

بررسی آنزیمهای کبدی معتادین به تریاک، هروئین و متادون در مقایسه با افراد سالم

علی نفیسی نسب^۱، نوشا ضیاء جهرمی^۱، سید حسین حجازی^۲

^۱ گروه زیست شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی، شهرکرد، ایران

^۲ گروه انگل شناسی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، ایران

نام نویسنده مسئول:

نوشا ضیاء جهرمی

noosha59@yahoo.com

چکیده

ماده مخدر نامی عمومی برای انواع مختلفی از داروها و ترکیبات طبیعی و شیمیایی است که اغلب به دلیل احتمال ایجاد وابستگی به مصرف آن، جزء مواد اعتیادآور طبقه‌بندی شده و معمولاً خرید و فروش آن‌ها ممنوع است. فرد معتاد در طول زمان برای ارضاء و احیای حس نشگی، معمولاً از ماده مخدر ضعیف به مخدر قوی تر نیاز پیدا می‌کند. مواد مخدر نظیر تریاک که بیشتر در بین افراد مسن رایج بوده، اما امروزه در بین جوانان و نوجوانان توزیع و مصرف می‌گردد. تریاک ماده‌ای خواب‌آور بوده و شخص معتاد از مصرف آن احساس لذت و نشاط «نشگی» می‌نماید. مصرف آن به تدریج باعث افزایش طلب می‌گردد به طوری که فرد قادر به ترک آن نیست و با مصرف بیشتر دامنه تولرانس فرد معتاد زیاد شده بطوریکه مقادیر اولیه دیگر فرد معتاد را ارضا نکرده و مقدار مصرف مواد افزایش مییابد. همچنین فرد معتاد از مواد مخدر قویتر مانند هروئین استفاده میکند.

روش بررسی: این مطالعه نیمه تجربی از نوع توصیفی تحلیلی مقطعی است. در این تحقیق جهت بررسی آنزیماتیک از افراد زنده نمونه‌گیری شد و جهت بررسی پاتولوژی از فوتیها نمونه‌گیری شد. جهت بررسی آنزیماتیک ۵۰ نفر گروه کنترل و ۵۰ نفر معتاد از بین مراجعه کنندگان کمپ ترک اعتیاد به صورت تصادفی انتخاب شدند. اطلاعات براساس پرسشنامه جمع آوری گردید. انتخاب شده‌گان همگی مرد بوده و سن آنها بین ۲۳-۵۰ بود. و برای تشخیص اعتیاد از روش استریپ تست و TLC و کروماتوگرافی گازی جرمی از نمونه ادرار استفاده شد. آزمایش آنزیمهای SGPT و SGOT از روش الیزا از سرم نمونه‌ها استفاده شد.

یافته‌ها: در بررسی آنزیماتیک میانگین سطح سرمی SGPT و SGOT در مقایسه گروه معتادان با گروه کنترل تفاوت معنا داری داشت و بر اساس آزمون تی، این اختلاف میانگین معنادار است ($P < 0/05$).

نتیجه‌گیری: افزایش مواد مخدر در سطح جامعه علاوه بر مشکلات اجتماعی و اقتصادی در جامعه باعث ایجاد بیماری و فوت معتادین شده است. کبد یکی از بافت‌های درگیر در سوء استفاده‌کنندگان مواد می‌باشد که در نتیجه متابولیت مواد مخدر در کبد ایجاد هیاتیت و استئاتوز و افزایش سطح آنزیمهای کبدی میشود.

واژگان کلیدی: اعتیاد، مواد مخدر، کبد، SGPT، SGOT.

مقدمه

اعتیاد به موادمخدر مسمومیت حاد یا مزمنی است که مضر به حال شخص و اجتماع می‌باشد و زایدۀ مصرف داروی طبیعی یا صنعتی به شمار می‌رود. تولرانس ایجاد شده در معتادین باعث میل بیشتر به مصرف مواد و اعتیاد پایدار در آنها می‌شود(۱). سن جامعه معتادین در کشور ایران به نوجوانان سرایت کرده که زنگ خطر برای نهادهای مسئول می‌باشد. در دسترس بودن مواد، ارزان بودن مواد، بیکاری، شکست و سرخوردگی، بیماری‌های صعب‌العلاج و تفریحات بزمی رامی‌توان از جمله شاخص‌های انحراف افراد به منجلاب اعتیاد عنوان کرد. مهم‌ترین مواد مخدری که در جامعه معتادین ایران رواج داشته به شرح ذیل است تریاک بر اساس یک تحقیق که در سال ۱۹۹۹ انجام شده ایران بیش از هر کشور دیگری با گرفتاری‌های ناشی از مصرف تریاک غیرقانونی روبرو است(۲). بیش از ده درصد تریاک را مرفین تشکیل می‌دهد که یک آلکالوئید از نوع اپیوئید است. مصرف طولانی مدت و مداوم مرفین باعث مقاوم شدن بدن و به وجود آمدن مقاومت بدنی (تولرانس)، و در نتیجه بروز اعتیاد می‌شود. هروئین یا دی‌استیل مرفین ماده مخدری از مشتقات مرفین و شدیداً اعتیادآور است که از استحصالات تریاک می‌باشد(۳). متادون به عنوان جایگزین و داروی انتخابی در کلینیک‌های ترک اعتیاد مورد استفاده قرار می‌گیرد که خود این دارو مخدر بوده ولی اثرات جانبی مانند ت تولرانس و نشئگی را در معتادین ایجاد نمی‌کند(۴). سوء استفاده از مواد به عنوان یکی از ریسک فاکتورها مورد بحث و بررسی می‌باشد. و با توجه به شیوع رو به افزون آن تبدیل به یک مسئله مهم شده است(۵). متابولیت‌های حاصل از متابولیسم مواد مخدر در بدن، در بعضی مواقع به سلول‌های کبدی متصل شده و مستقیماً ایجاد آسیب سلولی می‌کند و یا به‌عنوان آنتی‌ژن جدید عمل کرده و به‌صورت تاخیری ایجاد آسیب ایمونولوژیک در بدن می‌کند (۶). افزایش آنزیم‌های کبدی می‌تواند نشان‌دهنده التهاب یا آسیب سلول‌های کبدی باشد. سلول‌های ملتهب یا آسیب دیده کبدی، بیشتر از حد طبیعی برخی مواد شیمیایی مثل آنزیم‌های کبدی را وارد جریان خون می‌کنند و در نتیجه باعث افزایش آنزیم‌های کبدی در آزمایش خون می‌شوند (۷). $(SGOT/AST)$ و $(SGPT/ALT)$ نشانگرهای حساس در انواع مختلف بیماری‌های کبدی هستند. سطح بالاتر از حد معمول این آنزیم‌های کبدی نباید به طور خودکار با آسیب کبدی برابر دانسته شود. بالاترین میزان ALT و AST به علت مرگ گسترده سلول‌های کبدی (نکروز گسترده کبد) ایجاد می‌گردد(۸).

تحقیق انجام شده اثر مواد مخدر تریاک، هروئین و متادون را بر روی سطح سرمی دو مارکر کبدی $SGPT$ ، $SGOT$ در افراد زنده و مقایسه با افراد غیر معتاد را مورد بررسی قرار داده‌است. آنزیم‌های $SGOT$ و $SGPT$ عمدتاً در کبد یافت می‌شود اما مقدار کمی از آن نیز در کلیه‌ها، قلب، ماهیچه‌ها و پانکراس وجود دارد. پیش از این به ALT ، سرم گلوتامیک پیروویک ترانس آمیناز ($SGPT$) گفته می‌شد. مقدار این آنزیم در خون معمولاً اندک است (۹-۱۱). ALT برای کنترل کبد اندازه‌گیری می‌شود. این تست معمولاً همراه تست‌های دیگری همچون AST ، آلکالن فسفاتاز، لاکتات دهیدروژناز (LDH) و بیلی روبین درخواست می‌شود. ALT آنزیمی است که بیشتر در یاخته‌های کبد و کلیه یافت می‌شود؛ مقادیر بسیار کمتر آن نیز در قلب و عضلات پیدا می‌شود. در افراد سالم، سطح ALT در خون پایین است. زمانی که کبد آسیب دیده است، معمولاً قبل از آن که علائم بارزتر آسیب کبدی مانند زردی رخ دهد، ALT داخل جریان خون آزاد می‌شود. این امر ALT را یک آزمایش مفید برای تشخیص آسیب کبدی می‌سازد(۱۲-۱۳).

¹ Serum glutamic oxaloacetic trans aminase/Aspartate amino transferase

² Serum glutamic pyruvic trans aminase/Alanine amino transferase

روش بررسی

مطالعه حاضر از نوع مطالعات موردی-شاهدی است و به روش مقطعی روی معتادین به مواد مخدر که به کمپ ترک اعتیاد مراجعه کرده بودند و متوفیات ارسالی به پزشکی قانونی انجام شد. روش نمونه‌گیری آسان و در دسترس بود. حجم نمونه در این پژوهش تعداد یکصد نفر افراد زنده معتاد و غیر معتاد و تعداد یکصد نفر فوتیهای معتاد و غیر معتاد مورد بررسی قرار گرفت. از طریق پرسشنامه از پیش طراحی شده که شامل محل مراجعه- نوع اعتیاد- جنس- سن- سابقه مصرف مواد مخدر- سابقه‌ی بیماری خاص بود اطلاعات جمع آوری شد. در افراد زنده سن گروه کنترل و معتادین 50-23 سال و جنسیت هر دو گروه مرد بوده و میانگین سنی معتادین $35/5 \pm 6/5$ و گروه شاهد (غیر معتاد) $36/5 \pm 6/3$ بود. در فوتیها سن گروه کنترل و معتادین 50-23 سال و جنسیت ش بررسی: هر دو گروه مرد بوده و میانگین سنی معتادین $35/3 \pm 5/5$ و گروه شاهد (غیر معتاد) $36/5 \pm 6/3$ بود در مطالعه حاضر معتادین به تریاک، هروئین و یا متادون انتخاب شدند که سابقه اعتیاد بیش از یک سال داشتند. مقایسه سطح سرمی آنزیم‌های SGPT و SGOT بین دو گروه کنترل و معتادین با استفاده از آزمون تی مستقل انجام شد. ابتدا نمونه ادرار آنها گرفته شد و برای تشخیص اعتیاد از کیت استریپ تست Acon استفاده شد. این کیت پاسخ منفی آن صد درصد قابل اطمینان است ولی پاسخ مثبت آن به علت تداخلات دارویی قابل اطمینان نیست. در روش تکمیلی TLC برای تشخیص تریاک و هروئین ادرار را ابتدا با اسید کلریدریک پنجاه درصد به PH دو تا سه رسانده تا داروی کونژوگه شده در آن جدا شود اینکار را میتوان با کاتالیزور گرمای غیر مستقیم تسریع بخشید. سپس PH نمونه را با محلول آمونیاک به 8-9 رسانده و به آن حلال کلروفرم و ایزوپروپیل الکل که نسبت آن نه به یک می‌باشد اضافه کرده و پس از آن فاز آلی را جدا نموده و بر روی حرارت غیرمستقیم خشک می‌کنیم. سپس حلال کلروفرم متانول را به نمونه خشک شده اضافه کرده و بر روی پلیت میبریم بعد از آن پلیت را وارد تانک حلال که از کلروفرم، استون، اتیل استات و آمونیاک می‌باشد قرار داده و پس از بالا رفتن حلال از سطح پلیت با آشکارساز هگزای یدوپلاتینات رنگ‌آمیزی میکنیم در این روش می‌توان مرفین و سایر الکلوییدها را تشخیص داد ولی این روش برای تشخیص متادون کامل نبوده و می‌بایست از روش GCMass استفاده کرد. مدل دستگاه GCMass در این تحقیق Aglient 5975 ساخت آمریکا بود. جهت آماده سازی دستگاه دمای هیتر رادر 280 درجه سانتیگراد قرار داده و رمپ دمارا 60 درجه سانتیگراد میگذاریم. نمونه استخراج شده که برای TLC استفاده شده با متانول مخلوط کرده و پس از صاف کردن با فیلتر مخصوص بوسیله سرنگ هامیلتون مقدار 1 سی سی برداشته و به دستگاه تزریق میکنیم دستگاه با افزایش تدریجی دما 12 درجه در هر دقیقه دمارا به 280 می‌رساند افزایش تدریجی دما باعث شکسته شدن ترتیبی ملکول‌های کوچکتر و سپس بزرگتر شده و بر حسب نسبت جرم ملکولی به عدد اتمی باعث تفکیک ملکولها شده که با کتابخانه آن مطابقت داده و در صد مشابهت دارویی را بیان می‌کند. روش GCMass در صورتیکه کاربر اصول کار را رعایت کند روش بسیار دقیق می‌باشد. پس از تفکیک معتادین از افراد غیرمعتاد جهت بررسی سطح سرمی سطح سرمی آنزیم‌های SGPT و SGOT از خون داوطلبین نمونه‌گیری به عمل آمد و سرم آنها جدا شد. روش بررسی سطح سرمی سطح سرمی آنزیم‌های SGPT و SGOT با دستگاه الیزا مدل Mindray ساخت آمریکا و کیت آزمایشگاهی پارس آزمون انجام شد.

یافته‌ها

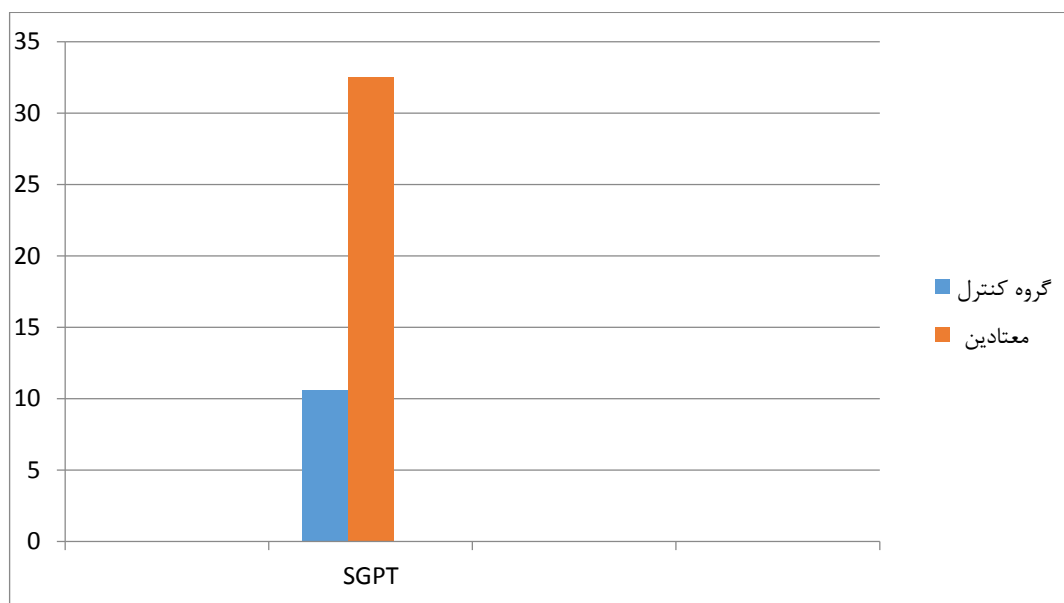
میانگین سطح سرمی SGOT در گروه معتادین با گروه کنترل تفاوت معنی داری داشت ($P < 0/05$).

| نوع تست | افراد معتاد | گروه کنترل |
|---------|-----------------|----------------|
| SGOT | 37.5 ± 0.25 | 17.3 ± 1.8 |



میانگین سطح سرمی SGPT در گروه معتادین با گروه کنترل تفاوت معنی دار داشت ($P < 0/05$).

| نوع تست | افراد معتاد | گروه کنترل |
|---------|-----------------|----------------|
| SGPT | 32.5 ± 0.45 | 10.6 ± 0.6 |



بحث و نتیجه گیری

در این مطالعه که بر روی ۵۰ نفر معتاد زنده و ۵۰ نفر کنترل غیرمعتاد انجام شد، سطح سرمی آنزیم های SGOT و SGPT کبدی بررسی گردید و مشاهده شد که بین مصرف مواد مخدر و میانگین سطح سرمی آنزیم های فوق الذکر ارتباط معنی داری ($P < 0.05$) وجود دارد. (جدول و نمودار).

در مطالعه ای که توسط وینسنت مارک و همکارانش بر روی معتادین به هروئین و کوکائین انجام گرفت نتایج نشان داد که میزان آنزیم آلکالین فسفاتاز از حد نرمال به میزان کمی افزایش یافته است در این مطالعه آنها نتیجه گرفتند که اغلب افراد معتاد به آسیب های کبدی هم مبتلا می شوند (14). همچنین اسلامی و همکارانش طی مطالعه ای ۲ ساله بر روی ۹۴ نفر از معتادانی که تحت درمان با متادون بوده و هر ۶ ماه از نمونه سرم آنها تست ALT و AST کبدی به عمل آمد در نتایج حاصل از آزمایشاتشان مشاهده نمودند که متادون بر روی کبد اثر گذارده و منجر به افزایش آنزیم های کبدی می شود (15).

در سال ۲۰۱۵ فاروکی و همکاران طی مطالعه ای بر روی نمونه سرم ۲۵ نفر از معتادین که سن آنها بین ۴۵- ۲۵ بوده و به هروئین اعتیاد داشتند، با ۲۵ نمونه سرم کنترل مقایسه کردند، محققان مشاهده نمودند که ۵۷ درصد از معتادین آنزیم کبدی بالایی داشتند و افزایش این آنزیمها به طور مستقیم به دلیل آسیب کبد مصرف کنندگان هروئین می باشد (16).

سمرقندیان و همکاران بر روی ۲۰ موش آزمایشگاهی که متوسط وزن بین ۲۰۰-۱۸۰ گرم داشتند، اثر مصرف مرفین را بررسی کردند. آنها از ده موش به عنوان شاهد استفاده کرده و به آنها نرمال سالین داخل صفاقی تزریق کردند و به ده موش دیگر مرفین داخل صفاقی با دوز افزایشی روزانه تزریق می کردند که به هر یک به ترتیب $4, 8, 10, 12, 16, 20$ mg/kg در روزهای اول، دوم و سوم تزریق گردید. پس از آن سطح سرمی آنزیم های ALT آلانین آمینو ترانسفراز و AST اسپاراتات آمینو ترانسفراز و لاکتات دهیدروژناز LDH و مالون دالدئید کبدی MDA

و همچنین فعالیت سوپراکسید دسموتاز: SOD، گلوکوتایون اس ترانسفراز: GST و کاتالاز: CAT اندازه‌گیری‌اندازه‌گیری شد. نتایج آزمایشات نشان‌داد سطح سرمی آنزیم‌های AST، ALT، LDH در گروه مصرف‌کننده مرفین در مقایسه با گروه شاهد به‌طور قابل توجهی افزایش یافته بود. متوسط سطح سرمی آنزیم MDA در گروه مصرف‌کننده مرفین در مقایسه با گروه شاهد ($p < 0.01$) به‌طور قابل توجهی کاهش یافته بود. این یافته‌ها نشان‌می‌دهد اگرچه مرفین در تسکین داروی موثری است، ولی اثرات سمی آن در مصرف مزمن می‌بایست منظور گردد (7).

لی و همکارانش در پژوهشی که بر روی ۱۴۲۹ معتاد به هروئین انجام دادند مشاهده نمودند که از جمله مشکلات این افراد می‌تواند نارسائی کلیه و افزایش آنزیم کبدی باشد (17).

منابع و مراجع

- 1- Goetz, C. G., Tilley, B. C., Shaftman, S. R., Stebbins, G. T., Fahn, S., Martinez-Martin, P., . . . Dodel, R. (۲۰۰۸). Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Scale presentation and clinimetric testing results. *Movement disorders*, ۲۳(۱۵), ۲۱۲۹.
- 2- Mokri A. Brief overview of the status of drug abuse in iran. *Archieve of iranian medicine*.2002;5(3):184-90.
- 3- Elisabeth, J., Van, R., Jan, M., Brink,V., Hillebrand,W., Alwin D. R, et al., 2006, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of High Doses of Pharmaceutically Prepared Heroin, by Intravenous or by Inhalation Route in Opioid-Dependent Patients, *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*. 98: PP. 86–96.
- 4- Moe ST, Smith DL, DeIMar EG, Shimizu SM, Van Wagenen BC, Balandrin MF, et al. Chiral synthesis and pharmacological evaluation of NPS 1407: a potent, stereoselective NMDA receptor antagonist. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*. 2000;10(21):2411-5.
- 5- Martin PJ, Enevoldson TP, Humphrey PR. Causes of ischaemic stroke in the young. *Postgrad Med J* 1997 Jan;73(855):8-16.
- 6- Berger, A. (۲۰۱۳). *۱۲ Hidden Rewards of Making Amends: Finding Forgiveness and Self-Respect by Working Steps* ۱۰-۸: Hazelden Publishing.
- 7- Machado Bergamaschi, M., Costa, H., Queiroz, R., Waldo Zuardi, A. ,Crippa, AS., 2011, Safety and side effects of cannabidiol, a Cannabis sativa constituent. *Current drug safety*.;6(4):237-49.
- 8- Farooqi, S., Altaf, T., Mubeen, H., Raza, S., 2016, Impact of heroin drug on level of alanine amino transferase in liver .*ejpmr* ,3(1), pp. 56-58.
- 9- Wang, CS., Chang, TT., Yao, WJ., Wang, ST., Chou, P., 2012, Impact of increasing alanine aminotransferase levels within normal range on incident diabetes, *Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan Yi Zhi*, 111 (4): 201–8.
- 10- Ghouri, N., Preiss, D., Sattar, N., 2010, Liver enzymes, nonalcoholic fatty liver disease, and incident cardiovascular disease: a narrative review and clinical perspective of prospective data, *Hepatology* 52 (3): 1156–61.
- 11- "Alanine aminotransferase: analyte monograph" (PDF). Association for Clinical Biochemistry and Laboratory Medicine. Retrieved 7 October 2013.
- 12- Paul, T., Giboney, M.D., Mildly Elevated Liver Transaminase Levels in the Asymptomatic Patient, *American Family Physician*.
- 13- Karmen, A; Weroblewski, F; Ladue, JS., 1955, Transaminase activity in human blood, *The Journal of clinical investigation*, 34 (1): 126–31.
- 14- Vincent Mark et al.2008.Hepatic Dysfunction Heroin and and Cocaine user, *Addict Alcohol Other Drugs*.62:189-195.
- 15- Samarghandian, S., Afshari, R., Farkhondeh, T., 2014, Effect of long-term treatment of morphine on enzymes, oxidative stress indices and antioxidant status in male rat liver, *Int J Clin Exp Med*.;7(5):1449-53.
- 16- Eslami-Shahrbabaki, M., Haghdoost, AA., Mashaieki, A., Khalili, N., Amini-Ranjbar, Z., Ghayomi, A., 2012, Effects of Methadone on Liver Enzymes in Patients Undergoing Methadone Maintenance Treatment, *Addiction & health*.; 4(3-4):pp. 111.
- 17- Litt, I. F. and M. I. Cohen.1972. The drugusing adolescent as a pediatric patient. *J. Pediatr*. 81:238-242.