

مطالعه تاثیر مصرف یک ماه کراک ایرانی بر روی فعالیت برخی از آنتی اکسیدان های خون در رت

پگاه فولادپنجه^۱، بهرام عمواوغلی تبریزی^{۲*}، هادی خیاط نوری^۳

چکیده

کراک فرم جامد فرآوری شده از کوکائین است که اثر اعتیادآوری قویتری نسبت به پودر کوکائین دارد. سوء مصرف محرکهای روانی و از جمله کراک-کوکائین اثرات نامناسب بر حافظه و یادگیری دارد. در دهه های اخیر مصرف انواع مواد مخدر مشکلات بسیاری برای کشورها و به خصوص جهان سوم و ایران ایجاد کرده است. هدف از این مطالعه بررسی تأثیر مصرف کراک به مدت یک ماه جهت بررسی تاثیر آن بر سیستم آنتی اکسیدانی در رت بود. هدف از این مطالعه بررسی تأثیر مصرف کراک به مدت یک ماه جهت بررسی تأثیر آن بر سیستم آنتی اکسیدانی در رت بود. ۴۰ سر موش صحرایی نر نژاد ویستا با میانگین وزن 250 ± 25 گرم انتخاب شده و در ۴ گروه ۱۰ تایی در آکواریم شیشه‌ای با ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی و با شرایط یکسان غذایی و دسترسی آزادانه به آب نگهداری شدند. پس از عادت کردن رت ها به محیط / کراک با دوز ۸/۷ به ۳ میلی گرم بر کیلوگرم گروه تیمار به صورت داخل صفاقی تزریق شد. در گروه شاهد فقط سرم فیزیولوژی استفاده شد. بعد از مصرف روزانه کراک در زمان های یک هفته، دو هفته و یک ماه پس از تزریق، حیوانات بیهوش، و نمونه خون از ورید دم اخذ گردید. در گروه شاهد هم همین مراحل انجام شد. یک نمونه با ماده ضدانعقاد و یکی بدون ماده ضدانعقاد استفاده شد. سرم توسط سانتریفیوژ جدا و تا زمان آزمایش در ۲۰- نگهداری شد. فعالیت آنزیم های CAT و SOD و GPX و MDA توسط کیت های تجارتي رندوکس سنجیده شد. نتایج حاصله نشان داد میزان آنتی اکسیدان ها در زمان های ۱ هفته، دو هفته و یک ماه بعد از تزریق کاهش آماری معنی داری نسبت به گروه شاهد نشان می دهد (۰/۰۵ > P). مواد مخدر و مخصوصا کراک با افزایش تولید اکسیدان ها در بدن، سیستم آنتی اکسیدانی را با مشکل مواجه کرده و فعالیت آنها را کاهش میدهد که از جمله اثرات آن در بدن پیری زودرس، بیماری های کبدی، قلبی، کلیوی، پوستی خواهد بود که نیاز به بررسی بیشتر دارد.

واژگان کلیدی: کراک، آنتی اکسیدان، موش، سرم

تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۱۱/۱۸ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴/۲/۱۴

مقدمه

امروزه یکی از مشکلات مهم کشورهای جهان، استفاده از مواد مخدر از جمله کراک می باشد. کراک ماده ای محرک است که از تصفیه کوکائین به دست می آید. اما در ایران ناشی از مشتقات هرویین است. مخدر کراک ۶۰ تا ۷۰ درصد هروئین خالص دارد. (۱) مصرف کنندگان نسبت به مردم عادی دارای اختلالات روانی بالایی هستند. (۲) فردی که کراک مصرف می کند، به سرعت به این ماده معتاد می شود. از نظر طبقه بندی فارماکولوژیکی، این ماده محرک سیستم اعصاب مرکزی بوده و سبب افزایش فشارخون، افزایش ضربان قلب همراه با احساس افزایش انرژی، چابکی و سرخوشی می شود. از طرف دیگر مصرف مداوم این ماده مخدر در کوتاه مدت (مدت یک سال) اثرات مخرب جبران ناپذیری در بدن فرد مصرف کننده اعم از عفونت اجزای داخلی بدن، پوسیدگی دندان ها، سرطان حنجره و ریه، نابودی ریه و کبد ایجاد می کند. همچنین تمام اجزایی که در تماس مستقیم با دود کراک هستند، ذره ذره نابود شده و می پوسند و در برخی موارد طبق گزارش های موجود، در بدن افراد معتاد به کراک، میزان عفونت به قدری است که اجزای بدن از هم جدا می شوند و گوشت زیرپوست دچار عفونت شده و به اصطلاح کرم می گذارد (۳، ۴). گزارش سازمان جهانی در سال ۲۰۰۸ نشان داد که سوء مصرف مواد و اعتیاد به اپیوئیدها در جهان حدود ۲۰۰ میلیون نفر رو

۱- دانش آموزانه دانشکده دامپزشکی، علوم پزشکی تبریز، دانشگاه آزاد اسلامی، تبریز، ایران.

۲- گروه علوم بالینی، واحد علوم پزشکی تبریز، دانشگاه آزاد اسلامی، تبریز، ایران. b_tabrizi@iaut.ac.ir

۳- گروه علوم پایه، واحد علوم پزشکی تبریز، دانشگاه آزاد اسلامی، تبریز، ایران.

وجود داشته است. کراک شدیداً فرد مصرف کننده را دچار خواب آلودگی یا به اصطلاح خودمانی چرت میکند. شخصی که کراک مصرف میکند، به سرعت در حالات و شرایط مختلف روانی در حرکت است که با خوشی و رضایت فراوان و احساس برانگیختگی و هیجان همراه است، سپس با کم شدن اثر این ماده، دلتنگی و افسردگی و متعاقب آن زودرنجی، بی خوابی و پارانوئیا بر شخص غلبه می کند.

ابتدایی ترین تاثیرات جسمانی کراک، گلودرد مزمن، گرفتگی صدا و تنگی نفس است که به برونشیت(التهاب نایژه) و پنومونی منجر می شود. چشم ها درشت شده و شخص هنگام تمرکز برای دیدن هر چیز، هاله هایی نورانی در اطراف آن مشاهده می کند. ضربان قلب تا حدی افزایش می یابد و رگ ها به سرعت منقبض شده و موجب بالا رفتن فشار خون می شوند که می تواند به حمله قلبی، تشنج و سکته منجر شود. کراک به دلیل از بین بردن میل به غذا خوردن و ایجاد بی خوابی، موجب کاهش وزن شدید و سوء تغذیه می شود. از نظر طبقه بندی فارماکولوژیکی، این ماده محرک سیستم اعصاب مرکزی بوده و سبب افزایش فشارخون، افزایش ضربان قلب همراه با احساس افزایش انرژی، چابکی و سرخوشی می شود. همچنین از جمله دیگر اثرات آن پس از مصرف می توان به افزایش نبض، تنفس و درجه حرارت بدن، گشادگی مردمک چشم، رنگ پریدگی، کاهش اشتها، تعرق شدید، تحریک و هیجان، بی قراری، لرزش به خصوص در دست ها، توهمات شدید حسی، اسپاسم عضله، تشنج و مرگ اشاره کرد. اثرات بلندمدت آن هم شامل از دست دادن وزن بدن، یبوست، بی خوابی، ضعف جنسی و دپرسیون تنفسی می باشد. از طرف دیگر مصرف مداوم این ماده مخدر در کوتاه مدت (مدت یک سال اثرات

شامل می شود که در این میان ایران با داشتن ۸/۲ درصد معتاد درطیف سنی ۶۴-۱۵ سال دارای مقام اول است(۵). از بین مواد مختلفی که در ایران مورد سود مصرف قرار می گیرند کراک اهمیت ویژه ای پیدا کرده است. این ماده به سبب اینکه فاقد هرگونه بوی نامطبوع و خاص بوده مصرف را راحت تر کرده و به صورت ماده ای کم خطر با میزان نشنگی بالا معرفی شده است. در بین جوانان تنها ۳ بار مصرف مقدار بسیار اندک از کراک موجود در بازار ایران اعتیاد به آن رو حتمی خواهد کرد.(۲) کراک Crack که گاهی راک (Rock) هم خوانده می شود و نام علمی آن، α N (متیل فن اتیل امین dimethylphenethylamine) می باشد، ماده ای

محرک است که از تصفیه کوکائین به دست می آید و به اشکال مختلف مصرف می شود. در ترکیب کراک، کوکائین، نمک کلرید آمونیوم و مقدار کمی آب وجود دارد که برای افزایش حجم، در تولید آن از بی کربنات سدیم هم استفاده می شود. این ترکیب به شکل آزمایشگاهی به ویژه عمدتاً در خاور دور و از سال ۱۹۱۹ در ژاپن و از سال ۱۹۸۵ در نیویورک تهیه شده است(۱و۲). به صورت تکه های بلوری است که می تواند به صورت تدخینی مصرف شود و علت نام گذاری آن کراک، صدایی است که هنگام گرم کردن بلورها در اثر تبخیر اب ایجاد می شود. (۴) اما کراکی که در ایران رایج است از مشتقات هروئین می باشد و آنالیزهای کروماتوگرافی ۱۸ نمونه کراک ایرانی در تهران نشان داده است که مورفین، هروئین، کدئین، کافئین و استیل کدئین بیشترین ترکیبات موجود در آن هستند و هیچ نوع کوکائین یا امفتامین در آنها یافت نشده است، البته مقادیری از آرام بخش ها مانند بنزودیازپین ها، باریتورات ها و ترامادول نیز در ترکیبات کراک ایرانی

سفتی آنها، هپاتیت، آب ریزش دائمی بینی، ایجاد زخم، آماس و جوشهای پوستی به خصوص اطراف مخاط گوش دیده می شود. (۴) شناخت اثر این ماده بر وضعیت سیستم آنتی اکسیدانی می تواند راه را برای پیشگیری و درمان در افراد معتاد هموارتر کند.

رادیکال های آزاد سیتوتوکسیک بوده و می توانند با اجزای اصلی سلول شامل پروتئین ها و لیپیدها و کربوهیدراتها و حتی با DNA تداخل نموده و به آنها آسیب برسانند. به منظور مقابله با این عوامل مهاجم و کاهش استرس اکسیداتیو، سیستم های دفاع آنتی اکسیدانی طراحی شده است که به صورت داخل سلولی و یا خارج سلولی عمل می نمایند. مهمترین اجزاء سیستم دفاع آنتی اکسیدانی درون سلولی شامل آنزیم های سوپراکسید دیسموتاز، گلوتاتیون پراکسیداز و کاتاز می باشند. همچنین گلوتاتیون و بتا کاروتن نیز جزو این سیستم دفاعی درون سلولی هستند. ویتامین E که در غشاء سلول ها یافت می شود به عنوان یک قطع کننده زنجیر رادیکال آزاد، واکنشهای مربوطه را خاتمه می دهند. از مواد تشکیل دهنده سیستم خارج سلولی می توان ویتامین C گروههای سولفیدریل را نیز نام برد. گونه های فعال اکسیژن شامل رادیکال های هیدروکسیل، سوپر اکسید، هیدروژن پراکسید و اکسیژن منفرد می باشد (۷ و ۸). رادیکال های آزاد اتم ها یا مولکول هایی هستند که به دلیل داشتن الکترونهای جفت نشده در بدن بسیار واکنش پذیر بوده و آسیب بسیاری به ماکرومولکول های بدن مانند DNA و پروتئین می رسانند. بین تولید رادیکال های آزاد و سیستم دفاع آنتی اکسیدانی توازن برقرار است. عدم تعادل در میزان تولید رادیکال های آزاد و سیستم آنتی اکسیدانی، استرس اکسیداتیو نامیده می شود. پاره ای از مطالعات نشان می دهد که استرس اکسیداتیو یکی از عوامل ایجاد کننده دیابت است (۷ و ۸). رادیکال های

مخرب جبران ناپذیری در بدن فرد مصرف کننده اعم از عفونت اجزای داخلی بدن، پوسیدگی دندان ها، سرطان حنجره و ریه، نابودی ریه و کبد ایجاد می کند. همچنین تمام اجزایی که در تماس مستقیم با دود کراک هستند، ذره ذره نابود شده و

می پوسند و در برخی موارد طبق گزارش های موجود، در بدن افراد معتاد به کراک، میزان عفونت به قدری است که اجزای بدن از هم جدا می شوند و گوشت زیر پوست دچار عفونت شده و به اصطلاح کرم می گذارد (۴). یکی از علل روند افزایش مصرف ماده مخدر پدیده تولرانس است که موجب مقاومت به دارو شده و فرد در دفعات بعد به میزان بیشتری از دارو نیاز پیدا میکند و نیز هنگام ترک به علت مقاومت به ضد دردهای متداول پروسه ترک اعتیاد را مشکل می سازد. در حال حاضر کراک در بین گروهی از جوانان ایران شایع شده به دومین ماده مصرفی افراد تبدیل شده است. متأسفانه این شیوع بالا به دلیل تفکر اشتباهی است که در بین جوانان به وجود آمده است. کراک در بین جوانان ایران به صورت ماده ای کم خطر با میزان نشنگی بالا معرفی شده و ۹۵٪ آنها آن را به اسم روان گردان می شناسند. از جمله اثرات آن پس از مصرف عبارت است از: افزایش ضربان قلب، نبض، تنفس، درجه حرارت بدن، فشار خون، گشادگی مردمک چشم، پریدگی رنگ، کاهش اشتها، تعرق شدید، تحریک و هیجان، بی قراری، لرزش به خصوص در دستها، توهمات شدید حسی اسپاسم عضله، تشنج و مرگ. از جمله اثرات بلند مدت آن از دست دادن وزن بدن، یبوست، بی خواب، ضعف جنسی، دپرسیون تنفسی، اشکال در ادرار کردن، تهوع، کم خونی، رنگ پریدگی، تعرق شدید، دردهای شکمی و اسهال، اختلالات در هضم و دستگاه گوارشی، سردرد، لرزش دستها، لرزش و تشنج، پریدن عضلات و

چرب غیر اشباع موجود در ساختمان غشاء سلولی شده و پراکسیداسیون لیپیدی شناخته شود (۱۳ و ۱۴). این تخریب زمانی که شروع می‌شود به طور زنجیر وار ادامه یافته و منجر به تولید مالون دی آلدئید می‌گردد. و در نهایت باعث مرگ سلولی همراه با علائم گسترده می‌شود. مطالعات نشان داده که عوارض بیماری دیابت ممکن است تا حدودی با استرس اکسیداتیو ارتباط داشته باشد (۱۳ و ۱۵). مکانیسم های دفاع آنتی اکسیدانی آنزیمی و غیر آنزیمی قادرند گونه‌های واکنشگر اکسیژن را از بدن حذف نمایند. (۱۶)

آنتی اکسیدان های غیر آنزیمی شامل ویتامین های A, E, B₁, ۲B, ۱۲B، گلوکاتایون، α لیپوئیک اسید، کاروتینوئیدها، عناصر کمیاب، اسیداوریک و بیلی روبین می‌باشند (۱۲) که همگی تحت عنوان آنتی اکسیدان تام شناخته می‌شوند. از جمله مکانیسم های دفاعی آنزیمی گلوکاتایون پراکسیداز است که یک سلنوآنزیم بوده و غشاهای زیستی و سایر اجزای سلول را در برابر تخریب اکسیداتیو محافظت می‌کند. (۱۷) گلوکاتایون پراکسیداز تترامر که در بیشتر بافتهای پستانداران یافت می‌شود، شاخص ترین فرم این آنزیم است. در داخل سلول ها گلوکاتایون پراکسیداز بیشتر در سیتوسل و میتوکندری دیده می‌شود و به نظر می‌رسد مهمترین جمع آوری کننده پراکسید هیدروژن در بافت ها باشد. این آنزیم احیاء پراکسید هیدروژن و تعدادی از هیدروپراکسیدهای آلی را با استفاده از گلوکاتایون به عنوان احیا کننده کاتالیز می‌کند. لذا از جمله مکانیسم هایی که به افزایش استرس اکسیداتیو در دیابت کمک می‌کند، تغییر در وضعیت سیستم های آنتی اکسیدانی است. (۱۸) سلول های بدن به طور معمول طی متابولیسم خود تعدادی اکسیدان قوی تولید می‌کنند. همچنین مواد حاصل از متابولیسم داروها، مصرف سیگار و دخانیات و نیز قرار گرفتن بدن در معرض تشعشعات یونیزه و غیر یونیزه

آزاد از نظر شیمیایی بسیار فعال بوده و طی فرآیند طبیعی در متابولیسم بدن تولید می‌شوند. (۹) ممکن است در طی بیماریهایی منجمله دیابت نیز تولید شوند. این ترکیبات ناپایدار بر روی تمام ترکیبات آلی بدن تاثیر می‌گذارند که از بین این مواد چربیها و DNA اهمیت بیشتری دارد و چربیها نیز حساسیت بیشتری نسبت به این مواد دارند و منجر به ضایعه اکسیداتیو می‌شود (۷ و ۱۰). آنتی اکسیدان ها موادی هستند که قادرند با اثرات مضر اما طبیعی فرآیند فیزیولوژیک اکسیداسیون در بافت ها مقابله کنند. آنتی اکسیدان ها شامل مواد مغذی (ویتامین ها و املاح معدنی (و آنزیم ها (پروتئین های موجود در بدن که در واکنش های شیمیایی نقش کمکی دارند (هستند. آنزیم های آنتی اکسیدان مانند سوپراکسید دسموتاز، کاتالاز و گلوکاتایون پراکسیداز با کاهش میزان تشکیل زنجیره از اکسیداسیون جلوگیری می‌کند. چنین آنتی اکسیدان هایی با یافتن رادیکال های آغاز گر می‌توانند یک زنجیره اکسیداسیون را برای همیشه متوقف سازند. همچنین می‌توانند با تثبیت رادیکال های فلزی مانند مس و آهن از اکسیداسیون جلوگیری کنند (۴). ویتامین E ویتامین C، بتاکاروتن، سلنیم، املاح معدنی همچون منگنز و روی همگی جزء آنتی اکسیدان ها ی شناخته شده هستند. همچنین برخی آنزیم ها مانند سوپراکسید دسموتاز، کاتالاز و گلوکاتایون پراکسیداز نیز بعنوان خط دفاعی اولیه بدن در برابر رادیکال های آزاد عمل می‌کنند. بهترین منبع دریافت آنتی اکسیدان ها مواد غذایی هستند. (۱۱) تاثیر این رادیکال ها توسط سیستم آنتی اکسیدانی بدن خنثی می‌شود. اثر دفاعی اکسیداتیو توسط یک سری آنتی اکسیدانهای آنزیمی، غیر آنزیمی و ویتامین E و C و گلوکاتایون ایجاد می‌شود. (۱۲) افزایش تولید این رادیکال های آزاد و یا کاهش آنتی اکسیدان ها ممکن است باعث تخریب اکسیداسیونی سلولی اسیدهای

اکسیدانی است که در بافت های حیوانی به طور گسترده ای منتشر می شود و دارای بیشترین فعالیت در کبد و گلبول های قرمز است. کاتالاز، پراکسید هیدروژن را تجزیه می کند و باعث محافظت بافت ها از رادیکال های بسیار فعال هیدروکسیل می شود. (۲۴) بنابراین، کاهش فعالیت کاتالاز ممکن است منجر به برخی اثرات مخرب ناشی از رادیکال سوپراکسید و پراکسید هیدروژن گردد. گلووتاتیون پراکسیداز به دلیل داشتن گلووتاتیون در ساختمان خود عملکرد مشابه گلووتاتیون را ایفا می کند. گلووتاتیون یک آنتی اکسیدان قوی است و باعث محافظت اجزای مهم سلولی در برابر واکنش با گروه های عاملی اکسیژن دار مانند رادیکال های آزاد و پراکسیدها می شود. ترکیبات سمی دارای رادیکال آزاد، معمولاً با گلووتاتیون ترکیب شده و از بدن خارج می شوند. معمولاً گروه تیول در گلووتاتیون نقش اصلی را ایفا می کند. (۲۴)

مالون دی آلدئید ترکیب آلدهیدی، فعال و بسیار واکنش پذیر است و در بدن انسان از پراکسیداسیون اسیدهای چرب غیراشباع تولید می شود. بنابراین با اندازه گیری میزان مالون دی آلدئید در نمونه های بیولوژیک مختلف می توان به میزان پراکسیداسیون چربی ها پی برد و از آن به عنوان یک نشانگر برای اندازه گیری سطح استرس اکسیداتیو در یک موجود زنده استفاده نمود. از طرفی چون مالون دی آلدئید خود ترکیبی فعال و بسیار واکنش پذیر است با حمله به مولکول های دیگر، ضمن اتصالی کووان و محکم، عملکرد مولکول ها و نهایتاً عملکرد سلول را تحت تأثیر قرار می دهد. به عنوان مثال اتصال مالون دی آلدئید به مولکول های پروتئینی، محصول نهایی لیپوکسید شده پیشرفته را بوجود می آورد (۲۵).

منجر به تولید مواد اکسیدان می گردند. اکسیدان های مهم شامل سوپراکساید، هیدروژن پر اکسید، رادیکال پراکسیل و رادیکال هیدروکسیل هستند (۱۹ و ۲۰). مهمترین این آنزیم ها عبارتند از کاتالاز، گلووتاتیون ردوکتاز، گلووتاتیون پراکسیداز و سوپراکسید دیسموتاز. کاتالاز و گلووتاتیون پراکسیداز اثر H_2O_2 را خنثی می کنند. علاوه بر آن گلووتاتیون پر اکسیداز، تبدیل هیدروپراکسیدهای لیپیدی را به الکل های غیرسمی نیز کاتالیز می کند و گلووتاتیون ردوکتاز، گلووتاتیون اکسید شده ($GSSG$) را به فرم احیا آن (GSH) تبدیل می کند. (۱۰) سوپراکسید دیسموتاز، اکسیژن سوپراکسید را به H_2O_2 تبدیل می کند و در مجموع اثر مهمی در خنثی کردن اثر اکسیدان ها دارد. به همین اهمیت آنزیم های آنتی اکسیداتیو در خنثی نمودن اثر اکسیدان ها در بدن، نظر محققین به این آنزیم ها معطوف گردیده است (۲۰ و ۲۱ و ۲۲). سوپراکسید دیسموتاز، کاتالاز، گلووتاتیون پراکسیداز آنزیم های آنتی اکسیدانی هستند که سیستمی تدافعی را علیه گونه های فعال اکسیژن (ROS) تشکیل داده اند. (۲۳) این آنزیم ها یکی از مهمترین عوامل در سیستم تدافعی آنتی اکسیدانی آنزیماتیک هستند. کاتالاز آنزیم آنتی اکسیدانی است که در بافت های حیوانی به طور گسترده ای منتشر می شود و دارای بیشترین فعالیت در کبد و گلبول های قرمز است. کاتالاز، پراکسید هیدروژن را تجزیه می کند و باعث محافظت بافت ها از رادیکال های بسیار فعال هیدروکسیل می شود. (۲۴) سوپراکسید دیسموتاز آنیون سوپراکسید را از طریق تبدیل آن به پراکسید هیدروژن زدوده و بدین ترتیب اثرات توکسیک آن را کاهش می دهد. (۱۶) سوپراکسید دیسموتاز (SOD) آنیون سوپراکسید را از طریق تبدیل آن به پراکسید هیدروژن زدوده و بدین ترتیب اثرات توکسیک آن را کاهش می دهد. کاتالاز (CAT) آنزیم آنتی

مواد و روش کار

در این تحقیق تعداد ۴۰ سر موش رت نر نژاد ویستار با میانگین وزن 25 ± 250 گرم انتخاب شده و در ۴ گروه ۱۰ تایی در آکواریوم های شیشه‌ای با بستر خاک اره تقسیم بندی کرده و در شرایط نوری ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی و شرایط یکسان از نظر غذا و محیط نگهداری شدند. حیوانات در طول آزمایش دسترسی آزاد به آب و غذا داشته و کلیه مراحل این تحقیق از نظر کار با حیوانات آزمایشگاهی با رعایت اصول اخلاقی صورت گرفت. جهت عادت کردن موش ها به مدت یک هفته هیچ آزمایشی روی آن ها انجام نمی‌شود. بعد از عادت نمودن رت ها به محیط ، Crack که با هماهنگی ستاد مبارزه با مواد مخدر استان تهیه گشته و با استفاده از آب مقطر استریل با دز $7/8$ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن به صورت تزریق صفاقی تزریق شد. یک گروه به عنوان شاهد در نظر گرفته شده که با همان دز سرم فیزیولوژی به صورت داخل صفاقی دریافت کرد. به گروه اول به مدت یک هفته ، گروه دوم به مدت دو هفته و گروه سوم به مدت یک ماه، به صورت روزانه کراک به صورت داخل صفاقی تزریق شد. پس از پایان هر دوره رت ها با تزریق کتامین ($90-40$ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن) و آسپرومازین ($0/5$ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن) به جهت آرام بخشی، از ورید دم دو نمونه خون، یکی با ماده ضد انعقاد و دیگری بدون ماده ضد انعقاد جهت بررسی آنتی اکسیدان ها اخذ شد. از یک نمونه خون، سرم توسط سانتریفوژ با دور ۲۵۰۰ به مدت ۱۵ دقیقه جدا و برای ارزیابی مقادیر GPX، SOD، CAT و MDA مورد استفاده قرار گرفت. فعالیت آنزیم های آنتی اکسیدان با استفاده از کیت های تجاری راندوکس (RANDOX Laboratories Ltd.U.K) و طبق دستورالعمل شرکت تولید کننده انجام شد. فعالیت آنتی اکسیدانی کاتالاز بصورت شاخص k در گرم هموگلوبین و مقادیر GPX و SOD بر حسب واحد یونیت

(U) در گرم هموگلوبین و MDA بر حسب نانومول بر میلی لیتر گزارش گردید. میزان مالون دی آلدیید سرمی بر پایه واکنش با تیوباربیتوریک اسید و استخراج با بوتانل نرمال و روش اسپکتروفتومتری ارزیابی شدند.

داده‌ها با استفاده از نرم افزار SPSS ویرایش ۲۳ به روش تجزیه واریانس (ANOVA) آنالیز شده و مقایسه میانگین‌ها با استفاده از آزمون دانکن انجام شده و تفاوت‌های بیشتر از سطح احتمال ۰/۰۵ معنی دار گزارش شد. این مطالعه در آزمایشگاه دانشگاه آزاد اسلامی تبریز با کد اخلاق IR.IAU.TABRIZ.REC.1401.196 صورت گرفته است.

نتایج

فعالیت آنزیمی کاتالاز با مصرف دارو رفته رفته کاهش و کمترین میزان آن در یک ماه بعد از مصرف به میزان $5/22 \pm 47/41$ بود که در هر مرحله از نمونه گیری اختلاف آماری معنی دار در حد نشان داد ($P < 0/05$).

مقادیر آنزیم سوپراکسید دسموتاز در گروه شاهد بیشترین مقدار ۹۰۵ و با مصرف دارو مقدار فعالیت این آنزیم کم و در یک ماه بعد از مصرف به پایین ترین حد خود ۶۹۲ رسیده است. بررسی آماری اختلاف معنادار بین هفته های مورد مطالعه با زمان صفر یا شاهد را نشان می‌دهد ($P < 0/05$).

مقادیر سرمی آنزیم مالون دی آلدیید بعد از تزریق یک ماه دارو افزایش آماری معناداری نسبت به گروه شاهد در هفته های مورد مطالعه نشان می دهد. کمترین میزان گروه شاهد و بیشترین یک ماه بعد تزریق است ($P < 0/05$).

آنزیمی گلوتاتیون پراکسیداز در گروه های مورد مطالعه اختلاف معناداری بین هفته های بعد از تزریق با گروه های شاهد نشان می دهد. بیشترین میزان گروه شاهد و کمترین یک ماه بعد تزریق است ($P < 0/05$).

جدول ۱- نتایج مربوط به پارامترهای ارزیابی شده

شاخص	شاهد	هفته اول	هفته دوم	یک ماه
CAT	۸۰/۱۲±۵/۲۶ ^a	۷۲/۹۱±۶/۷۵ ^b	۶۵/۳۹±۴/۱۱ ^b	۴۷/۴۱±۵/۲۲ ^b
SOD	۹۰۵±۱۴/۵۰ ^a	۸۸۰±۴۰/۳۲ ^b	۷۴۰/۱۲±۱۶/۷۱ ^b	۶۹۲/۷۸±۳۵/۶۴ ^b
GPX	۱۲۵/۶۶±۱۲/۳۱ ^a	۱۰۹/۵۴±۱۰/۴۲ ^b	۹۰/۱۸±۸/۸۴ ^b	۷۸/۱۵±۳/۸۷ ^b
MDA	۱/۹۸±۰/۰۵ ^a	۲/۲۱±۰/۰۹ ^b	۲/۷۶±۰/۱۸ ^b	۲/۹۵±۰/۱۱ ^b

حروف غیرمشابه نشان دهنده اختلاف آماری معنی دار (P<0/05)

بحث

کراک که گاهی راک نامیده می شود، ماده ای است محرك که از تصفیه کوکائین به دست می آید. اما در ایران ناشی از مشتقات هروئین است و مصرف این نوع ماده مخدر به میزان ۳ برابر می تواند اعتیاد ایجاد کند. این ماده مخدر ابتدا در کبد متابولیز می شود. یک درصد آن بدون تغییر از ادرار دفع می شود. متابولیزه شدن از طریق استر هیدرولیتیک است و مهمترین متابولیک حاصل از متابولیزه شدن بنزویلگونین (BE) (Benzoyllecgonine) و متابولیت های دیگر عبارتند از: ecgonine و EME (ecgonine methyl ester). کوکائین و مشتقات آن که باعث تحریک سیستم عصبی مرکزی می شوند که معمولا ۲۰ دقیقه تا چند ساعت از مصرف بسته به نحوه مصرف، درجه خلوص و دوز آن دارد. از عوارض تحریکی آن افزایش فعالیت، افزایش فشار خون، افزایش Rate قلبی و حالت خوشی می شود. از عوارض دیگر آن اسپاسم عروق کرونر، ایست قلبی، برونکو اسپاسم، تب ائوزینوفیلی سیستمیک و ریوی، درد سینه، سختی تنفس، ژنژیویت می باشد (۲۶).

این ماده مخدر (کراک - کوکائین (به جایگاه انتقال دهنده موثرآمین ها می چسبد (سروتونین-دوپامین -نورآدرنالین (و

مانع بازجذب آنها به نورون پیش سیناپسی می شود. دوپامین یک انتقال دهنده عصبی مهم مغز است که رفتارهای لذت بخش مواد مخدر را باعث می شود. به عبارت دیگر افزایش دوپامین در مغز باعث اثرات لذت بخش خواهد شد (۲۶).

یکی از اثرات مهم افزایش دوپامین بعد از استفاده از مواد مخدر علی الخصوص کراک و کوکائین ایجاد شرایط اکسیداتیو است. به عبارت دیگر افزایش رادیکال های آزاد بعد از مصرف مواد مخدر می باشد. افزایش این نوروترانسمیتر در سیستم عصبی و علی الخصوص در شکاف سیناپسی باعث افزایش رادیکال های آزاد فعال اکسیژن (ROS) می شود (۲۳ و ۲۷).

رادیکال های آزاد اتم ها یا مولکول هایی هستند که به دلیل داشتن الکترون های جفت نشده در بدن بسیار واکنش پذیر بوده و آسیب شدیدی به ماکرومولکول ها شامل چربی، پروتئین، کربوهیدرات و اسیدهای نوکلئیک وارد می سازند. این مواد سیتوتوکسیک بوده در نتیجه برای اینکه بتواند به حالت پایداری برسد از ماکرومولکول ها الکترون گرفته و باعث آزدگی در سلول ها می شود. بدن برای اینکه بتواند در مقابل این عوامل آسیب رسانی مقابله کند سیستمی به نام آنتی اکسیدان دارد که می تواند با تأثیر بر اکسیدان ها و خنثی نمودن الکترون آن به هر طریقی جلوی ضرر را بگیرد. از جمله این سیستم می توان به ویتامین های E، C، A و همچنین سوپراکسید دیسموتاز، گلوتاتیون پراکسیداز، کاتالاز و... اشاره کرد (۲۳ و ۲۷).

رادیکال های آزاد مانند آنیون سوپراکسید، رادیکال هیدروکسید، فلزاتی چون آهن و مس هستند. رادیکال های آزاد حاوی اکسیژن تحت عنوان یا گونه های واکنشگر اکسیژن نامیده می شوند (۲).

در این مطالعه مقدار سرمی آنزیم کاتالاز بعد از مصرف کراک در زمان ۶ و ۲۴ ساعت افزایش آماری معنی‌داری نشان می‌دهد. آنزیم کاتالاز آنتی‌اکسیدانی است که در بافت‌های مختلف به طور گسترده‌ای منتشر شده و بیشترین فعالیت آن در کبد و گلبول‌های قرمز است. این آنزیم پراکسید هیدروژن را تجزیه و مانع تأثیر رادیکال فعال هیدروکسیل در بافت‌ها می‌شود (۲۴).

مقدار سرمی آنزیم SOD در این تحقیق اختلاف آماری معنی‌داری در زمان‌های ۶ و ۲۴ ساعت بعد از مصرف نشان داد. سوپراکسید دیسموتاز آنزیمی است که آنیون سوپراکسید را تجزیه کرده و با تولید پراکسید هیدروژن می‌تواند اثرات توکسیک آنرا کم کند (۲۴). مقادیر سرمی آنزیم گلوکاتایون پراکسیداز بعد از مصرف کراک در زمان ۶ و ۲۴ ساعت افزایش معنی‌داری نشان داد. گلوکاتایون پراکسیداز دارای گروه تیول یا همان SH می‌باشد که می‌تواند با گروه‌های اکسیژن‌دار از جمله رادیکال‌های آزاد و پراکسید ترکیب و اثرات آنها به واسطه داشتن عامل SH خنثی کند (۲۴). دعت افزایش رادیکال‌های آزاد در زمان مصرف مواد مخدر و به خصوص کراک و کوکائین شاید از یک طرف ناشی از افزایش میزان نوروترانسمیترها به ویژه دوپامین باشد که باعث افزایش گونه‌های باز و فعال اکسیژن می‌شود (۲۶). رادیکال‌های آزاد اکسیژن می‌تواند باعث افزایش پراکسیداسیون لیپیدی، اکسیداسیون پروتئین و تخریب DNA شود. همچنین اختلال در تولید ATP در میتوکندری، افزایش یون کلسیم سیتوزول و فعال شدن پروتئاز-لیپاز و نوکلئاز شود. از طرف دیگر افزایش میزان متابولیسم بدن، آزادسازی ذخایر چربی، نیز می‌تواند دلیل دیگر در افزایش رادیکال‌های آزاد باشد که بدن برای مقابله با این امر از آنتی‌اکسیدان‌هایی منجمله SOD، GPX و CAT استفاده نموده تا بتواند اثرات

رادیکال‌ها را در بدن خنثی نماید. افزایش رادیکال‌های آزاد در بدن در زمان مصرف مواد مخدر می‌تواند عامل در پیری زودرس در افراد معتاد تلقی شود چرا که می‌تواند بر اسیدهای چرب غیراشباع در بدن و همچنین پوست اثر کرده و با تبدیل به نوع اشباع تغییرات ظاهری را نیز موجب شود. در این تحقیق بررسی شد که چگونه مصرف مداوم کراک ایرانی در طول یک ماه بر آنزیم‌های دفاعی آنتی‌اکسیدانی سرم خون در موش‌های صحرایی نژاد ویستار تأثیر می‌گذارد. نتایج به‌خوبی نشان دادند که با مصرف کراک، فعالیت آنزیم‌های مهم آنتی‌اکسیدانی شامل سوپراکسید دیسموتاز، کاتالاز و گلوکاتایون پراکسیداز کاهش می‌یابد؛ در عین حال، سطح مالون دی‌آلدئید به عنوان شاخص استرس اکسیداتیو در بدن افزایش قابل توجهی دارد. این یافته‌ها حاکی از اختلال عمده در تعادل سیستم آنتی‌اکسیدانی-اکسیدانی بدن در پاسخ به مصرف این ماده مخدر است. با وجود اهمیت موضوع، تحقیقات مستقیم درباره تأثیر کراک ایرانی بر سیستم آنتی‌اکسیدانی بسیار محدود هستند. البته در مطالعه الماسی و همکاران (۲۰۲۲) مشخص شد که کراک و کوکائین بدون تغییر معنی‌دار در SOD و GPX منجر به کاهش فعالیت CAT می‌شوند (۲۵). این یافته‌ها با یافته‌های ما تا حدی همخوانی دارد و نشان می‌دهد که رد فعل آنزیم‌ها به مواد مختلف ممکن است متفاوت باشد. همچنین در آن مطالعه مشخص شد که مصرف ویتامین C می‌تواند در حفاظت از آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی مؤثر باشد، که اهمیت مداخلات غذایی و مکمل درمانی را در مدیریت اعتیاد برجسته می‌کند. در تحقیقات دیگری که بر روی سایر مواد مخدر انجام شده است، نتایج مشابهی به دست آمده است. به عنوان مثال، مطالعه وهاب زاده و همکاران (۲۰۱۳) نشان داد که مصرف تریاک باعث کاهش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی کلی پلاسما

و واکنش های التهابی بستگی دارد که با مصرف کراک افزایش می یابند. افزایش دوپامین و تولید گونه های فعال اکسیژن نقش کلیدی در ایجاد استرس اکسیداتیو دارند (۱۴). این تغییرات می توانند منجر به آسیب سلولی، پیری زودرس، و حتی بروز بیماری های جدی مثل بیماری های قلبی-عروقی و نارسایی کبدی شوند.

به طور کلی، نتایج این تحقیق با مطالعات قبلی در سراسر جهان هماهنگی زیادی داشته و نشان می دهد که سوء مصرف کراک نه تنها اثرات روانی و رفتاری شدیدی دارد، بلکه تأثیرات فیزیولوژیک عمیقی نیز در سطح سلولی ایجاد می کند. این امر ضرورت توجه بیشتر به سلامت عمومی معتادان و ارزیابی دوره ای وضعیت آنتی اکسیدانی آنها را برجسته می کند.

فهرست منابع

1. Eskandari S, Nikfarjam A, Tarjoman T, Nasehi A, Jafari F, Saberi-Zafarghandi MB. Descriptive aspects of injection drug users in Iran's national harm reduction program by methadone maintenance treatment. *Iranian Journal of Public Health*. ۲۰۱۳ Jun ۱; ۴۲(۶):۵۸۸-۵۹۳
2. Amouoghli Tabrizi, Khayat Nouri, Hadi, Asadzadeh, Zargarzadeh, Amin, Mousavi, Ghafoor, Rezapour Kargari, Neshat. Studying the effect of 3 and 4 methylenedioxymethamphetamine (Ecstasy) on the parameters of urea, creatinine, total protein and albumin in dog serum. *Veterinary clinical pathology*. 2008 May 21; 2,1 (5): 8-43
3. Amiri M, Khosravi A, Chaman R. Drug abuse pattern and high risk behaviors among addicts in Shahrud county of Semnan province, Northeast Iran in. *Journal of research in health* 2010, 10(2): 104-109.

می شود (۲۸). این موارد اشاره به الگوی مشترکی دارد و آن این است که مواد مخدر تمایل دارند تا سیستم دفاعی بدن مقابل رادیکال های آزاد را تحت فشار قرار دهند. نتایج تحقیقات قانعی و همکاران در سال ۲۰۱۳ نشان داد در معتادین به تریاک نسبت به سایر گروه ها بیشترین میزان کاهش سطح NO و افزایش سطح CRP-hs وجود دارد و این امر بیانگر تأثیر تریاک بر روی اختلال عملکرد عروق است (۲۷). در مطالعه بهرام عمواغلی تبریزی در سال ۱۳۹۷ تأثیر استفاده یک دوز کراک مورد استفاده معتادان ایرانی بر پاسخ بیگانه خواری نوتروفیل ها نشان داد که تعداد نوتروفیل ها بعد مصرف دارو کاهش یافته است. همچنین به دلیل کاهش نوتروفیل ها، لنفوسیت ها نیز افزایش نسبی نشان دادند (۴). همچنین در مطالعه دیگر عمواغلی تبریزی در سال ۱۳۹۸ تأثیر استفاده یک دوز کراک بر روی فعالیت آنزیم های آنتی اکسیدانی سرم در موش بررسی کردند که نشان داده شد میزان آنتی اکسیدان های گلوکوتایون پراکسیداز، سوپر اکسید دسموتاز و کاتالاز ۶ و ۲۴ ساعت بعد از مصرف کاهش معنی داری داشته است (۲۹).

در مطالعه ای که ناظری و همکاران در سال ۲۰۱۳ بر روی افراد سیگاری انجام دادند نشان داد که ظرفیت آنتی اکسیدانی تام در افراد سیگاری نسبت به غیرسیگاری کاهش کمتری دارد. همچنین فعالیت آنزیم کاتالاز و سوپراکسید دسموتاز در افراد سیگاری نسبت به غیرسیگاری کاهش معنی داری نشان می دهد. حضور رادیکال های آزاد ناشی از دود سیگار آنزیم کاتالاز را کاهش می دهد و با تجمع پراکسید هیدروژن منجر شده و باعث افزایش پراکسیداسیون می شود (۳۰).

فعالیت آنزیم های آنتی اکسیدانی به عوامل متعددی از جمله غلظت فلزات سنگین، میزان نوروترانسمیترها (مانند دوپامین)

4. Fattollahzadeh, M and Amouoghli Tabrizi, B., The effect of a single dose of crack used by Iranian drug addicts on phagocytosis response of neutrophils in Rats. 2019. 4(12). 369-377.
5. Saugstad OD. Therapy in free radical disease in the newborn. *Current Obstetrics and Gynaecology*. 2000 1;10(2):103-8.
6. Halliwell B, Gutteridge JM. The antioxidants of human extracellular fluids. *Archives of biochemistry and biophysics*. 1990 1;280(1):1-8.
7. McCraty R, Shaffer F. Heart rate variability: new perspectives on physiological mechanisms, assessment of self-regulatory capacity, and health risk. *Global advances in health and medicine*. 2015 Jan;4(1):46-61.
8. Kohen R, Chevion S, Schwartz R, Berry EM. Evaluation of the total low molecular weight antioxidant activity of plasma in health and diseases: a new approach. *Cellular pharmacology*. 1996;3:355-60
9. Halliwell B, Zentella A, Gomez EO, Kershenovich D. Antioxidants and human disease: a general introduction. *Nutrition reviews*. 1997;55(1):S44.
10. Firuzrai M, Mehrabi H, Ehsani Z, Abdul W, Ghafari M. Activity of antioxidant enzymes catalase and glutathione reductase of red blood cells in patients with coronary artery occlusion. 2007, 2 (6): 437-440
11. Vega-López S, Devaraj S, Jialal I. Oxidative stress and antioxidant supplementation in the management of diabetic cardiovascular disease. *Journal of Investigative Medicine*. 2004 Jan;52(1):24-32
12. Baynes JW. Role of oxidative stress in development of complications in diabetes. *Diabetes*. 1991 Apr 1;40(4):405-12.
13. Szaleczky E, Prechl J, Feher J, Somogyi A. Alterations in enzymatic antioxidant defence in diabetes mellitus— a rational approach. *Postgraduate medical journal*. 1999 ;75(879):13-7.
14. Kovacic P. Role of oxidative metabolites of cocaine in toxicity and addiction: oxidative stress and electron transfer. *Medical hypotheses*. 2005 1;64(2):350-6.
15. Curtis SJ, Moritz M, Snodgrass PJ. Serum Enzymes Derived from Liver Cell Fractions: I. The response to carbon tetrachloride intoxication in rats. *Gastroenterology*. 1972 1;62(1):84-92.
16. Sunde RA, Hoekstra WG. Structure, synthesis and function of glutathione peroxidase. *Nutrition Reviews*. 1980 1;38(8):265-73.
17. Pyörälä K, Laakso M, Uusitupa M. Diabetes and atherosclerosis: an epidemiologic view. *Diabetes/metabolism reviews*. 1987 1;3(2):463-524
18. Guemouri LY, Artur Y, Herbeth B, Jeandel C, Cuny G, Siest G. Biological variability of superoxide dismutase, glutathione peroxidase, and catalase in blood. *Clinical chemistry*. 1991 1;37(11):1932-7.
19. GOLDBEG D. Glutathione reductase. *Methods of enzymatic analysis*. 1983:1258-65.
20. Andersen HR, Nielsen JB, Nielsen F, Grandjean P. Antioxidative enzyme activities in human erythrocytes. *Clinical chemistry*. 1997 1;43(4):562-8.
21. Gutteridge JM. Antioxidants, nutritional supplements and life-threatening diseases. *British Journal of Biomedical Science*. 1994 1;51(3):288-95.
22. Huang D, Ou B, Prior RL. The chemistry behind antioxidant capacity assays. *Journal*

- of agricultural and food chemistry. 2005 23;53(6):1841-56.
- 23.Chance B, Greenstein DS, Roughton FJ. The mechanism of catalase action. I. Steady-state analysis. Archives of Biochemistry and Biophysics. 1952 1;37(2):301-21.
- 24.Pasupathi P, Saravanan G, Farook J. Oxidative stress bio markers and antioxidant status in cigarette smokers compared to nonsmokers. Journal of Pharmaceutical Sciences and Research. 2009 1;1(3):55.
- 25.Almasi A, Almasi H, Hatami Nemati H. Effect of vitamin C on spatial memory and hippocampal lipid peroxidation of rats poisoned with crack cocaine. Journal of Nutritional Sciences and Food Industries of Iran. 2022 10;17(2):1-0
- 26.Scheibmeir HD, Christensen K, Whitaker SH, Jegaethesan J, Clancy R, Pierce JD. A review of free radicals and antioxidants for critical care nurses. Intensive and Critical Care Nursing. 2005 1;21(1):24-8.
- 27.Ghanei AM, Saadatnia M, Haghjooy Javanmard S. Effects of opium addiction on vascular endothelium. Journal of Isfahan Medical School. 2013 20;30(216):2084-90.
- 28.Vahabzadeh Barouk, F., (2012): Investigation of oxidative stress indicators in opium addicts. Dissertation to obtain a doctorate in pharmacy. Non-governmental - Islamic Azad University - Islamic Azad University Pharmaceutical Sciences Unit - Faculty of Pharmacy.
- 29.Amouoghli Tabrizi B., Jalili Tabrizi NJ. Study of the effect of use one dose crack on serum antioxidant enzymes in Rat. 2020, 52 (13) 411-421
- 30.Nazeri S., Hedayati, M. and Ahmadvand, H. (2013). The comparison of serum antioxidant capacity and superoxide dismutase and catalase activity of cigarette smokers to nonsmokers. Yafte, 15(3): 70-75.
31. Farhoudian A, Sadeghi M, Khoddami Vishteh H.M, Moazen B., Fekri, M , Rahimi M .A. Component Analysis of Iranian Crack; A Newly Abused Narcotic Substance in Iran. Iran J Pharm Res . 2014. 13(1):337–344.

