بررسی تازه روی یکنوع فسفوگلیسریت در گلبول قرمز

مجله نظام پزشکی
سال هفتم ، شماره ۳ ، صفحه ۱۶۰ ، ۱۳۵۸

دکتر کاوس جاویانی*

امروزه دیگر گلبول قرمز را نمیتوان بصورت یك کیسه ساده ویا حامل غیرفعال هموگلوبین معرفی کرد ، زیرا در داخل آن مکانیسم فوق‌العاده دقیقی برای کنترل میل ترکیبی اکسیژن با هموگلوبین بودیعه گذاشته شده است که در شرایط فیزیولوژی ومرضی متعاوت، مقادیر اکسیژن موردنیاز بدن‌را تأمین‌مینماید. این مکانیسم به اثر توامان هموگلوبین و فسفاتهای آلی داخل گلبولی بستگی‌دارد که تقریباً ۸۰٪آن از۳/۲ دی فسفوگلیسریت (2/3 - DPG) وآدنوزین تری‌فسفات (TAP) تشکیل شده‌است.

از مدتها قبل دانشمندان دریافته بودند که درجریان متابولیسم گلوکز ، ازیك‌راه فرعی‌فسفوگلیسریتها ساخته‌وعرضه میگردند، اما نمیدانستند که فایده وعمل این مواد چیست و ازاینکه بدن موادی میسازد که ظاهراً بی استفاده است در شگفت بودند . نخستین‌باردرسال۱۹۶۷، نشان‌دادند که 2/ 3 - DPG باعث‌تغییر درمیل ترکیبی(Affinity)اکسیژن با هموگلوبین میشود وثابت کردند که افزایش‌غلظت 2/ 3 - DPG داخل‌گلوبولی‌باعث‌کاهش میل ترکیبی هموگلوبین با اکسیژن و برعکس کاهش غلظت 2/ 3 - DPG داخل گلبولی باعث افزایش میل ترکیبی هموگلوبین با اکسیژن میشود.

بنا براین افزایش غلظت 2/ 3 - DPG رهاسازی اکسیژن یا بعبارت دیگر اکسیژن‌رسانی به بافت را بهترمیکند درصورتیکه کاهش غلظت 2/ 3 ـ DPG منجر به کم شدن اکسیژنی میشود که دراختیار بافت قرارمیگیرد. تمام فسفاتها برمیل ترکیبی‌اکسیژن اثر دارند ولی دی وتری فسفاتها بیشترین اثررا دارند ، تنها 2/ 3 - DPG و ATP در یك غلظت قابل ملاحظه‌ای در گلبول قرمز وجود دارند.

2/ 3 ـ DPG خیلی مهم می‌باشد بطوریکه غلظت مولار داخل گلبولی آن درحدود چهاربرابر مقدار غلظت مولار ATP بوده وتقریباً مساوی با مقدار هموگلوبین است.

گلبول‌قرمز ازلحاظ دارابودن چنین‌غلظت‌زیادی از 2/3-DPG بی‌نظیر می‌باشد. نقش 2/ 3 - DPG بصورت یك میانجی‌حمل اکسیژن برای کلیه پزشکان بویژه متخصصان بیهوشی جالب بوده و ازاهمیت بالینی خاصی برخوردار است و در این مقاله کوشش خواهد شد که مطالب جالبی دراین مورد ارائه شود.

قبل‌ازهرچیز لازم‌است که درباره‌فیزیولوژی و بیوشیمی 2/ 3-DPG و اثر آن برمنحنی تجزیه اکسی هموگلوبین مطالعه شود.

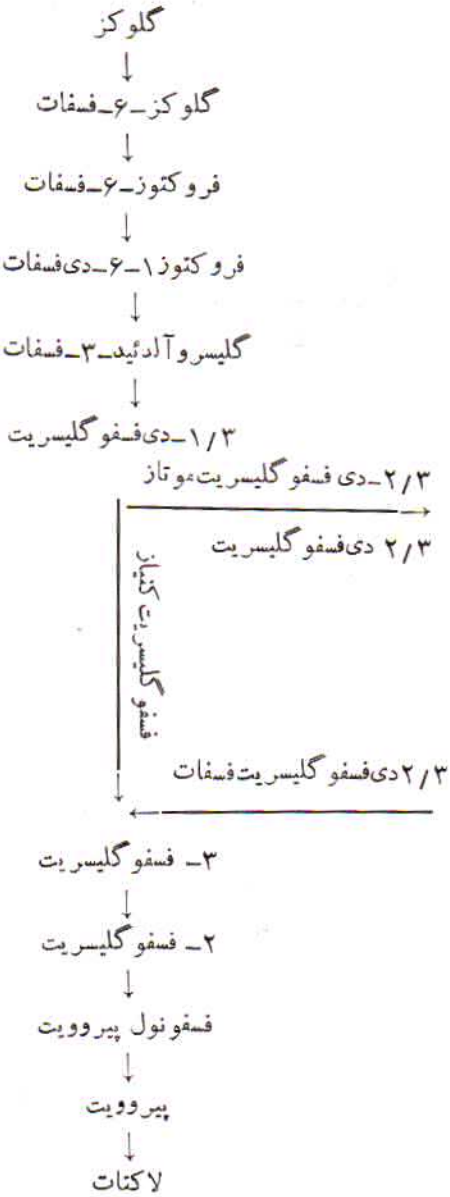
بیوشیمی 2/ 3 - DPG:

ترکیب و شکسته شدن 2/ 3 - DPG در سیکل فسفوگلیسریت Rapoport و Luebering که راه‌فرعی ازراه‌اصلی Embden-Meyerof میباشد انجام می‌گیرد (نمودارشماره ۱). تقریباً ۲۰٪ جریان متابولیسم قند درهمین راه فرعی مصرف میشود. در تحت شرایط فیزیولوژی عواملی که باعث کنترل غلظت 2/3-DPG میشوند عبارتنداز:

۱ـ غلظت خود 2/ 3 - DPG : یك مکانیسم منفی (Negative feedback mechanism) از فعالیت آنزیمی که عکس‌العملهای

* مرکز پزشکی امام خمینی ـ دانشکده پزشکی ، دانشگاه تهران .

اکسیداسیون ـ احیا DPG - 2/3 را بعهـده دارد جلوگیری می کند (نمودارشماره ۱).



نمودار ۱ـ طرح امبدن ـ میروف که سیکل فسفوگلیسریت راپوپورت و لوبرنیك را نشان میدهد

۲ـ غلظت یون هیدروژن : در آلکالوز میزان گلیکولیز افزایش می‌یابد و از فعـالیت فسفاتاز DPG - 2/3 جلوگیری میشود بنابـراین غلظت DPG ـ 2/3 افـزایش میبابد ولی در اسیدوز برعکس غلظت DPG - 2/3 کم میشود (۱).

۳ـ غلظت فسفات غیرآلی: در کمبود فسفات خون غلظت DPG ـ 2/3 کم میشود (۱) و برعکس درافزایش فسفات خون غلظت DPG-2/3 زیاد می‌شود.

درحالاتی مانند پرکاری تیروئید که در آن میزان گلیکولیز افزایش میابد، DPG - 2/3 تجمع پیدا میکند. برعکس در کم کاری تیروئید غلظت DPG - 2/3 کاهش می‌یـابد. در انسداد راه گلیکولیتیك درسطحی بالاتر ازراه فرعی گلیسروفسفاتهـا، مثلا در نارسائی آنزیم هگزوکیناز غلظت DPG - 2/3 کم میشود. در صورتیکه اگر انسداد درزیر سطح راه فرعی نامبرده باشد، مثلا درنارسائی آنزیم پیرووویت کیناز، DPG - 2/3 تجمع پیدا می کند (نمودارشماره ۱).

DPG یك آنیون غیرنافذ است. افزایش غلظت DPG - 2/3 از طریق اثر تعادلی غشائی است که موجب جدا شدن دومحلول شده و این غشاء برای بعضی ازیونهـای محلول قابل نفوذ بوده و باعث پائین آمدن pH داخل گلبول می‌شود. این حالت باعث کم شدن گلیکولیز و فعال شدن DPG - 2/3 فسفات و لذا کاهش غلظت DPG ـ 2/3 می‌شود واین خود یك مکانیسم دیگری برای محدودکردن غلظت این ماده در گلبول قرمز است.

اثر DPG - 2/3 درسطح ملکولی و هموگلوبینو پاتیها:

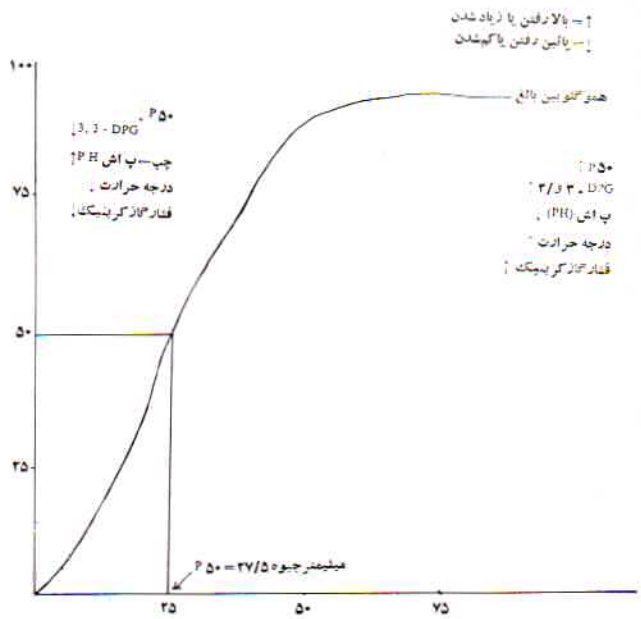
مطالعات کریستالوگرافیك توسط اشعه ایکس نشان داده است کـه DPG ـ 2/3 درحفره مرکزی آن به دزوکسی هموگلوبین وصل شده و باعث تثبیت شکل (فرم) دی اکسی هموگلوبین می‌شود و بنابراین میل ترکیبی آنرا نسبت به اکسیژن کم می کند. بنظر میرسد که DPG - 2/3 بطور غیراختصاصی به N انتهائی گروههای آمینه زنجیرهای بتای اکسی هموگلوبین ودی اکسی هموگلوبین متصل میشود (۲).

بیشتر هموگلوبینوپاتیها می‌توانند باعث افزایش یا کاهش میل ترکیبی اکسیژن بشوند که علت آن تغییر در اتصال DPG - 2/3 میباشد. پولی سیتمی اغلب در اثر میل ترکیبی زیاد در هموگلوبینوپاتیها اتفاق می‌افتد مثلا هموگلوبین Rahere (۳) که نسبت به افزایش تولید اریتروپوئیتین ثانویه بوده ومعمولا همراه با افزایش میل ترکیبی اکسیژن می‌باشد و درحالتی که هموگلوبینوپاتیها باعث کاهش میل ترکیبی اکسیژن بشوند دراینحالت اکسیژنه شدن طبیعی بافتی ممکن است حتی بمیزانی کمتر از غلظت طبیعی اکسیژن که درهموگلوبین وجود داردبرسد ودراینحالت، برعکس حالت فوق، نسبت به کاهش تولید اریتروپوئیتین، ثانویه میباشد ومعمولا همراه باکاهش میل ترکیبی اکسیژن است. هموگلوبین جنینی (HbF) با DPG - 2/3 همکاری نمی کند (۲) و ازاینجا میل ترکیبی زیاد اکسیژن با هموگلوبین جنینی توجیه می‌شود. در تالاسمی بتای بزرگ و کوچك، میل ترکیبی اکسیژن بمقادیر نسبی هموگلوبین

جنینی و هموگلوبین بالغ (HbA و HbF) بستگی دارد. دراین نوع هموگلوبینو پاتی ، غلظت DPG ـ 3 /2 برای مقابله با کمخونی افزایش می‌یابد که تنها متناسب بامقدارهموگلوبین بالغ موجود می‌باشد زیرا عمل متقابلی با هموگلوبین جنینی ندارد.

DPG - 3 /2 و منحنی تجزیه اکسی هموگلوبین (نمودار ۲).

همکاری مشترك DPG - 3 /2 با هموگلوبین واثر بعدی آن بر میل ترکیبی (یا جاذبه) اکسیژن مفهومش آنست که تغییرات درغلظت DPG - 3 /2 باعث تغییر وضعیت منحنی تجزیه اکسی‌هموگلوبین شده که امروزه با P50 مشخص می‌شود (P مخفف Pressure یعنی فشار و عدد ۵۰ مقدار در صد اشباع هموگلوبین است پس P50 = فشار اکسیژن در حالی که فقط ۵۰ درصد هموگلوبین اشباع شده باشد) . افزایش غلظت DPG - 3 /2 باعث افزایش P50 شده (منحنی تجزیه بطرف راست منحرف میشود) درصورتیکه کاهش غلظت DPG ـ 3 /2 باعث کاهش P50 می‌شود (منحنی تجزیه بطرف چپ منحرف می‌شود). P 50 در اثر کم شدن pH افزایش می‌یابد (Bohr Effect) و این موضوع باعث کاهش غلظت DPG - 3 /2 نیز می‌شود. ظاهراً این دو موضوع متناقض هستند اما درحقیقت باید بخاطر آورد که اثر pH فوری است در صورتیکه برای ظاهر شدن اثر DPG ـ 3 /2 چندساعتی وقت لازم است. بنا بر این اثرات DPG - 3 /2 برمیل ترکیبی اکسیژن نه تنها بوسیله اثر مستقیم بر P 50 است بلکه بوسیله pH داخل گلبولی نیز کنترول می‌شود. تقریباً ۳۵٪ تغییرات در میل ترکیبی



فشار اکسیژن برحسب میلیمتر جیوه

نمودار ۲ ـ عواملی که وضعیت منحنی تجزیه اکسی هموگلوبین راکنترول می‌کند

اکسیژن با هموگلوبین مربوط به دخالت غلظت‌های مختلف DPG - 3 /2 و تأثیر آن بر pH داخل گلبولی است.

اکسید دوکربن (CO 2) و DPG - 3 /2 برای متصل شدن در N انتهائی گروههای آمینه زنجیرهای بتا با هم رقابت می‌کنند. در pH پائین، اتصال DPG - 3 /2 شدیدتر است. بنابراین باعث افزایش اکسید دوکربن که یك جزء پدیدآورنده Bohr Effect است می‌شود. pH بالا باعث کاهش اکسیددوکربن می‌گردد(۴). اثرات درجه حرارت بر P50 تنها درموقع تب یا در موقع کار و تمرین عضلانی که درجه حرارت بدن بالا میرود مهم است. افزایش درجه حرارت باعث افزایش P50 می‌شود ولی اثر DPG - 3 /2 در کم کردن میل ترکیبی اکسیژن باافزایش درجه حرارت کاهش می‌یابد.

حد متوسط درصد غلظت هموگلوبین (Mean Corpuscular Haemoglobin Concentration, MCHC) نیز برمیل ترکیبی اکسیژن اثر دارد. افزایش MCHC که دراسیدوز اتفاق می‌افتد باعث کاهش میل ترکیبی اکسیژن می‌شود (P50 افزایش می‌یابد) وبرعکس کاهش Mchc باعث افزایش میل ترکیبی اکسیژن میگردد (P50 کاهش می‌یابد). وقتی که تغییری در pH رخ بدهد MCHC نیز بسرعت تغییر می‌یابد وغلظت DPG - 3 /2 تغییر می کند تا اینکه P50 نسبتاً بی تغییر باقی بماند .

نقش DPG - 3 /2 در پاسخ به کمبود اکسیژن:

عنصر DPG ـ 3 /2 در کنترل برمیل ترکیبی اکسیژن ، بخصوص در مواقعی که کمبود اکسیژن خون وجود دارد، نقش مهمی بازی می کند. کمبود اکسیژن خون به چهاردسته تقسیم می‌شود:

۱ـ کمبود اکسیژن خون دراثر رکود خون:

در بیمارانی که نارسائی احتقانی قلب دارند. بموازات کاهش بازده قلب غلظت DPG - 3 /2 آنهاافزایش میابد. در ۲۴ ساعت اولیه سکته قلبی ، غلظت DPG - 3 /2 بالا میرود (۵) و دراین حالت در خارج ازبدن (in vitro) مقدار P 50 افزایش یافته است. افزایش غلظت DPG - 3 /2 در بیماران تحت مطالعه، به‌افزایش نسبت دی اکسی هموگلوبین به هموگلوبین و نیز به آلکالوز متابولیك ایجاد شده نسبت داده می‌شود (۵).

بعلت آلکالوز درداخل بدن (in vivo) مقدار P 50 کاهش میابد (۵). دربیمارانی که بعلت بیماری عروق محیطی، بطورثانوی خون درعروق آنها راکد شده ودچار کمبوداکسیژن میشوند ، غلظت DPG - 3 /2 افزایش میابد.

۲-کمبود اکسیژن خون بعلت کمبود اکسیژن تنفسی:

فشار پائین اکسیژن در موقع شهیق: درموقع صعود به ارتفاعات از نظر فیزیولوژیکی غلظت DPG - 3 /2 افزایش می‌یابد. افرادی که درارتفاعات زندگی می کنند اگر به‌سطح دریا بروند غلظت DPG - 3 /2 آنها بحد طبیعی برمیگردد. درارتفاعات بالاتراز ۱۲۰۰۰ پا منحنی تجزیه بطرف راست انحراف پیدا کرده لذا اکسیژن کمتری به‌ریه‌ها میرسد و کمبود اکسیژن درشخص مشاهده می‌شود زیرا در ارتفاعات فشار اکسیژن خیلی کم است. افزایش غلظت DPG - 3 /2 درارتفاعات بنظر میرسد بعلت آلکالوزی باشد که بواسطه کمبود اکسیژن که خود موجب تهویه شدید تنفسی (Hyperventilation) می‌شود بطور ثانوی رخ میدهد. هرگاه pH بحد طبیعی برگردد ادامه کمبود اکسیژن وافزایش غلظت دی‌اکسی هموگلوبین باعث می‌شود تا DPG - 3 /2 بمیزان بالا نگهداری شود(۶). دربیماریهای مزمن ریوی غلظت DPG - 3 /2 علی‌رغم کمبود شدید اکسیژن طبیعی است . ولی بعضی دانشمندان افزایش مختصر غلظت DPG - 3 /2 را دراین موارد شرح‌داده‌اند، گرچه غلظت DPG - 3 /2 با P 50 در خارج از بدن بخوبی مربوط میشود ولی بنظر میرسد که دربدن بیمار اثر کمی برحمل اکسیژن داشته باشد(۷) که آن بعلت تغییرات pH بدن در بیماریهای مزمن ریوی است. دربیماریهای سیانوزدهنده قلب، غلظت DPG- 2/3 درافراد بالغ وبچه‌ها افزایش می‌یابد، لذا باعث میشود که منحنی تجزیه اکسی هموگلوبین بطرف راست منحرف شود و درصورت جراحی ترمیمی این تغییرات از بین میرود. اگر Pa^{02} (فشار اکسیژن شریانی) کمتراز ۶۰ میلیمترجیوه باشد DPG - 3 ,2 بالا میرود ولی اگر Pa^{02} بیشتراز ۶۰ میلیمتر جیوه باشد، غلظت DPG - 3 /2 بحالت طبیعی باقی میماند.

۳-کمبود اکسیژن خون دراثر کمخونی:

گرچه منحنی تجزیه اکسی هموگلوبین در اثر افزایش غلظت DPG - 3 /2 بطرف راست منحرف میشود ولی وقتی که فشار اکسیژن شریانی پائین‌است ممکن است ارزش زیادی نداشته‌باشد (مثلا در بیماریهای ریوی و بیماریهای سیانوز دهنده قلب)، ولی در کمخونی که فشاراکسیژن شریانی طبیعی‌باشد ، ارزش زیادی دارد. افزایش P 50 دراثر افزایش غلظت DPG - 3 /2 ایجاد می‌شود(۸). بالارفتن غلظت DPG - 3 /2 بمقدار یك میکرومول در هر میلی‌لیتر گلبولهای قرمز باعث میشود که P 50 تا ۱/۲۳ میلیمتر جیوه افزایش بیابد (۸) . لذا موجب می‌شود که حمل اکسیژن بی‌آنکه بازده قلبی افزایش زیادی پیدا کند طبیعی شود. این حالت ، تحمل شخص را بکار وفعالیت وعدم بروز نشانه‌های بالینی در بیماران مبتلا به‌کمخونی خفیف را بیان میدارد. بنظر میرسد که با تشدید کمخونی غلظت DPG - 3 /2 نیز افزایش می‌یابد ، بنابراین بیمارانی که نارسائی کلیه‌دارند وبوسیله دیالیز خون نگهداری می‌شوند با غلظتهای خیلی پائین هموگلوبین نیز می‌توانند زنده‌بمانند. باید توجه‌داشت دربیمارانی که‌تحت‌دیالیز نیستند بعلت اسیدوزی که در این بیماران وجود دارد از افزایش غلظت DPG - 3 /2 جلوگیری میشود.

در بچه‌ها قبل از اینکه بسن بلوغ برسند افزایش فسفات غیرآلی منجر به افزایش غلظت DPG - 3 /2 خواهد شد (۹). کم شدن میل ترکیبی اکسیژن و افزایش حمل اکسیژن منجر به ترشح اریتروپوئیتین کمتری از کلیه‌شده و ازاینروکاهشی درتوده گلبول قرمز و غلظت هموگلوبین دیده می‌شود. این حالت بیان کننده وجود کمخونی فیزیولوژیك درزمان کودکی است (۹).

DPG - 3 /2 در انواع مختلف کمخونی‌ها افزایش می‌یابد مثلا در نارسائی مزمن کلیه ، سیروز کبد و کمخونی ماکروسیتیك که در مورد اخیر افزایش DPG - 3 /2 ازکمخونی معلول کمبود آهن بیشتر می‌باشد.

۴- کمبود اکسیژن خون دراثر ضایعه بافتی :

منشاء کمبود اکسیژن خون که در شوك عفونی‌دیده میشود، ضایعه بافتی است . مطالعاتی که درباره غلظت DPG - 3 /2 در شوك عفونی بعمل‌آمده نشان داده‌است که افزایش غلظت DPG - 3 /2 که درسایرحالات کمبوداکسیژن دیده‌میشود دراین موارد وجود ندارد. بلکه برعکس غلظت DPG - 3 /2 کاهش می‌یابد و بنظر میرسد که‌حال عمومی‌بد بیماران با کاهش DPG - 3 /2 ارتباط داشته باشد(۱). افزایش‌بازده قلبی که درشوك‌عفونی دیده میشود نسبت به‌افزایش میل‌ترکیبی اکسیژن که دراثر پائین بودن‌غلظت DPG - 3 /2 ایجاد می‌شود ثانویه‌است(۱۰).

مکانیسم افزایش DPG - 3 /2 در پاسخ به‌کمبود اکسیژن

غلظت DPG - 3 /2 با هموگلوبین نسبت‌معکوس دارد حتی‌اگر در حدود طبیعی باشد (۸) ، لذا وقتی که غلظت هموگلوبین مثلا درکمخونی پائین‌باشد درآنصورت غلظت DPG - 3 /2 افزایش خواهد یافت. هنوز این ارتباط معکوس توسط کلیه دانشمندان تأیید نشده‌است(۶) وهمچنین‌اهمیت‌افزایش غلظت DPG - 3 /2 درانواع مختلف کمخونی باغلظت یکسان هموگلوبین فرق میکند (۶). وقتیکه کمبود اکسیژن اتفاق بیفتد غلظت دی اکسی هموگلوبین افزایش‌می‌یابد. ازآنجائی که DPG - 3 /2 بیشتری در اثر این‌افزایش مقدار دی‌اکسی هموگلوبین آزاد نمیشود ، لذا

اثر عنصر مهار کننده DPG Mutase - 3 /2 (شکل۱) برداشته می‌شود و منجر به افزایش عیار (سنتز) DPG - 3 /2 آزاد می‌شود، بنا بر این غلظت کلی داخل گلبولی افزایش پیدا میکند. همچنین از آنجائی که غلظت دی‌اکسی‌هموگلوبین افزایش میابد، pH داخل گلبولی نیز بالا میرود که در اینصورت باعث بهتر شدن سنتز DPG - 3 /2 می‌شود. متأسفانه غلظت دی‌اکسی هموگلوبین را نمیتوان اندازه‌گیری کرد ولی بهرحال درجه اشباع اکسیژن مخلوط وریدی نشانه نسبتاً خوبی ازمقدار دی‌اکسی هموگلوبین موجود میباشد. ارتباط مستقیمی بین غلظت DPG - 3 /2 و درجه اشباع اکسیژن خون مخلوط وریدی در کمخونی وجود دارد.

غلظت DPG - 2/3 درخون بانك :

در سال ۱۹۵۴، Kennedy و Valtis مشاهده کردند که منحنی تجزیه اکسی‌هموگلوبین خون بانك (خون نگهداری یاذخیره شده) بطرف چپ انحراف می‌یابد. اندازه‌گیری‌های متوالی فسفاتهای آلی خون ذخیره‌شده در محلولهای اسیدسیتریك دکستروز (ACD) نشان داده است که درمدت ۱۵ روز اول، کاهش شدیدی درغلظت DPG - 3 /2 خون ذخیره شده بوجود میآید. ولی ATP خیلی کمتر نقصان می‌یابد (۱۰-۱۱). غلظت DPG - 2/3 موقعی می‌تواند ثابت باقی بماند که خون در محلول ضد انعقادی قندی سیترات فسفات (Citrate Phosphate Dextrose Solution) (CPD ، نگهداری شود نه درمحلول ACD وچنانچه CPD یا ACD خون نگهداری شده با اینوزین پیرویت فسفات و آدنین تکمیل شود خونرا برای مدت طولانی‌تری با اطمینان از اینکه عمل انتقال اکسیژن را بخوبی انجام میدهد، میتوان ذخیره کرد (۱۲). البته غلظتهای بالاتر از حد عادی DPG - 2/3 نیز می‌تواند بدست آید (۱۰-۱۲) ولی عیب اصلی اضافه نمودن مواد اینوزین و آدنین آنست که منجر به افزایش اسیداور یك خون وضایعه کلیوی در شخص گیرنده میشود ، لذا بهتر است که گلبولهای قرمز را قبل از انتقال جدا نمایند که البته این روش گرانی است .

بهرحال غلظت DPG - 2/3 درصورتی می‌تواند ثابت باقی بماند که ACD یا CPD خون درعرض ۲۴ ساعت پس از جمع‌آوری آن عمیقاً منجمد شده باشد . و بیشتر مراکز انتقال خون این روش را برای بیماران خود پیشنهاد می‌کنند . لذا با انتقال چنین خون ذخیره شده‌ای به شخص زنده ، میتوان ادعا کرد که میزان DPG - 2/3 و ATP آن کافی بنظر میرسد (۱۳).

میزان بهبود DPG _ 2/3 ، به حجم خون انتقال داده شده ، حالت فیزیکی شخص گیرنده مثلا حالت اسیدی بازی ، عمل قلبی تنفسی وهمچنین در دسترس بودن فسفات بستگی دارد .

کنترل هورمونی غلظت DPG - 2/3 :

نقش هورمون تیروئید قبلا ذکر شده‌است ، بعلاوه پیشنهاد شده که هورمون رشد و عمل کافی غده هیپوفیز برای نگهداری غلظت 2/3-DPG درحد طبیعی لازم است . آندروژنها باعث افزایش 2/3-DPG موجود در اریتروسیتها می‌شوند. آزمایش‌هایی که روی انسان انجام شده، نشان داده‌است که آلدوسترون نقش تنظیم کننده‌ای در متابولیسم 2/3-DPG بازی می‌کند، که احتمالا از راه اثر مستقیم بر گلیکولیز گلبول‌های قرمز می‌باشد . استروئیدها نیز برمیزان 2/3-DPG خون بانك اثر دارند (۱۴).

بیهوشی و DPG _ 2/3 :

هرماده‌ای که باعث تغییر وضعیت منحنی تجزیه اکسی هموگلوبین بشود در بیهوشی مهم می‌باشد . ثابت شده است که درسگهاهالوتان باعث تغییر جهت منحنی می‌شود ولی تغییری در غلظت 2/3-DPG در حین بیهوشی ویا بلافاصله پس از بیهوشی دیده نمی‌شود . هالوتان ومتوکسی‌فلوران باغلظت درمانی اثرات مخصوصی روی هموگلوبین دارند . بنابراین امکان دارد که اتصال 2/3-DPG به هموگلوبین دراثر بیهوشی تغییر کند.

تغییرات بالینی غلظت 2/3-DPG و آماده‌کردن بیماران مبتلا به کمخونی برای بیهوشی وجراحی :

در کمخونی ، غلظت 2/3_DPG افزایش می‌یابد تا گلبولهای قرمز بتوانند اکسیژن بیشتری به بافتها تحویل دهند و کاهش جریان اکسیژن خون‌را جبران کنند ، لذا اشباع اکسیژن بافتی می‌تواند بدون وجود تغییر زیادی در بازده قلبی تثبیت شود. این حالت ثابت می‌کند که چرا بیمارانی که مبتلا به کمخونی هستند غالبا علائمی نشان نمی‌دهند مگر اینکه غلظت هموگلوبین در حدود $\frac{۲}{۳}$ میزان عادی باشد . تجویز خون محتوی ACD به بیماران مبتلا به کمخونی، خطرناك می‌باشد زیرا کاهش بعدی غلظت DPG - 2/3 بیمار دراشباع اکسیژن بافتی اختلال وارد می‌سازد . اشخاص مسن (بالاتر از ۷۰ سال) دارای غلظت بیشتر ازحد طبیعی 2/3_DPG می‌باشند که احتمالا برای مقابله با کمبود اکسیژن بافتی است که این افزایش درحقیقت واکنش ثانویه‌ای نسبت به آرتریواسکلروز وکاهش اشباع اکسیژن شریانی موجود در افراد مسن است (۱۵). تجویز خون محتوی ACD به بیماران مسن کمخون احتمالا منجر به نارسائی قلب می‌شود که آن بعلت افزایش بیش ازحد مایعات نیست بلکه بواسطه اکسیژن رسانی ناکافی عضله قلب است که خود نسبت به کاهش غلظت 2/3-DPG و افزایش میل ترکیبی اکسیژن ثانویه می‌باشد. اگر در بیماران مسن یا کمخون، انتقال خون قبل از عمل لازم شد باید حد اقل ۴۸ ساعت قبل

از عمل انجام گیرد واگر امکان داشته باشد، خون تازه ویاخونی که از نظر 2/3-DPG غنی باشد تجویز گردد. امروزه دانشمندان عقیده دارند که حتی المقدور بیماران را پس از انتقال خون بمنزل بفرستند وهفته بعد برای عمل جراحی انتخابی خود به بیمارستان مراجعه کنند.

کارهای تجربی روی خرگوش نشان داده است که در کمخونی مزمن ، بهبود زخم مربوط به عمل جراحی ظاهراً طبیعی است که احتمالا بعلت کم شدن میل ترکیبی اکسیژن می باشد . کاهش غلظت 2/3 - DPG در اثر انتقال خون سریع قبل ازعمل ممکن است باعث تأخیر در بهبود زخم بعدازعمل شود، لذا بهتر است که بیمار باهموگلوبین وغلظت 2/3 - DPG کافی و مناسب تحت بیهوشی وعمل جراحی قرار بگیرد. درحاملگی غلظت 2/3-DPG تا حدود ۲۰٪ اضافه میشود (۱۶). غلظت پائین هموگلوبین ، افزایش غلظت دی اکسی هموگلوبین وتغییرات مختلف بیوشیمی حاملگی منجر به ایجاد غلظت زیاد 2/3 - DPG می شود که موجب تثبیت اشباع اکسیژن طبیعی بافتی مادر شده و برای جنین که دارای هموگلوبین جنینی می باشد مفید خواهد بود . نتیجه اینکه انتقال خون به بیمار حامله ای که مبتلا به کمخونی باشد باخون ACD خیلی خطرناك می باشد زیرا کمبود اکسیژن بافتی که درمادر ایجاد می گردد منجر به کمبود اکسیژن جنین میشود بهمین دلیل است که تجویز جنین خونی در نزدیکیهای پایان حاملگی منجر به زایمان زودرس می شود (۱۷). غلظت کربوکسی هموگلوبین در افرادی که سیگار می کشند وقادر به حمل اکسیژن نیستند افزایش می یابد، بنابراین برای حفظ انتقال طبیعی اکسیژن واشباع اکسیژن بافتی، باید هموگلوبین یا غلظت 2/3-DPG افزایش یابد . بیماران کمخون یا حامله ای که سیگار می کشند ازکاهش غلظت هموگلوبین رنج میبرند وممکن است که برای جبران این حالت قادر بافزایش بیش از حد غلظت 2/3-DPG نباشند. لذا جداً توصیه می شود که بیماران کمخون و زنان باردار از استعمال دخانیات خودداری کنند .

2/3_DPG وانتقال خون بمقدار زیاد :

درعمل جراحی قلب باز، غلظت 2/3 _ DPG درموقع پیوند عروق کورونر (By PASS) کاهش می یابد وممکن است تا روز سوم پس از عمل بحد طبیعی برسد . در این بیماران که خیلی بدحال هستند افزایش در میل ترکیبی اکسیژن ممکن است زیان آور باشد . دو دسته از بیمارانی که تحت عمل جراحی قلب باز قرار گرفتند موردمطالعه واقع شدند. یك دسته خونی تزریق کردند که حاوی مقدارزیادی 2/3 _ DPG بودیعنی 2/3-DPG آن ۱۵۰٪ طبیعی بود وبدسته دیگرخون تازه تزریق کردند که محتوی ماده ضد انعقادی بود یعنی 2/3-DPG آن ۷۰٪ طبیعی بود . عده ای که خون محتوی مقدار زیاد 2/3-DPG دریافت داشتند برخلاف دسته دیگرحجم دقیقه ای خون آنها افزایش یافته بود و نیز حمل اکسیژن توسط هموگلوبین در آنها بهتر از دسته دیگر بود بی آنکه کاهشی درفشار اکسیژن خون مخلوط وریدی دیده شود (۱۸)، این دسته همچنین احتیاج کمتری بداروی مقوی قلبی داشتند این یك مثال خوبی درباره انتقال خون با 2/3-DPG بالا برای بهبود بیماری میوکاردمیباشد. پیشنهاد شده که مصرف خون حاوی مقدار زیاد 2/3-DPG درسایر حالات نیز مفید است مثلا برای درمان شوك عفونی وانتقال خون در بیماران مبتلا به کمخونی. استروئیدها غالباً در درمان شوك بکارمیروند . آزمایش های In Vitro نشان داده است که برای زیادکردن غلظت 2/3-DPG سدیم سوکسینات هیدروکورتیزون خیلی مؤثرتر ازمتیل پردنیزولون است(۱۴). سدیم سوکسینات هیدروکور تیزون درطریق In vivo نیز داروی انتخابی می باشد . همچنین باید بخاطر داشت که نگهداری pH پلاسما درحد عادی باعث می شود که 2/3-DPG بهترین عکس العمل را نسبت به کمبود اکسیژن نشان دهد .

کمبود فسفات خون :

تغذیه وریدی بامحلولی نظیر آمینوزول که فاقد فسفر غیر آلی اضافی باشد منجر به کمبود فسفات خون ، پائین آمدن غلظت 2/3-DPG وافزایش میل ترکیبی اکسیژن می شود که ممکن است همراه باعلائمی باشد که نشانه کمبود اکسیژن بافتی است (۱). بنابراین در بیمارانی که ازراه وریدی تغذیه میشوند این افزایش درمیل ترکیبی اکسیژن بنفع آنها نیست. همچنین تجویز محلول قندی ۵٪ یامحلول قندی نمکی پس ازعمل جراحی، خود منجر به کمبود فسفات خون میشود(۱۹) که امکان دارد منجر به کم شدن غلظت 2/3_DPG وافزایش میل ترکیبی اکسیژن نیز بشود واین تغییرات ممکن است زمانی انجام پذیرد که درجه اشباع اکسیژن شریانی پائین باشد. مثلا پس ازعمل جراحی و بیهوشی بعلت تغییر نسبت تهویه به پرفوزیون همیشه مختصری هیپوکسی درکار است (۱۵). درضمن عقیده براینست که دلیل کمبود فسفات خون مربوط به تغییر ظرفیت جذب مجدد لوله ای برای فسفات می باشد . گرچه بنظر میرسد که کمبود فسفات خون موقتی باشد (۱۹) ولی احتمالا اضافه کردن فسفر غیر آلی به مایعات وریدی پس از اعمال جراحی ممکن است بحال بیمار مفید باشد که این موضوع درحال حاضر تحت پژوهش و بررسی است .

اختلال‌های تعادل اسیدوباز :

دراسیدوز مزمن مثلا کتواسیدوز دیابتیك کنترل نشده ، pH پائین خون منجر بـه کم شدن غلظت 2/3-DPG شده که خود موجب متعادل‌ساختن Bohr Effect میشود ، لذا اشباع اکسیژن بافتی بحال طبیعی باقی می‌ماند . تصحیح سریع pH باتجویز وریدی بیکربنات بـاعث از بین رفتن اثر pH برمنحنی تجزیـه‌اکسی هموگلوبین شده و اثر کاهش غلظت 2/3-DPG آشکار میشود که در دنبـال آن سقوط سریع P50 وهیپوکسی پدیدار میگردد . در کتواسیدوزدیابتیك کنترل نشده برای اینکه غلظت 2/3-DPG بحد طبیعی برگردد چند روزی طول‌می‌کشد که آن بعلت‌تغییرات درفسفات‌پلاسما می‌باشد (۲۰). درمان فوری کتواسیدوزدیابتیك نباید شامل بیکربنات وریدی باشد . ممکن است لازم شود که فسفر غیرآلی را به مـایع وریدی مورد مصرف اضافه کرد . در آلکالوز مزمن که غلظت 2/3-DPG بطور ثـانوی بـالا میرود میتواند از افـزایش میل‌ترکیبی اکسیژن که خود معلول تجزیه اکسی‌هموگلوبین و کاهش pH است جلوگیری کند.

کنترل بیماران مبتلا به هموگلوبینوپاتی همراه باسلولهـای داسی شکل :

قبل‌ازبیهوشی‌وعمل‌جراحی‌غالباً لازم میشود که تعمداً دربیمارانی که بیمـاری سلول داسی‌شکل (Sickle - cell Disease) دارنـد آلکالوز متـابولیك ایجادکنیم که این عمل بـاعث افزایش میل ترکیبی اکسیژن و کاهش احتمـالی داسی شکل شدن سلولهـا می‌شود . وقتی‌که بوسیله بیکربنات سدیم خوراکی‌حالت قلیائی شدن ایجاد شود مدتی‌وقت لازم است تاغلظت 2/3-DPGافزایش یابد واثر pH برمنحنی‌تجزیه اکسی‌هموگلوبین را خنثی‌نماید. بنابراین‌فایده قلیائی کردن موردشك وتردید است(۲۱).احتمالا بهتر آنست که عمل بیهوشی بنحو بهتری انجام‌گیرد تـا جریان خون وریدی‌را دروضع بهتری‌نگهداشته واز سردکردن‌وکمبود اکسیژن اجتناب شود . تجویز ماده قلیائی از راه وریدی باعث میشودکه بیمار چه درموقع عمل‌وچه بلافاصله پس ازعمل‌تغییراتی در غلظت 2/3-DPG نداشته باشد .

ارتباط بالینی اثرات 2/3-DPG برمیل ترکیبی اکسیژن :

بـاید بخاطر داشت ، گرچه ارتبـاط محکمی بین افـزایش 2/3-DPG و P50 وجود دارد ولی اختلافـاتی بین داخل بدن (In vivo) ولوله آزمـایش (In vitro) وجود داردکـه معلول اثرات pH ، Pco_2 و درجه حرارت روی منحنی تجزیه اکسی هموگلوبین می‌باشد . در نتیجه بنظر میرسدکه اهمیت بـالینی اثرات 2/3-DPG بـرمیل ترکیبی اکسیژن بحداقل میرسد . معهذا در مورد انتقال خون بـاید توجه داشت خونی‌که از نظر 2/3-DPG غنی باشد ممکن است در برقراری بیماریهای خیلی شدید اهمیت داشته باشد . همانطورکه قبلا گفته شد به‌محلولهای جانشین شونده‌ای‌که برای تغذیه وریدی مصرف میشوند ویا بـه مایعات وریدی‌که بطور معمول بکار میروند ممکن استلازم‌شود که فسفرغیرآلی نیز اضافه گردد ، بعبارت دیگرتجویزسرم‌قندی نمکی‌پس ازعمل جراحی اگر به‌مدت زیادی‌مصرف شودنمیتواند بی ضرر باشد (۱۹).

خلاصه :

عمل اکسیژن رسانی هموگلوبین به‌بافتهای بدن توسط مـاده‌ای بنام ۲/۳ دی فسفوگلیسریت (2/3-DPG) که درگلبول قرمز وجود دارد انجام میشود . افزایش غلظت این مـاده باعث کاهش میل‌ترکیبی هموگلوبین بااکسیژن وبرعکس میشود .

این مقـاله ترکیب وشکسته شدن 2/3-DPG را در Embden Meyerof Pathway گلبولهـای قرمز شرح میدهد . افزایش میل‌ترکیبی اکسیژن خون‌بانك درمحلول اسیدسیتریك‌دکستروز (ACD) بعلت‌کاهش‌غلظت 2/3-DPG است که درموقع نگهداری خون اتفاق‌می‌افتد. انتقال خون به‌بیماران مسن‌وکمخون‌وحامله باخونی‌که درمحل ACD نگهداری شده‌است، خطرناك‌می‌باشد. از آنجـائی‌که به بیماران بعداز عمل جراحی از طریق ورید ، محلولهای قندی یاقندی نمکی داده میشود در معرض خطرکمبود فسفات خون قرار میگیرند ، لذا اضافه کردن فسفر غیرآلی‌باین مایعات توصیه می‌شود . اختلال‌های تعادل اسید وباز خون‌برمیل ترکیبی اکسیژن اثر میگذارد. آلکالوز درکمخونی‌Sickle-cell باعث افزایش میل‌ترکیبی اکسیژن و کاهش احتمالی داسی شکل شدن‌گلبولهای قرمز می‌شود. بیهوشی باعث تغییر وضعیت منحنی تجزیه‌اکسی هموگلوبین میگردد .

REFERENCES :

1- Lichtman, M.A., Miller, D.R., Cohen, J. & Waterhouse, C.: Reduced red cell glycolysis, 2, 3-diphosphoglycerate and adenosine triphosphate concentration and increased hemoglobin-oxygen affinity caused by hypophosphataemia. Ann. Int. Med. 74: 562, 1971.

2- Bunn, H.F. & Briehi, R.W.: The interaction of 2/3-diphosphoglycerate with Various human hemoglobin. J. Clin. Invest, 49: 1088, 1970.

3- Lerkin, P.A., Stephen, A.D., Beard, M.E.J., Wrigley, P.F.M., Adams, L. & Lehmann, H.: Haemoglobin Rahere (β 82 Lys. Thr), A new high affinity haemoglobin associated with decreased 2/3-DPG binding and relative polycythemia. Brit. Med. J. 4: 200, 1975.

4- Bauer, C.: Antagonistic influence of CO_2 and 2/3-DPG on the Bohr effect of human haemoglobin. Life. Science. 8: 1041, 1969.

5- Lichtman, M.A., Cohen, J., Young, G.J.A., whit Beek, A.A. & Murphy, M. : The relationships between arterial oxygen flow rate, Oxygen binding by hemoglobin and oxygen utilization after myocardial infarction. J. Clin. Invest. 54: 501, 1974.

6- Thomas, H.M., Lefrak, S.S., Irwin, R.S., Frii, H.W. JR. & Caldwell, P.R. B.: The oxyhemoglobin dissociation curve in health and disease: role of 2/3-DPG. Amer. J. Med. 57: 331, 1975.

7- Flenley, D.C., Fairweather, L.J., Cooke, N.J. & Kirby, B.J.: Changes in haemoglobin binding curve and oxygen transport in chronic hypoxic lung disease. Brit. Med. J. I: 692, 1975.

8- Torrance, J., Jacobs, P., Restrepo, A., Esbach, J., Lenfant, C. & Finch, C.A.: Intraerythrocytic adaptation to anemia. New Engl. J. Med. 283: 165, 1970.

9- Card, R.T. & Brain, M.C.: The anaemia of childhood. Evidence for a physiological response to hyperphosphatemia. New Engl. J. Med. 288: 388, 1973.

10- Miller, L. D., Oski, F.A., Diaco, J.F. Sugerman, H.J., Gottlieb, A.J., Davidson, D. & Delivoria Papadopoulos, M. : The affinity of hemoglobin for oxygen: its control and invivo significance. Surgery. 68: 187, 1970.

11- Bunn, H.F., May, M.H., Kocholaty, W.F. & Shields, C.E.: Hemoglobin function in stored blood. J. Clin. Invest. 48: 311, 1969.

12- Valeri, C. R.: Oxygen transport function of preserved red cells in Clin. haematol 2: 649, 1974.

13- Beutler, E. & Wood, L.: The in vivo regeneration of red cell 2/3 - DPG after transfusion of stored blood. J. Lab. Clin. Med 74: 300, 1969.

14- Petty, C. & Bageant, T.: In Vitro manipulation of 2/ 3 - DPG levels in acid - citrate, Dextrose blood with steroids. Life Sciences. 14: 1279, 1974.

15- Nunn, J. F. Applied Respiratory Physiology. pp. 256, 257. Butterworths, London, 1969.

16- Gillies, I. D. S., Bird, B. D. Norman, J., Gordon Smith, E.C. & Whitwam, J. G. The effect of anaesthesia on the oxyhaemoglobin dissociation curve. Brit. J. Anaesth. 42: 561, 1970.

17- Donald, I. : Anaemia in pregnancy in : Practical Obstetric Problems. 4th edition. pp. 165. Lioyd - Luke. London, 1969.

18- Dennis, R.C., Vito, L., Weisei, R. D., Valeri, C.R. Berger, R. L. & Hechtman, H. B. Improved myocardial performance following high 2/3 - DPG red cell transfusions. Surgery. 77 : 741, 1975.

19- Guillon, P. J., Morgan, D. B. & Hill, G. L.: Hypophosphataemia: A complication of innocuous dextrose - Saline. Lancet. II: 710, 1976.

22- Alberti, K. G. M. M., Darley, J. J., Emerson, P. M. & Hockaday, T. D. R.: 2/ 3 - DPG and tissue oxygenation in uncontrolled diabetes mellitus. Lancet, II: 391, 1972.

21- Oduro, K.A. & Searle, J.F.: Anaesthesia in Sickle-cell states., a plea for simplicity. Brit, Med. J. 4: 596, 1972.