



ARAŞTIRMA

F.Ü.Sağ.Bil.Tıp.Derg.
2017; 31 (2): 79 - 82
http://www.fusabil.org

Opioid Bağımlısı Erkek Hastalarda Bazı Hematolojik Parametrelerin Değerlendirilmesi *

Zekiye ÇATAK

Sağlık Bilimleri Üniversitesi,
Elazığ Eğitim ve Araştırma
Hastanesi,
Biyokimya Laboratuvarı,
Elazığ, TÜRKİYE

Amaç: Dünya genelinde yaklaşık 17 milyon opioid bağımlısı olduğu tahmin edilmektedir. Ancak opioidlerin, hematolojik parametreler üzerine herhangi bir etkisinin olup olmadığı ile ilgili yapılmış çalışma sayısının oldukça kısıtlı olduğu görülmektedir. Bu çalışmada amaç opioid kullanımının lökosit sayısı, eritrosit sayısı, trombosit sayısı, trombosit indeksleri olan ortalama trombosit volümü, trombosit dağılım genişliği, plateletcrit, hemoglobin ve hematokrit parametreleri üzerine etkilerini incelemektir.

Gereç ve Yöntem: 50 opioid bağımlısı erkek hasta ile 35 sağlıklı erkek kontrol çalışmaya dâhil edildi. Opiat testi için tüm idrar örnekleri klonlanmış enzim donor immunoassay tekniğiyle analiz edildi. Hematolojik parametreler elektrik impedans yöntemi ile çalışıldı.

Bulgular: Opioid bağımlılarında lökosit ve eritrosit sayısı kontrol grubuyla benzerdi (sırasıyla $P=0.10$, $P=0.45$). Trombosit sayısı daha yüksek tespit edilmesine rağmen, bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.08$). Ortalama trombosit volümü, plateletcrit değerleri opioid bağımlılarında sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak yüksek iken (sırasıyla $P<0.001$, $P<0.001$) trombosit dağılım genişliği, hemoglobin ve hematokrit değerleri anlamlı olarak düşüktü (sırasıyla $P<0.001$, $P=0.001$ ve $P<0.001$).

Sonuç: Opioid bağımlılığının hemoglobin-hematokrit seviyelerini düşürerek anemiye yol açabileceği gözlemlendi. Ayrıca plateletcrit, ortalama trombosit volümü, trombosit dağılım genişliği değerlerini etkileyerek, bağımlılığın trombosit fonksiyonlarına etki edebileceği gösterildi. Birçok yönü ile ülkelerin sağlık harcamalarına ek mali yük getiren opioid bağımlılığının önüne geçmek için caydırıcı ve önleyici yeni tedbirlerin alınması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Hematolojik parametreler, platelet indeksleri, opioid bağımlılığı, eritrosit, lökosit

Evaluation of Some Hematological Parameters in Male Patients with Opioid Addiction

Objective: It is estimated that, there are about 17 million opioid addicts worldwide. However, it is observed that there are limited number of studies about whether opioids have any effects on hematological parameters. The aim of this study was to investigate the effects of opioid addiction on the leukocyte count, erythrocyte count, platelet count, hemoglobin, hematocrit levels, and platelet indices.

Materials and Methods: Fifty male patients with opioid dependence and thirty-five healthy male controls were included in the study. All of the urine samples were analyzed for opioid metabolites by cloned enzyme donor immunoassay technique. Hematological parameters were tested by electrical impedance method.

Results: The leukocyte and erythrocyte counts of opioid addicts were similar with control group ($P=0.10$, $P=0.45$ respectively). Although platelet count was higher in the opioid addicts, this difference was not statistically significant ($P=0.08$). Whereas the mean platelet volume and plateletcrit values of opioid addicts were significant higher than healthy control group ($P<0.001$, $P<0.001$ respectively), their platelet distribution width, hemoglobin and hematocrit values were significantly lower ($P<0.001$, $P=0.001$ and $P<0.001$, respectively).

Conclusion: It was observed that opioid dependence may lead to anemia by lowering hemoglobin-hematocrit levels. However, it was shown that opioid dependence may affect the platelet functions with its effects on the mean platelet volume, platelet distribution width and plateletcrit values. New deterrent and preventive measures should be taken to avoid opioid dependence, which places additional financial burden on health spending of countries in many ways.

Key words: Hematological parameters, platelet indices, opioid addiction, erythrocyte, leukocyte

Giriş

Opioidler (morfin ve morfinin diasetil formu olan eroin, kodein, tebain, papaverin gibi opiumdan elde edilmiş olan diğer alkaloidler) oldukça yüksek bağımlılık yapma potansiyeline sahip maddeler olup dünya genelinde 17 milyon opioid bağımlısı olduğu

Geliş Tarihi : 04.08.2017
Kabul Tarihi : 20.10.2017

Yazışma Adresi Correspondence

Zekiye ÇATAK
Sağlık Bilimleri Üniversitesi,
Elazığ Eğitim ve Araştırma
Hastanesi,
Biyokimya Laboratuvarı,
Elazığ - TÜRKİYE

drccatak@hotmail.com

* Kongre&Lab Expo, 1-5 Ekim 2017, Antalya/TÜRKİYE.

tahmin edilmektedir (1, 2). Opioid kullanımının serum elektrolitlerini-proteinlerini, ve koagülasyon faktörlerini etkilediği bildirilmiştir (3-5). Benzer şekilde bazı hücrelerde oksidatif strese neden olduğu ve farklı yolaklardan makrofaj hasarı yapabileceği gösterilmiştir (6, 7).

Daha önce yapılmış çalışmalarda eroinin, eroin nefropatisine bağlı hipertansiyon, hepatik yetmezliğe bağlı pıhtılaşma bozukluğu, endokardit, partikül embolizasyonu ile toksik veya alerjik vaskülit gibi olası nedenlere bağlanan inme vakalarına neden olduğu da bildirilmiştir (8). Ayrıca morfinin trombositlerde α_2 -adrenoreseptör üzerinden adenilatsiklazı inhibe ederek trombosit agregasyonunu aktive ettiği de in-vivo deneylerde gösterilmiştir (9).

Görüldüğü gibi literatürde opioidlerin, kan hücreleri üzerine etkileri çeşitli çalışmalarla tartışılmış olsa da konu henüz tam olarak açıklığa kavuşmamıştır (6, 7, 9). Bu çalışmada opioid kullanımının lökosit sayısı (WBC), eritrosit sayısı (RBC), trombosit sayısı (PLT), hemoglobin-hematokrit değerleri ve trombosit indeksleri olan ortalama trombosit volumü (MPV), trombosit dağılım genişliği (PDW) ve plateletcrit (PCT) parametreleri üzerine herhangi bir etkisinin olup olmadığının incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmaya 2015 yılında bir ruh sağlığı ve hastalıkları hastanesi'nin "Alkol ve Uyuşturucu Madde Bağımlıları Tedavi ve Merkezi" (AMATEM) servisinde opioid bağımlılığı tanısıyla takip edilmiş ve hematolojik parametreleri çalışılmış olan 50 hasta ile sağlık çalışanı polikliniğine tarama için gelen hematolojik parametreleri çalışılmış 35 sağlıklı kontrol dahil edilmiştir. Veriler "Laboratuvar Bilgi Yönetim Sistemi" üzerinden retrospektif olarak elde edilmiştir. Çalışma Fırat Üniversitesi Etik Kurulu'nun 20.06.2016 tarihli ve 150761 sayılı yazısı ile onaylanmıştır.

Tüm idrarda madde analizleri Klonlanmış Enzim Donor immunassay (CEDIA, Fremont, USA) tekniğiyle

Roche Hitachi Modular P800 (Diamond Diagnostics, Holliston, USA) cihazında çalışıldı. Hematolojik analizler Mindray BC 300 Plus (MindrayBio-Medical ElectronicsCo. Ltd, Shenzhen, China) cihazında elektrik impedans yöntemi ile çalışıldı. Opiat testi (morfin ve morfinin diasetil formu olan eroin gibi) için eşik değeri 300 ng/ml idi. Opiat testi 300 ng/ml eşik değerinin altında olan veya hemogram testi çalışılmamış olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Yeterli sayıda kadın hasta verisi olmadığından kadın hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Ayrıca çoklu madde kullanımı olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

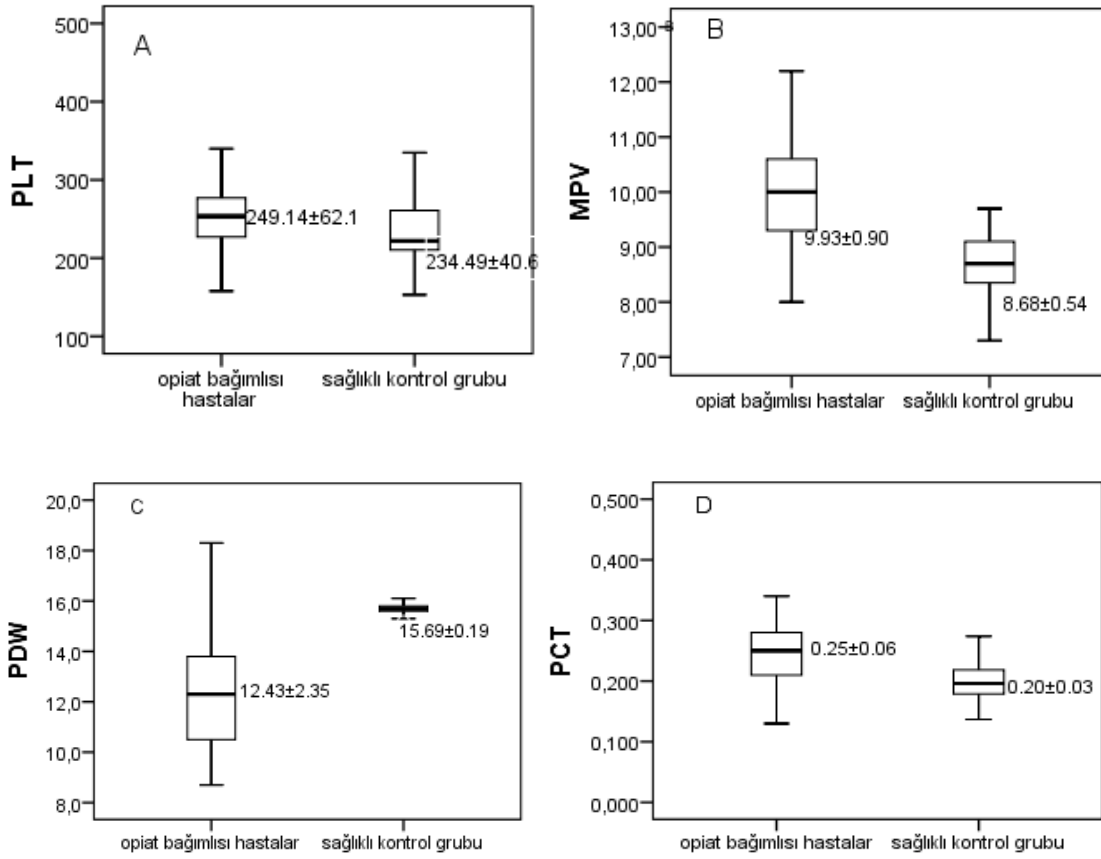
İstatistiksel analizlerde SPSS 21 programı kullanıldı. Değerler ortalama \pm standart sapma olarak verildi. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov testi) incelendi. Normal dağılım gösteren parametreler için gruplar arası karşılaştırmada Student-t testi normal dağılım göstermeyen değişkenler için Mann-Whitney U testi kullanıldı. P değerinin 0.05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Yaş yönünden eşleştirilmiş olan 50 opioid bağımlısı erkek hasta ile 35 sağlıklı erkek hastanın laboratuvar bulguları Tablo 1'de verilmiştir. Opioid bağımlısı grupta tüm hastaların yalnızca opiat testi pozitifti. İki grup arasında lökosit sayısı ve eritrosit sayısı arasında anlamlı bir fark bulunmazken ($P= 0.10$, $P= 0.45$), hemoglobin ve hematokrit değerleri arasındaki farkın anlamlı olduğu tespit edilmiştir ($P= 0.001$ and $P<0.001$). Şekil 1'de gösterildiği gibi, MPV (9.93 ± 0.90 ve 8.68 ± 0.54 fL, $P<0.001$) ve PCT (0.25 ± 0.06 ve 0.20 ± 0.03 , $P<0.001$) değerleri opioid kullanıcılarında sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak yüksek bulunurken PDW değerleri (12.43 ± 2.35 ve 15.69 ± 0.19 , $P<0.001$) anlamlı olarak düşük bulundu. Opioid bağımlısı grupta tespit edilen PLT sayısındaki yükseklik ise istatistiksel olarak anlamlı değildi ($P= 0.08$).

Tablo 1. Opiat kullanan hastalar ve sağlıklı kontrollerin laboratuvar sonuçları

	Opiat kullananlar (n:50)	Sağlıklı kontroller (n:35)	P
Yaş (yıl)	33.00 \pm 9.82	34.54 \pm 4.50	0.33
WBC ($10^3/mm^3$)	8.45 \pm 2.16	7.36 \pm 1.35	0.10
RBC ($10^6/mm^3$)	5.07 \pm 0.45	5.14 \pm 0.30	0.45
Hemoglobin (g/dL)	14.97 \pm 1.19	15.91 \pm 1.25	0.001
Hematokrit (%)	44.04 \pm 3.23	47.64 \pm 3.28	<0.001



Şekil 1. Opiat kullanıcılarında ve sağlıklı kontrol grubunda A: PLT sayısı (Trombosit sayısı, 10⁹/mm³), B: MPV (Ortalama trombosit hacmi, fl), C: PDW (Trombosit dağılım genişliği, %), D: PCT (Kandaki trombosit yüzdesi) değerlerinin karşılaştırılması

Tartışma

Opium veya opiumdan elde edilen alkaloidlerin, WBC üretimini etkileyen bazı sitokinlerin salınımına etki edebileceği bildirilmiştir (10). Ayrıca madde bağımlılığının immün sistemi baskıladığı ve bağımlı bireylerde enfeksiyona eğilimi artırdığı daha önceden tartışılmıştır (11). Yapılan deneysel bir çalışmada (10), WBC düzeylerinin erkek opioid bağımlısı diyabetik ratlarda bağımlı olmayan diyabetik ratlara göre arttığı ama bu artışın anlamlı olmadığı ancak RBC düzeylerindeki artışın anlamlı olduğu tespit edilmiştir. Bir başka deneysel çalışmada (12) kontrol grubuna kıyasla morfin tedavisi uygulanmış ratlarda ortalama RBC sayısında anlamlı bir değişiklik olmadığı gösterilmiştir. Benzer şekilde opioid bağımlılığının anemi ile ilişkili olabileceği daha önceden bazı çalışmalarda ileri sürülmüştür (13, 14). Ancak 25-45 yaş arası madde bağımlısı 180 erkek hastanın dahil edildiği bir çalışmada opium bağımlısı grupta hematokrit seviyesi anlamlı yüksek iken hemoglobin düzeylerinde kontrol grubuna göre anlamlı fark bulunmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur (15). Trombositlerin pek çok hastalığın patofizyolojisindeki rolü henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Ancak trombosit fonksiyonlarının

opium kullanımından etkilenebileceği gösterilmiştir (12, 15). Örneğin morfin uygulanan dişi ratlar üzerinde yapılan bir çalışmada, hemoglobin, PCT ve MPV düzeylerinin kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak düşük, trombosit sayısının ise anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edilmiştir (12). Haghpagan ve ark. (15) ise opioid bağımlısı hastalarda trombosit düzeylerini anlamlı olarak yüksek tespit etmişlerdir. Görüldüğü gibi literatürde opioid kullanımının hematolojik parametreler üzerine birtakım etkilere sahip olduğu gerek deneysel gerek klinik çalışmalarla gösterilmiştir. Bu çalışmada opioid bağımlıların WBC düzeyleri kontrol grubuna kıyasla daha yüksek bulundu, ancak bu fark anlamlı değildi. RBC sayısı ise kontrol grubu ile benzerdi. Hemoglobin ve hematokrit seviyeleri normal aralıkta olsa da kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı olarak düşüktü. Bu sonuçlar daha önceden opioid bağımlılığını anemi ile ilişkilendirmiş olan çalışmaları desteklemektedir (13,14). Bu aneminin nedeni henüz tam olarak açıklanamamış olsa da coomb's pozitifliğine benzer bir immünolojik durumla veya bağımlı hastalardaki kişisel bakımın eksikliği ve yetersiz beslenme ile ilişkilendirilmiştir (14, 15). Mevcut çalışmada madde kullanıcılarında trombosit sayısı

yüksekti ancak önceki çalışmalardan farklı olarak bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildi. MPV ve PCT değerleri ise sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek tespit edildi. PDW trombosit hacminin dağılım genişliğidir ve trombosit boyutundaki çeşitliliğin derecesini gösterir (16). Yapılan çalışmada, bu oran opioid bağımlılarında anlamlı olarak daha düşük tespit edilmiştir. Opioid bağımlılarında artmış olgunlaşmamış trombosit sayısının bir göstergesi olan yüksek MPV düzeyleriyle eroin kullanıcılarındaki inme vakaları arasında herhangi bir ilişki olup olmadığı henüz açıklığa kavuşmamıştır (8). Ancak daha büyük trombositlerin, küçük trombositlere oranla daha fazla miktarda yoğun granüller, serotonin, tromboksan ve β -tromboglobulin içerdiği ve agregasyona daha eğilimli olduğu bilinmektedir (9).

Çalışmanın birkaç kısıtlılığı mevcuttur. İlk olarak her iki grup yaş ve cinsiyet yönünden eşleştirildiğinde, kontrol grubu sayı olarak hasta grubun gerisinde kalmıştır. Hasta sayısı yetersiz olduğundan kadın cinsiyete ait herhangi bir analiz yapılamamıştır. Bir diğer kısıtlılık, retrospektif bir çalışma olduğundan madde kullanıcılarında trombosit indekslerine ve diğer parametrelere etki edebilecek herhangi bir hastalık veya

ilaç kullanımının olup olmadığı sorgulanmamış olmasıdır. Aynı zamanda hastalarda opiat testi çalışılmış olup morfin veya eroin kullanıcısı olarak sınıflandırma yapılamamıştır.

Yine de bu çalışma ile opioid bağımlılığının WBC ve RBC düzeylerinde anlamlı bir değişikliğe neden olmadığı, ancak hemoglobin-hematokrit değerlerine bakıldığında derin olmasa da bir anemi tablosuna yol açabileceği gözlemlendi. Ayrıca yüksek PCT, MPV değerleri ile azalmış PDW düzeyleri, opioid bağımlılığında trombosit fonksiyonlarının etkilendiğini ortaya koydu.

Bu çalışmanın madde bağımlılığının hematolojik parametreler üzerine etkileri konusunda yeni fikirlerin gelişmesine katkı sağlayacağı kanaatindeyiz. Ancak yine de bu ilişkiyi tam olarak açıklayabilmek, bağımlılığın takip ve tedavisi üzerine yeni yaklaşımlar geliştirebilmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Ayrıca, birçok yönüyle ülkelerin sağlık harcamalarına ek yükler getiren opioid bağımlılığı, hematolojik parametrelerin etkilenmesiyle de sağlık harcamalarına olumsuz katkılar sağlayacaktır. Dolayısıyla bağımlılık ile mücadelede bir an önce etkili tedbirlere ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Ray R, Kattimani S, Sharma HK. "Opium abuse and its management: Global scenario". http://www.who.int/substance_abuse/activities/opium_abuse_management.pdf/06.06.2017.
2. Fedotov Y. "Global Overview Of Drug Demand And Supply". https://www.unodc.org/wdr2017/field/Booklet_2_HEALTH.pdf/06.09.2017.
3. Divsalar K, Haghpanah T, Afarinesh M, Zarandi M. Opium and heroin alter biochemical parameters of human's serum. *Am J Drug Alcohol Abuse* 2010; 36: 135-139.
4. Divsalar K, Meymandi MS, Saravani R, et al. Electrophoretic profile of serum proteins in opium and heroin dependents. *Am J Drug Alcohol Abuse* 2008; 34: 769-773.
5. Naderi G, Asgare S, Sadegi M, et al. Comparing plasma level of CRP, factor VII, fibrinogen; platelet counts, systolic and diastolic blood pressure in smokers with opium addicted smokers. *The Journal of Qazvin Univ of Med Sci* 2005; 9: 3-7.
6. Kapasi AA, Coscia SA, Pandya MP. Morphine modulates HIV-1 gp160-induced murine macrophage and human monocyte apoptosis by disparate ways. *J Neuroimmunol* 2004; 148: 86-96
7. Singhal PC, Pamarthi M, Shah R, et al. Morphine stimulates superoxide formation by glomerular mesangial cells. *Inflammation* 1994; 18: 293-299.
8. Örken C, Tavşanlı ME. Madde bağımlılığının nörolojik etkileri. *Okmeydanı Tıp Dergisi* 2014; 30: 110-114.
9. Hsiao G, Shen MY, Fang CL, et al. Morphine-potentiated trombosit aggregation in in vitro and trombosit plug formation in in vivo experiments. *J Biomed Sci Eng* 2003; 10: 292-301.
10. Asadikaram G, Sabet M, Asiabanha M, et al. Hematological changes in opium addicted diabetic rats. *Int J High Risk Behav Addict* 2013; 1: 141-148.
11. Roy S, Wang J, Kelschenbach J, et al. Modulation of immune function by morphine: Implications for susceptibility to infection. *J Neuroimmune Pharmacol* 2006; 1: 77-89.
12. Othman GQ, Amin YK. Oxidative stress and some cellular blood variables in morphine addicted female rats. *Tikrit Medical Journal* 2012; 18: 134-142.
13. Aghaee-Afshar M, Khazaeli P, Behnam B, et al. Presence of lead in opium. *Arch Iranian Med* 2008; 11: 553-554.
14. Sapira JD. The narcotic addict as a medical patient. *AM J Med* 1968; 45: 555-582.
15. Haghpanah T, Afarinesh M, Divsalar K. A review on hematological factors in opioid dependent people (opium and heroin) after the withdrawal period. *Addict Health* 2010; 2: 9-6.
16. Karabulut N, Namlı NM. HBsAg pozitif hastaların trombosit indekslerinin değerlendirilmesi. *ANKEM Dergisi* 2015; 29: 73-78.