

Заступљеност морфина као метаболита хероина у ткиву постељице и плода – приказ случаја

Слободан Николић, Јелена Мицић Лабудовић, Вера Лукић, Владимир Живковић

Институт за судску медицину, Медицински факултет, Универзитет у Београду, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Жене код којих се развила физичка зависност од хероина узимају га и током трудноће. Хероин се може наћи у крвотоку фетуса већ један сат после интравенског узимања од стране мајке. Метаболити хероина доспевају у фетални крвоток пролазећи плаценталну баријеру пасивним транспортом.

Приказ случаја У питању је био побачај у кући, у петом месецу трудноће, код жене старе 27 година која је била интравенски зависник од хероина. Хемијско-токсиколошка анализа (гасна хроматографија са масеном спектрометријом – GC/MS), показала је заступљеност морфина, и то у ткиву јетре плода – 31, 92 ng/g, у ткиву постељице – 27,94 ng/g и у меконијуму – 136,33 ng/g. Овом анализом није установљено постојање 6-моноацетилморфина.

Закључак Потребно је хемијско-токсиколошку анализу постељице, меконијума и ткива јетре урадити у свим случајевима где се врши обдукција фетуса или новорођенчета када се сумња да је мајка интравенски зависник од хероина.

Кључне речи: хероин; морфин; постељица; меконијум; обдукција

УВОД

Зависност од опијата подразумева не само злоупотребу хероина, већ и злоупотребу аналгетичких опијата преписаних у сврху лечења [1]. По узимању, хероин и његови метаболити брзо делују на централни нервени систем, па се код уживаоца релативно лако ствара зависност. Хероин се и брзо метаболише, па зависник мора чак и у току дана да узима више доза овог наркотика [1]. Већ после петнаестак минута од уношења у организам хероин се метаболише одвајањем ацетил групе у 6-ацетилморфин, а затим у морфин неколико сати од узимања хероина. Због оваквог метаболизма, сам се хероин изузетно ретко открива хемијско-токсиколошким методама, било у крви, било у другим телесним течностима. И полуживот 6-ацетилморфина врло је кратак, па се ретко врши хемијско-токсиколошка квантификација овог једињења у телесним течностима, чак и ако се открије квалитативно. Даљи метаболизам морфина одиграва се у јетри, где се он везује са глукуронском киселином, па се излучује преко бубрега. Морфин и његови метаболити излучују се мокраћом и до око 24 часа од узимања хероина [2]. Могуће је предозирање хероином (енгл. *overdose*), а развија се и физичка зависност и толеранција. Неузимање хероина у фази када постоји физичка зависност доводи до развоја апстиненцијалног синдрома [1].

Жене код којих се развила физичка зависност од хероина тако да постоји могућност појаве апстиненцијалног синдрома узимају хероин чак и током трудноће.

ПРИКАЗ СЛУЧАЈА

Подаци о случају

Жена стара 27 година, разведена, незапослена и без здравственог осигурања, доведена је возилом службе хитне помоћи на одељење гинекологије Клиничко-болничког центра „Звездара“ у Београду због побачаја у својој кући. У питању је била трудноћа неконтролисана од стране лекара. Према подацима из историје болести, плод је био мртав, с непресеченим пупчаником, којим је и даље био везан за постељицу. Жена је била без клиничких знакова и симптома губитка крви, свесна и сама је давала анамнестичке податке: између осталог, и да је интравенска наркоманка на хероину, као и то да има двоје деце, те да јој је ово пета трудноћа – пре овога, имала је два спонтана побачаја. Гинеколошки преглед болеснице није упућивао на било какву компликацију побачаја. У краткотрајној интравенској општој анестезији, по подвезивању и пресецању пупчаника, одвојен је мртав плод, евакуисана постељица и урађена ревизиона киретажа. Интервенција и каснији опоравак жене протекли су нормално, без компликација. Плод је био тежак око 350 g, дужине око 25 cm. Плод и постељица фиксирани су у формалину. Пошто је обавештена полиција, истражни судија дао је налог за обдукцију плода. Обдукција је урађена четвртог дана од операције.

Correspondence to:

Vladimir ŽIVKOVIĆ
Institut za sudsku medicinu
Medicinski fakultet
Deligradska 31a, 11000 Beograd
Srbija
vladinmej@yahoо.com;
vladimir.zivkovic@mub.bg.ac.rs

Обдукциони и хемијско-токсиколошки налаз

Спољашњим прегледом плода, који је *in toto* био фиксиран у формалину, установљено је да је дужина тела око 25 *cm*, дужина тела у седећем положају око 18 *cm*, дужина стопала око 4 *cm* и обим главе око 19 *cm*, те тежина тела око 380 *g* (Слика 1а). Пупчаник, дужине око 4 *cm*, био је равно пресечен и подвезан. С плодом је достављена и постељица, фиксирана у формалину, промера око 9×12×3 *cm*, са пупчаником дужине око 27 *cm*, који је такође био равно пресечен (Слика 1б). Базална страна постељице била је прекривена коагулумима крви, са постојањем свих котиледона, глатких овојница, и без знакова инфекције.

Унутрашњим прегледом установљено је да су пречници лобање плода око 60 и 45 *mm*, а коси промер велике фонтанеле око 12 *mm*. Нису биле установљене повреде зидова синуса дуре, нити мозга и можданица. Плућа су била блеђа, безваздушна, чврста, оштрих ивица (Слика 2). У доњем крајку фемура и у кости пете нису установљена зрна окоштавања. Обдукцијом нису уочени никакви знаци инфекције или конгениталних аномалија унутрашњих органа.

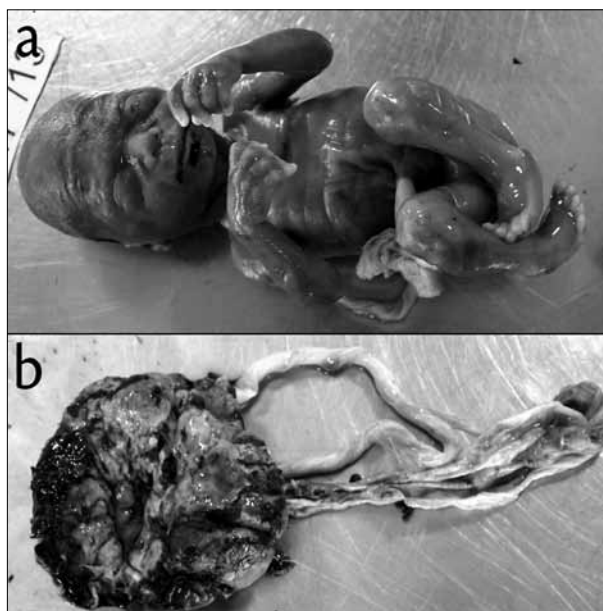
Хемијско-токсиколошка анализа (гасна хроматографија са масеном спектрометријом – *GC/MS*) показала је заступљеност морфина, и то у ткиву јетре плода – 31, 92 *ng/g*, у ткиву постељице – 27,94 *ng/g* и у меконијуму – 136,33 *ng/g*. Овом анализом није установљено постојање 6-моноацетилморфина.

На основу обдукционог налаза и података из медицинске документације установљено је да је реч о мушком плоду у петом месецу гестационе старости, без урођених аномалија, који је потпуно неспособан за самостални ванматерични живот.

ДИСКУСИЈА

Дроге и њихови метаболити углавном прелазе плаценталну баријеру пасивним транспортом, а мањим делом активним транспортом и пиноцитозом. Метаболити хероина, али и других опијата, кокаина и амфетамина, доспевају у крвоток фетуса преко плаценте, а затим и до ћелија мозга детета пролазећи релативно лако крвно-мождану баријеру [3, 4]. Хероин се може наћи у крвотоку фетуса већ сат времена после интравенског узимања од стране мајке [5].

Меконијум се формира од 12. гестационе недеље, када плод почиње и да гута амнионску течност. Меконијум се састоји од воде, епителних ћелија црева и коже, лануго длака, масноћа из верникса, жучних киселина и соли, холестерола и прекурсора стероида, ензима, мукополисахарида, шећера, протеина, масти, као и остатака прогутане амнионске течности [6]. У последњем тромесечју трудноће његова се количина повећава: више од половине количине настаје последњих осам недеља трудноће [7]. С једне стране, у њему се акумулирају метаболити опијата тако што плод гута амнионску течност у коју су они доспели било



Слика 1. Макроскопски изглед плода (а), пупчане врпце и постељице (б)

Figure 1. Macroscopic aspect of the fetal body of the infant (a), umbilical cord and placenta (b)



Слика 2. Макроскопски изглед плућа током обдукције
Figure 2. Macroscopic aspect of the lungs – autopsy specimen

кроз плаценту, било екскрецијом из бубрега плода, а с друге стране, излучивањем жучи, која садржи метаболите опијата, у црево плода. Концентрација метаболита опијата у меконијуму одражава изложеност плода дрогама од 12. гестационе недеље до рођења, али практично најбоље одсликава стање у последњем тромесечју трудноће [8]. Супстанце накупљене у меконијуму даље се не метаболишу, па је меконијум идеалан за узорковање и анализу на метаболите опијата [6, 7].

Концентрација метаболита опијата у ткиву плаценте показује изложеност плода хероину *in utero*, али је одражава за временски интервал који је краћи него што то може да покаже концентрација опијата у меконијуму. Зато су измерене количине метаболита опијата у ткиву плаценте увек мање него оне установљене у меконијуму [9, 10], као и у приказаном случају. Ткиво плаценте може бити корисно за токсиколошку анализу ако нема меконијума, а концентрације метаболита

опијата у њој показују изложеност плода дрогама у периоду непосредно пред порођај [9, 10].

Доказано је да хероин изазива вазоконстрикцију крвних судова плаценте, па се смањује и количина кисеоника у крви плода [3, 4]. Узимање хероина током трудноће од стране мајке смањује телесну тежину плода, његову дужину и уопште смањује телесну развијеност, може бити узрок превременог порођаја, побачаја, смрти плода *in utero*, или превременог одлучивања постељице са свим могућим компликацијама [1]. Шест је пута више порођајних компликација код жена које су за време трудноће употребљавале хероин него обично [5]. Труднице које користе хероин обично злоупотребљавају и друге супстанце – дуван, алкохол, кокаин, амфетамине [11]. С друге стране, код трудница зависних од хероина уочава се и социјално ризично понашање које је у вези с набавком и коришћењем дроге – крађе, насиље, проституција, па постају и жртве полно преносивих болести, физичког и другог злостављања. Многа истраживања показују снажну и јасну везу између злоупотребе дроге, алкохола и дувана од стране мајке током трудноће, с једне стране, и телесне неразвијености детета и мртворођености, с друге. Али тешко је рећи колико то зависи од директног дејства ових супстанци на сâм плод, а колико од дејства других социјалних фактора удружених са понашањем мајке која је зависник: сиромаштво, неухрањеност, злостављање и др. [11].

У приказаном случају реч је била о жени у касним двадесетим годинама којој је ово била већ пета трудноћа: две су се завршиле спонтаним побачајем. О социјалним и другим условима у којима је живела говори и то да је била незапослена, разведена, без здравственог осигурања, па је и ова последња трудноћа била без надзора лекара. Зато је и тешко рећи да ли је овај побачај у кући био директна последица узимања хероина или услова у којима је жена живела.

Меконијум је материјал који се лако узоркује и има тзв. већи прозор детекције него други материјал узет од новорођенчета. Гасна хроматографија са масеном спектрометријом данас је општеприхваћена хемијско-токсиколошка аналитичка метода анализе меконијума за откривање изложености плода опијатима и другим наркотицима *in utero* [12].

Када су у питању овакви или слични случајеви, истражне органе и полицију највише интересује да

ли је у питању чедоморство, убиство новорођенчета или одојчета, као и то да ли је реч о криминалном побачају. Обдукција уопште и примена посебних обдукционих захвата треба да одговори на више питања [13], како би се заједно са подацима добијеним током полицијског увиђаја склопио потпуни мозаик. Обдукција је у конкретном случају показала да је у питању фетус [14, 15], апсолутно неспособан за ванматерични живот због незрелости органа уопште: дакле, у питању је био побачај. Ништа није указивало на то да побачај није спонтани: ни преглед мајке, ни преглед постељице, ни обдукција плода. Као што смо већ навели, тешко је рећи да ли је било који, па и овај, конкретни побачај, био последица директног дејства дроге – хероина на трудноћу и плод, или је то последица социјалних и других услова у којима је трудница живела.

У неким државама важно је знати да ли трудница наставља са уживањем дроге и током трудноће. Нпр. у држави Охајо, у Сједињеним Америчким Државама, сматра се да је и фетус, односно дете *in utero*, личност која има своја законска и уставна права. Зато, ако му се нашкоди и пре рођења, нпр. ако му мајка нашкоди узимањем дроге током трудноће тиме што се оно због тога прерано роди или мртвороди, то се сматра злостављањем детета, па се мајци законски може одузети право на родитељство уопште. Наравно, потпуно је друго питање да ли се може у правном поступку доказати да је абортус последица узимања дроге од стране мајке за време трудноће, а не последица неких других догађаја или радњи током трудноће [16].

Приказан је случај где је хемијско-токсиколошком анализом утврђена заступљеност морфина у ткиву постељице и ткиву јетре фетуса, као и у меконијуму, као последица узимања хероина од стране мајке током трудноће. Потребно је ову анализу урадити у свим случајевима када се врши обдукција фетуса или новорођенчета, јер се могу добити корисни подаци о евентуалној наркоманији мајке.

НАПОМЕНА

Рад је реализован у оквиру пројекта бр. 45005 Министарства просвете, науке и технолошког развоја Републике Србије.

ЛИТЕРАТУРА

- American Society of Addiction Medicine. ACOG Committee Opinion No. 524: Opioid abuse, dependence, and addiction in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2012; 119:1070-6.
- Karch S. *Karch's Pathology of Drug Abuse.* 3rd ed. Boca Raton, London, New York, Washington DC: CRC Press; 2002.
- Minnes S, Lang A, Singer L. Prenatal tobacco, marijuana, stimulant, and opiate exposure: outcomes and practice implications. *Addict Sci Clin Pract.* 2011; 6:57-70.
- Ortigosa S, Friguls B, Joya X, Martinez S, Mariño ML, Alameda F, et al. Feto-placental morphological effects of prenatal exposure to drugs of abuse. *Reprod Toxicol.* 2012; 34:73-9.
- Keegan J, Parva M, Finnegan M, Gerson A, Belden M. Addiction in pregnancy. *J Addict Dis.* 2010; 29:175-91.
- Gareri J, Klein J, Koren G. Drugs of abuse testing in meconium. *Clin Chim Acta.* 2006; 366:101-11.
- Bakdash A, Burger P, Goecke TW, Fasching PA, Reulbach U, Bleich S, et al. Quantification of fatty acid ethyl esters (FAEE) and ethyl glucuronide (EtG) in meconium from newborns for detection of alcohol abuse in a maternal health evaluation study. *Anal Bioanal Chem.* 2010; 396:2469-77.
- Kacinko SL, Jones HE, Johnson RE, Choo RE, Huestis MA. Correlations of maternal buprenorphine dose, buprenorphine, and metabolite concentrations in meconium with neonatal outcomes. *Clin Pharmacol Ther.* 2008; 84:604-12.
- De Castro A, Jones HE, Johnson RE, Gray TR, Shakleya DM, Huestis MA. Maternal methadone dose, placental methadone concentrations, and neonatal outcomes. *Clin Chem.* 2011; 57:449-58.
- Gordon AL, Lopatko OV, Somogyi AA, Foster DJ, White JM. (R)- and (S)-methadone and buprenorphine concentration ratios in maternal and umbilical cord plasma following chronic maintenance dosing in pregnancy. *Br J Clin Pharmacol.* 2010; 70:895-902.
- Huestis MA, Choo RE. Drug abuse's smallest victims: in utero drug exposure. *Forensic Sci Int.* 2002; 128:20-30.
- Hastedt M, Krumbiegel F, Gapert R, Tsokos M, Hartwig S. Fatty acid ethyl esters (FAEEs) as markers for alcohol in meconium: method validation and implementation of a screening program for prenatal drug exposure. *Forensic Sci Med Pathol.* 2013; 9:287-95.
- Nikolić S, Živković. Infanticide from intentional choking – the utilization of evaluating older cases. *Forensic Sci Med Pathol.* 2013; 9:596-601.
- Byard RW. *Sudden Death in the Young.* 3rd ed. Cambridge University Press: Cambridge; 2010.
- Brinkmann B, Madea B. *Handbuch gerichtliche Medizin.* Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag; 2004.
- Spitz WU. *Spitz and Fisher's Medicolegal Investigation of Death: Guidelines for the Application of Pathology to Crime Investigation.* 4th ed. Springfield, Illinois: Charles C Thomas – Publisher; 2006.

The Presence of Morphine as Heroin Metabolites in Placental Tissue and Fetus: Case Report

Slobodan Nikolić, Jelena Micić Labudović, Vera Lukić, Vladimir Živković

Institute of Forensic Medicine, School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction Females who have developed addiction to heroin also abuse it during pregnancy. Heroin can be detected in the fetal blood-flow already an hour after maternal i.v. injection. Heroin metabolites enter the fetal blood-flow through the placental barrier by passive transport.

Case Outline We present a 27-year-old female in the 5th month of pregnancy that had a miscarriage. Chemo-toxicological analysis (gas chromatography with mass spectrometry – GC/MS),

showed the presence of morphine in the fetal liver (31.92 ng/g), placenta (27.94 ng/g) and meconium (136.33 ng/g). The analysis did not show the presence of 6-monoacetylmorphine.

Conclusion In all cases when the autopsy of fetus or newborn is performed, with mother suspected as i.v. heroin abuser, chemo-toxicological placental analysis, placenta and meconium should be also done

Keywords: heroin; morphine; placenta; meconium; autopsy