



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

Τμήμα Διαιτολογίας και Διατροφολογίας



ΤΜΗΜΑ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ
ΚΑΙ ΔΙΑΤΡΟΦΟΛΟΓΙΑΣ

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**«Μελέτη της επίδρασης χυμού από ρόδι στην ποιότητα ζωής
και τη διάθεση ασθενών υπό φαρμακευτική αντιμετώπιση
της εξάρτησης από οπιοειδή με μεθαδόνη και
βουπρενορφίνη: Συσχέτιση με δείκτες οξειδωτικού στρες»**

**“Study of the effect of pomegranate juice on quality of life and
mood of opioid-addicted patients under opioid maintenance
treatment with methadone and buprenorphine: Correlation with
redox biomarkers”**



Βασίλειος Μιχαλόπουλος (3519018)

Ευάγγελος Τσαούσης (3519029)

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ

Αριστείδης Βεσκούκης, Επίκουρος Καθηγητής

Τρίκαλα, 2023

Κατάλογος Εικόνων

Εικόνα 1 - Δραστικές μορφές οξυγόνου και αζώτου ως προϊόντα της αναγωγής του οξυγόνου	10
Εικόνα 2 - Παραγωγή Ελευθέρων Ριζών (Devaki S.J. et al. 2017)	12
Εικόνα 3 - Σχηματική Απεικόνιση της Αναπνευστικής Αλυσίδας (Desa et al.2018).....	13
Εικόνα 4 - Μηχανισμός Ενεργοποίησης της οξειδάσης του NADPH (Zeng et al.2019).	14
Εικόνα 5 - Κυτταρική Παραγωγή ROS και RNS σε καπνιστές (Vlahos and Bozinovski 2013).	15
Εικόνα 6 - Απεικόνιση του Οξειδωτικού Στρες (Grrido et al.2004)	17
Εικόνα 7 - Συσχέτιση του Σακχαρώδη Διαβήτη με το Οξειδωτικό Στρες (Cilensek et al.2016)	18
Εικόνα 8 - Απεικόνιση του Οξειδωτικού Στρες του Εγκεφάλου από την κατάχρηση οπιοειδών (Berrios-Carcamo et al.2020).	19
Εικόνα 9 - Κατηγοριοποίηση των Αντιοξειδωτικών (Okeahunwa Avoka et al. 2022)	20
Εικόνα 10 - Φυτό Papaver Somniferum, Παπαρούνα Οπίου (Samir K Ballas)	24
Εικόνα 11 - Στερεοχημική Απεικόνιση της Μεθαδόνης (LiverTox, 2012)	26
Εικόνα 12 - Στερεοχημική Απεικόνιση των Χημικών Δομών της Βουπρενορφίνης (Cyzer and Wenthur, 2020)	27
Εικόνα 13 - Κύρια ενεργά συστατικά του Ροδιού (Fahmy H. et al. 2020)	28
Εικόνα 14 - Εντοπισμός των Κύριων Ενεργών συστατικών στο ρόδι (Lavoro et al. 2021)....	29
Εικόνα 15 - Περιγραφή της πειραματικής μελέτης NUTRIDOPE.....	32
Εικόνα 16 - Πειραματικός Σχεδιασμός της μελέτης.....	32
Εικόνα 17 - Ερωτηματολόγιο Ποιότητας Ζωής - Nottingham Health Profile	34
Εικόνα 18 - Ερωτηματολόγιο Διάθεσης - Profile of Mood States	35
Εικόνα 19 - Αποτελέσματα της επίδρασης του χυμού από ρόδι στη Διάθεση των ασθενών ..	38

Κατάλογος Πινάκων

Πίνακας 1 - Οι κυριότερες Δραστικές Μορφές Οξυγόνου	11
Πίνακας 2 - Κριτήρια Ένταξης και Αποκλεισμού των ασθενών.....	36
Πίνακας 3 - Ποιοτική Εκτίμηση των Αποτελεσμάτων της Ποιότητας Ζωής	39

Ευχαριστίες

Η συγκεκριμένη πτυχιακή εργασία εκπονήθηκε στο Τμήμα Διαιτολογίας και Διατροφολογίας της Σχολής Επιστημών Φυσικής Αγωγής, Αθλητισμού και Διαιτολογίας, του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας υπό την επίβλεψη του κ. Βεσκούκη Αριστείδη, Επίκουρου καθηγητή Οξειδοαναγωγικής Βιολογίας της Διατροφής και Άσκησης. Θα θέλαμε να τον ευχαριστήσουμε θερμά για την εμπιστοσύνη που μας έδειξε από την αρχή, αναθέτοντας μας το συγκεκριμένο θέμα, για την βοήθεια που μας πρόσφερε σε όλη τη διάρκεια εκπόνησης της πτυχιακής μας εργασίας καθώς και για την επιστημονική του καθοδήγηση και τις υποδείξεις.

Επίσης, θα θέλαμε να ευχαριστήσουμε τον κ. Μέτσιο Γεώργιο, Καθηγητή Κλινικής Εργοφυσιολογίας του Τμήματος Διαιτολογίας και Διατροφολογίας της Σχολής Επιστημών Φυσικής Αγωγής, Αθλητισμού και Διαιτολογίας, του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, ο οποίος καθ' όλη την διάρκεια των σπουδών μας στο τμήμα Διαιτολογίας και Διατροφολογίας, μας παρείχε σημαντικές πληροφορίες για την ορθή κριτική των επιστημονικών ερευνών κατά τη διαδικασία επιλογής τους.

Τέλος, θέλουμε να ευχαριστήσουμε τον κ. Λεβεντέλη Χριστόνικο, Υπεύθυνο Έρευνας του Οργανισμού Κατά των Ναρκωτικών (OKANA), για την δυνατότητα και την τιμή συμμετοχής μας στην ευρύτερη ερευνητική μελέτη NUTRIDOPE, της οποίας τα αποτελέσματα παρέχουν στοιχεία για νέες και ελπιδοφόρους μεθόδους αντιμετώπισης της εξάρτησης από οπιοειδή.

Περιεχόμενα

Κατάλογος Εικόνων.....	2
Κατάλογος Πινάκων	2
Ευχαριστίες.....	3
Περίληψη.....	5
Abstract	7
ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	9
1.1 Ελεύθερες Ρίζες.....	9
1.1.1 Παραγωγή Ελευθέρων Ριζών.....	11
1.1.2 Ενδογενείς πηγές παραγωγής ελευθέρων ριζών και δραστικών μορφών	12
1.1.3 Εξωγενείς πηγές παραγωγής ελευθέρων ριζών και δραστικών μορφών	14
1.2 Οξειδωτικό Στρες	16
1.3 Αντιοξειδωτικά.....	19
1.3.1 Ενζυμικά Αντιοξειδωτικά.....	20
1.3.2 Μη Ενζυμικοί Αντιοξειδωτικοί Μεταβολίτες	21
1.4 Οπιοειδή.....	23
1.4.1 Μεθαδόνη	25
1.4.2 Βουπρενορφίνη	26
1.5 Ρόδι.....	27
ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	30
2. ΣΚΟΠΟΣ.....	30
3. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ.....	30
3.1 Σχεδιασμός και περιγραφή της μελέτης	30
3.2 Εκτίμηση της Ποιότητας Ζωής και της Διάθεσης των ασθενών	32
3.3 Προμήθεια του χυμού από ρόδι.....	36
3.4 Συμμετέχοντες.....	36
3.5 Φαρμακευτική θεραπεία για τον εθισμό (Medication for addiction treatment-MAT)...	37
3.6 Στατιστική Ανάλυση.....	37
4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	37
5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ	40
6. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	43
7. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	44

Περίληψη

Εισαγωγή: Η εξάρτηση από οπιοειδή χαρακτηρίζεται ως μία χρόνια υποτροπιάζουσα διαταραχή που επηρεάζει πάνω από 16 εκατομμύρια ανθρώπους παγκοσμίως. Στην σημερινή εποχή, για τη θεραπεία της υποκατάστασης των οπιοειδών χρησιμοποιούνται η μεθαδόνη και η βουπρενορφίνη, οι οποίες ανήκουν στην ίδια κατηγορία ουσιών. Ωστόσο, δεδομένα από πειραματικές μελέτες δείχνουν ότι τα φάρμακα αυτά οδηγούν στην ύπαρξη οξειδωτικού στρες στους ασθενείς, με αποτέλεσμα να επηρεάζονται δυσμενώς και άλλες παράμετροι της υγείας τους. Σε αυτή τη βάση, η χορήγηση ενός προϊόντος με πλούσια αντιοξειδωτική δράση, θα μπορούσε να ελαττώσει τις δυσμενείς επιδράσεις των φαρμάκων στην οξειδοαναγωγική κατάσταση των ασθενών.

Σκοπός: Η παρούσα πτυχιακή εργασία αποτελεί μέρος μίας ευρύτερης πειραματικής προσέγγισης (μελέτη NUTRIDOPE, NUTRItion-driven Detoxification of OPioid addicted patiEnts). Στόχος της έρευνας αυτής είναι η εφαρμογή παρεμβάσεων όσον αφορά τη διατροφή παράλληλα με τη φαρμακευτική αγωγή (μεθαδόνη και βουπρενορφίνη), ώστε να ελαχιστοποιηθούν οι δυσμενείς επιδράσεις των φαρμάκων στο οξειδωτικό στρες και σε άλλες κλινικές παραμέτρους των ασθενών, στον δρόμο προς την απεξάρτηση. Σκοπός της πτυχιακής εργασίας ήταν να μελετηθεί η ενδεχόμενη θετική δράση της κατανάλωσης χυμού από ρόδι, πλούσιος σε αντιοξειδωτικά συστατικά, στην ποιότητα ζωής και διάθεσης ασθενών που βρίσκονται υπό φαρμακευτική αντιμετώπιση της εξάρτησης από οπιοειδή με βουπρενορφίνη και μεθαδόνη.

Μεθοδολογία: Ο χυμός από ρόδι χορηγήθηκε σε 58 ασθενείς των δομών του Οργανισμού Κατά των Ναρκωτικών (ΟΚΑΝΑ) σε δοσολογία 250 ml/ημέρα, 7 ημέρες/εβδομάδα, 120 ημέρες. Κατά τη διάρκεια του πειράματος, οι συμμετέχοντες κλήθηκαν να συμπληρώσουν δύο ερωτηματολόγια σε τρεις χρονικές στιγμές, την ημέρα 1, την ημέρα 60 και την ημέρα 120. Για την εκτίμηση της ποιότητας ζωής χρησιμοποιήθηκε το ερωτηματολόγιο Nottingham Health Profile, ενώ η διάθεση των ασθενών εκτιμήθηκε μέσω του ερωτηματολογίου Profile of Mood States.

Αποτελέσματα: Συνολικά βρέθηκε ότι ο χυμός από ρόδι ενίσχυσε τη διάθεση τόσο των ασθενών που βρίσκονταν σε θεραπεία αντιμετώπισης της εξάρτησης με μεθαδόνη όσο και σε εκείνους υπό βουπρενορφίνη, μετά από 60 και 120 ημέρες. Ο χυμός από ρόδι φάνηκε, επίσης, να βελτιώνει την ποιότητα ζωής των ασθενών που βρίσκονταν σε θεραπεία αντιμετώπισης της εξάρτησης μόνο με μεθαδόνη, όχι όμως και των ασθενών υπό βουπρενορφίνη.

Συζήτηση: Ο απώτερος στόχος της μελέτης NUTRIDOPE είναι η εισαγωγή στο εβδομαδιαίο πρόγραμμα του OKANA της παρούσας διατροφικής παρέμβασης (χορήγηση φυσικού χυμού από ρόδι) ώστε να βοηθήσει στη βελτίωση της οξειδοαναγωγικής κατάστασης του αίματος των ασθενών καθώς και άλλων βιοχημικών και κλινικών παραμέτρων.. Συνολικά, παρατηρήθηκαν θετικά δεδομένα κυρίως στη διάθεση και εν μέρει στην ποιότητα ζωής, καθώς και πολλά θετικά αποτελέσματα αναφορικά με άλλους βιοχημικές και κλινικές παραμέτρους, που μετρήθηκαν στα πλαίσια της μελέτης NUTRIDOPE. Επομένως, μετά από πιθανή μικρή τροποποίηση στη δοσολογία, φαίνεται ότι η κατανάλωση χυμού από ρόδι είναι μία υποσχόμενη διατροφική παρέμβαση, που σε συνδυασμό με τη φαρμακευτική θεραπεία, θα μπορούσε να βελτιώσει πολλές βιοχημικές και κλινικές παραμέτρους εξαρτημένων ασθενών από οπιοειδή, στον δρόμο για την απεξάρτηση.

Abstract

Introduction: Opioid dependence is characterized as a chronic disorder affecting over 16 million people worldwide. Nowadays, opioid substances such as methadone and buprenorphine are used as medication-assisted treatment (MAT) against addiction to opioids. However, recent experimental evidence indicates that they induce oxidative stress in patients, thus detrimentally affecting several health parameters. On this basis, the administration of a nutritional product with potent antioxidant activity could putatively confine the adverse effects of these drugs on the blood redox status of patients.

Purpose of the study: This diploma project is part of a wider experimental approach (i.e., NUTRIDOPE study, NUTRItion-driven Detoxification of Opioid addicted patients). The NUTRIDOPE study aims to implement nutritional interventions as an auxiliary treatment to medication (i.e., methadone and buprenorphine) in order to minimize the adverse effects of medications on oxidative stress and other clinical parameters of opioid-addicted patients towards rehab. Thus, the purpose of this study was to investigate the effects of the consumption of pomegranate juice, which is rich in antioxidant components, on the quality of life and mood of patients who are under MAT with buprenorphine and methadone.

Methodology: Pomegranate juice was administered to 58 patients attending rehab programs in the Organization Against Drugs (Athens, Greece) at a dosage of 250 ml/day, 7 days/week, for 120 days. During the experiment, the participants completed two questionnaires at three time points, day 1, day 60 and day 120. The Nottingham Health Profile questionnaire was used to assess quality of life, while the mood of the patients was assessed through the Profile of Mood States instrument.

Results: Overall, pomegranate juice was found to improve mood in patients both under methadone and buprenorphine after 60 and 120 days. Pomegranate juice also appeared to improve the quality of life of patients under methadone, but not under buprenorphine.

Discussion: The ultimate goal of the NUTRIDOPE study is to introduce the present nutritional intervention (i.e., administration of pomegranate juice) into the weekly program of OKANA in order to improve the redox status as well as other biochemical and clinical parameters (e.g., inflammation, desire to use substances again, quality of life) of the patients. Overall, pomegranate juice exerted positive effects concerning mood and partly quality of life of the patients. Furthermore, it has also acted beneficially regarding other biochemical and clinical parameters measured in the context of the NUTRIDOPE study. Therefore, following possible

minor modification in dosage, it appears that consumption of pomegranate juice is a promising nutritional intervention, which, in combination with drug therapy, could improve many biochemical and clinical parameters of opioid-dependent patients towards rehab.

ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1.1 Ελεύθερες Ρίζες

Οξειδωση ορίζεται η απώλεια ηλεκτρονίου ή υδρογόνου ή η προσθήκη οξυγόνου όπου ο αριθμός οξείδωσης αυξάνεται. Το άτομο, μόριο ή ιόν που οξειδώνει ένα άλλο άτομο, μόριο ή ιόν χαρακτηρίζεται ως οξειδωτικός παράγοντας ή οξειδωτικό. Αντίθετα, ως αναγωγή ορίζεται η προσθήκη ηλεκτρονίου ή υδρογόνου ή η απώλεια οξυγόνου όπου ο αριθμός οξείδωσης μειώνεται. Το άτομο, μόριο ή ιόν που ανάγει ένα άτομο, μόριο ή ιόν χαρακτηρίζεται ως αναγωγικός παράγοντας ή αναγωγικό. Έτσι, σε μία αντίδραση οξείδωσης πραγματοποιούνται πάντα και οι δύο αντιδράσεις, δηλαδή μία αντίδραση οξείδωσης θα ακολουθείται πάντα από μία αντίδραση αναγωγής και το αντίθετο. Αυτή η αλληλουχία των αντιδράσεων χαρακτηρίζεται με τον όρο οξειδοαναγωγή (Veskoukis et al. 2020).

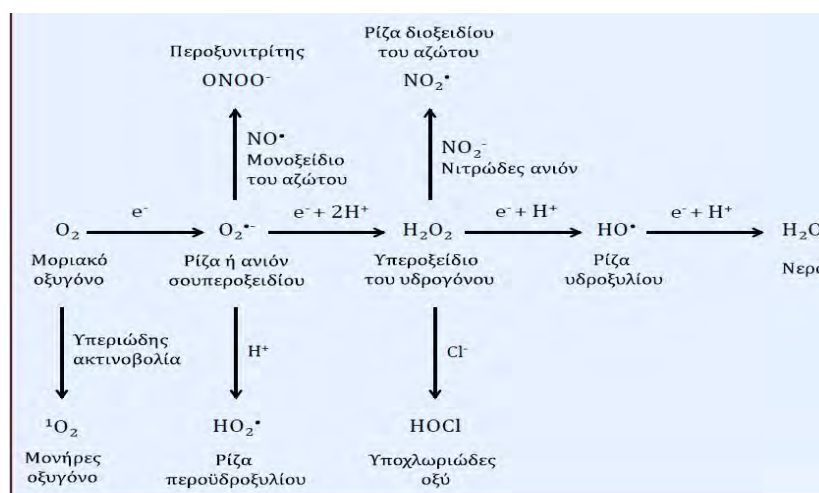
Ελεύθερη ρίζα καλείται οποιοδήποτε μόριο, άτομο ή ιόν που διαθέτει ένα ή περισσότερα ασύζευκτα ηλεκτρόνια σε ένα ατομικό τροχιακό και είναι αυθύπαρκτο (Lobo et al. 2010). Η συγκεκριμένη χημική δομή καθιστά μία ελεύθερη ρίζα ασταθή, με μικρό χρόνο ημιζωής και εξαιρετικά δραστική (Phaniedra et al. 2015). Συγκεκριμένα, οι ελεύθερες ρίζες κατά κύριο λόγο προσελκύουν ηλεκτρόνια από άλλα μόρια, κι έτσι συμπεριφέρονται ως οξειδωτικά ενώ οι ίδιες με αυτόν τον τρόπο ανάγονται (Lobo et al. 2010).

Για αρκετές δεκαετίες, οι ρίζες αυτές θεωρούνταν επιβλαβείς δομές για το κύτταρο, διότι οξειδώνουν τα μακρομόρια προκαλώντας την οξειδωτική τους τροποποίηση και, υπό προϋποθέσεις, την απώλεια της φυσιολογικής τους λειτουργίας. Επιπλέον, μελέτες συνδέουν τις ελεύθερες ρίζες, όταν αυτές δεν εξουδετερώνονται από τους αντιοξειδωτικούς μηχανισμούς του κυττάρου, με την εμφάνιση διάφορων παθολογικών καταστάσεων, χωρίς ωστόσο να έχουν συνδεθεί με αυτές με τη σχέση αιτίου-αιτιατού (Di Meo et al. 2020, Veskoukis et al. 2020). Ωστόσο, η παρουσία των ελευθέρων ριζών σε συγκεκριμένες, βέλτιστες συγκεντρώσεις, είναι απαραίτητη για διάφορες βιολογικές λειτουργίες, όπως είναι η κυτταρική ανάπτυξη και διαφοροποίηση καθώς και για τη γονιδιακή έκφραση, τη μετάδοση σήματος και την ανοσοαπόκριση (Gupta et al 2020). Έτσι, σύμφωνα με το φαινόμενο της όρμησης, οι ελεύθερες ρίζες είναι επιβλαβείς όταν βρίσκονται σε υψηλές είτε χαμηλές συγκεντρώσεις, ενώ σε μία βέλτιστη συγκέντρωση χαρακτηρίζονται απαραίτητες (Veskoukis et al. 2020).

Ένας όρος δραστικές μορφές χρησιμοποιείται συχνά για να χαρακτηρίσει διάφορα μόρια ή άτομα με οξειδωτικές ιδιότητες. Πιο συγκεκριμένα, ο όρος αυτός (π.χ. δραστικές μορφές οξυγόνου, reactive oxygen species, ROS) χρησιμοποιείται για μόρια, άτομα ή ιόντα τα οποία

προκύπτουν από ένα συγκεκριμένο άτομο (από το οξυγόνο για τις ROS) και είναι πιο δραστικά από αυτό, ωστόσο δεν είναι όλα ελεύθερες ρίζες (π.χ. υπεροξειδίο του υδρογόνου, H_2O_2) (Veskoukis et al. 2020). Έτσι, όλες οι ελεύθερες ρίζες είναι δραστικές μορφές, ωστόσο δεν συμβαίνει και το αντίστροφο. Στον πίνακα 1 αναγράφονται οι κυριότερες δραστικές μορφές οξυγόνου.

Το οξυγόνο είναι ένα στοιχείο άφθονο στα βιολογικά συστήματα. Ένα ποσοστό 0,2% με 2% των ηλεκτρονίων που κινούνται στα μιτοχόνδρια διαφεύγει από αυτά κάτω υπό φυσιολογικές συνθήκες και έχουν ως αποτέλεσμα την αναγωγή του οξυγόνου. Η αναγωγή γίνεται διαδοχικά με την λήψη 4 ηλεκτρονίων που οδηγούν στην παραγωγή ελευθέρων ριζών. Το πρώτο προϊόν της αναγωγής του O_2 από ένα ηλεκτρόνιο είναι η ρίζα ή ανιόν σουπεροξειδίου ($O_2^{\cdot-}$). Στη συνέχεια, με τη δεύτερη αναγωγή και την ταυτόχρονη αποδοχή δύο πρωτονίων σχηματίζεται το υπεροξειδίο του υδρογόνου (H_2O_2). Η ένωση αυτή ανήκει στην ομάδα των ελευθέρων ριζών, όμως είναι πιο δραστική από το μοριακό οξυγόνο, λόγω του οποίου περιλαμβάνεται στην ομάδα ROS. Το H_2O_2 δέχεται ακόμη ένα ηλεκτρόνιο και διασπάται σε ρίζα υδροξυλίου ($OH^{\cdot}$) και ανιόν υδροξυλίου (OH^-). Τέλος, η $OH^{\cdot}$ αλληλεπιδρά με ένα ακόμη ηλεκτρόνιο και πρωτόνιο με αποτέλεσμα το σχηματισμό νερού (H_2O) (Εικ.1). Στα βιολογικά συστήματα, η παραπάνω αντίδραση πραγματοποιείται μέσω της αφαίρεσης ατόμου υδρογόνου από διαφορετικές ενώσεις όπως πρωτεΐνες και λιπίδια με αποτέλεσμα την έναρξη αλυσιδωτών διεργασιών (Volodomyr Lushchak 2014).



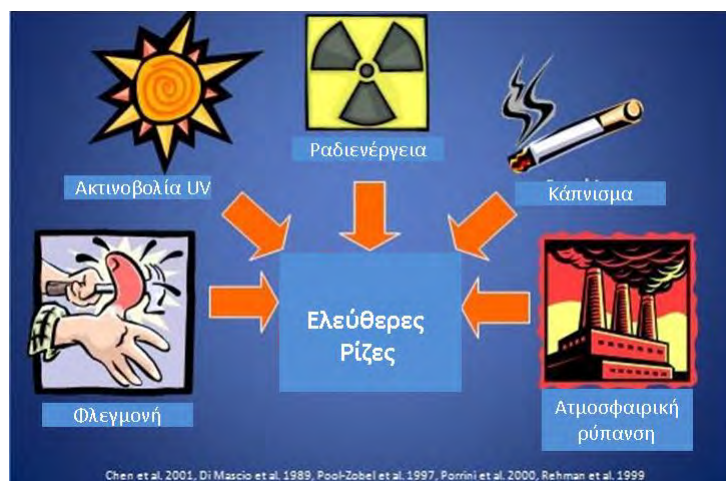
Εικόνα 1 - Δραστικές μορφές οξυγόνου και αζώτου ως προϊόντα της αναγωγής του οξυγόνου

Πίνακας 1 - Οι κυριότερες Δραστικές Μορφές Οξυγόνου

Δραστικές Μορφές Οξυγόνου (Reactive Oxygen Species, ROS)	Σύμβολο
Ρίζα Υδροξυλίου (Hydroxyl Radical)	OH [•]
Ρίζα Σουπεροξειδίου (Superoxide Radical)	O ₂ ^{•-}
Υπεροξειδίο του Υδρογόνου (Hydrogen Peroxide)	H ₂ O ₂
Υδροϋπεροξειδίο (Hydroperoxide)	ROOH
Όζον (Ozone)	O ₃
Μονήρες οξυγόνο (Singlet Oxygen)	¹ O ₂
Ρίζα Περοξυλίου (Peroxyl Radical)	ROO [•]
Ρίζα Αλκοξυλίου (Alkoxy Radical)	RO [•]

1.1.1 Παραγωγή Ελευθέρων Ριζών

Ο σχηματισμός των ελευθέρων ριζών πραγματοποιείται μέσω τριών αντιδράσεων, όπως η ομολυτική διάσπαση ενός ομοιοπολικού δεσμού ενός μορίου, η απόσπαση ενός ηλεκτρονίου από ένα μόριο (οξειδωση), και η προσθήκη ενός ηλεκτρονίου σε ένα μόριο (αναγωγή) (Sharma et al. 2018.) Η δημιουργία ελευθέρων ριζών γίνεται είτε ενδογενώς στον ανθρώπινο οργανισμό ως αποτέλεσμα παθολογικών καταστάσεων, είτε από εξωγενείς πηγές κατά την έκθεση σε διαφορετικές φυσικοχημικές συνθήκες (Gupta et al. 2020). Ενδογενώς, τα προϊόντα του κυτταρικού μεταβολισμού είναι οι ελεύθερες ρίζες (Phaniendra et al. 2015). Εξωγενείς πηγές αποτελούν το κάπνισμα, η μόλυνση από ατμοσφαιρικούς ρύπους καθώς και χημικά από βιομηχανίες είτε ακόμη η έκθεση σε υπεριώδη ακτινοβολία (Εικ.2) (Lien Ai Pham-Huy et al. 2008). Στο εσωτερικό των κυττάρων, ο σχηματισμός των ελευθέρων ριζών είναι το αποτέλεσμα ενζυμικών και μη ενζυμικών αντιδράσεων. Παραδείγματα των ενζυμικών αντιδράσεων αποτελούν οι αντιδράσεις που πραγματοποιούνται στην αναπνευστική αλυσίδα και στη φαγοκυττάρωση. Επίσης, υπάρχει η δυνατότητα σχηματισμού ελευθέρων ριζών μέσω των μη ενζυμικών αντιδράσεων οξυγόνου και των αντιδράσεων ιονισμού.

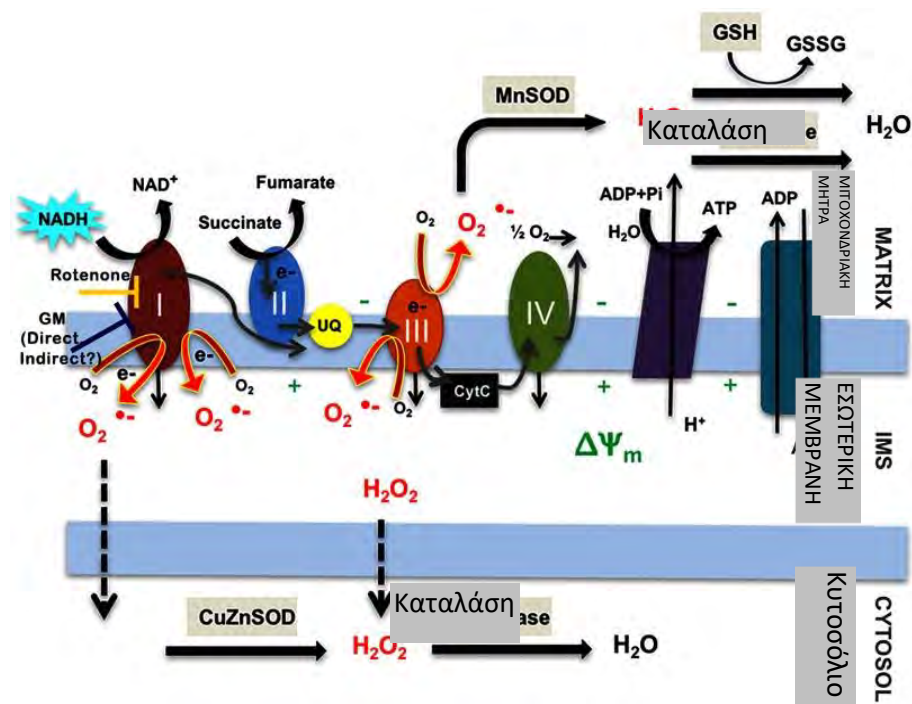


Εικόνα 2 - Παραγωγή Ελευθέρων Ριζών (Devaki S.J. et al. 2017)

1.1.2 Ενδογενείς πηγές παραγωγής ελευθέρων ριζών και δραστικών μορφών

Παραγωγή ROS στην αναπνευστική αλυσίδα των μιτοχονδρίων

Η μιτοχονδριακή αλυσίδα μεταφοράς ηλεκτρονίων (Electron Chain Transport, ECT) χρησιμοποιεί μια σειρά αντιδράσεων μεταφοράς ηλεκτρονίων με σκοπό την δημιουργία κυτταρικού ATP και H_2O . Συνέπεια της μεταφοράς ηλεκτρονίων είναι η δημιουργία ROS (Nolfi-Donagan et al. 2020). Τα τέσσερα πολυενζυμικά συμπλέγματα που συνιστούν την ETC είναι: Οξειδοαναγωγή $NADH$: ουβικινόνη ή αφυδρογονάση του $NADH$ (Σύμπλεγμα I), αφυδρογονάση του ηλεκτρικού οξέος (Σύμπλεγμα II), οξειδοαναγωγή ουβικινόνης:κυτοχρώματος c (Σύμπλεγμα III) και οξειδάση του κυτοχρώματος (Σύμπλεγμα IV) (Smith et al. 2012). Πάνω από το 95% του συνόλου του οξυγόνου που αναπνέουμε υφίσταται μία τετρασθενή αναγωγή για την παραγωγή νερού σε μία αντίδραση που καταλύεται από την οξειδάση του κυτοχρώματος (κυτόχρωμα c, οξυγόνο, οξειδοαναγωγή) του Συμπλέγματος IV στη μιτοχονδριακή ECT (Cadenas et al. 2000). Ωστόσο, ηλεκτρόνια σε ποσοστό 0,2%-2% διαφεύγουν και ανάγουν το O_2 παράγοντας $O_2^{\cdot-}$. Το $O_2^{\cdot-}$ μετατρέπεται σε H_2O_2 από το MnSOD στο υπόστρωμα και τα Cu/Zn SOD στον διαμεμβρανικό χώρο. Το H_2O_2 μετατρέπεται σε H_2O μέσω της δράσης της ανηγμένης γλουταθειόνης (GSH) (Εικ.3). Τέλος, η παραγωγή δραστικών μορφών στα μιτοχόνδρια έχει συσχετιστεί με την απόπτωση και τη γήρανση (Cadenas et al. 2000).

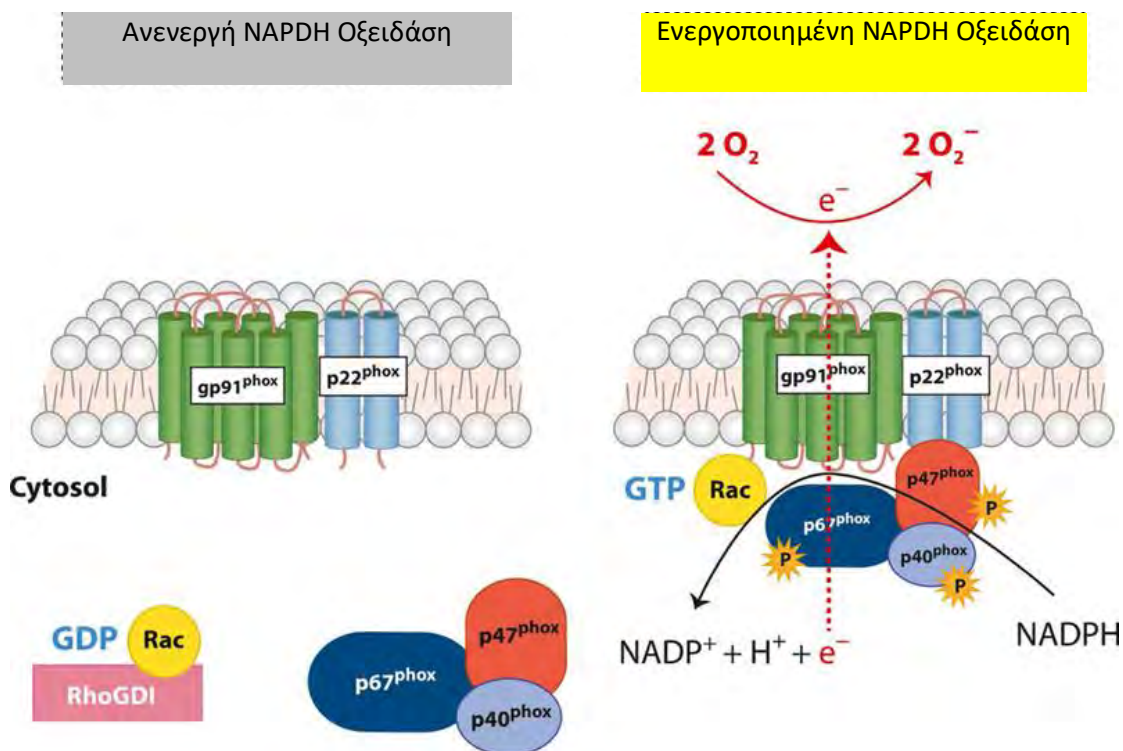


Εικόνα 3 - Σχηματική Απεικόνιση της Αναπνευστικής Αλυσίδας (Desa et al.2018)

Φαγοκυττάρωση

Φαγοκυττάρωση καλείται η διαδικασία κατά την οποία ορισμένες κατηγορίες λευκών αιμοσφαιρίων, όπως τα ουδετερόφιλα πολυμορφοπύρηνα και τα μακροφάγα πέπτουν και καταστρέφουν τους μικροοργανισμούς που προσβάλλουν τον οργανισμό. Στην περίπτωση εισβολής ενός παθογόνου, το κύτταρο μπαίνει στη διαδικασία εγκοπής του παθογόνου με αποτέλεσμα τον σχηματισμό ενός φαγολυσοσώματος (Checa et al. 2020). Έτσι, τα κύτταρα αυτά διεγείρονται από την παρουσία ενός μικροοργανισμού, αυξάνουν την κατανάλωση οξυγόνου έως και 100 φορές (οξειδωτική έκρηξη, oxidative burst) και παράγουν υψηλές συγκεντρώσεις ρίζας σουπεροξειδίου, μέσω της αναγωγής του O_2 από ένα ηλεκτρόνιο. Το πολύπλοκο ενζυμικό σύμπλοκο που υπάρχει στην κυτταρική μεμβράνη των φαγοκυττάρων και ονομάζεται οξειδάση του NADPH “NADPH oxidase” καταστρέφει την διαδικασία αυτή (Εικ. 4). Υπό φυσιολογικές συνθήκες το ένζυμο είναι ανενεργό και οι υπομονάδες του συναντώνται στο κυτταρόπλασμα και στην κυτταροπλασματική μεμβράνη. Το ένζυμο ενεργοποιείται όταν διεγερθούν τα φαγοκύτταρα μετά από την πρόσδεση σε ειδικούς υποδοχείς της μεμβράνης, τους TLR (toll-like receptors), είτε ολόκληρων μικροοργανισμών (βακτήρια, ιοί) είτε συστατικών τους (τοιχώματα βακτηρίων, λιποσακχαρίτες, πρωτεΐνες). Η διέγερση των φαγοκυττάρων οδηγεί στην ενεργοποίηση μονοπατιών μεταγωγής σήματος μέσω της φωσφορυλίωσης (μοριακός διακόπτης) των κυτταροπλασματικών πρωτεϊνών p47 και p67, οι

οποίες μαζί με τις RAC-GDP μεταφέρονται στη μεμβράνη και ενεργοποιούν την οξειδάση του NADPH με ταυτόχρονη να φαγοκυτταρωθεί το αντιγόνο. Η ενεργοποίηση της οξειδάσης του NADPH οδηγεί σε αύξηση της κατανάλωσης O_2 (οξειδωτική έκρηξη), το οποίο ανάγεται σε $O_2^{\cdot -}$ από ένα ηλεκτρόνιο που προέρχεται από την ταυτόχρονη οξείδωση του NADPH. Το σχηματιζόμενο $O_2^{\cdot -}$ μετατρέπεται σε H_2O_2 ενζυμικά (μέσω της σουπεροξειδικής δισμουτάσης, SOD). Οι δύο αυτές ROS καταστρέφουν μικροοργανισμούς που έχουν εισέρθει στο κύτταρο (Sedeek et al. 2012).

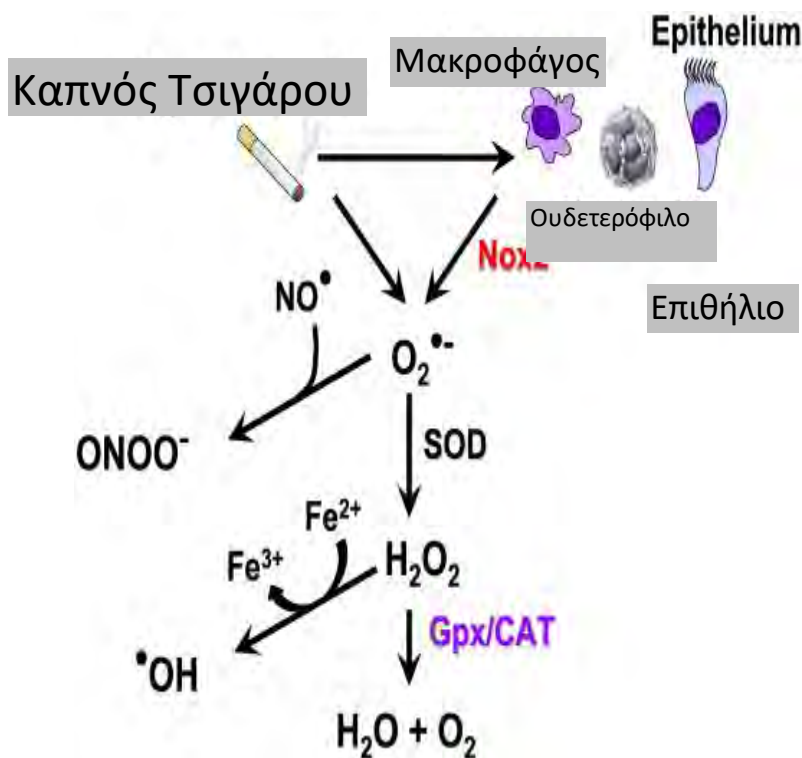


Εικόνα 4 - Μηχανισμός Ενεργοποίησης της οξειδάσης του NADPH (Zeng et al. 2019).

1.1.3 Εξωγενείς πηγές παραγωγής ελευθέρων ριζών και δραστικών μορφών

Καπνός τσιγάρου: Ένας σημαντικός παράγοντας που οδηγεί στην παραγωγή ROS είναι ο καπνός του τσιγάρου (Εικ.5) και έχει αποδειχθεί ότι παίζει μεγάλο ρόλο στην ρύθμιση και εμφάνιση ασθενειών του γαστρεντερικού συστήματος. Αποτελείται από περισσότερες από 7.000 χημικές ενώσεις και οξειδωτικούς παράγοντες. Οι δραστικές χημικές ουσίες περιλαμβάνουν χημικές ενώσεις όπως αλδεΐδες, κινόνες, βενζο(α)πυρένιο και υπεροξειδία. Ο καπνός του τσιγάρου έχει μία αέρια φάση που περιέχει μονοξείδιο του αζώτου ($NO^{\cdot}$), ρίζες υπεροξυλίου και ρίζες με επίκεντρο τον άνθρακα καθώς και μία φάση πίσσας που περιέχει σχετικά σταθερούς πολυκυκλικούς αρωματικούς υδρογονάνθρακες και νιτροζαμίνες.

Επιπλέον, παρουσία σιδήρου, η ημικινόνη που περιέχεται στην πίσσα, μπορεί να δημιουργήσει ρίζες υδροξυλίου και υπεροξείδιο του υδρογόνου (Bhattacharyya et al. 2014).



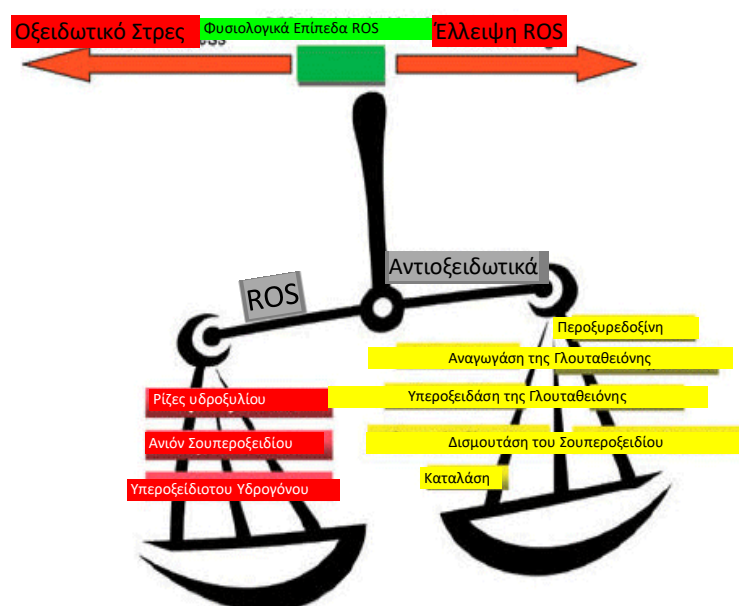
Εικόνα 5 - Κυτταρική Παραγωγή ROS και RNS σε καπνιστές (Vlahos and Bozinovski 2013).

Διατροφή: Το οξειδωτικό στρες σχετίζεται με τη χρόνια φλεγμονή και την ανάπτυξη μεταβολικών ασθενειών. Οι ROS μπορεί να προκαλέσουν οξείδωση πρωτεϊνών και λιπιδίων, οδηγώντας σε εξασθένηση του ενεργειακού μεταβολισμού, της κυτταρικής σηματοδότησης και του κυτταρικού κύκλου, καθώς και στη μεταφορά θρεπτικών ουσιών και τη δυσλειτουργία των βιολογικών μονοπατιών. Έτσι όσον αφορά τις δίαιτες, ειδικά αυτές που περιέχουν σε υψηλό ποσοστό λιπαρά ή υδατάνθρακες, έχει αποδειχθεί η συσχέτιση τους με το οξειδωτικό στρες, αυξάνοντας τα επίπεδα των προϊόντων καρβονυλίωσης πρωτεϊνών και υπεροξειδωσής λιπιδίων ενώ μειώνουν την αντιοξειδωτική άμυνα του οργανισμού. Στην παχυσαρκία, οι δύο παράγοντες που οδηγούν σε δυσμενείς καταστάσεις όπως η αντίσταση στην ινσουλίνη, η μεταβολική δυσλειτουργία, ο διαβήτης και οι καρδιαγγειακές παθήσεις, είναι το χρόνια οξειδωτικό στρες καθώς και η ακόλουθη φλεγμονή, διαταράσσοντας με αυτό τον τρόπο τη σηματοδότηση και τον μεταβολισμό (Jiang et al. 2021). Συγκεκριμένα, επεξεργασμένα τρόφιμα, τα οποία είναι πλούσια σε trans λιπαρά, μπορεί να οδηγήσουν στην παραγωγή ROS, καθώς περιέχουν μεγάλη ποσότητα ακρυλαμίδιων, η οποία μπορεί να αυξηθεί περαιτέρω με ορισμένους τύπους μαγειρέματος, όπως το τηγάνισμα. Τέλος, η πλεονάζουσα πρόσληψη διαιτητικού σιδήρου είναι ικανή να προκαλέσει παραγωγή ROS μέσω της αντίδρασης Fenton (Bhattacharyya et al. 2014).

Υπεριώδης ακτινοβολία: Καθώς η υπεριώδης ακτινοβολία (UV) εκπέμπεται φυσικά από τον ήλιο, σχεδόν όλοι οι άνθρωποι εκτίθενται σε αυτήν σε καθημερινή βάση. Έτσι, κρίνεται αναγκαία για την ορθή λειτουργία του ανθρώπινου οργανισμού. Η έκθεση του ανθρώπου στην ηλιακή υπεριώδη ακτινοβολία έχει ωστόσο σημαντικές επιπτώσεις στην υγεία. Η δημιουργία ROS από την υπεριώδη ακτινοβολία αποτελεί έναν από τους τρόπους μέσω των οποίων το υπεριώδες φως μπορεί να εκδηλώσει τις πιθανές επιβλαβείς επιπτώσεις του. Μέσω αυτού μπορεί να αναπτυχθεί μια ανισορροπία λόγω της παραγωγής ROS που υπερβαίνει τους αντιοξειδωτικούς αμυντικούς μηχανισμούς του σώματος και να οδηγήσει στην εμφάνιση οξειδωτικού στρες. Το οξειδωτικό στρες μπορεί να δημιουργήσει βλάβη στα κύτταρα (π.χ. υπεροξείδωση λιπιδίων και κατακερματισμός του DNA), απόπτωση και κυτταρικό θάνατο. Γενικότερα, η υπεριώδης ακτινοβολία είναι ικανή να οδηγήσει στον σχηματισμό ROS, και συνεπώς να επιδράσει αρνητικά στα κυτταρικά συστατικά. Πιο συγκεκριμένα, το υπεριώδες φως επιδρά στο ένζυμο καταλάση ρυθμίζοντας προς τα πάνω τη σύνθεση της συνθάσης του NO[•]. Ακόμη επηρεάζει αρνητικά την έκφραση της πρωτεϊνικής κινάσης C έχοντας ως αποτέλεσμα την υψηλή παραγωγή ROS. Τέλος, πιθανή είναι και η τροποποίηση του DNA και άλλων χρωμοφόρων με αποτέλεσμα τα αυξημένα επίπεδα ROS (Jager et al. 2017).

1.2 Οξειδωτικό Στρες

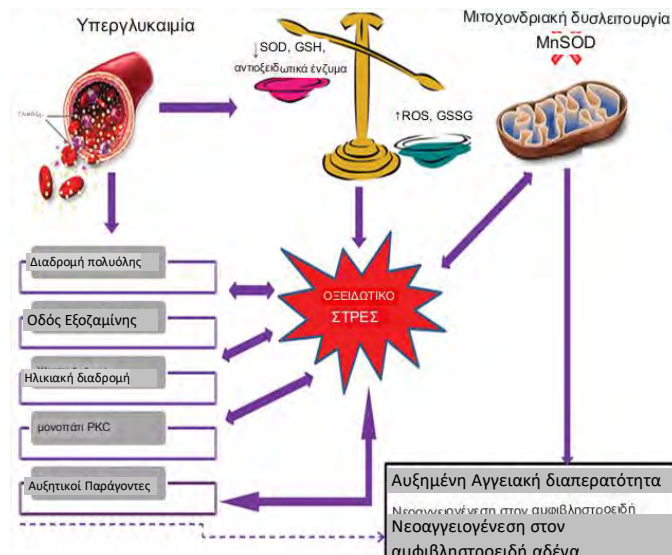
Οξειδωτικό στρες (oxidative stress) ορίζεται η έλλειψη ισορροπίας μεταξύ των οξειδωτικών και των αντιοξειδωτικών (Εικ. 6), που έχει ως αποτέλεσμα τη διαταραχή της οξειδοαναγωγικής σηματοδότησης και του ελέγχου ή/και σε μοριακή βλάβη (Sies 2020). Στον ορισμό αυτό περιλαμβάνεται ότι μια απόκλιση στην αντίθετη πλευρά της ισορροπίας καλείται «αναγωγικό στρες» (Sies et al. 2017). Σύμφωνα με τα παραπάνω, η ανικανότητα των κυττάρων να αδρανοποιούν τις ελεύθερες ρίζες, οδηγεί στην εμφάνιση του οξειδωτικού στρες. Αυτό συμβαίνει στην περίπτωση όπου μια ρίζα υδροξυλίου και υπεροξυνιτρώδους πλεονάζει και έτσι προκαλεί την υπεροξείδωση λιπιδίων, και καταστρέφει τις κυτταρικές μεμβράνες και τις λιποπρωτεΐνες. Έτσι οδηγούμαστε σε σχηματισμό μηλονικής διαλδεϋδης (malonyl dialdehyde, MDA) και συζευγμένου διενίου, οι οποίες είναι μεταλλαξογόνες και τοξικές για τα κύτταρα. α. Επιπλέον και το οξειδωτικό στρες επιδρά αρνητικά και στις πρωτεΐνες μέσω της τροποποίησης της δομής του που θα μπορούσε να καθορίσει την εξασθένηση της ενζυμικής τους δραστηριότητας (Pizzino et al. 2017).



Εικόνα 6 - Απεικόνιση του Οξειδωτικού Στρες (Grrido et al.2004)

Οξειδωτικό στρες και Σακχαρώδης διαβήτης

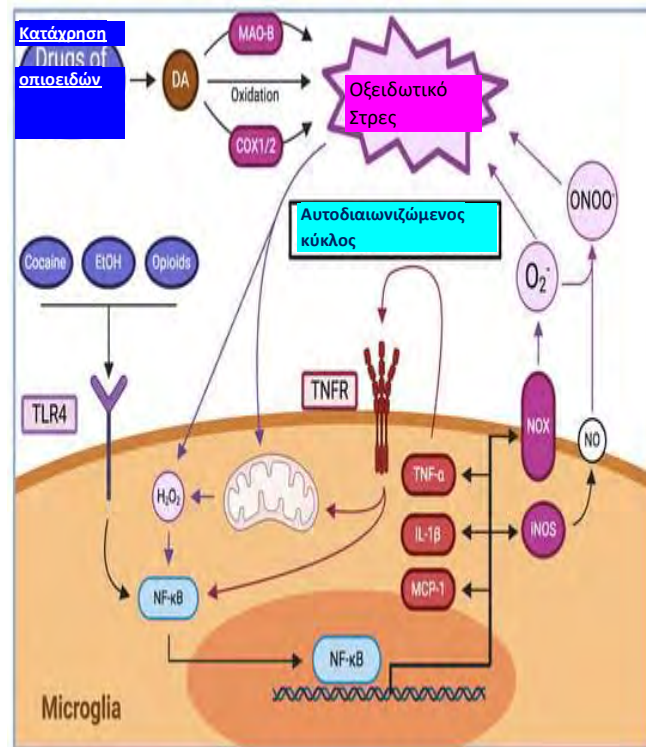
Στον σακχαρώδη διαβήτη (οι κύριες βασικές μορφές του είναι ο τύπου 1 και 2) επικρατεί ένας μεγάλος αριθμός, ελευθέρων ριζών, καθώς υπάρχει υψηλή παραγωγή αυτών, στην ασθένεια και ταυτόχρονα ελαττωμένη αντιοξειδωτική δράση, που οδηγεί σε αγγειακές (Εικ. 7) επιπλοκές. Ωστόσο, δεν είναι πλήρως αποδεδειγμένο και κατανοητό ο τρόπος και συνεπώς ο μηχανισμός, μέσω του οποίου το οξειδωτικό στρες οδηγεί στην δημιουργία αυτών των επιπλοκών. Πιο συγκεκριμένα στον διαβήτη τύπου 2 προωθεί την ανάπτυξη τις προθρομβωτικών αντιδράσεων, έχοντας ως αποτέλεσμα τις καρδιοαναπνευστικές διαταραχές. Οι επιπτώσεις του διαβήτη μπορούν να κριθούν επιδράσεις οξειδωτικής βλάβης των ιστών της χρόνιας υπεργλυκαιμίας. Καθώς η αντιοξειδωτική δράση των κυττάρων μειώνεται, υπάρχουν αυξημένα επίπεδα γλυκόζης στο εσωτερικό τους. Οι ROS επάγουν, με αυτόν έτσι, την ενεργοποίηση τεσσάρων σημαντικών μοριακών οδών που κατέχουν ρόλο στον οξειδωτικό ιστό που οφείλεται από την υπεργλυκαιμία: ενεργοποίηση της πρωτεϊνικής κινάσης C (PKC), αυξημένη ροή της οδού εξοζαμίνης, αυξημένα AGEs και αυξημένη ροή μονοπατιού πολυόλης (Liguori et al. 2018).



Εικόνα 7 - Συσχέτιση του Σακχαρώδη Διαβήτη με το Οξειδωτικό Στρες (Cilensek et al.2016)

Οξειδωτικό Στρες και Εξάρτηση από Οπιοειδή

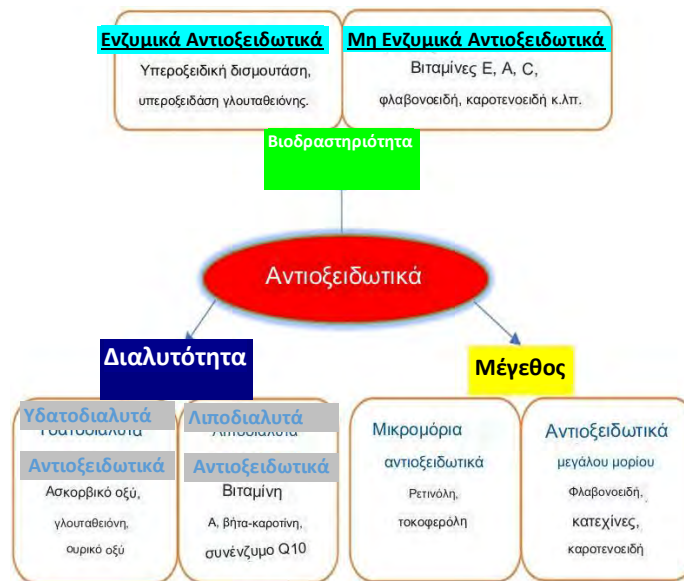
Οι καταχρήσεις οπιοειδών αυξάνουν τα επίπεδα του οξειδωτικού στρες στον εγκέφαλο και ενεργοποιούν έναν αυτοδιαϊωνιζόμενο κύκλο που διατηρεί τη νευροφλεγμονή (Εικ. 8). Ακόμη προάγουν την απελευθέρωση ντοπαμίνης, η οποία είτε οξειδώνεται γρήγορα και αυθόρμητα, είτε μεταβολίζεται μέσω της μονοαμινοξειδάσης Β (MAO-B) και της κυκλοοξυγενάσης 1/2 (COX1/2), δημιουργώντας ιόντα υπεροξειδίου και υπεροξείδιο του υδρογόνου, προκαλώντας έτσι οξειδωτικό στρες. Το οξειδωτικό στρες προάγει επίσης την πυρηνική μετατόπιση και την ενεργοποίηση του NF-κΒ στα μικρογλοιακά κύτταρα. Η κοκαΐνη, η αιθανόλη και τα οπιοειδή προάγουν την ενεργοποίηση του υποδοχέα τύπου Toll 4 (TLR4), ο οποίος ενεργοποιεί τον μικρογλοιακό NF-κΒ. Έτσι, το οξειδωτικό στρες και η αύξηση των προφλεγμονωδών κυτοκινών προάγουν την ενεργοποίηση μικρογλοιακών και αστροκυττάρων μέσω της ενεργοποίησης του NF-κΒ άμεσα ή μέσω πρόσθετης μιτοχονδριακής βλάβης, η οποία διαιωνίζει περαιτέρω τον κύκλο του οξειδωτικού στρες και της φλεγμονής του εγκεφάλου (Berríos-Cárcamo et al. 2020).



Εικόνα 8 - Απεικόνιση του Οξειδωτικού Στρες του Εγκεφάλου από την κατάχρηση οπιοειδών (Berrios-Carcamo et al.2020).

1.3 Αντιοξειδωτικά

Αντιοξειδωτικό καλείται οποιαδήποτε ουσία που επιβραδύνει, αποτρέπει ή αφαιρεί την οξειδωτική βλάβη σε ένα μόριο στόχο. Ωστόσο, πολλές έρευνες αναφέρουν ότι η λήψη αντιοξειδωτικών, ειδικά σε μεγάλο ποσοστό, μπορεί να οδηγήσει σε τοξικότητα λόγω των προοξειδωτικών τους ενεργειών (Saqib Ali et al 2020). Με βάση τη δράση τους, τα αντιοξειδωτικά ταξινομούνται σε ενζυμικά και μη ενζυμικά αντιοξειδωτικά-μεταβολίτες (Εικ.9). Ενώ τα ενζυμικά αντιοξειδωτικά λειτουργούν μετατρέποντας οξειδωμένα μεταβολικά προϊόντα σε μια διαδικασία πολλαπλών σταδίων σε υπεροξείδιο του υδρογόνου και μετά σε νερό χρησιμοποιώντας συμπαραγόντες όπως σίδηρος, ψευδάργυρος, χαλκός και μαγγάνιο, τα μη ενζυμικά αντιοξειδωτικά παρεμποδίζουν και τερματίζουν τις αλυσιδωτές αντιδράσεις ελεύθερων ριζών. Παραδείγματα φυσικών μη ενζυμικών αντιοξειδωτικών είναι η βιταμίνη E, A, C, τα φλαβονοειδή, τα καροτενοειδή και η γλουταθειόνη (Moussa et al. 2019). Παραδείγματα ενζυμικών αντιοξειδωτικών αποτελούν η δισμουτάση του σουπεροξειδίου, η καταλάση, καθώς και η υπεροξειδάση και η αναγωγάση της γλουταθειόνης (Lobo et al 2010).



Εικόνα 9 - Κατηγοριοποίηση των Αντιοξειδωτικών (Okeahunwa Anoka et al. 2022)

1.3.1 Ενζυμικά Αντιοξειδωτικά

Δισμουτάση του Σουπεροξειδίου (SOD)

Η δισμουτάση του σουπεροξειδίου (superoxide dismutase, SOD) είναι ένζυμο αποτοξίνωσης. Είναι ένα σημαντικό ενδογενές αντιοξειδωτικό ένζυμο που δρα ως συστατικό του αμυντικού συστήματος πρώτης γραμμής έναντι των ROS. Καταλύει του ανιόντους σουπεροξειδίου ($O_2^{\cdot-}$) μέσω της αναγωγής και τον σχηματισμό H_2O_2 (Ighodaro et al 2018).

Καταλάση (CAT)

Η καταλάση (catalase, CAT) είναι ένα κοινό ένζυμο που βρίσκεται σχεδόν σε όλους τους ζωντανούς οργανισμούς, οι οποίοι εκτίθενται στο οξυγόνο, όπου λειτουργεί για να καταλύει την απομάκρυνση του H_2O_2 σε νερό και οξυγόνο. Το H_2O_2 αποτελεί ένα επιβλαβές υποπροϊόν πολλών φυσιολογικών μεταβολικών διεργασιών. Συνεπώς, για να αποφευχθεί βλάβη, πρέπει να μετατραπεί γρήγορα σε άλλες, λιγότερο επικίνδυνες ουσίες. Αυτή είναι και η διαδικασία που πραγματοποιεί η καταλάση. Βρίσκεται στα υπεροξειδισώματα, κυτταρικά οργανίδια που περιβάλλονται από απλή μεμβράνη και παράγουν H_2O_2 μέσω της δράσης ενζύμων που περιέχουν (π.χ. οξειδάση του ουρικού οξέος και φλαβοπρωτεϊνικές αφυδρογονάσες που συμμετέχουν στη β-οξείδωση των λιπαρών οξέων) (Lobo et al 2010).

Υπεροξειδάση της Γλουταθειόνης (GPx)

Η υπεροξειδάση της γλουταθειόνης (glutathione peroxidase, GPx) είναι ένζυμο που καταλύει την αποικοδόμηση του H_2O_2 σε νερό και οξυγόνο με σύγχρονη μετατροπή της GSH στην οξειδωμένη της μορφή (GSSG). Το ένζυμο αυτό είναι απόλυτα εξειδικευμένο όσον αφορά τον δότη των ηλεκτρονίων (GSH). Για να δράσει, δηλαδή, απαιτείται η οξείδωση της GSH σε GSSG. Σε αντίθεση με την CAT, η οποία ανάγει μόνο το H_2O_2 εξειδικευμένα, η GPx μπορεί και ανάγει έναν μεγάλο αριθμό υπεροξειδίων (ROOH). Έτσι, οργανικά υπεροξείδια, υπεροξείδια λιπαρών οξέων και υπεροξείδια της χοληστερόλης είναι υποστρώματα της GPx. Τα ROOH ανάγονται στις αντίστοιχες αλκοόλες (ROH) (Ighodaro et al 2018).

Αναγωγή της Γλουταθειόνης (glutathione reductase, GR)

Η αναγωγή της γλουταθειόνης (GR) είναι υπεύθυνη για την μετατροπή της GSSG στην βιολογικά ενεργή GSH. Στη ανηγμένη της μορφή, η γλουταθειόνη κατέχει κύριο ρόλο στον έλεγχο των κυττάρων των ROS (Cuto et al 2016). Η GR πραγματοποιεί αυτή την αντίδραση χρησιμοποιώντας NADPH ως τον αναγωγικό συμπάραγοντα, και έτσι διατηρεί ένα σταθερό επίπεδο GSH στο κύτταρο. Η GR έχει βασικό ρόλο για την ισορροπία του λόγου GSH/GSSG στα φυσιολογικά επίπεδα, δηλαδή σε τιμή 50-400. Η ελάττωση αυτής της τιμής κάτω από ένα όριο έχει ως συνέπεια δυσμενείς καταστάσεις σε κύριες λειτουργίες του κυττάρου, για παράδειγμα την πρωτεϊνσύνθεση και την έκφραση γονιδίων. Ακόμη, η GR είναι ένας μηχανισμός αναγωγής της GSSG, η οποία παράγεται από τη δράση της GPx (Pannala et al 2013).

1.3.2 Μη Ενζυμικοί Αντιοξειδωτικοί Μεταβολίτες

Γλουταθειόνη

Η γλουταθειόνη (GSH) υπάρχει σε όλα τα φυτικά και ζωικά κύτταρα και είναι ένα τριπεπτίδιο που αποτελείται από τα αμινοξέα γλυκίνη, κυστεΐνη και γλουταμινικό οξύ. Συντίθεται κυρίως στο ήπαρ και υπάρχει σε διάφορες οξειδοαναγωγικές μορφές, μεταξύ των οποίων η βιολογικά ενεργή είναι η ανηγμένη μορφή της. Η δραστική της ομάδα είναι η σουλφυδρυλική ομάδα (-SH) της κυστεΐνης. Ως αντιοξειδωτικό, η GSH μπορεί να αντιδράσει με μία ελεύθερη ρίζα, όπως η $OH^\bullet$, να την ανάγει και να μετατραπεί στη θειωλική ρίζα. Οι θειωλικές ρίζες έχουν την δυνατότητα της μεταξύ τους αντίδρασης έχοντας ως προϊόν την GSSG. Η GSH συμμετέχει στην αποτοξίνωση του ανθρώπινου οργανισμού από ξеноβιοτικά καθώς συζευγνύεται με τα ίδια μέσω μίας αντίδρασης που πραγματοποιείται από το ένζυμο τρανσφεράση της γλουταθειόνης (glutathione S-transferase, GST). Ακόμη αναγεννά άλλα οξειδωμένα αντιοξειδωτικά όπως η βιταμίνη C και η βιταμίνη E. (Ighodaro et al 2018).

Βιταμίνη E – α-Τοκοφερόλη

Η βιταμίνη E αποτελεί μία ομάδα λιποδιαλυτών ενώσεων με αντιοξειδωτική δράση. Περιλαμβάνει τέσσερις τοκοφερόλες και τέσσερις τοκοτριενόλες που όλες μαζί ονομάζονται τοκοχρωμανόλες. Η α-τοκοφερόλη αναφέρεται κυρίως ως συνώνυμο του όρου βιταμίνη-E. Η βιταμίνη E αναστέλλει τη λιπιδική υπεροξείδωση των λιποπρωτεϊνών χαμηλής πυκνότητας (LDL) και των μεμβρανών των κυττάρων. Αυτό συμβαίνει μέσω της ικανότητάς της να ανάγει τις λιποϋπεροξειδικές ρίζες (LOO[•]) πριν αυτές μπορέσουν να πραγματοποιήσουν την αντίδραση με ακόρεστα λιπίδια. Η βιταμίνη E μετατρέπεται σε ελεύθερη ρίζα, η οποία μπορεί να αντιδράσει με άλλη LOO[•] και να τερματίσει τον καταρράκτη αντιδράσεων οξείδωσης λιπιδίων. Η ρίζα α-τοκοφερόλης μπορεί να αναχθεί στην αρχική ενεργή μορφή α-τοκοφερόλης με ασκορβικό οξύ ή συνένζυμο Q10 (Ighodaro et al 2018).

Βιταμίνη C-Ασκορβικό Οξύ

Η βιταμίνη C (ασκορβικό οξύ) βιοσυντίθεται από όλα σχεδόν τα ζώα αλλά ο άνθρωπος αποτελεί μία αξιοσημείωτη εξαίρεση. Κατά συνέπεια, αποτελεί ένα απαραίτητο θρεπτικό συστατικό το οποίου η διατροφική πρόσληψη κρίνεται αναγκαία. Η κύρια λειτουργία της βιταμίνης C ως αντιοξειδωτικού είναι η αναγέννηση της βιταμίνης E από την οξειδωμένη μορφή της πίσω στην ενεργό της κατάσταση, μειώνοντας τις ρίζες της βιταμίνης E που σχηματίζονται όταν αυτή εξουδετερώνει τις ρίζες οξυγόνου. Η ανακύκλωση της βιταμίνης E πραγματοποιείται σε κυτταρικές μεμβράνες σε συνδυασμό με την GSH ή άλλα αναγωγικά. Μέσα στο κύτταρο βρίσκεται συνήθως με τη μορφή ασκορβικού ιόντος και αποτελεί έναν σημαντικό και αναγκαίο συμπαράγοντα σε υδροξυλάσες, όπως αυτές της προλίνης και της λυσίνης που συμμετέχουν σε διαδικασίες όπως είναι η σύνθεση του κολλαγόνου. Ακόμη, κατέχουν σημαντικό ρόλο στην ισορροπία των ιόντων σιδήρου στο ενεργό κέντρο των ενζύμων στην ανηγμένη μορφή τους μορφή (Fe²⁺) και έτσι στη διατήρηση των ορθών λειτουργιών αυτών των ενζύμων(Ighodaro et al 2018).

Καροτενοειδή

Τα καροτενοειδή αποτελούν μία ομάδα φυσικών χρωστικών που περιέχουν πάνω από 1000 γνωστές ενώσεις, οι οποίες οφείλονται για το χρώμα (πράσινο, κίτρινο, πορτοκαλί) πολλών λαχανικών και φρούτων (κολοκύθα, καρότο, ντομάτες, καλαμπόκι). Πολλά καροτενοειδή είναι πρόδρομα μόρια της βιταμίνης A (ρετινόλη) κι έτσι αποτελούν μία από τις κυριότερες διατροφικές πηγές της. Το β-καροτένιο (ανήκει στα καροτένια) θεωρείται το κύριο και

μεγαλύτερης σημασίας για τον ανθρώπινο οργανισμό, καθώς μετατρέπεται στα κύτταρα του επιθηλίου του εντέρου αρχικά σε ρετινάλη μέσω οξειδωτικής διάσπασης και τελικά σε ρετινόλη (βιταμίνη Α). Τα καροτενοειδή απενεργοποιούν το μονήρες οξυγόνο ($^1\text{O}_2$) που παράγεται όταν το O_2 ενεργοποιείται από το φως. Έχουν την δυνατότητα αντίδρασης με υπεροξειδικές ρίζες ($\text{ROO}^\bullet$), αναπτύσσοντας σύμπλοκα και εμποδίζοντας έτσι τις αλυσιδωτές οξειδωτικές αντιδράσεις. Επιπλέον, οι ρίζες των καροτενοειδών (Car^{*+}) που δημιουργούνται όταν αυτά λειτουργούν ως δότες ηλεκτρονίων μπορούν είτε να απενεργοποιηθούν με αντιδράσεις ανακατανομής των ηλεκτρονίων είτε να ανακυκλωθούν μέσω αντιοξειδωτικών, όπως το ασκορβικό οξύ (Ighodaro et al 2018).

1.4 Οπιοειδή

Τα οπιοειδή είναι μία μεγάλη κατηγορία φαρμάκων που σχετίζονται στη δομή με τα φυσικά φυτικά αλκαλοειδή που βρίσκονται στο όπιο και προέρχονται από τη ρητίνη της παπαρούνας οπίου (*Papaver somniferum*) (Εικ.10). Τα φυσικά αλκαλοειδή αναφέρονται, επίσης, ως οπιούχα και περιλαμβάνουν τη μορφίνη και την κωδεΐνη. Στα συνθετικά παράγωγα περιλαμβάνονται η ηρωίνη, η φεντανύλη, η υδρομορφίνη, η μεθαδόνη, η βουπρενορφίνη και άλλα. Τα οπιοειδή είναι εξαιρετικά ισχυρά και αποτελεσματικά αναλγητικά, αλλά τα περισσότερα έχουν μεγάλη πιθανότητα να προκαλέσουν εξάρτηση λόγω κατάχρησης. Τα οπιοειδή δρουν μέσω της πρόσδεσής τους σε συγκεκριμένους υποδοχείς της κυτταρικής επιφάνειας, οι οποίοι ονομάζονται μ [μυ], κ [κάπα] και δ [δέλτα]. Αυτοί οι υποδοχείς βρίσκονται κυρίως στο κεντρικό νευρικό σύστημα, τον εγκέφαλο και τη σπονδυλική στήλη, αλλά υπάρχουν επίσης σε μονοπύρηνα κύτταρα αγγείων, καρδιακών, πνευμόνων, εντέρων ακόμη και περιφερικού αίματος. Η εμπλοκή των υποδοχέων οπιούχων παράγει μια σειρά από ενδοκυτταρικά σήματα, συμπεριλαμβανομένων των διαύλων ασβεστίου, των αυξημένων ρευμάτων καλίου και της ενεργοποίησης της PKC. Η κύρια επίπτωση αυτών των οδών είναι η μείωση της κυτταρικής διεγερσιμότητας και η νευροδιαβίβαση (LiverTox 2020).

Τα οπιοειδή έχουν ποικίλα κλινικά αποτελέσματα, αλλά είναι κυρίως γνωστά και χρησιμοποιούνται για τα βαθιά αναλγητικά τους αποτελέσματα. Άλλες επιπτώσεις που συχνά έχουν σχέση με την αναισθησία από οπιούχα περιλαμβάνουν ευδιαθεσία, αλλαγές στη συμπεριφορά, τάση για ύπνο και πνευματική αδιαφάνεια. Η απώλεια και η έλλειψη συναίσθησης είναι τα κύρια χαρακτηριστικά γνωρίσματα της αναισθησίας που προκαλείται από τη χρήση οπιοειδών. Το αίσθημα πόνου που ακολουθεί παρουσιάζεται μειούμενο, και έτσι περισσότερο αποδεκτό. Έτσι, τα οπιοειδή δεν προσφέρουν μία ουσιαστική θεραπεία του αιτίου αλλά το επιβραδύνουν και απαλύνουν. Άλλες επιδράσεις των ουσιών αυτών είναι ελαττωμένη

γαστρεντερική κινητικότητα, η αίσθηση προς ζαλάδα, και οι ενοχλήσεις στο έντερο. Τέλος, έχουν άμεσες καρδιαγγειακές επιδράσεις, μειώνοντας την αρτηριακή πίεση, προκαλώντας αγγειοδιαστολή και μείωση του καρδιακού έργου (LiverTox 2020).



Εικόνα 10 - Φυτό *Papaver Somniferum*, Παπαρούνα Οπίου (Samir K Ballas)

Εξάρτηση από Οπιοειδή

Διαταραχή χρήσης οπιοειδών καλείται η χρόνια χρήση οπιοειδών που προκαλεί κλινικά σημαντική δυσφορία ή βλάβη. Οι διαταραχές χρήσης οπιοειδών επηρεάζουν πάνω από 16 εκατομμύρια ανθρώπους παγκοσμίως και υπάρχουν πάνω από 120.000 θάνατοι παγκοσμίως ετησίως που αποδίδονται στα οπιοειδή (Chang et al 2018). Η διαταραχή της χρήσης οπιοειδών συνίσταται σε μία υπερβολική επιθυμία για χρήση τους, την αυξημένη ανοχή καθώς και την εμφάνιση του συνδρόμου στέρησης όταν διακόπτονται. Ακόμη, περιλαμβάνει την εξάρτηση και τον εθισμό, με τον εθισμό να αντιπροσωπεύει την πιο σοβαρή μορφή της διαταραχής (Vallersnes et al 2019). Η νόσος αντιμετωπίζεται με θεραπεία υποκατάστασης οπιοειδών χρησιμοποιώντας βουπρενορφίνη ή μεθαδόνη, τα οποία μειώνουν τον κίνδυνο νοσηρότητας και θνησιμότητας. Η μη φαρμακολογική συμπεριφορική θεραπεία, όπως προγράμματα δώδεκα βημάτων, η ατομική και ομαδική θεραπεία υποστήριξης από ομότιμους είναι, επίσης, ευεργετική. Τέλος, η διαταραχή της χρήσης οπιοειδών συνήθως περιλαμβάνει περιόδους έξαρσης και ύφεσης, αλλά η ευπάθεια στην υποτροπή δεν φαίνεται να εξαφανίζεται. (Dydyk et al 2022).

Εθισμός στα οπιοειδή και η επιθυμία για αυτά (craving)

Ο εθισμός στα οπιοειδή είναι μια χρόνια ασθένεια που περιλαμβάνει μεγάλο αριθμό κοινωνικών, οικονομικών και ιατρικών ζητημάτων που μπορεί να επιμείνουν ακόμη και χρόνια

μετά την αποχή. Ο εθισμός μπορεί να θεωρηθεί ότι αποτελείται από τρία στάδια: οξεία ενίσχυση/χρήση, κλιμάκωση/εξάρτηση και απόσυρση/επώαση/υποτροπή. Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι τα στάδια του εθισμού αλληλεπιδρούν μεταξύ τους και καταλήγουν σε επίμονες συμπεριφορές που σχετίζονται με την τοξικομανία (Feltenstein et al 2021). Η επιθυμία για χρήση έχει θεωρηθεί ένα από τα βασικά χαρακτηριστικά του εθισμού. Μπορεί να οριστεί ως η παρόρμηση ή η συνειδητή επιθυμία για χρήση ενός φαρμάκου που προκαλείται από το ίδιο το φάρμακο, ενδείξεις που σχετίζονται με τα ναρκωτικά ή στρεσογόνους παράγοντες. Συνεπώς, η επιθυμία αυτή παίζει σημαντικό ρόλο στην υποτροπή, ακόμη και μετά από παρατεταμένες περιόδους αποχής, καθώς και στη διατήρηση της αναζήτησης ναρκωτικών ουσιών σε μη απέχοντες τοξικομανείς (Moreno-Rius et al 2017).

1.4.1 Μεθαδόνη

Η μεθαδόνη είναι ένα οπιοειδές, όπως η ηρωίνη ή το όπιο. Η θεραπεία υποκατάστασης με μεθαδόνη χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της εξάρτησης από οπιοειδή από τη δεκαετία του 1950. Ο εξαρτημένος από οπιοειδή ασθενής λαμβάνει μια ημερήσια δόση μεθαδόνης ως υγρό ή χάπι. Αυτό μειώνει τα συμπτώματα στέρησης και την επιθυμία τους για λήψη οπιοειδών (π.χ. ηρωίνης). Αν και η μεθαδόνη είναι εθιστική, η λήψη της δεν είναι παρόμοια με την εξάρτηση από παράνομα οπιοειδή όπως η ηρωίνη, καθώς είναι ασφαλέστερο προϊόν για τον ασθενή. Τέλος, η μεθαδόνη έχει συμπεριληφθεί στον Κατάλογο Βασικών Φαρμάκων του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας. Αυτό υπογραμμίζει τη σημασία του φαρμάκου ως θεραπεία για την εξάρτηση από τα οπιοειδή (WHO 2009).

Η μεθαδόνη είναι ένα συνθετικό φάρμακο και αγωνιστής οπιοειδών. Πιο συγκεκριμένα, αποτελεί ένα συνθετικό οπιοειδές και πλήρη αγωνιστή του υποδοχέα μ των οπιοειδών και επάγει άλλους υποδοχείς οπιοειδών. Στην εικόνα 11 φαίνεται η στερεοχημική απεικόνιση των χημικών δομών της μεθαδόνης. Οι μ υποδοχείς των οπιοειδών, που βρίσκονται στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (ΚΝΣ), όπως το εγκεφαλικός στέλεχος, και μέρη της γαστρεντερικής οδού, δρουν για να ρυθμίσουν διάφορες νευροχημικές δραστηριότητες που εμπλέκονται στην αναλγησία, την ευφορία και την καταστολή. Η ενεργοποίηση των μ-υποδοχέων από τη μεθαδόνη ενεργοποιεί τις ίδιες οδούς. Επάγει επιδράσεις μέσω της σηματοδότησης της πρωτεΐνης G, συμπεριλαμβανομένης της αναστολής της νευρωνικής μετάδοσης των προσαγωγών πόνου από το νωτιαίο μυελό, παράγοντας αναλγητικά αποτελέσματα και ανακύκλωση των υποδοχέων, συμβάλλοντας σε λιγότερη ανοχή στα οπιοειδή στους ασθενείς. Η μεθαδόνη είναι επίσης ένας μη ανταγωνιστικός ανταγωνιστής (non-competitive antagonist) του υποδοχέα N-methyl-d-aspartate (NMDA), προσθέτοντας πιθανώς περαιτέρω στα οφέλη

της για τον νευροπαθητικό πόνο. (Durrani et al 2022). Οι υποδοχείς NMDA (NMDARs) είναι κανάλια κατιόντων με πύλη γλουταμικού με υψηλή διαπερατότητα ασβεστίου που κατέχουν σημαντικό ρόλο σε πολλές πτυχές της βιολογίας των ανώτερων οργανισμών. Είναι ζωτικής σημασίας για την ανάπτυξη του ΚΝΣ, τη δημιουργία ρυθμών για την αναπνοή και την κίνηση, και τις διαδικασίες που διέπουν τη μάθηση, τη μνήμη και τη νευροπλαστικότητα. Κατά συνέπεια, μη φυσιολογικά επίπεδα έκφρασης και αλλοιωμένη λειτουργία NMDAR έχουν εμπλακεί σε πολυάριθμες νευρολογικές διαταραχές και παθολογικές καταστάσεις. Η υπολειτουργία του NMDAR μπορεί να οδηγήσει σε γνωστικά ελαττώματα, ενώ η υπερδιέγερση προκαλεί διεγερτική τοξικότητα και επακόλουθο νευροεκφυλισμό. Επομένως, οι NMDARs είναι σημαντικοί θεραπευτικοί στόχοι για πολλές διαταραχές του ΚΝΣ (Blanke et al 2009).



Εικόνα 11 - Στερεοχημική Απεικόνιση της Μεθαδόνης (LiverTox, 2012)

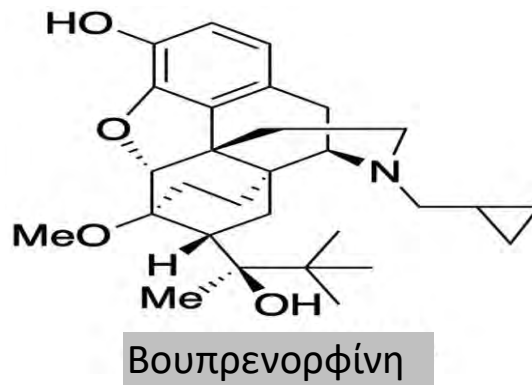
Αρνητικές Επιδράσεις της Μεθαδόνης

Όπως και με άλλα φάρμακα οπιοειδών, οι γενικές ανεπιθύμητες ενέργειες της μεθαδόνης σχετίζονται με την υπερβολική δραστηριότητα των υποδοχέων οπιοειδών, συμπεριλαμβανομένης, ενδεικτικά, εφίδρωσης, κνησμού, ναυτίας, ξηροστομίας, δυσκοιλιότητας, καταστολής, λήθαργου και αναπνευστικής καταστολής (Toombs et al 2005).

1.4.2 Βουπρενορφίνη

Η βουπρενορφίνη είναι ένα συνθετικό οπιοειδές, το οποίο συμβάλλει στην αντιμετώπιση του πόνου και του εθισμού στα οπιοειδή. Αναπτύχθηκε στα τέλη της δεκαετίας του 1960. Είναι ένα συνθετικό ανάλογο της θηβαΐνης, μιας αλκαλοειδούς ένωσης που προέρχεται από το άνθος της παπαρούνας. Στην εικόνα 12 φαίνεται η στερεοχημική απεικόνιση των χημικών δομών της βουπρενορφίνης. Είναι ένα φάρμακο σχήματος III, που σημαίνει ότι έχει κάποια πιθανότητα για μέτρια ή χαμηλή σωματική εξάρτηση ή υψηλή ψυχολογική εξάρτηση. Η βουπρενορφίνη είναι εγκεκριμένη από τον Αμερικανικό Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων (U.S. Food and

Drug Administration, FDA) για οξύ πόνο, χρόνιο πόνο και εξάρτηση από οπιοειδή. Είναι ένας παράγοντας που χρησιμοποιείται στη θεραπεία υποκατάστασης αγωνιστών, η οποία είναι μια διαδικασία για τη θεραπεία του εθισμού με τη χρήση μιας ουσίας (όπως βουπρενορφίνη ή μεθαδόνη) για υποκατάσταση ενός ισχυρότερου οπιοειδούς πλήρους αγωνιστή (όπως η ηρωίνη) (Kumar et al 2022).



Εικόνα 12 - Στερεοχημική Απεικόνιση των Χημικών Δομών της Βουπρενορφίνης (Cyzer and Wenthur, 2020)

Αρνητικές επιδράσεις της Βουπρενορφίνης

Η βουπρενορφίνη ασκεί ορισμένες αντιχολινεργικές επιδράσεις και μπορεί να προκαλέσει καταστολή του κεντρικού νευρικού συστήματος, υπόταση, χαμηλότερο ουδό επιληπτικών κρίσεων. Άλλες παρενέργειες της βουπρενορφίνης περιλαμβάνουν ναυτία, έμετο, υπνηλία, ζάλη, πονοκέφαλο, απώλεια μνήμης, εφίδρωση, ξηροστομία, σεξουαλικές παρενέργειες και κατακράτηση ούρων (Kumar et al 2022).

Πώς επηρεάζονται η ποιότητα ζωής και της διάθεσης με τη χρήση οπιοειδών

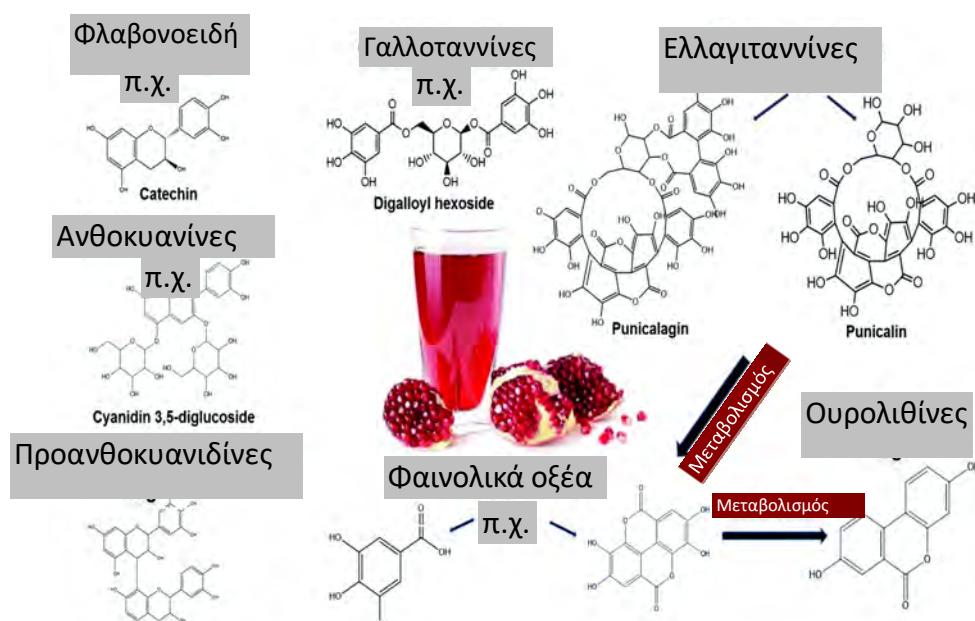
Τα οπιοειδή έχουν σημαντικές επιδράσεις στο ενδοκρινικό, ανοσοποιητικό, καρδιαγγειακό, αναπνευστικό, γαστρεντερικό και νευρικό σύστημα του ανθρώπου. Αυξάνουν τον κίνδυνο καταγμάτων, λοιμώξεων, καρδιαγγειακών επιπλοκών (συμπεριλαμβανομένου του εμφράγματος του μυοκαρδίου). Αυξάνουν, επίσης, τον κίνδυνο εμφάνισης διαταραχών ύπνου και αναπνευστικών διαταραχών σε αυτόν, ενώ συμβάλλουν στη δυσλειτουργία του εντέρου. Επιπλέον, η υπερβολική δόση μπορεί να οδηγήσει στον θάνατο. Τα αποτελέσματα ορισμένων μελετών έχουν δείξει ότι τα οπιοειδή ενδέχεται να επηρεάσουν την ανάπτυξη καρκίνου (Kotlińska-Lemieszek et al 2022).

1.5 Ρόδι

Το ρόδι ή ροδιά (*Punica granatum* L.), που ανήκει στην οικογένεια των Punicaceae, είναι φυλλοβόλος θάμνος ή μικρό δέντρο με πολυετές υποκείμενο. Είναι ντόπιος καρπός των

Ιμαλαΐων στη βόρεια Ινδία. Αργότερα καλλιεργήθηκε ευρέως σε χώρες της Κεντρικής Ασίας, όπως το Ιράν, το Αφγανιστάν και η Γεωργία. Καλλιεργήθηκε για πρώτη φορά στην Ινδία ήδη από τον τέταρτο αιώνα. Έκτοτε έχει εισαχθεί στη Μιανμάρ, στις χώρες της Νοτιοανατολικής Ασίας, στην Κίνα και σε ορισμένες άλλες χώρες μέσω του εμπορίου, της πλοήγησης καθώς και της πολιτιστικής επικοινωνίας. Ως λειτουργική τροφή, το βρώσιμο μέρος του ροδιού είναι περίπου το 57%-85% του συνόλου του, μεταξύ των οποίων ο χυμός φρούτων αποτελεί το 36%-63%. Η γεύση του ροδιού χαρακτηρίζεται ως ξινή και γλυκιά ταυτόχρονα. Η σύγχρονη τεχνολογία καλλιέργειας έχει παίξει καθοριστικό ρόλο στη βελτίωση της γεύσης, με το ρόδι να περιέχει 17 είδη αμινοξέων και πολλά μέταλλα, ιδιαίτερα υψηλή περιεκτικότητα σε βιταμίνη C, ασβέστιο, σίδηρο και φώσφορο, καθώς και μικρή ποσότητα ρετινόλης, ριβοφλαβίνης, φερουλικού οξέος και άλλων φαινολικών ενώσεων που είναι πλούσιες σε θρεπτικά συστατικά και ευεργετικές για την ανθρώπινη υγεία (Shasha et al 2021).

Σε σύγκριση με άλλες καλλιέργειες φρούτων, όπως το πορτοκάλι (*Citrus sinensis*), το μήλο (*Malus domestica*), το σταφύλι (*Vitis vinifera*) και το ακτινίδιο (*Actinidia chinensis*), το ρόδι έχει υψηλότερα επίπεδα αντιοξειδωτικών (~11,33 mmol/100 g), τα οποία είναι δυνητικά ευεργετικά για την πρόληψη των καρδιαγγειακών παθήσεων, του διαβήτη και του καρκίνου του προστάτη. Επομένως, το ρόδι αναφέρεται ως «σούπερ φρούτο-super food» και οι φυτεμένες εκτάσεις και η παραγωγή του έχουν αυξηθεί σημαντικά την τελευταία δεκαετία (Yuan et al 2018). Πιο συγκεκριμένα, στην εικόνα 13 φαίνονται τα κύρια βιολογικά ενεργά συστατικά, οι μεταβολίτες στο εσωτερικό του ροδιού και ο συντακτικός τύπος τους καθώς και το πού εντοπίζονται (Εικ.14).



Εικόνα 13 - Κύρια ενεργά συστατικά του Ροδιού (Fahmy H. et al. 2020)



Εικόνα 14 - Εντοπισμός των Κύριων Ενεργών συστατικών στο ρόδι (Lavoro et al. 2021)

Αντιοξειδωτικοί μηχανισμοί: Η έντονη αντιοξειδωτική ικανότητα του ροδιού και του χυμού του (Pomegranate Juice-PJ) έχει αποδειχθεί από πολλές έρευνες. Στην αντιοξειδωτική του δράση συμβάλλουν κυρίως, οι τανίνες, τα φλαβονοειδή και τα φαινολικά οξέα, μέσω διαφόρων μεθόδων όπως είναι Αυτές οι ενώσεις δείχνουν την αντιοξειδωτική τους δράση με διάφορους τρόπους, συμπεριλαμβανομένης η δέσμευση και η καταστροφή των ελεύθερων ριζών, η χηλική δέσμευση μετάλλων, και τέλος η επίδραση των οδών σηματοδότησης των κυττάρων και της τροποποίησης της γονιδιακής έκφρασης. Ο χυμός ροδιού έχει ισχυρό δυναμικό σάρωσης ελεύθερων ριζών, το οποίο είναι ανώτερο από αυτό των απλών πολυφαινόλων από τον χυμό. Στα βιολογικά συστήματα, οι πολυφαινόλες από τον χυμό του ροδιού μπορούν να δωρίσουν Η σε λιπιδικά υπεροξειδία και έτσι αποσυνθέτουν τις συνεχόμενες αντιδράσεις ελεύθερων ριζών. Ακόμη, η πουνικαλαγίνη που αναφέρθηκε προηγουμένως, μπορεί να δωρίσει ένα ηλεκτρόνιο στο H_2O_2 και να το μετατρέψει σε H_2O , με αποτέλεσμα να εξουδετερώσει το H_2O_2 . Επιπλέον, η ικανότητα δότη ηλεκτρονίων του PJ επιβεβαιώθηκε καθώς μπορεί και να ανάγει τον Fe^{3+} σε Fe^{2+} κάτι που εξαρτάται από τον αριθμό των φαινολικών υδροξυλίων ανά μόριο, ο οποίος αυξάνεται με την αύξησή τους (Vučić, et al., 2019).

Ο ρόλος του ροδιού στη διαχείριση του εθισμού στα οπιοειδή

Η πιο άφθονη πολυφαινόλη στο ρόδι είναι η πουνικαλαγίνη, ένα oligομερές ελλαγιικού οξέος. Η κεντρική δραστηριότητα της πουνικαλαγίνης και του ελλαγιικού οξέος αποδεικνύεται από

διάφορες μελέτες αποτελεσματική ιδιαίτερα στην πρόληψη νευροεκφυλιστικών ασθενειών συμπεριλαμβανομένης της γήρανσης. Τα αποτελέσματα μίας *in vivo* έρευνας σε επίμυες έδειξαν ότι το ελλαγικό οξύ εμπόδισε την ανάπτυξη της ανοχής στην αναλγησία και την εξάρτηση που προκαλείται από τη μορφίνη. Επίσης, απέτρεψε το σύνδρομο στέρησης που προκαλείται από τη ναλοξόνη (έναν μη εκλεκτικό ανταγωνιστή οπιοειδών). Ακόμη, έχειδειχθεί ότι οι πολυφαινόλες του ροδιού έχουν αποτελεσματική δράση στη διαχείριση του οξειδωτικού στρες σε διάφορες ασθένειες. Τέλος, οι αντιοξειδωτικές πολυφαινόλες βελτιώνουν τη γνωστική λειτουργία, κάτι που θα ωφελούσε τη μειωμένη νοητική λειτουργία που είναι επακόλουθο της χρόνιας χρήσης οπιοειδών (Aliyu et al. 2018).

ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

2. ΣΚΟΠΟΣ

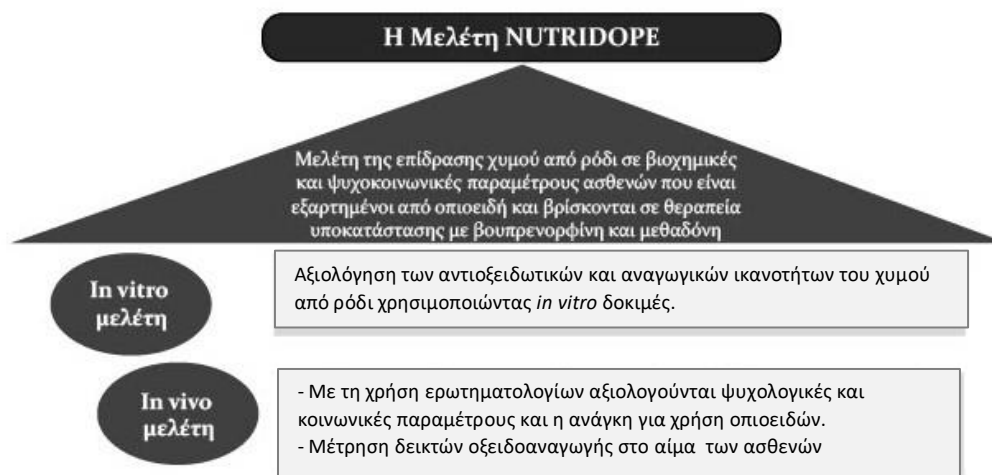
Η βουπρενορφίνη και η μεθαδόνη είναι οι δύο σημαντικές φαρμακευτικές ουσίες που λειτουργούν ως θεραπείες υποκατάστασης σε ασθενείς με εξάρτηση από οπιοειδή στις δομές του ΟΚΑΝΑ. Οι περιορισμένου αριθμού μελέτες που υπάρχουν στη βιβλιογραφία καταδεικνύουν ότι τα φάρμακα αυτά προκαλούν οξειδωτικό στρες, αλλά όχι στον βαθμό που αυτό προκαλείται από την ηρωίνη και τα άλλα οπιοειδή. Το οξειδωτικό στρες επηρεάζει διάφορους παράγοντες μεταξύ των οποίων, άμεσα ή έμμεσα, η διάθεση και η ποιότητα ζωής. Στηριζόμενοι σε αυτό, μία διατροφική παρέμβαση πλούσια σε αντιοξειδωτικά, όπως το ρόδι, θα μπορούσε να βελτιώσει τέτοιες παραμέτρους. Επομένως, σκοπός της παρούσης εργασίας, που αποτελεί μέρος μίας ευρύτερης ερευνητικής προσέγγισης, είναι να μελετηθεί η ενδεχόμενη θετική δράση της κατανάλωσης χυμού από ρόδι, στην ποιότητα ζωής και τη διάθεση ασθενών υπό φαρμακευτική αντιμετώπιση της εξάρτησης από οπιοειδή με βουπρενορφίνη και μεθαδόνη. Απώτερος στόχος της ευρύτερης ερευνητικής προσέγγισης είναι η προσθήκη μίας διατροφικής παρέμβασης στο καθημερινό πρόγραμμα των ασθενών ώστε, ταυτόχρονα με τη φαρμακευτική αγωγή, να βελτιωθούν διάφορες βιοχημικές και κλινικές παράμετροι και εν τέλει το επίπεδο ζωής τους.

3. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

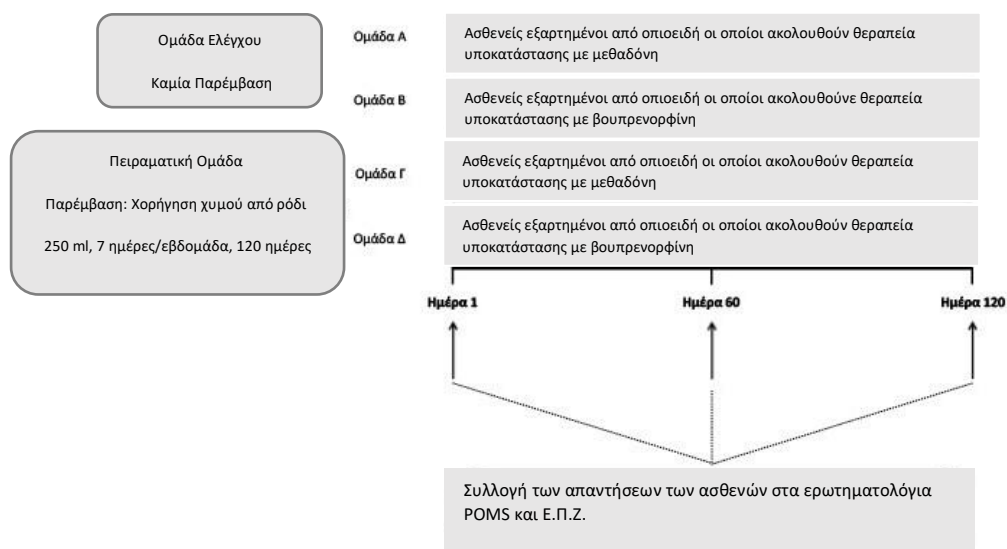
3.1 Σχεδιασμός και περιγραφή της μελέτης

Η παρούσα εργασία είναι μέρος μίας ευρύτερης ερευνητικής προσέγγισης, της μελέτης NUTRIDOPE (NUTRItion-driven Detoxification of OPioid addicted patiEnts). Η μελέτη αυτή έχει πάρει την έγκριση από το Συμβούλιο του Οργανισμού Κατά των Ναρκωτικών (ΟΚΑΝΑ,

Αθήνα, Ελλάδα) (αριθμός αναφοράς 44482-2/12/2020) και οι διεργασίες που πραγματοποιούνται συμφωνούν με τη Διακήρυξη του Ελσίνκι, όπως αναθεωρήθηκε το 2013. Πιο συγκεκριμένα, η μελέτη NUTRIDOPE αποτελεί μια τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις. Στην Εικόνα 15 φαίνεται η περιγραφή και το σκεπτικό της μελέτης. Στη συνέχεια η Εικόνα 16 συμβολίζει τον σχεδιασμό της παρούσης εργασίας. Με βάση αυτόν, οι συμμετέχοντες χωρίστηκαν με τυχαίο τρόπο, σε τέσσερις ομάδες ως εξής: Ομάδα Α: Ασθενείς εξαρτημένοι από οπιοειδή οι οποίοι βρίσκονται σε θεραπεία υποκατάστασης με βουπρενορφίνη στους οποίους δεν υπήρξε καμία παρέμβαση (n=8). Ομάδα Β: Ασθενείς εξαρτημένοι από οπιοειδή οι οποίοι βρίσκονται σε θεραπεία υποκατάστασης με μεθαδόνη στους οποίους δεν υπήρξε καμία παρέμβαση (n=10). Ομάδα Γ: Ασθενείς εξαρτημένοι από οπιοειδή οι οποίοι βρίσκονται σε θεραπεία υποκατάστασης με βουπρενορφίνη στους οποίους δόθηκε χυμός από ρόδι (n=19). Ομάδα Δ: Ασθενείς εξαρτημένοι από οπιοειδή οι οποίοι βρίσκονται σε θεραπεία υποκατάστασης με μεθαδόνη στους οποίους δόθηκε χυμός από ρόδι (n=21). Ο χυμός ροδιού, που αποτελεί την διατροφική παρέμβαση προς εξέταση, δόθηκε στους συμμετέχοντες της πειραματικής ομάδας. Οι συμμετέχοντες της ομάδας ελέγχου δεν κατανάλωναν κανένα παρόμοιο ρόφημα ως εικονικό φάρμακο/placebo λόγω των αντικειμενικών δυσκολιών στην δημιουργία ενός το οποίο θα είναι πανομοιότυπο και δεν θα μπορεί να διαχωριστεί από τον φρέσκο χυμό ροδιού. Η δοσολογία του χυμού η οποία χορηγήθηκε στους ασθενείς είναι η εξής : 250 ml/ημέρα, επτά ημέρες/εβδομάδα, για τέσσερις μήνες. Με βάση τη διαθέσιμη βιβλιογραφία, η χρήση χυμού ροδιού σε αυτή τη δόση, έχει θετική επίδραση σε ασθενείς με βάρος πάνω από το φυσιολογικό, οι οποίοι ταυτόχρονα έχουν εμφανίσει ασθένειες όπως η δυσλιπιδαιμία (Kojadinovic et al.2021), ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 (Parsaeyan et al.2012) καθώς και αυτοί που κατέχουν κίνδυνο για την εμφάνιση στεφανιαίας νόσου (Davidson H. et al. 2009). Κατά τη διάρκεια του πειράματος, οι συμμετέχοντες κλήθηκαν να απαντήσουν σε δύο ερωτηματολόγια σε τρία χρονικά διαστήματα. Την ημέρα 1, την ημέρα 60 και την ημέρα 120, με σκοπό την αξιολόγηση της επίδρασης του χυμού ροδιού στη διάθεσή τους καθώς και στην ποιότητα της ζωής τους.



Εικόνα 15 - Περιγραφή της πειραματικής μελέτης NUTRIDOPE



Εικόνα 16 - Πειραματικός Σχεδιασμός της μελέτης

3.2 Εκτίμηση της Ποιότητας Ζωής και της Διάθεσης των ασθενών

Για την εκτίμηση της ποιότητας ζωής, χρησιμοποιήθηκε το ερωτηματολόγιο Nottingham Health Profile, το οποίο συμπληρώθηκε από τους ίδιους τους συμμετέχοντες. Το ερωτηματολόγιο αυτό είναι σταθμισμένο στην Ελληνική γλώσσα (Leventelis et al. 2020). Η διάθεση των ασθενών εκτιμήθηκε μέσω της συμπλήρωσης από τους ίδιους του, επίσης, σταθμισμένου στην Ελληνική γλώσσα ερωτηματολογίου Profile of Mood States (McNair et al. 1971). Τα ερωτηματολόγια παρουσιάζονται αναλυτικά στις Εικόνες 17 και 18 αντίστοιχα.

ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ ΖΩΗΣ (Ε.Π.Ζ.)**(NOTTINGHAM HEALTH PROFILE – N.H.P.)**

Σημειώστε εάν συμφωνείτε ή διαφωνείτε με κάθε μία από τις ακόλουθες προτάσεις, σημειώνοντας με (X) σε όποια θέση θεωρείτε ότι ανταποκρίνεται σε εσάς. **Παρακαλείστε στη συμπλήρωση όλων των προτάσεων.** Το ενδιαφέρον των ερευνητών εστιάζεται στο πώς έχει επηρεαστεί η ποιότητα ζωής σας σε σχέση με τη λήψη της χορηγούμενης φαρμακευτικής ουσίας και του χυμού ροδιού.

ΜΕΡΟΣ Ι**ΕΝΕΡΓΗΤΙΚΟΤΗΤΑ (ΕΝ)**

A/A	ΔΙΑΤΥΠΩΣΗ	ΝΑΙ	ΟΧΙ
1	Είμαι συνέχεια κουρασμένος/η		
2	Το κάθε τι που κάνω χρειάζεται ιδιαίτερη προσπάθεια		
3	Κουράζομαι εύκολα		

ΠΟΝΟΣ (P)

A/A	ΔΙΑΤΥΠΩΣΗ	ΝΑΙ	ΟΧΙ
1	Πονάω τη νύχτα		
2	Έχω αφόρητους πόνους		
3	Πονάω όταν αλλάζω στάση		
4	Πονάω όταν περπατάω		
5	Πονάω όταν στέκομαι όρθιος/α		
6	Πονάω συνέχεια		
7	Πονάω όταν ανεβοκατεβαίνω σκάλες		

ΣΥΝΑΙΣΘΗΜΑΤΙΚΗ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ (ΕΜ)

A/A	ΔΙΑΤΥΠΩΣΗ	ΝΑΙ	ΟΧΙ
1	Οι καταστάσεις και τα γεγονότα με καταβάλλουν		
2	Έχω ξεχάσει πως είναι να απολαμβάνω τη ζωή μου		
3	Τα νεύρα μου είναι πολύ τεντωμένα		
4	Οι μέρες μου μοιάζουν ατελείωτες		
5	Χάνω εύκολα τη ψυχραιμία μου αυτές τις ημέρες		
6	Αισθάνομαι ότι χάνω τον έλεγχο		
7	Οι έννοιες δε με αφήνουν να κοιμάμαι τη νύχτα		
8	Αισθάνομαι ότι η ζωή μου δεν έχει αξία		
9	Ξυπνώ με μελαγχολική διάθεση		

ΥΠΝΟΣ (SL)

A/A	ΔΙΑΤΥΠΩΣΗ	ΝΑΙ	ΟΧΙ
1	Παίρνω χάπια για να κοιμηθώ		
2	Ξυπνώ υπερβολικά νωρίς το πρωί		
3	Μένω ξύπνιος/α όλη τη νύχτα		
4	Δε με παίρνει εύκολα ο ύπνος		
5	Κάνω άσχημο ύπνο τη νύχτα		

ΚΟΙΝΩΝΙΚΗ ΑΠΟΜΟΝΩΣΗ (SI)

A/A	ΔΙΑΤΥΠΩΣΗ	ΝΑΙ	ΟΧΙ
1	Αισθάνομαι μοναξιά		
2	Δυσκολεύομαι να έρθω σε επαφή με άλλους ανθρώπους		
3	Αισθάνομαι ότι δεν υπάρχει κανείς που να νιώθω κοντά του		
4	Αισθάνομαι ότι είμαι βάρος στους άλλους		
5	Δυσκολεύομαι να τα πάω καλά με τους ανθρώπους		

ΣΩΜΑΤΙΚΗ ΜΕΤΑΚΙΝΗΣΗ (PM)

A/A	ΔΙΑΤΥΠΩΣΗ	ΝΑΙ	ΟΧΙ
1	Μπορώ να περπατάω μόνο μέσα στο σπίτι		
2	Μου είναι δύσκολο να σκύβω		
3	Δε μπορώ να περπατήσω		
4	Δυσκολεύομαι να ανέβω και να κατέβω τις σκάλες		
5	Δυσκολεύομαι να απλώσω τα χέρια μου για να φτάσω κάτι		
6	Δυσκολεύομαι να ντυθώ μόνος/η		
7	Δυσκολεύομαι να στέκομαι όρθιος/α για πολύ...		
8	Χρειάζομαι βοήθεια όταν περπατάω έξω από το σπίτι		

ΜΕΡΟΣ II

Η παρούσα κατάσταση της υγείας υπό τη χορήγηση της φαρμακευτικής ουσίας και του χυμού ροδιού επηρεάζει:

A/A	ΔΙΑΤΥΠΩΣΗ	ΝΑΙ	ΟΧΙ
1	Την εργασία; (π.χ. ανεργία)		
2	Το νοικοκυριό; (καθάρισμα, μαγείρεμα, ψώνια, φροντίδα σπιτιού)		
3	Την κοινωνική σας ζωή; (βόλτες, φιλικές συναντήσεις, κινηματογράφος, θέατρο κ.λπ.)		
4	Τη ζωή στο σπίτι σας; (επαφές/σχέσεις με άλλους ανθρώπους στο σπίτι)		
5	Τη σεξουαλική σας ζωή;		
6	Τα ενδιαφέροντα και τα χόμπι σας; (άθληση, διάβασμα, τηλεόραση, τέχνες, κατασκευές)		
7	Τις διακοπές σας; (καλοκαιρινές ή χειμερινές διακοπές, σαββατοκύριακα κ.λπ.)		

Εικόνα 17 - Ερωτηματολόγιο Ποιότητας Ζωής - Nottingham Health Profile

Η ΚΑΙΜΑΚΑ PROFILE OF MOOD STATES (POMS)

(McNair, Lorr, & Droppleman, 1971)

Στις παρακάτω ερωτήσεις-ψυχολογικές αντιδράσεις κυκλώστε, το πώς νιώθετε αυτή τη στιγμή. Σας παρακαλούμε να απαντήσετε με ειλικρίνεια σύμφωνα με το τι ισχύει για σας αυτή τη στιγμή. Δεν υπάρχει σωστή ή λάθος απάντηση.

Αυτή τη στιγμή αισθάνομαι:	0 Καθόλου	1 Λίγο	2 Μέτρια	3 Αρκετά	4 Πάρα πολύ
1. Σε ένταση	0	1	2	3	4
2. Θυμωμένος/η	0	1	2	3	4
3. Εξασθενημένος/η	0	1	2	3	4
4. Στενοχωρημένος/η	0	1	2	3	4
5. Με ζωντάνια	0	1	2	3	4
6. Σε σύγχυση	0	1	2	3	4
7. Εξαγριωμένος/η	0	1	2	3	4
8. Λυπημένος/η	0	1	2	3	4
9. Δραστήριος/α	0	1	2	3	4
10. Με τεντωμένα νεύρα	0	1	2	3	4
11. Γκρινιάρης/α	0	1	2	3	4
12. Μελαγχολικός/η	0	1	2	3	4
13. Ενεργητικός/η	0	1	2	3	4
14. Απελπισμένος/η	0	1	2	3	4
15. Ανήσυχος/η	0	1	2	3	4
16. Ταραγμένος/η	0	1	2	3	4
17. Αδύνατο να συγκεντρωθώ	0	1	2	3	4
18. Κουρασμένος/η	0	1	2	3	4
19. Ενοχλημένος/η	0	1	2	3	4
20. Αποθαρρυσμένος/η	0	1	2	3	4
21. Εκδικητικός/η	0	1	2	3	4
22. Νευρικός/η	0	1	2	3	4
23. Δυστυχισμένος/η	0	1	2	3	4
24. Ευδιάθετος/η	0	1	2	3	4
25. Οξύς στους χαρακτηρισμούς	0	1	2	3	4
26. Εξαντλημένος/η	0	1	2	3	4
27. Αγχωμένος/η	0	1	2	3	4
28. Αβοήθητος/η	0	1	2	3	4
29. Αποκαμωμένος/η	0	1	2	3	4
30. Σαστισμένος/η	0	1	2	3	4
31. Έξω φρενών	0	1	2	3	4
32. Γεμάτος ζωή	0	1	2	3	4
33. Χωρίς αξία	0	1	2	3	4
34. Ξεχασιάρης/α	0	1	2	3	4
35. Ακμαίος/α- σφριγηλός/η	0	1	2	3	4
36. Αβέβαιος/η για κάποια πράγματα	0	1	2	3	4
37. Εξουθενωμένος/η	0	1	2	3	4
38. Ξανανιωμένος/η	0	1	2	3	4
39. Σε κέφια	0	1	2	3	4
40. Σα να' χω ξεδώσει	0	1	2	3	4
41. Αναζωογονημένος/η	0	1	2	3	4
42. Σε ευεξία	0	1	2	3	4

Εικόνα 18 - Ερωτηματολόγιο Διάθεσης - Profile of Mood States

3.3 Προμήθεια του χυμού από ρόδι

Ο χυμός από ρόδι που χρησιμοποιήθηκε για το πείραμα είναι ένα 100% φυσικό προϊόν χωρίς συντηρητικά. Παραχωρήθηκε ευγενικά από την εταιρεία Rodi Hellas SA, Πέλλα, Ελλάδα. Το προϊόν είναι σύμφωνο με τα πιστοποιητικά διασφάλισης ποιότητας ISO 22000:2005, Global Gap, Grasp και Kosher.

3.4 Συμμετέχοντες

Οι ασθενείς που συμμετείχαν στην έρευνα είναι μέλη των θεραπευτικών μονάδων του OKANA. Τα κριτήρια με βάση τα οποία αυτοί εντάχθηκαν και αποκλείστηκαν απεικονίζονται στον παρακάτω Πίνακα (Πίνακας 2). Οι ασθενείς έλαβαν ενημέρωση για τους σκοπούς της έρευνας, καθώς και για τα εμπόδια, τις δυσχερείς καταστάσεις και κινδύνους που ενδεχομένως θα ερχόντουσαν αντιμέτωποι αλλά και για προσδοκώμενα οφέλη που θα αποκτούσαν με το πέρας της έρευνας. Όλοι οι εθελοντές που συμμετείχαν στη μελέτη έδωσαν την συγκατάθεσή τους. Το σύνολο των προσωπικών στοιχείων και οι πληροφορίες είναι απόλυτα απόρρητα και για την πρόσβαση/χρησιμοποίησή τους κατέχουν άδεια μόνο οι ερευνητές. Επιπλέον, τα δεδομένα που χρησιμοποιήθηκαν φυλάσσονται σε υπολογιστές οι οποίοι είναι κλειδωμένοι με κωδικούς πρόσβασης, και βρίσκονται εντός του OKANA όπου δεν θα υπάρξει ποτέ η μεταφορά τους εκτός των εγκαταστάσεων του Ιδρύματος αυτού.

Πίνακας 2 - Κριτήρια Ένταξης και Αποκλεισμού των ασθενών

Κριτήρια ένταξης ασθενών	Κριτήρια αποκλεισμού ασθενών
Να είναι τουλάχιστον 20 χρονών.	Σοβαρά ιατρικά προβλήματα όπως λοίμωξη από τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας, τον ιό της ηπατίτιδας Β ή άλλες μεταδοτικές νόσους.
Μακροχρόνια χρήση ηρωίνης ή άλλων οπιοειδών	Τρέχουσα χρήση φαρμάκων με αντιφλεγμονώδη δράση.
Να πάσχουν από γνωστική ή σωματική εξάρτηση λόγω της χρήσης οπιοειδών	Υποτροπή σε άλλες εξαρτισιογόνες ουσίες (π.χ. οπιοειδή, μεθαμφεταμίνη, βενζοδιαζεπίνες, κάνναβη, τετραϋδροκανναβινόλη, αμφεταμίνη)
	- Για να αποκλειστεί η χρήση τέτοιων ουσιών, όλοι οι συμμετέχοντες υποβλήθηκαν σε εβδομαδιαίες εξετάσεις ούρων κατά τη διάρκεια της τετράμηνης περιόδου του πειράματος.

3.5 Φαρμακευτική θεραπεία για τον εθισμό (Medication for addiction treatment-MAT)

Οι ασθενείς υπό MAT προσλαμβάνουν σε καθημερινή βάση διάλυμα υδροχλωρικής μεθαδόνης (10 mg/ml) και χάπια βουπρενορφίνης/βουπρενορφίνης-ναλοξόνης (2 mg - 8 mg), σύμφωνα με τις υπάρχουσες οδηγίες δόσης.

3.6 Στατιστική Ανάλυση

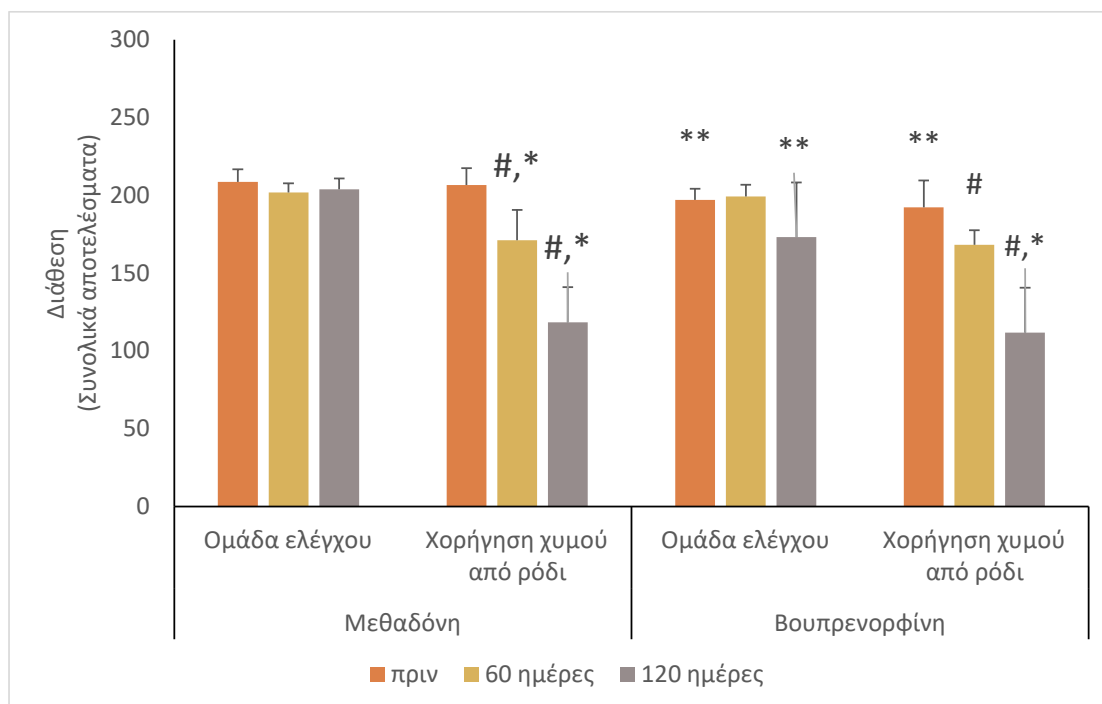
Η στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων της διάθεσης πραγματοποιήθηκε με ανάλυση διακύμανσης τριών παραγόντων (παρέμβαση × θεραπεία υποκατάστασης × χρόνος) με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις (3-way ANOVA, repeated measures). Τα αποτελέσματα εκφράζονται ως μέσος όρος ± τυπική απόκλιση (Mean ± SD). Το επίπεδο της στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε στο $p < 0,05$. Για τις στατιστικές αναλύσεις χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πρόγραμμα για τις κοινωνικές επιστήμες (statistical package for social sciences, SPSS) (Inc., Chicago, Ill), version 20.0.

4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Τα αποτελέσματα της επίδρασης του χυμού από ρόδι στη διάθεση των ασθενών απεικονίζονται στην Εικόνα 19. Συνολικά, βρέθηκε κύρια επίδραση της παρέμβασης (χορήγηση χυμού από ρόδι) ($p=0,000$), της θεραπείας υποκατάστασης ($p=0,001$) και του χρόνου ($p=0,000$). Αναφορικά με τις ζευγαρωτές συγκρίσεις, βρέθηκε ότι ο χυμός από ρόδι βελτίωσε τη διάθεση των ασθενών που βρίσκονταν τόσο υπό μεθαδόνη στις 60 και τις 120 ημέρες ($p=0,004$ & $p=0,000$, αντίστοιχα) όσο και υπό βουπρενορφίνη στις 60 και τις 120 ημέρες ($p=0,001$ & $p=0,026$, αντίστοιχα), σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Ακόμη, παρατηρήθηκε ότι ο χυμός από ρόδι βελτίωσε τη διάθεση των ασθενών που βρίσκονταν τόσο υπό μεθαδόνη στις 60 και τις 120 ημέρες ($p=0,012$ & $p=0,000$, αντίστοιχα), όσο και υπό βουπρενορφίνη στις 120 ημέρες ($p=0,006$), σε σχέση με την έναρξη του πειράματος (τιμή πριν). Τέλος, βρέθηκε ότι οι ασθενείς υπό βουπρενορφίνη είχαν καλύτερη διάθεση συγκριτικά με τους ασθενείς υπό μεθαδόνη τόσο στην ομάδα ελέγχου (πριν και 120 ημέρες) ($p=0,001$ & $p=0,004$, αντίστοιχα) όσο και στην ομάδα στην οποία χορηγήθηκε ο χυμός (πριν).

Συνολικά, φαίνεται ότι ο χυμός από ρόδι βελτίωσε τη διάθεση τόσο των ασθενών που βρίσκονται σε θεραπεία αντιμετώπισης της εξάρτησης με μεθαδόνη όσο και σε εκείνους υπό βουπρενορφίνη. Επίσης, οι ασθενείς υπό βουπρενορφίνη φάνηκε ότι είχαν καλύτερη διάθεση

συγκριτικά με τους ασθενείς υπό μεθαδόνη, τόσο στην ομάδα ελέγχου όσο και στην ομάδα που έλαβε τον χυμό.



Εικόνα 19 - Αποτελέσματα της επίδρασης του χυμού από ρόδι στη διάθεση των ασθενών

Εικόνα 19: Τα αποτελέσματα της επίδρασης του χυμού από ρόδι στη διάθεση των ασθενών. #: Στατιστικά σημαντική διαφορά σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου στην ίδια θεραπεία υποκατάστασης στην ίδια χρονική στιγμή. **: Στατιστικά σημαντική διαφορά σε σύγκριση με την ομάδα της μεθαδόνης στην ίδια παρέμβαση στην ίδια χρονική στιγμή. *: Στατιστικά σημαντική διαφορά σε σύγκριση με την έναρξη του πειράματος (τιμή πριν) στην ίδια θεραπεία υποκατάστασης στην ίδια παρέμβαση.

Τα αποτελέσματα της Ποιότητας Ζωής φαίνονται στον παρακάτω Πίνακα (Πίνακας 3). Η ποιοτική εκτίμηση των αποτελεσμάτων δείχνει ότι η πλειοψηφία των ασθενών υπό μεθαδόνη και ταυτόχρονης χορήγησης ροδιού είχαν βελτιωμένες τις παραμέτρους Ενεργητικότητα (στις 60 και 120 ημέρες: τιμές 46% και 56% σε σύγκριση με το πριν: τιμή 14), Πόνος (στις 60 και 120 ημέρες: τιμές 85% και 87% σε σύγκριση με το πριν: τιμή 73), Ύπνος (στις 60 και 120 ημέρες: τιμές 43% και 58% σε σύγκριση με το πριν: τιμή 28) και Κοινωνική Απομόνωση (στις 60 και 120 ημέρες: τιμές 47% και 61% σε σύγκριση με το πριν: τιμή 42). Ωστόσο η πλειοψηφία των ασθενών υπό μεθαδόνη δεν φαίνεται να είχαν βελτίωση στις παραμέτρους Συναισθηματική αντίδραση (στις 120 ημέρες: τιμή 5% σε σύγκριση με το πριν: τιμή 31). Αναφορικά με τους ασθενείς υπό βουπρενορφίνη με ταυτόχρονη χορήγηση ροδιού, δεν φαίνεται να βελτιώθηκαν

οι παράμετροι Ενεργητικότητα, Πόνος, Συναισθηματική αντίδραση, Ύπνος, Κοινωνική απομόνωση, Σωματική μετακίνηση, με βάση των αριθμό θετικών απαντήσεων.

Πίνακας 3 - Ποιοτική Εκτίμηση των Αποτελεσμάτων της Ποιότητας Ζωής

Ομάδες		Παράμετροι αξιολόγησης της ποιότητας ζωής (αριθμός θετικών απαντήσεων %)						
		Ενεργητικότητα	Πόνος	Συναισθηματική αντίδραση	Ύπνος	Κοινωνική απομόνωση	Σωματική μετακίνηση	Λοιπές Παράμετροι
Ομάδα ελέγχου Μεθαδόνη	Πριν	3	60	12	80	18	59	93
	60 ημέρες	7	76	12	6	24	61	86
	120 ημέρες	0	66	11	8	22	60	84
Ομάδα ελέγχου Βουπρενορφίνη	Πριν	73	100	75	73	90	97	2
	60 ημέρες	46	79	37	40	50	86	48
	120 ημέρες	50	68	49	50	45	72	77
Χορήγηση χυμού από ρόδι Μεθαδόνη	Πριν	14	73	31	28	42	88	44
	60 ημέρες	46	85	45	43	47	88	20
	120 ημέρες	56	87	5	58	61	89	9
Χορήγηση χυμού από ρόδι Βουπρενορφίνη	Πριν	86	98	86	84	89	95	2
	60 ημέρες	67	86	72	63	76	89	29
	120 ημέρες	81	84	69	66	68	82	23

Συσχέτιση της διάθεσης με τα πρωτεϊνικά καρβονύλια

Πραγματοποιήθηκε ανάλυση συσχέτισης Spearman των δεδομένων της διάθεσης με τα αποτελέσματα από τις μετρήσεις του δείκτη πρωτεϊνικά καρβονύλια. Τα πρωτεϊνικά καρβονύλια αποτελούν δείκτη οξείδωσης των πρωτεϊνών και κατά την εκπόνηση της μελέτης NUTRIDOPE παρατηρήθηκε ότι ο χυμός από ρόδι μειώνει τη συγκέντρωσή τους στους ασθενείς υπό μεθαδόνη στις 120 ημέρες και στους ασθενείς υπό βουπρενορφίνη στις 60 και 120 ημέρες. Αυτό σημαίνει, δηλαδή, ότι ο χυμός από ρόδι έδρασε προστατευτικά αναφορικά με την οξείδωση των πρωτεϊνών του πλάσματος στους ασθενείς. Με βάση τα αποτελέσματα της συσχέτισης τα οποία φαίνονται στο παρακάτω σχήμα, παρατηρήθηκε μέτρια συσχέτιση ($r_s=0,422$, $p=0,05$) της διάθεσης και της συγκέντρωσης των πρωτεϊνικών καρβονυλίων στους ασθενείς υπό μεθαδόνη στις 120 ημέρες.

Nonparametric Correlations

[DataSet1] C:\Users\User\Desktop\Πτυχιακές ΤΑΔ 2022-2023\Θ1. Μιχαλόπουλος Βασίλειος - Τσαούσης Ευάγγελος\POMSvsPC_Spearman

Correlations							
		POMMethD12 0POMS	POMBuprD60 POMS	POMBuprD12 0POMS	POMMethD12 0PC	POMBuprD60 PC	POMBuprD12 0PC
Spearman's rho	POMMethD120POMS	Correlation Coefficient	1,000	,281	,019	,422	,112
		Sig. (2-tailed)	.	,244	,937	,057	,649
		N	21	19	19	21	19
	POMBuprD60POMS	Correlation Coefficient	,281	1,000	-,207	,677	-,022
		Sig. (2-tailed)	,244	.	,394	,001	,930
		N	19	19	19	19	19
	POMBuprD120POMS	Correlation Coefficient	,019	-,207	1,000	-,029	,118
		Sig. (2-tailed)	,937	,394	.	,906	,630
		N	19	19	19	19	19
	POMMethD120PC	Correlation Coefficient	,422	,677**	-,029	1,000	,174
		Sig. (2-tailed)	,057	,001	,906	.	,475
		N	21	19	19	21	19
	POMBuprD60PC	Correlation Coefficient	-,218	-,022	,118	,174	1,000
		Sig. (2-tailed)	,371	,930	,630	,475	.
		N	19	19	19	19	19
	POMBuprD120PC	Correlation Coefficient	,112	,083	-,217	,421	,146
		Sig. (2-tailed)	,649	,736	,373	,073	,552
		N	19	19	19	19	19

**. Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Ως διαταραχή χρήσης οπιοειδών χαρακτηρίζεται η χρόνια χρήση οπιοειδών που προκαλεί κλινικά σημαντική δυσφορία ή βλάβη. Οι διαταραχές χρήσης οπιοειδών επηρεάζουν πάνω από 16 εκατομμύρια ανθρώπους παγκοσμίως στις μέρες μας και οδηγούν σε περισσότερους από 120.000 θανάτους παγκοσμίως ετησίως. Η διαταραχή της χρήσης οπιοειδών συνίσταται από την επίμονη επιθυμία για χρήση οπιοειδών, την αυξημένη ανοχή στα οπιοειδή και από το σύνδρομο στέρησης που ακολουθείται μετά τη διακοπή χρήσης τους. Η νόσος αντιμετωπίζεται με θεραπεία υποκατάστασης οπιοειδών με χρήση βουπρενορφίνης ή μεθαδόνης, μειώνοντας τη νοσηρότητα και τον κίνδυνο θνησιμότητας (Dydyk et al. 2023). Η συγκεκριμένη εργασία είχε ως στόχο να εξετάσει τις επιδράσεις της χρήσης χυμού από ρόδι, που χαρακτηρίζεται από υψηλή περιεκτικότητα αντιοξειδωτικών, στη διάθεση και την ποιότητα ζωής ασθενών που είναι εξαρτημένοι από οπιοειδή και βρίσκονται σε θεραπεία υποκατάστασης με βουπρενορφίνη και μεθαδόνη.

Συνολικά, σύμφωνα με τα ευρήματα της παρούσης μελέτης, η χρήση χυμού από ρόδι φαίνεται έχει θετικά αποτελέσματα σε ασθενείς οι οποίοι είναι εθισμένοι στα οπιοειδή και βρίσκονται σε θεραπεία υποκατάστασης με μεθαδόνη και βουπρενορφίνη. Πιο συγκεκριμένα, φαίνεται ότι η χορήγησή του ενίσχυσε θετικά τη διάθεση τόσο των ασθενών που βρίσκονται σε θεραπεία αντιμετώπισης της εξάρτησης με μεθαδόνη όσο και εκείνων υπό βουπρενορφίνη. Επίσης, οι ασθενείς υπό βουπρενορφίνη είχαν καλύτερη διάθεση συγκριτικά με τους ασθενείς υπό μεθαδόνη, τόσο στην ομάδα ελέγχου όσο και στην ομάδα που έλαβε τον χυμό. Η κατανάλωση

του χυμού από ρόδι σε ασθενείς υπό μεθαδόνη, με το πέρας 60 και 120 ημερών, βελτίωσε ορισμένες παραμέτρους αξιολόγησης της ποιότητας ζωής όπως η Ενεργητικότητα, ο Πόνος, ο Ύπνος και η Κοινωνική απομόνωση. Στην ομάδα των ασθενών υπό βουπρενορφίνη, η ταυτόχρονη χορήγηση χυμού από ρόδι φαίνεται ότι δεν είχε θετική επίδραση στις περισσότερες παραμέτρους. Ακόμη, παρατηρήθηκε μέτρια συσχέτιση της διάθεσης και της συγκέντρωσης των πρωτεϊνικών καρβονυλίων στους ασθενείς υπό μεθαδόνη στις 120 ημέρες.

Το ρόδι είναι ένα φρούτο εμπλουτισμένο με αντιοξειδωτικές πολυφαινόλες που έχουν προσελκύσει σε μεγάλο βαθμό την προσοχή της επιστημονικής κοινότητας τις τελευταίες δεκαετίες. Πολλές μελέτες για το ρόδι περιλαμβάνουν ακατέργαστα εκχυλίσματα αυτού, φαρμακευτικά παρασκευασμένα εκχυλίσματα με βάση το ρόδι, τον χυμό εμπορίου ολόκληρου του φρούτου καθώς και απομονωμένες ενώσεις από τη φλούδα του. Ακόμη, το ρόδι είναι πλούσιο σε σάκχαρα και οργανικά οξέα τα οποία θεωρείται ότι είναι ικανά να έχουν ευεργετική επίδραση στην οξειδοαναγωγική ισορροπία και στην αποφυγή του οξειδωτικού στρες με αποτέλεσμα να κατέχουν σημαντικό ρόλο στις επιτυχείς θεραπείες υποκατάστασης ασθενών εθισμένων σε οπιοειδή (Zarfeshany et al. 2014). Πιο συγκριμένα, η διαταραχή της χρήσης οπιοειδών προκαλεί σημαντικά κλινικά προβλήματα και οδηγεί στην παραγωγή ROS καθώς και στη μείωση της αντιοξειδωτικής ικανότητας του οργανισμού. Επομένως, έχει προταθεί ότι η προσαρμογή της οξειδοαναγωγικής ομοιόστασης μπορεί να είναι χρήσιμη για τη μείωση των δυσμενών επιπτώσεων της διαταραχής χρήσης οπιοειδών (Salarian et al. 2018). Αποτελέσματα άλλων μελετών επιβεβαιώνουν αυτόν τον ισχυρισμό, καθώς φαίνεται ότι η ισορροπία μεταξύ των οξειδωτικών και των αντιοξειδωτικών εμποδίζει την ενέργεια οπιοειδών, όπως η μορφίνη, υποστηρίζοντας τη σύγχρονη χρήση αντιοξειδωτικών κατά τη διάρκεια της θεραπείας υποκατάστασης της εξάρτησης με οπιοειδή και το όφελος που μπορεί να προσφέρει (Pavlek et al. 2019).

Το 2019, οι Morvaridzadeh et al. (2019) παρουσίασαν μία συστηματική ανασκόπηση συνδυασμένη από μετα-ανάλυση με σκοπό τη μελέτη της επίδρασης του ροδιού στο οξειδωτικό στρες. Έτσι, ενώ αρκετές μελέτες που συμπεριλήφθηκαν ανέφεραν θετικές συνέπειες του χυμού από ρόδι σε βιοδείκτες οξειδωτικού στρες, άλλες δεν επισημάνθηκαν παρόμοιες συμπεράσματα. Οι ερευνητές αναφέρουν ότι υπάρχουν αντικρουόμενα δεδομένα μεταξύ των μελετών, καθώς και έλλειψη κλινικών μελετών, με συνέπεια να μην μπορεί να ληφθεί κάποιο εμπεριστατωμένο αποτέλεσμα από την μετα-ανάλυση. Ωστόσο, οι Idris et al. (2018), βάσει των αποτελεσμάτων της ανασκόπησης τους, κατέληξαν ότι οι πολυφαινόλες του ροδιού επιδρούν

ενάντια στα κύρια χαρακτηριστικά του εθισμού, δηλαδή της ανοχής, της εξάρτησης και της στέρησης, και μπορούν να χρησιμεύσουν ως ανοσοενισχυτικά σε οπιοειδή αναλγητικά στη διαχείριση του πόνου, ώστε να μετριάσουν την εξάρτηση. Ακόμη, οι ερευνητές αναφέρουν ότι οι πολυφαινόλες που περιέχονται στο εσωτερικό του μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως συνοδευτικά στη θεραπεία της εξάρτησης από οπιοειδή με σκοπό την ανακούφιση των συμπτωμάτων στέρησης μετά από την αποτοξίνωση.

Όσον αφορά την οξειδοαναγωγική κατάσταση ασθενών υπό φαρμακευτική υποκατάσταση της εξάρτησης από οπιοειδή είναι ελάχιστα. Έχει παρατηρηθεί ότι η βουπρενορφίνη και η μεθαδόνη ως θεραπείες συντήρησης οπιοειδών για εθισμένους στην ηρωίνη ασθενείς, προκαλούν οξειδωτικό στρες στο αίμα (Leventelis et al. 2019), καθώς και μείωση της γνωστικής λειτουργίας (Arezoomandan et al. 2022). Παρόλα αυτά, δεν υπάρχουν μελέτες που να έχουν εξετάσει την επίδραση του χυμού από ρόδι στην ποιότητα ζωής και τη διάθεση ασθενών υπό φαρμακευτική αντιμετώπιση της εξάρτησης από οπιοειδή με μεθαδόνη και βουπρενορφίνη. Οι μελέτες που έχουν γίνει με σκοπό τη συσχέτιση του ροδιού και των συστατικών του με την εξάρτηση από τα οπιοειδή, προσανατολίζονται κυρίως στο οξειδωτικό στρες και τις αντίστοιχες αυξομειώσεις των βιοδεικτών του στους ασθενείς. Τα αποτελέσματα αυτής της εργασίας δείχνουν ότι ο χυμός από ρόδι είχε θετική επίπτωση στη διάθεση τόσο των ασθενών που βρίσκονται σε θεραπεία αντιμετώπισης της εξάρτησης με μεθαδόνη όσο και σε εκείνους υπό βουπρενορφίνη. Ευεργετική φαίνεται να είναι ακόμη η επίδραση του στην ποιότητα ζωής στην πλειοψηφία των ασθενών σε θεραπεία αντιμετώπισης της εξάρτησης με μεθαδόνη. Ωστόσο, ελάχιστα ήταν τα θετικά αποτελέσματα που παρατηρήθηκαν στην ποιότητα ζωής των ασθενών σε θεραπεία αντιμετώπισης της εξάρτησης με βουπρενορφίνη. Έρευνες, όπως αυτή που πραγματοποιήθηκε, έχουν σκοπό να καλυτερεύσουν την ποιότητα ζωής ανθρώπων που βρίσκονται υπό χρήση οπιοειδών ουσιών δίνοντάς τους την δυνατότητα για μία πιο αποτελεσματική πορεία προς την απεξάρτηση. Έτσι, παρατηρείται όπως από άλλα δεδομένα που έχουν προκύψει από τη συνολική ερευνητική προσέγγιση (μελέτη NUTRIDOPE), η ταυτόχρονη χρήση του χυμού του ροδιού με την θεραπεία αυτών των ανθρώπων βελτίωσε σημαντικά τόσο το επίπεδο της ζωής τους όσο και την πνευματική τους διαύγεια. Τα αποτελέσματα αυτής της συγκεκριμένης εργασίας υποδηλώνουν την ανάγκη για διενέργεια περισσότερων μελετών που θα εξετάζουν την επίδραση του χυμού από ρόδι καθώς και άλλων αντιοξειδωτικών διατροφικών παρεμβάσεων σε ασθενείς υπό φαρμακευτική αντιμετώπιση της εξάρτησης. Η κατάχρηση οπιοειδών ουσιών παρεμποδίζει τη φυσιολογική λειτουργία ενός ατόμου στην καθημερινότητά του, όπως στην αλληλεπίδρασή του με την

οικογένεια, την παρουσία του σε ένα χώρο εργασίας και την ισορροπημένη ένταξή του στην ευρύτερη κοινωνία. Συνεπώς, σε μελλοντικές μελέτες πρέπει να δοθεί έμφαση στις ψυχολογικές και κοινωνικές παραμέτρους και στο πώς αυτές επηρεάζονται σε ασθενείς που βρίσκονται υπό φαρμακευτική αντιμετώπιση της εξάρτησης από οπιοειδή με μεθαδόνη και βουπρενορφίνη και λαμβάνουν ταυτόχρονα χυμό από ρόδι ως διατροφική παρέμβαση.

6. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Το οξειδωτικό στρες που είναι ένα σημαντικό παρεπόμενο των οπιοειδών, αλλά και των φαρμάκων που χρησιμοποιούνται για την απεξάρτηση των ασθενών από αυτά, αποτελεί μία βιοχημική/φυσιολογική παράμετρο που πρέπει να αντιμετωπιστεί. Φρούτα με ενισχυμένη αντιοξειδωτική δράση, στα οποία ανήκει το ρόδι, έχουν στρέψει το ενδιαφέρον των ερευνητών προς την προσπάθεια αναζήτησης διατροφικών παρεμβάσεων ως συνοδευτικών προσεγγίσεων στις φαρμακευτικές μεθόδους θεραπείας της εξάρτησης από οπιοειδή. Συμπερασματικά, ο χυμός από ρόδι με την παρούσα δοσολογία ως συνοδευτική παρέμβαση της θεραπείας αντιμετώπισης της εξάρτησης από οπιοειδή, παρέχει θετικά αποτελέσματα στην διάθεση καθώς και σε ορισμένες παραμέτρους που χρησιμοποιούνται για την αξιολόγηση της ποιότητας ζωής των ασθενών. Η μελέτη αυτή είναι μέρος μίας ευρύτερης πειραματικής προσέγγισης, της μελέτης NUTRIDOPE, της οποίας στόχος είναι η ένταξη στο καθημερινό πρόγραμμα των ασθενών του OKANA της παρούσης διατροφικής παρέμβασης (χορήγηση φυσικού χυμού από ρόδι) ώστε να ενισχύσει την οξειδοαναγωγική κατάσταση του αίματος των ασθενών και άλλων βιοχημικών και ψυχοκοινωνικών παραμέτρων τους, όπως τη διάθεσή τους, την τάση τους για καινούργια χρήση ουσιών καθώς και των ανωμαλιών του εντέρου. Επομένως, μετά από πιθανή μικρή τροποποίηση στη δοσολογία, φαίνεται ότι η κατανάλωση χυμού από ρόδι είναι μία υποσχόμενη διατροφική παρέμβαση, που σε συνδυασμό με τη φαρμακευτική θεραπεία, θα μπορούσε να βελτιώσει πολλές βιοχημικές και κλινικές παραμέτρους εξαρτημένων ασθενών από οπιοειδή, στον δρόμο για την απεξάρτηση.

7. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Ali SS, Ahsan H, Zia MK, Siddiqui T, Khan FH. Understanding oxidants and antioxidants: Classical team with new players. *J Food Biochem*. 2020 Mar;44(3):e13145. doi: 10.1111/jfbc.13145. Epub 2020 Jan 20. PMID: 31960481.

Amit, N., Vishal, S., & Sufiyan, C.A. (2017). roles of antioxidants in biological system: a review.

Arezoomandan M, Zhiani R, Mehrzad J, Motavalizadehkakhky A, Eshrati S, Arezoomandan R. Inflammatory, oxidative stress and cognitive functions in patients under maintenance treatment with methadone or buprenorphine and healthy subjects. *J Clin Neurosci*. 2022 Jul;101:57-62. doi: 10.1016/j.jocn.2022.04.018

Ayoka TO, Ezema BO, Eze CN, Nnadi CO. Antioxidants for the Prevention and Treatment of Non-communicable Diseases. *J Explor Res Pharmacol*. 2022;7(3):178-188. doi: 10.14218/JERP.2022.00028.

Ballas, Samir. (2021). Opioids and Sickle Cell Disease: From Opium to the Opioid Epidemic. *Journal of Clinical Medicine*. 10. 438. 10.3390/jcm10030438.

Berríos-Cárcamo P, Quezada M, Quintanilla ME, Morales P, Ezquer M, Herrera-Marschitz M, Israel Y, Ezquer F. Oxidative Stress and Neuroinflammation as a Pivot in Drug Abuse. A Focus on the Therapeutic Potential of Antioxidant and Anti-Inflammatory Agents and Biomolecules. *Antioxidants (Basel)*. 2020 Sep 4;9(9):830. doi: 10.3390/antiox9090830. PMID: 32899889; PMCID: PMC7555323.

Berríos-Cárcamo P, Quezada M, Quintanilla ME, Morales P, Ezquer M, Herrera-Marschitz M, Israel Y, Ezquer F. Oxidative Stress and Neuroinflammation as a Pivot in Drug Abuse. A Focus on the Therapeutic Potential of Antioxidant and Anti-Inflammatory Agents and Biomolecules. *Antioxidants*. 2020; 9(9):830. <https://doi.org/10.3390/antiox9090830>

Bhattacharyya A, Chattopadhyay R, Mitra S, Crowe SE. Oxidative stress: an essential factor in the pathogenesis of gastrointestinal mucosal diseases. *Physiol Rev*. 2014 Apr;94(2):329-54. doi: 10.1152/physrev.00040.2012. PMID: 24692350; PMCID: PMC4044300

Blanke ML, VanDongen AMJ. Activation Mechanisms of the NMDA Receptor. In: Van Dongen AM, editor. *Biology of the NMDA Receptor*. Boca Raton (FL)

Cadenas E, Davies KJ. Mitochondrial free radical generation, oxidative stress, and aging. *Free Radic Biol Med*. 2000 Aug;29(3-4):222-30. doi: 10.1016/s0891-5849(00)00317-8. PMID: 11035250.

Caimi G, Carollo C, Lo Presti R. Chronic renal failure: oxidative stress, endothelial dysfunction and wine. *Clin Nephrol*. 2004 Nov;62(5):331-5. doi: 10.5414/cnp62331. PMID: 15571176.

Chang HY, Kharrazi H, Bodycombe D, Weiner JP, Alexander GC. Healthcare costs and utilization associated with high-risk prescription opioid use: a retrospective cohort study. *BMC Med*. 2018 May 16;16(1):69. doi: 10.1186/s12916-018-1058-y. PMID: 29764482; PMCID: PMC5954462.

Checa J, Aran JM. Reactive Oxygen Species: Drivers of Physiological and Pathological Processes. *J Inflamm Res*. 2020 Dec 2;13:1057-1073. doi: 10.2147/JIR.S275595. PMID: 33293849; PMCID: PMC7719303.

Cilenšek, I. , Ramuš, S. M. , Petrovič, M. G. , Petrovič, D. . Oxidative Stress Biomarkers for Diabetic Retinopathy and Medical Management Affecting Oxidative Stress. In: Wang, M. , Witzmann, F. A. , editors. *Role of Biomarkers in Medicine* [Internet]. London: IntechOpen; 2016 [cited 2022 Dec 12]. Available from: <https://www.intechopen.com/chapters/50713> doi: 10.5772/63353

Clinical Guidelines for Withdrawal Management and Treatment of Drug Dependence in Closed Settings. Geneva: World Health Organization; 2009. 6, Methadone maintenance treatment.

Couto N, Wood J, Barber J. The role of glutathione reductase and related enzymes on cellular redox homoeostasis network. *Free Radic Biol Med*. 2016 Jun;95:27-42. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2016.02.028. Epub 2016 Feb 26. PMID: 26923386.

Davidson, M. H., Maki, K. C., Dicklin, M. R., Feinstein, S. B., Witchger, M., Bell, M., McGuire, D. K., Provost, J. C., Liker, H., & Aviram, M. (2009). Effects of consumption of pomegranate juice on carotid intima-media thickness in men and women at moderate risk for coronary heart disease. *The American journal of cardiology*, 104(7), 936–942. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2009.05.037>

de Jager TL, Cockrell AE, Du Plessis SS. Ultraviolet Light Induced Generation of Reactive Oxygen Species. *Adv Exp Med Biol*. 2017;996:15-23. doi: 10.1007/978-3-319-56017-5_2. PMID: 29124687.

- Desa, D. E., Nichols, M. G., & Smith, H. J. (2018). Aminoglycosides rapidly inhibit NAD(P)H metabolism increasing reactive oxygen species and cochlear cell demise. *Journal of biomedical optics*, 24(5), 1–14. <https://doi.org/10.1117/1.JBO.24.5.051403>
- Devaki, S. J. , Raveendran, R. L. . Vitamin C: Sources, Functions, Sensing and Analysis. In: Hamza, A. H. , editor. Vitamin C [Internet]. London: IntechOpen; 2017 [cited 2022 Dec 11]. Available from: <https://www.intechopen.com/chapters/56440> doi: 10.5772/intechopen.70162
- Di Meo S, Venditti P. Evolution of the Knowledge of Free Radicals and Other Oxidants. *Oxid Med Cell Longev*. 2020 Apr 23;2020:9829176. doi: 10.1155/2020/9829176. PMID: 32411336; PMCID: PMC7201853.
- Durrani M, Bansal K. Methadone. [Updated 2022 Aug 1]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-.
- Dydyk AM, Jain NK, Gupta M. Opioid Use Disorder. [Updated 2022 Jun 21]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022
- Dydyk, A. M., Jain, N. K., & Gupta, M. (2023). Opioid Use Disorder. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
- Dymkowska, Dorota. (2016). Oxidative damage of the vascular endothelium in type 2 diabetes - the role of mitochondria and NAD(P)H oxidase. *Postepy biochemii*. 62. 116-126.
- Feltenstein MW, See RE, Fuchs RA. Neural Substrates and Circuits of Drug Addiction. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2021 Apr 1;11(4):a039628. doi: 10.1101/cshperspect.a039628. PMID: 32205414; PMCID: PMC7923743.
- Garrido N, Meseguer M, Simon C, Pellicer A, Remohi J. Pro-oxidative and anti-oxidative imbalance in human semen and its relation with male fertility. *Asian J Androl*. 2004 Mar;6(1):59-65. PMID: 15064836.
- Ge S, Duo L, Wang J, GegenZhula, Yang J, Li Z, Tu Y. A unique understanding of traditional medicine of pomegranate, *Punica granatum* L. and its current research status. *J Ethnopharmacol*. 2021 May 10;271:113877. doi: 10.1016/j.jep.2021.113877. Epub 2021 Jan 27. PMID: 33515685.
- Gupta N, Verma K, Nalla S, Kulshreshtha A, Lall R, Prasad S. Free Radicals as a Double-Edged Sword: The Cancer Preventive and Therapeutic Roles of Curcumin. *Molecules*. 2020

Nov 18;25(22):5390. doi: 10.3390/molecules25225390. PMID: 33217990; PMCID: PMC7698794.

H. Fahmy, N. Hegazi, S. El shamy and M. Farag, Food Funct., 2020, DOI: 10.1039/D0FO01251C.

Harman D (1956) Aging—a theory based on free-radical and radiation-chemistry. J Gerontol 11:298–300

Idris M., Suleiman D., Umar I., Mohammed H., Mohd R. and Nasir M., .(2018). Therapeutic potential of pomegranate antioxidant compounds in ameliorating opiate addiction, The Pharma Innovation Journal

Jiang S, Liu H, Li C. Dietary Regulation of Oxidative Stress in Chronic Metabolic Diseases. Foods. 2021 Aug 11;10(8):1854. doi: 10.3390/foods10081854. PMID: 34441631; PMCID: PMC8391153.

Kandylis P, Kokkinomagoulos E. Food Applications and Potential Health Benefits of Pomegranate and its Derivatives. Foods. 2020 Jan 23;9(2):122. doi: 10.3390/foods9020122. PMID: 31979390; PMCID: PMC7074153.

Kehrer, James & Tipple, Trent & Robertson, J.D. & Smith, C.V.. (2015). Free Radicals and Reactive Oxygen Species. 10.1016/B978-0-12-801238-3.01895-X.

Kojadinovic, M., Glibetic, M., Vucic, V., Popovic, M., Vidovic, N., Debeljak-Martacic, J., & Arsic, A. (2021). Short-Term Consumption of Pomegranate Juice Alleviates Some Metabolic Disturbances in Overweight Patients with Dyslipidemia. *Journal of medicinal food*, 24(9), 925–933. <https://doi.org/10.1089/jmf.2020.0122>

Kotlińska-Lemieszek A, Żylicz Z. Less Well-Known Consequences of the Long-Term Use of Opioid Analgesics: A Comprehensive Literature Review. *Drug Des Devel Ther*. 2022;16:251-264
<https://doi.org/10.2147/DDDT.S342409>

Kumar R, Viswanath O, Saadabadi A. Buprenorphine. [Updated 2022 May 2]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022

Kyzer JL, Wenthur CJ. Classics in Chemical Neuroscience: Buprenorphine. ACS Chem Neurosci. 2020 May 20;11(10):1385-1399. doi: 10.1021/acscchemneuro.0c00100. Epub 2020 Apr 29. PMID: 32302475.

Lavoro, A., Falzone, L., Gattuso, G., Salemi, R., Cultrera, G., Leone, G.M. ... Libra, M. (2021). Pomegranate: A promising avenue against the most common chronic diseases and their associated risk factors (Review). *International Journal of Functional Nutrition*, 2, 6. <https://doi.org/10.3892/ijfn.2021.16>

Lavoro, A., Falzone, L., Gattuso, G., Salemi, R., Cultrera, G., Leone, G.M. ... Libra, M. (2021). Pomegranate: A promising avenue against the most common chronic diseases and their associated risk factors (Review). *International Journal of Functional Nutrition*, 2, 6. <https://doi.org/10.3892/ijfn.2021.16>

Leventelis C, Koutsilieris M, Geitona M, Malliori M, Zyga S, Rojas Gil AP, Tzavella F, Georgouloupoulou F, Koutsopoulou E, Kampitsi A, Tsironi M. Quality of life in patients under substitution treatment with methadone and buprenorphine. *J Addict Behav Ther Rehabil*. 2020;9:4. doi:10.37532/jabtr.2020.9(4).199.

Leventelis, C., Goutzourelas, N., Kortsinidou, A., Spanidis, Y., Toulia, G., Kampitsi, A., Tsitsimpikou, C., Stagos, D., Veskoukis, A. S., & Kouretas, D. (2019). Buprenorphine and Methadone as Opioid Maintenance Treatments for Heroin-Addicted Patients Induce Oxidative Stress in Blood. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2019, 9417048. <https://doi.org/10.1155/2019/9417048>

Liguori I, Russo G, Curcio F, Bulli G, Aran L, Della-Morte D, Gargiulo G, Testa G, Cacciatore F, Bonaduce D, Abete P. Oxidative stress, aging, and diseases. *Clin Interv Aging*. 2018 Apr 26;13:757-772. doi: 10.2147/CIA.S158513. PMID: 29731617; PMCID: PMC5927356.

LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012—. Opioids. 2020 Nov 24. PMID: 31643200.

LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012—. Methadone. [Updated 2019 Apr 25]

Lobo V, Patil A, Phatak A, Chandra N. Free radicals, antioxidants and functional foods: Impact on human health. *Pharmacogn Rev*. 2010 Jul;4(8):118-26. doi: 10.4103/0973-7847.70902. PMID: 22228951; PMCID: PMC3249911.

Lugo RA, Satterfield KL, Kern SE. Pharmacokinetics of methadone. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2005;19(4):13-24. PMID: 16431829.

Lushchak VI. Free radicals, reactive oxygen species, oxidative stress and its classification. *Chem Biol Interact.* 2014 Dec 5;224:164-75. doi: 10.1016/j.cbi.2014.10.016. Epub 2014 Oct 28. PMID: 25452175.

Masaud, Idris & Sultan, Universiti & Abidin, Zainal & Hassan, Al-Kassim & Adzim, Mohd & Rohin, Ts. Dr. Mohd Adzim Khalili & Mohamad, Nasir & Aliyu, Idris & Danladi, Suleiman & Idris Ibrahim, Umar. (2018). Therapeutic potential of pomegranate antioxidant compounds in ameliorating opiate addiction. 7. 668-672.

McNair, D.M., Lorr, M. and Droppleman, L.F. (1971) Profile of Mood States. Educational and Industrial Testing Service.

Moreno-Rius J, Miquel M. The cerebellum in drug craving. *Drug Alcohol Depend.* 2017 Apr 1;173:151-158. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2016.12.028. Epub 2017 Feb 20. PMID: 28259088.

Moussa, Z. , Judeh, Z. M. , Ahmed, S. A. . Nonenzymatic Exogenous and Endogenous Antioxidants. In: Das, K. , Das, S. , Biradar, M. S. , Bobbarala, V. , Tata, S. S. , editors. *Free Radical Medicine and Biology* [Internet]. London: IntechOpen; 2019

Nolfi-Donagan D, Braganza A, Shiva S. Mitochondrial electron transport chain: Oxidative phosphorylation, oxidant production, and methods of measurement. *Redox Biol.* 2020 Oct;37:101674. doi: 10.1016/j.redox.2020.101674. Epub 2020 Aug 6. PMID: 32811789; PMCID: PMC7767752.

O.M. Ighodaro, O.A. Akinloye. First line defence anti-oxidants superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) and glutathione peroxidase (GPX): Their fundamental role in the entire antioxidant defence grid. *Alexandria Journal of Medicine* , Volume 5, Issue 4, Page 287-293, December 2018

Pannala VR, Bazil JN, Camara AKS, Dash RK. A biophysically based mathematical model for the catalytic mechanism of glutathione reductase. *Free Radic Biol Med.* 2013 Dec;65:1385-1397. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2013.10.001. Epub 2013 Oct 9. PMID: 24120751; PMCID: PMC3870161.

Parsaeyan, N., Mozaffari-Khosravi, H., & Mozayan, M. R. (2012). Effect of pomegranate juice on paraoxonase enzyme activity in patients with type 2 diabetes. *Journal of diabetes and metabolic disorders*, 11(1), 11. <https://doi.org/10.1186/2251-6581-11-11>

Pavlek, L. R., Dillard, J., & Rogers, L. K. (2020). The Role of Oxidative Stress in Toxicities due to Drugs of Abuse. *Current Opinion in Toxicology*. doi:10.1016/j.cotox.2020.04.003

Pham-Huy LA, He H, Pham-Huy C. Free radicals, antioxidants in disease and health. *Int J Biomed Sci.* 2008 Jun;4(2):89-96. PMID: 23675073; PMCID: PMC3614697.

Phaniendra A, Jestadi DB, Periyasamy L. Free radicals: properties, sources, targets, and their implication in various diseases. *Indian J Clin Biochem.* 2015 Jan;30(1):11-26. doi: 10.1007/s12291-014-0446-0. Epub 2014 Jul 15. PMID: 25646037; PMCID: PMC4310837.

Pizzino G, Irrera N, Cucinotta M, Pallio G, Mannino F, Arcoraci V, Squadrito F, Altavilla D, Bitto A. Oxidative Stress: Harms and Benefits for Human Health. *Oxid Med Cell Longev.* 2017;2017:8416763. doi: 10.1155/2017/8416763. Epub 2017 Jul 27. PMID: 28819546; PMCID: PMC5551541.

Rosen GM, Pou S, Ramos CL, Cohen MS, Britigan BE. Free radicals and phagocytic cells. *FASEB J.* 1995 Feb;9(2):200-9. doi: 10.1096/fasebj.9.2.7540156. PMID: 7540156

Rosen IM, Aurora RN, Kirsch DB, Carden KA, Malhotra RK, Ramar K, Abbasi-Feinberg F, Kristo DA, Martin JL, Olson EJ, Rosen CL, Rowley JA, Shelgikar AV; American Academy of Sleep Medicine Board of Directors. Chronic opioid therapy and sleep: an American Academy of Sleep Medicine position statement. *J Clin Sleep Med.* 2019;15(11):1671–1673.

Salarian, A., Kadkhodae, M., Zahmatkesh, M., Seifi, B., Bakhshi, E., Akhondzadeh, S., Adeli, S., Askari, H., & Arbabi, M. (2018). Opioid Use Disorder Induces Oxidative Stress and Inflammation: The Attenuating Effect of Methadone Maintenance Treatment. *Iranian journal of psychiatry, 13*(1), 46–54.

Sangi, S., Ahmed, S. P., Channa, M. A., Ashfaq, M., & Mastoi, S. M. (2008). A new and novel treatment of opioid dependence: Nigella sativa 500 mg. *Journal of Ayub Medical College, Abbottabad : JAMC, 20*(2), 118–124

Sedeek M, Nasrallah R, Touyz RM, Hébert RL. NADPH oxidases, reactive oxygen species, and the kidney: friend and foe. *J Am Soc Nephrol.* 2013 Oct;24(10):1512-8. doi: 10.1681/ASN.2012111112. Epub 2013 Aug 22. PMID: 23970124; PMCID: PMC3785272.

Sharma GN, Gupta G, Sharma P. A Comprehensive Review of Free Radicals, Antioxidants, and Their Relationship with Human Ailments. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr.* 2018;28(2):139-154. doi: 10.1615/CritRevEukaryotGeneExpr.2018022258. PMID: 30055541.

Sies H, Berndt C, Jones DP. Oxidative Stress. *Annu Rev Biochem.* 2017 Jun 20;86:715-748. doi: 10.1146/annurev-biochem-061516-045037. Epub 2017 Apr 24. PMID: 28441057.

- Sies H. Oxidative Stress: Concept and Some Practical Aspects. *Antioxidants* (Basel). 2020 Sep 10;9(9):852. doi: 10.3390/antiox9090852. PMID: 32927924; PMCID: PMC7555448.
- Smith RA, Hartley RC, Cochemé HM, Murphy MP. Mitochondrial pharmacology. *Trends Pharmacol Sci.* 2012 Jun;33(6):341-52. doi: 10.1016/j.tips.2012.03.010. Epub 2012 Apr 18. PMID: 22521106.
- Toombs JD, Kral LA. Methadone treatment for pain states. *Am Fam Physician.* 2005 Apr 1;71(7):1353-8. PMID: 15832538.
- Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol.* 2007;39(1):44-84. doi: 10.1016/j.biocel.2006.07.001. Epub 2006 Aug 4. PMID: 16978905.
- Vallersnes OM, Jacobsen D, Ekeberg Ø, Brekke M. Mortality, morbidity and follow-up after acute poisoning by substances of abuse: A prospective observational cohort study. *Scand J Public Health.* 2019 Jun;47(4):452-461. doi: 10.1177/1403494818779955. Epub 2018 Jun 11. PMID: 29886813.
- Veskoukis, A. S., The theory of free radicals in toxicology and the role of nutrition.PDF
- Vlahos R, Bozinovski S. Glutathione peroxidase-1 as a novel therapeutic target for COPD. *Redox Rep.* 2013;18(4):142-9. doi: 10.1179/1351000213Y.0000000053. PMID: 23849338; PMCID: PMC6837321.
- Vučić V, Grabež M, Trchounian A, Arsić A. Composition and Potential Health Benefits of Pomegranate: A Review. *Curr Pharm Des.* 2019;25(16):1817-1827. doi: 10.2174/1381612825666190708183941. PMID: 31298147.
- Weidinger A, Kozlov AV. Biological Activities of Reactive Oxygen and Nitrogen Species: Oxidative Stress versus Signal Transduction. *Biomolecules.* 2015 Apr 15;5(2):472-84. doi: 10.3390/biom5020472. PMID: 25884116; PMCID: PMC4496681.
- Yu L, Quinn MT, Cross AR, Dinauer MC. Gp91(phox) is the heme binding subunit of the superoxide-generating NADPH oxidase. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998 Jul 7;95(14):7993-8. doi: 10.1073/pnas.95.14.7993. PMID: 9653128; PMCID: PMC20917.
- Yuan Z, Fang Y, Zhang T, Fei Z, Han F, Liu C, Liu M, Xiao W, Zhang W, Wu S, Zhang M, Ju Y, Xu H, Dai H, Liu Y, Chen Y, Wang L, Zhou J, Guan D, Yan M, Xia Y, Huang X, Liu D, Wei H, Zheng H. The pomegranate (*Punica granatum* L.) genome provides insights into fruit

quality and ovule developmental biology. *Plant Biotechnol J*. 2018 Jul;16(7):1363-1374. doi: 10.1111/pbi.12875. Epub 2018 Jan 22. PMID: 29271050; PMCID: PMC5999313.

Zarfeshany, A., Asgary, S., & Javanmard, S. H. (2014). Potent health effects of pomegranate. *Advanced biomedical research*, 3, 100. <https://doi.org/10.4103/2277-9175.129371>

Zeng, M. Y., Miralda, I., Armstrong, C. L., Uriarte, S. M., & Bagaitkar, J. (2019). The roles of NADPH oxidase in modulating neutrophil effector responses. *Molecular oral microbiology*, 34(2), 27–38. <https://doi.org/10.1111/omi.12252>

Zervas Y, Ekkekakis P, Emmanuel C, Psychountaki M, Kakkos V. The acute effects of increasing levels of aerobic exercise intensity on mood states. In Serpa S, Alves J, Ferreira V, Paula-Brito A, editors. *Sport Psychology: an integrated approach: Proceedings of the 8th World Congress of Sport Psychology*; 1993 June 22-27; Lisbon, Portugal. International Society of Sport Psychology, 1993. p. 620-624.