکسیژن O2 درون سلولی می‌شوند. اثرات محافظتی ماده‌ای بنام L-(N) G-mitro-Aginin برای محافظت از عوارض هایپرباریک HBO کاملاً شناخته شده است. این نتایج نشان‌دهنده این موضوع است که مولکول منو اکسید نیتروژن NO و ترکیب شبیه آن مثل متیکل دی اسپاراتات میتوانند مثل یک گیرنده Receptor می‌توانند نقش در بروز مسمومیت مغزی اکسیژن داشته باشند.

افزایش تولید نیتریت اکسید نرون‌ها  $\text{NO}_{\text{nv}}$  در شرایط HBO با مدت زمان طولانی علت اصلی انقباض عروقی هایپراکسید (Hyperoxide Vasoconstriction) در سطح مغز است یافته‌های آزمایشگاهی نشان می‌دهند که افزایش  $\text{NO}$  منو اکسید نیتروژن در خون به دلیل شرایط HBO طولانی، میتواند عامل مسمومیت مغزی با اکسیژن است این مسئله به دلیل افزایش  $r\text{CBF}$  میباشد که عامل اصلی رسیدن اکسیژن اضافی به مغز است شرایط HBO با فشار بالا و مدت طولانی باعث افزایش  $\text{NO}$  منو اکسید نیتروژن شده و این مسئله باعث افزایش گردش خون مغزی (Cerebral Blood Flow)  $r\text{CBF}$  می‌گردد.

در شکل 6.4 بصورت تئوریک و نظری مسیرهای احتمالی افزایش القاء مسمومیت با اکسیژن در مغز نشان داده شده است.



**Figure 6.4**  
Basic mechanisms of CNS oxygen toxicity. ROS = reactive oxygen species, NO = nitric oxide (by D. Torbati, PhD).

تأثیر هایپرباریک HBO بر واسطه‌های عصبی (نروترانسمیترها)

### Effect of HBO on Neurotransmitters - NT

در سال ۱۹۹۱ کورتیرو و همکارانش (Courtierre et al) نشان دادند که شرایط HBO باعث کم شدن واسطه‌های عصبی (نروترانسمیترها) می‌گردد  
مشخص شده NO نیتریک اکسید به عنوان یک NT ناقل عصبی رابطه‌ای با مسمومیت مغزی اکسیژنی ارتباط نزدیکی دارد.

در سال ۱۹۹۳ ژانگ و همکارانش "Zhang et al" در آزمایشات خود اثبات کردند که استفاده از منع‌کننده‌های آنزیمی برای تولید اکسید نیتریک (NO) مثل نیتریک اکسید سنتاز Nitric Oxid Synthetase Inhibitor می‌تواند مانع بروز تشنج با منشاء مسمومیت با اکسیژن و مسمومیت مغزی با اکسیژن گردد. (Monooxime Oxidase Inhibitor)

این اطلاعات نشان می‌دهد که علت اصلی مسمومیت با اکسیژن ربطی به میزان ذخیره گابا GABA pool که یکی از مهمترین واسطه‌های عصبی (نروترانسمیترها) مغز است، ندارد در طول مدت مسمومیت مغزی با اکسیژن متابولیسم اکسیژن با نورآدرنالین Oxygen Dependent Noradrenalin Metabolism کاملاً متوقف می‌شود.

اورای و همکارانش Oury et al در سال ۱۹۹۲ نشان دادند که با غیر فعال شدن NO که یک ماده واسطه Mediator قوی برای تولید افزایش فعالیت دیسموتاز سوپراکسید خارج سلولی Eutacellular Superoxide Dimutase است، باعث افزایش احتمال مسمومیت با اکسیژن می‌شود زیرا مانع فعالیت نیتریک اکسید NO می‌گردد و در شرایط هایپرباریک HBO با فشار ۲.۸-۲.۸ اتمسفر با تحریک تولید آنزیم نیتریک اکسید سنتتاز (nNOS) در سلول‌های عصبی شده و در نتیجه باعث افزایش شدید تولید نیتریک اکسید NO در سطوح بالا می‌شود این مسئله توسط تام و همکارانش (Tom et al) در سال ۲۰۰۳ نیز اثبات شده است.

داروی نمودیپین Nimodipine به عنوان یک داروی منع‌کننده کانال کلسیم  $Ca^{2+}$  در دیواره سلولی به وسیله ترکیب  $\gamma$ -نیتروآیندازول ( $\gamma$ -Nitroindazole) باعث منع تولید nNOS شده و تولید NO را بسیار کاهش می‌دهد و شانس مسمومیت مغزی با اکسیژن را کم می‌کند.

در آزمایشات با تزریق منع کننده سوپراکسید دیسموتاز Super Oxide Dismutase به موش ها اثبات شده است که بالا رفتن غلظت NO در نرونها در فشار ۲.۸ ATA اتمسفر دیده میشود ولی در شرایط HBO با فشار ۲ ATA اتمسفر این اثر دیده نمی شود. هایپراکسی باعث افزایش توانایی جذب (Affinity) در هموگلوبین Hb انسان برای جذب NO بیشتر و تبدیل شدن به Hb-NO می گردد.

#### Ammonia and Amino Acid

#### آمونیاک و آمینواسید

در موش هایی که در شرایط HBO با ۶ ATA اتمسفر و مدت طولانی بوده اند اثبات شده است که علت اصلی مسمومست مغزی آنها تجمع آمونیاک و تغییرات متابولیسم در آمینواسیدهای مغزی است. این تغییرات توسط میالون و همکارانش Mialon et al در سال ۱۹۹۲ میلادی اثبات و گزارش شده است.

فرضیه مهمی می گوید افزایش واکنش های اکسیداتیو دیآمیناسیون Oxidative Deamination ممکن است حتی باعث قطع یا عدم کارکرد گلیاها Glia (سلول عصبی) شوند این مسئله باعث منع جذب اسیدهای آمینه ای که آزاد می شوند، میگردد، و در نتیجه این اختلال، تعادل بین میانجی های شیمیایی Neurotransmitters بهم خورده و واسطه های شیمیایی Mediator دچار اختلال شده و سلولهای مغز موش می توانند مکررا دچار تشنج شوند.

#### تغییرات الکتریکی در مغز و تشنج

#### Changes in the Electrical Activity of Brain and Seizure

موش ها و خوکچه هایی که در معرض HBO با فشار بالا و در مدت زمان طولانی باقی می ماندند معمولا نشانه هایی در مغز بصورت حملات انفجاری تخلیه الکتریکی ناگهانی بروز می دهند. Paroxysmal Electrical Discharge. این موش ها اختلال در EEG الکتروانسفالوگرافی پیدا می کنند (Electero Encephalo Gram) و افزایش فعالیت سلولهای مغزی و باعث تشدید

متابولیسم آنها می‌گردد به طوری که در اثر تخلیه بار الکتریکی دیواره سلولی و نهایتاً ایمپالس های عصبی شدید رخ میدهد (سلولهای مغزی Glia). این مسئله باعث تغییرات EEG می‌شود و در حیوانات آزمایشگاهی که به عمد در شرایط HBO قرار گرفته باشند باعث تشنج می‌گردد که به عنوان اولین علامت مسمومیت مغزی با اکسیژن شناخته میشود و در این شرایط باید HBO را خاتمه داد.

در آزمایشات Invitro و مطالعه تحقیقاتی در شرایط HBO نشان داده شده است که فعالیت‌های الکتریکی نرون ها Neuron، در مسمومیت با اکسیژن تغییر می‌کند و این مسئله پیش زمینه تشنج (Seizure) خواهد شد.

تشنج وابسته به HBO معمولاً با شرایط فوق اشباع اکسیژن سلولی همراه است به خصوص اگر موش در شرایط کاهش فشار "Decompression" ناگهانی قرار گیرد. در چنین مواردی HBO باید قطع شود زیرا این شرایط به دیواره‌های آلوئولی Alveolar هم صدمه زده و میتواند آنها را پاره کند Lung Rapture، در حالی که دم عمیق با مدت طولانی در شرایط HBO به هیچ عنوان ممنوعیت مطلق برای HBO Contraindication ندارد.

عدم رعایت الگوهای استاندارد HBO برای بدن بسیار خطرناک است و در آزمایشات بعدی نشان داده شده است که باید فشار و مدت زمانی که مریض در اتاقک در حال برداشت است فشار Decompression Syrdome را کاهش داد.

داروهای ضد صرع Anti-Convulsion در مسمومیت های مغزی با اکسیژن گاهی مفید است و در تحقیقات بر روی حیوانات که در سال ۱۹۹۱ اثبات شد از داروی ضد تشنج مثل کاربامازین Carbamazepin استفاده شده است که در موارد محدودی مانع تشنج شد.

آزمایشات مشابهی با ترکیبی بنام Vigabatin بوسیله نژوک و همکارانش Nzunk etal انجام شد که ترکیبی به نام سدیم والپوریت نیز نتایج مشابهی را در ممانعت از تشنج با القاء اکسیژن نشان داده است. داروهای ضد تشنج اثر کمتری بر غواصانی که در فشار کم و مدت زمان کوتاه غواصی می‌کنند دارد.

طب سوزنی Aquapuncture مدعی است که در شرایط HBO باعث افزایش میانجی‌های الکتریکی مثل GABA می‌شود و به همین دلیل حد تحمل Treshold مغز را افزایش داده و شانس تشنج به دلیل اکسیژن را کم می‌کند.

با این روش میزان GABA خون افزایش یافته و مانع تشنج به علت مسمومیت با اکسیژن می‌گردد و این روش بسیار پایدار کننده است اگر چه غواصی با داشتن سابقه تشنج Epily epsy غواصی با این بیمار اکیدا ممنوع Contraindiction است.

این مسئله بر اساس تحقیقاتی بیان می‌گردد که مصرف اکسیژن می‌تواند شرایط را برای تشنج (Convulsion) فراهم کند. در اینجا اکسیژن بعنوان یک عامل مستعد کننده Percipitant در بیماران صرعی به حساب می‌آید. باید متذکر شد که در فشارهای ATA<sub>2</sub> اتمسفر احتمال القاء تشنج با اکسیژن وجود ندارد.

همیشه این سوال مطرح بوده که آیا HBO در افراد دارای تشنج خطرناک است؟

بروز تشنج زیر ATA<sub>2</sub> اتمسفر بسیار غیر محتمل و نادر است.

تغییراتی در نوار مغزی یا EEG افرادی که در شرایط HBO قرار می‌گیرند دیده می‌شود این تغییرات به مدت زمان مواجهه با اکسیژن پر فشار و فشار کپسول دیده می‌شود حتی افرادی که سابقه تشنج دارند در فشار ۱.۵-ATA<sub>2</sub> نمی‌تواند القاء کننده صرع ناشی از اکسیژن باشد و باید مثل دیگر بیماران صرعی Epilepsy علت را جستجو و پیدا کرد ولی مسمومیت مغزی با اکسیژن در این فشار هیچ اثر تشنجی ندارد.

S

## Pathology of CNS Nerone

## آسیب شناسی عصبی

بطور اثبات شده ای هیچ تغییری در سلول‌های مغزی و یا تغییرات الکتروانسفالوگرافی EEG در شرایط HBO با فشار ۱.۵-ATA<sub>2</sub> دیده نمی‌شود ولی در فشار ۴-ATA اتمسفر آسیب‌های سلول‌های مغزی که با EEG و MRI قابل تشخیص هستند به احتمال زیاد رخ می‌دهند.

میزان صدمات مغزی به فاکتورهایی هم چون استفاده از داروهای ضد افسردگی و یا بیمارانی که به هر علتی  $Pco_2$  (فشار جزئی دی اکسید کربن در خون) افزایش یافته و دچار هایپرکپنی شده اند، و یا به دلیل مصرف داروی Acetazolamide دچار افزایش  $NH_4CL$  در خون محیطی میشوند بسیار مستعد به تشنج و بخصوص تشنج با اکسیژن میشوند.

اگر در شرایط آزمایشگاهی از HBO در فشار ATA5 اتمسفر مکرراً موش را آزمایش کنیم تغییراتی در سطح مغز نشان می‌دهد که بنام اثر جان بین The John Bean Effect معروف است که در مراحل قبل از تشنج اسپاسم ماهیچه‌ای Musele Cranp پیدا می‌کند.

نشان داده شده است که اثرات جان بین بر روی ماده سفید مغزی و نخاعی باعث اختلال عملکرد و اختلال پاتوفیزیولوژیک ساختاری و عملیاتی میگردد.

اثر جان بین The John Bean Effect یکی از اثرات پاتوفیزیولوژیک است. صدمات متعدد در شرایط  $HBO \geq 5ATA$  با میکروسکوپ الکترونی به اثبات رسیده است. این صدمات مغزی به دو گروه از سلولهای مغزی آسیب می‌رسانند :

Type A در این نوع از صدمات تشنج اکسیژنی می‌توان به موارد زیر اشاره کرد:

A-1: پیگنوسیس Pyknosis

A-2: تغییر رنگ سلولی Hyper Chromatosis

A-3: گشاد شدن عروق Vassodilatation

A-4: تشکیل حباب در سیتوپلاسم سلولی (به خصوص نرونها)

A-5: تغییر مشابهی در سلولهای Glia گلیا که حمایت کننده سلولهای عصبی هستند دیده شده است.

Type B: ضایعات نوع B مشخصاتی دارد که عبارتند از:

B-1: له شدگی Lysis در سیتوپلاسم ( Cytoplasmic Lysis(Apoptosis )

B-2: تغییرات پاتوبیولوژیکی بنام کاریو رکسیس Karyorrhexis



## تظاهرات مسمومیت مغزی با اکسیژن      Manifestation of CNS Oxygen Toxicity

کلیه علائم و عوارض Sign & Symptom مربوط به مسمومیت اکسیژنی در جدول Table 6.5 نشان داده شده است.

Facial pallor	Acoustic symptoms
Sweating	Music
Bradycardia	Bell ringing
Choking sensation	Knocking
Palpitations	Unpleasant olfactory sensations
Epigastric tensions	Unpleasant gustatory sensations
Sleepiness	Respiratory changes
Depression	Panting
Euphoria	Grunting
Apprehension	Hiccoughs
Changes of behavior	Inspiratory predominance
Fidgeting	Diaphragmatic spasms
Disinterest	Severe nausea
Clumsiness	Spasmodic vomiting
Visual symptoms	Vertigo
Loss of acuity	Fibrillation of lips
Dazzle	Lip twitching
Lateral movement	Twitching of cheek and nose
Decrease of intensity	Syncope
Constriction of visual field	Convulsions

پایش بالینی در مسمومیت با اکسیژن در عمل

### Clinical Monitoring for Oxygen Toxicity

مهم ترین فاکتورهای تشخیصی زود هنگام مسمومیت با اکسیژن دقت کردن در علائم و نشانه‌ها (Sign & Symptom) است.

ضمناً تست عملکرد ریه (PFT (Pulmonary Function Test) به ویژه ظرفیت حیاتی (VC) Vital Capacity قسمت PFT مهم ترین و دقیق ترین روش برای نشان دادن تظاهرات مسمومیت ریوی است با PFT و تاکید بر V.C بهترین روش مونیتور کردن صدمات ریوی است. EEG هیچ تغییری نمی کند تا زمانی که مریض تشنج کند اگرچه یک متد قابل اعتماد برای تحقیقات سریع مغزی است.

باید کاملاً نسبت به کاهش  $H3-9,10$  اولئیک اسید که در سلولهای قرمز RBC تعیین کننده ابتدایی تشنج است حساس بود زیرا اولین نشانه‌های قبل از تشنج همین ماده در RBC است. این ماده نشان دهنده صدمات بخصوص در RBC است و شاید بهترین روش برای پی گیری Following مریض است.

کچ و همکارانش (Koch et al) در سال ۲۰۰۸ میلادی به این نتیجه رسیدند که در فشار  $280 \text{ kPa}$  جریان خون مغزی (Cerebral Blood Flow Velocity) C8FV کاهش می‌یابد و نتیجه این کار تشنج است که اجتناب ناپذیر است این پروتئین قبل از تشنج بطور قابل ملاحظه ای افزایش می‌یابد.

### حفاظت در مقابل مسمومیت با اکسیژن Protection Against Oxygen Toxicity

مواد و عامل تولید کننده مسمومیت با اکسیژن که در جدول Table 6.6 نشان داده شده است اغلب به طور آزمایشی روی حیوانات مختلف تست و تأیید شد.

مبانی طب  
هایپرباریک  
فصل ششم

**Table 6.6**  
**Factors Protecting Against Generalized Oxygen Toxicity**

**Antioxidants, free radical scavengers, and trace minerals**

allopurinol  
ascorbic acid  
glycine  
magnesium  
selenium  
superoxide dismutase, SOD  
tyloxapol  
vitamin E

**Chemicals and enzymes modifying cerebral metabolism**

arginine  
coenzyme Q10 and carnitine  
gamma-aminobutyric acid, GABA  
glutathionehemocarnisine  
interleukin-6  
leukotriene B<sub>4</sub> antagonist SC-41930  
paraglycine and succinic acid  
sodium succinate and glutamate

**Drugs**

adrenergic-blocking and ganglion-blocking drugs  
barbiturates  
BCNU  
chlorazepate  
diazepam  
ergot derivatives: lisuride and quinpirole  
isonicotinic acid hydrazide  
levodopa  
lithium  
milecide  
MK-801 (a competitive NMDA receptor antagonist)  
neuroleptics: chlorpromazine, thiorazine  
propranolol

**Intermittent exposure to HBO**

acclimatization to hypoxia  
interposition of air-breathing periods

**Endocrine factors**

adrenalectomy  
hypophysectomy  
thyroidectomy

**Gene therapy**

مهم‌ترین عامل و نشانه‌های قبل از تشنج با مسمومیت اکسیژن و علائم ابتدایی را ذکر کرده‌ایم ویتامین E به دلیل خاصیت آنتی‌اکسیدان بهترین گزینه برای مسمومیت با اکسیژن است. قبلاً نوزادان که با کمبود Vit-E به دنیا می‌آمدند برای جلوگیری از صدمات اکسیژن خالص ویتامین E را پیشنهاد می‌کنند.

از مکمل‌های غذایی Supplement مثل Selenium سلنیوم در سطح مغز و دیگر ارگانهای دیگر مانع صدمات رادیکال آزاد O<sub>2</sub> اکسیژن می‌گردند این ترکیبات در نرون‌ها و سایر سلول‌های بدن تولید کننده GSH هستند که مهم‌ترین عملکردش جلوگیری از اکسیداسیون توسط O<sub>2</sub> رادیکال اکسیژن است .

اگرچه استفاده از ترکیبات آنتی‌اکسیدان می‌تواند فرایند بهبود ضایعات مغزی منشعب از مسمومیت مغزی با اکسیژن را کاهش دهد ولی گاهی این ترکیبات باعث واکنش‌های معکوس شده و اثرات سمی اکسیژن را در روش‌های محافظه کارانه HBO و یا در روش‌های HBO به صورت منقطع را افزایش دهند . غذاهایی که تولید رادیکال آزاد O<sub>2</sub> اکسیژن می‌کنند به تنهایی توانایی جلوگیری از مسمومیت مغزی با اکسیژن را ندارند . در آزمایشات حیوانی هیچ نوع هم‌گرایی Correlation بین منع In vitro چربیهای پراکسید و In vivo در مسمومیت مغزی با اکسیژن پیدا نشده است

سرما و Hypotermia هیپوترمی یک اثر منع کننده یا تاخیری در مسمومیت با اکسیژن رادیکال ایجاد میکند ولی باید دانست که شرایط HBO در ATA ۵ اتمسفر یک هایپوترمی ایجاد میکند که البته تاثیری که جلوی صرع را بگیرد ندارد هر پزشکی که در حال درمان بیمار خود با روش HBO است باید به فکر مسمومیت مغزی با اکسیژن باشد ، اگرچه مسمومیت را اکسیژن نادر است ولی باید دانست استفاده از HBO با فشار ۱.۵ ATA اگرچه بسیار طولانی باشد نمیتواند مسمومیت با اکسیژن ایجاد کند . نباید تصور کرد که مشاهدات تجربی درباره مسمومیت مغزی در شرایط HBO یا شرایط فشار معمول Normobaric ایجاد خواهد شد ولی هیپوکسی در فشار ۱ ATA یا فشار اتمسفریک (Atmospheric) به نظری رسد مانع هرگونه مسمومیت مغزی با اکسیژن میگردد و این امر به دلیل آنتی‌اکسیدان‌های تمام بدن است که مانع مسمومیت با اکسیژن O<sub>2</sub> در مغز می‌گردد.

### افزایش تحمل به مسمومیت با اکسیژن با سازگاری **Adaptation Tolerance Extension by**

در فشارهای بالاتر  $\geq 1.5$  ATA بیشتر از یک اتمسفر نوعی سازگاری Adeptation بین سلولهای بدن و مغز بوجود می‌آید که باعث کم شدن ابتلاء مریض به مسمومیت با اکسیژن می‌گردد.

### افزایش تحمل به مسمومیت با اکسیژن با دارو **Tolerance Extension by Drug**

یک دیدگاه فارماکولوژیک و داروشناسی برای افزایش تحمل رادیکال‌های اکسیژن O<sub>2</sub> وجود دارد این داروها باید بتوانند سریعاً از دیواره سلول‌های نرونی عبور کرده و جاذب رادیکال اکسیژن باشند در این روش از موادی استفاده می‌شود که جاذب و مانع تولید اکسیژن رادیکال O<sub>2</sub> سلولی می‌گردند. اگر داروهای افزایش تحمل مسمومیت با اکسیژن در زمان و مکان مناسب دریافت شوند و خودشان عوارض زیادی نداشته باشند میتوانند مانع مسمومیت مغزی با اکسیژن گردند که در حال حاضر در حال تحقیقات تکمیلی این داروها هستند .

### افزایش مقاومت به کمک تناوب در دادن اکسیژن

#### **Tolerance Extension by Interrupted Exposure to Oxygen**

قطع و وصل کردن HBO در جدولهای مواجهه با اکسیژن محاسبه و شرح داده شده‌اند. در این جداول میزان قطع HBO به فشار ، مدت و رفلکس مریض برمی‌گردد به گونه‌ای که شانس مسمومیت مغزی با اکسیژن را به حداقل می‌رساند در سال ۱۹۹۰ هاربین و همکارانش Harbin etal دریافتند که ایجاد تناوب در شرایط HBO بر روی حیوانات آزمایشگاهی می‌تواند اولین تظاهرات ابتدایی مسمومیت با اکسیژن را کاهش دهد. آنها متوجه شدند آنزیم سوپراکسید دیس موتاز Supper Oxid Dismutase در شرایط HBO می‌تواند تا حدودی مانع مسمومیت مغزی با اکسیژن گردد .

گونه‌های مختلف مثل موش یا خوک بواسطه متابولیسم متفاوتی که دارند تحمل به اکسیژن را با درجات متفاوتی نشان می‌دهند و شروع علائم برای هرگونه جانوری متفاوت است تقریباً

هیچ کاری Procedure اثبات شده‌ای برای جلوگیری از مسمومیت اکسیژن وجود ندارد و زمان بهبود بیمار (حیوان) متفاوت و غیر قابل پیش بینی است.

اکسیژن تجمعی Comulative که باعث مسمومیت با اکسیژن می‌شود را با ایندکس K مشخص می‌کنند. پیشرفت سریع و تصاعدی Exponential زمانی که مقدار K به اندازه بحران Kc می‌رسد علائم مسمومیت شروع می‌شود. اندازه بحران Kc به وسیله فرمول زیر قابل محاسبه می‌گردد:

$$K = t_2e \times PO_2c$$

در این فرمول  $t_2e$  زمانی است که فرد یا جانور در معرض HBO قرار گرفته و واحد آن دقیقه است و  $PO_2$  فشار اکسیژن و مقدار C عبارت است از پارامتر مقاومتی (Pewer Parameter) است. زمان بازگشت به فشار طبیعی Normoxia که باعث کاهش K ضریب می‌شود از رابطه زیر محاسبه می‌گردد.

$$K_c = K_1 \times e^{-rt(r)}$$

در این رابطه  $t(r)$  زمان بهبود Recovery Time و حرف (r) به معنای زمان بهبودی Recovery Time براساس دقیقه محاسبه می‌گردد. تلفیق اکسیژن تجمعی Comulative و زمان بهبودی می‌توانند مسمومیت سیستم اعصاب مرکزی CNS را مشخص کنند. زمان پیش بینی شده برای بروز اولین نشانه‌های مسمومیت با اکسیژن با EEG نشان داده می‌شود. علائمی که نشان دهنده شروع یک تشنج Convulsion است را می‌توان قبل از تشنج در موارد آزمایشگاهی مشخص کرد. تغییرات EEG نمایانگر شروع تشنج Epilepsy است.

اگر HBO در ۷ مرحله متفاوت به موش آزمایشگاهی القا شود (یک روش محاسبه‌ای است که در سال ۱۹۹۷ بوسیله گوتنان م و آریل Gutnan & Arieli) مشخص شد و زمان بهبودی Recovery time زیر را توانستند با رابطه ریاضی زیر قابل محاسبه کردند:

$$K_2 = K_1 \times e^{-rt(r)}$$

## زمان بهبودی $t(r)$

محاسبه زمان بهبودی در مسمومیت مغزی با اکسیژن این حدس را که اگر حیوان آزمایشگاهی در شرایط هیپرآکسی باشد را مشخص می‌کند. صاحبان نظران هایپرباریک بر این باورند که زمان بهبودی به عوامل متعدد وابسته است. نتایج آزمایشگاهی بر روی حیوانات شرایط HBO مداوم و بدون هیچگونه فاصله تنفس هوا نشان میدهد که علائم بالینی به دست آمده کاملا وابسته به روش و فشار شرایط HBO و رعایت الگوهای استاندارد HBO است.

انقطاع شرایط HBO بوسیله تنفس هوایی طبیعی Normobaric یک امر ضروری و آزمایش شده است. اگر فواصل بین HBO وجود نداشته باشد به احتمال زیاد باعث مسمومیت CNS می‌گردد. این کار باعث تغییر در  $P_{O_2}$  شده و احتمال تشنج را با کم شدن  $P_{aO_2}$  کم می‌کند. به این کار پدیده خاموشی Switch off Phenomena گفته می‌شود.

هنوز تحقیقات زیادی باید انجام شود تا میزان تحمل انسان به اکسیژن خالص را مشخص و جدول اجرایی کند.

## اثر HBO روی CNS در نوزادان پستانداران Effect Of HBO on the CNS of Newborn

اصولا نوزادان پستانداران، تحمل بیشتری برای شرایط HBO نسبت به هم‌نوع بالغشان دارند نوزاد پستانداران (Newborn) مقاومت بسیار زیادی در CNS و اثرات HBO بر آن دارند.

شواهد غیر مستقیم نشان می‌دهد که HBO در نوزادان به دلیل انقباض عروقی Vasoconstriction و تاثیراتی که روی ریتم تنفسی دارد (Respiratory (هاپوونتیلیانسین) پیدا می‌شود نتیجه حاصله از HBO در نوزادان مشتمل بر قوانین زیر است:

۱. گسترش تحمل شرایط HBO در CNS و سیستم ریوی



۲. ایجاد یک شرایط هیپوکسی - ایسکمی در ساختار نرون‌های آسیب پذیر

۳. اختلال در پاسخ بدن به تنفس Ventilation و گردش خون Circulation در شرایط هیپرکسی در شرایطی که نوزاد حتی در حال تنفس در فشار یک اتمسفر Normobaric است میتواند عوارض هیپرآکسی را بطور بسیار جدی و غیر قابل بازگشت در مغز نوزاد ایجاد کند ، این عوارض میتواند تاثیرات غیر قابل بازگشتی برای همیشه ایجاد کند .

**نتایج و مسیرهایی که در آزمایشات آینده باید انجام شود**

### **Conclusion and Directions for Future Research**

مکانیسم دقیق مسمومیت با اکسیژن در شرایط HBO هنوز کاملا شناخته شده نیست. اگرچه اکسیژن رادیکال O<sub>2</sub> به احتمال زیاد مسبب این پدیده است. نقش اکسیدنیتریک Nitric Oxide در مسمومیت مغزی با اکسیژن به اثبات رسیده است خوشبختانه شانس مسمومیت CNS با اکسیژن در شرایط HBO با فشار ۲.۵ ATA اتمسفر بسیار کم است و همچنین لازم به ذکر است که طول مدت درمان نیز نباید بیشتر از ۹۰ دقیقه به طول انجامد.

در حالی که هیچ راهی برای پیشگیری یا درمان مسمومیت CNS با اکسیژن وجود ندارد استفاده از جاذبه‌های اکسیژن که در عمل بسیار منطقی و اثرگذار است تنها راه موجود برای پیشگیری از اثرات سمی اکسیژن است ولی عوارض این داروها نیز کاملا شناخته شده نیست و در شرایطی که HBO به صورت طولانی مدت انجام میگیرد باید فواید و عوارض استفاده از HBO طولانی همراه با استفاده از داروهای **جاذب** اکسیژن سنجیده شده و تصمیم درست گرفته شود.

در روش چی می لومینوسنس Chemiluminescence که شاخص نورتابی شیمیایی است و معیاری برای پراکسیداسیون لیپیدی بافت است ، نشان دهنده حساسیت فردی بدن به HBO است. چنین تکنیکی پیش بینی اثربخشی درمان HBO و همچنین مدت زمان آن را ممکن میسازد. همچنین میتوان از سمیت اکسیژن برای اهداف درمانی چون کاربردهای آنتی بیوتیکی

استفاده کرد. یکی دیگر از مصارف HBO استفاده آن در بیماری AIDS است که با تولید رادیکال آزاد اکسیژن می‌تواند یک محافظ خوب در مقابل ویروس‌ها باشد زیرا ویروس مسئول این وضعیت هیچ مکانیسم محافظتی در برابر رادیکال‌های آزاد که به شدت برای ویروس‌ها کشنده و نابودگر است ندارد و این مهم بعنوان دریاچه‌ای نو برای درمان بیماری‌های ویروسی لاعلاج، می‌تواند مد نظر محققین قرار بگیرد که یک رژیم درمانی اصلاح شده HBO ممکن است از اثرات ژنوتوکسیک جلوگیری کند.

از آنجایی که مسمومیت با اکسیژن بر روی تمام سلول‌های بدن اثر می‌گذارد، نتیجتاً استفاده از داروهایی که به جاذب‌های رادیکال آزاد و جمع‌آوری آنها کمک می‌کند و موجب القاء آنتی‌اکسیدانی به اعضای مختلف بیمار میشود که می‌تواند کمک شایانی به بهبود بیمار داشته باشد. نکته مهم دیگر نیز این است که داروهایی که برای درمان یا پیشگیری بکار برده می‌شوند خودشان اثر سوء فراوانی دارند.

تخمین میزان رادیکال آزاد اکسیژن O<sub>2</sub> در بدن یک چالش علمی بوده و هنوز بطور روزمره استفاده نمی‌شود و مقدمه‌های جدید و علمی باید در رابطه با HBO در بوته آزمایش و تحقیق قرار بگیرد

در مسمومیت با اکسیژن باید تحقیقات گسترده‌ای در سطح مولکولی انجام پذیرد تا مکانیزمها و خطرات استفاده از HBO در نظر گرفته شود و همزمان فعالیت الکتریکی مغزی (EEG) و میزان خون رسانی (CBF) و میزان تولید انرژی باید در تحقیقات گنجانده شود. نظارت همزمان بر این مسائل ابزاری مفیدی برای تعیین حواشی امن در استفاده از سمیت اکسیژن در HBO و همچنین ردیابی مکانیسم‌های اولیه این روش در سیستم عصبی مرکزی (CNS) است.

رده‌های سلولی پستانداران را در شرایط HBO با فشار ۶-۱۰ ATA برای مدت ۳ ساعت نگهداری کردند این سلولها توانستند فشار محیطی تطبیقی پیدا کنند که احتمالاً مربوط به تغییرات فیزیولوژیکی که در سطح ارگانها و اجزاء ریز سلولی (Subcellular Orgensls) رخ می‌دهد میباشد. بررسی بیشتر از رده‌های سلولی دیگر میتواند منجر به کشف سلول‌های

مقاوم به اکسیژنی شود که به واسطه آن دیدگاهی نسبت به چگونگی ایجاد مقاومت به اکسیژن شکل گیرد.

در آخرین مطالعاتی که بر روی مسمومیت ریوی با اکسیژن HBO گزارش شده است از درمان‌های ژنی (Gene Therapy) استفاده شده است. این روش که با انتقال SOD و کاتالاز به اپیتلیوم ریوی از طریق ویروس عمل میکند یکی از موثرترین روش‌های درمانی تا کنون بوده است.