

Received: 2020/5/23

Accepted: 2021/3/17

How to cite:

Yousefpoor M, Jahanbakhsh Z,

Momenzadeh M, Nourmohammadi A.

Treatment of nervous system injuries

by hyperbaric oxygen: a review of

molecular mechanisms. EBNESINA

2021;23(2):67-80.

DOI: 10.22034/23.2.67

## Review Article

# Treatment of nervous system injuries by hyperbaric oxygen: a review of molecular mechanisms

Mitra Yousefpoor<sup>1</sup>, Zahra Jahanbakhsh<sup>2</sup>✉,  
Mahmoud Momenzadeh<sup>3</sup>, Abbas Nourmohammadi<sup>3</sup>

## Abstract

**Background and aims:** The use of hyperbaric oxygen therapy is one of the treatment methods to treat many diseases and injuries such as decompression sickness, wound healing, carbon monoxide poisoning, thermal burns, and nervous system injuries. This article aims to review the possible mechanisms of the effectiveness of this treatment in neurological injuries according to the available studies.

**Methods:** This review article has been performed by searching in international databases between 2000 and 2018 with keywords such as hyperbaric oxygen therapy, nerve injury, spinal cord injury, traumatic brain injury, neuropathic pain, emphasizing mechanisms of neuroprotection induced by the hyperbaric oxygen.

**Results:** The beneficial effects of hyperbaric oxygen can be related to several biological activities, such as antioxidant, anti-inflammatory, anti-apoptotic effects. However, the mechanisms responsible for it have not been fully identified yet, and require further investigation.

**Conclusion:** Since neurological defects caused by injury to the nervous system are probably due to inflammation, oxidative stress, and apoptosis, it seems that hyperbaric oxygen can be considered as an effective treatment for nerve injuries.

**Keywords:** Hyperbaric oxygen therapy, Nervous System Injury, Oxidative stress, Inflammation, Apoptosis

1. Assistant professor, Aja University of Medical Sciences, Faculty of Medicine, Department of Physiology, Tehran, Iran

2. PhD in Medical Physiology, Aja University of Medical Sciences, Faculty of paramedicine, Tehran, Iran

3. Assistant professor, Aja University of Medical Sciences, Faculty of Aerospace and Subaquatic Medicine, Aerospace Medicine Research Center, Tehran, Iran

✉ Corresponding Author:

Zahra Jahanbakhsh

Address: Aja University of Medical Sciences, Faculty of paramedicine, Tehran, Iran.

Tel: +98 (21) 43822460

E-mail: z.jahan14@gmail.com

EBNESINA - IRIAF Health Administration

(Vol. 23, No. 2, Serial 75 Summer 2021)



Copyright© 2021. This open-access article is published under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License which permits Share (copy and redistribute the material in any medium or format) and Adapt (remix, transform, and build upon the material) under the Attribution-NonCommercial terms. Downloaded from: <http://www.ebnesina.ajau.ac.ir>

### درمان آسیب‌های سیستم عصبی با اکسیژن پرفشار: مروری بر مکانیسم‌های مولکولی

میترا یوسف پور<sup>۱</sup>، زهرا جهان‌بخش<sup>۲\*</sup>، محمود مومن‌زاده<sup>۳</sup>، عباس نورمحمدی<sup>۳</sup>

#### چکیده

**زمینه و اهداف:** استفاده از اکسیژن پرفشار، یکی از روش‌های درمانی در درمان بسیاری از بیماری‌ها و آسیب‌ها همچون بیماری از دست دادن فشار، ترمیم زخم، مسمومیت با منوکسیدکربن، سوختگی‌های حرارتی و آسیب‌های سیستم عصبی است. هدف از این مقاله، مروری بر مکانیسم‌های احتمالی اثربخشی این روش درمانی در آسیب‌های عصبی با توجه به مطالعات موجود بود.

**روش بررسی:** در این مطالعه مروری، جستجوی مقالات در داده پایگاه‌های بین‌المللی با کمک کلید واژه‌های اکسیژن پرفشار، آسیب عصبی، ضایعه نخاعی، آسیب تروماتیک مغزی و درد نوروپاتیک، با تأکید بر مکانیسم‌های حفاظت عصبی ناشی از اکسیژن پرفشار، در بازه زمانی ۲۰۰۰ تا ۲۰۱۸ انجام گرفت.

**یافته‌ها:** اثرات مفید اکسیژن پرفشار می‌تواند با چند فعالیت بیولوژیکی آن مانند اثرات آنتی‌اکسیداتیو، ضد التهابی و آنتی‌آپوپتوزی مرتبط باشد. با وجود این، مکانیسم‌های مسئول آن هنوز به طور کامل شناسایی نشده که نیازمند بررسی و مطالعات بیشتر است.

**نتیجه‌گیری:** از آنجایی که نقایص عصبی ایجاد شده به دنبال آسیب سیستم عصبی احتمالاً ناشی از التهاب، استرس اکسیداتیو و آپوپتوز هستند، به نظر می‌رسد اکسیژن پرفشار می‌تواند به عنوان یک روش مؤثر در درمان آسیب‌های عصبی در نظر گرفته شود.

**کلمات کلیدی:** اکسیژن پرفشار، آسیب سیستم عصبی، استرس اکسیداتیو، التهاب، آپوپتوز

(سال بیست و سوم، شماره دوم، تابستان ۱۴۰۰، مسلسل ۷۵)  
تاریخ پذیرش: ۱۳۹۹/۱۲/۲۷

فصلنامه علمی پژوهشی ابن‌سینا / اداره بهداشت، امداد و درمان نهجا  
تاریخ دریافت: ۱۳۹۹/۳/۳

۱. استادیار، دانشگاه علوم پزشکی آجا، دانشکده پزشکی، گروه فیزیولوژی، تهران، ایران
۲. دکترای فیزیولوژی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی آجا، دانشکده پیراپزشکی، تهران، ایران
۳. استادیار، دانشگاه علوم پزشکی آجا، دانشکده طب هوافضا و زیرسطحی، مرکز تحقیقات طب هوافضا، تهران، ایران

\* مؤلف مسئول: زهرا جهان‌بخش

آدرس: دانشگاه علوم پزشکی آجا، دانشکده پیراپزشکی، تهران، ایران

تلفن: ۴۲۸۲۲۴۶۰ (۲۱) ۹۸+

ایمیل: z.jahan14@gmail.com

## مقدمه

استفاده از اکسیژن پرفشار (HBO)<sup>۱</sup>، یکی از روش‌های شایع در پزشکی جهت درمان و تسریع فرایند بهبودی است که در این روش از استنشاق غلظت بالایی از اکسیژن در اتاقک پرفشار (فشار بالای یک اتمسفر مطلق (ATA)<sup>۲</sup> استفاده می‌شود [۱، ۲]. درمان با HBO، درمانی ساده و آسان با حداقل اثرات جانبی است. این روش، قابل استفاده مجدد بوده و هزینه پائینی دارد و به آسانی نیز توسط بیماران پذیرفته می‌شود [۲]. درمان با اکسیژن پرفشار، می‌تواند فشار اکسیژن را در خون شریانی افزایش داده و ذخیره اکسیژن سلولی را با افزایش در گرادیان انتشار سلولی - بافتی بهبود بخشد. HBO همچنین می‌تواند متابولیسم میتوکندریایی را بهبود بخشد [۱، ۳]. انتظار می‌رود HBO موجب بهبود اکسیژن‌رسانی، انقباض عروقی، تعدیل التهاب و عملکرد ایمنی و ارتقا آنژیوژنز شود [۴]. ادم بافتی و مواجهه با گونه‌های فعال اکسیژن به علت انقباض عروقی ناشی از HBO، کاهش می‌یابد [۵].

در ابتدا اکسیژن پرفشار جهت درمان بیماری رفع فشار<sup>۳</sup> مورد استفاده قرار گرفت اما در طی سالها توانایی‌های دیگر آن در ترمیم زخم، مسمومیت با منوکسیدکربن، آنمی، سوختگی‌های حرارتی، آسیب‌های تأخیری ناشی از رادیوتراپی<sup>۴</sup>، نکروز ناشی از اشعه، استئومیلیت و اکتینومایکوزیس اثبات شد. این روش همچنین جهت درمان آسیب تروماتیک مغزی، سکنه و فلج مغزی، آمبولی هوا، عفونت‌های بافت نرم، اختلال در ترمیم زخم، قانقاریای دیابتی و سایر موارد، مورد استفاده قرار می‌گیرد [۱، ۶، ۷].

اثر اولیه مواجهه با اکسیژن پرفشار، افزایش اکسیژن‌رسانی به بافت است. اما در کنار اثرات درمانی، ممکن است موجب اثرات جانبی بر ضربان قلب، میزان تنفس، فشار سهمی دی‌اکسیدکربن خون و جریان خون پایه مغزی شود [۶]. درمان

با اکسیژن پرفشار ممکن است موجب چند اثر نامطلوب شود که استفاده از آن را در بیمارستان محدود نموده است. تنفس با اکسیژن پرفشار می‌تواند موجب آسیب ناشی از اکسیژن در سیستم عصبی مرکزی (با دامنه‌ای از علائم عصبی شناختی خفیف تا تشنج تونیک کلونیک شدید)، شود [۸، ۹]. رادیکالهای آزاد اکسیژن ممکن است دلیل این آسیب باشند [۱]. مسمومیت با اکسیژن، محدودیت فیزیولوژیک اصلی در استفاده از تنفس با اکسیژن پرفشار است [۹، ۱۰]، اما در گزارشی، به کارگیری HBO (حتی به دنبال ATA ۳/۵ به مدت ۶۰ دقیقه برای ۴ روز متوالی)، با استرس اکسیداتیو و مسمومیت با اکسیژن همراه نبوده است. به نظر می‌رسد فاصله ۲۴ ساعته بین هر مواجهه HBO از اثرات سمی اکسیژن جلوگیری نموده است [۱۰].

همچنین در مطالعه‌ای بیان شد وقوع حوادث نامطلوب مرتبط با درمان HBO، نادر بوده و چندان هم جدی نیست. آسیب فشاری سینوسی / گوش‌ی و اضطراب ناشی از محیط بسته<sup>۵</sup>، شایع‌ترین عوارضی است که در ارتباط با HBO، گزارش شده است. عوارض با شیوع کم، شامل تشنج‌های ناشی از مسمومیت با اکسیژن و به میزان بسیار نادری کاهش قند خون و آسیب فشاری ریوی است. به نظر می‌رسد اگر روش HBO با پروتکل درمانی مناسبی تجویز شود، مداخله درمانی ایمنی بوده و خطر بروز یک عارضه در آن، به حداقل می‌رسد [۱۱]. در یک مطالعه بالینی انجام شده در درمان با HBO (۶۰ دقیقه در ۱/۵ ATA)، هیچ علامتی از مسمومیت با اکسیژن در مغز یا ریه، مشاهده نشد [۱۲]. به همین دلیل درمان با HBO به طور گسترده‌ای در بیماری‌های مختلف عصبی شناختی، مانند آسیب به عصب محیطی، آسیب حاد طناب نخاعی، ایسکمی حاد مغزی و حتی درد مزمن و درمان با سلول بنیادی مورد بررسی یا استفاده قرار گرفته است [۲، ۱۳]. همچنین در دو دهه اخیر، این روش درمانی جهت درمان آسیب‌هایی چون فلج مغزی و آسیب تروماتیک مغزی معرفی

1. Hyperbaric Oxygen  
2. Atmosphere Absolute  
3. decompression  
4. delayed radiation injuries

5. Confinement Anxiety

خصوص حفاظت عصبی این روش درمانی، مشخص نمود اثرات درمانی احتمالی آن می‌تواند از طریق فعالیت بیولوژیکی آن مانند اثرات آنتی اکسیداتیو، ضد التهابی و آنتی آپوپتوزی باشد. از آنجایی که تقریباً تمامی نقایص عصبی ایجاد شده به دنبال آسیب‌های سیستم عصبی احتمالاً ناشی از التهاب، استرس اکسیداتیو و مرگ سلولی هستند و با توجه به اثرات درمانی شناخته شده HBO، به نظر می‌رسد روش درمان با اکسیژن پرفشار می‌تواند به عنوان یک روش مؤثر در درمان آسیب‌های عصبی معرفی گردد.

### مکانیسم‌های سلولی حفاظتی HBO

درمان با HBO بیش از ۵۰ سال در مطالعات آزمایشگاهی و بالینی، به عنوان درمان اصلی یا مکمل مورد استفاده قرار گرفته است [۱۵]. اثرات مفید HBO می‌تواند با چند فعالیت بیولوژیکی آن مانند اثرات آنتی‌اکسیداتیو، ضدالتهابی و آنتی‌آپوپتوزی مرتبط باشد [۱۸-۱۶]. با وجود این، مکانیسم‌های مسئول آن هنوز به طور کامل شناسایی نشده و درمان با HBO هنوز با ابهامات زیادی همراه است که نیازمند بررسی و مطالعات بیشتر در آینده است. در ادامه این مبحث سعی شده با توجه به مطالعاتی که تاکنون صورت گرفته، مکانیسم‌های احتمالی اثربخشی HBO در درمان آسیب‌های عصبی، جمع بندی و ارائه گردد.

### تعدیل استرس اکسیداتیو

SOD<sup>۱</sup>، پاک کننده طبیعی رادیکال سوپراکسید در بدن، آنزیمی است که می‌تواند رادیکال‌های آزاد سوپراکسید را به پروکسید هیدروژن تبدیل نماید و تعادل اکسیداتیو-آنتی‌اکسیدانی را حفظ نموده و موجب محافظت نورون گردد. غشاء سلول عصبی غنی از لیپید بوده و پراکسیداسیون لیپیدها، مکانیسم شناخته شده آسیب سلولی و به عنوان نشانگر استرس اکسیداتیو در سلولها است. MDA (مالون دی آلدئید) یکی از

شده است [۴، ۱۴]. با توجه به گستردگی استفاده از روش HBO در درمان بیماری‌های عصبی، در این مطالعه قصد داریم مکانیسم‌های سلولی مولکولی اثرات حفاظتی این روش درمانی در چند مدل آزمایشگاهی از آسیب سیستم عصبی را مورد مطالعه و بررسی قرار دهیم.

### روش بررسی

مطالعه حاضر یک پژوهش مروری از حفاظت عصبی ناشی از اکسیژن پرفشار در آسیب‌های سیستم عصبی با تمرکز بر مکانیسم‌های مولکولی آن است. جستجوی مقالات از داده پایگاه‌های بین‌المللی پابمد، گوگل اسکولار، ساینس دایرکت و اسکوپوس با کلید واژه‌های درمان با اکسیژن پرفشار، آسیب به سیستم عصبی، ضایعه نخاعی، آسیب تروماتیک مغزی، دردهای نوروپاتیک و حفاظت عصبی، در بازه زمانی ۲۰۰۰ تا ۲۰۱۸ بود. در این مطالعه مروری، پذیرش مقالات بر اساس معیارهای ورود و خروج بوده است. معیارهای ورود شامل مطالعات با کلید واژه‌های مربوطه و مقالات دارای متن کامل بود. ضمناً عمده تمرکز این مطالعه بر مطالعات حیوانی، جهت شناسایی و معرفی مکانیسم مولکولی مسئول در حفاظت عصبی ناشی از اکسیژن پرفشار بود. معیارهای خروج نیز شامل مقالات غیر مرتبط با موضوع مورد پژوهش و عدم دسترسی به متن کامل مقالات بود. پس از بررسی متن کامل، مقالاتی که شرایط ورود به مطالعه را داشتند، در نهایت ۵۵ مقاله انتخاب و مورد بررسی قرار گرفته و نتایج حاصل از آنها استخراج شد.

### یافته‌ها

نتایج پژوهش‌های صورت گرفته در خصوص اثرات درمانی اکسیژن پرفشار نشان داد استفاده از اکسیژن پرفشار، به عنوان یکی از روش‌های درمان در پزشکی، درمانی ساده با حداقل اثرات جانبی است. در دو دهه اخیر، درمان با HBO به طور گسترده‌ای در بیماری‌های مختلف عصبی شناختی مورد بررسی یا استفاده قرار گرفته است. همچنین بررسی نتایج مطالعات در

1. Superoxide dismutase

مینگ<sup>۴</sup> و همکاران، اکسیژن هایپر بار با پروتکل به کار گرفته شده، موجب اثر حفاظت عصبی در آسیب تروماتیک مغزی شده و به نظر می رسد این اثر به وسیله تنظیم افزایشی مسیر سیگنالینگ Nrf2 باشد [۲۵].

فعال شدن Nrf2، همچنین حفاظت عصبی را در مدل های مختلفی از بیماری های عصبی شناختی به وسیله تنظیم ژن های مختلف، با به کارگیری توانایی سم زدایی، آنتی اکسیدانی و ضد التهابی، ایجاد نمود. ژو<sup>۵</sup> و همکاران، نشان دادند mRNA و سطوح پروتئین Nrf2 و ژن های هدفشان مثل GCL، γGT، MRO1 (پروتئین های کلیدی برای سنتز و انتقال گلوکاتینون داخل سلولی)، تماماً بعد از یک جلسه پیش شرطی سازی با اکسیژن پرفشار (ATA ۲/۵ به مدت ۹۰ دقیقه)، افزایش یافته و بهبود عملکرد حرکتی پای عقب حیوان و ادم طناب نخاعی در مرحله حاد آسیب نخاعی از طریق مهار آپوپتوز اعمال گردید [۲۶].

#### سیرتوئین-۱ (SirT1)<sup>۶</sup>

SirT1 یک هیستون دآستیلاز کلاس ۳ از خانواده سیرتوئین است که فعالیت آنزیمی در حضور NAD<sup>+</sup> دارد. SirT1 ممکن است در حفاظت عصبی، تشکیل حافظه، پلاستیسیته مغزی، حفاظت اکسونی و بقاء عصبی نقش مهمی داشته باشد [۲۷-۲۹]. در سال ۲۰۱۶ گزارش شد SirT1 فاکتور مرتبط با Nrf2 را تنظیم نموده و موجب فعال شدن یک مسیر دفاع آنتی اکسیدانی می شود [۲۳] که بهبودی القاء شده توسط پیش شرطی سازی با HBO در نقص های شناختی به دنبال ایسکمی موضعی مغزی را موجب می شود [۳۰]. همچنین SirT1 پاسخ های التهابی و استرس اکسیداتیو را در مغز تنظیم می نماید [۳۱، ۳۲].

در مطالعه ای، پیش شرطی سازی با اکسیژن پرفشار، بیان

مهمترین محصولات پراکسیداسیون لیپیدهای غشاء بوده و آسیب غشایی را تشدید می نماید. تعیین فعالیت SOD و محتوای MDA می تواند به طور غیر مستقیم پراکسیداسیون لیپیدها و وسعت آسیب سلولی را منعکس نماید [۱۰، ۱۹، ۲۰]. در بررسی اثر HBO بر ضایعه نخاعی، این روش موجب افزایش فعالیت SOD سرم و کاهش سطح MDA شد که به دنبال آن بهبودی در تغییرات بافتی و عملکرد حرکتی اندام عقبی حیوان مشاهده شد [۲۰]. در مطالعه دیگری، اثرات ضد دردی HBO<sup>۱</sup> با فعال شدن سیستم آنتی اکسیدانی و جلوگیری از افزایش پراکسیداسیون لیپیدها، همراه بوده است [۱۰]. بنابراین مهار رادیکال های آزاد اکسیژن، افزایش پاک کنندگی رادیکال های آزاد و کاهش اکسیداسیون لیپیدها ممکن است یکی از مکانیسم های درمان با HBO باشد [۲۰].

#### فاکتور هسته ای اریتروئید ۲ (Nrf2)<sup>۲</sup>

Nrf2 یک فاکتور رونویسی کلیدی برای ژن های تنظیم شده با عنصر پاسخ آنتی اکسیدانی (ARE)<sup>۳</sup>، است. ژن های تنظیم شده با ARE، در آستروسیت ها بیان شده و موجب سم زدایی کارآمدتر و دفاع آنتی اکسیدانی بیشتر نسبت به نورونها می شوند [۲۱، ۲۲]. آستروسیت ها از نظر حیاتی به خاطر توانایی شان در آزادسازی فاکتورهای حفاظت عصبی برای عملکرد طبیعی عصب، مهم هستند. به نظر می رسد Nrf2، یک فاکتور رونویسی است که حفاظت عصبی آستروسیتی را با افزایش بیان ژن های درگیر در سنتز و آزادسازی گلوکاتینون در آستروسیت ها، تسهیل می نماید [۲۱]. Nrf2، تنظیم کننده اصلی چند فاکتور حفاظت سلولی شامل آنزیم های آنتی اکسیداتیو و فاکتورهای ضد التهابی مانند HO-1 است. نشان داده شده فعال شدن Nrf2، نقشی اساسی در افزایش مکانیسم دفاع اندوژن دارد که موجب می شود مغز خودش را در برابر آسیب ایسکمی پیش رونده حفاظت کند و از سخته مغزی بهبودی یابد [۲۳، ۲۴]. در مطالعه

4. Meng

5. Xu

6. sirtuin1

7. Nicotinamide adenine dinucleotide

1. antinociception

2. Nuclear factor erythroid 2-related factor 2

3. Antioxidant Response Element

[۳۴]. اخیراً در مطالعه‌ای، درمان HBO موجب تعدیل در تولید اینترلوکین ۱ بتا و اینترلوکین ۱۸ از طریق مهار فعال شدن اینفلموزوم NLRP-3 گردید. بنابراین ممکن است HBO پاسخ التهابی بعد از TBI را از طریق مهار سیگنالینگ اینفلموزوم NLRP-3، کاهش دهد [۳۳].

### اثر بر سلولهای گلیا جهت کاهش التهاب

درمان با HBO به طور مؤثری پاسخ التهابی ناشی از سلولهای گلیا و اثرات مخرب بافتی نوتروفیل‌ها را کاهش می‌دهد و از تخریب عصبی جلوگیری می‌کند. با در نظر گرفتن نقش ICAM-1 و CD40/CD40L در تقویت پاسخ ایمنی بعد از آسیب مغزی، کاهش مشاهده شده در بیان آنها، تأیید کننده نقش HBO در کاهش پاسخ التهابی است. بنابراین HBO با محدود کردن تولید مدياتوره‌های التهابی، محیط مساعدتری را برای ترمیم و بازسازی فراهم می‌نماید [۱۲]. همچنین مشخص شد HBO به کار گرفته شده بعد از آسیب قشر مغز موجب: ۱) کاهش آستروگلیوزیس واکنشی و اسکار گلیالی؛ ۲) کاهش بیان GFAP، ویمنتین<sup>۳</sup> و ICAM-1؛ و ۳) پیشگیری از بیان ICAM-1، CD40 و لیگاند اتصالی آن CD40L بر روی ماکروفاژ/ میکروگلیا، نوتروفیل، نورون‌های قشری و آستروسیت‌های واکنشی شده است [۱۵]. در بررسی HBO بر التهاب عصبی و رفتار شبه‌افسردگی در مدل آزمایشگاهی از آسیب تروماتیک مغزی، آپوپتوز عصبی، فعال شدن میکروگلیاها و بیان فاکتور التهابی TNF- $\alpha$  در میکروگلیا، به طور معنی داری توسط HBO (فشار ۲ ATA به مدت ۶۰ دقیقه در ۳ روز متوالی)، کاهش یافت [۳۵]. در یک مدل آزمایشگاهی از آسیب متوسط ترومای مغزی، نیز HBO (۲ ATA) موجب جلوگیری از مرگ نورون و افزایش آستروسیت‌های واکنشی و نیز دمیینه شدن بعد از آسیب شد و به عنوان یک درمان برای حفاظت عصبی معرفی شد [۳۶].

SirT1 را افزایش داده و حجم ضایعه و نقایص رفتاری را در رت‌های با انسداد شریان مغزی میانی، کاهش داد و موجب افزایش بیان Nrf2، HO-1 و SOD1 و کاهش محتوای MDA گردید. این نتایج نشان داد که مسیر دفاعی آنتی‌اکسیدن/Nrf2 در اثرات حفاظت عصبی طولانی مدت SirT1 در پیش‌شرطی‌سازی با اکسیژن پرفشار، در برابر ایسکمی مغزی موضعی، نقش دارد [۲۳]. همچنین به نظر می‌رسد SirT1، تحمل ناشی از پیش‌شرطی‌سازی با HBO (یک ساعت HBO با شدت ۲/۵ ATA هر روز برای ۵ روز متوالی)، در برابر آسیب ایسکمی خونرسانی مجدد مغزی را از طریق مهار آپوپتوز به انجام می‌رساند. SirT1 موجب افزایش بیان Bcl-2 و کاهش کاسپاز ۳ می‌گردد [۲۹]. هونگ‌کیانگ<sup>۱</sup> و همکاران نیز مشاهده نمودند که یک ساعت درمان پیش‌شرطی‌سازی با HBO (۲/۵ ATA) هر روز برای ۵ روز متوالی در یک اطاقک پرفشار، موجب اثرات حفاظت عصبی در یک مدل آزمایشگاهی از نقض‌های حافظه و اختلال عملکرد شناختی در موش شد. پیش‌شرطی با HBO، موجب افزایش بیان SirT1، Nrf2 و HO-1 در هیپوکامپ حیوان شد. افزایش بیان SirT1، مسیر Nrf2/HO-1 را فعال نموده و نقایص حافظه را بهبود بخشید [۲۴].

### اینفلمازوم<sup>۲</sup>

اینفلمازوم، یک کمپلکس القایی با وزن مولکولی بالا است که موجب شروع آبشارهای التهابی و فعال شدن سایتوکاین‌هایی از خانواده اینترلوکین ۱ (از جمله اینترلوکین ۱۸ و اینترلوکین ۱ بتا)، می‌شود. اینفلمازوم، در پاسخ التهابی حاد آسیب‌های مختلف مغزی به دنبال تروما نقش دارد و می‌تواند هدف درمانی توانمندی باشد [۳۳]. تا امروز اینفلمازومی که به طور کامل شناخته شده است اینفلمازوم NLRP-3 بوده که در پاسخ التهاب عصبی به دنبال آسیب تروماتیک مغزی نقش دارد

1. Hong-qiang  
2. Inflammasome

3. Vimentin

هایپوکسی، بی‌غذایی، تخلیه انرژی و تحریکات ویروسی یا دارویی، افزایش یابد [۴۱]. درمان HBO، درد نوروپاتییک را در رت‌ها به وسیله افزایش میتوفاژی میکروگلیا، تسکین داد. این نتایج می‌تواند به عنوان یک راهنما در بهبود درد نوروپاتییک با استفاده از HBO مورد استفاده قرار گیرد [۴۱].

### تنظیم مسیر سیگنالینگ Kindlin-1/Wnt-10a و

#### فعال شدن آستروسیتی

التهاب مزمن ناشی از فعال شدن آستروسیت‌ها، یکی از مهمترین وقایع در ایجاد درد نوروپاتییک است. فعال شدن آستروسیت‌ها در پاسخ به تحریکات، به وسیله اینترگرین‌های  $\beta 1$  ایجاد می‌شود. کیندیلین-۱ نیز یک پروتئین متصل به اینترگرین است که نقش کلیدی در تنظیم فعالیت اینترگرین ایفا می‌کند. کیندیلین-۱ می‌تواند تکثیر سلولی را از طریق تنظیم مسیر سیگنالینگ Wnt/ $\beta$ -catenin کنترل نماید [۴۲]. آسیب عصبی موجب فعال شدن مداوم و سریع سیگنال‌های Wnt می‌شود. Wnt مجری<sup>۳</sup> پایین دست کیندیلین ۱ بوده که موجب تحریک آزاد سازی سایتوکاین‌های پیش التهابی مثل TNF- $\alpha$  و IL-18 در مدل‌هایی از درد نوروپاتییک می‌شود. همچنین فعال شدن مسیر سیگنالینگ Kindlin-1/Wnt همزمان با فعال شدن آستروسیت‌ها و پاسخ‌های التهابی همراه بوده است [۴۲]. نتایج مطالعه ژوا و همکاران نشان داد که درمان با HBO، افزایش کیندیلین-۱ و Wnt-10a ایجاد شده توسط تنگی عصب سیاتیک در رت‌ها را معکوس نموده، و از طریق سرکوب فعالیت آستروسیت‌ها و مهار التهاب که از مسیر سیگنالینگ Kindlin-1/Wnt-10a وساطت می‌شود، اثرات ضد دردی خود را نشان دهد [۴۲]. درمان یک نوبت با HBO در آلودینای موقتی یک فاز ضد دردی کوتاه مدت را به دلیل تغییر در سطوح MDA و SOD ایجاد نمود. در حالیکه دوره ۷ روزه درمان با HBO موجب اثر ضد دردی طولانی مدت با مهار فعالیت آستروسیت‌ها شد [۴۳]. مطالعه دیگری نشان داد درمان

درمان ترومای مغزی با HBO در فاز حاد آسیب توانست میکروگلیوزیس و بیان سایتوکاین پیش التهابی TNF- $\alpha$  را کاهش دهد و موجب حفاظت عصبی شود [۳۷]. همچنین اثر حفاظت عصبی HBO در خونریزی داخل مغزی، به کاهش التهاب عصبی همراه با تنظیم ویژگی‌های در حال تغییر میکروگلیا و کاهش فعال شدن میکروگلیا ارتباط داده شد [۳۸].

#### کنترل فعالیت میکروگلیا از طریق تنظیم کاهشی P2X4R<sup>۱</sup>

در پاسخ به آسیب عصب محیطی، P2X4R در میکروگلیاهای فعال شده، افزایش می‌یابد. P2X4R در میکروگلیاهای فعال شده، موجب افزایش آزاد سازی گلوتامات تحریکی، باز شدن کانال‌های سدیمی وابسته به ولتاژ، غیرفعال شدن کانال‌های پتاسیمی و مهار کوترانسپورترهای  $K^+/Cl^-$  شده و در نهایت منجر به درد نوروپاتییک می‌شود [۳۹]. یافته‌های مطالعه ژوا<sup>۲</sup> و همکاران نشان داد افزایش بیان P2X4R در میکروگلیاها می‌تواند با شروع درد نوروپاتییک (به دنبال تنگی مزمن عصب سیاتیک)، همراه باشد، اگرچه مکانیسم‌های آن به وضوح مشخص نشده است. درمان اولیه HBO، احتمالاً به خاطر مهار P2X4R بر روی میکروگلیا و به دنبال آن مهار فعالیت میکروگلیاها موجب مهار درد می‌گردد [۴۰].

#### افزایش میتوفاژی میکروگلیا

اتوفاژی، یک فرایند کاتابولیک داخل سلولی با واسطه لیزوزوم است که در تخریب سلول‌های آسیب دیده نقش دارد. میتوفاژی نیز نوعی اتوفاژی انتخابی است که در آن میتوکندری آسیب دیده جهت حفظ اعمال مناسب سلولی و هموستاز سلول‌ها، برداشت می‌شود. میتوفاژی، ROS اضافی داخل سلولی را پاک می‌کند و منابع ROS را بلاک می‌نماید که در کنترل درد نوروپاتییک مهم است. این فعالیت سلولی معمولاً در شرایط نرمال، پایین بوده اما می‌تواند با تحریکات استرسی مانند

1. a ligand-gated ion channel activated by ATP

2. Zhao

3. effector

حفظ نورونها از آسیب تروماتیک، کاهش آپوپتوز در بافت اطراف تروما، مهار بیان سایتوکاین‌های التهابی و در نهایت بهبود عملکرد عصبی شناختی در رت‌ها گردید. این اثرات احتمالاً با مهار مسیر سیگنالینگ TLR4/ NF-κB مرتبط هستند [۴۸].

### تغییر فنوتیپ ماکروفاژها از M1 به M2

ماکروفاژهای با فنوتیپ M1 سطح بالایی از متابولیت‌های اکسیداتیو (مانند نیتریک اکساید و سوپراکسید) و سایتوکاین‌های پیش‌التهابی را تولید می‌کنند که برای دفاع میزبان و کشتن سلول‌های توموری ضروری هستند. فنوتیپ M1 تولید کننده سایتوکاین‌های پیش‌التهابی و متابولیت‌های اکسیداتیو در محل آسیب و بافت‌های اطراف آن نیز است، اما ماکروفاژهای M2 آنژیوژنز و بازسازی ماتریکس را ارتقاء می‌بخشند و ایمنی تخریبی را سرکوب می‌نمایند. افزایش تعداد ماکروفاژهای تیپ M2 می‌تواند بهبود عملکردی بعد از SCI را ارتقا بخشد. TNF-α و INF-γ، مؤثرترین سایتوکاین‌ها برای ایجاد فنوتیپ M1، و IL-4 و IL-13 مهمترین عامل برای ایجاد فنوتیپ M2 هستند [۴۹]. درمان HBO در یک مدل آزمایشگاهی از آسیب نخاعی موجب: ۱) افزایش فنوتیپ M2 و پیشگیری از ایجاد فنوتیپ M1؛ ۲) کاهش در INF-γ و TNF-α و افزایش در IL-4 و IL-13؛ و ۳) افزایش رشد اکسونی و میلین عصب و بهبود عملکرد حرکتی حیوان شد. بنابراین درمان با HBO، محیط التهابی را با تغییر فنوتیپ ماکروفاژها از M1 به M2، تعدیل می‌نماید. این نتایج شاید بتواند از کاربرد کلینیکی HBO حمایت نماید [۴۹].

### MMP9/2<sup>۳</sup>

بعد از آسیب به سیستم عصبی مرکزی، MMP-2 و MMP-9، اتصالات محکم مویرگها، غشای پایه و سد خونی مغزی را به وسیله پروتئولیز تخریب می‌نمایند، که به دنبال آن ادم وازوژنیک در سیستم عصبی مرکزی ایجاد می‌شود. نشان

HBO، درد نوروپاتییک را تسکین داده و تولید فاکتور نکروز توموری آلفا (TNF-α) را مهار نمود [۴۴]. در سال ۲۰۱۷ گزارشی از مهار فعال شدن میکروگلیاها و تولید سایتوکاین‌های التهابی از طریق مهار بیان کیندیلین-۱ در بررسی اثرات HBO بر درد نوروپاتییک ارائه شد [۴۵]. بنابراین کیندیلین-۱ نیز یک پروتئین هدف کلیدی در درمان HBO بر درد نوروپاتییک است [۴۵].

### TLR<sup>۱</sup> و مسیر سیگنالینگ TLR/ NF-κB

TLRها، خانواده‌ای از مولکول‌های انتقالی هستند که نقشی مهم در ایمنی ذاتی و پاسخ‌های التهابی از طریق سیگنالینگ فاکتور هسته‌ای NF-κB، دارند. TLR2 با التهاب ناشی از آسیب به طناب نخاعی، مرتبط بوده و NF-κB نیز موجب فعال شدن رونویسی از ژنهای هدف شامل سایتوکاین‌های پیش‌التهابی مانند IL-1β و TNF-α می‌شود [۴۶]. TLRها در دامنه وسیعی از سلولها بیان می‌شوند و در پاسخ‌های التهابی سیستمیک و القاء سمیت سلولی در برابر تومورها نیز نقش دارند. TLR-4، لیپوپروتئین‌ها و پروتئین‌های زیادی را تشخیص داده و آزادسازی سایتوکاین‌های پیش‌التهابی را تنظیم می‌نماید. بنابراین مهار مسیر سیگنالینگ TLR-4 با اثرات ضدالتهابی و اثرات حفاظت عصبی مرتبط است [۴۷]. نتایج مطالعه تان<sup>۲</sup> و همکاران نشان داد درمان HBO به دنبال آسیب نخاعی، اثر حفاظتی و بهبود عملکرد حرکتی را با تخفیف التهاب و آسیب بافتی ایجاد می‌نماید. این اثرات از طریق مهار مسیر سیگنالینگ TLR2/ NF-κB و سرکوب متعاقب در سطح سایتوکاین‌های پیش‌التهابی، ایجاد می‌شود [۴۶].

رستور TLR4، نقش مهمی در آسیب ایسکمی مغزی، خونریزی مغزی، آسیب به طناب نخاعی و دیگر آسیب‌های حاد سیستم عصبی مرکزی دارد. در مطالعه مینگ و همکاران، به کارگیری HBO در آسیب ثانویه مغزی بعد از تروما موجب

1. Toll-Like Receptor  
2. Tan

3. Matrix metalloproteinase



بیان فاکتورهای تروفیک عصبی<sup>۱</sup> انجام می‌گیرد که به نظر می‌رسد با فعالیت آستروسیت‌ها مرتبط باشد [۵].

بررسی‌ها نشان داد درمان با HBO بعد از TBI، موجب کاهش حجم ضایعه و ادم مغزی، بهبود عملکرد شناختی و حرکتی، مهار آپوپتوز (کاهش نسبت کاسپاز ۳ به پیش کاسپاز ۳ و بیان BAX و نیز افزایش بیان Bcl-2)، کاهش التهاب (کاهش بیان IL-1 $\beta$  و IL-6، پروتئین التهابی ماکروفاژ-۲ و پروتئین کموتاکتانت منوسیت و فعالیت ماتریکس متالوپروتئیناز-۲)، می‌شود. درمان با HBO همچنین موجب بهبود سد خونی مغزی، افزایش در بیان پروتئین‌های اتصالات محکم گردید. به نظر می‌رسد اینترلوکین ۱۰، نقش مهمی در این حفاظت عصبی داشته باشد [۵۲]. مطالعه ونگ<sup>۲</sup> و همکاران نیز نشان داد HBO تجویز شده بلافاصله بعد از آسیب نخاعی، بهبودی را در رت‌ها به وسیله کاهش بیان ژنهای مرتبط با ادم، کاهش آپوپتوز و کوتاه کردن زمان تأخیر و افزایش دادن دامنه پتانسیل‌های برانگیخته و بهبودی در عملکرد پای عقب حیوان، ارتقاء بخشید [۵۳].

نتایج مطالعه یانگ<sup>۳</sup> و همکاران نشان داد درمان با اکسیژن پرفشار، آپوپتوز سلولی را در هیپوکامپ رت مهار نموده و اعمال فیزیولوژی آنها را بهبود بخشید. اثرات مشاهده شده در گروه زود درمان با اکسیژن هائپر بار نسبت به گروه درمان تأخیری با اکسیژن پرفشار بهتر بود و گروه درمان ترکیبی زود هنگام و تأخیری، بهترین اثرات را در بین تمام گروه‌ها داشتند. بنابراین محققین، درمان ترکیبی اکسیژن پرفشار زود هنگام و تأخیری را بعد از TBI پیشنهاد نمودند و معتقدند مدت مواجهه با HBO می‌بایست طولانی باشد. این روش می‌تواند یک دیدگاه ایده‌آل جدید درمانی برای درمان کلینیکی TBI باشد [۲۲]. چنانچه جیانگ<sup>۴</sup> و همکاران نیز گزارش نمودند از آنجایی که اثر یک درمان HBO در حدود ۱۲ ساعت به طول می‌انجامد، بهتر

داده شد درمان با HBO از طریق کاهش آپوپتوز سلولهای عصبی و کاهش بیان ژن و پروتئین MMP9/2، نقشی حفاظتی در مدل آزمایشگاهی آسیب نخاعی دارد [۵۰].

### نوروزنزیس

در مطالعه‌ای نشان داده شد بهبودی در عملکرد حرکتی، یادگیری فضایی و حافظه به دنبال ایسکمی مغزی، با به کارگیری درمانهای تأخیری و متعدد HBO (شروع در ۷ روز بعد از انسداد شریان مغزی میانی)، ایجاد شده و به نظر می‌رسد این اثر با نوروزنزیس از طریق مسیر سیگنالینگ ROS/HIF-1 $\alpha$ , $\beta$ /  $\beta$ -catenin به وجود آمده باشد [۵۱].

### تعدیل در مسیر آپوپتوز

مکانیسم‌های مختلفی آپوپتوز سلولهای عصبی بعد از قطع عصب را توجیه می‌نمایند که شامل اکسیتو توکسیسیته (سمیت ناشی از تحریک بیش از حد)، نقص در حمایت نوروتروفیک، محصولات التهابی نوروتوکسیک و تغییر در هوموستاز سلولی، هستند. بنابراین تصور می‌شود استفاده از پاک‌کننده‌های رادیکال‌های آزاد، عوامل ضد التهابی و فاکتورهای رشد عصبی ممکن است حفاظت در برابر آپوپتوز عصبی بعد از قطع عصب محیطی را موجب شوند [۱۷]. شمس و همکاران اثرات مفید درمان HBO در حفظ سلول عصبی بعد از قطع عصب سیاتیک را نشان دادند [۱۷] و گزارش نمودند درمان با HBO بقاء عصب را از طریق کاهش آپوپتوز (افزایش بیان S100 $\beta$  به عنوان مهارگر آپوپتوز)، التهاب (کاهش بیان COX-2) و پراکسیداسیون لیپیدی، و همچنین از طریق بهبود وضعیت آنتی‌اکسیدانها بعد از قطع عصب، ارتقاء می‌بخشد [۱۷]. اخیراً در پژوهشی گزارش شده چند جلسه درمان با HBO موجب تضعیف آپوپتوز عصبی از طریق کاهش بیان c-fos/c-jun و تعدیل در نسبت Bcl-2/Bax و کاهش فعالیت پروتئین آپوپتوز کاسپاز ۳، به دنبال TBI می‌شود. این اثرات تا حدی با افزایش

1. Neural Trophic Factors

2. Wang

3. Yang

4. Jiang

شاخ خلفی نخاع حفظ نمود و موجب کاهش تشکیل سیناپس‌های غیرطبیعی و کاهش بیان سطح nNOS و iNOS در طناب نخاعی شد. بنابراین تغییر در سطح و بیان nNOS و iNOS، ممکن است یکی از مکانیسم‌های احتمالی درمان با HBO در تسکین درد باشد [۲]. گزارشی هم از بهبود هایپرآلژیا توسط درمان HBO با احتمال فعال شدن مسیر سیگنالینگ NO-cGMP-PKG، وجود دارد [۵۷].

### مسیر رسپتورهای اپیوئیدی

هیمن<sup>۲</sup> و همکاران بیان نمودند اثر تسکین درد درمان با HBO احتمالاً با آزادسازی عصبی داینورفین و فعال شدن رسپتورهای اپیوئیدی مو $\mu$  و کاپا K در طناب نخاعی مرتبط است [۵۸]. HBO، سیستم تعدیل درد با واسطه اپیوئیدها را در CNS فعال می‌کند و سرکوب التهاب، می‌تواند از مکانیسم‌های تسکین درد توسط این روش درمانی باشد [۵۹، ۶۰]. در پژوهش دیگری HBO، آلودینیای ناشی از له شدگی عصب سیاتیک را تسکین داده و اثر ضد دردی آن از طریق رسپتورهای اپیوئیدی گزارش شده است. درمان با HBO ممکن است منجر به فعال شدن رسپتورهای اپیوئیدی مرکزی و تعدیل درد شود. بنابراین HBO ممکن است یک مسیر تعدیل درد مرکزی را نیز فعال نماید [۶۱].

### مسیر مربوط به آنژیوژنز

آنژیوژنز، جوانه زدن عروق خونی جدید از ساختارهای عروقی قبلی است که نقشی حیاتی در احیای عصب بعد از ایجاد آسیب دارد. تکثیر سلولهای اندوتلیال و رشد عروق خونی، عرضه اکسیژن و مواد غذایی به بافت متأثر از ایسکمی را افزایش داده و نورژنیز و سیناپتوژنیز را تسهیل می‌نماید که به نوبه خود ریکاوری عملکردی را بهبود می‌بخشد [۶۲]. کاهش آسیب مغزی و بهبود عملکرد عصبی شناختی بعد از ایسکمی مغزی موضعی به دنبال پیش‌شرطی‌سازی با HBO، تا

است چند درمان HBO به منظور طولانی شدن دوره پاسخ تجویز شود [۵۴].

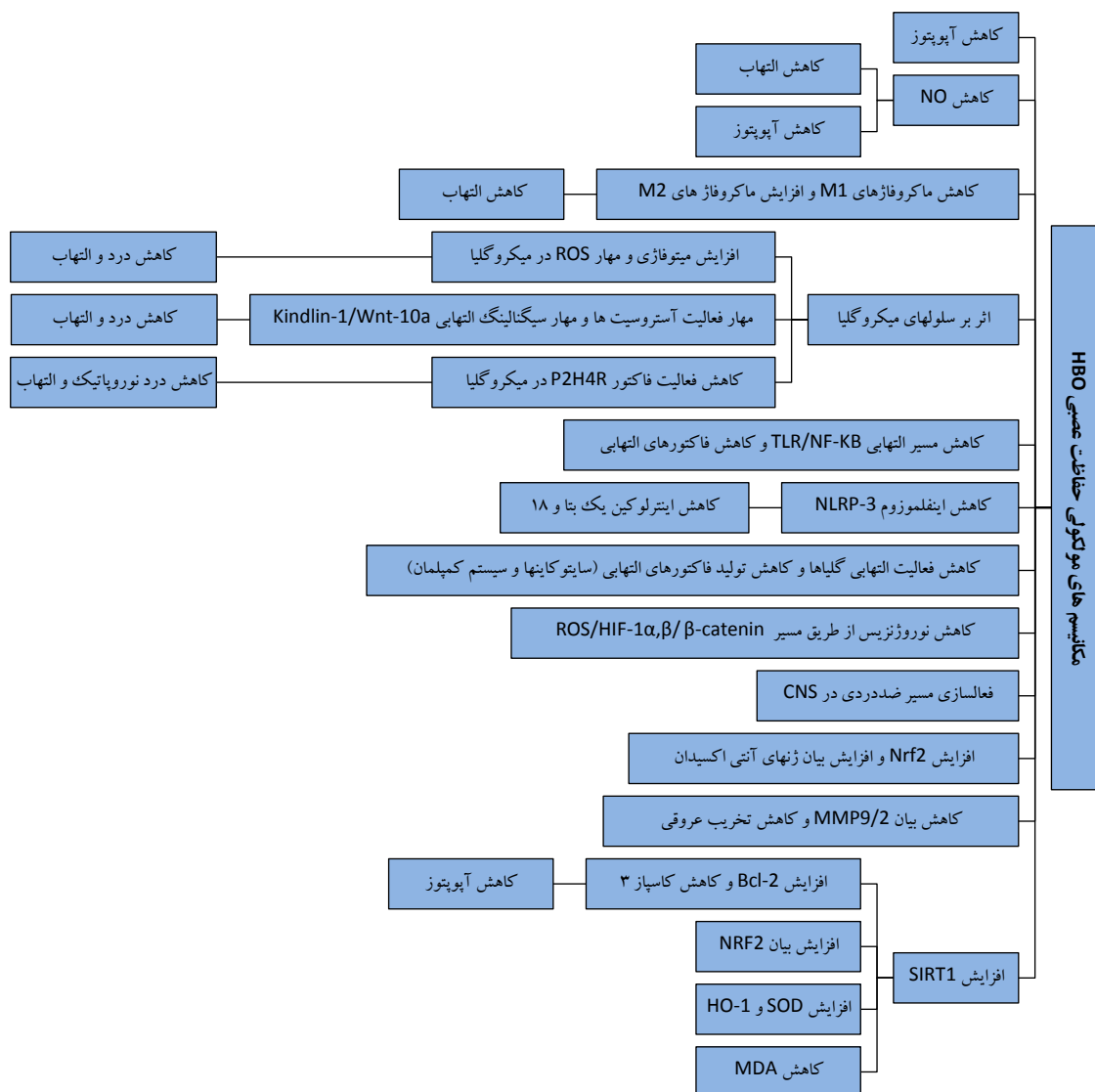
### مسیر نیتریک‌اکساید (NO) و تغییر در میزان بیان nNOS و iNOS

NO، مولکول سیگنالینگ مهم در فرایندهای فیزیولوژیک و پاتولوژیک سلولی است. این مولکول از ال-آرژنین، اکسیژن و NADPH به وسیله آنزیم‌های NOS سنتز می‌شود و نیمه عمر کوتاهی دارد [۵۵]. تنظیم مسیر سیگنالینگ iNOS-NO بیان iNOS به وسیله HBO و کاهش متعاقب در تولید NO در طناب نخاعی، می‌تواند از مسیرهای حفاظت عصبی مؤثر توسط HBO در آسیب نخاعی باشد [۵۵]. ساخت مقادیر زیاد iNOS با تولید زیاد NO همراه خواهد بود. تولید وسیع NO به التهاب و ادم در طناب نخاعی و پیشرفت آسیب به نورونهای اطراف محل ضایعه، منجر می‌شود و عامل مهمی در پیشرفت آسیب و القاء تخریب والرین<sup>۱</sup> اکسونها و حتی آپوپتوز سلولهای دور از محل آسیب است. بنابراین کنترل یا کاهش تولید NO از آسیب عصبی پیشگیری می‌نماید [۴۴، ۵۵].

NOS، نقش مهم در درد التهابی نیز دارد. تصور می‌شود در درد نوروپاتیک، نورونهای آوران در طناب نخاعی، گلوتامات آزاد نموده و موجب فعال شدن رسپتورهای NMDA، ورود کلسیم و فعال شدن NOS می‌شوند. NO سنتز شده به وسیله NOS، به داخل غشای پیش‌سیناپسی نفوذ نموده و از طریق غشای سلولی پراکنده شده و آزادسازی بیشتر گلوتامات و افزایش درد را موجب می‌شود [۵۶]. در پژوهش انجام شده در سال ۲۰۱۸ [۲]، به کارگیری ATA ۲/۵ اکسیژن پرفشار برای ۵ روز متوالی در شرایط آزمایشگاهی آسیب تنگی مزمن عصب سیاتیک، توانست به طور مؤثری هایپرآلژیا و درد نوروپاتیک را تسکین بخشد. درمان با HBO موجب حفظ ثبات غشای سلولی، کاهش آسیب به غشای سلولی و تورم موضعی غشای هسته‌ای می‌شود. این روش درمانی، ساختارهای عصبی را در

2. Heeman

1. Wallerian



شکل ۱- مکانیسم های سلولی محافظت عصبی HBO

HBO در آسیب های عصبی را ارائه نموده اند، اما به دلیل اینکه هیچ توافقی بر روی تعداد جلسات، زمان شروع و مدت زمان تجویز HBO وجود ندارد و مکانیسم های درمانی HBO به طور کامل مشخص نشده اند، این موضوع می تواند مانعی جهت استفاده از HBO در کلینیک گردد. بنابراین لازم است مطالعات آینده بر روی تعیین دقیقتر مکانیسم های مسئول، مدت زمان درمان و میزان تجویز HBO و تعیین وسعتی که مواجهه مکرر با HBO می تواند در بیماران انسانی دچار آسیب عصبی مفید باشد، متمرکز گردد. بررسی نتایج مطالعاتی که تاکنون در خصوص شناخت اثرات درمانی HBO صورت گرفته نشان داده اند که اثرات درمانی احتمالی این روش را می توان در چهار

حدی به وسیله افزایش در تراکم عروق کوچک در حاشیه آسیب است که ممکن است ناشی از افزایش Ang-2 (آنژیوژنین، یک پروتئین کلیدی در آنژیوژنز) باشد. این مشاهدات می تواند بیانگر نقش آنژیوژنز در حفاظت عصبی القاء شده در پیش شرطی سازی با HBO باشد [۶۲]. در این مطالعه همچنین بیان پروتئین HIF-1α به طور معنی داری در گروه پیش درمانی با اکسیژن پرفشار، ۴۸ ساعت پس از آسیب سکنه مغزی افزایش یافت. HIF-1α به عنوان یک فاکتور رونویسی، مسئول سازش ارگانیزم با شرایط هایپوکسیک است [۶۲].

## نتیجه گیری

بسیاری از مطالعات آزمایشگاهی نتایج خوبی از درمان با

پژوهش حاضر وجود ندارد.

### سهم نویسندگان

میترا یوسف پور، جستجوی مقالات در داده پایگاههای معتبر علمی و جمع‌آوری مقالات مناسب و نیز ویرایش نهایی پیش‌نویس مقاله را بر عهده داشته است. زهرا جهان‌بخش، پیش‌نویس مقاله را نگارش نموده است. محمود مؤمن‌زاده، ایده مقاله مروری را ارائه نموده و در جمع‌آوری مقالات مناسب از داده پایگاههای علمی یاری رسانده است. عباس نورمحمدی، فرانس‌گذاری و نیز ویرایش اولیه پیش‌نویس مقاله را بر عهده داشته است.

### منابع مالی

هیچ گونه هزینه و منابع مالی در تحقیق مروری حاضر وجود نداشته است.

دسته کلی تقسیم نمود: ۱) کاهش التهاب؛ ۲) کاهش آپوپتوز؛ ۳) کاهش تخریب عروقی و افزایش آنژیوژنز؛ و ۴) فعالسازی مسیر ضد درد در CNS. مکانیسم‌های احتمالی برای ایجاد این اثرات درمانی در شکل ۱ نشان داده شده است. از آنجایی که تقریباً تمامی نقایض عصبی ایجاد شده به دنبال آسیب سیستم‌های عصبی احتمالاً ناشی از التهاب و مرگ سلولی هستند و با توجه به اثرات درمانی شناخته شده HBO، به نظر می‌رسد روش درمان با اکسیژن پرفشار می‌تواند به عنوان یک روش مؤثر در درمان آسیب‌های عصبی معرفی گردد.

### تشکر و قدردانی

نویسندگان مقاله، از کلیه افرادی که در انجام پژوهش حاضر، همکاری و راهنمایی داشته‌اند نهایت سپاس و قدردانی را به عمل می‌آورند.

### تعارض در منافع

نویسنده اعلام می‌دارد که هیچ گونه تعارض در منافی در

### References

1. Yu J, Yu Q, Liu Y, Zhang R, Xue L. Hydrogen gas alleviates oxygen toxicity by reducing hydroxyl radical levels in PC12 cells. *PLoS One*. 2017; 12(3):e0173645. doi:10.1371/journal.pone.0173645
2. Ding Y, Yao P, Hong T, Han Z, Zhao B, Chen W, et al. Early hyperbaric oxygen effects on neuropathic pain and nitric oxide synthase isoforms in CCI rats. *Oncotarget*. 2018; 9(7):7513-7521. doi:10.18632/oncotarget.23867
3. Yang Y, Zhang YG, Lin GA, Xie HQ, Pan HT, Huang BQ, et al. The effects of different hyperbaric oxygen manipulations in rats after traumatic brain injury. *Neuroscience letters*. 2014; 563:38-43. doi:10.1016/j.neulet.2014.01.002
4. Edwards ML. Hyperbaric oxygen therapy. Part 2: application in disease. *The Journal of Veterinary Emergency and Critical Care (JVECC)*. 2010; 20(3):289-297. doi:10.1111/j.1476-4431.2010.00535\_1.x
5. Xing P, Ma K, Li L, Wang D, Hu G, Long W. The protection effect and mechanism of hyperbaric oxygen therapy in rat brain with traumatic injury. *Acta Cirúrgica Brasileira*. 2018; 33(4):341-353. doi:10.1590/s0102-86502018004000006
6. Cardenas DP, Muir ER, Huang S, Boley A, Lodge D, Duong TQ. Functional MRI during hyperbaric oxygen: effects of oxygen on neurovascular coupling and BOLD fMRI signals. *Neuroimage*. 2015; 119:382-389. doi:10.1016/j.neuroimage.2015.06.082
7. Rosario ER, Kaplan SE, Khonsari S, Vazquez G, Solanki N, Lane M, et al. The effect of hyperbaric oxygen therapy on functional impairments caused by ischemic stroke. *Neurology research international*. 2018; 2018:1-12. doi:10.1155/2018/3172679
8. Heyboer M, 3rd, Jennings S, Grant WD, Ojevwe C, Byrne J, Wojcik SM. Seizure incidence by treatment pressure in patients undergoing hyperbaric oxygen therapy. *The Undersea and Hyperbaric Medical Society (UHMS)*. 2014;41(5):379-385.
9. Ranjbar Naeeni A, Zarei S, Momeni M. Seizure as an adverse effect of hyperbaric oxygen therapy. *Ebnesina*. 2018; 20(2):68-70. [Persian]
10. Liu S, Shirachi DY, Quock RM. The acute antinociceptive effect of hyperbaric oxygen is not accompanied by an increase in markers of oxidative stress. *Life sciences*. 2014; 98(1):44-48. doi:10.1016/j.lfs.2013.12.207
11. Jokinen-Gordon H, Barry RC, Watson B, Covington DS. A retrospective analysis of adverse events in hyperbaric oxygen therapy (2012-2015): lessons learned from 1.5 million treatments. *Advances in skin and wound care*. 2017; 30(3):125-129. doi:10.1097/01.ASW.0000508712.86959.c9

12. Rockswold SB, Rockswold GL, Zaun DA, Zhang X, Cerra CE, Bergman TA, et al. A prospective, randomized clinical trial to compare the effect of hyperbaric to normobaric hyperoxia on cerebral metabolism, intracranial pressure, and oxygen toxicity in severe traumatic brain injury. *Journal of neurosurgery*. 2010; 112(5):1080-1094. doi:10.3171/2009.7.JNS09363
13. Yildiz S, Uzun G, Kiralp MZ. Hyperbaric oxygen therapy in chronic pain management. *Current pain and headache reports*. 2006; 10(2):95-100. doi:10.1007/s11916-006-0019-x
14. Huang L, Obenaus A. Hyperbaric oxygen therapy for traumatic brain injury. *Medical gas research*. 2011; 1(1):1-7. doi:10.1186/2045-9912-1-21
15. Lavrnja I, Parabucki A, Brkic P, Jovanovic T, Dacic S, Savic D, et al. Repetitive hyperbaric oxygenation attenuates reactive astrogliosis and suppresses expression of inflammatory mediators in the rat model of brain injury. *Mediators of inflammation*. 2015; 2015:1-17. doi:10.1155/2015/498405
16. Wang Y, Chen D, Chen G. Hyperbaric oxygen therapy applied research in traumatic brain injury: from mechanisms to clinical investigation. *Medical gas research*. 2014; 4:1-5. doi:10.1186/2045-9912-4-18
17. Shams Z, Khalatbary AR, Ahmadvand H, Zare Z, Kian K. Neuroprotective effects of hyperbaric oxygen (HBO) therapy on neuronal death induced by sciatic nerve transection in rat. *BMC neurology*. 2017;17(1):1-10. doi:10.1186/s12883-017-1004-1
18. Gamdzyk M, Malek M, Bratek E, Koks A, Kaminski K, Ziembowicz A, et al. Hyperbaric oxygen and hyperbaric air preconditioning induces ischemic tolerance to transient forebrain ischemia in the gerbil. *Brain research*. 2016; 1648:257-265. doi:10.1016/j.brainres.2016.07.025
19. Hall ED. Inhibition of lipid peroxidation in CNS trauma. *Journal of neurotrauma*. 1991; 8:S31-S40; discussion S1.
20. Sun Y, Liu D, Wang Q, Su P, Tang Q. Hyperbaric oxygen treatment of spinal cord injury in rat model. *BMC neurology*. 2017; 17(1):1-6. doi:10.1186/s12883-017-0909-z
21. Vargas MR, Johnson JA. The Nrf2-ARE cytoprotective pathway in astrocytes. *Expert reviews in molecular medicine*. 2009;11:e17. doi:10.1017/S1462399409001094
22. Shih AY, Johnson DA, Wong G, Kraft AD, Jiang L, Erb H, et al. Coordinate regulation of glutathione biosynthesis and release by Nrf2-expressing glia potently protects neurons from oxidative stress. *Journal of neuroscience*. 2003; 23(8):3394-3406. doi:10.1523/JNEUROSCI.23-08-03394.2003
23. Xue F, Huang J-w, Ding P-y, Zang H-g, Kou Z-j, Li T, et al. Nrf2/antioxidant defense pathway is involved in the neuroprotective effects of Sirt1 against focal cerebral ischemia in rats after hyperbaric oxygen preconditioning. *Behavioural brain research*. 2016; 309:1-8. doi:10.1016/j.bbr.2016.04.045
24. Hong-qiang H, Mang-qiao S, Fen X, Shan-shan L, Hui-juan C, Wu-gang H, et al. Sirt1 mediates improvement of isoflurane-induced memory impairment following hyperbaric oxygen preconditioning in middle-aged mice. *Physiology & behavior*. 2018; 195:1-8. doi:10.1016/j.physbeh.2018.07.017
25. Meng X-E, Zhang Y, Li N, Fan D-F, Yang C, Li H, et al. Hyperbaric oxygen alleviates secondary brain injury after trauma through inhibition of TLR4/NF- $\kappa$ B signaling pathway. *Medical science monitor*. 2016;22:284-288.
26. Xu J, Huang G, Zhang K, Sun J, Xu T, Li R, et al. Nrf2 activation in astrocytes contributes to spinal cord ischemic tolerance induced by hyperbaric oxygen preconditioning. *Journal of neurotrauma*. 2014; 31(15):1343-1353. doi:10.1089/neu.2013.3222
27. Gao J, Wang W-Y, Mao Y-W, Gräff J, Guan J-S, Pan L, et al. A novel pathway regulates memory and plasticity via SIRT1 and miR-134. *Nature*. 2010; 466(7310):1105-1109. doi:10.1038/nature09271
28. Kim D, Nguyen MD, Dobbin MM, Fischer A, Sananbenesi F, Rodgers JT, et al. SIRT1 deacetylase protects against neurodegeneration in models for Alzheimer's disease and amyotrophic lateral sclerosis. *The EMBO journal*. 2007; 26(13):3169-3179. doi:10.1038/sj.emboj.7601758
29. Yan W, Fang Z, Yang Q, Dong H, Lu Y, Lei C, et al. Sirt1 mediates hyperbaric oxygen preconditioning-induced ischemic tolerance in rat brain. *Journal of cerebral blood flow & metabolism*. 2013; 33(3):396-406. doi:10.1038/jcbfm.2012.179
30. Ding P, Ren D, He S, He M, Zhang G, Chen Y, et al. Sirt1 mediates improvement in cognitive defects induced by focal cerebral ischemia following hyperbaric oxygen preconditioning in rats. *Physiological research*. 2017; 66(6):1029-1039. doi:10.33549/physiolres.933544
31. Jia Y, Li Z, Cai W, Xiao D, Han S, Han F, et al. SIRT1 regulates inflammation response of macrophages in sepsis mediated by long noncoding RNA. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*. 2018; 1864(3):784-792. doi:10.1016/j.bbadis.2017.12.029
32. Rada P, Pardo V, Mobasher MA, García-Martínez I, Ruiz L, Gonzalez-Rodriguez A, et al. SIRT1 controls acetaminophen hepatotoxicity by modulating inflammation and oxidative stress. *Antioxidants & redox signaling*. 2018; 28(13):1187-1208. doi:10.1089/ars.2017.7373
33. Qian H, Li Q, Shi W. Hyperbaric oxygen alleviates the activation of NLRP-3-inflammasomes in traumatic brain injury. *Molecular medicine reports*. 2017; 16(4):3922-3928. doi:10.3892/mmr.2017.7079
34. Liu HD, Li W, Chen ZR, Hu YC, Zhang DD, Shen W, et al. Expression of the NLRP3 inflammasome in cerebral cortex after traumatic brain injury in a rat model. *Neurochemical research*. 2013; 38(10):2072-2083. doi:10.1007/s11064-013-1115-z
35. Lim SW, Sung KC, Shiue YL, Wang CC, Chio CC, Kuo JR. Hyperbaric oxygen effects on depression-like behavior and neuroinflammation in traumatic brain injury rats. *World neurosurgery*. 2017; 100:128-137. doi:10.1016/j.wneu.2016.12.118
36. Baratz-Goldstein R, Toussia-Cohen S, Elpaz A, Rubovitch V, Pick CG. Immediate and delayed hyperbaric oxygen therapy as a neuroprotective treatment for traumatic brain injury in mice. *Molecular and cellular neuroscience*. 2017; 83:74-82. doi:10.1016/j.mcn.2017.06.004
37. Lim SW, Wang CC, Wang YH, Chio CC, Niu KC, Kuo JR. Microglial activation induced by traumatic brain injury is suppressed by postinjury treatment with hyperbaric oxygen therapy. *Journal of surgical research*. 2013; 184(2):1076-1084. doi:10.1016/j.jss.2013.04.070

38. Yang L, Tang J, Chen Q, Jiang B, Zhang B, Tao Y, et al. Hyperbaric oxygen preconditioning attenuates neuroinflammation after intracerebral hemorrhage in rats by regulating microglia characteristics. *Brain research*. 2015; 1627:21-30. doi:10.1016/j.brainres.2015.08.011
39. Beggs S, Trang T, Salter MW. P2X4R+ microglia drive neuropathic pain. *Nature neuroscience*. 2012; 15(8):1068-1073. doi:10.1038/nn.3155
40. Zhao B-S, Song X-R, Hu P-Y, Meng L-X, Tan Y-H, She Y-J, et al. Hyperbaric oxygen treatment at various stages following chronic constriction injury produces different antinociceptive effects via regulation of P2X4R expression and apoptosis. *PloS one*. 2015; 10(3):e0120122. doi:10.1371/journal.pone.0120122
41. Han G, Liu K, Li L, Li X, Zhao P. Effects of hyperbaric oxygen therapy on neuropathic pain via mitophagy in microglia. *Molecular pain*. 2017; 13:1-10. doi:10.1177/1744806917710862
42. Zhao B, Pan Y, Xu H, Song X. Hyperbaric oxygen attenuates neuropathic pain and reverses inflammatory signaling likely via the Kindlin-1/Wnt-10a signaling pathway in the chronic pain injury model in rats. *The journal of headache and pain*. 2017; 18(1):1-8. doi:10.1186/s10194-016-0713-y
43. Zhao B-S, Meng L-X, Ding Y-Y, Cao Y-Y. Hyperbaric oxygen treatment produces an antinociceptive response phase and inhibits astrocyte activation and inflammatory response in a rat model of neuropathic pain. *Journal of molecular neuroscience*. 2014; 53(2):251-261. doi:10.1007/s12031-013-0213-3
44. Li F, Fang L, Huang S, Yang Z, Nandi J, Thomas S, et al. Hyperbaric oxygenation therapy alleviates chronic constrictive injury-induced neuropathic pain and reduces tumor necrosis factor- $\alpha$  production. *Anesthesia & analgesia*. 2011; 113(3):626-633. doi:10.1213/ANE.0b013e31821f9544
45. Zhao B, He E, Pan Y, Xu H, Song X. Kindlin-1 is a key protein in hyperbaric oxygen therapy for the treatment of neuropathic pain. *Molecular pain*. 2017; 13:1-10. doi:10.1177/1744806917730254
46. Wu Z-S, Lo J-J, Wu S-H, Wang C-Z, Chen R-F, Lee S-S, et al. Early hyperbaric oxygen treatment attenuates burn-induced neuroinflammation by inhibiting the galectin-3-dependent toll-like receptor-4 pathway in a rat model. *International journal of molecular sciences*. 2018; 19(8):1-16. doi:10.3390/ijms19082195
47. Tan J, Zhang F, Liang F, Wang Y, Li Z, Yang J, et al. Protective effects of hyperbaric oxygen treatment against spinal cord injury in rats via toll-like receptor 2/nuclear factor- $\kappa$ B signaling. *International journal of clinical and experimental pathology*. 2014;7(5):1911-1919.
48. Meng XE, Zhang Y, Li N, Fan DF, Yang C, Li H, et al. Hyperbaric oxygen alleviates secondary brain injury after trauma through inhibition of TLR4/NF- $\kappa$ B signaling pathway. *Medical science monitor*. 2016; 22:284-288. doi:10.12659/MSM.894148
49. Geng C-K, Cao H-H, Ying X, Zhang H-T, Yu H-L. The effects of hyperbaric oxygen on macrophage polarization after rat spinal cord injury. *Brain research*. 2015;1606:68-76. doi:10.1016/j.brainres.2015.01.029
50. Hou Y-N, Ding W-Y, Shen Y, Yang D-L, Wang L-F, Zhang P. Effect of hyperbaric oxygen on MMP9/2 expression and motor function in rats with spinal cord injury. *International journal of clinical and experimental medicine*. 2015; 8(9):14926-14934.
51. Hu Q, Liang X, Chen D, Chen Y, Doycheva D, Tang J, et al. Delayed hyperbaric oxygen therapy promotes neurogenesis through reactive oxygen species/hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$ / $\beta$ -catenin pathway in middle cerebral artery occlusion rats. *Stroke*. 2014; 45(6):1807-1814. doi:10.1161/STROKEAHA.114.005116
52. Chen X, Duan XS, Xu LJ, Zhao JJ, She ZF, Chen WW, et al. Interleukin-10 mediates the neuroprotection of hyperbaric oxygen therapy against traumatic brain injury in mice. *Neuroscience*. 2014; 266:235-243. doi:10.1016/j.neuroscience.2013.11.036
53. Wang Y, Zhang S, Luo M, Li Y. Hyperbaric oxygen therapy improves local microenvironment after spinal cord injury. *Neural regeneration research*. 2014; 9(24):2182-2188. doi:10.4103/1673-5374.147951
54. Wang GH, Zhang XG, Jiang ZL, Li X, Peng LL, Li YC, et al. Neuroprotective effects of hyperbaric oxygen treatment on traumatic brain injury in the rat. *Journal of neurotrauma*. 2010; 27(9):1733-1743. doi:10.1089/neu.2009.1175
55. Huang H, Xue L, Zhang X, Weng Q, Chen H, Gu J, et al. Hyperbaric oxygen therapy provides neuroprotection following spinal cord injury in a rat model. *International journal of clinical and experimental pathology*. 2013; 6(7):1337-1342.
56. Kawamata T, Omote K. Activation of spinal N-methyl-D-aspartate receptors stimulates a nitric oxide/cyclic guanosine 3', 5'-monophosphate/glutamate release cascade in nociceptive signaling. *Anesthesiology*. 1999; 91(5):1415-1424. doi:10.1097/0000542-199911000-00035
57. Ding Y, Yao P, Hong T, Han Z, Zhao B, Chen W. The NO-cGMP-PKG signal transduction pathway is involved in the analgesic effect of early hyperbaric oxygen treatment of neuropathic pain. *The journal of headache and pain*. 2017; 18(1):1-8. doi:10.1186/s10194-017-0760-z
58. Heeman JH, Zhang Y, Shirachi DY, Quock RM. Involvement of spinal cord opioid mechanisms in the acute antinociceptive effect of hyperbaric oxygen in mice. *Brain research*. 2013; 1540:42-47. doi:10.1016/j.brainres.2013.09.050
59. Wilson HD, Wilson JR, Fuchs PN. Hyperbaric oxygen treatment decreases inflammation and mechanical hypersensitivity in an animal model of inflammatory pain. *Brain research*. 2006; 1098(1):126-128. doi:10.1016/j.brainres.2006.04.088
60. Wilson HD, Toepfer VE, Senapati AK, Wilson JR, Fuchs PN. Hyperbaric oxygen treatment is comparable to acetylsalicylic acid treatment in an animal model of arthritis. *The journal of pain*. 2007; 8(12):924-930. doi:10.1016/j.jpain.2007.06.005
61. Gibbons CR, Liu S, Zhang Y, Sayre CL, Levitch BR, Moehlmann SB, et al. Involvement of brain opioid receptors in the anti-allodynic effect of hyperbaric oxygen in rats with sciatic nerve crush-induced neuropathic pain. *Brain research*. 2013; 1537:111-116. doi:10.1016/j.brainres.2013.08.050
62. Duan S, Shao G, Yu L, Ren C. Angiogenesis contributes to the neuroprotection induced by hyperbaric oxygen preconditioning against focal cerebral ischemia in rats. *International journal of neuroscience*. 2015; 125(8):625-634. doi:10.3109/00207454.2014.956101