Original Article

The effect of beforehand and simultaneous oral contraceptive administration on urine total and free morphine concentration in tolerance and dependency models of rat

Sahebgharani M [1*], Partoazar A[2], Shetab Boshehri V[1], Ahadi A[3], Sadr SH[3]

1-Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, I. R. Iran
2-Department of Nanotecnology, Faculty of Advanced Medical Sciences, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, I. R. Iran

3-Department of Physiology, Faculty of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, I. R. Iran

Received May 7, 2009; Accepted December 9, 2009

Abstract:

Background: Addiction to opioid drugs is considered as a problem throughout the world. Addiction can be studied concerning: social, medical and psychological aspects. The social aspect of addiction is quite important. For example, the negative result of addiction test is a requirement for marriage and job by law. On the other hand, frauds in addiction tests have been reported (such as displacement of urine from bladder, alkalization or acidification of urine and taking of diuretics or oral contraceptives).

Materials and Methods: In the present study, two different chronic morphine administration protocols (tolerance and dependency models) were applied. Estrogen and progesterone were given prior and simultaneously with morphine. After the last injection of morphine, urine samples were taken every 6 h for 24 h. Then morphine was quantitatively detected by High Performance Liquid Chromatography (HPLC). Data analysis was performed using two-way ANOVA and repeated measures ANOVA test followed by Student-Newman-Keuls test. Conjugated morphine was measured by the subtraction of free part of morphine from the total one in the urine samples.

Results: Our results indicated that prior administration of estrogen and progesterone increased the metabolism of morphine 6 and 12 h after the last injection, while no significant change was detected after 18 and 24 h.

Conclusion: In summary, it can be concluded that estrogen and progesterone transiently affect the metabolism of morphine. Thus, the effect of the sex hormones on morphine metabolism is not clinically important.

Keywords: Morphine, Addiction, Dependency, Drug tolerance, Estrogens, Progesterone, Rat

* **Corresponding Author.**
Email: sahebgha@sina.tums.ac.ir
Tel: 0098 912 643 0907
Fax: 0098 21 664 02569

Conflict of Interests: ***No***

Feyz, Journal of Kashan University of Medical Sciences Winter 2010; Vol 13, No 4, Pages 271-277

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-02]

بررسی تاثیر تجویز قبل و همزمان داروهای ضد بارداری خوراکی برغلظت تام و آزاد مورفین ادرار در دو مدل تحمل و وابستگی در موش صحرایی

موسی صاحبقرانی [1*]، علیرضا پرتوآذر [2]، سید وحید شتاب بوشهری [3]، علی احدی [4]، سید شهاب الدین صدر [5]

خلاصه

سابقه و هدف: امروزه روش‌های مختلفی جهت تشخیص فوری و دقیق اعتیاد به مواد مخدر توصیه می‌گردد. از آن میان می توان به روش‌های غربالی و آزمون‌های تاییدی اشاره نمود. گزارشات متعددی مبنی بر تاثیر احتمالی قرص‌های ضد بارداری خوراکی (OCP) بر افزایش کلیرانس و دفع مورفین وجود دارد. هدف از انجام این مطالعه ارزیابی دقیق اثر داروهای OCP بر دفع مورفین و اهمیت بالینی آن است.

مواد و روش ها: در این مطالعه دو روش تجویز مزمن مورفین (تولرانس و وابستگی) مورد استفاده قرار گرفت. همچنین دو داروی هورمونی استروژن (۱۰mg/kg) و پروژسترون (۲۰mg/kg) دو روز قبل و همزمان با تجویز مورفین در هر دو روش به حیوانات تزریق گردیدند. سپس نمونه‌های ادراری (با توالی ٦ ساعته) به مدت ٢٤ ساعت گرفته شد. و از روش HPLC به منظور شناسایی و اندازه گیری کمی مورفین در ادرار موش صحرائی استفاده شد. نتایج با استفاده از آزمون آماری اندازه‌گیری مکرر (Repeated Measures ANOVA) مورد بررسی قرار گرفتند.

نتایج: این مطالعه نشان داد که متابولیسم مورفین ٦ و ١٢ ساعت بعد از قطع مورفین در مقایسه با گروه کنترل افزایش می‌یابد، در حالی که ١٨ و ٢٤ ساعت بعد از قطع تجویز مورفین تفاوت معنی داری دیده نمی‌شود.

نتیجه گیری: نتایج فوق بیان گر آن است که تاثیر هورمون‌های استروژن و پروژسترون بر متابولیسم و دفع مورفین گذرا بوده و در نهایت دفع مورفین کونژوگه در دو گروه دارو و کنترل به یک اندازه می‌رسد. لذا، در مصرف داروهای ضد بارداری به لحاظ بالینی تاثیر قابل توجهی بر آزمون‌های تشخیص اعتیاد ندارند و نمی‌تواند به عنوان تقلب در آزمون‌های تشخیص اعتیاد محسوب گردد.

واژگان کلیدی: مورفین، اعتیاد، وابستگی، تحمل دارو، استروژن‌ها، پروژسترون، موش صحرایی

فصلنامه علمی – پژوهشی فیض، دوره سیزدهم، شماره ٤، زمستان ١٣٨٨، صفحات ٢٧٧-٢٧١

مقدمه

از نیمه قرن نوزدهم استفاده از مورفین (ماده قلیایی فعالی که ابتدای همین قرن از تریاک جدا شده بود) قبل از اعمال جراحی و نیز تسکین دردهای شدید رایج گردید. مورفین بعد از جذب وارد خون شده و به فرم آزاد یا غیر کونژوگه اثرات فارماکولوژیک خود را اعمال می‌نماید. اما طی متابولیسم در کبد تبدیل به انواع کونژوگه (مورفین ٣- گلوکورونید، مورفین ٦- گلوکورونید) می‌گردد.

[1] دانشیار، گروه فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

[2] دانشجوی مقطع دکترای تخصصی، گروه نانو تکنولوژی، دانشکده فناوریهای نوین، دانشگاه علوم پزشکی تهران

[3] دکترای تخصصی سم شناسی، گروه فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

[4] کارشناس ارشد، گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

[5] استاد، گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

* نشانی نویسنده مسوول:

تهران، بلوار کشاورز، خیابان پورسینا، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

تلفن: ٠٩١٢٦٤٣٠٩٠٧ دورنویس: ٠٢١٦٦٤٠٢٥٦٩

پست الکترونیک: sahebgha@sina.tums.ac.ir

تاریخ دریافت: ٨٨/٢/١٧ تاریخ پذیرش نهایی: ٨٨/٩/١٨

فرم کونژوگه دارو به علت قطبی بودن به سرعت از طریق کلیه دفع می‌گردد [١]. علی‌رغم اثرات بالینی فوق العاده، بعدها مشخص شد که مصرف مورفین نیز بدون اشکال نیست. این دارو نشئه آور بوده و به واسطه احساس لذتی که ایجاد می‌نماید، مورد سوء استفاده قرار می‌گیرد. مشکل اساسی زمانی نمود می‌یابد که با مصرف مداوم آن به تدریج مقادیر بیشتری از مورفین جهت دست‌یابی به اثرات فارماکولوژیک اولیه مورد نیاز است. گاه افراد معتاد برای تجربه کردن احساس لذت بخش نخست به دهها برابر مقدار اولیه از اپیوئیدها نیاز دارند. این پدیده تحمل نامیده می‌شود. مهمترین معضل مصرف مداوم مورفین و سایر داروهای اپیوئیدی بروز پدیده وابستگی روانی و جسمانی می‌باشد. به عبارت دیگر فرد معتاد به شدت به لحاظ روانی به این دسته از داروها وابسته می‌گردد؛ به طوری که برای دست یابی به داروهای اپیوئیدی دست به هر عملی می‌زند. وابستگی روانی عامل اصلی بزه کاری و جرائم توسط افراد معتاد محسوب می‌گردد. نهایتا وابستگی جسمانی، به دلیل بروز علائم فیزیکی به دنبال قطع مصرف داروهای اپیوئیدی، معضل اعتیاد به این دسته از داروها را پیچیده‌تر

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-02]

می‌سازد. تا به امروز مکانیسم دقیق تحمل و وابستگی روانی و جسمانی شناخته نشده است، اما به نظر می‌رسد تغییرات در فعالیت گیرنده‌های سیستم اپیوئیدی و به ویژه مسیر پیام رسان آن نقش مهمی داشته باشند [٤-١]. به علاوه، پدیده اعتیاد جنبه اجتماعی و قانونی نیز پیدا کرده است. در مواردی چون ازدواج، اشتغال و مهاجرت‌های قانونی نتایج این آزمایش‌ها جنبه قانونی و قضایی دارند. روش‌های اندازه‌گیری مورفین در ادرار که به طور معمول در آزمایشگاه‌های تشخیص اعتیاد مطرح می‌باشد، در دو مرحله صورت می‌پذیرد. روش‌های غربالی: در این مرحله نمونه‌ها فقط از لحاظ حضور اپیوئیدها با استفاده از دو روش شیمیایی رنگ سنجی بر روی نمونه استخراج شده و همچنین ایمونواسی و یا همان نوارهای مورفین چک بر روی نمونه اولیه و خام آزمایش می‌گردند. روش آزمون‌های تکمیلی و تاییدی: در این مرحله از کروماتوگرافی لایه نازک (TLC) بر روی نمونه استخراج شده استفاده می‌گردد که نوع آلکالویید مصرفی مشخص شده و نتیجه قطعی آزمایش بر مبنای شناسایی مورفین اعلام می‌گردد [٤-٢]. از طرف دیگر افراد معتاد نیز سعی در یافتن راه‌هائی جهت خنثی نمودن روش‌های تشخیص اعتیاد می‌باشند که از آن میان می‌توان به کاربرد داروهای ضد بارداری جهت مغشوش نمودن نتایج تشخیص داروهای اپیوئیدی اشاره نمود. داروهای ضد بارداری خوراکی (شامل ترکیبات استروژنی (اتینیل‌استرادیول) و پروژستینی (لوونورژسترل) عمدتا جهت جلوگیری از بارداری به کار می‌روند [٤]. اما، گزارشاتی وجود دارد مبنی بر اینکه این دسته از داروها به علاوه موجب تغییر الگوی متابولیسمی و کلیرانس برخی از داروها از جمله داروهای ضد تشنج و داروهای اپیوئیدی می‌گردند. در این میان، داروهای اپیوئیدی به خصوص مورفین به جهت درصد قابل ملاحظه اعتیاد نسبت به آن مورد توجه قرار گرفته‌اند. این در حالی است که در مورد مورفین نیز گزارشات ضد و نقیضی وجود دارد. برای مثال مطالعه سبزواری و همکاران [٥] نشان می‌دهد که تجویز همزمان داروهای ضد بارداری خوراکی تغییر قابل توجهی بر کلیرانس و دفع مورفین اعمال نمی‌کند. با توجه به نقائص موجود، در این مطالعه بر آن شدیم تا با استفاده از مدل‌های حیوانی تحمل و وابستگی به مورفین، نقش داروهای ضد بارداری خوراکی بر متابولیسم و نهایتا دفع این دارو را مورد بررسی دقیق قرار دهیم.

مواد و روش‌ها

حیوانات: در این مطالعه تجربی از موش صحرائی نر سفید نژاد Wistar (به وزن ١٨٠ تا ٢٢٠ گرم) استفاده شد. تولید و تکثیر حیوانات و نیز محل انجام آزمایشات، گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران بود. در هر گروه آزمایشی ١٠ حیوان مورد استفاده قرار گرفت. حیوانات در قفس‌های پلکسی گلاس شفاف (به ابعاد ١٥×٣٠×٤٥ سانتی متر) در دمای محیطی ^{o}C ١±٢٣ با دوره نوری ١٢ ساعت روشنایی و تاریکی نگهداری شدند. حیوانات دسترسی آزاد به غذا و آب داشتند، مگر در زمان آزمایش. هر حیوان تنها یک بار مورد استفاده قرار گرفت و بلافاصله پس از آزمون کشته می‌شد.

داروها: در این آزمایش داروهای مورفین سولفات، پروژسترون و استرادیول والرات مورد استفاده قرار گرفت. مورفین سولفات در نرمال سالین و پروژسترون و استرادیول والرات در روغن زیتون حل شدند. مورفین سولفات به صورت زیر جلدی و پروژسترون و استرادیول والرات به صورت داخل صفاقی تزریق گردیدند. مورفین از کارخانه داروسازی تماد و پروژسترون و استرادیول والرات از کارخانه داروسازی ایران هورمون خریداری گردیدند.

روش آزمایش: در این مطالعه دو مدل تحمل (تولرانس) و وابستگی به داروهای اپیوئیدی در موش صحرائی به کار رفت. در هر دو مدل، مورفین سولفات به مدت ٧ روز به صورت زیر جلدی تجویز گردید؛ با این تفاوت که در مدل تحمل (تولرانس) مورفین به میزان ١٠mg/kg طی ٧ روز تزریق شد [٦]، اما در مدل ایجاد وابستگی مقدار مورفین به صورت پلکانی (٦٦ mg/kg و٦،١٦،٢٦،٣٦،٤٦،٥٦) افزایش یافت [٧،٦]. جهت بررسی اثر داروهای ضد بارداری بر متابولیسم مورفین، تجویز داروهای پروژسترون با دوز ٢٠mg/kg و استرادیول والرات با دوز ١٠mg/kg به طور همزمان در دو موضع ٣ روز قبل از تجویز مورفین شروع شده و تا آخرین روز تزریق مورفین ادامه می یافت [٥]. بعد از آخرین تجویز، جمع آوری ادرار حیوان در فواصل ٦ ساعته با استفاده از دستگاه قفس متابولیک (شرکت فناوری آراطب، ایران) صورت گرفت. این جمع آوری به مدت ٢٤ ساعت ادامه داشت. بنابراین از هر حیوان ٤ نمونه ادراری به دست آمد. نمونه‌های ادرار در ظروف در بسته به مدت یک ماه در فریزر ٢٠- درجه سانتی گراد نگهداری شدند. در مرحله نهایی، برای اندازه گیری مورفین و متابولیت‌های آن توسط دستگاه HPLC، مراحل آماده سازی بر روی هر نمونه صورت گرفت و بعد از عمل استخراج، مورفین موجود در نمونه اندازه گیری شد [٨]. در این سری از آزمایشات حیواناتی که مورفین و روغن زیتون را به عنوان حامل دریافت می‌کردند به عنوان گروه کنترل در نظر گرفته شدند. گروه دوم حیوانات مورفین را به علاوه استرادیول و پروژسترون دریافت نمودند، که گروه آزمون تلقی می‌گردند.

استخراج مورفین آزاد از نمونه : ٢٠٠ میکرولیتر از نمونه ادرار را

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-02]

برداشته و آمونیاک به آن اضافه می کنیم تا PH نمونه بـه ۹-۸/۵ برسد. سپس آنقدر پودر کلرید سدیم به نمونه اضافه می کنیم تا از نمک اشباع شود و متعاقبا آن را با کلروفرم استخراج نمودیم. سپس حاصل استخراج را از کاغذ صافی حاوی سولفات سـدیم خـشک عبور داده تا آب آن گرفته شود. نمونه را در بن ماری جوش تبخیر کرده و از حاصل آن جهت اندازه گیری مـورفین توسـط دسـتگاه HPLC استفاده نمودیم [۸].

استخراج مورفین تـام (کـل): ۲۰۰ میکرولیتـر از نمونـه ادرار را برداشته و جهـت شکـستن بانـد گلوکورونیـد، pH نمونـه را بـا HCL غلیظ به ۲-۱ (۲-۱ قطره HCL غلیظ کـافی اسـت) مـی-رسانیم. سپس نمونه را به مدت ۳۰ دقیقه در بن ماری جوش قـرار می‌دهیم؛ نمونه‌ها را در دمای محیط خنک کرده و بقیـه مراحـل را مانند مرحله ۱ انجام می‌دهیم. پس از آنالیز HPLC برای هر نمونه ادرار، میزان مورفین آزاد را از مورفین کـل کـم کـرده تـا میـزان مورفین کونژوگه با اسید گلوکورونیک به دست آید [۸].

اندازه گیری مورفین با دستگاه کروماتوگرافی مایع با کـارائی بـالا (HPLC): در این مطالعه اندازه گیری مـورفین در نمونـه ادراری با دستگاه HPLC (CECIL، مدل ۱۱۰۰ دو پمپه ساخت کـشور انگلستان) صورت گرفت. دتکتور این دستگاه از نوع UV بـوده و از طـول مـوج ۲۱۰ nm اسـتفاده شـد. فـاز متحـرک ترکیبـی از (Aceto nitril 5% + Metanol 8% + EDTA-Na2 0.5Mm + KH2Po4 12 mM) تحت شرایط ایزوکراتیک بوده و توسط یک پمپ با سرعت جریان فاز متحرک ۰/۵ میلی لیتـر در دقیقه تنظیم گردید. ستون مورد استفاده C18 Perfectsil Target ODS-3 بـــا مشخـــصات :Batch- ,Particle size:5µm no:LPOO43 ۱۵ سـانتی متـری و بـدون CAP مـارک MZ ساخت کشور آلمان تهیه گردید. با شرایط فوق الذکر در دسـتگاه HPLC، مـــورفین در دقیقـــه ۷ و هورمـــون‌هـــای اســـتروژن و پروژسترون در دقایق ۱۳ و ۱۹ از ستون خارج شدند. دستگاه بعـد از هر برنامه کاری روزانه با آب و اسـتونیتریل و متـانول شستـشو داده می‌شد [۱۰،۹].

آنالیز آماری: داده‌ها پس از جمع آوری، با استفاده از نرم افزار آماری SPSS ویرایش ۹ مورد بررسی قرار گرفتنـد. در بررسـی آمـاری، آنالیز آماری با استفاده از آزمون ANOVA دو طرفه انجام گرفـت. همچنین، آزمـون آمـاری Repeated Measures ANOVA بـه عنوان تست تکمیلی به کار رفـت. اخـتلاف بـین میـانگین‌هـا بـا $P<۰/۰۵$ معنی‌دار تلقی شدند. هر نقطه بیان گر $\overline{X} \pm SEM$ بـرای هر گروه ۱۰ تایی است.

نتایج

مدل تحمل (Tolerance)

همان طور که در بخش مواد و روش‌ها اشاره گردید، در مدل تحمل (تولرانس) مورفین سولفات (۱۰mg/kg) به مدت ۷ روز به صورت زیر جلدی تجویز گردید. جهت بررسی اثر داروهای ضد بارداری بر متابولیسم مورفین، تجویز داروهای پروژسترون با دوز ۲۰mg/kg و استرادیول والرات با دوز ۱۰mg/kg به طور همزمان در دو موضع ۳ روز قبل از تجویز مورفین شروع شده و تا آخرین روز تزریق مورفین ادامه می‌یافت. با توجه به نمودار و نیز جدول شماره ۱، حیوانات در دو گروه دارو و کنترل مورد بررسی قرار گرفتند. آنالیز آماری با استفاده از آزمون ANOVA دو طرفه نشان داد که میزان دفع مورفین کونژوگه در ساعات ٦ و ۱۲ ساعت افزایش معنی‌داری نسبت به گروه کنترل داشت ($P<۰/۰۵$)، درحالی که در ساعات ۱۸ و ۲٤ تفاوت معنی‌داری به لحاظ آماری مشاهده نمی‌شود ($P>۰/۰۵$). همچنین، آنالیز آماری با استفاده از آزمون آماری اندازه گیری مکرر نشان داد که تفاوت معنی‌داری بین میزان دفع مورفین کونژوگه در ساعات مختلف وجود دارد ($P<۰/۰۰۱$). به علاوه، میزان دفع مورفین کونژوگه در ساعات ٦ و ۱۲ افزایش معنی‌داری نسبت به گروه کنترل داشت ($P<۰/۰۵$)، در حالی که در ساعات ۱۸ و ۲٤ این چنین نبود ($P>۰/۰۵$).

جدول شماره ۱- تاثیر پیش تیمار استروژن و پروژسترون بر غلظت مورفین کونژوگه در ادرار (میلی گرم بر میلی لیتر) در مدل تحمل (تولرانس)

ساعت بعد از تجویز دارو	مورد	شاهد
٦	۰/۰۳۲۸±۰/۰۱*	۰/۰۰۰۱
۱۲	۰/۰۱۳۰±۰/۰۱*	۰/۰۰۱۱±۰/۰۰۰٤
۱۸	۰/۱٤٥±۰/۰٥٥	۰/۱۳۸۸±۰/۰٤
۲٤	۰/۱۰۱۱±۰/۰٦	۰/۰۸٦۲±۰/۰٥

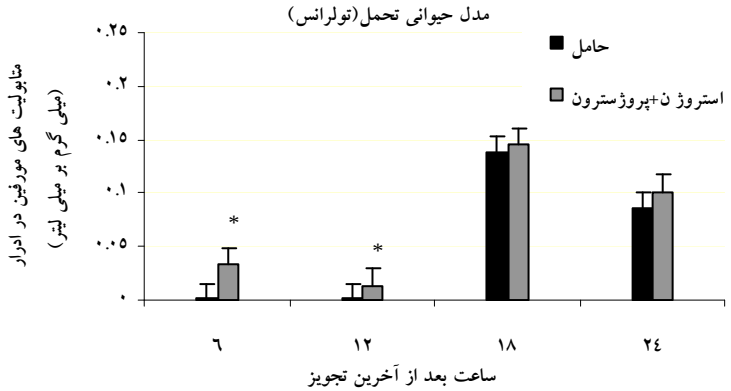
*$P<۰/۰۵$ در مقایسه با گروه کنترل می باشد.

مدل وابستگی (Dependence)

در مدل وابستگی، مورفین سولفات به مدت ۷ روز تجویز گردیـد. بـه صـورت پلکـانی (mg/kg ٦٦ و٤٦،٣٦،٢٦،١٦،٦،٥٦) و زیـر جلدی تزریق گردید. جهت بررسی اثر داروهای ضد بـارداری بـر متابولیسم مـورفین، تجـویز داروهـای پروژسـترون و اسـترادیول والرات همانند مدل تحمل صورت گرفت. همان طور که در نمودار و نیز جدول شماره ۲ نشان داده شده است، حیوانات در دو گـروه دارو و کنترل مورد بررسی قرار گرفتند.

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-02]

آنالیز آماری با استفاده از آزمون ANOVA دو طرفه نشان داد که میزان دفع مورفین کونژوگه در ساعات ٦ و ١٢ افزایش معنی‌داری نسبت به گروه کنترل داشت ($P<0/05$)، درحالی کـه در سـاعات ١٨ و ٢٤ تفاوت معنی‌داری به لحاظ آمـاری مـشاهده نمـی‌شـود ($P>0/05$). همچنین، آنالیز آماری بـا اسـتفاده از آزمـون آمـاری اندازه‌گیری مکرر نشان داد که تفاوت معنی‌داری بـین میـزان دفـع مورفین کونژوگه در ساعات مختلف وجود دارد ($P<0/001$). بـه علاوه میزان دفع مـورفین کونژوگـه در سـاعات ٦ و ١٢ افـزایش معنی‌داری نسبت به گروه کنترل داشت ($P<0/05$)، درحالی که در ساعات ١٨ و ٢٤ این گونه نبود ($P>0/05$).

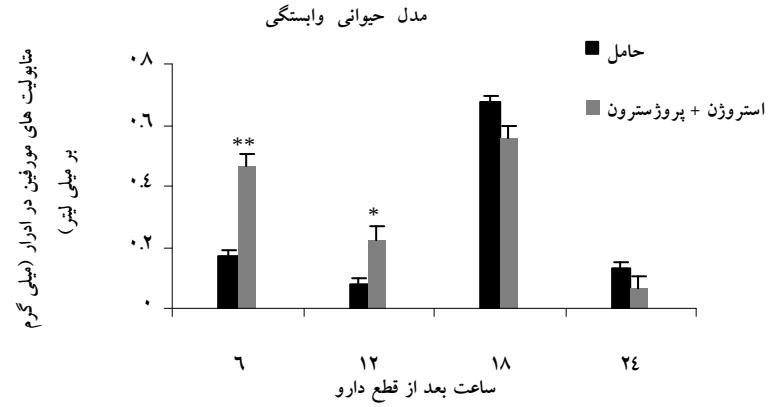


نمودار شماره ١- تاثیر پیش تیمار استروژن و پروژسترون بر غلظت مورفین کونژوگه در ادرار در مدل تحمل (تولرانس)

جدول شماره ٢- تاثیر پیش تیمار استروژن و پروژسترون بر غلظت مورفین کونژوگه در ادرار (میلی گرم بر میلی لیتر) در مدل وابستگی

ساعت بعد از تجویز دارو	مورد	شاهد
٦	٠/٤٦٥٧±٠/٠٣ **	٠/١٧٣±٠/٠٥
١٢	٠/٢٢٥٧±٠/٠٣٦*	٠/٠٧٢±٠/٠٤
١٨	٠/٥٥٨٧±٠/٠٦٨	٠/٦٧٥±٠/٠٧
٢٤	٠/٠٦٣٩±٠/٠٧٦	٠/١٢٨±٠/٠٨

*$P<0/05$، ** $P<0/01$ در مقایسه با گروه کنترل می باشد.



نمودار شماره ٢- تاثیر پیش تیمار استروژن و پروژسترون بر غلظت مورفین کونژوگه در ادرار در مدل وابستگی (Dependence)

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-02]

بحث

مصرف جهانی داروهای اپیوئیدی به جهت افزایش تولید، تکنیک‌های جدید خالص سازی و بالطبع کاهش قیمت افزایش چشمگیری یافته است. امروزه روش‌های تشخیص سریع مورفین در ادرار وجود دارد که از آن جمله می‌توان به TLC (کروماتوگرافی لایه نازک)، HPLC (کروماتوگرافی مایع با کارائی بالا) و EIA (ایمونواسی آنزیماتیک) اشاره نمود [۱۴-۱۱]. اثبات اعتیاد به مواد مخدر به خصوص در زمان اشتغال به کار و یا ازدواج نقش حیاتی می‌یابد. در حال حاضر شایعه استفاده از قرص‌های ضدبارداری جهت کاهش و یا حذف داروهای مخدر از نمونه‌ها به مطرح می‌باشد [۱۵]. گزارشاتی مبنی بر تاثیر داروهای ضد بارداری خوراکی بر متابولیسم و دفع مورفین وجود دارد، اما وجود این اثر به طور قطع روشن نشده است. لذا، در این مطالعه از تزریق داروهای ضد بارداری همراه با دو روش تجویز مورفین در موش صحرائی استفاده گردید (روش ایجاد تحمل (Tolerance) و وابستگی (Dependency) به مورفین). به علاوه جهت بررسی دقیق تر تاثیر داروهای ضد بارداری بر متابولیسم مورفین، نمونه-های ادراری ٦ ساعته طی ٢٤ ساعت مورد بررسی قرار گرفتند. مطالعات قبلی نشان می‌دهند که داروهای ضد بارداری موجب افزایش متابولیسم و دفع برخی از داروها می‌شوند. به عنوان مثال گزارشاتی وجود دارد مبنی بر آنکه در خانم‌های مصرف کننده داروهای ضد بارداری، مقادیر بیشتری از داروهای اپیوئیدی جهت بروز اثرات ضد درد آنها مورد نیاز است. اما در مجموع هنوز نتیجه گیری قاطعی در رابطه با نحوهٔ تاثیر داروهای ضد بارداری خوراکی بر متابولیسم مورفین وجود ندارد [١٦]. از طرف دیگر Crotty و همکاران [١٧] نشان دادند که داروهای ضد بارداری خوراکی موجب افزایش فعالیت آنزیم گلوکورونیل ترانسفراز و افزایش دفع مورفین می‌گردند. البته لازم به ذکر است که مورفین متابولیسم خود را نیز تحت تاثیر قرار می‌دهد. به عنوان مثال N– دِمتیلاسیون مورفین ٢ هفته بعد از تجویز مزمن آن توسط خود دارو مهار می گردد. به علاوه تجویز همزمان دز ایمی پرامین نیز با مهار متابولیسم مورفین از طریق N – دِمتیلاسیون موجب افزایش کارائی و طول دورهٔ اثر مورفین می‌گردد [١٨]. در مطالعه حاضر اندازه-گیری مورفین تام (Total) و مورفین غیر کونژوگه (آزاد) ادرار صورت گرفت. تفاوت این دو عدد بیانگر میزان متابولیت‌های مورفین (مورفین کونژوگه) در ادرار می‌باشد. براساس نتایج موجود، تجویز استروژن و پروژسترون همراه با مورفین، موجب افزایش متابولیسم آن طی ٦ و ١٢ ساعت بعد از قطع آخرین دوز مورفین گردید. در حالی که تغییر معنی‌داری در متابولیسم مورفین ١٨ و ٢٤ ساعت بعد از قطع آخرین دوز آن مشاهده نشد. در مطالعه‌ای که توسط دکتر سبزواری و همکاران وی [٧] صورت گرفت، تجویز همزمان استروژن و پروژسترون با مورفین تاثیری بر دفع ادراری مورفین نداشت. در آن مطالعه، نمونه‌های ادراری بعد از ٢٤ ساعت و به طور یکجا جمع آوری می‌شدند. بنابراین می‌توان عدم دستیابی به نتیجهٔ مشخص را مربوط به طولانی بودن دورهٔ جمع آوری نمونه‌ها دانست در حالی که در مطالعه حاضر طول مدت جمع آوری به ٦ ساعت کاهش یافت، تا تغییرات دفعی مورفین در فواصل زمانی کوتاهتر مورد بررسی قرار گیرد. به علاوه از روش HPLC که روش دقیق‌تری جهت اندازه گیری مورفین محسوب می‌گردد نیز استفاده شد. نتایج حاضر بر خلاف مطالعه قبلی بیان‌گر تاثیر نسبی داروهای ضد بارداری بر دفع مورفین می-باشد. اما اثر این نسبی نیز گذرا و موقت بوده و حداکثر بعد از ١٨ ساعت به حد کنترل می‌رسد. بنابراین بر اساس این مطالعه، داروهای ضد بارداری نمی‌توانند نقش قابل توجهی در دفع مورفین ایفاء نمایند. اما در پایان لازم به ذکر است که انجام مطالعات انسانی نیز به عنوان تکمیل داده‌های حیوانی موجود ضروری می-باشد.

نتیجه گیری

در مجموع می‌توان اظهار داشت که تاثیر داروهای ضد بارداری بر آنزیم‌های متابولیزه کننده مورفین، اثری گذرا و وابسته به زمان می‌باشد. این پدیده می‌تواند ضد و نقیض بودن گزارشات قبلی راجع به تاثیر داروهای ضد بارداری بر مورفین را توجیه نماید. لذا به نظر نمی‌رسد که داروهای ضد بارداری خوراکی بتوانند غلظت و نهایتا اثرات فارماکولوژیک مورفین را تحت تاثیر قرار دهند.

تشکر و قدردانی

نویسندگان مقاله از سازمان پزشکی قانونی ایران به جهت تامین هزینه‌های انجام این طرح تشکر و قدردانی می‌نمایند.

References:

[1] Van Ree JM, Gerrits MA, Vanderschuren LJ. Opioids, reward, and addiction: An encounter of biology, psychology and medicine. ***Pharmacol Rev*** 1999; 51(2): 341-96.

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-02]

[2] Corbett AD, Henderson G, McKnight AT, Paterson SJ. 75 years of opioid research: the exciting but vain quest for the Holy Grail. ***Br J Pharmacol*** 2006; 147 Suppl 1: S153-62.
[3] Kreek MJ, Bart G, Lilly C, LaForge KS, Nielsen DA. Pharmacogenetics and human molecular genetics of opiate and cocaine addictions and their treatments. ***Pharmacol Rev*** 2005; 57(1): 1-26.
[4] Goodman LS, Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG. Goodman and Gilman's The pharmacological basis of therapeutics. 10th ed. New York: McGraw-Hill; 2001.
[5] Sabzevari O, Ebrahimi KH, Vaez-Mahdavi MR. Investigation of oestrogen and progesterone interference with morphine identification in 24 hours urine of rats by TLC technique. ***Daru*** 1999; 7(3):18-22.
[6] Dizgah IM, Karimian SM, Zarrindast MR, Sohanaki H. Attenuation of morphine withdrawal signs by a D1 receptor agonist in the locus coeruleus of rats. ***Neuroreport*** 2005; 16(15): 1683-6.
[7] Sepehrizadeh Z, Sahebgharani M, Ahmadi S, Shapourabadi MB, Bozchlou SH, Zarrindast MR. Morphine-induced behavioral sensitization increased the mRNA expression of NMDA receptor subunits in the rat amygdala. ***Pharmacology*** 2008; 81(4): 333-43.
[8] Clarke EGC, Moffat AC. Clarke's Isolation and Identification of Drugs: In Pharmaceuticals, Body Fluids and Post Mortem Material. 2nd ed. London: The pharmaceutical press; 1986.
[9] Schneider JJ, Ravenscroft PJ. Determination of morphine in plasma by high-performance liquid chromatography with fluorescence detection. ***J Chromatogr*** 1989; 497: 326-9.
[10] Zende-Del R. Morphine detection in addict`s plasma using HPLC [Thesis]. Tehran. Tehran University of Medical Sciences. 2001. [in Persian]
[11] Moeller MR, Kraemer T. Drugs of abuse monitoring in blood for control of driving under the influence of drugs. ***Ther Drug Monit*** 2002; 24(2): 210-21.
[12] Kraemer T, Paul LD. Bioanalytical procedures for determination of drugs of abuse in blood. ***Anal Bioanal Chem*** 2007; 388(7):1415-35.
[13] Moeller MR, Steinmeyer S, Kraemer T. Determination of drugs of abuse in blood. ***J Chromatogr B Biomed Sci Appl*** 1998; 713(1): 91-109.
[14] Vandevenne M, Vandenbussche H, Verstraete A. Detection time of drugs of abuse in urine. ***Acta Clin Belg*** 2000; 55(6): 323-33.
[15] Djahanguiri B. Addiction detection and treatment guideline. Kharazmi publisher; 2002. [in Persian]
[16] Back DJ, Orme ML. Pharmacokinetic drug interactions with oral contraceptives. ***Clin Pharmacokinet*** 1990; 18(6): 472-84.
[17] Crotty B, Watson KJR, Desmond PV, Mashford ML, Wood LJ, Colman J, et al. The oral contraceptive pills increase morphine clearance but does not increase hepatic blood flow. ***Gastroenternol*** 1986; 90: 1779-85.
[18] Goldstein F, Mojaverian P, Ossipov MH, Swanson BN. Evaluation in analgesic effect and plasma levels of morphine by desipramine in rats. ***Pain*** 1982; 14(3): 279-82.

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-02]