

ARTYKUŁ POGŁĄDOWY / REVIEW PAPER

Otrzymano/Submitted: 10.07.2024 • Zaakceptowano/Accepted: 04.09.2024

© Akademia Medycyny

Tlen – gaz życiodajny czy zabójca? Zastosowania tlenu w medycynie

Oxygen – a life-giving gas or a killer? The use of oxygen in medicine

**Olivia Pelczar¹, Iga Bernacka¹, Julia Bielawska¹,
Agata Jakubowska¹, Wojciech Karpiński¹,
Małgorzata Grześkowiak²**

¹ Studenci Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

² Zakład Dydaktyki Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu



Streszczenie

Tlen jest pierwiastkiem kluczowym dla życia na Ziemi. Pierwsze organizmy były beztlenowe, ale dopiero oddychanie tlenowe umożliwiło wydajniejszą produkcję energii i powstanie oraz rozwój bardziej złożonych gatunków. Metabolizm tlenu prowadzi do powstania reaktywnych form tlenu, które mimo pełnienia roli fizjologicznej jako przekaźników sygnałów oraz stanowienia pierwszej linii obrony organizmu przeciwko drobnoustrojom w mechanizmie wybuchu tlenowego, są przyczyną wielu patologii i chorób, jak starzenie, nowotwory, miażdżycy, choroby neurodegeneracyjne. Pacjenci doświadczają niedotlenienia o różnym stopniu nasilenia i albo mają zachowaną zdolność samodzielnego oddychania, albo wymagają oddechu zastępczego. W oparciu o stan danego pacjenta zostaje podjęta decyzja o zastosowaniu odpowiedniej metody tlenoterapii czynnej lub biernej. Tlen ma różnorodne zastosowania lecznicze w medycynie np. w przypadku zatrucia tlenkiem węgla, leczenia nowotworów i ran, gdzie najczęściej używa się komory hiperbarycznej. Innym rodzajem tlenoterapii jest tlenoterapia normobaryczna, którą wykorzystuje się w leczeniu udarów. Negatywne skutki terapii tlenowej mają związek z hiperoksją, która doprowadza do dysfunkcji wielu narządów, szczególnie płuc, mózgu. *Anestezjologia i Ratownictwo 2024; 18: 203-213. doi:10.53139/AIR.20241819*

Słowa kluczowe: tlen, hipoksja, hiperoksja, komora hiperbaryczna, reaktywne formy tlenu

Abstract

Oxygen is a key element for life on Earth. The first organisms were anaerobic, but it was only aerobic respiration that allowed for more efficient energy production and the emergence and development of more complex species. Oxygen metabolism leads to the formation of reactive oxygen species, which, despite their physiological role as signal transmitters and the first line of defense against microorganisms in the oxygen burst mechanism, are the cause of many pathologies and diseases such as aging, cancer, atherosclerosis, and neurodegenerative diseases. Patients experience varying degrees of hypoxia and may either retain the ability to breathe independently or require mechanical ventilation. Based on the patient's condition, a decision is made on the appropriate method of active or passive oxygen therapy. Oxygen has diverse therapeutic applications in medicine for conditions such as carbon monoxide poisoning, cancer, and wounds, where hyperbaric chambers are most commonly used. Another type of oxygen therapy is normobaric oxygen therapy, which is used in the treatment of strokes. The negative effects of

oxygen therapy are related to hyperoxia, which leads to dysfunction of multiple organs, particularly the lungs and brain. *Anestezjologia i Ratownictwo 2024; 18: 203-213. doi:10.53139/AIR.20241819*

Keywords: oxygen, hypoxia, hyperoxia, hyperbaric chamber, reactive oxygen species

Wstęp

Życie na Ziemi nieodłącznie wiąże się z występowaniem tlenu. Jest on niezbędny dla wszystkich obligatoryjnych tlenowców, w tym dla człowieka. Mimo że brak tlenu nieuchronnie kończy się śmiercią, jego obecność również może do niej doprowadzić. Dążenie do zrozumienia mechanizmów wpływu tlenu na organizm pozwoliło na wykorzystanie go w medycynie.

Występowanie tlenu na Ziemi

Tlen to bezbarwny, bezwonny i pozbawiony smaku pierwiastek chemiczny występujący na Ziemi w postaci gazowej. Jest to pierwiastek o największym rozpowszechnieniu zarówno w atmosferze, hydrosferze jak i głęboko w skorupie ziemskiej; średnia zawartość tlenu we wszystkich warstwach Ziemi przekracza 50% [1]. W przyrodzie, tlen występuje jako jeden z sześciu pierwiastków biogennych. Cała biomasa na Ziemi w większości składa się z tlenu w formie związanej z innymi pierwiastkami, z którymi łatwo reaguje. Stąd angielska nazwa tlenu pochodzi z greckiego oksy (kwaśny), i gennao (rodzę).

Reaktywność tlenu wynika z budowy jego ostatniej powłoki, zwanej powłoką walencyjną, na której poruszają się elektrony walencyjne. Tlen posiada 6 elektronów walencyjnych, z tego względu, tlen w stanie wolnym nie występuje w formie atomowej – atomy tlenu będą dążyły do utworzenia form dwu- lub trójcząsteczkowych, w celu utworzenia stanu o najniższej energii [3].

Tlen cząsteczkowy O₂, może występować w dwóch stanach: singletowej i trypletowej. Forma singletowa, O₂:O lub ¹O₂, to forma, w której cząsteczka tlenu nie posiada niesparowanych elektronów. Co ciekawe, nie jest to forma podstawowa tlenu cząsteczkowego – jest to forma wzbudzona [2]. Wśród innych form odznacza się wysoką reaktywnością w stosunku do materii organicznej. Z tego powodu jest wykorzystywana przez układ odpornościowy do neutralizacji zagrożeń pochodzenia organicznego. W procesie wybuchu tlenowego, komórka układu

immunologicznego wpuszcza do fagosomu tlen singletowy, który pod wpływem błonowej oksydazy NADPH, dysmutazy ponadtlenkowej i mieloperoksydazy przekształcony zostaje do kwasu podchlorawego, niszczącego patogen [3].

Posiadająca niższą energię forma trypletowa, oznaczana jako •O:O• lub ³O₂, jest to forma zawierająca 2 niesparowane elektrony. Wzbudzenie tej cząsteczki poprzez pochłonięcie kwantu energii świetlnej lub przekazanie jej przez wzbudzone barwniki np. chlorofil powoduje powstanie tlenu singletowego [2]. To właśnie tlen trypletowy ulegając niepełnej redukcji podczas reakcji, czyli w wyniku redukcji otrzymuje mniej niż 4 elektrony, tworzy inne niż tlen trypletowy reaktywne formy tlenu (RFT).

Tlen występuje również w formie trójatomowej, nazwanej ozonem od greckiego słowa ὄζον (ozo) od jego charakterystycznego zapachu. Tlen w formie ozonu staje się gazem trującym dla ludzkiego organizmu; objawy ekspozycji na ozon to między innymi podrażnienie dróg oddechowych, zmniejszenie pojemności czynnościowej płuc oraz bliznowacenie mięszu płucnego. W przyrodzie, ozon nie występuje w dolnych warstwach atmosfery, natomiast jego stężenie wzrasta na wysokości między 10 a 45 kilometrem n.p.m., gdzie tworzy powłokę, która silnie pochłania promieniowanie ultrafioletowe, pod wpływem którego rozpada się do formy dwucząsteczkowej. Proces ten chroni organizmy na Ziemi przed szkodliwym promieniowaniem ultrafioletowym. Ozon może powstawać podczas wyładowań elektrycznych z tlenu dwucząsteczkowego, uzupełniając tym samym pulę potrzebną do utrzymania warstwy ozonowej [1].

Rola tlenu w ewolucji życia na Ziemi

Najwcześniejsze formy życia, przede wszystkim bakterie, pojawiły się na Ziemi około 3,7 miliarda lat temu [4]. Żyjąc w warunkach względnie beztlenowych, wykształciły one systemy metabolizmu energetycznego oparte na fotosyntezie anoksygenicznej, która wykorzystywała wodór lub siarkę jako donory elektronów [5]. Mający miejsce 2,5-2,2 miliarda lat

temu pierwszy nagły wzrost stężenia tlenu, nazywany Katastrofą Tlenową, spowodował wzrost poziomu tlenu w atmosferze do maksymalnie 2% [4]. Był on powiązany z pojawieniem się zdolnych do fotosyntezy tlenowej sinic, które wykorzystywały wodę jako donor elektronów [6]. Pojawienie się tlenu w atmosferze umożliwiło pierwotnym organizmom wydajniejszą produkcję adenozyntrifosforanu (ATP), podstawowego komórkowego nośnika energii. Hydroliza końcowej grupy fosforanowej ATP powoduje powstanie ADP i uwolnienie energii swobodnej, niezbędnej do wykonywania przez komórkę pracy chemicznej, transportowej i mechanicznej. Oddychanie tlenowe dostarcza 16-18 razy więcej ATP w porównaniu z oddychaniem beztlenowym, umożliwiając zachodzenie około 1000 razy więcej reakcji i powstawanie wielu nowych metabolitów [4].

Wzrost efektywności metabolicznej powiązany jest z ewolucyjnym zwiększeniem złożoności organizmów, która mierzona jest na podstawie liczby rodzajów komórek. Organizmy eukariotyczne posiadające powyżej 2-3 typów komórek pojawiły się około 2 miliardy lat temu (około 0,3 miliarda lat po wystąpieniu Katastrofy Tlenowej). Związek z tlenem miał prawdopodobnie także drugi istotny wzrost rodzajów komórek (do co najmniej 50), który był poprzedzony wykształceniem plastydów, umożliwiając eukariotom produkcję własnego tlenu [7]. Eksplozja kambryjska, czyli okres nagłego wzrostu radiacji ewolucyjnej (około 540 milionów lat temu) również spowodowana była prawdopodobnie dalszym wzrostem poziomu tlenu i zmianą składu wody morskiej [8].

Wpływ tlenu na ewolucję organizmów można zaobserwować także pod koniec ery paleozoicznej, podczas której stężenie tlenu w atmosferze osiągnęło nawet 35%. Uważa się, że pełnił on kluczową rolę w pojawieniu się gigantyzmu wśród owadów, które potrafiły być nawet 10-krotnie większe od insektów żyjących obecnie [9]. Wyginięcie tych gatunków wydaje się wiązać ze spadkiem stężenia tlenu na przełomie permu i triasu (260-245 milionów lat temu) [10]. Stopniowy wzrost stężenia tlenu z 10% do 21% w ciągu ostatnich 205 milionów lat korelował również z ewolucją kręgowców. Wykazano ścisły związek między rosnącym stężeniem tlenu atmosferycznego, a pojawieniem się ich kluczowych ewolucyjnie cech, takich jak stałocieplność, tworzenie łożyska oraz wielkość ciała, które ostatecznie umożliwiły powstanie i dywersyfikację ssaków łożyskowych [11].

Reaktywne formy tlenu

Oddychanie tlenowe wiąże się z produkcją reaktywnych form tlenu (RFT), wyjątkowo reaktywnych cząsteczek zawierających tlen, powstających podczas fizjologicznych procesów redoks, np. podczas niepełnej redukcji tlenu w ostatnim etapie łańcucha oddechowego. [15,21]. Przykłady reaktywnych form tlenu zostały przedstawione w tabeli I.

Tabela I. Przykłady reaktywnych form tlenu [16]

Table I. Examples of reactive oxygen species [16]

O ₂ ⁻	anion ponadtlenkowy*
O ₂ ²⁻	anionorodnik ponadtlenkowy*
H ₂ O ₂	nadtlenek wodoru*
OH [•]	rodnik hydroksylowy*
O ₃	ozon
HOCl	kwask podchlorawy
ROO [•]	rodnik peroksydowy
RO [•]	rodnik
NO [•]	rodnik tlenku azotu (II) (reaktywna forma azotu)
1O ₂	tlen singletowy

* - RFT według wąskiej definicji, powstające z niepełnej redukcji tlenu cząsteczkowego (O₂); R – grupa alkilowa

Fizjologiczna rola reaktywnych form tlenu

RFT mogą potencjalnie uszkadzać białka, lipidy czy DNA, jednak w niskim, regulowanym stężeniu pełnią w organizmie wiele istotnych fizjologicznych funkcji [12]. Stanowią one jedną z pierwszych linii obrony przeciwko drobnoustrojom chorobotwórczym w mechanizmie wybuchu tlenowego. Jest to proces występujący w aktywowanych fagocytach polegający na zwiększonym zużyciu tlenu i uwolnieniu dużej ilości RFT w celu zabicia pochłoniętych przez komórkę bakterii. Kluczowy enzym wybuchu tlenowego, oksydaza dinukleotydu nikotynoamidoadeninowego (oksydaza NADPH), generuje anion ponadtlenkowy, który następnie może być przekształcony do nadtlenku wodoru przez dysmutazę ponadtlenkową. Nadtlenek wodoru wraz z chlorem są następnie wykorzystywane przez enzym mieloperoksydazę do wytworzenia wysoce toksycznego związku, kwasu podchlorawego [13]. Ważną rolę RFT w funkcjonowaniu układu odpornościowego uwidacznia przewlekła choroba ziarniniakowa (CGD), która jest spowodowana brakiem

funkcjonalnego kompleksu oksydazy NADPH i prowadzi do niedoboru odporności charakteryzującego się nawracającymi infekcjami takimi jak zapalenie płuc, ropnie czy zapalenie kości i szpiku [12]. RFT pełnią również istotną rolę w sygnalizacji komórkowej oraz w regulacji apoptozy. Podczas gdy niskie stężenia RFT aktywują szlaki sygnałowe warunkujące przeżycie komórek, ich wysokie stężenia prowadzą do apoptozy na szlaku receptorów śmierci, mitochondrium oraz retikulum endoplazmatycznego [14].

Stres oksydacyjny

W zdrowym organizmie poziom RFT jest utrzymywany na niskim poziomie. Jest to możliwe dzięki zachowaniu równowagi między produkcją reaktywnych form tlenu i antyoksydantów. Stres oksydacyjny zachodzi, gdy ta równowaga jest zaburzona, czyli produkcja antyoksydantów nie jest wystarczająca lub produkcja RFT jest zbyt duża, np. na skutek nieprawidłowości w funkcjonowaniu mitochondrium. Wtedy dochodzi do zaburzeń w przekazywaniu sygnałów lub do uszkodzeń w komórce i jeśli mechanizmy naprawcze nie są wystarczające, do uszkodzeń tkanki lub organu. Antyoksydanty (przeciwutleniacze) to substancje pozbywające się lub unieszkodliwiające RFT i inne rodniki (cząsteczki zawierające co najmniej jeden niesparowany elektron) pochodzenia endogennego (np. katalaza, peroksydaza glutationowa, dysmutaza ponadtlenkowa) lub egzogennego (np. witaminy A, C i E, polifenole, moczan) [17].

Należy zaznaczyć, że większość badań nad stresem oksydacyjnym i RFT prowadzona jest w warunkach *in vitro*. W takich warunkach, środowisko różni się od środowiska wewnątrz organizmu, szczególnie jeśli chodzi o stężenie tlenu i dostęp do niego przez określone komórki. Ponadto, w organizmie, dostęp komórek do tlenu jest zróżnicowany w zależności od czasu oraz miejsca występowania komórki w tkance, co bardzo trudno osiągnąć w warunkach *in vitro*. Przez to, w warunkach *in vitro* komórka może adaptować się do środowiska i reakcje na RFT mogą być zmienione – na przykład zwiększyć może się rola RFT jako przekaźników sygnałów wewnątrzkomórkowych [18].

Stres oksydacyjny powoduje niszczenie struktury białek (na przykład enzymów), kwasów nukleinowych, lipidów, cząsteczek sygnalizacyjnych. Stres oksydacyjny gra rolę w wielu chorobach i stanach patologicznych, takich jak cukrzyca typu II, nadciśnienie, miażdżyca,

onkogeneza, choroby autoimmunologiczne.

Szkody wyrządzone przez stres oksydacyjny zależą od stężenia RFT. W stężeniach nieco powyżej normy, RFT mogą powodować zwiększenie stężenia wolnego wapnia wewnątrzkomórkowego, ze względu na uszkodzenie transporterów tego jonu przez RFT. Zachodzi fosforylacja białek. Może dojść do uszkodzeń DNA.

W wyższych stężeniach RFT, niszczone są struktury mitochondrium i zachodzą poważne uszkodzenia DNA. Gdy mechanizmy kontrolne komórki działają prawidłowo, zniszczenia w strukturze kwasów nukleinowych spowodują sygnalizację w kierunku apoptozy, na przykład za pomocą p53 – czynnika transkrypcyjnego o także wielu innych właściwościach przeciwnowotworowych.

W bardzo wysokich stężeniach RFT, może dojść do utlenienia reszt siarkowych występujących w kaspazach (proteazach cysteinowych biorących udział w apoptozie komórki) – doprowadzając do ich dezaktywacji, co w konsekwencji prowadzi do zahamowania apoptozy i możliwego przejścia komórki w nowotworową [23]. Może także dojść do nekrotycznej śmierci komórki, która powoduje stan zapalny oraz wydzielenie substancji wewnątrzkomórkowych, w tym toksycznych (np. produkty oksydacji przez RFT) do środowiska zewnętrznego.

Peroksydacja lipidów

Peroksydacja lipidów to jeden z najczęstszych skutków stresu oksydacyjnego. Jest to samonapędzający się proces powstawania RFT z nienasyconych kwasów tłuszczowych i ich pochodnych, np. trójglicerydów. Jest to przykład typowej łańcuchowej reakcji rodnikowej, składający się z etapów inicjacji, propagacji i terminacji. Inicjację reakcji w organizmach żywych zwykle powodują rodniki, pochodzące często z reakcji Fentona. Reakcja Fentona to reakcja jonu żelaza na 2. stopniu utlenienia (Fe^{2+}) z nadtlakiem wodoru (H_2O_2), z wytworzeniem jonu żelaza na 3. stopniu utlenienia oraz RFT ($OH\cdot$ i $\cdot OH$). Może także zajść reakcja redukcji jonu żelaza z powrotem na 2. stopień utlenienia - Fe^{3+} reaguje z H_2O_2 , powstaje Fe^{2+} i rodnik hydroperoksyłowy ($HOO\cdot$). W etapie inicjacji peroksydacji lipidów powstaje rodnik alkilowy ($R\cdot$), z którego następnie, w etapie propagacji, w reakcji z tlenem cząsteczkowym (O_2), powstaje rodnik peroksyłowy ($ROO\cdot$). Rodnik peroksyłowy może następnie reagować z nowym nienasyconym kwasem tłuszczowym,

tworząc wodoronadtlenek lipidu (ROOH) – główny produkt peroksydacji lipidów. Powstałe rodniki mogą także ulec terminacji – w której łączą się ze sobą, tworząc nierodnikowy produkt. Terminacja *in vivo* zachodzi rzadko, ze względu na niskie stężenie rodników i jednocześnie ich wysoką reaktywność, co powoduje duże prawdopodobieństwo ich reakcji z inną cząsteczką [15,20,21]. Peroksydacja lipidów zachodzi w organizmie jako fizjologiczne zjawisko, biorące udział w odporności organizmu – niezbędne w powstawaniu i regulacji reakcji zapalnych, np. wodoronadtlenki lipidów są związkami pośrednimi w syntezie leukotrienów. Jednak, jeśli peroksydacja lipidów zachodzi w sposób niekontrolowany, powoduje patologiczne zmiany. Produkty peroksydacji lipidów, z powodu ich wysokiej reaktywności, są cytotoksyczne. Niszczą biomolekuły, jak białka i DNA oraz stymulują powstawanie kolejnych rodników. Wodoronadtlenki lipidów mogą ulec degradacji, w wyniku której powstają toksyczne związki aldehydowe. Jednak główną zmianą powodowaną przez peroksydację lipidów jest patologia błony komórkowej. Wodoronadtlenki lipidów kumulują się w dwuwarstwie lipidowej tworzącej błonę komórkową i zmieniają jej właściwości, kluczowe do prawidłowego funkcjonowania komórki. Zmniejszają płynność błony, zwiększają przepuszczalność błony, a także zaburzają funkcjonowanie białkowych transporterów [20]. Kolejnym ważnym patologicznym zjawiskiem, powodowanym przez wodoronadtlenki lipidów jest ferroptoza – programowana śmierć komórki niebędąca apoptozą, obserwowana szczególnie często w chorobach neurodegeneracyjnych, jak choroba Parkinsona, Alzheimer, Huntingtona [21].

Patogeniczność związana ze stresem oksydacyjnym

RFT grają rolę w onkogenezie, uszkodzając strukturę białek i powodując mutacje w DNA, np. modyfikacje zasad azotowych, zmiany kolejności nukleotydów, duplikacje genów, aktywację onkogenów, zahamowanie transkrypcji, nieprawidłowości w replikacji i zwiększenie niestabilności genomu. Wraz z wiekiem wzrasta ilość uszkodzeń DNA powodowanych przez RFT i ich pochodne (parametr ten jest określanej za pomocą wskaźnika - 8-oksy-7,8-dihydro-2'-deoksyguanozyny, uszkodzonego nukleotydu wycinanego przez systemy naprawcze DNA, którego stężenie mierzy się w moczu). Jest to jedna z przyczyn wzrostu ryzyka

wystąpienia nowotworu wraz z wiekiem. Już istniejące komórki nowotworowe charakteryzują się przyspieszonym metabolizmem. Powoduje to produkcję zwiększonej ilości RFT przez mitochondrium, a co za tym idzie zwiększoną ilość uszkodzeń i mutacji, co z kolei zwiększa prawdopodobieństwo metastazy – nowotwór może osiągnąć większą złośliwość [5,21,24]. Z drugiej strony, zwiększona produkcja RFT przez komórki nowotworowe prowadzi do niszczenia obecnych w nich białkowych i lipidowych struktur, dlatego komórki te stają się bardziej podatne na kolejne zniszczenia powodowane przez egzogenne RFT, co jest wykorzystywane w leczeniu przeciwnowotworowym, oszczędzającym zdrowe komórki [26].

Chorobą, w której RFT grają szczególną rolę jest miażdżycy - choroba naczyń spowodowana powstawaniem blaszki w ścianie naczynia tętniczego, zbudowanej z komórek piankowych (makrofagów wypełnionych oksy-LDL (utleniona lipoproteina o małej gęstości), nieprawidłowych komórek śródbłonna, włókniaka, tkanki łącznej i limfocytów T. Miażdżycy może prowadzić do poważnych konsekwencji – skrzeplina tworząca się na blaszce może całkowicie zablokować tętnicę, odcinając dopływ krwi do tkanek przez nią zaopatrywanych – powodując ich niedokrwienie i możliwą martwicę. Może także dojść do oderwania się blaszki od ściany naczynia, która może następnie zablokować tętnicę w innych narządach, doprowadzając m.in. do udaru mózgu czy zawału mięśnia sercowego. RFT utleniają LDL, które są następnie fagocytowane przez makrofagi, które wypełnione nimi przekształcają się w komórki piankowe. Oprócz tego, RFT biorą udział w procesach zapalnych, indukują zmiany patologiczne śródbłonna i zaburzają metabolizm lipidów – wszystko to dodatkowo zwiększa ryzyko wystąpienia miażdżycy. Stres oksydacyjny (wywołany obecnością oksy-LDL i H₂O₂) zwiększa także prawdopodobieństwo pęknięcia blaszki miażdżycowej (zwiększając ekspresję i aktywność kolagenaz, rozkładających pozakomórkowy kolagen), a co za tym idzie, wystąpienia udaru mózgu lub zawału mięśnia sercowego i patologii innych narządów na skutek powstania zatoru [27].

Zastosowanie tlenu w medycynie

Tlen cząsteczkowy wykorzystywany w medycynie tlenoterapii musi spełniać ściśle określone normy, które dotyczą jego stopnia czystości oraz stężenia. W zdecydowanej większości jest on pozyskiwany z zakładów

kriogenicznych, gdzie dokonuje się destylacji powietrza w temperaturze -300°F (około -184°C). Tlen pozyskiwany w ten sposób ma bardzo wysoki stopień czystości (powyżej 99%) i może być z powodzeniem stosowany w medycynie [28]. Może być przetransportowany jako ciecz w zbiornikach do przechowywania kriogenicznego, które umożliwią utrzymanie odpowiednio niskiej temperatury, a po dotarciu do celu zostanie przekształcony w postać gazową [28,29]. Przemieszczenie ciekłego tlenu ze zbiorników kriogenicznych do szpitalnej instalacji centralnej w bezpieczny sposób umożliwia specjalna linia transferowa z izolowanymi rurami doprowadzającymi i odpowiednimi urządzeniami regulującymi ciśnienie [29].

Gama pacjentów wymagających tlenoterapii jest niebywale szeroka, a lista schorzeń, w których może być ona użyteczna cały czas się wydłuża wraz z rozwojem wiedzy medycznej. Konieczność podaży tlenu występuje w przypadku niedotlenienia o różnym stopniu nasilenia - w zależności od stanu pacjenta należy dokonać wyboru, która metoda będzie dla niego najbardziej odpowiednia. Tlenoterapię dzielimy na bierną i czynną. Tlenoterapia bierna - kaniule donosowe oraz maski tlenowe (z rezerwuarem lub bez) - jest stosowana u pacjentów, którzy mają zachowaną zdolność samodzielnego oddychania. Natomiast tlenoterapia czynna jest wykorzystywana u osób wymagających oddechu zastępczego. Może zostać przeprowadzona z użyciem worka samorozprężalnego z maską i rezerwuarem tlenu [30,31]. Niektórzy pacjenci wymagają wspomagania oddychania za pomocą respiratora - wówczas drogi oddechowe muszą zostać odpowiednio zabezpieczone z wykorzystaniem rurki intubacyjnej. Intubacja dotchawicza zapewnia zachowanie drożności dróg oddechowych i podaż tlenu nawet w przypadku panującego w nich niekorzystnego dla wentylacji ciśnienia [32].

W ostatnich latach metodą tlenoterapii biernej zyskującą na popularności stała się kaniula donosowa do terapii wysokoprzepływową HFNC (high flow nasal cannula). Jej fenomen polega na wysokich możliwościach przepływu (aż do 60 l/min) w połączeniu z oferowanym przez nią dobrze ogrzanym, nawilżonym powietrzem. Ogranicza to powikłania związane z tlenoterapią w postaci stanów zapalnych dróg oddechowych, a dzięki temu, że nie powoduje nieprzyjemnego uczucia wysuszenia błon śluzowych jest dobrze tolerowana przez pacjentów [33]. Dla porównania - klasyczna kaniula donosowa oferuje przepływ w zakresie 1-6 l/

min, a maska tlenowa 1-15 l/min [34].

Rozwiązaniem dla pacjentów wymagających tlenoterapii także w warunkach domowych są koncentratory tlenu, które mogą być stacjonarne lub mobilne. Filtrują powietrze, usuwając z niego cząstki stałe oraz absorbują azot i niewielki procent innych obecnych w powietrzu gazów, by następnie dostarczyć pacjentowi skoncentrowany tlen o zawartości 90% i więcej (przepływ wynosi przeciętnie 0,5-5 l/min) [35].

Wzrost ilości tlenu dostarczanego do tkanki powoduje nasilenie proliferacji fibroblastów i angiogenezę, co znacznie przyspiesza proces gojenia się ran. Dzięki tym właściwościom tlenoterapia znajduje zastosowanie w leczeniu wrzodów cukrzycowych, czy gangreny, czyli martwicy tkanek, gdzie eliminuje beztlenowe bakterie *Clostridium perfringens* (przyczyna choroby) i przyspiesza proces gojenia ran [36,37].

Tlenoterapia jest również stosowana w przypadku nagłej utraty słuchu, ponieważ znacznie redukuje obrzęk i poprawia perfuzję ślimaka, którego niedokrwienie często prowadzi do głuchoty. Skutki uboczne występują bardzo rzadko i zazwyczaj są to klasyczne powikłania po zastosowaniu komory hiperbarycznej [38].

Hiperbaria jako tlenoterapia

Słowo „hiperbaria” odnosi się do warunków otoczenia, w którym ciśnienie jest znacznie wyższe, niż atmosferyczne (około 1013,25 hPa = 1 atm). Prawo Daltona stwierdza, że całkowite ciśnienie mieszanki gazów (w tym przypadku powietrza) jest równe sumie ciśnień parcjalnych gazów, które tworzą mieszaninę. Zgodnie z nim zwiększenie ciśnienia powietrza powoduje wzrost ciśnienia parcjального gazów w nim zawartych. Przez to hiperbaria tlenowa oznacza zwiększenie ciśnienia parcjального tlenu w otoczeniu w porównaniu do jego ciśnienia parcjального w powietrzu atmosferycznym (około 213,3 hPa = 0,21 atm) [39]. Zwiększenie ciśnienia atmosferycznego, powoduje efektywniejsze pobieranie powietrza przez płuca, poprzez zwiększenie różnicy ciśnień między ciśnieniem atmosferycznym i ciśnieniem wewnątrz pęcherzykowym. Natomiast, zgodnie z prawem Henry’ego, zwiększenie ciśnienia parcjального tlenu w hiperbarii tlenowej powoduje zwiększenie rozpuszczalności tlenu [40]. Te zjawiska wykorzystywane są w komorze hiperbarycznej, używanej w medycynie do leczenia. Składa się ona ze zbiornika ciśnieniowego, w którym będzie znajdował

się pacjent. Z zewnątrz personel medyczny jest w stanie kontrolować ciśnienie powietrza znajdującego się wewnątrz. Do komory wprowadzany jest 100% tlen, a ciśnienie w komorze wynosi od 2 do 3 atm, czyli dwukrotnie, lub trzykrotnie więcej, niż ciśnienie atmosferyczne, co powoduje, że wzrośnie ciśnienie parcjalne tlenu w komorze. Dochodzi do zwiększenia ilości tlenu rozpuszczonego w osoczu i innych płynach ustrojowych, rośnie poziom utlenowania i usprawnienie dyfuzji tlenu do tkanek, co przekłada się na lepsze natlenienie tkanek. Poza hemoglobina tlen może być również dostarczany do tkanek przez osocze, z którego do nich dyfunduje. Dzięki temu hemoglobina przestaje być niezbędna dla dostarczenia tlenu do tkanek [41,42]. Ta właściwość hiperbarii wykorzystywana jest w przypadku np. zatrucia tlenkiem węgla (czadem). Wiąże się on na stałe z hemoglobina, blokując jej połączenie z tlenem i uniemożliwiając rozprawienie tlenu do tkanek i narządów. W takiej sytuacji wykorzystanie komory hiperbarycznej niweluje hipoksję, ponieważ tkanki będą otrzymywać rozpuszczony tlen bezpośrednio z osocza, poprzez jego zwiększoną rozpuszczalność [43,44].

Inną formę tlenoterapii stosuje się w przypadku ostrego udaru mózgu, jest to komora normobaryczna, której jedną z zalet jest ochrona tkanki nerwowej. Podczas udaru dochodzi do obumarcia fragmentów mózgu z powodu niedotleniania. Za to tlenoterapia normobaryczna działa natychmiastowo. Pomimo braku przepływu krwi w danej części mózgu, użycie komory normobarycznej powoduje optymalne wysycenie neuronów tlenem, hamując proces martwicy i chroniąc mózg przed niepożądanymi skutkami w przypadku reperfuzji (np. stres oksydacyjny). Terapia ta nie jest jednak zalecana u pacjentów, których saturacja wynosi więcej, niż 95% [45].

Coraz częściej stosuje się płyny z dodatkiem ozonu na leczenie ran (np. pooperacyjnych, wrzodów). Taka terapia powoduje zmniejszenie się rozmiaru rany i przyspieszenie procesu gojenia [46].

Hiperoksja w leczeniu chorób nowotworowych

O ile zdrowe tkanki organizmu mogą się przystosować do chwilowej, ostrej hipoksji, to hipoksja przewlekła może prowadzić do spowolnienia ich metabolizmu, a w szczególności martwicy. Odwrotne procesy zachodzą w komórkach nowotworowych, gdzie

hipoksja znacząco działa na ich korzyść. Niedotlenienie skutkuje we wzroście ilości RFT, co powoduje dalsze uszkodzenie genomu przez zaburzenie systemów naprawczych DNA, co zwiększa ilość mutacji, prowadząc do aktywacji większej ilości onkogenów i hamowania genów supresorowych. Ułatwia to komórkom nowotworowym proliferację, doprowadzając do wzrostu złośliwości, a co za tym idzie przerzutów. Angiogeneza spowodowana niedoborem tlenu, mimo że upośledzona, wciąż dostarcza komórkom nowotworowym składników odżywczych i nasila przerzuty. Dodatkowo niedobór tlenu w komórkach nowotworowych uodparnia je na radioterapię i chemioterapię [47]. Najskuteczniejsza okazuje się tlenoterapia hiperbaryczna. Powoduje obniżenie ich złośliwości, ponieważ przy dostarczeniu tkankom tlenu dochodzi do zahamowania angiogenezy, więc mniej naczyń krwionośnych będzie tworzonych, przez co ograniczone zostaną drogi dla przerzutów. Oprócz tego zostanie wznowiona fosforylacja oksydacyjna komórek nowotworowych i zahamowana glikoliza beztlenowa (preferowana przez komórki nowotworowe), więc intensywność podziałów komórkowych zostanie obniżona. Dodatkowo obniża ich odporność na leki i promieniowanie, dlatego często stosuje się połączenie leczenia chemioterapią z komorą hiperbaryczną. Sam fakt, że tlenoterapia hiperbaryczna poprawia perfuzję powoduje, że substancje lecznicze są łatwiej rozprowadzane po organizmie i szybciej docierają do miejsca zmian nowotworowych [48,49].

Pośrednio tlen znajduje zastosowanie w terapii fotodynamicznej, gdzie poprzez przeprowadzenie promieniowania przez fotosensybilizator dochodzi do uwolnienia tlenu singletowego. Powstaje on na zasadzie przenoszenia elektronów z fotosensybilizatora na cząsteczkę tlenu, który zyskuje dodatkowy elektron z odwrotnym spinem. Taki rodzaj tlenu doprowadza do pobudzenia katalazy, co indukuje immunomodulację, aktywacji kaspaz, zniszczenia błon mitochondrialnych i lizosomalnych, z których wydostają się enzymy trawienne i napływu jonów wapnia. Wszystkie te procesy prowadzą do szybkiej apoptozy komórki nowotworowej [50].

Mimo użyteczności terapeutycznej należy wspomnieć także o skutkach ubocznych tlenoterapii i wywołanej nią hiperoksją. Hiperoksja to podwyższone stężenie tlenu w komórkach, tkankach i narządach – powstaje w wyniku podawania mieszaniny gazów o zwiększonej frakcji tlenu ($FiO_2 > 0,21$), co skutkuje hiperoksemią, w wyniku której większa ilość tlenu

przenika do tkanek. Hiperoksemia oznacza ciśnienie parcjalne tlenu we krwi wynoszące powyżej 120 mmHg, chociaż negatywne efekty najczęściej obserwowane są od 200 mmHg. Niebezpieczeństwo związane z hiperoksją i hiperokseміą spowodowane jest między innymi obkurczeniem naczyń krwionośnych, w tym wieńcowych, zmniejszeniem rzutu serca, uszkodzeniem narządów (szczególnie płuc, mózgu i oka) na skutek stresu oksydacyjnego wynikającego ze zwiększenia wytwarzania rodników i RFT pod wpływem wyższego stężenia tlenu we krwi i w narządach [51-53]. Według wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego z 2017. roku, podawanie tlenu pacjentom w zawale o saturacji tlenu równej lub wyższej niż 90% nie daje efektów terapeutycznych, a w niektórych przypadkach może być szkodliwe i powodować silniejsze uszkodzenie mięśnia sercowego, [54].

Terapia tlenem o podwyższonym stężeniu jest często konieczna u wcześniaków oraz noworodków z chorobami układu oddechowego w celu zwiększenia saturacji krwi. Hiperoksja u noworodków może skutkować mniejszą gęstością strukturalną pęcherzyków płuc, a także skróceniem lub utratą rzęsek w komórkach nabłonka dróg oddechowych, co wiąże się z utratą jego funkcji, jaką jest pozbywanie się zanieczyszczeń i może powodować częstsze infekcje i przewlekłe zapalenie dróg oddechowych. U wcześniaków poddanych sztucznej wentylacji często występuje dysplazja oskrzelowo-płucna (BPD) – choroba charakteryzująca się dysplazją pęcherzykową i upośledzonym unaczynieniem płuc. BPD wiąże się powikłaniami, jak zwiększone prawdopodobieństwo astmy i innych schorzeń związanych z nieprawidłowościami w budowie i funkcji nabłonka oskrzeli. Większa liczba osób chorujących na BPD (w porównaniu z populacją zdrową) wykazuje zaburzenia neurorozwojowe, a także zarówno upośledzenie zdolności intelektualnych, jak i niepełnosprawność intelektualną [55,56].

Hiperoksja może powodować także dysfunkcje jelit u noworodków (w wyniku między innymi stresu oksydacyjnego) – utratę komórek kubkowych błony śluzowej jelit, zwiększoną apoptozę i nieapoptyczną śmierć komórek nabłonkowych w jelicie, a w odpowiedzi indukowanie zapalenia. Pod wpływem hiperoksji zmienia się także skład flory bakteryjnej, co powoduje zaburzenie działanie neurohormonalnych osi jelito-mózg czy jelito-płuca. Wreszcie, dochodzi do zwiększenia prawdopodobieństwa wystąpienia martwiczego zapalenia jelit, wykazującego dużą śmiertelność wśród

niemowląt [57].

Hiperoksja ma negatywny wpływ także na ośrodkowy układ nerwowy (OUN), szczególnie u noworodków, kiedy dynamicznie się rozwija – hiperoksja wywołuje stres oksydacyjny, a jego skutki to m.in. peroksydacja lipidów, uszkodzenia DNA w neuronach prowadzące do apoptozy, aktywacja szlaków śmierci komórek prawidłowych. Oprócz utraty neuronów na szlaku apoptozy, hiperoksja przyczynia się do spowolnienia proliferacji i różnicowania nerwowych komórek progenitorowych, m.in. w wyniku upośledzenia proliferacji naczyń włosowatych w mózgu spowodowane stresem oksydacyjnym i podwyższonym stężeniem reaktywnych form azotu, powstających na skutek zwiększenia wydzielania NO przez śródbłonek pod wpływem hiperoksji. Dochodzi także do zmian w ultrastrukturze istoty białej (nieprawidłowości w budowie otoczek mielinowych) i demielinizacji. Uszkodzenia w OUN wywołane hiperoksją mogą korelować z większą częstotliwością występowania zaburzeń neurorozwojowych i intelektualnych u ludzi z dysplazją oskrzelowo-płucną - odpowiedzialne za nie może być zarówno bezpośrednie oddziaływanie hiperoksji na OUN, jak i patologie wtórne do upośledzenia funkcji płuc [58,59].

Wydaje się, że hiperoksja może zwiększać prawdopodobieństwo zgonu pacjentów w stanie krytycznym, jeśli przeszli oni w przeszłości zawał lub udar mózgu, a także u pacjentów z zaawansowaną chorobą wieńcową; szczególnie przy ciśnieniu parcjalnemu tlenu we krwi wynoszącym >300 mmHg. Jednak należy rozważyć możliwość, że powodem wyższej śmiertelności nie jest hiperoksja, a gorszy stan pacjenta, który skłonił lekarzy do podania wysokiego stężenia tlenu od samego początku [60].

Terapia hiperbaryczna również może wiązać się z powikłaniami. Część z nich jest zbieżna z negatywnymi skutkami terapii tlenowej, ponieważ wynikają one z hiperoksji. Występują także skutki uboczne wynikające ze zwiększonego ciśnienia – np. barotrauma ucha środkowego lub występująca bardzo rzadko po hiperbarii choroba dekompresyjna (powstawanie zatorów powietrznych w naczyniach krwionośnych, częściej w żyłach). Częstość wystąpienia komplikacji po terapii hiperbarycznej zwiększa się przy zwiększonej ilości sesji (>10), a także przy ciśnieniu >2atm [61,62].

Gdy u pacjenta doszło do ciężkiego schorzenia, w przebiegu którego powierzchnia wymiany gazowej uległa tak rozległym uszkodzeniom, że żadna

metoda wentylacji nie będzie już w jego przypadku skuteczna, stosujemy terapię o najwyższej referencji - ECMO (Extracorporeal membrane oxygenation). Wykorzystuje się w tym celu maszynę prowadzącą krążenie pozaustrojowe, która może zastąpić płuca i opcjonalnie także serce do momentu przywrócenia ich funkcji [63]. W ECMO żylny-żylny krew przepływa przez kaniulę z jednej z żył głównych do oksygatora, w którym zostaje natlenowana oraz pozbawiona dwutlenku węgla, po czym powraca do układu żylnego, co pozwala na przeprowadzanie wymiany gazowej poza ustrojem pacjenta. Gdyby chory wymagał także wspomaganie krążenia, można wykorzystać ECMO żylny-tętnicze, które zastępuje nie tylko płuca, ale również serce [64].

Tlen jako dezynfektant

Tlen jest też znakomitym dezynfektantem. Dbanie o sterylność narzędzi medycznych jest równoznaczne z dbaniem o zdrowie pacjenta. Badaniu poddano gram negatywną bakterię *Pseudomonas aeruginosa*, która jest częstą przyczyną infekcji szpitalnych, gdzie namnaża się w wodzie i płynach infuzyjnych. Wykazano, że jest wysoce wrażliwa na tlen. Użycie tak wysoce skoncentrowanego tlenu umożliwia zmniejszenie ilości bakterii znajdujących się wewnątrz inhalatorów i nebulizatorów. Sam tlen nie wystarczy do całkowitej eliminacji bakterii, dlatego rekomendowane jest łączenie metody tlenowej dezynfekcji z etanolem [65].

Podsumowanie

W zależności od kontekstu biologicznego, tlen potrafi pełnić rolę zarówno cichego zabójcy, jak i ratować życie. Z jednej strony, jego wzrost w atmosferze umożliwił wydajniejszą produkcję energii i tym samym pełnił kluczową rolę w powstaniu oraz dywersyfikacji gatunków na Ziemi. Z drugiej strony, powstające na skutek oddychania tlenowego RFT mogą doprowadzać do uszkodzenia białek, lipidów czy DNA i przyczyniać się do wielu poważnych chorób. Rozwój medycyny pozwala obecnie na wyizolowanie tlenu z powietrza i jego szerokie wykorzystanie w terapii. Może stać się jednak obosiecznym mieczem, prowadząc do groźnych powikłań. Mimo to dzięki postępowi jesteśmy w stanie użyć zarówno dobroczynnego działania tlenu, jak i ujarzmić jego negatywny wpływ na organizm w celu walki z największym wrogiem ludzkiego organizmu – nowotworami.

ORCID:

M. Grześkowiak: 0000-0003-4215-8730

Konflikt interesów / Conflict of interest
Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Małgorzata Grześkowiak

Zakład Dydaktyki Anestezjologii i Intensywnej Terapii
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego
w Poznaniu

ul. Marii Magdaleny 14, 61-861 Poznań

☎ (+48 61) 668 78 36

✉ mgrzesko@ump.edu.pl

Piśmiennictwo/References

1. Bielański A., Podstawy chemii nieorganicznej, Warszawa 2015, Wydawnictwo Naukowe PWN, s. 607,611.
2. Decker H, van Holde K, Oxygen and The Evolution of Life, Heidelberg 2010, Springer, s. 2.
3. Ferrier DR, Biochemia, tłum. D. Chlubek, Wrocław 2018, Edra Urban, s. 174-5.
4. Stamati K, Mudera V, Cheema U. Evolution of oxygen utilization in multicellular organisms and implications for cell signalling in tissue engineering. *J Tissue Eng.* 2011;2(1):2041731411432365.
5. Lindahl SGE. Oxygen and life on earth. *Anesthesiology.* 2008;109(1):7-13.
6. Dismukes GC, Klimov VV, Baranov SV, et al. The origin of atmospheric oxygen on Earth: The innovation of oxygenic photosynthesis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2001;98(5):2170-5.
7. Hedges SB, Blair JE, Venturi ML, Shoe JL. A molecular timescale of eukaryote evolution and the rise of complex multicellular life. *BMC Evol Biol.* 2004;4:2.
8. Zhang X, Shu D. Causes and consequences of the Cambrian explosion. *Sci China Earth Sci.* 2014;57(5):930-42.
9. Harrison JF, Kaiser A, VandenBrooks JM. Atmospheric oxygen level and the evolution of insect body size. *Proc R Soc B.* 2010;277(1690):1937-46.

10. Thannickal VJ. Oxygen in the evolution of complex life and the price we pay. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2009;40(5):507-10.
11. Falkowski PG, Katz ME, Milligan AJ, et al. The rise of oxygen over the past 205 million years and the evolution of large placental mammals. *Science.* 2005;309(5744):2202-4.
12. Brieger K, Schiavone S, Jr FJM, Krause KH. Reactive oxygen species: from health to disease. *Swiss Medical Weekly.* 2012;142(3334):w13659-w13659.
13. Bardaweel SK, Gul M, Alzweiri M, et al. Reactive oxygen species: the dual role in physiological and pathological conditions of the human body. *Eurasian J Med.* 2018;50(3):193-201.
14. Redza-Dutordoir M, Averill-Bates DA. Activation of apoptosis signalling pathways by reactive oxygen species. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research.* 2016;1863(12):2977-92.
15. Rodwell VW, Bender DA, Botham KM, et al. *Biochemia Harpera Ilustrowana*, transl. Smoleński RT, 7th edition. PZWL Wydawnictwo Lekarskie, 2015 Chapters: 12,21,44,45.
16. Krumova K, Cosa G. Singlet Oxygen: Applications in Biosciences and Nanosciences, ed. Nonell S, Flors C, Nonell S, and Flors C, The Royal Society of Chemistry, 2016;1:1-21.
17. Sies H. Oxidative stress: oxidants and antioxidants. *Exp Physiol.* 1997;82(2):291-5. doi:10.1113/expphysiol.1997.sp004024.
18. Halliwell B. Biochemistry of oxidative stress. *Biochemical Society Transactions.* 2007;35.
19. Sies H. Oxidative stress: a concept in redox biology and medicine. *Redox Biol.* 2015;4:180-3. doi:10.1016/j.redox.2015.01.002).
20. Gaschler MM, Stockwell BR. Lipid peroxidation in cell death. *Biochem Biophys Res Commun.* 2017;482(3):419-25. doi:10.1016/j.bbrc.2016.10.086.
21. Valgimigli L. Lipid Peroxidation and Antioxidant Protection. *Biomolecules.* 2023;13(9):1291. doi:10.3390/biom13091291
22. Yoshikawa T, Naito Y. What is oxidative stress? *Jpn Med Assoc J.* 2002;45(7):271-6.
23. Van Opdenbosch N, Lamkanfi M. Caspases in Cell Death, Inflammation, and Disease. *Immunity.* 2019;50(6):1352-64. doi:10.1016/j.immuni.2019.05.020.
24. Liguori I, Russo G, Curcio F, et al. Oxidative stress, aging, and diseases. *Clin Interv Aging.* 2018;13:757-72. doi:10.2147/CIA.S158513.
25. Brieger K, Schiavone S, Miller FJ, Krause KH. Reactive oxygen species: from health to disease. *Swiss Med Wkly.* 2012;142:w13659. doi:10.4414/smw.2012.13659.
26. Shi X, Zhang Y, Zheng J, Pan J. Reactive oxygen species in cancer stem cells. *Antioxid Redox Signal.* 2012;16(11):1215-28. doi:10.1089/ars.2012.4529.
27. Batty M, Bennett MR, Yu E. The Role of Oxidative Stress in Atherosclerosis. *Cells.* 2022;11(23):3843. doi: 10.3390/cells11233843.
28. Suran M. Preparing Hospitals' Medical Oxygen Delivery Systems for a Respiratory "Twindemic". *Journal of the American Medical Association.* 2022;327(5):412. doi:10.1001/jama.2021.23392.
29. https://ehs.mit.edu/wp-content/uploads/2020/01/safety_gram_6_OXYGEN.pdf 3.04.2024.
30. Serednicki W, Cicio M, Zasada E, Wordliczek J. Pomiędzy bierną tlenoterapią a wentylacją mechaniczną - wysokoprzepływowa tlenoterapia donosowa. *Anestezjologia I Ratownictwo.* 2019;13(4):326-36.
31. Mazurek M. Metody wspomaganie wydolności oddechowej w okresie okołoperacyjnym. *Pielęgniarstwo Chirurgiczne i Angiologiczne.* 2009;2:47-52.
32. Perkins GD, Mistry D, Lall R, et al. Protocolised non-invasive compared with invasive weaning from mechanical ventilation for adults in intensive care: the Breathe RCT. *Health Technology Assessment.* Wrzesień 2019;23(48):1-114. doi:10.3310/hta23480.
33. Nishimura M. High-Flow Nasal Cannula Oxygen Therapy in Adults: Physiological Benefits, Indication, Clinical Benefits, and Adverse Effects. *Respiratory Care.* 25 marca 2016;61(4):529-41. doi:10.4187/respcare.04577.
34. Sorg ME, Chatburn RL. Oxygen Delivery With an Open Oxygen Mask and Other Conventional Masks: A Simulation-Based Study. *Respiratory Care.* 2021;67(3):316-21. doi:10.4187/respcare.09399.
35. Hardavella G, Karampinis I, Frille A, et al. Oxygen devices and delivery systems. *Breathe.* 2019;15(3):e108-e116. doi:10.1183/20734735.0204-2019.
36. Raizandha M, Hidayatullah F, Kloping Y, Rahman I, Djatisoesanto W, Rizaldi F, The role of hyperbaric oxygen therapy in Fournier's Gangrene, 2022; DOI: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2022.0119.
37. Zhang Z, Zhang W, Xu Y, Liu D, Efficacy of hyperbaric oxygen therapy for diabetic foot ulcers, 2022; DOI: 10.1016/j.asjsur.2021.07.047.
38. Rhee T, Hwang D, Lee J, et al. Addition of Hyperbaric Oxygen Therapy vs Medical Therapy Alone for Idiopathic Sudden Sensorineural Hearing Loss, 2018; DOI: 10.1001/jamaoto.2018.2133.
39. Muhammad Arif Malik M, Dalton's law of partial pressure, *Libre Texts chemistry,* 2023;7:8.
40. Robert Belford, Pressure and Temperature Effects on Solubility, *Libre Texts chemistry,* 2023;13:4.
41. <https://www.fda.gov/consumers/consumer-updates/hyperbaric-oxygen-therapy-get-facts>, 14.04.2024.
42. https://en.wikipedia.org/wiki/Hyperbaric_medicine, 14.04.2024.
43. <https://www.gov.pl/web/kwpsp-gdansk/tlenek-wegla-czad>, 14.04.2024.
44. https://www.mp.pl/pacjent/pierwsza_pomoc/152058,tlenek-wegla 20.04.2024
45. Mahmood A, Neilson S; Biswas V; Muir K, Normobaric Oxygen Therapy in Acute Stroke, 2022; DOI: 10.1159/000.
46. Romary D, Landsberger S, Bradner N, Ramirez M, and Leon B, Liquid ozone therapies for the treatment of epithelial wounds, 2022; DOI:

- 10.1111/iwj.13941.
47. Muz B, De la Puente P, Azab F, and Azab A, The role of hypoxia in cancer progression, angiogenesis, metastasis, and resistance to therapy, 2015; DOI:10.2147/HP.S93413.
 48. Moen I and Stuhr L, Hyperbaric oxygen therapy and cancer, 2012; DOI: 10.1007/s11523-012-0233-x.
 49. Bertout J, Patel S, and Simon C, The impact of O₂ availability on human cancer, 2008; DOI:10.1038/nrc2540.
 50. Maharjan P and Bhattarai H, Singlet Oxygen, Photodynamic Therapy, and Mechanisms of Cancer Cell Death, 2022; DOI: 10.1155/2022/7211485.
 51. Damiani E, Adrario E, Girardis M. Oxygen in the critically ill: friend or foe? *Current Opinion in aesthesiology*. 2018;31:1. doi:10.1097/ACO.0000000000000559.
 52. Singer M, Young PJ, Laffey JG, et al. Dangers of hyperoxia. *Crit Care*. 2021;25(1):440. doi:10.1186/s13054-021-03815-y.
 53. Damiani E, Adrario E, Girardis M, et al. Arterial hyperoxia and mortality in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2014;18(6):711. doi:10.1186/s13054-014-0711-x.
 54. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018;39(2):119-77. doi:10.1093/eurheartj/ehx393.
 55. Teape D, Peterson A, Ahsan N, et al. Hyperoxia impairs intraflagellar transport and causes dysregulated metabolism with resultant decreased cilia length. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*. 2023;324(3):L325-L334. doi:10.1152/ajplung.00522.2021.
 56. Xue-Jiao H, Jian-Hua F. A review of the effects of early postnatal hyperoxia exposure on the immature brain. *Exp Neurol*. 2023;370:114550. doi:10.1016/j.expneurol.2023.114550.
 57. Li TM, Liu DY. Mechanism of Neonatal Intestinal Injury Induced by Hyperoxia Therapy. *J Immunol Res*. 2022;2022:2316368. doi:10.1155/2022/2316368.
 58. Reich B, Hoerber D, Bendix I, Felderhoff-Mueser U. Hyperoxia and the Immature Brain. *Dev Neurosci*. 2016;38(5):311-30. doi:10.1159/000454917.
 59. Xue-Jiao H, Jian-Hua F. A review of the effects of early postnatal hyperoxia exposure on the immature brain. *Exp Neurol*. 2023;370:114550. doi:10.1016/j.expneurol.2023.114550.
 60. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018;39(2):119-77. doi:10.1093/eurheartj/ehx393.
 61. Pougnet R, Pougnet L, Lucas D, et al. Health effects of hyperbaric exposure on chamber attendants: a literature review. *Int Marit Health*. 2018;69(1):58-62. doi:10.5603/IMH.2018.0009.
 62. Zhang Y, Zhou Y, Jia Y, et al. Adverse effects of hyperbaric oxygen therapy: a systematic review and meta-analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2023;10:1160774. doi:10.3389/fmed.2023.1160774.
 63. White A, Fan E. What is ECMO? *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2016;193(6):P9—P10. doi:10.1164/rccm.1936P9.
 64. <https://www.ptiti.org/technologie-2/ecmo/> 8.05.2024.
 65. Cavallo F, Kommers R, Friedrich A, et al. Exploration of oxygen-mediated disinfection of medical devices reveals a high sensitivity of *Pseudomonas aeruginosa* to elevated oxygen levels, 2022; DOI: 10.1038/s41598-022-23082-3.