

ترکیبات شبه تریاکی و نقش آنها در بیماریهای روانی و اعتیاد

دکتر سیروس ایزدی و دکتر محسن رازافشا*

تاریخچه

ادراک درد با غلظت زیادتری وجود دارند و بدین ترتیب فرضیه وجود گیرنده های تریاکی در مغز تأیید شد. اثبات وجود این گیرنده ها طبیعتاً "مستلزم وجود موادی است که بر روی آنها اعمال اثر می کنند و قاعدتاً" باید این مواد ترکیباتی مشابه ترکیبات تریاک باشند. از همان زمان کوشش برای شناخت مواد شبه تریاکی در مغز آغاز شد. بسال ۱۹۷۵ عصاره تهیه شده از مغز توسط تعسداد بسیاری از پژوهشگران بکمک آزمون های بیولوژیک اثراتی مشابه تریاک نشان داد. به این ترتیب که مواد موجود در این عصاره علاوه بر آنکه ایجاد "بی دردی" میکرد، با مواد متضاد تریاک مانند "نالوکس" برگیرنده های تریاکی اثرات رقابتی داشت. در این هنگام عصاره هائی با اثری مشابه از هیپوفیزو روده نیز تهیه شد. بعداً "مشاهده گردید که کلیه خواص مشابه تریاک این ترکیبات ناشی از وجود برخی از پپتیدها در این عصاره ها میباشد.

ساختمان و بیوسنتز ترکیبات شبه تریاک

زنجیره اسید آمینه یکی از این پپتیدها مشابه زنجیره اسید آمینه "بتالیپوتروپین" (β -lipotropin) از حلقه ۶۵-۶۱ است. پلی پپتید "بتالیپوتروپین" به مقادیر زیاد

در حدود دو بیست سال است که از مرفین استفاده بالینی میشود، اما مکانیسم دقیق اثر آن در سالهای اخیر کشف شده است (۱۹۷۳). از ۳۵ سال پیش آزمایش های بیولوژیک (Biological assay) برای یافتن ترکیبات تریاکی توسط شومن (Schaumann 1955) شروع گردید تا اینکه واترفیلد (Waterfield 1975) بسال ۱۹۷۵ به وجود گیرنده های مرفینی در مغز پی برد. وی مشاهده کرد که انقباض ایجاد شده در روده (ایلئوم) خوک توسط محرک های الکتریکی را میتوان با ترکیبات تریاکی مهار کرد. بعدها متوجه شد که ترکیباتی که از نظر ساختمانی مشابه ترکیبات تریاکی هستند (agonist) نیز دارای چنین اثری میباشند. نکته حائز اهمیت آنکه با ایجاد تغییرات جزئی در ساختمان این ترکیبات ممکن است آنها را به یک ماده ای متضاد تبدیل کرد.

در سال ۱۹۷۳ برخی از محققین با استفاده از یک ماده تریاکی (Opiate) رادیواکتیو، برای پیدا کردن "ماکرومولکولهای" که تریاک به آنها می چسبند، پی بردند که این آکالوئیدها که اثرات خود را از طریق چسبیدن به گیرنده های خاصی اعمال می کنند و این گیرنده ها در نقاطی از مغز که تریاک روی آنها تاثیر میگذارد و هم چنین در مناطق

* - گروه روانپزشکی دانشگاه تهران.

آندورفین وجود دارد (ولی نه آنکفالین ها) .
بتا لیپوتروپین جدا شده از هیپوفیز قسمتی از یک
ملکول بزرگتر با وزن مولکولی ۳۱/۵۰۰ است که تمام زنجیره
ACTH را نیز در خود جای میدهد . این یافته یک پیش
تاز مشترک " بیوسنتز " ACTH و بتالیپوتروپین است . این
دو ماده در هیپوفیز در گرانولهای سلولهای عصبی یکجا
یافت میشوند و در شرایط مختلف نیز این دو ماه با هم ترشح
میگردند .

انتشار پپتیدهای شبه تریاکی در نقاط مختلف مغز

بکمک روش های Radioimmunoassay و
Immunohistochemical به محل های انتشار ترکیبات
شبه تریاکی مغز پی برده اند . در نقاط مختلف مغز " مت -
آنکفالین (Met-Enkephalin) بیشتر ترازو - آنکفالین
(Leu-Enkephalin) بوده و این دو آنکفالین توامان
در یک نورون وجود ندارند . آنکفالین ها هم چنین در
قسمتهای مختلف نخاع شوکی بویژه در ماده ژلاتینی نخاع
(Substantia-Gelatinosa) که بنظر میرسد در ادراک
درد دخیل است وجود دارد . کلیه قسمتهای دستگاه گوارش
حاوی آنکفالین ها میباشد . مطالعات اخیر نشان داده است
که منبع قسمت اعظم " مت - آنکفالین " موجود در جریان خون ،
از بخش مرکزی غده فوق کلیه است .
بتا آندورفین بیشترین غلظت را در هیپوفیز دارد .
در مغز بنظر میرسد یک سیستم نورونی Lipotropin
A.C.T.H./Endorphine/ با احسام سلولی موجود در
هیپوتالاموس وجود دارد که استظاله های آنها بطرف "سیستم
لیمبک" و مغز میانی (Midbrain) گسترش مییابد . دلیلی
مبین وجود بتا آندورفین در روده ها وجود ندارد . در جدول
زیر محل انتشار " مت آنکفالین " و بتا آندورفین بترتیب میزان
غلظت آنها نشان داده شده است .

در هیپوفیز وجود دارد و بنظر میرسد " پیش تاز " یک نوع
M.S.H. (Melanocyte stimulating Hormone) باشد . سی و یک اسید آمینه آخر بتالیپوتروپین را فراگمان
C (C Fragment) نامیده اند که امروزه به " بتا آندورفین "
نیز موسوم است . بهر حال واژه آندورفین یا بطور کلی پپتیدهای
شبه تریاکی به کلیه پلی پپتیدهایی اطلاق میشود که دارای
خواص بیولوژیک مشابه ترکیبات تریاک باشند . اصطلاح
آنکفالین نیز به دو پپتید " مت - آنکفالین " و " لو - آنکفالین "
(Met-Enkephalin) و " لو - آنکفالین " (Leu-Enkephaline) اطلاق گردیده است .

در حال حاضر استعمال واژه " آندورفین " محدود
به پپتیدهایی با مولکولهای بزرگتر از آنکفالین است و تاکنون
چهار آندورفین آلفا - بتا - گاما و تتا شناسایی شده است :
آلفا آندورفین : اسید آمینه های حلقه ۶۱ تا ۷۶ زنجیره بتا
لیپوتروپین را تشکیل میدهد .
بتا آندورفین : اسید آمینه های حلقه ۶۱ تا ۹۱ زنجیره بتا
لیپوتروپین را تشکیل میدهد .
گاما آندورفین : اسید آمینه های حلقه ۶۱ تا ۷۷ زنجیره بتا
لیپوتروپین را تشکیل میدهد .
تتا آندورفین : اسید آمینه های حلقه ۶۱ تا ۸۷ زنجیره بتا
لیپوتروپین را تشکیل میدهد .
با اطلاعات فعلی چنین بنظر میرسد که حداقل زنجیره اسید
آمینه ای که برای داشتن خواص بیولوژیک مشابه تریاک لازم
است " پنتاپپتید " باشد و افزودن بر طول زنجیره توان آنرا
افزایش میدهد . از آنجاکه کلیه پپتیدهای شبه تریاکی شناخته
شده در یک بخش از زنجیره خود با بتالیپوتروپین مشترک
میباشند تصور میشود این ماده " پیش تاز " احتمالی کلیه
پپتیدهای شبه تریاکی باشد . نسج مغز میتواند بطریقی
In vitro فعالیت تریاکی را از بتالیپوتروپین بدست
آورد . مطالعه روی سلولهای توموری نسج هیپوفیز موش نشان
داده است که بتالیپوتروپین پیش تاز اجاری " بتا آندورفین "
است (ولی نه آنکفالین ها) .
آنکفالین و بتا آندورفین در نورون های مختلف
مغزی وجود دارند و این نشان دهنده محل های حداکانه
ساخت این دو پپتید کوچک و بزرگ میباشد . بتالیپوتروپین
جدا شده از مغز در همان محل هایی وجود دارد که بتا -

<u>Met-Enkephalin</u>	<u>Beta-Endorphin</u>
Globus pallidus	Hypophyse
Central grey matter	Medial hypothalamus
Medial hypothalamus	Periventricular thalamus
Nucleus accumbens	Central Gray
Amygdala	Substantia nigra
Pons	Medial amygdala
Medulla	Locus ceruleus
Caudate-putamen	
Thalamus	
Midbrain	
Cerebral cortex	
cerebellum	

تریایکی با مرفین رقابت می‌کند. این حقیقت که نالوکسن اثرات ضد درد ناشی از تحریک الکتریکی ماده خاکستری ساقه مغز (Periaqueductal) را مهار میکند، ثابت می‌نماید که ماده شبه تریایکی موجود در مغز در کنترل احساس درد (بی‌دردی) نقش اساسی دارند. حال اگر این سلولها را بطور *in vitro* و طولانی مدت تحت تاثیر سولفات مرفین یا آنکفالین قرار دهیم سطح CAMP کاهش می‌یابد. حال با کاهش ناگهانی ترکیبات شبه تریایکی یا تریایکی سطح CAMP در سلولها افزایش می‌یابد. این تغییرات ممکن است در توجیه اعتیاد، تحمل بدارو و سندرم و محرومیت از مواد تریایکی و شبه تریایکی نقشی داشته باشد.

از دیدگاه Snyder, Childers (۱۹۷۹) آنکفالین ها و بتا آندورفین دارای تمام خصوصیات یک واسطه شیمیایی هستند. آنکفالین ها معمولا "فعالیت نورونی را مهار می‌کنند (Neuronal firing). اما یک استثنا بارز وجود دارد و آن در مورد نخاع شوکی است. آنچه مسلم است مرفین و آنکفالین فعالیت (Firing) نورونهای نورادرترزی یک Locus ceruleus را مهار می‌کنند. قطع مصرف تریایکی منجر به دیسنا رزهای وسیع نورونی میگردد که بانسانه ها و

مکانیسم عمل گیرنده هادر سلولهای هدف رامیتوان از طریق تلقیح سلولی یا غشاء پلاسمائی آنها با یک هورمون رادیواکتیو پیدا کرد. گیرنده های هورمونهای پپتیدی، پروتئین هایی با وزن مولکولی بالا هستند که روی غشاء پلاسمائی سلولهای هدف قرار گرفته اند. این گیرنده ها خصوصیات دارند که به آنها اجازه میدهد پپتید خاصی را شناسائی کرده و باعث تشکیل یک مجموعه Hormon-Receptor بشوند که قادر است پاسخ مناسب را بدهد. این روند غالبا "از طریق فعال سازی یک آنزیم که ایجاد یک اثر داخل سلولی می‌نماید و یا با فعال سازی پیامبر دوم (Second messenger) نظیر CAMP صورت میگیرد. بهر حال ظاهرا "گیرنده های تریایکی نیز به همین طریق اعمال اثر می‌کنند.

درمان حاد با ترکیبات تریایکی یا شبه تریایکی باعث کاهش تشکیل C.A.M.P فعال و غیر فعال و افزایش "گوانوزین مونوفسفات G.M.P میشود. اثرات این مواد روی C.A.M.P و GMP (سیکلیک نوکلئوتیدها) مستقیما "بر اثر چسبیدن به گیرنده های تریایکی است و توسط "نالوکسن" (Naloxone) متوقف میگردد. نالوکسن برای چسبیدن به گیرنده های

میگردد. تظاهرات ناشی از سندرم محرومیت از مواد تریاکی نیز نشان دهنده کاهش یا کمبود مواد شبه تریاکی درونزاد در تمام بدن است. بهرحال علی رغم عدم وجود مطالعات دقیق و جامع در جمیع جهات در این زمینه نقش این مواد در وابستگی و تحمل دارویی غیر قابل انکار است. نکته قابل ملاحظه دیگری که در بالین بیماران معتاد به مواد تریاکی ملاحظه میشود آنست که یک فرد معتاد پس از ترک اعتیاد بهیچوجه نباید به مصرف مواد تریاکی اقدام کند زیرا عملاً "مشاهده شده است که شخصی که سابقه اعتیاد دارد حتی بعد از چند سال نیز با مصرف یکبار مواد تریاکی دچار سندرم محرومیت کم و بیش شدیدی خواهد شد و این امر بدین معنی است که با وارد شدن مواد تریاکی خارجی به بدن شخصی که سابقه اعتیاد دارد، فعالیت سیستم آندروفینی مختل یا کم و بیش متوقف خواهد شد (مشابه کیفیتی که در مورد تجویز کورتیزون مشاهده میشود).

مسائل بیولوژیک نیز مطرح است. برخی از محققین کمبود مواد شبه تریاکی آندروژن را بطور ژنتیک در امر اعتیاد دخیل میدانند. این کمبود بدو صورت امکان پذیر است. یا گیرنده‌های شبه تریاکی به شبه تریاک‌های موجود در نقاط مختلف مغز پاسخ متناسب نمی‌دهند و یا این کمبود در ساخت و میزان مواد شبه تریاکی در نقاط مختلف مغز است. البته تحقیقات بعدی مسلماً "این مسئله را روشن خواهد ساخت، ولی بهرحال وقتی یک فرد طبیعی در مقابل استرس قرار می‌گیرد طی مکانیسم‌های پیچیده‌ای سطح مواد شبه تریاکی "درونزا" در مغز وی بالا میرود که این افزایش همراه با بالا رفتن میزان A.C.T.H. نیز می‌باشد. ممکن است در برخی از افراد معتاد این مکانیسم رویارویی با استرس مختل شده باشد و فرد از خارج این ماده را وارد کرده، در دسترس سیستم عصبی خود قرار دهد. مصرف دراز مدت مواد تریاکی باعث تضعیف بیوستز یا تسریع تخریب مواد شبه تریاکی "درونزا"

REFERENCES

- 1- Bereer, Philip, M.D. Am. J. of Psychiatry 138:7; 913-917, 1981.
- 2- Carr, Daniel B. M.D. et al., New England Journal of Medicine, Sept 3: 560-563, 1981.
- 3- Freeman C.P.L. and Fairman, Psychological Medicine, 11, 405-407, 1981.
- 4- Manchanda, Rahul et al, Psychological Medicine, 11, 401-404, 1981.
- 5- Naber, D. et al; Am. J. of Psychiatry 138: 1457-1461; 1981.
- 6- Naber, Dieter, et al; Am. J. of Psychiatry, 138: 11, 1457-1461; 1981.
- 7- Pickar, Davide et al, Am. J. of Psychiatry 138: 2, Feb. 1981.
- 8- Schachter, M. Brit. Journal of Hospital Medicine, Feb: 128-134, 1981.

بنام خدا

گزارش یک مورد بیماری پرفیری اریتروپوئیک یا بیماری گونتر Gunther

دکتر مهین ولیخانی* دکتر پرویز طوسی**

مقدمه:

یک مورد بیماری پرفیری اریتروپوئیک یا گونتر معرفی می شود. بیماری گونتر یک سندرم ارثی بسیار نادر با نقصی در سنتز Haem در اریتروسیتها میباشد. نقص سنتز پرفیرین منجر به تجمع اوروپرفیرین، کوپروپرفیرین و پروتوپرفیرین در اریتروسیتها می گردد. مقادیر زیاد اوروپرفیرین در خون موجود است و این پیگمان بخصوص در ساختمان هسای کالسفیه لوکالیزه می شود، این بیماری بطریقه ارث مغلوب منتقل می گردد. تصور می شود که در این بیماری یک نقص ارثی اوروپرفیرینوزن ایزومر از با عدم تعادل بین واکنشهای تبدیل پروفوبیلینوزن به UROGEN III و پروفوبیلینوزن به UROGEN I باشد.

آفتاب آورده شد. شروع ناراحتی فوق الذکر از یکسال قبل بیان شد. تغییر رنگ قرمز مایل به قهوه‌ای ادرار از همان اوان شیرخوارگی توجه مادر را جلب کرده بود، طاولها در فصل تابستان ظاهر می شوند که گاهی زخمی و عفونی شده و با ایجاد اسکار بهبود می یافتند. در معاینه‌ای که از طفل بعمل آمد رشد فیزیکی طفل طبیعی بود، ضایعات طاولی بر روی صورت، پشت دستها همراه با *Nilia* در اطراف آنها مشهود بود، پرموئی در نواحی پیشانی و گیجگاهی دیده میشد، بیمار کم خون بوده، طحال اندکی بزرگتر شده بود، در سابقه فامیلی بیمار بجز بزرگی طحال و کم خونی دائمی طفل که منجر به برداشتن طحال وی در کودکی گردیده بود نکته دیگری وجود نداشت. شکل ۱ و شکل ۲

شرح حال:

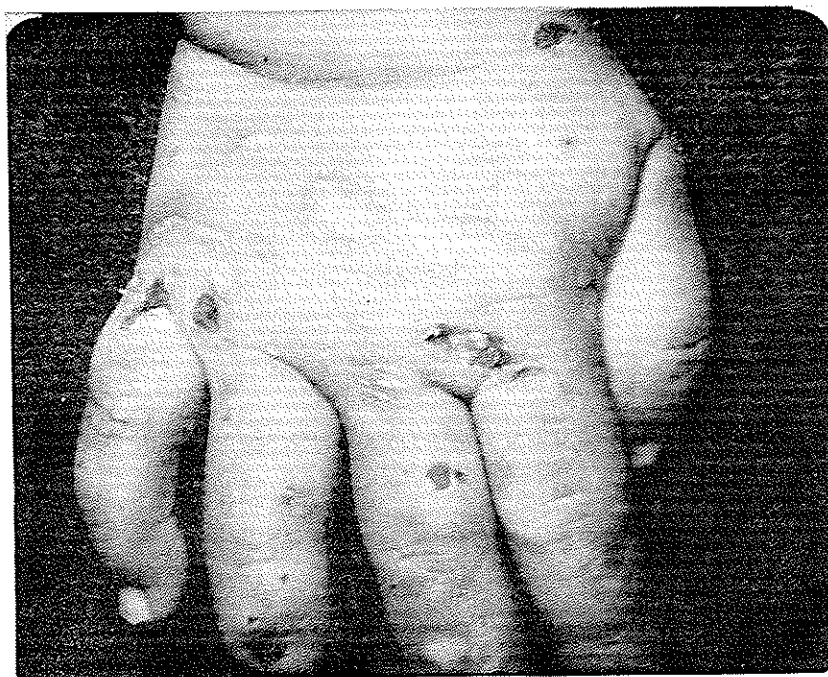
دختر بچه ۱۸ ماهه‌ای اهل و ساکن همدان در تاریخ ۵/۵/۵۹ به بخش پوست بیمارستان رازی بعلت ایجساد ضایعات طاولی بر روی نواحی باز بدن (نواحی در معرض نور

یافته‌های آزمایشگاهی:

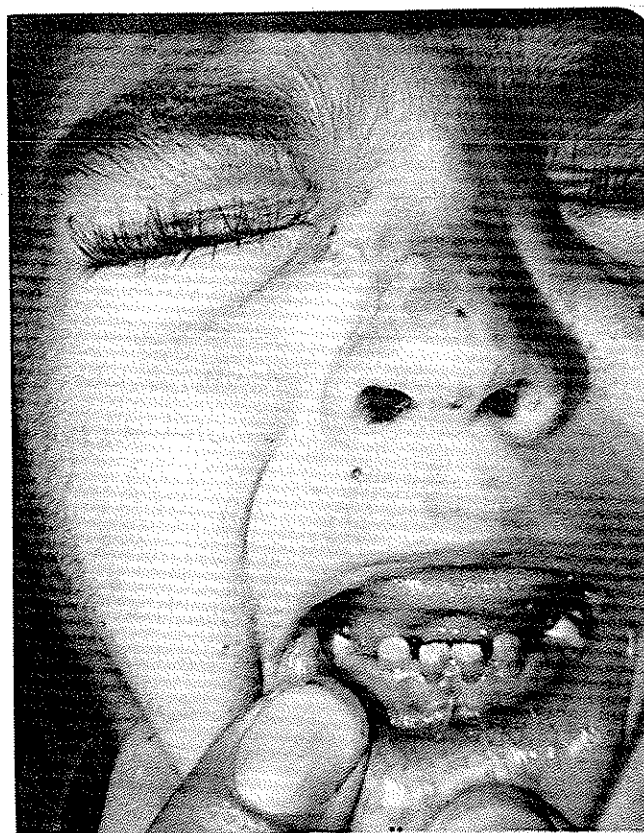
امتحان مدفوع و ادرار بیمار از نظر کوپروپوفیرین و اوروپوفیرین + + بود. هموگلوبینوری نداشت، امتحان ادرار بیمار یا چراغ

* بیمارستان رازی - دانشگاه تهران

** مرکز پزشکی آموزش و درمانی لقمان حکیم دانشگاه تهران



شکل ۱



شکل ۲

سیکاتریسیل و اکترویبیون بعلت اسکار دیده می شود، کونژوکتیویت کراتیت، پیگمانتاسیون پوست، هیپرتریگوز در سسورت و اندامها، تغییر رنگ صورتی متمایل به قهوه‌ای دندانها از علائم مهم بیماریست. اسپلنومگالی و آنمی همولیتیک دو علامت مهم این بیماری هستند، آنمی ناشی از صدمه اریتروسیت‌های محتوی پرفیرین در جریان خون است، فتوهمولیز در داخل کاپیلرهای درمی انجام می شود^۵ و این گلبولها بعداً "توسط طحال بدام افتاده متوقف می گردند".

تاخیر رشد و مرگ قبل از بلوغ غیر شایع نیست و معمولاً بعلت کم خونی ایجاد می شود اما اشکال خفیفی نیز وجود دارد که زندگی بیمار در حدود طبیعی خواهد بود.

مکانیسم عمل فتودینامیک پرفیرین بدرستی روشن نبوده و محتمل است که تحریک پرفیرین با نور در حضور اکسیژن منجر به تشکیل پراکسیدو صدمه به غشاء های سلولی و ارگانلهای سیتوپلاسمی می شود.

مهمترین یافته آزمایشگاهی:

وجود مقادیر زیاد اوروپرفیرین ۱ و کوپروپرفیرین ۱ در ادرار و اریتروسیتهاست. در پلازما مقدار اوروپرفیرین ۱ و در مدفوع مقدار کوپروپرفیرین ۱ افزایش می یابد، آنمی همولیتیک بشکل آنمی نورموکرم با افزایش رتیگولوسیتها و نوربلاستهای خون محیطی می باشد. افزایش سطح اوروبیلینوزن مدفوع یافته دیگر بیماریست.

امتحان هیستوپاتولوژی:

طاوول زیر اپیدرم، آنروفی اپیدرم و ضمام پوستی و فیروزدرم نشان می دهد.

درمسان:

هرچند درمان این بیمار شدید و گاه کشنده، ممکن است بی تاثیر و ناامید کننده باشد ولی درمان صحیح در راحتی و طول عمر بیمار موثر خواهد بود، با مصرف ضد آفتابهای موضعی می توان از حساسیت به نور پوست این بیماران کاست و هرچه قدرت مهار کنندگی ضد آفتاب در برابر نور اولتراویوله بیشتر باشد، تاثیر آن بهتر است.

ودفلورسانس قرمز مشخص نشان میداد، گلبولهای قرمز خون محیطی بیمار با میکروسکپ فلوسنت فلورسانس نشان دادند، تعداد گلبولهای سفید ۶۰۰۰ در میلیتر مگب و تعداد گلبولهای قرمز ۲ میلیون و ۶۰۰ هزار بود. میزان هموگلوبین ۷/۶ گرم درصد بود، همانوکریت ۲۴/۵، MCV ۸۶، MCH ۲۲ و MCHC ۲۵ بودند، شمارش رتیگولوسیتها ده درصد مورفولوژی گلبولهای قرمز طبیعی و کم خونی از نوع هیپوکرم بود، شروع همولیز در ۵/۵٪ بود که طبیعی آن ۴۵٪ بود پایان آن ۲/۵ بود.

آهن سرم و بیلیروبین غیر مستقیم کمی بالاتر از حد طبیعی بودند.

رادیوگرافی از استخوان مچ و کف هر دو دست ضایعه‌ای نداشته و سن استخوانی مطابق سن زمانی کودک بود. دندانها با چراغ و ودفلورسانس قرمز مشخص داشت.

بحث:

بیماری پرفیری اریتروپوئیتیک در سال ۱۹۱۱ توسط Gunther بنام هماتوپرفیری مادرزادی شناخته شد. در سال ۱۹۱۵ فیشر و همکارانش از ادرار این بیماران اوروپرفیرین و کوپروپرفیرین را جدا کرده توانستند آنرا کریستالیزه نمایند، نحوه و ارث آن اتوزمال مغلوب بوده تاکنون کمتر از دوپست مورد گزارش شده، در تمام نژادها دیده می شود^۱.

مکانیسم ایجاد آن نقص متابولیک در سنتز HAEM بعلت کاهش فعالیت اوروپرفیریئوزن کوسنتنتساز در اریتروسیتهاست. البته این کاهش فعالیت در ناقلین بدون علامت این بیماری همانند بیماران دیده شده است^{۳و۲}.

علائم بالینی:

اولین نشانه این بیماری حساسیت به نور است که معمولاً در اواخر سال اول زندگی ظاهر می شود طول موجی که بیماران به آن حساسند ۴۰۰ نانومتر است که همان طیف جذبی پرفیرین است^۴ چنانچه مادر توجه کافی مبذول نماید ممکنست متوجه تغییر رنگ کهنه شیرخوار بدلیل وجود پیگمان پرفیرین در ادرار شود، مرور زمان با تکرار ضایعات طاوولی واسکارهای متعدد در صورت (گوش‌ها و بینی) وانگشتان دستها، تغییر شکل شدید حاصل می شود، گاهی آلویسی

طولانی بعد از برداشتن طحال گزارش شده است، ترانسفوزیون اریتروسیت ممکن است افزایش فعالیت مغز استخوان را کاهش دهد و همچنین سطح آلفا آمینولولولینیک اسید سنتتاز سرم را که در اکثر پورفیریها افزایش می یابد کاهش دهد، البته باید توجه کرد که ریسک هپاتیت با افزایش سطح آهن سرم وجود دارد، و فقط در مواردی که آنمی خیلی شدید و فرازیلیتسه استخوانی موجود است تجویز می گردد.

مواظبت پوست طاوولی بیماران از ضربه و عفونت بخصوص در دستان بیمار تا هنگام التیام طاولها بسیار با ارزش است، مصرف آنتی بیوتیکهای موضعی و سیستمیک در موارد لزوم ممکن است عفونتهای ثانویه را کاهش دهد و در نتیجه از درجه موتیلاسیون جلوگیری می شود، بطور کلی اجتناب از نور و تروما از تشدید ضایعات پوستی، کم خونی و در نتیجه بزرگی طحال خواهد کاست.

درمان خوراکی با بتاکاروتن بعنوان یک عامل فتوپروتکتیو در بسیاری از بیماران کمک کننده است، برداشتن طحال در موارد آنمی شدید موثر خواهد بود. بهبودیهای

REFERENCE

- 1) LEONARD.C. HARBER. CLINICAL-DERMATOLOGY Volum(2) Unit 12-14 PAGE1,1983.
- 2) ROMEO,G. LEVIN EY: UROPOR PHYRINOGEN III CSYNTHETASE IN-HUMAN CONGENITAL-ERYTHROPOIETIC-PORPHYRIA PROCNALT-ACAD-SCI USA-63: 856, 1969.
- 3) ROMEO-G, GLENN. BC, UROPORPHYRINOGEN III COSYNTHETASE IN. ASYMPTONATICARRIERS OF CONGENITAL-ERYTHROPOIETIC PORPHYRIA BIOCHEM-GENET 4: 719, 1978.
- 4) DAVID, RICKERS, DERMATOLOGY IN GENERAL MEDICIN (FITZPATRIC)-THE PORPHYRIA PAGE, 1079-1979.
- 5) S.S.BLEEHEM-TEXT BOOK OF DERMATOLOGY (ROOK) METABOLIC AND NUTRITIONAL DISORDER Volum, 2. PAGE 2045-1979.