



افزایش سطح سرمی فعالیت آنزیم آلکالین فسفاتاز در معتادین مصرف کننده‌ی کریستال

کریستال یکی از مواد مخدر زیان‌آوری است که متأسفانه در سال‌های اخیر وارد بازار ایران شده است. از آن‌جا که کریستال شکل خالص هروئین است لذا اثرات مخرب آن به مراتب بیش از این ماده می‌باشد. اعتیاد به کریستال علاوه بر زیان‌های جدی روانی، می‌تواند اثرات مخربی بر روی ارگان‌های مختلف داشته باشد. بررسی تغییرات آنزیم‌ها اغلب می‌توانند در شناسایی منبع آسیب‌ها کمک نمایند. آنزیم آلکالین فسفاتاز (ALP) در بسیاری از بافت‌ها یافت شده و فراوان‌ترین علت افزایش آن، ابتلا به بیماری‌های کبد و استخوان می‌باشد.

از آن‌جا که مصرف کریستال موجب عوارض کبدی می‌شود بنا بر این اندازه‌گیری ALP می‌تواند برای ارزیابی اثرات زیان‌بخش این ماده‌ی مخدر مفید باشد.

مطالعه‌ی حاضر از نوع مطالعات موردی شاهده‌ی بوده و به روش مقطعی بر روی ۱۰۸ فرد معتاد به کریستال که برای اولین بار طی سال‌های ۸۷-۸۹ به مرکز ترک اعتیاد شهرستان صالح‌آباد تربت جام مراجعه کرده بودند و ۵۰ فرد شاهد انجام شد. گروه شاهد از نظر سن و جنس با گروه مورد سازگاری داشت. سطح فعالیت آنزیم آلکالین فسفاتاز سرم با روش کالریمتری - اسپکتروفتومتری اندازه‌گیری شد. نتایج حاصل با آزمون تی و به کمک نرم افزار آماری SPSS نسخه‌ی ۱۶ مورد ارزیابی قرار گرفت.

نتایج این تحقیق نشان داد که بین مصرف کریستال و سطح آنزیم آلکالین فسفاتاز سرم در دو گروه شاهد و مورد ارتباط معنی‌داری وجود دارد ($P=0/001$). هم‌چنین بین مدت زمان مصرف کریستال با سطح آلکالین فسفاتاز سرم و مصرف سیگار ارتباط معنی‌داری به دست آمد ($P<0/05$).

نتایج ما نشان می‌دهد

Alkaline phosphatase, Crystal, duration of crystal consumption, cigarette smoking

مقدمه

هدف

مواد و روش‌ها

نتایج

نتیجه‌گیری

واژه‌های کلیدی

سیما افشارنژاد

دکتری تخصصی بیوشیمی، استادیار
دانشگاه آزاد اسلامی واحد مشهد

محمد محمدی

فوق لیسانس ایمونولوژی

محمود عرفانیان احمدپور

دکتری تخصصی آناتومی، استادیار
دانشگاه آزاد اسلامی واحد مشهد

خدیجه جامی الاحمدی

دکتری تخصصی بیوتکنولوژی،
استادیار دانشکده پزشکی دانشگاه
علوم پزشکی مشهد

نگارنده پاسخگو: دکتر سیما افشارنژاد
آدرس: مشهد، خیابان آزادی،
دانشکده پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی
واحد مشهد

تلفن: ۰۵۱۱-۲۲۵۰۰۴۱

نمبر: ۰۵۱۱-۲۲۵۰۰۴۹

پست الکترونیک:

sanegad@yahoo.com

تاریخ وصول: ۱۳۸۸/۱۰/۲۴

تاریخ تایید: ۱۳۸۸/۱۲/۱۲

مقدمه

کریستال ترکیبی محرک است. این ماده‌ی مخدر معمولاً به صورت تدخین، بلعیدن، مایع خوراکی یا تزریقی و حتی در موارد نادر به شکل شیاف مقعدی استعمال می‌شود. مصرف این ماده به شکل تدخین یا تزریقی آثار تخریب‌کننده‌تری دارد که متأسفانه روش معمول‌تر استفاده از این ماده است (۱). بررسی‌های انجام شده نشان می‌دهد این ماده در ایران همان هروئین است که به شکل خالص‌تر در آمده و به صورت بلورهای شیشه‌ای خرید و فروش می‌شود (۲) و از آن‌جا که از هروئین خالص تهیه می‌شود لذا آثار آن چند برابر هروئین معمولی است. کریستال موجب تغییرات سیستم لیمبیک به واسطه‌ی سیستم باداش مغز می‌شود. این سیستم، مسئول کنترل عواطف است و تحت تاثیر کریستال احساس لذت را افزایش می‌دهد. هم‌چنین باعث می‌شود پیام‌های درد از نخاع به مغز انتقال پیدا نکند و فرد از علت اصلی درد بی‌خبر بماند (۳).

اثرات مصرف کریستال هنوز به طور کامل شناخته نشده، اما توانایی اثرات مخرب آن بر روی ارگان‌های مختلف به اثبات رسیده است. بررسی تغییرات آنزیم‌ها اغلب می‌تواند در شناسایی منبع آسیب کمک کند و در بعضی موارد شناسایی نوع ایزو آنزیم افزایش یافته می‌تواند ارگان آسیب دیده را مشخص نماید. برای آنزیم‌هایی که ایزوآنزیم اختصاصی بافت ندارند مانند آنزیم آلکالین فسفاتاز که در بسیاری از بافت‌ها یافت می‌شوند، تعیین میزان آنزیم سرمی سرخی برای تشخیص نوع ارگان آسیب دیده فراهم می‌کند. آلکالین فسفاتاز یک آنزیم هیدرولاز است که باعث انتقال گروه فسفات از انواع مولکول‌ها شامل نوکلئوتیدها، پروتئین‌ها و آلکالوئیدها می‌گردد و فعالیت بهینه‌ی آن در pH قلیایی (۸-۸/۵) است (۴). عملکرد اصلی آنزیم آلکالین فسفاتاز احتمالاً تسهیل در انتقال متابولیت‌های مختلف غشای سلولی می‌باشد که این عمل در ارتباط با حمل و نقل چربی‌ها و استخوان‌سازی انجام می‌گیرد (۵). این آنزیم در اکثر بافت‌های بدن به طور پراکنده فعالیت دارد، اما بیشترین مقدار فعالیت آنزیم در روده‌ها، کبد، استخوان، جفت و کلیه دیده می‌شود (۶). هم‌چنین آلکالین

فسفاتاز به عنوان یک تومور مارکر و یا شاخص بیماری‌های کبدی و استخوانی مطرح است (۷). مطالعات مختلفی در زمینه‌ی بررسی میزان فعالیت دو آنزیم دیگر کبدی ALT و AST در افراد معتاد به انواع مواد مخدر انجام شده است (۹،۸) به طوری که امروزه در اکثر کلینیک‌های ترک اعتیاد سطح فعالیت دو آنزیم مذکور را در معتادین بررسی می‌کنند، اما در ارتباط با تاثیر مواد مخدر بر روی سطح آنزیم آلکالین فسفاتاز نتایج ضد و نقیضی وجود دارد. از این رو این مطالعه با هدف بررسی تاثیر احتمالی مصرف کریستال بر روی سطح آنزیم آلکالین فسفاتاز سرم و استفاده از آن به عنوان یک مارکر آزمایشگاهی برای بررسی دقیق‌تر اثرات جانبی این ماده‌ی مخدر انجام شد.

روش کار

مطالعه‌ی حاضر از نوع مطالعات موردی شاهدی بوده و به روش مقطعی بر روی معتادین به کریستال که برای اولین بار در طی سال‌های ۸۹-۸۷ به مرکز ترک اعتیاد بخش صالح‌آباد شهرستان تربت جام (وابسته به سازمان بهزیستی) مراجعه کرده بودند، انجام شد. روش نمونه‌گیری آسان و در دسترس بود. در روند انتخاب بیماران، تمام بیماران مورد مطالعه در این تحقیق فقط ماده‌ی مخدر کریستال را مصرف می‌کردند و چنان‌چه سابقه‌ی مصرف ماده‌ی مخدر دیگری غیر از کریستال را داشتند و یا از قرص‌های روان‌گردان استفاده کرده بودند از مطالعه‌ی ما حذف شدند. هم‌چنین تمامی معتادین مورد مطالعه، مقدار ۰/۵ الی ۱ گرم کریستال به دفعات ۲-۳ بار در روز مصرف می‌کردند. برای تعیین حجم نمونه در گروه مورد با در نظر گرفتن ضریب اطمینان ۹۵ درصد و برآورد حساسیت و ویژگی تست در حد ۷۰ درصد، ۱۰۸ نفر و گروه شاهد ۵۰ نفر محاسبه گردید. گروه شاهد از بین افرادی انتخاب شدند که هیچ نوع ماده‌ی مخدری استعمال نمی‌کردند و جهت انجام آزمایشات روتین به آزمایشگاه مراجعه کرده بودند. هم‌چنین تمامی افراد مورد مطالعه شامل گروه‌های مورد و شاهد که سابقه بیماری‌های کبدی، استخوانی و یا هیپاتیت داشتند از مطالعه ما حذف شدند.

نتایج

از ۱۰۸ بیمار معتاد به ماده‌ی مخدر کریستالی ۷۹ مورد و ۲۹ زن با میانگین سنی ۳۰ سال بودند. بیشترین سن معتادین مورد مطالعه رنج سنی ۲۷-۲۵ سال و از ۵۰ نفر گروه شاهد ۲۵ نفر مرد و ۲۵ نفر زن با میانگین سنی ۲۹/۳ سال بودند. از نظر مدت زمان مصرف کریستال، گروه مورد، به دو گروه بیشتر و کمتر از یک‌سال تقسیم شدند که ۷۴ درصد معتادین (۸۰ نفر از ۱۰۸ نفر) بیش از یک‌سال کریستال مصرف می‌کردند (جدول ۱)، تنها ۱/۸۵ درصد (۲ نفر از ۱۰۸ نفر) کریستال را به صورت داخل بینی و بقیه استنشاقی مصرف می‌کردند. در این مطالعه از نظر سطح آنزیم ALP افراد مورد مطالعه، به دو دسته‌ی نرمال (کمتر مساوی ۳۰۰) و بیشتر از معتادین ۲۵۳/۹۳ در حالی که میانگین سطح آنزیم ALP در شاهد مورد مطالعه ۱۸۷/۹۴ حاصل شد که از نظر آماری اختلاف معنی‌داری بین سطح آنزیم آلکالین فسفاتاز در دو گروه معتاد و سالم وجود دارد (جدول ۲). هم‌چنین بین مدت زمان مصرف کریستال و سیگار در هر دو دسته معتادین اختلاف معنی‌داری به دست آمد (جدول ۱).

جدول ۱: بررسی ارتباط سطح فعالیت آنزیم ALP با برخی

متغیرها در معتادین به مصرف کریستال

| P | میانگین | >۳۰۰ | ۳۰۰≥ | سطح آنزیم ALP |
|-------|---------|------|------|---------------|
| ۰/۰۰۱ | ۱۸۷/۹۴ | - | ۵۰ | تعداد |
| | | - | ۱۰۰ | درصد |
| | ۲۵۳/۹۳ | ۳۱ | ۷۷ | تعداد |
| | | ۲۹ | ۷۱ | درصد |

جدول ۲: مقایسه‌ی میانگین سطح ALP در دو گروه شاهد و معتاد

| P | ۳۰۰≥ | | >۳۰۰ | | سطح آنزیم ALP | |
|--------|------|-------|------|-------|-----------------|-----------------------|
| | درصد | تعداد | درصد | تعداد | | |
| ۰/۴۰۲ | ۶۳/۶ | ۴۹ | ۴۵/۲ | ۱۴ | سال ۳۰≤ | سن |
| | ۳۶/۴ | ۲۸ | ۵۴/۸ | ۱۷ | سال ۳۰> | |
| ۰/۵۵۶ | ۲۶ | ۲۰ | ۳۰ | ۹ | زن | جنس |
| | ۷۴ | ۵۷ | ۷۰ | ۲۲ | مرد | |
| ۰/۰۳۳ | ۷۵/۳ | ۶۳ | ۵۴/۸ | ۱۷ | بیشتر از یک سال | مدت زمان مصرف کریستال |
| | ۱۸/۲ | ۱۴ | ۲۹ | ۹ | کمتر از یک سال | |
| ۰/۰۳۱۳ | ۶۷/۵ | ۵۲ | ۷۴/۲ | ۲۳ | سیگاری | مصرف سیگار |
| | ۳۲/۵ | ۲۵ | ۲۵/۸ | ۸ | غیرسیگاری | |

به جهت رعایت اصول اخلاقی تنها بیمارانی که مایل به حضور در طرح بودند و با توضیح هدف مطالعه وارد مطالعه شدند. هم‌چنین تمامی اطلاعات بیمار محرمانه نگهداری شد. نمونه سرم ۱۰۸ فرد معتاد به کریستال و ۵۰ نفر شاهد قبل از شروع هر گونه درمانی تهیه شد. به این صورت که جهت اندازه‌گیری سطح آنزیم ALP، ۵ سی‌سی خون وریدی از هر بیمار گرفته و داخل لوله‌ی آزمایش ریخته و بعد از تشکیل لخته کامل به مدت یک‌ساعت در دمای آزمایشگاه بلافاصله سرم افراد را با استفاده از سانتریفوژ در دور ۱۴۰۰ گرم جدا شد. لازم به ذکر است برای آن که از فعالیت آنزیم کاسته نشود و تمام داده‌ها یکسان ارزیابی گردند، سعی شد از زمان خون‌گیری تا سنجش فعالیت آنزیم بیشتر از ۴ ساعت طول نکشد. جهت سنجش فعالیت آنزیم ALP برای هر نمونه ۳ تست سنجش فعالیت آنزیمی انجام شد و میانگین نتایج ثبت گردید. سنجش به روش کالریمتری و اسپکتروفوتومتری با کیت تجاری شرکت پارس آزمون، محتوی ۵ میلی‌لیتر سوپسترای ذخیره و ۱۲۰ میلی‌لیتر محلول استاندارد ذخیره (۲/۵ میلی‌مول در لیتر) انجام شد. فعالیت آنزیم پس از ۲۰ دقیقه انکوباسیون در ۳۷ درجه‌ی سانتی‌گراد، با افزودن ۵ میلی‌لیتر سود ۰/۰۲ نرمال، متوقف گردید و محصول آنزیمی حاصل در طول موج ۴۰۵ نانومتر، بر مبنای نانومول اندازه‌گیری شد. بر اساس روش کیت مذکور دامنه‌ی مرجع (ناشتا): مردان ۸۰ تا ۳۰۰ و زنان ۶۴ تا ۳۰۰ واحد بین‌المللی در لیتر در نظر گرفته شد. روش‌های آماری: نتایج حاصل توسط آزمون تی و به کمک نرم افزار آماری SPSS نسخه‌ی ۱۶ مورد ارزیابی قرار گرفتند.

بحث

کتاب مرجع کریستال را محرکی بسیار قوی معرفی کرده‌اند که فعالیت‌های مرکزی سیستم عصبی را سرعت می‌دهد. این ماده بسیار اعتیادآور و نسبت به آمفتامین‌ها از نظر اجتماعی، عاطفی، روانی و حتی تحرک فیزیکی آسیب‌های بیشتری را به فرد وارد می‌کند. ولی آنچه که به عنوان کریستال در ایران موجود است نوع تغلیظ شده‌ی هروئین است که در سال‌های اخیر وارد ایران شده، از این رو گزارش‌های زیادی از استعمال کریستال و تاثیر آن بر ارگان‌های بدن در دست نیست. مطالعه‌ی حاضر بر روی ۱۰۸ فرد معتاد کریستالی که ۷۳ درصد آن‌ها مرد بودند انجام شد و این نشان می‌دهد که افراد مذکر بیشتر در معرض خطر استعمال مواد مخدر قرار دارند. هم‌چنین بیشترین محدوده‌ی سنی معتادین در بازه‌ی سنی ۲۵ تا ۲۷ سال بود که متاسفانه این مطلب موید آن است که این ماده‌ی مخدر بیشتر گریبان‌گیر افراد جوان جامعه می‌شود. در این مطالعه بین مصرف کریستال و میانگین سطح سرمی آنزیم آلکالین فسفاتاز ارتباط معنی‌داری ($P < 0.05$) مشاهده شد (جدول ۲) و این امر نشان می‌دهد که در افرادی که کریستال مصرف نموده‌اند فعالیت ALP سرمی افزایش بارزی داشته است. در مطالعه‌ی که توسط Vincent Mark 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. مطالعه‌ی آن‌ها نشان داد که اغلب افراد معتاد به آسیب‌های کبدی مبتلا می‌شوند (۱۰). لیت و همکارانش در پژوهشی که بر روی ۱۴۲۹ فردی که هروئین را بیشتر به صورت تفننی مصرف می‌کردند نشان دادند که از جمله مشکلات این افراد نارسایی کلیه و افزایش ALP می‌تواند باشد (۱۱). با در نظر گرفتن این موضوع که کریستالی که در ایران تولید می‌شود همان هروئین خالص شده است، این تشابه نتایج قابل قبول می‌باشد. این در حالی است که نتایج مطالعه‌ای که توسط Pedrazzoni و همکارانش بر روی ۱۳۰ مرد معتاد به هروئین و ۲۲ نفر گروه شاهد انجام گرفت نشان داد که میزان ALP در گروه نمونه تفاوت چندانی با گروه شاهد ندارد (۱۲).

هم‌چنین Kurtul و همکاران در مطالعه‌ی خود بر روی ۷۱ معتاد خوراکی کوکائین به این نتایج رسیدند که تنها ۱۱ نفر افزایش AST، ۵ نفر افزایش ALT و ۲ نفر افزایش آنزیم ALP داشتند. این محققین بین مدت مصرف و دوز مصرفی با سطح آنزیم‌ها رابطه‌ی معنی‌داری پیدا نکردند (۱۳). در ارتباط با مصرف سیگار، در مطالعه‌ی حاضر بین افزایش سطح فعالیت آلکالین فسفاتاز و مصرف سیگار ارتباط معنی‌داری حاصل شد ($P = 0.0313$) (جدول ۱). Laustiola و همکارانش نشان دادند که سیگار کشیدن به طور متوسط باعث ۱۰ درصد افزایش ALP کل سرم می‌شود که این می‌تواند به واسطه‌ی تولید ریوی ALP شبه جفتی باشد (۱۴). Novick و همکارانش با مطالعه‌ی ۲۰۴ معتاد به این نتیجه رسیدند که معتادان به الکل و مواد مخدر غیرخوراکی در معرض خطر بالای ابتلا به سیروز می‌باشند (۱۵). هم‌چنین Chan-Yeung و همکاران به بررسی آزمایشات معمولی ۱۸۲۶ کارگر مرد سالم برای ارزیابی تاثیر سن، مصرف سیگار و الکل پرداختند آن‌ها پی‌بردند که مصرف سیگار سبب افزایش سطح ALP و کاهش AST می‌شود و الکل باعث افزایش سطح AST گردیده و ALP را تغییر نمی‌دهد (۱۶). Stenger و همکارانش نشان دادند که میزان بیماری‌های کبدی در افرادی که الکل و داروهای روان‌گردان مصرف می‌کنند بالا است و هم‌چنین با مصرف این مواد میزان آنزیم آلکالین فسفاتاز نیز افزایش می‌یابد (۱۷). Cheung و همکاران در انستیتو سلامت و تغذیه‌ی آمریکا، در مطالعه‌ای که بین سال‌های ۲۰۰۴-۱۹۹۹ انجام دادند به این نتیجه رسیدند که سطح سرمی ALP با مصرف سیگار و نوشیدنی‌های غیرالکلی افزایش می‌یابد (۱۸). در مطالعه‌ی حاضر هم‌چنین بین سطح سرمی آنزیم آلکالین فسفاتاز با مدت زمان مصرف کریستال ارتباط معنی‌داری دیده شد ($P = 0.033$) (جدول ۱)، به طوری که در افرادی که بیش از یک‌سال کریستال مصرف می‌کردند نسبت به معتادینی که کمتر از یک‌سال مصرف می‌کردند افزایش بارزی در سطح آنزیم آلکالین فسفاتاز مشاهده شد. نتیجه‌ی حاصل که برای اولین بار در ایران حاصل شد از این جهت حائز اهمیت است که تا کنون

هیچ مطالعه‌ای در ارتباط با مدت زمان مصرف کریستال و تاثیر آن بر روی ارگان‌های بدن انجام نشده است.

نتیجه‌گیری

با توجه به نتایج مطالعه‌ی اخیر، مصرف کریستال همراه با افزایش میزان آلکالین فسفاتاز در معتادین به کریستال می‌باشد و از آن جا که فراوان‌ترین علت افزایش ALP بیماری‌های کبدی و استخوانی است، از این رو انتظار می‌رود که این ماده مخدر بر روی بافت‌های کبد و استخوان اثرات سوء زیادی داشته باشد. بنا بر این بر اساس نتایج به دست آمده پیشنهاد می‌کنیم که در مطالعات آتی سایر آزمون‌های کبدی و استخوانی نیز برای این بیماران مورد ارزیابی قرار گیرد. هم‌چنین بررسی سطح ایزوآنزیم‌های آلکالین فسفاتاز نیز در بررسی وسعت آسیب به ارگان‌های بدن موثر خواهد بود. در خاتمه امید است که نتایج مطالعه‌ی حاضر به درک بهتر چگونگی مکانیسم‌های مولکولی مواد مخدر کریستال در کبد و استخوان کمک نماید.

محدودیت‌های پژوهش: از آن جایی که کریستال در سال‌های اخیر وارد ایران شده و ماهیت کریستال مصرفی در ایران با سایر کشورهای پیشرفته فرق می‌کند، از این رو گزارش‌های زیادی از استعمال کریستال و تاثیر آن بر ارگان‌های بدن در دست نیست. هم‌چنین عدم همکاری و دادن اطلاعات صحیح معتادین و خانواده آن‌ها از اعم محدودیت‌ها و مشکلات مطالعه‌ی حاضر بود.

تشکر و قدردانی

در این جا از همکاری صمیمانه‌ی کلیه‌ی پرسنل محترم مرکز بهداشت، بهورزان، شوراها و دهیاران بخش صالح‌آباد شهرستان تربت جام و نیز جناب آقای دکتر دوستی، دکتر نکویی که ما را در انجام این تحقیق یاری رسانند کمال تشکر را داریم.

| کاربرد بالینی | یافته‌ی نوین |
|--|--|
| پیشنهاد می‌شود در مصرف‌کنندگان کریستال علاوه بر آزمون‌های معمول کبدی سطح الکلان فسفاتاز نیز اندازه‌گیری شود. | سطح آلکالین فسفاتاز در مصرف‌کنندگان کریستال افزایش بارزی را نشان می‌دهد. |

References

1. Clarke EGC, Larke CS. Analysis of drugs and poisons. 3th ed. Philadelphia: w. B. Saunders company; 2004. P. 245-267.
2. McGregor C, Srisurapanont M, Jittiwutikarn J, Laobhripatr S, Wongtan T, White J. The nature, time course and severity of methamphetamine withdrawal. *Addiction*. 2005; 100(9):1320-9.
3. Effects of metamphetamaine. 2009 April 16. Available at <http://en.wikipedia.org>.
4. Malamy MH, Horecker BL, Purification and crystallization of the alkaline phosphatase of *Escherichia coli*. *Biochemistry*. 1964.; 3:1893-7.

5. Garen A, Levinthal C. A fine-structure genetic and chemical study of the enzyme alkaline phosphatase of *E. coli*. I. Purification and characterization of alkaline phosphatase, *Biochim. Biophys. Acta*. 1960 ;11(38):470-83.
6. Thomas L. *Clinical laboratory diagnostics*. 1th ed. Frankfurt: books verlagsgesellschaft; 1998. P. 136-46.
7. Moss DW, Henderson R. *Clinical enzymology*. In: Burtis CA, Ashwood ER. Eds. *Tietz textbook of clinical chemistry*. 3th ed. Philadelphia: w. B. Saunders company; 1999. P. 617-721.
8. Cooper AD, Niejadlik D, Huston K. Liver disease in nonparenteral drug abusers. *JAMA*. 1975; 233(9): 964-6.
9. Wu AHB, McKay C, Broussard LA, Hoffman RS, Kwong TC, Moyer TP, et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: Recommendations for the Use of Laboratory Tests to Support Poisoned Patients Who Present to the Emergency Department. *Clin Chem*. 2003; 49:357-79.
10. Vincent Hepatic Dysfunction in Heroin and Cocaine Users, *Addict Alcohol Other Drugs*. 2008; 62: 189-95.
11. The drug-using adolescent as a pediatric patient. *J. Pediatr*. 1972; 81:238-42.
12. Pedrazzoni M, Vescovi PP. Effects of chronic heroin abuse on bone and mineral metabolism. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1993; 129(1):42-5.
13. Kurtul N, CIL Mehmet Y, Bakan E. The effects of alcohol and smoking on serum, saliva, and urine sialic acid levels. *Saudi medical journal* 2004; 25(12):1839-44.
14. Laustiola KE, Kotamäki M, Lassila R, Kallioniemi OP, Manninen V. Cigarette smoking alters sympathoadrenal regulation by decreasing the density of beta 2-adrenoceptors. A study of monitored smoking cessation. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1991; 17(6):923-8.
15. Chronic liver disease in abusers of alcohol and parenteral drugs: A report of 204 consecutive biopsy-proven cases. *Alcoholism: clinical and experimental research*. 1994; 18: 1361-7.
16. Chan-Yeung M, Ferreira P, Frohlich J, Schulzer M, Tan F. The effects of age, smoking, and alcohol on routine laboratory tests. *Am J Clin Pathol*. 1981 Mar; 75(3):320-6.
17. Stenger J, Novick D M, Richard A M, Gelb JM . Chronic Liver Disease in Abusers of Alcohol and Parenteral Drugs: A Report of 204 Consecutive Biopsy-Proven Cases. *The American Medical Society journal*. 1984; 25: 544-555.
18. Cheung BM, Ong KL, Wong LY. Elevated serum alkaline phosphatase and peripheral arterial disease in the United States National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2004. *Int J Cardiol*. 2009; 135(2):156-61.