

بررسی تازه روی یکنوع فسفو گلیسریت در گلبول قرمز

مجله نظام پزشکی

سال هفتم، شماره ۳، صفحه ۱۶۰، ۱۳۵۸

دکتر کاوس جویانی*

اثر دارند ولی دیوتری فسفات‌ها بیشترین اثر را دارند، تنها $2/3$ - DPG و ATP در یک غلظت قابل ملاحظه‌ای در گلبول قرمز وجود دارند.

$2/3$ - DPG خیلی مهم می‌باشد بطوریکه غلظت مولار داخل گلبولی آن در حدود چهار برابر مقدار غلظت مولار ATP بوده و تقریباً مساوی با مقدار هموگلوبین است.

گلبول قرمز از لحاظ دارا بودن چنین غلظت زیادی از $2/3$ -DPG بی‌نظیر می‌باشد. نقش $2/3$ - DPG بصورت یک میانجی حمل اکسیژن برای کلیه پزشکان بویژه متخصصان بیهوشی جالب بوده و از اهمیت بالینی خاصی برخوردار است و در این مقاله کوشش خواهد شد که مطالب جالبی در این مورد ارائه شود.

قبل از هر چیز لازم است که در باره فیزیولوژی و بیوشیمی $2/3$ -DPG و اثر آن بر منحنی تجزیه اکسی هموگلوبین مطالعه شود.

بیوشیمی $2/3$ - DPG:

ترکیب و شکسته شدن $2/3$ - DPG در سیکل فسفو گلیسریت Rapoport و Luebering که راه فرعی از راه اصلی Embden-Meyerhof می‌باشد انجام می‌گیرد (نمودار شماره ۱). تقریباً ۲۰٪ جریان متابولیسم قند در همین راه فرعی مصرف می‌شود. در تحت شرایط فیزیولوژی عواملی که باعث کنترل غلظت $2/3$ -DPG میشوند عبارتند از:

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

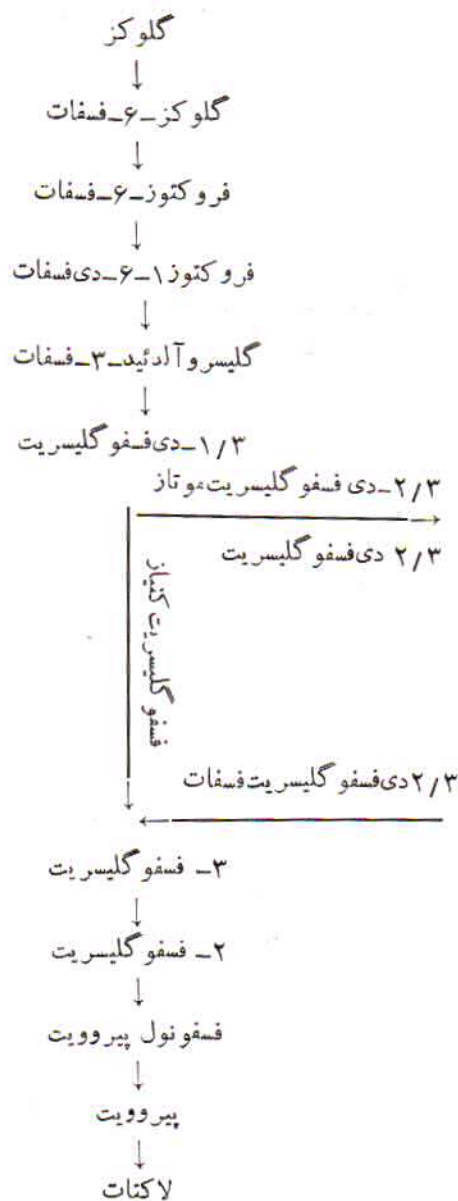
امروزه دیگر گلبول قرمز را نمیتوان بصورت یک کیسه ساده و یا حامل غیرفعال هموگلوبین معرفی کرد، زیرا در داخل آن مکانیسم فوق‌العاده دقیقی برای کنترل میل ترکیبی اکسیژن با هموگلوبین بوده که گذاشته شده است که در شرایط فیزیولوژی و مرضی متفاوت، مقادیر اکسیژن مورد نیاز بدن را تأمین نماید. این مکانیسم به اثر توازن هموگلوبین و فسفاتهای آلی داخل گلبولی بستگی دارد که تقریباً ۸۰٪ آن از $2/3$ - DPG تشکیل شده است.

از مدتها قبل دانشمندان دریافته بودند که در جریان متابولیسم گلوکز، از یک راه فرعی فسفو گلیسریتها ساخته و عرضه میگردند، اما نمیدانستند که فایده و عمل این مواد چیست و از اینکه بدن موادی میسازد که ظاهراً بی استفاده است در شگفت بودند. نخستین بار در سال ۱۹۶۷، نشان دادند که $2/3$ - DPG باعث تغییر در میل ترکیبی (Affinity) اکسیژن با هموگلوبین میشود و ثابت کردند که افزایش غلظت $2/3$ - DPG داخل گلوبولی باعث کاهش میل ترکیبی هموگلوبین با اکسیژن و برعکس کاهش غلظت $2/3$ - DPG داخل گلبولی باعث افزایش میل ترکیبی هموگلوبین با اکسیژن میشود.

بنا بر این افزایش غلظت $2/3$ - DPG رها سازی اکسیژن یا عبارت دیگر اکسیژن رسانی به بافت را بهتر میکند در صورتیکه کاهش غلظت $2/3$ - DPG منجر به کم شدن اکسیژنی میشود که در اختیار بافت قرار میگیرد. تمام فسفات‌ها بر میل ترکیبی اکسیژن

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

اکسیداسیون - احیا DPG - 2/3 را به‌همه دارد جلو گیری می‌کند (نمودار شماره ۱).



نمودار ۱- طرح امبدن - معروف که سیکل فسفو گلیسریت را پوپورت و لو برنیک را نشان می‌دهد.

در حالاتی مانند پرکاری تیروئید که در آن میزان گلیکولیز افزایش می‌یابد، DPG - 2/3 تجمع پیدا می‌کند. برعکس در کم کاری تیروئید غلظت DPG - 2/3 کاهش می‌یابد. در انسداد راه گلیکولیتیک در سطحی بالاتر از راه فرعی گلیسروفسفات‌ها، مثلاً در نارسائی آنزیم هگزوکیناز غلظت DPG - 2/3 کم می‌شود. در صورتیکه اگر انسداد در زیر سطح راه فرعی نامبرده باشد، مثلاً در نارسائی آنزیم پیروویت کیناز، DPG - 2/3 تجمع پیدا می‌کند (نمودار شماره ۱).

DPG یک آنیون غیر نافذ است. افزایش غلظت DPG - 2/3 از طریق اثر تعادلی غشائی است که موجب جدا شدن دو محلول شده و این غشاء برای بعضی از یون‌های 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 - 2/3 می‌شود و این خود یک مکانیسم دیگری برای محدود کردن غلظت این ماده در گلبول قرمز است.

اثر DPG - 2/3 در سطح ملکولی و همو گلوبین پاتیها:

مطالعات کریستالوگرافیک توسط اشعه ایکس نشان داده است که DPG - 2/3 در حفره مرکزی آن به دزو کسی همو گلوبین وصل شده و باعث تثبیت شکل (فرم) دی اکسی همو گلوبین می‌شود و بنابراین میل ترکیبی آنرا نسبت به اکسیژن کم می‌کند. بنظر می‌رسد که DPG - 2/3 بطور غیر اختصاصی به N انتهائی گروه‌های آمینه زنجیره‌های بتای اکسی همو گلوبین و دی اکسی همو گلوبین متصل می‌شود (۲).

بیشتر همو گلوبین پاتیها می‌توانند باعث افزایش یا کاهش میل ترکیبی اکسیژن بشوند که علت آن تغییر در اتصال DPG - 2/3 می‌باشد. پولی سیمی اغلب در اثر میل ترکیبی زیاد در همو گلوبین پاتیها اتفاق می‌افتد مثلاً همو گلوبین Rahere (۳) که نسبت به افزایش تولید اریتروپوئیتین ثانویه بوده و معمولاً همراه با افزایش میل ترکیبی اکسیژن می‌باشد و در حالتی که همو گلوبین پاتیها باعث کاهش میل ترکیبی اکسیژن بشوند در این حالت اکسیژن نه شدن طبیعی باقی ممکن است حتی به‌میزانی کمتر از غلظت طبیعی اکسیژن که در همو گلوبین وجود دارد برسد و در این حالت، برعکس حالت فوق، نسبت به کاهش تولید اریتروپوئیتین، ثانویه می‌باشد و معمولاً همراه با کاهش میل ترکیبی اکسیژن است. همو گلوبین جنینی (HbF) با DPG - 2/3 همکاری نمی‌کند (۲) و از اینجا میل ترکیبی زیاد اکسیژن با همو گلوبین جنینی توجیه می‌شود. در تالاسمی بتای بزرگ و کوچک، میل ترکیبی اکسیژن بمقادیر نسبی همو گلوبین

۲- غلظت یون هیدروژن: در آلکالوز میزان گلیکولیز افزایش می‌یابد و از فعالیت فسفاتاز DPG - 2/3 جلو گیری می‌شود بنابراین غلظت DPG - 2/3 افزایش می‌یابد ولی در اسیدوز برعکس غلظت DPG - 2/3 کم می‌شود (۱).

۳- غلظت فسفات غیر آلی: در کمبود فسفات خون غلظت DPG - 2/3 کم می‌شود (۱) و برعکس در افزایش فسفات خون غلظت DPG - 2/3 زیاد می‌شود.

۲- کمبود اکسیژن خون بعلت کمبود اکسیژن تنفسی:

فشار پائین اکسیژن در موقع شهبق: در موقع صعود به ارتفاعات از نظر فیزیولوژیکی غلظت DPG - 2/3 افزایش می یابد. افرادی که در ارتفاعات زندگی می کنند اگر به سطح دریا بروند غلظت DPG - 2/3 آنها بعد طبیعی بر میگردد. در ارتفاعات بالاتر از ۱۲۰۰۰ پا منحنی تجزیه بطرف راست انحراف پیدا کرده لذا اکسیژن کمتری به ریه ها میرسد و کمبود اکسیژن در شخص مشاهده می شود زیرا در ارتفاعات فشار اکسیژن خیلی کم است. افزایش غلظت DPG - 2/3 در ارتفاعات بنظر میرسد بعلت آلکالوزی باشد که بواسطه کمبود اکسیژن که خود موجب تهویه شدید تنفسی (Hyperventilation) می شود بطور ثانوی رخ میدهد. هر گاه pH بحسد طبیعی بر گردد ادامه کمبود اکسیژن و افزایش غلظت دی اکسی هموگلوبین باعث می شود تا DPG - 2/3 بمیزان بالا نگهداری شود (۶). در بیماریهای مزمن ریوی غلظت DPG - 2/3 علی رغم کمبود شدید اکسیژن طبیعی است. ولی بعضی دانشمندان افزایش مختصر غلظت DPG - 2/3 را در این موارد شرح داده اند، گرچه غلظت DPG - 2/3 با P 50 در خارج از بدن بخوبی مربوط میشود ولی بنظر میرسد که در بدن بیمار اثر کمی بر حمل اکسیژن داشته باشد (۷) که آن بعلت تغییرات pH بدن در بیماریهای مزمن ریوی است. در بیماریهای سیانوز دهنده قلب، غلظت DPG - 2/3 در افراد بالغ و بچه ها افزایش می یابد، لذا باعث میشود که منحنی تجزیه اکسی هموگلوبین بطرف راست منحرف شود و در صورت جراحی ترمیمی این تغییرات از بین میرود. اگر Pa^{O_2} (فشار اکسیژن شریانی) کمتر از ۶۰ میلی متر جیوه باشد DPG - 2, 3, میرود ولی اگر Pa^{O_2} بیشتر از ۶۰ میلی متر جیوه باشد، غلظت DPG - 2/3 بحالت طبیعی باقی میماند.

۳- کمبود اکسیژن خون در اثر کمخونی:

گرچه منحنی تجزیه اکسی هموگلوبین در اثر افزایش غلظت DPG - 2/3 بطرف راست منحرف میشود ولی وقتی که فشار اکسیژن شریانی پائین است ممکن است ارزش زیادی نداشته باشد (مثلا در بیماریهای ریوی و بیماریهای سیانوز دهنده قلب)، ولی در کمخونی که فشار اکسیژن شریانی طبیعی باشد، ارزش زیادی دارد. افزایش P 50 در اثر افزایش غلظت DPG - 2/3 ایجاد می شود (۸). بالاترین غلظت DPG - 2/3 بمقدار یک میکرومول در هر میلی لیتر گلوبولهای قرمز باعث میشود که P 50 تا ۱/۲۳ میلی متر جیوه افزایش یابد (۸). لذا موجب می شود که حمل اکسیژن بی آنکه بازده قلبی افزایش زیادی پیدا کند طبیعی شود. این حالت، تحمل شخص را بکار و فعالیت وعدم بروز نشانه های

بالینی در بیماران مبتلا به کمخونی خفیف را بیان میدارد. بنظر میرسد که با تشدید کمخونی غلظت DPG - 2/3 نیز افزایش می یابد، بنابراین بیمارانی که نارسائی کلیه دارند و بوسیله دیالیز خون نگهداری می شوند با غلظتهای خیلی پائین هموگلوبین نیز می توانند زنده بمانند. باید توجه داشت در بیمارانی که تحت دیالیز نیستند بعلت اسیدوزی که در این بیماران وجود دارد از افزایش غلظت DPG - 2/3 جلوگیری میشود.

در بچه ها قبل از اینکه بسن بلوغ برسند افزایش فسفات غیر آلی منجر به افزایش غلظت DPG - 2/3 خواهد شد (۹). کم شدن میل ترکیبی اکسیژن و افزایش حمل اکسیژن منجر به ترشح اریتروپوئیتین کمتری از کلیه شده و از اینرو کاهش در توده گلوبول قرمز و غلظت هموگلوبین دیده می شود. این حالت بیان کننده وجود کمخونی فیزیولوژیک در زمان کودکی است (۹).

DPG - 2/3 در انواع مختلف کمخونی ها افزایش می یابد مثلا در نارسائی مزمن کلیه، سیروز کبد و کمخونی ماکروسیتیک که در مورد اخیر افزایش DPG - 2/3 از کمخونی معلول کمبود آهن بیشتر می باشد.

۴- کمبود اکسیژن خون در اثر ضایعه بافتی:

منشاء کمبود اکسیژن خون که در شوک عفونی دیده میشود، ضایعه بافتی است. مطالعاتی که درباره غلظت DPG - 2/3 در شوک عفونی بعمل آمده نشان داده است که افزایش غلظت DPG - 2/3 که در سایر حالات کمبود اکسیژن دیده میشود در این موارد وجود ندارد. بلکه برعکس غلظت DPG - 2/3 کاهش می یابد و بنظر میرسد که حال عمومی بد بیماران با کاهش DPG - 2/3 ارتباط داشته باشد (۱). افزایش بازده قلبی که در شوک عفونی دیده میشود نسبت به افزایش میل ترکیبی اکسیژن که در اثر پائین بودن غلظت DPG - 2/3 ایجاد می شود ثانویه است (۱۰).

مکانیسم افزایش DPG - 2/3 در پاسخ به کمبود اکسیژن

غلظت DPG - 2/3 با هموگلوبین نسبت معکوس دارد حتی اگر در حدود طبیعی باشد (۸)، لذا وقتی که غلظت هموگلوبین مثلا در کمخونی پائین باشد در آن صورت غلظت DPG - 2/3 افزایش خواهد یافت. هنوز این ارتباط معکوس توسط کلیه دانشمندان تأیید نشده است (۶) و همچنین اهمیت افزایش غلظت DPG - 2/3 در انواع مختلف کمخونی با غلظت یکسان هموگلوبین فرق میکند (۶). و قتی که کمبود اکسیژن اتفاق بیفتد غلظت دی اکسی همو-گلوبین افزایش می یابد. از آنجائی که DPG - 2/3 بیشتری در اثر این افزایش مقدار دی اکسی هموگلوبین آزاد نمیشود، لذا

کنترل هورمونی غلظت DPG - 2/3 :

نقش هورمون تیروئید قبلاً ذکر شده است، به علاوه پیشنهاد شده که هورمون رشد و عمل کافی غده هیپوفیز برای نگهداری غلظت DPG-2/3 در حد طبیعی لازم است. آندروژنها باعث افزایش DPG-2/3 موجود در اریتروسیتها می شوند. آزمایش هایی که روی انسان انجام شده، نشان داده است که آلدوسترون نقش تنظیم کننده ای در متابولیسم DPG-2/3 بازی می کند، که احتمالاً از راه اثر مستقیم بر گلیکولیز گلبول های قرمز می باشد. استروئیدها نیز بر میزان DPG-2/3 خون بانک اثر دارند (۱۴).

بیهوشی و DPG - 2/3 :

هر ماده ای که باعث تغییر وضعیت منحنی تجزیه اکسی همو گلوبین بشود در بیهوشی مهم می باشد. ثابت شده است که در سگ ها لوتان باعث تغییر جهت منحنی می شود ولی تغییری در غلظت DPG-2/3 در حین بیهوشی و یا بلافاصله پس از بیهوشی دیده نمی شود. هالوتان و متوکسی فلوران با غلظت درمانی اثرات مخصوصی روی همو گلوبین دارند. بنابراین امکان دارد که اتصال DPG-2/3 به همو گلوبین در اثر بیهوشی تغییر کند.

تغییرات بالینی غلظت DPG-2/3 و آماده کردن بیماران مبتلا به کمخونی برای بیهوشی و جراحی :

در کمخونی، غلظت DPG-2/3 افزایش می یابد تا گلبولهای قرمز بتوانند اکسیژن بیشتری به بافتها تحویل دهند و کاهش جریان اکسیژن خون را جبران کنند، لذا اشباع اکسیژن بافتی می تواند بدون وجود تغییر زیادی در بازده قلبی تثبیت شود. این حالت ثابت می کند که چرا بیماران که مبتلا به کمخونی هستند غالباً علامتی نشان نمی دهند مگر اینکه غلظت همو گلوبین در حدود $\frac{2}{3}$ میزان عادی باشد. تجویز خون محتوی ACD به بیماران مبتلا به کمخونی، خطر ناک می باشد زیرا کاهش بعدی غلظت DPG-2/3 بیمار را اشباع اکسیژن بافتی اختلال وارد می سازد. اشخاص مسن (بالا تر از ۷۰ سال) دارای غلظت بیشتر از حد طبیعی DPG-2/3 می باشند که احتمالاً برای مقابله با کمبود اکسیژن بافتی است که این افزایش در حقیقت واکنش ثانویه ای نسبت به آرتریواسکلروز و کاهش اشباع اکسیژن شریانی موجود در افراد مسن است (۱۵). تجویز خون محتوی ACD به بیماران مسن کمخون احتمالاً منجر به نارسائی قلب می شود که آن باعث افزایش بیش از حد مایعات نیست بلکه بواسطه اکسیژن رسانی ناکافی عضله قلب است که خود نسبت به کاهش غلظت DPG-2/3 و افزایش میل ترکیبی اکسیژن ثانویه می باشد. اگر در بیماران مسن یا کمخون، انتقال خون قبل از عمل لازم شد باید حد اقل ۴۸ ساعت قبل

اثر عنصر مهار کننده DPG Mutase - 2/3 (شکل ۱) برداشته می شود و منجر به افزایش عیار (سنتز) DPG - 2/3 آزاد می شود، بنا بر این غلظت کلی داخل گلبولی افزایش پیدا می کند. همچنین از آنجائی که غلظت دی اکسی همو گلوبین افزایش میابد، pH داخل گلبولی نیز بالا می رود که در این صورت باعث بهتر شدن سنتز DPG - 2/3 می شود. متأسفانه غلظت دی اکسی همو گلوبین را نمیتوان اندازه گیری کرد ولی بهر حال درجه اشباع اکسیژن مخلوط وریدی نشانه نسبتاً خوبی از مقدار دی اکسی همو گلوبین موجود میباشد. ارتباط مستقیمی بین غلظت DPG - 2/3 و درجه اشباع اکسیژن خون مخلوط وریدی در کمخونی وجود دارد.

غلظت DPG - 2/3 در خون بانک :

در سال ۱۹۵۴، Kennedy و Valtis مشاهده کردند که منحنی تجزیه اکسی همو گلوبین خون بانک (خون نگهداری یا ذخیره شده) بطرف چپ انحراف می یابد. اندازه گیری های متوالی فسفاتهای آلی خون ذخیره شده در محلولهای اسید سیتریک دکستروز (ACD) نشان داده است که در مدت ۱۵ روز اول، کاهش شدیدی در غلظت DPG - 2/3 خون ذخیره شده بوجود می آید. ولی ATP خیلی کمتر نقصان می یابد (۱۰-۱۱). غلظت DPG - 2/3 موقعی می تواند ثابت باقی بماند که خون در محلول ضد انعقادی قندی سیترات فسفات (Citrate Phosphate Dextrose Solution) یا (CPD)، نگهداری شود نه در محلول ACD و چنانچه CPD یا ACD خون نگهداری شده با اینوزین پرویت فسفات و آدنین تکمیل شود خون را برای مدت طولانی تری 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 می تواند بدست آید (۱۰-۱۲) ولی عیب اصلی اضافه نمودن مواد اینوزین و آدنین آنست که منجر به افزایش اسید اوریک خون و ضایعه کلیوی در شخص گیرنده میشود، لذا بهتر است که گلبولهای قرمز را قبل از انتقال جدا نمایند که البته این روش گران است.

بهر حال غلظت DPG - 2/3 در سورتی می تواند ثابت باقی بماند که ACD یا CPD خون در عرض ۲۴ ساعت پس از جمع آوری آن عمیقاً منجمد شده باشد. و بیشتر مراکز انتقال خون این روش را برای بیماران خود پیشنهاد می کنند. لذا با انتقال چنین خون ذخیره شده ای 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 مثلاً حالت اسیدی بازی، عمل قلبی تنفسی و همچنین در دسترس بودن فسفات بستگی دارد.

حاوی مقدار زیادی $2/3$ - DPG بود یعنی $2/3$ - DPG آن ۱۵۰٪ طبیعی بود و بدسته دیگر خون تازه ترریق کردند که محتوی ماده ضد انعقادی بود یعنی $2/3$ - DPG آن ۷۰٪ طبیعی بود. عده‌ای که خون محتوی مقدار زیاد $2/3$ - DPG دریافت داشتند برخلاف دسته دیگر حجم دقیقه‌ای خون آنها افزایش یافته بود و نیز حمل اکسیژن توسط هموگلوبین در آنها بهتر از دسته دیگر بود بی آنکه کاهشی در فشار اکسیژن خون مخلوط وریدی دیده شود (۱۸)، این دسته همچنین احتیاج کمتری بداروی مقوی قلبی داشتند این یک مثال خوبی در باره انتقال خون با $2/3$ - DPG بالا برای بهبود بیماری میوکاردمی باشد. پیشنهاد شده که مصرف خون حاوی مقدار زیاد $2/3$ - DPG در سایر حالات نیز مفید است مثلاً برای درمان شوک عفونی و انتقال خون در بیماران مبتلا به کمخونی. استروئیدها غالباً در درمان شوک بکار می‌روند. آزمایش‌های *In Vitro* نشان داده است که برای زیاد کردن غلظت $2/3$ - DPG سدیم سوکسینات هیدرو کورتیزون خیلی مؤثرتر از متیل پردنیزولون است (۱۴). سدیم سوکسینات هیدرو کورتیزون در طریق *In vivo* نیز دارای انتخابی می‌باشد. همچنین باید بخاطر داشت که نگهداری pH پلاسما در حد عادی باعث می‌شود که $2/3$ - DPG بهترین عکس‌العمل را نسبت به کمبود اکسیژن نشان دهد.

کمبود فسفات خون:

تغذیه وریدی با محلولی نظیر آمینوزول که فاقد فسفر غیر آلی اضافی باشد منجر به کمبود فسفات خون، پائین آمدن غلظت $2/3$ - DPG و افزایش میل ترکیبی اکسیژن می‌شود که ممکن است همراه با علائمی باشد که نشانه کمبود اکسیژن بافتی است (۱). بنابراین در بیمارانی که از راه وریدی تغذیه می‌شوند این افزایش در میل ترکیبی اکسیژن بنفع آنها نیست. همچنین تجویز محلول قندی ۵٪ یا محلول قندی نمکی پس از عمل جراحی، خود منجر به کمبود فسفات خون نمی‌شود (۱۹) که امکان دارد منجر به کم شدن غلظت $2/3$ - DPG و افزایش میل ترکیبی اکسیژن نیز بشود و این تغییرات ممکن است زمانی انجام پذیرد که درجه اشباع اکسیژن شریانی پائین باشد. مثلاً پس از عمل جراحی و بیهوشی بعلت تغییر نسبت تهویه به پر فوریون همیشه مختصری هیپوکسی در کار است (۱۵). در ضمن عقیده بر اینست که دلیل کمبود فسفات خون مربوط به تغییر ظرفیت جذب مجدد لوله‌ای برای فسفات می‌باشد. گرچه بنظر میرسد که کمبود فسفات خون موقتی باشد (۱۹) ولی احتمالاً اضافه کردن فسفر غیر آلی به مایعات وریدی پس از اعمال جراحی ممکن است بحال بیمار مفید باشد که این موضوع در حال حاضر تحت پژوهش و بررسی است.

از عمل انجام گیرد و اگر امکان داشته باشد، خون تازه و یا خونی 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 و هفته 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 احتمالاً بعلت کم شدن میل ترکیبی اکسیژن می‌باشد. کاهش غلظت $2/3$ - DPG در اثر انتقال خون سریع قبل از عمل ممکن است باعث تأخیر در بهبود زخم بعد از عمل شود، لذا بهتر است که بیمار با هموگلوبین و غلظت $2/3$ - DPG کافی و مناسب تحت بیهوشی و عمل جراحی قرار بگیرد. در حاملگی غلظت $2/3$ - DPG تا حدود ۲۰٪ اضافه می‌شود (۱۶). غلظت پائین هموگلوبین، افزایش غلظت دی‌اکسی هموگلوبین و تغییرات مختلف بیوشیمی حاملگی منجر به ایجاد غلظت زیاد $2/3$ - DPG می‌شود که موجب تثبیت اشباع اکسیژن طبیعی بافتی مادر شده و برای جنین که دارای هموگلوبین جنینی می‌باشد مفید خواهد بود. نتیجه اینکه انتقال خون به بیمار حامله‌ای که مبتلا به کمخونی باشد با خون ACD خیلی خطرناک می‌باشد زیرا کمبود اکسیژن بافتی که در مادر ایجاد می‌گردد منجر به کمبود اکسیژن جنین می‌شود بهمین دلیل است که تجویز جنین خونی در نزدیکی‌های پایان حاملگی منجر به زایمان زودرس می‌شود (۱۷). غلظت کربو کسی هموگلوبین در افرادی که سیگار می‌کشند و قادر به حمل اکسیژن نیستند افزایش می‌یابد، بنابراین برای حفظ انتقال طبیعی اکسیژن و اشباع اکسیژن بافتی، باید هموگلوبین یا غلظت $2/3$ - DPG افزایش یابد. بیماران کمخون یا حامله‌ای که سیگار می‌کشند از کاهش غلظت هموگلوبین رنج می‌برند و ممکن است که برای جبران این حالت قادر به افزایش بیش از حد غلظت $2/3$ - DPG نباشند. لذا جداً توصیه می‌شود که بیماران کمخون و زنان باردار از استعمال دخانیات خودداری کنند.

$2/3$ - DPG و انتقال خون به مقدار زیاد:

در عمل جراحی قلب باز، غلظت $2/3$ - DPG در موقع پیوند عروق کورونر (By PASS) کاهش می‌یابد و ممکن است تا روز سوم پس از عمل بعد طبیعی برسد. در این بیماران که خیلی بدحال هستند افزایش در میل ترکیبی اکسیژن ممکن است زیان‌آور باشد. دو دسته از بیمارانی که تحت عمل جراحی قلب باز قرار گرفتند مورد مطالعه واقع شدند. یک دسته خونی ترریق کردند که

اختلال‌های تعادل اسید و باز:

در اسیدوز مزمن مثلاً کتواسیدوز دیابتیک کنترل نشده، pH پائین خون منجر به کم شدن غلظت 2/3-DPG شده که خود موجب متعادل ساختن Bohr Effect میشود، لذا اشباع اکسیژن باقی بحال طبیعی باقی می‌ماند. تصحیح سریع pH با تجویز وریدی بیکربنات باعث از بین رفتن اثر pH بر منحنی تجزیه‌اکسی هموگلوبین شده و اثر کاهش غلظت 2/3-DPG آشکار میشود که در دنبال آن سقوط سریع P50 و همپو کسی پدیدار میگردد. در کتواسیدوز دیابتیک کنترل نشده برای اینکه غلظت 2/3-DPG بحد طبیعی برگردد چند روزی طول می‌کشد که آن بعلا تغییرات در فسفات پلازما می‌باشد (۲۰). درمان فوری کتواسیدوز دیابتیک نباید شامل بیکربنات وریدی باشد. ممکن است لازم شود که فسفر غیر آلی را به مایع وریدی مورد مصرف اضافه کرد. در آلكالوز مزمن که غلظت 2/3-DPG بطور ثانوی بالا میرود میتواند از افزایش میل ترکیبی اکسیژن که خود معلول تجزیه اکسی هموگلوبین و کاهش pH است جلوگیری کند.

کنترل بیماران مبتلا به هموگلوبینوپاتی همراه با سلولهای داسی شکل:

قبل از بیهوشی و عمل جراحی غالباً لازم میشود که تعداد در بیمارانی که بیماری سلول داسی شکل (Sickle-cell Disease) دارند آلكالوز متابولیک ایجاد کنیم که این عمل باعث افزایش میل ترکیبی اکسیژن و کاهش احتمالی داسی شکل شدن سلولها می‌شود. وقتی که بوسیله بیکربنات سدیم خوراکی حالت قلیایی شدن ایجاد شود مدتی وقت لازم است تا غلظت 2/3-DPG افزایش یابد و اثر pH بر منحنی تجزیه اکسی هموگلوبین را خنثی نماید. بنا بر این فایده قلیائی کردن مورد شک و تردید است (۲۱). احتمالاً بهتر آنست که عمل بیهوشی بنحو بهتری انجام گیرد تا جریان خون وریدی را در وضع بهتری نگهداشته و از سرد کردن و کمبود اکسیژن اجتناب شود. تجویز ماده قلیائی از راه وریدی باعث میشود که بیمار چه در موقع عمل و چه بلافاصله پس از عمل تغییراتی در غلظت 2/3-DPG نداشته باشد.

ارتباط بالینی اثرات 2/3-DPG بر میل ترکیبی اکسیژن:

باید بخاطر داشت، گرچه ارتباط محکمی بین افزایش

2/3-DPG و P50 وجود دارد ولی اختلافاتی بین داخل بدن (In vivo) و لوله آزمایش (In vitro) وجود دارد که معلول اثرات pH، P_{CO_2} و درجه حرارت روی منحنی تجزیه اکسی هموگلوبین می‌باشد. در نتیجه بنظر میرسد که اهمیت بالینی اثرات 2/3-DPG بر میل ترکیبی اکسیژن به حداقل میرسد. معهذا در مورد انتقال خون باید توجه داشت خونی که از نظر 2/3-DPG غنی باشد ممکن است در برقراری بیماریهای خیلی شدید اهمیت داشته باشد. همانطور که قبلاً گفته شد به محلولهای جانشین شونده‌ای که برای تغذیه وریدی مصرف میشوند و یا به مایعات وریدی که بطور معمول بکار میروند ممکن است لازم شود که فسفر غیر آلی نیز اضافه گردد، به عبارت دیگر تجویز سرم قندی نمکی پس از عمل جراحی اگر به مدت زیادی مصرف شود نمیتواند بی ضرر باشد (۱۹).

خلاصه:

عمل اکسیژن رسانی هموگلوبین به بافتهای بدن توسط ماده‌ای بنام ۲/۳ دی فسفو گلیسیریت (2/3-DPG) که در گلبول قرمز وجود دارد انجام میشود. افزایش غلظت این ماده باعث کاهش میل ترکیبی هموگلوبین با اکسیژن و برعکس میشود.

این مقاله ترکیب و شکسته شدن 2/3-DPG را در Embden Meyerof Pathway گلبولهای قرمز شرح میدهد. افزایش میل ترکیبی اکسیژن خون بانک در محلول اسید سیتریک دکستروز (ACD) باعث کاهش غلظت 2/3-DPG است که در موقع نگهداری خون اتفاق می‌افتد. انتقال خون به بیماران مسن و کمخون و حامله باخونی که در محل ACD نگهداری شده است، خطر نالکمی باشد. از آنجائی که به بیماران بعد از عمل جراحی از طریق ورید، محلولهای قندی یا قندی نمکی داده میشود در معرض خطر کمبود فسفات خون قرار میگیرند، لذا اضافه کردن فسفر غیر آلی باین مایعات توصیه می‌شود. اختلالهای تبادل اسید و باز خون بر میل ترکیبی اکسیژن اثر میگذارد. آلكالوز در کمخونی Sickle-cell باعث افزایش میل ترکیبی اکسیژن و کاهش احتمالی داسی شکل شدن گلبولهای قرمز می‌شود. بیهوشی باعث تغییر وضعیت منحنی تجزیه اکسی 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. & Brihi, 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. Lloyd - 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 Sick cell states., a plea for simplicity. Brit, Med. J. 4: 596, 1972.