11/0141/40

อิมมูโนโกลบุลินในผู้ติดยาเสพติดเฮโรอีนก่อนและหลังการบำบัดรักษาด้วยเมธาโดน

Immunoglobulins in Heroin Addicts before and after Methadone Detoxification

รัตนา สินธุภัค[1] สมชาย อิสระวาณิชย์[1] วีนัส อุดมประเสริฐกุล[1] ไพลิน ศรีสุขโข[1] กัลยาณี ตันศฤงฆาร[1] เรืองศักดิ์ บุญบรรดาลชัย[1]

Abstract : Ratana Sindhuphak, Somchai Issaravanich, Venus Udomprasertkul, Pailin Srisookho, Kalayanee Tunsaringkarn and Ruengsak Bunbandarnchai. 1997. Immunoglobulins in heroin addicts before and after methadone detoxification. Thai J Hlth Resch 11(2) : 121-128.

Methadone is used for the detoxification at the first step in the treatment of heroin addicts. It is orally well absorbed, has a rapid action which can relief the withdrawal symtoms of heroin addicts. Before, during and at the end of methadone deoxification, the levels of IgG and IgM in heroin addicts with and without HIV infection are higher than the control ($p<0.05$). The levels of IgA before, during and at the end of detoxification are the same as that in control. Furthermore, the levels of IgG in heroin addicts with HIV infection is higher than the non-infected group ($p<0.05$).

Key words : heroin addicts, immunogolbulins, HIV infection, methadone detoxification

บทคัดย่อ: รัตนา สินธุภัค สมชาย อิสระวาณิชย์ วีนัส อุดมประเสริฐกุล ไพลิน ศรีสุขโข กัลยาณี ตันศฤงฆาร และ เรืองศักดิ์ บุญบรรดาลชัย. 2540. อิมมูโนโกลบุลินในผู้ติดยาเสพติดเฮโรอีนก่อนและหลังการบำบัดรักษาด้วยเมธาโดน. วารสารวิจัยวิทยาศาสตร์การแพทย์ 11(2) : 121-128

เมธาโดนใช้ในขั้นตอนของการถอนพิษซึ่งเป็นขั้นตอนแรกในการบำบัดรักษาผู้ติดยาเสพติดเฮโรอีน เนื่องจากร่างกายดูดซึมได้ดี ออกฤทธิ์เร็ว อีกทั้งระงับกลุ่มอาการอันเนื่องมาจากการถอนพิษยาในผู้ติดยาเสพติดเฮโรอีน ผลการทดลองพบว่า ก่อน ระหว่าง และเมื่อเสร็จสิ้นการบำบัดรักษาด้วยเมธาโดน ระดับของ IgG และ IgM สูงกว่ากลุ่มควบคุม ($p<0.05$) ส่วนระดับของ IgA ก่อน ระหว่าง และหลังการรักษาไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุม นอกจากนี้ยังพบว่าระดับของ IgG ในกลุ่มผู้ติดยาเสพติดที่ติดเชื้อ HIV จะสูงกว่ากลุ่มที่ไม่ติดเชื้อ ($p<0.05$)

คำสำคัญ: ผู้ติดยาเสพติดเฮโรอีน อิมมูโนโกลบุลิน การติดเชื้อ HIV การถอนพิษด้วยเมธาโดน

[1] สถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์การแพทย์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย กรุงเทพฯ 10330
Institute of Health Research, Chulalongkorn University, Bangkok. 10330

บทนำ

โทษจากการติดยาเสพติดเฮโรอีน โดยเฉพาะการฉีดเข้าเส้นเลือด และการใช้เข็ มฉีดยาร่วมกันมีมากมาย ดังได้รายงานไว้แล้ว (รัตนา และคณะ, in press) สารที่ใช้ในการบำบัดรักษาที่รู้จักกันแพร่หลายคือ เมธาโดน (Higgins *et al.*, 1985; Novick *et al.*, 1988; Looh *et al.*, 1993; Banys *et al.*,1994; De Leon *et al.*, 1995) นอกจากนี้ยังมีสารชนิดอื่นๆ ที่อาจนำมาใช้ในการรักษาได้ เช่น buprenorphine (Blom *et al.*, 1987) Naltrexone (Gonzalez *et al.*, 1988; Coccoli *et al.*, 1993) การใช้ Clonidine หรือ Clonidine ร่วมกับ naltrexone หรือ ร่วมกับ naloxone ซึ่งจะมีผลกระทบทางด้านการเปลี่ยนแปลงของอารมณ์ พฤติกรรม และจิตใจ (Gerra *et al.*, 1995)

การใช้เมธาโดนทดแทนในการบำบัดรักษาผู้ติดยาเสพติดจำพวก opioid เช่น ฝิ่น เฮโรอีน มีรายงานมากว่า 30 ปี แล้ว (Ling *et al.*, 1994) อาจเนื่องมาจากได้รับผลสำเร็จมากอีกทั้งราคาถูก จึงได้รับการสนับสนุนให้ใช้รักษาผู้ติดยาเสพติด เพื่อลดการระบาดของ HIV และโรคต่างๆที่ติดต่อจากการถ่ายทอดทางเลือด (Mclachlan *et al.*, 1993)

ประเทศไทยได้เริ่มการนำเมธาโดนมาใช้รักษาผู้ติดเฮโรอีนและฝิ่นในขั้นตอนการถอนพิษ มาตั้งแต่ปี 2503 และนิยมใช้มานานจนถึงปัจจุบัน เนื่องจากเมธาโดนมีคุณสมบัติที่สำคัญคือ ออกฤทธิ์ในร่างกายได้อย่างรวดเร็ว ร่างกายดูดซึมได้ดี อีกทั้งระงับกลุ่มอาการที่เนื่องมาจากการถอนพิษยาของสารประเภทฝิ่นและเฮโรอีนได้ดี ซึ่งระงับอาการได้นานไม่น้อยกว่า 12-24 ชั่วโมง (วิชัย, 2538)

วัตถุประสงค์ของรายงานนี้ เพื่อศึกษาถึงภูมิคุ้มกันของร่างกายในผู้ติดยาเสพติดเฮโรอีนที่ติดเชื้อและไม่ติดเชื้อ HIV ก่อนและหลังการบำบัดรักษาด้วยเมธาโดน

วัสดุ อุปกรณ์ และวิธีการ

1. กลุ่มศึกษาประกอบด้วย

1.1 กลุ่มผู้ติดยาเสพติด เป็นผู้ที่เสพติดเฮโรอีนตั้งแต่ 1 ปี ขึ้นไป โดยวิธีฉีดเข้าเส้นเลือด ซึ่งสมัครใจเข้ารับการบำบัดรักษาที่โรงพยาบาลธัญญารักษ์ จำนวน 49 คน เจาะเลือดครั้งแรก ในวันแรกก่อนเริ่มการบำบัดรักษา ครั้งที่ 2 ในวันที่ 7 หลังจากได้รับการบำบัดรักษาด้วยเมธาโดน และครั้งที่ 3 ในวันที่ 14 ของการรักษา

การบำบัดรักษาผู้ติดยาเสพติดด้วยเมธาโดนเป็นขั้นตอนการถอนพิษยา (Detoxification) ซึ่งใช้เวลา 14 วัน เพื่อให้ผู้ติดยาสามารถหยุด หรือบรรเทาการใช้ยาเสพติด ภายใต้การควบคุมของแพทย์ เมธาโดนที่ใช้อยู่ในรูปของ Elixir ใช้สัญญลักษณ์ย่อ ๆ ว่า ยา E ซึ่งยา E นี้มีส่วนผสมของ เมธาโดนที่ความเข้มข้นต่าง ๆ กัน ดังแสดงไว้ในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ขั้นตอนการถอนพิษยา โดยจำแนกตามจำนวนวันที่รักษา ปริมาตรของยาที่ใช้ต่อครั้ง จำนวนครั้ง และความเข้มข้นของเมธาโดนที่ใช้ต่อวัน

วันที่รักษา	ปริมาตรของยา (15 มล. x 4 ครั้ง)	ความเข้มข้นของเมธาโดน (มิลลิกรัม/วัน)
1 - 4	E27	40
5 - 7	E28	20
8 - 9	E29	10
10 - 11	E30	5
12 - 13	E31	0
14	ให้ยากล่อมประสาท	0

1.2 กลุ่มควบคุม เป็นอาสาสมัครชายที่มาบริจาคโลหิตที่ศูนย์บริการโลหิต สภากาชาดไทย มีสุขภาพแข็งแรง และไม่เคยใช้ยาเสพติดชนิดใดมาก่อน จำนวน 50 คน

2. การเจาะเลือดและการเก็บเลือดตัวอย่าง

เจาะเลือดกลุ่มศึกษาตอนเช้า ระหว่างเวลา 9.00-11.00 น. และทำการแยกส่วนที่เป็นน้ำเหลืองออกจากเม็ดเลือดแดง เก็บไว้ที่ -20°ซ จนกว่าจะทำการทดลอง

3. การตรวจอิมมูโนโกลบุลินในน้ำเหลือง

ตรวจหาระดับของ IgG IgA และ IgM โดยใช้น้ำยาสำเร็จรูป Turbox™ ของบริษัท Orion Diagnostica, Espoo, Finland (รัตนา และคณะ, 2539)

4. การตรวจแอนตีบอดีต่อ HIV ในน้ำเหลือง

ทำการทดลองด้วยเทคนิค enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) โดยใช้น้ำยาสำเร็จรูป Vironostika HIV Uni-form II ของบริษัท Organon Teknika ตรวจแอนตีบอดี ต่อ HIV-1,2

หลักการ คือ แอนตีบอดีที่อยู่ในซีรัมจะจับกับ HIV antigen ที่เคลือบอยู่ในหลุม และ HIV antigen ที่ conjugate กับ horse reddish peroxidase (HRP) ซึ่งจะทำปฏิกิริยากับ substrate tetramethylbenzidine (TMB)

วิธีการ

1. ปิเปต 100 µl specimen diluent ใส่ในหลุมของ microtitre plate
2. ปิเปต 50 µl negative control serum ใส่ในหลุมที่กำหนดไว้ 3 หลุม และ 1 หลุม เป็น anti-HIV-1,2 positive control serum ใส่ซีรัมที่ต้องการตรวจในหลุมที่เหลือทั้งหมด
3. นำไป incubate ที่ 37° ซ เป็นเวลา 60 นาที
4. ล้าง 6 ครั้ง ด้วย phosphate buffer

5. เติม 100 µl TMB substrate (เตรียมก่อนใช้)
6. incubate ที่ 18-25°ซ เป็นเวลา 30 นาที
7. หยุดปฏิกิริยาด้วย 100 µl 1 M H_2SO_4
8. วัด absorbance ที่ 450 nm และคำนวณผลด้วยโปรแกรมสำเร็จรูป

ผล

พบผู้ติดเชื้อ HIV-1 จำนวน 25 ราย หรือร้อยละ 51 จากกลุ่มผู้ติดยาเสพติดเฮโรอีนทั้งหมด 49 ราย ไม่พบการติดเชื้อ HIV ในกลุ่มควบคุม

จากการตรวจหาอิมมูโนโกลบุลินในน้ำเหลือง โดยตรวจในกลุ่มควบคุม 50 ราย กลุ่มผู้ติดยาเสพติดที่ไม่ติดเชื้อ HIV 24 ราย และกลุ่มที่ติดเชื้อ HIV 25 ราย ก่อนการรักษา พบว่าระดับของ IgG และ IgM ในกลุ่มผู้ติดยาเสพติดสูงกว่ากลุ่มควบคุม($p < 0.05$) ส่วนระดับของ IgA ไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุม (ตารางที่ 2)

วันที่ 7 และวันที่ 14 ของการรักษาด้วยเมธาโดน พบว่าระดับของ IgG และ IgM ยังคงสูงกว่ากลุ่มควบคุม ($p < 0.05$) ผลการทดลองแสดงไว้ในตารางที่ 3 และตารางที่ 4 ตามลำดับ

ตารางที่ 2 ระดับของอิมมูโนโกลบุลิน (กรัม/ลิตร) ในกลุ่มผู้ติดยาเสพติดก่อนการรักษาด้วยเมธาโดน

กลุ่มศึกษา	IgG	IgA	IgM
กลุ่มควบคุม	13.19 ± 2.69	2.72 ± 0.87	1.46 ± 0.72
กลุ่มผู้ติดยาเสพติด			
กลุ่มไม่ติดเชื้อ HIV	**21.19 ± 8.39***	3.57 ± 1.93	**4.46 ± 3.75***
กลุ่มติดเชื้อ HIV	**29.65 ± 6.99***	2.83 ± 1.19	**5.68 ± 4.30***

* **Significant ($p < 0.05$)** เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม

ตารางที่ 3 ระดับของอิมมูโนโกลบุลิน (กรัม/ลิตร) ในกลุ่มผู้ติดยาเสพติด วันที่ 7 ของการรักษาด้วยเมธาโดน

กลุ่มศึกษา	IgG	IgA	IgM
กลุ่มควบคุม	13.19 ± 2.69	2.72 ± 0.87	1.46 ± 0.72
กลุ่มผู้ติดยาเสพติด			
กลุ่มไม่ติดเชื้อ HIV	**21.45 ± 7.87***	3.38 ± 1.33	**4.37 ± 2.93***
กลุ่มติดเชื้อ HIV	**33.16 ± 12.71***	3.20 ± 1.62	**6.13 ± 5.05***

* **Significant ($p < 0.05$)** เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม

ตารางที่ 4 ระดับของอิมมูโนโกลบุลิน (กรัม/ลิตร) ในกลุ่มผู้ติดยาเสพติด วันที่ 14 ของการรักษาด้วยเมธาโดน

กลุ่มศึกษา	IgG	IgA	IgM
กลุ่มควบคุม	13.19 ± 2.69	2.72 ± 0.87	1.46 ± 0.72
กลุ่มผู้ติดยาเสพติด			
กลุ่มไม่ติดเชื้อ HIV	**20.84 ± 9.24***	3.25 ± 1.29	**4.28 ± 2.82***
กลุ่มติดเชื้อ HIV	**29.68 ± 9.08***	2.85 ± 1.19	**5.35 ± 3.56***

* **Significant ($p < 0.05$)** เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม

เมื่อเปรียบเทียบระดับของอิมมูโนโกลบุลิน ในกลุ่มผู้ติดยาเสพติดที่ติดเชื้อและไม่ติดเชื้อ HIV พบว่าระดับของ IgG ในกลุ่มผู้ติดเชื้อเท่านั้นที่สูงกว่ากลุ่มที่ไม่ติดเชื้อ ($p<0.05$) ส่วนระดับของ IgA และ IgM ไม่แตกต่างกันทั้งสองกลุ่ม

วิจารณ์

จำนวนอาสาสมัครที่เสพติดเฮโรอีน ด้วยการฉีดเข้าเส้นเลือด เข้ารับการรักษา ณ โรงพยาบาลธัญญารักษ์รวมทั้งหมด 49 ราย พบว่ามีผู้ติดเชื้อ HIV จำนวน 25 ราย คิดเป็นร้อยละ 51 นับเป็นจำนวนสูงมาก และสูงกว่ารายงานที่เคยมีมา (Poshyachinda 1990; รัตนา และคณะ, in press) การศึกษาครั้งนี้แบ่งกลุ่มศึกษาออกเป็น กลุ่มผู้ติดยาเสพติดที่ไม่ติดเชื้อ HIV กลุ่มผู้ติดยาเสพติดที่ติดเชื้อ HIV และเปรียบเทียบผลของอิมมูโนโกลบุลิน (IgG, IgA และ IgM) ที่ได้กับกลุ่มควบคุม

ก่อนการรักษาด้วยเมธาโดนระดับของ IgG และ IgM ในกลุ่มยาเสพติดทั้งที่ติดเชื้อและไม่ติดเชื้อ HIV จะสูงกว่ากลุ่มควบคุม ($p<0.05$) ส่วนระดับของ IgA ไม่มีความแตกต่างจากกลุ่มควบคุม (ตารางที่ 2) จากรายงานของ รัตนา สินธุภัค และคณะ (in press) พบว่าระดับของ IgG ในกลุ่มที่ไม่ติดเชื้อไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุม แต่ถึงกระนั้นการทดลองครั้งนั้นก็มีแนวโน้มว่าระดับของ IgG ในกลุ่มผู้ที่ไม่ติดเชื้อสูงกว่ากลุ่มควบคุม รายงานก่อนหน้านี้จะรวมผู้ติดยาเสพติดไว้ในกลุ่มเดียวกันโดยไม่ได้แยกว่าจะมีการติดเชื้อหรือไม่ ดังนั้นถึงแม้ว่าจะไม่ได้รับเชื้อ HIV ก็อาจจะได้รับเชื้ออื่นๆได้ ซึ่งแสดงออกด้วยการที่มีภูมิคุ้มกันของร่างกายเพิ่มขึ้น ดังเช่นรายงานของ Blanck และคณะ (1980) Heathoote และ Taylor (1981) Nickerson และคณะ (1970) พบว่าระดับของ IgG และ IgM สูงขึ้น รายงานส่วนมากพบว่าระดับของ IgA ไม่มีการเปลี่ยนแปลง (Grieco and Chuang, 1973; Rabin, 1973; D'Amand, 1973) ซึ่งตรงกับในรายงานที่เสนอนี้

การศึกษาในคนไข้ที่เสพติดสารระเหย (ดมกาว) พบว่า ระดับของ IgG IgA และ IgM ลดลง เนื่องจากสารระเหยจะไปกดการทำงานของไขกระดูก ซึ่งควบคุมการสร้างภูมิคุ้มกันของร่างกาย (รัตนา และคณะ, 2538; รัตนา และคณะ, 2539) ซึ่งตรงข้ามกับเฮโรอีน เพราะเฮโรอีนที่เข้าไปในร่างกายอาจไม่บริสุทธิ์ มีสารอื่นเจือปนอยู่ ซึ่งเป็นตัวกระตุ้นให้ร่างกายสร้างภูมิคุ้มกันขึ้นมาต่อต้านสิ่งแปลกปลอม

การให้เมธาโดนเพื่อถอนพิษเฮโรอีนเป็นเวลา 14 วัน โดยควบคุมปริมาณของเมธาโดนในแต่ละวัน พร้อมทั้งการลดความเข้มข้นของเมธาโดนลงจนไม่ต้องใช้เมธาโดนเลย ในวันที่ 12 - 14 ซึ่งเป็นวิธีที่ใช้อยู่ในโรงพยาบาล เพื่อป้องกันไม่ให้คนไข้ที่เข้ารับการบำบัดรักษาติดเมธาโดนแทน (ตารางที่ 1) พบว่าระดับของ IgG และ IgM ที่วัดได้ในวันที่ 7 (ตารางที่ 3) และวันที่ 14 (ตารางที่ 4) ของการถอนพิษ ยังคงสูงกว่ากลุ่มควบคุม ($p<0.05$) เช่นเดียวกับผลที่ได้ก่อนการรักษา ดังนั้นการหยุดเสพเฮโรอีนภายใน 14 วัน ระดับของ IgG และ IgM ยังไม่สามารถกลับคืนสู่สภาวะปกติ อาจต้องใช้เวลาหลายเดือน ดังเช่นการศึกษาอิมมูโนโกลบุลินในผู้ติดสารระเหยพบว่า ระดับของอิมมูโนโกลบุลินจะกลับคืนสู่สภาวะปกติได้ ต้องใช้เวลานานถึง 10 สัปดาห์ หลังจากหยุดดมกาว (รัตนา และคณะ, 2539)

ขั้นตอนการถอนพิษด้วยเมธาโดนควรต้องใช้ระยะเวลาสั้น เพื่อป้องกันการเกิดสภาวะเสพติด และดื้อยา (Isbell and Vojel, 1949) ดังนั้นผู้รับผิดชอบในการบำบัดรักษาผู้ติดยาเสพติดเฮโรอีนด้วยเมธาโดนจึงพึงระมัดระวัง นอกจากนี้การใช้เมธาโดนมากเกินขนาดอาจทำให้ถึงตายได้เนื่องจากฤทธิ์ยาซึ่งไปกดศูนย์การหายใจ

กิตติกรรมประกาศ

คณะผู้วิจัยขอขอบคุณ รองศาสตราจารย์ นายแพทย์วิชัย โปษยะจินดา ที่ให้ความสนใจด้านยาเสพติดเสมอมา ผู้อำนวยการ โรงพยาบาลธัญญารักษ์ แพทย์ พยาบาล และเจ้าหน้าที่ทุกท่านที่ช่วยเหลือและอำนวยความสะดวกในการเจาะเลือดและเก็บเลือดตัวอย่าง

เจ้าหน้าที่ของสถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์การแพทย์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยทุกท่านที่ให้ความช่วยเหลือในการไปรับเลือดตัวอย่าง จัดเตรียมตัวอย่าง และช่วยงานในห้องปฏิบัติการ

คุณสมทรง ตั้งกิติเสถียร และ คุณอัญชลี เปรมมณี ผู้พิมพ์ โครงการวิจัยนี้ได้รับการสนับสนุนด้วยเงินทุนงบประมาณแผ่นดิน และเงินทุนวิจัยจากสถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์การแพทย์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

เอกสารอ้างอิง

รัตนา สินธุภัค, วีนัส อุดมประเสริฐกุล, กัลยาณี ตันศฤงคาร, และ ไพลิน ศรีสุขโข. 2539. ผลของสารระเหยต่ออิมมูโนโกลบุลินในน้ำเหลือง **วารสารวิจัยวิทยาศาสตร์การแพทย์** 10(1): 27-37.

รัตนา สินธุภัค, อรุณ ลีลาพฤทธิ์, จินตนา จิรถาวร และ สมชาย อิสระวาณิชย์. **ภูมิคุ้มกันในผู้ติดยาเสพติดเฮโรอีนที่มีและไม่มีการติดเชื้อ HIV-1** กำลังตีพิมพ์ในวารสารวิชาการสาธารณสุข.

วิชัย โปษยะจินดา. 2538. **เมธาโดนกับการบำบัดรักษาผู้ติดยาเสพติดในประเทศไทย** จัดทำและเผยแพร่โดยฝ่ายป้องกันและควบคุมการติดยาและสารเสพติด กองวิชาการ กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข 49 หน้า.

Banys P, Tusel DJ, Sees KL, Reilly PM, and Delucchi KL. 1994. Low (40 mg) versus high (80 mg) dose methadone in a 180-day heroin detoxification program. **Journal of Abuse Treatment** 11(3): 225-32.

Blanck RR, Ream N, and Deegan MJ. 1980. Immunoglobulins in heroin users. **American Journal of Epidemiology** 111(1): 81-6.

Blom Y, Bondesson U, and Gunne LM. 1987. Effects of buprenorphine in heroin addicts. **Drug & Alcohol Dependence** 20(1): 1-7.

Coccoli M, Rugolo AP, Rocchi R, Giannini P, and Ciervo U. 1993. Naltrexone therapy. Experience with "Telephone Assistance" in Rome. **Minerva Psichiatrica** 34(1): 39-43.

De Leon G, Staines GL, Perlis TE, McKendrick K, Hilton R, and Brady R. 1995. Therapeutic community methods in methadone (Passages): An open clinical trial. **Drug & Alcohol Dependence** 37(1): 45-57

Gerra G, Marcato A, Caccavari R, Fontanesi B, Delsignor R, Fertonani G, Avanzini P, Rustichelli P, and Passeri M. 1995. Clonidine and opiate receptor antagonists in the treatment of heroin addiction. **Journal of Substance Abuse Treatment** 12(1): 35-41.

Gonzalez JP and Brogden RN. 1988. Naltrexone. A review of its phamacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in the management of opioid dependence. **Drugs** 35(3): 192-213.

Grieco MH and Chuang CY. 1973. Hypermacroglobulinemia associated with heroin use in adolescents. **J Allergy Clin Immunol** 51: 152-60.

Heathcote J and Taylor KB. 1981. Immunity and nutrition in heroin addicts. **Drug & Alcohol Dependence** 8(3): 245-55.

Higgins ST, Stitzer ML, McCaul ME, Bigelow GE, and Liebson IA. 1985. Pupillary respond to methadone challenge in heroin users. **Clinical Pharmacology & Therapeutics** 37(4): 460-3.

Isbell H and Vojel VH. 1949. The addiction liability of methadone(amidone, dolophine, 10820) and its use in the treatment of the morphine abstinence syndrome. **American Journal of Psychiatry** 105: 109.

Ling W, Rawson RA, and Compton MA. 1994. Substitution phamacotherapies for opioid addiction: from methadone to LAAM and buprenorphine. **Journal of Psychoactive Drugs** 26(2): 119-28.

Loo H, Laqueille X, Remi P, Bayle F, and Olie JP. 1993. Treatment of heroin addicts by substitution with methadone. Importance, limits and experience in France. **Bulletin de l Academile Nationale de Medicine** 177(8): 1315-25.

McLachlan C, Crofts N, Wodak A, and Crowe S. 1993. The effect of methadone on immune function among injecting drug users: a review. **Addiction** 88(2): 257-63.

Nickerson DS, Williams RC, Boxmeyer M, and Quie PG. 1970. Increased opsonic capacity of serum in chronic heroin addiction. **Ann Intern Med**. 72: 671-677

Novick DM, Pascarelli EF, Joseph H, Salsitz EA, Richman BL, Des Jarlais DC, Anderson M, Dole VP, and Nyswander MF. 1988. Methadone maintenance patients in general medical practice. A preliminary report. **JAMA**. 259(22): 3299-302.

Poshyachinda V. 1990. **Overview of human immunodeficiency virus infection in Thailand: A concise review of status and epidemiology**. Institute of Health Research, Chulalongkorn University, Presented at the meeting of working group and HIV infection and drug abuse in the Western Pacific Region 15-19 October 1990, Kuala lumpur, Malaysia.

Rabin BS and D'Amanda C. 1973. Immunoglobulin alterations associated with heroin addiction. **Clin Exp Immunol** 14: 359-363.

Sindhuphak R, Chinveschakitvanich V, and Leelaprute A. 1995. Immunoglobulins in toluene abusers. **Chula Med J** 39(5): 351-359.