

## ارزیابی آنزیماتیک و پاتولوژیک قلب در معتادین به تریاک، هروئین و متادون و افراد سالم

علی نفیسی نسب<sup>۱</sup>، نوشا ضیاء جهرمی<sup>۱</sup>، سید حسین حجازی<sup>۱و۲</sup>

<sup>۱</sup> گروه زیست شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی، شهرکرد، ایران

<sup>۲</sup> گروه انگل شناسی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، ایران

نام نویسنده مسئول:

نوشا ضیاء جهرمی

noosha59@yahoo.com

### چکیده

اعتیاد عادت یا رفتاری است که اغلب ترک کردن آن مشکل است. مواد مخدر از مهمترین عوامل اعتیاد در جامعه می باشد. در دسترس بودن و تفریحات باغی و بزمی مواد مخدر باعث گسترش اعتیاد و جامعه معتادین شده است. کلینیکهای ترک اعتیاد در درمان از داروی متادون که مخدر ضعیفتری است، استفاده می کنند و اعتیاد کلاسیک در کنار اعتیاد باغی و بزمی در جامعه شیوع یافته است. این مواد بر روی سیستم ایمنی اثر گذارده و با کاهش سیستم ایمنی بافت های دیگر بدن دچار آسیب می شود. در این مطالعه بافت قلب مورد بررسی آنزیماتیک و پاتولوژیک قرار گرفته است.

روش بررسی: در این مطالعه نیمه تجربی از نوع توصیفی تحلیلی مقطعی است. در این تحقیق جهت بررسی آنزیماتیک از افراد زنده نمونه گیری شد و جهت بررسی پاتولوژی از فوتیها نمونه گیری 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 شده گان همگی مرد بوده و سن آنها بین ۲۳-۵۰ بود. برای تشخیص اعتیاد از روش استریپ تست و TLC و کروماتوگرافی گازی جرمی از نمونه ادرار استفاده شد. آزمایش آنزیمی CK-MB از روش فتومتر از سرم و جهت اندازه گیری Tn از روش الایزا از سرم نمونه ها استفاده شد. جهت بررسی پاتولوژی از فوتی های ارجاعی به اداره پزشکی قانونی که همگی مذکر و در محدوده سنی بین ۲۳-۵۰ بودند، نمونه اتوپسی بافت قلب و کبد پس از فیکس شدن و مراحل آماده سازی بارنگ آمیزی H&E تهیه و توسط پاتولوژیست به وسیله میکروسکوپ نوری مورد بررسی قرار گرفت.

یافته ها: در بررسی آنزیماتیک میانگین سطح سرمی تروپونین و CK-MB در مقایسه گروه معتادان با گروه کنترل تفاوت معنا داری نداشت و بر اساس آزمون تی، این اختلاف میانگین معنادار نیست ( $P > 0/05$ ). در بررسی پاتولوژیک افزایش اندوکاردیت، میوکار دیت، پریکار دیت حاد و آتروفی قهوه ای قلب مشاهده شد با اینکه در صد آنها پایین بوده ولی فاکتورهای خطرناک و کشنده می باشند. نتیجه گیری: افزایش مواد مخدر در سطح جامعه علاوه بر مشکلات اجتماعی و اقتصادی در جامعه باعث ایجاد بیماری و فوت معتادین شده است. قلب یکی از بافت های درگیر در سوء استفاده کنندگان مواد می باشد که در نتیجه عفونت منتشره در بدن و کاهش سیستم ایمنی بدن باعث ایجاد اندوکاردیت، میوکار دیت، پریکار دیت حاد و آتروفی قهوه ای قلب می شود.

واژگان کلیدی: اعتیاد، مواد مخدر، قلب، Tn، CKMB.

## 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 منجلا ب 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 تولرانس و نشنگی 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). تحقیق انجام شده اثر مواد مخدر تریاک، هروئین و متادون را بر روی سطح سرمی دو مارکر قلبی CK-MB و Tn در افراد زنده و تغییرات پاتولوژی بافت قلب فوتیهی معتاد به مواد فوق‌الذکر و مقایسه با افراد غیر معتاد را مورد بررسی قرار داده است. آنزیم CK-MB از دو زیرواحد تشکیل شده است CK-M و CK-B که هر دو دارای ناحیه فعال می‌باشند با کمک آنتی بادی پلی کلونال فعالیت کاتالیتیکی زیرواحد CK-M در نمونه تا ۹۹/۶٪ بدون تأثیر زیرواحد CK-B مهار می‌شود. فعالیت CK-B باقیمانده وابسته به نیمی از فعالیت CK-MB می‌باشد و توسط روش CK-MB در مقایسه CK توتال تعیین می‌گردد. CK-MB مخصوص عضله قلب است و به مقدار زیاد در میوکارد یافت می‌شود. در مبتلایان به انفارکتوس حاد قلبی(یا همان سکته قلبی) بالا رفتن های تشخیصی ایزوآنزیم CK-MB به طور مشخص از ۶ ساعت پس از شروع درد قفسه سینه افزایش یافته و در مدت ۷۲ ساعت به حد پایه باز می‌گردد(۶). تروپونین مارکر بیماری های قلبی بوده که کمپلکسی شامل ۳ زیر واحد TnI, TnT, TnC می‌باشد که هر سه در شبکه‌های انقباضی ماهیچه های مخطط قرار گرفته اند و به صورت آزاد در جریان خون وجود ندارند. هر سه به عنوان یک مارکر اختصاصی سکته های قلبی حاد کاربرد دارند ولی از این بین تروپونین I اختصاصی تر از ۲ جزء دیگر می‌باشد. تروپونین I یک زیر واحد مهاری است که واکنش‌های تعدیل شده به وسیله کلسیم که بین اکتین و میوزین صورت می‌گیرد را تنظیم می‌کند. این مارکر در حالت عادی غلظتی زیر ۰/۲ در جریان خون دارد ولی در صورت بروز حمله قلبی از ماهیچه‌های مخطط قلب آزاد شده و میزان آن در خون بالا می‌رود. غلظت تروپونین حدود ۴-۶ ساعت اول حمله قلبی شروع به افزایش کرده و بعد از ۲۴-۱۰ ساعت به حداکثر میزان خود میرسد و تا ۱۰ روز بعد از حمله قلبی نیز قابل ردیابی است(۷). میزان این مارکر در شرایطی مانند ورزش و یا سایر آسیب های ماهیچه ای و اسکلتی افزایش نداشته و بنابراین به عنوان یک مارکر قابل اطمینان در بررسی انفارکتوس های حاد قلبی می‌باشد. هر دو آنزیم CK-MB و Tn ۴-۶ ساعت پس از انفارکتوس در بیماران قلبی افزایش یافته و بصورت صعودی پیک آن بالا رفته و پس از چند روز پایین می‌آید. در مطالعه پاتولوژی تغییرات پاتولوژیک بافت قلب فوتیهی معتاد با فوتیهی غیرمعتاد مورد بررسی قرار گرفت.

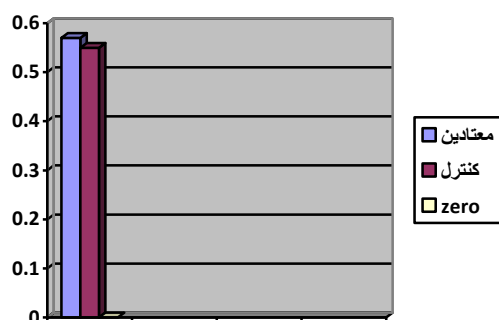
## روش بررسی

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 ۵۰-۲۳ 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 ۵۰-۲۳ سال و جنسیت 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 CKMB، Tn 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 اسیدکلریدریک 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 ۸-۹ 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 آلکالوئیدها را تشخیص داد ولی این روش برای تشخیص متادون کامل نبوده و می‌بایست از روش GC Mass استفاده کرد. مدل دستگاه GC Mass در این تحقیق Aglient 5975 ساخت آمریکا بود. جهت آماده سازی دستگاه دمای هیتر رادر ۲۸۰ درجه سانتیگراد قرار داده و رمپ دمارا ۶۰ 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 ۱/۱ سی سی برداشته و به دستگاه تزریق میکنیم دستگاه با افزایش تدریجی دما ۱۲ درجه در هر دقیقه دمارا به ۲۸۰ 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 GC Mass 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 CKMB، Tn از خون داوطلبین نمونه‌گیری به عمل آمد و سرم آنها جدا شد. روش بررسی سطح سرمی سطح سرمی آنزیم CKMB با دستگاه الیزا مدل Mindray ساخت آمریکا و کیت آزمایشگاهی پارس آزمون انجام شد. و بررسی سطح سرمی Tn با دستگاه اسپکتوفتومتری کلیما ساخت اسپانیا و کیت آزمایشگاهی بایرکس فارس ساخت ایران انجام شد. جهت بررسی پاتولوژیک تست اعتیاد افراد متوفی با روش‌های فوق‌الذکر مشخص گردید و سابقه اعتیاد آنها بنا بر اظهارات بستگان متوفی استناد گردید. نمونه بافت قلب آنان که توسط تالار تشریح در داخل فرمالین ده در صد ارسال شده بود به مدت دو هفته فیکس شد. جهت بررسی پاتولوژی ابتدا مرفولوژی ظاهری بافت و سپس پاساژ بافت و در آخر رنگ آمیزی بافت به روش H&E که شامل آگیری، قالب‌گیری، برش و در نهایت رنگ آمیزی بافت با هماتوکسین و ائوزین می‌باشد رنگ‌آمیزی کرده و نمونه‌های آماده شده توسط پاتولوژیست تفسیر شد.

### یافته ها

میانگین سطح سرمی Tn در گروه معتادین با گروه کنترل تفاوت معنی داری نداشت ( $P>0/05$ ).

نوع تست	افراد معتاد	گروه کنترل
Tn	$0.57 \pm 0.22$	$0.55 \pm 0.25$



میانگین سطح سرمی CK-MB در گروه معتادین با گروه کنترل تفاوت معنی داری نداشت ( $P>0/05$ ).

نوع تست	افراد معتاد	گروه کنترل
CK-MB	$16 \pm 3.35$	$15.5 \pm 3.5$

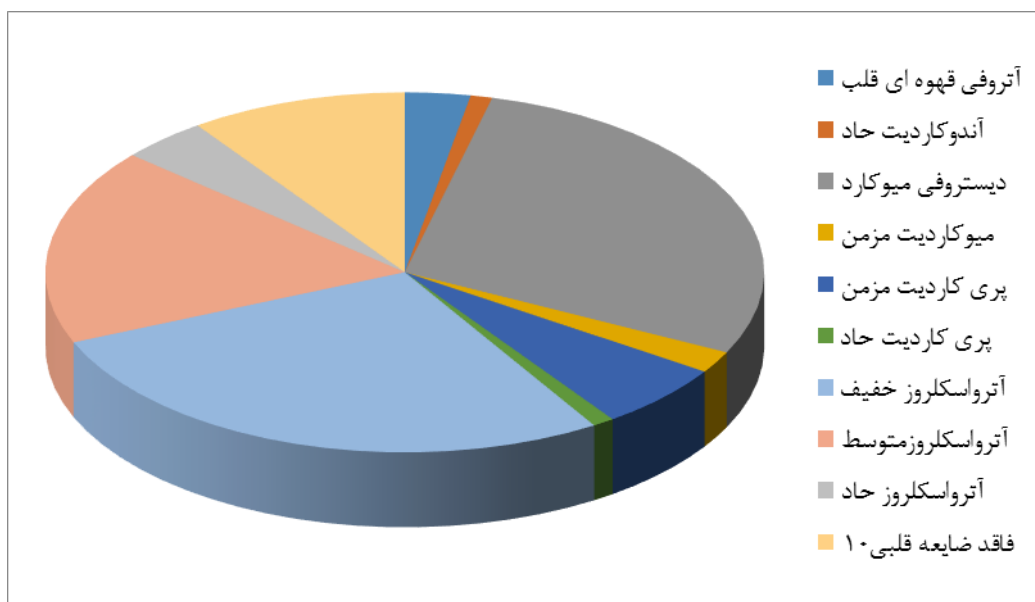


## بررسی پاتولوژی

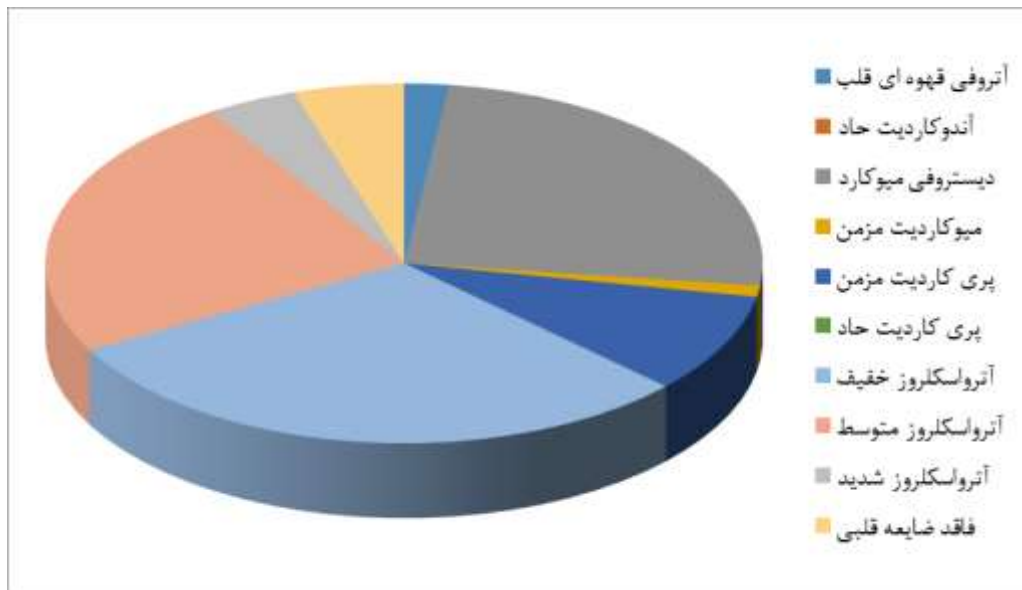
در بررسی پاتولوژی بافت قلب از متوفیات معتاد و غیر معتاد نتایج زیر یافت شد:

جدول ۴-۱۱- مقایسه درصد ضایعات در اتوپسی قلب افراد معتاد و غیرمعتاد

بافت قلب	معتادین	غیرمعتادین
اتروفی قهوه‌ای قلب	۳	۲
آندوکاردیت حاد	۱	۰
دیستروفی میوکارד	۲۹	۲۵
میوکاردیت مزمن	۲	۱
پری‌کاردیت مزمن	۶	۹
پری‌کاردیت حاد	۱	۰
آترواسکلروز خفیف	۲۸	۳۰
آترواسکلروز متوسط	۱۸	۲۴
آترواسکلروز شدید	۴	۴
فاقد ضایعه قلبی	۱۰	۵



نمودار ۴-۱۴- درصد ضایعات قلبی در فوتی‌های معتاد



نمودار ۴-۱۵- درصد ضایعات قلبی در فوتی‌های غیرمعتاد

### نتیجه گیری

محققان در تحقیقات متعدد ریسک مصرف مواد مخدر بر روی ایسکمی قلبی را مورد مطالعه قرار داده‌اند، مارتینیوک<sup>۱</sup> و همکاران در مطالعه فردی که بر اثر مصرف بیش خود رابطه مصرف سیگار و افزایش ایسکمی قلبی اشاره کرده‌است (۸). در تحقیقات اسرتابونجونگ<sup>۲</sup> از اتوپسی از حد هروئین دچار مرگ شده بود قرار گرفت مشاهده نمود که قلب این فرد بر اثر مصرف بیش از حد هروئین دچار آسیب بافتی شده و ظاهر رگه رگه ای پیدا کرده و همچنین انسداد سرخرگ کرونر مشاهده نمود (۹).

در بررسی سطح سرمی تروپونین Tn و CK-MB معتادین با افراد غیرمعتاد تفاوت معناداری مشاهده نشد. هر دو مارکر قلبی CK-MB و Tn ۴ تا ۶ ساعت پس از علائم اولیه‌ی انفارکتوس قلبی حاد در خون آزاد شده و مدت پایداری آن‌ها به ترتیب سه تا ده روز است. ماری<sup>۳</sup> در کتاب تشخیص آزمایشگاهی موارد افزایش ناگهانی تروپونین و CK-MB را آسیب‌های شدید به قلب بیان نموده است مواردی مانند زهرمار، نارسایی کلیه باعث افزایش ناگهانی این دو مارکر می‌شود (۱۰). در بررسی پاتولوژی مشاهده شد که مواد مخدر به مرور باعث آتروفی و آندوکاردیت و پری کاردیت قلب شده و در نتیجه باعث نارسایی قلب می‌شوند.

<sup>1</sup>. Martiniuk  
<sup>2</sup>. Srettabunjong  
<sup>3</sup>. Mary

## 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, DelMar 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- Guzy, PM., 1977, Creatine phosphokinase-MB (CPK-MB) and the diagnosis of myocardial infarction, *West. J. Med.* 127 (6): pp. 455–60.
- 7- Mannu, GS., 2014, The non-cardiac use and significance of cardiac troponins, *Scottish medical journal*, 59 (3): pp. 172–8.
- 8- Martiniuk AL, Lee CM, Lam TH, Huxley R, Suh I, Jamrozik K, et al. The fraction of ischaemic heart disease and stroke attributable to smoking in the WHO Western Pacific and South-East Asian regions. *Tob Control* 2006 Jun;15(3):181-8.
- 9- Srettabunjong, S., 2009, A fatal heroin addict with myocardial lesion, *J Med Assoc Thai* ,92(2):pp. 279-83.
- 10- MARY, A, 2015, DIAGNOSTIC TESTS; 15: 1169-1171.