

## درباره مواد جانشین شونده پلاسما

### مقدمه

بطور کلی ساده ایده‌آلی برای جانشینی خون وجود ندارد. علت اینستکه هنوز ماده‌ای نمیشناسیم که بتواند تمام اعمال فیزیولوژیک هموگلوبین را انجام داده -  $O_2$  و  $CO_2$  را حمل و نقل نموده و نیز کار گلبولهای قرمز و پلاسما را از نظر اشغال حجم معین در عروق و اعمال اختصاصی دیگر انجام دهد. در واقع نقش مواد جانشین شونده فقط بطور موقتی بمنظور جبران نقصان حجم و تنظیم اسمولاریته خون و بهبود تغذیه انساج میباشد و بخصوص در موارد احتیاج فوری بمقادیر زیاد خون این مواد کمک بسیار خوبی میباشند.

در هر ترانسفوزیون یا پرفوزیون مابعد نکته اصلی اینست که در صورت اسکان آن چیزی را که بیمار از دست داده است با و برگردانیم و بدلائیل مذکور در فوق مواد جانشین شونده فقط یک نقش درجه دوم میتوانند داشته باشند.

مطالعات در این باره چریان داشت تا در جریان جنگ دوم بین‌المللی که بعلت تقاضاهای زیادی برای خون و عدم وجود آن بررسی‌های فراوانی برای پیدا کردن یک ماده ایده‌آل که بتواند تا حدود زیادی جانشین خون از دست داده شود انجام گردید. بعد از جنگ دوم سیر مطالعات متوقف ماند و از سال ۱۹۵۵ مجدداً بررسی‌های جدی در این باره شروع شد. علت این بود که با آشنائی به مکانیسم‌های شوک توجه پیدا شد که استعمال مواد جانشین شونده پلاسما طریقه انتخابی درمان شوک میباشند. فعلاً اعتقاد بر این است که در شوک استعمال پروتئین‌ها فقط بعلت دارا بودن خواص کلونید و اسموتیک مشخص است که میتواند اثر مفید داشته باشد و لا غیر. بر مبنای این اعتقاد میشود گفت که هر ماده کلونیدی با سلکول درشت میتواند نقش جانشین شونده داشته باشد. اندازه و مقدار سلکولهای این مواد نهایت اهمیت را دارد زیرا در صورت متناسب بودن میتوانند حجم مایعات بدن - مقدار الکترولیت‌های آن و تبادل الکترولیتها را از جدار کاپیلرها تنظیم بنمایند.

شرائط ماده جانشین شونده دلخواه

ماده مورد نظر میبایست: زود از عروق خارج نشود (یعنی آنقدر در رگها بماند تا پلاسما

درست شود) - ویسکوزیته و فشار کلوئید و اسموتیک آن برابر خون باشد - خاصیت آنتی ژنیک نداشته باشد - تب آور نباشد - سمی نباشد - حساسیت ایجاد نکند - باسانی قابل استریل کردن باشد - باسانی قابل نگاهداری باشد - از نظر فارما کولوژیک خنثی باشد - اختلال - (کراس ساچینگ - گروه خونی - انعقادی) ایجاد نکند و بالاخره مدت زیادی در بدن نماند (احتباس پیدا نکند) . با در نظر گرفتن تمام این شرایط تعجب آور نیست که فقط عده کمی مواد بتوانند واجد تمام شرایط بالا بوده و بعنوان ماده جانشین شونده شناخته شده و مورد استفاده واقع گردند .

#### موارد استعمال

سه دسته مورد استعمال اساسی برای مواد جانشین شونده وجود دارد:

۱- تمام موارد نقصان حجم خون جاری در عروق با سیرهای متفاوت حاد - تحت حاد و مزمن .

۲- تمام سندرمهای معلول یک آگزیون (از هر نوع) که منجر به خروج پلاسما از عروق بدخل نسج (اگرهمی پلاسماتیک) و یا نقصان سرعت گردش خون در کاپیلرها بشوند .

۳- تمام حالاتی که منجر به نقصان سرعت گردش خون گردند .

#### انواع و مکانیسم اثر

**اول - پلاسما که خون بدون سلول است و میتواند تمام اعمام خون را با استثناء حمل و نقل  $O_2$  و  $CO_2$  انجام دهد . درست است که ماده جانشین شونده خوبی است ولی باسانی قابل دسترسی نیست . نوعی که استعمال میشود پلاسمائی است که از خون انسان گرفته میشود و دربانگ خون با ACID (Acid Citrate Dextrose) نگاهداری میگردد . این ماده دارای ارزش زیادی است و خصوصاً در درمان اختلالات حاد معلول نقصان شدید پلاسما از قبیل سوختگیها - پریتونیت حاد - Crush injuries مصرف میگردد و نتیجه خوب میدهد . فورسولی که از روی آن مقدار پلاسما با ساده کلوئیدی لازم را برای جبران فوری کمبود حساب میکنند بشرح زیر است :**

$$P.V. - Deficit = B.V_1 - \frac{(BV_1 \times LVH_1)}{LVH_2}$$

P.V.D. حجم پلاسمای نقصان یافته که در این فرمول

B.V<sub>1</sub> حجم خون شخص طبیعی با در نظر گرفتن وزن و جنس .

L.V.H<sub>1</sub> هماتوکریت خون عروق بزرگ .

L.V.H<sub>2</sub> هماتوکریت بیمار میباشد .

## عیوب پلاسما :

۱- دارای مقدار زیاد سدیم میباشد.

۲- محرك وریدهای محیطی است.

۳- قیمت آن بسیار گران است.

۴- ممکن است آلوده به ویروس هیپاتیت عفونی باشد ( خصوصاً موافقیکه از اشخاص

مختلف جمع آوری نموده باشند ) . اما اگر پلاسما مدت شش ماه در حرارت اطاق بماند

ویروس هایش کشته شده و از بین میروند. ولی عیب شش ماه ماندن این است که باکتریهای

مختلف در آن بطور متناوب رشد کرده و سمشان در محلول آزاد میشود که از بین بردنی نیست .

۵- بالاخره اختلالات خونی هم بجز هیپاتیت میدهد که بنظر میرسد معلول - Anti

A isoagglutination جمع شده در پلاسما باشد.

**دوم -** سرم آلبومین غلیظ شده - ماده اخیر که قسمتی از پلاسما میباشد عاری از ویروس

است و میتوان آنرا باسانی استریل کرد. بصورت محلول ۲۵٪ در سرم فیزیولوژی بکار برده

میشود و حجم پلاسما را دو جانبه زیاد میکند. باین معنی که نه تنها خودش جبران قسمتی از

کمبود حجم را مینماید بلکه چون باعث افزایش فشار انکوتیک میشود در نتیجه آب و املاح

را از فضاهاى خارج سلولی بدخل عروق میکشاند. از نظر یک ماده جانشین شونده استعمال

آن محدود است زیرا چون باید بطور طبیعی تهیه شود پس کمیاب است و از طرف دیگر قیمت

آن گران میباشد و در نتیجه مواد دیگری بجای آن بکار میرود. یک مورد استعمال خاص آن

در درمان هیپوپروتئین اسی است که حتی برای این مورد نیز خیلی گران تمام میشود.

**سوم -** کلوئید هائی که داخل عروق میمانند. اولین محلول کلوئیدی که قابل تزریق

تشخیص داده شد صمغ عربی بود که در سال ۱۹۱۷ توسط Bayliss پیش نهاد شد و در جریان

جنگ بین الملل اول با نتایج قابل ملاحظه ای استعمال گردید. ولی چون متابولیزه نمیشد

در بعضی احشاء از قبیل کبد احتیاس پیدا میکرد و باعث عوارض ثانوی نامطلوب میگردد .

همین عیب برای محلولهای پولی وینیل الکل و پلی وینیل پیرولیدین ( PVP ) هم که در

جریان جنگ اول استعمال شدند وجود داشت.

در مورد کلوئیدها دو نکته مهم میباشد مورد نظر قرار بگیرد . یکی وزن و دیگری

اندازه سلکولی. البته وزن و اندازه مناسب هنوز مورد بحث است . از این دسته مواد زیر را

میتوان نام برد :

۱- ژلاتین - پروتئینی است که از هیدرولیز نسبی کلاژن های استخوان های درازگاو بدست می آید. استعمال ژلاتین باین منظور سابقه طولانی دارد. در سال ۱۹۱۰ Hogan محلول ۲/۵٪ آنرا در سرم هیپرتونیک بکار برد و بیمار را نجات داد. اکنون محلول ۶٪ آن بکار برده میشود. از نظر متابولیسم چون ژلاتین توسط آنزیم های پروتئولیتیک متابولیزه میشود در نتیجه احتیاس پیدا نمیکند. وزن ملکولی آن ۳۳۰۰۰ و فشار کلوئید و اسموزی آن تقریباً معادل پلاسما میباشد. حسن بزرگ بودن وزن ملکولی ژلاتین اینست که تا مدت نسبتاً طولانی عمل جانشینی را انجام میدهد ولی بهمین علت اختلال جریان خون ایجاد میکند و از این نظر استعمال مواد باملکولهای کوچکتر ارجح میباشد. در سال ۱۹۴۴ Jacobson اثر جانشینی خون آنرا در انسان بطور کامل بررسی نمود. عیوب آن عبارتند از: بالا بردن سدیماتناسیون - جلوگیری از تعین گروه خونی و کراس ماچینگ بعلت آگلوتیناسیون کاذب و بالاخره اینکه در حرارت پائین بصورت ژله درمی آید. هرچند که در یک بیمارستان مجهز این مشکل اسر مهمی نیست ولی در میدان جنگ مسلماً برضد مصرف خود بیچنگد.

عده زیادی از مشتقات ژلاتین بررسی و مطالعه شده و نتیجه گرفته اند که تمام این مشتقات اثرشان مایوس کننده است و خصوصاً محلولهای غلیظ آن عوارض وخیمی تولید میکند.

۲- دکستران ها - این مواد بتوسط کشت باکتری *Leuconostoc Mesanteroidis* در محیط کشتی که ساکاروز داشته باشد تهیه میشوند باین ترتیب که آنزیمی تولید میشود که ساکاروز را به دکستران تبدیل مینماید. دکسترانی که باین ترتیب تهیه مینمایند، ویسکوزیته اش زیاد است و سیباییست قبل از استعمال آنرا دپلمریزه نمود. این عمل بتوسط اسیدهای هیدرولیز کننده تاهنگاسی که دکستران دلخواه بدست آید انجام میگردد. از نظر نظریه یبائی دکستران پولیمر واحدهای گلوکز است که تعدادشان برحسب زنجیرهای جانبی متغیر میباشد. تعداد ملوکولهای آن بسیار زیاد است ولی بطور دلخواه میتوان با تغییر روشهای تهیه آن، دکستران با وزن های ملکولی مختلف بدست آورد (جدول ۱).

الف - دکستران با وزن ملکولی کم (Rheomacrodex) - ماده ای است که ویسکوزیته اش کم است. بصورت محلول ۱٪ در سرم فیزیولوژی یا سرم گلوکز ۵٪ عرضه شده است نکته ای که در مورد این دارو سیباییست توجه داشت اینست که چون اغلب بصورت محلول نمکی استعمال میشود نکند که مقداری از اثر آن محلول خود محلول نمکی باشد. مورد استعمال آن بیشتر در مواقعی است که یک آگزیوس داخلی عروقی اتفاق بیفتد از قبیل: سوختگیهای شدید - ضربه های شدید - آمبولی های چربی - پانکراتیت - پریتونیت - ایلتوس پارالیتیک - ترومبوزهای وریدی و شریانی - شوک هموراژیک - انفارکتوس مزانترو و بالاخره جراحی های

## ( جدول ۱ )

دکتران	وزن متوسط سلکولی
باوزن سلکولی کم (رئوما کروود کس)	۴۰۰۰۰
کلینیکال دکستران ( سوئدی / آمریکائی ) (ما کروود کس)	۷۰۰۰۰
کلینیکال دکستران (انگلیسی)	۲۰۰۰۰۰ تا ۱۵۰۰۰۰۰
باوزن سلکولی بسیار زیاد که برای ایجاد ترومبوز تجربی بکار میرود	۱۰۰۰۰۰۰

عروق برای حفظ جریان خون محیطی .

رئوما کروود کس حجم خون را فقط برای مدت دو تا سه ساعت بالا نگاه میدارد .

دربارهٔ مکانیسم اثر آن مدت‌ها فکرمیشد که استعمال دارو ایجاد هیپوویسکوزیته مینماید که مالا منجر به بهبودی گردش خون میشود . البته این امریکه واقعیت است ولی تمام اثرات رئوما کروود کس را توجیه نمیکند . Bernstein اظهار نظر کرده است که رئوما کروود کس باعث القاء شارژ منفی به گلبولهای قرمز میگردد . ولی مسلم شده است که این ماده لا اقل In vitro از نظر الکتریکی خنثی میباشد .

نظریه دیگر : میدانیم که لازم است بین بعضی مواد خون تعادلی برقرار باشد تا جریان آن خصوصاً جریان محیطی بخوبی برقرار گردد . این تعادل توسط دو دسته عوامل Agglomérants (فیبرینوزن - ما کرو گلوبولین ها - لیزوفسفاتید ها ) و Anti - Agglomérants ( آلبومین - اسیدهای چرب) برقرار میشود . Ponder اظهار نظر کرده است که رئوما کروود کس بجای آلبومین پلاسما تیک در تنظیم تعادل فوق دخالت میکند .

بالاخره آخرین نظریه اینست که رئوما کروود کس سوجب ایجاد یک کمپلکس - دکستران - فیبرینوزن میشود . فعلاً نظریه اخیر بیشتر مورد قبول میباشد .

ب - کلینیکال دکستران (Macrodex) . بصورت محلول ۶٪ در سرم فیزیولوژی ۹ و ۹ هزار یا محلول بی نمک موجود است . فعلاً بیشتر نوع / سوئدی آمریکائی استعمال میشود که بطور نسبی ارزان است نیز تهیه و ذخیره کردن آن آسان میباشد . و بالاخره عوارض ثانوی کمتری دارد . چون گاهی باعث اشتباه در کراسماچینگ میشود بهتر است قبل از استعمال احتیاطاً کراس ماچ نموده سپس با کروود کس مصرف نمود . یک عارضه دیگر آن اختلال انعقاد

خون میباشد که در جهت عدم انعقاد است و بعد از پرفورزیون متادیر زیاد دیده میشود که احتمالاً معلول رقیق شدن عوامل انعقادی است (در سواکتیکه حجم مایع تزریقی از یک لیتر بیشتر شود این احتمال زیادتر میگردد).

در صورت احتیاج به تزریقی حجم های زیاد مایع بیتراست به تناوب خون و دکستران استعمال نمود

Moore میگوید که هماتوکریت نباید از ۲۰٪ کمتر گردد. یکی دیگر از عوارض شایان توجه اینست که دارو آنتیژن میباشد و تکرار استعمال آن موجب بروز عوارض از نوع حساسیت میگردد. علی رغم تمام اینها دکستران یکی از بهترین جانشین شونده ها است که مدت زیادی در خون میماند و خصوصاً هنگامیکه بعللی از قبیل جنگها یا تصادفات رانندگی بزرگ احتیاج به مصرف زیاد یک ماده جانشین شونده داشته باشیم داروی خوبی است.

مصرف دکستران ها در شوک از نظر اهمیتی که دارد قابل بحث بیشتری است: در شوک هیپوولمیک (خونریزی) تنها کافی است که حجم مایع جاری در عروق را بالا نگاه داریم در شوک سوختگی وضع پیچیده است این جا تنها کمبود حجم پلاسما نیست بلکه افزایش چسبندگی خون (Viscosity) و افزایش مقاومت محیطی هم وجود دارد. در نگاه اول بنظر میرسد که افزایش چسبندگی معلول هموکنسانتراسیون باشد. این نظر تا حدودی درست است ولی بجز عامل فوق تغییرات پروتئین های پلاسما را هم سیماست بحساب آورد. بررسی این تغییرات نشان داده است که در چنین حالاتی افزایش نسبی ساکولهای غیر قرینه و بزرگ پروتئین دیده میشود.

در شوک ضربه ای بجز مجموع تغییرات فوق اختلال جریان خون موضعی توأم بانقصان «ثبوت سواد معلقه» (Suspension Stability) نیز اضافه میشود.

در میان این عوامل مهمترینشان تغییر اختصاصات پروتئین ها میباشد (افزایش ساکولهای بزرگ و غیر قرینه خصوصاً گلوبولین و فیبیرینوزن).

نشان داده شده است که در شوک هیپوولمیک بهترین ماده جانشین شونده ماکرودکس میباشد. ولی در نوع شوک دیگر سیماست از رتوماکردکس استفاده نمود.

۳- پولی وینیل پیرولیدین (P.V.P.) - این دارو در سالهای جنگ دوم جهانی در آلمان تهیه شد. وزن ساکولی آن . . . ۳۳ است. در اروپا بیشتر در آریکا کمتر استعمال شده است. تمام آن متابولیزه نمیشود و چون مقادیر زیاد آن در سوس صحرائی ایجاد سارکوم کرده است خیلی از زمانیکه استعمال آنرا کنار گذاشته اند.

**چهارم - Gum Saline Solution** اولین دفعه بطور آزمایشی توسط Bayliss مصرف شد و در جنگ جهانی دوم خیلی زیاد استعمال گردید ولی بعلت متابولیزه نشدن و ذخیره شدن

آن در انساج خطرناک تشخیص داده شده و دیگر مصرف نمیگردد.

پنجم - سواد جانشین شونده متفرقه. از قبیل: پکتین - گلوین - هموگلوبین - پولی وینیل الکل - متیل سلولوزو DAP (پروتئین مستخرج از بدن حیوانات که فاقد اثر آنتی ژنیک باشد)

### نتیجه و خلاصه

با اینکه هنوز یک ماده دلخواه برای جانمایی خون پیدا نشده است ولی پلاسما - رئوساکرودکس و ماکرودکس میتوانند بطور کاملاً بی خطر مورد استفاده قرار بگیرند (بر حسب مورد).

درست است که تحقیقات زیادی در این باره هنوز هم ادامه دارد ولی در این نکته هم شکی نیست که برای این منظور هیچ ماده‌ای بهتر از خود خون نمی‌باشد.

### References

- 1- Ewald, R. A. et al. Proc. Soc. Exptl. Biol. and Med., 115 : 130 - 133, 1964.
- 2- Larcen, A. et al. Thérapie, 20:1265 - 1279, 1965.
- 3- Ponder, B. et al. Nature, 190 : 277 - 278, 1961.
- 4- Reemtsma, K. et al. J. Thorac. Cardiovas. Surg. 44 : 674- 680, 1962
- 5- Rosentrantz, J. G. J. A. M. A. 194 : 19 - 22, 1965.
- 6- Walker, W. F. Practitioner. 195 : 187 - 192, 1965.
- 7- Zederfeldt, B. Scan. J. Clin. Invest. 17 (Suppl. 86) : 93 - 107, 1965.