

## **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<sup>1\*</sup>, Partoazar A<sup>2</sup>, Shetab Boshehri V<sup>1</sup>, Ahadi A<sup>3</sup>, Sadr SH<sup>3</sup>**

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

2-Department of Nanotechnology, 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*

# بررسی تاثیر تجویز قبل و همزمان داروهای ضد بارداری خوراکی بر غلظت تام و آزاد مورفین ادرار در دو مدل تحمل و واپستگی در موش صحرایی

موسی صاحبقرانی<sup>۱\*</sup>، علیرضا پرتوآذر<sup>۲</sup>، سید وحید شتاب بوشهری<sup>۳</sup>، علی احمدی<sup>۴</sup>، سید شهاب الدین صدر<sup>۵</sup>

## خلاصه

**سابقه و هدف:** امروزه روش‌های مختلفی جهت تشخیص فوری و دقیق اعتیاد به مواد مخدر توصیه می‌گردد. از آن میان می‌توان 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 روش‌ها:** در این مطالعه دو روش تجویز مزمن مورفین (تلولانس و واپستگی) مورد استفاده قرار گرفت. همچنین دو داروی هورمونی استروژن ( $10\text{ mg/kg}$ ) و پروژسترون ( $20\text{ mg/kg}$ ) دو روز قبل و همزمان با تجویز مورفین در هر دو روش به حیوانات تزریق گردیدند. پس نمونه‌های ادراری (با توالی ۶ ساعته) به مدت ۲۴ ساعت گرفته شد. و از روش HPLC به منظور شناسایی و اندازه گیری کمی مورفین در ادرار موش صحرایی استفاده شد. نتایج با استفاده از آزمون آماری اندازه گیری مکرر (Repeated Measures ANOVA) مورد بررسی قرار گرفتند.

**نتایج:** این مطالعه نشان داد که متابولیسم مورفین ۶ و ۱۲ ساعت بعد از قطع مورفین در مقایسه با گروه کنترل افزایش می‌یابد، در حالی که ۱۸ و ۲۴ 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، واپستگی، تحمل دارو، استروژن‌ها، پروژسترون، موش صحرایی  
فصلنامه علمی - پژوهشی فیض، دوره سیزدهم، شماره ۴، زمستان ۱۳۸۸، صفحات ۲۷۱-۲۷۷

## مقدمه

فرم کونژوگه دارو به علت قطبی بودن به سرعت از طریق کلیه دفع می‌گردد [۱]. علی‌رغم اثرات بالینی فوق العاده، بعدها مشخص شد که مصرف مورفین نیز بدون اشکال نیست. این دارو نشنه آور بوده و به واسطه احساس لذتی که ایجاد می‌نماید، مورد سوء استفاده قرار می‌گیرد. مشکل اساسی زمانی نمود می‌یابد که با مصرف مدام آن به تدریج مقادیر بیشتری از مورفین جهت دست‌یابی به اثرات فارماکولوژیک اولیه مورد نیاز است. گاه افراد معتاد برای تحریبه کردن احساس لذت بخش نخست به دهها برابر مقدار اولیه از اپیونیدها نیاز دارند. این پدیده تحمل نامیده می‌شود. مهمترین معضل مصرف مدام مورفین و سایر داروهای اپیونیدی بروز پدیده واپستگی روانی و جسمانی می‌باشد. به عبارت دیگر فرد معتاد به شدت به لحاظ روانی به این دسته از داروها واپسته می‌گردد؛ به طوری که برای دست یابی به داروهای اپیونیدی دست به هر عملی می‌زند. واپستگی روانی عامل اصلی بزه کاری و جرائم توسط افراد معتاد محسوب می‌گردد. نهایتاً واپستگی جسمانی، به دلیل بروز علائم فیزیکی به دنبال قطع مصرف داروهای اپیونیدی، معضل اعتیاد به این دسته از داروها را پیچیده تر

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-۳-گلوکورونید، مورفین-۶-گلوکورونید) می‌گردد.

<sup>۱</sup> دانشیار، گروه فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

<sup>۲</sup> دانشجوی مقطع دکترای تخصصی، گروه نانو تکنولوژی، دانشکده فناوریهای نوین، دانشگاه علوم پزشکی تهران

<sup>۳</sup> دکترای تخصصی سم شناسی، گروه فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

<sup>۴</sup> کارشناس ارشد، گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

<sup>۵</sup> استاد، گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

\* نشانی نویسنده مسحوق:

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

تلفن: ۰۹۱۲۶۴۳۰۹۰۷ - ۰۲۱۶۶۴۰۲۵۶۹

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

تاریخ پذیرش نهایی: ۸۸/۹/۱۸

تاریخ دریافت: ۸۸/۲/۱۷

دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران بود. در هر گروه آزمایشی ۱۰ حیوان مورد استفاده قرار گرفت. حیوانات در فضاهای پلکسی گلاس شفاف (به ابعاد  $45 \times 30 \times 15$  سانتی متر) در دمای محیطی  $^{15} \pm 1^{\circ}$  با دوره نوری ۱۲ ساعت روشناختی 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 بلافضله پس از آزمون کشته می شد.

داروها: در این آزمایش داروهای مورفين سولفات، پروژسترون و استرادیول والرات مورد استفاده قرار گرفت. مورفين سولفات در نرمال سالین و پروژسترون و استرادیول والرات در روغن زیتون حل شدند. مورفين سولفات به صورت زیر جلدی و پروژسترون و استرادیول والرات به صورت داخل صفاقی تزریق گردیدند. مورفين از کارخانه داروسازی ایران هورمون خردباری گردیدند. والرات از کارخانه داروسازی ایران هورمون خردباری گردیدند. روش آزمایش: در این مطالعه دو مدل تحمل (تولرانس) و واپستگی به داروهای اپیوئیدی در موش صحرائی به کار رفت. در هر دو مدل، مورفين سولفات به مدت ۷ روز به صورت زیر جلدی تجویز گردید: با این تفاوت که در مدل تحمل (تولرانس) مورفين به میزان  $10\text{ mg/kg}$  طی ۷ روز تزریق شد [۶]، اما در مدل ایجاد واپستگی مقدار مورفين به صورت پلکانی ( $66\text{ mg/kg}$ ) و  $46.56\text{ mg/kg}$  و  $46.36\text{ mg/kg}$  افزایش یافت [۷، ۸]. جهت بررسی اثر داروهای ضد بارداری بر متاپولیسم مورفين، تجویز داروهای پروژسترون با دوز  $20\text{ mg/kg}$  و استرادیول والرات با دوز  $10\text{ mg/kg}$  به طور همزمان در دو موضع ۳ روز قبل از تجویز مورفين شروع شده و تا آخرین روز تزریق مورفين ادامه می یافت [۵]. بعد از آخرین تجویز، جمع آوری ادرار حیوان در فواصل ۶ ساعت با استفاده از دستگاه قفس متابولیک (شرکت فناوری آراطب، ایران) صورت گرفت. این جمع آوری به مدت ۲۴ ساعت ادامه داشت. بنابراین از هر حیوان ۴ نمونه ادراری به دست آمد. نمونه های ادرار در ظروف درسته به مدت یک ماه در فریزر  $-20^{\circ}$  درجه سانتی گراد نگهداری شدند. در مرحله نهایی، برای اندازه گیری مورفين و متاپولیت های آن توسط دستگاه HPLC. مراحل آماده سازی بر روی هر نمونه صورت گرفت و بعد از عمل استخراج، مورفين موجود در نمونه اندازه گیری شد [۸]. در این سری از آزمایشات حیواناتی که مورفين و روغن زیتون را به عنوان حامل دریافت می کردند به عنوان گروه کنترل در نظر گرفته شدند. گروه دوم حیوانات مورفين را به علاوه استرادیول و پروژسترون دریافت نمودند، که گروه آزمون تلقی می گردند. استخراج مورفين آزاد از نمونه:  $200\text{ میکرولیتر}$  از نمونه ادرار را

می سازد. تا به امروز مکانیسم دقیق تحمل و واپستگی روانی و جسمانی شناخته نشده است، اما به نظر می رسد تغییرات در فعالیت گیرنده های سیستم اپیوئیدی و به ویژه مسیر پیام رسان آن نقش مهمی داشته باشد [۱-۴]. به علاوه، پدیده اعتیاد جنبه اجتماعی و قانونی نیز پیدا کرده است. در مواردی چون ازدواج، اشتغال و مهاجرت های قانونی نتایج این آزمایش ها جنبه قانونی و قضایی دارند. روش های اندازه گیری مورفين در ادرار که به طور معمول در آزمایشگاه های تشخیص اعتیاد مطرح می باشد، در دو مرحله صورت می پذیرد. روش های غربالی: در این مرحله نمونه ها فقط از لحاظ حضور اپیوئیدها با استفاده از دو روش شیمیایی رنگ سنجی بر روی نمونه استخراج شده و همچنین ایمونوآسی و یا همان نوارهای مورفين چک بر روی نمونه اولیه و خام آزمایش می گردند. روش آزمون های تکمیلی و تاییدی: در این مرحله از کروماتوگرافی لایه نازک (TLC) بر روی نمونه استخراج شده استفاده می گردد که نوع آalkaloid مصرفی مشخص شده و نتیجه قطعی آزمایش بر مبنای شناسایی مورفين اعلام می گردد [۲-۴]. از طرف دیگر افراد معناد نیز سعی در یافتن راه هایی جهت خشی نمودن روش های تشخیص اعتیاد می باشد که از آن میان می توان به کاربرد داروهای اپیوئیدی اشاره نمود. داروهای ضد بارداری تشخیص داروهای اپیوئیدی اشاره نمود. داروهای ضد بارداری خوراکی (شامل ترکیبات استروژنی (اتینیل استرادیول) و پروژستینی (لوونورژسترول) عمده تر جهت جلوگیری از بارداری به کار می روند [۴]. اما، گزارشاتی وجود دارد مبنی بر اینکه این دسته از داروها به علاوه موجب تغییر الگوی متاپولیسمی و کلیرانس برخی از داروها از جمله داروهای ضد تشنج و داروهای اپیوئیدی می گردد. در این میان، داروهای اپیوئیدی به خصوص مورفين به جهت درصد قابل ملاحظه اعتیاد نسبت به آن مورد توجه قرار گرفته اند. این در حالی است که در مورد مورفين نیز گزارشات ضد و نقیضی وجود دارد. برای مثال مطالعه سبزواری و همکاران [۵] نشان می دهد که تجویز همزمان داروهای ضد بارداری خوراکی تغییر قابل توجهی بر کلیرانس و دفع مورفين اعمال نمی کند. با توجه به نقصان موجود، در این مطالعه بر آن شدیدم تا با استفاده از مدل های حیوانی تحمل و واپستگی به مورفين، نقش داروهای ضد بارداری خوراکی بر متاپولیسم و نهایتاً دفع این دارو را مورد بررسی دقیق قرار دهیم.

## مواد و روش ها

حیوانات: در این مطالعه تجربی از موش صحرائی نر سفید نژاد Wistar (به وزن  $180$  تا  $220$  گرم) استفاده شد. تولید و تکثیر حیوانات و نیز محل انجام آزمایشات، گروه فارماکولوژی

## نتایج

## (Tolerance) مدل تحمل

همان طور که در بخش مواد و روش‌ها اشاره گردید، در مدل تحمل (تولرنس) مورفین سولفات ( $10\text{ mg/kg}$ ) به مدت ۷ روز به صورت زیر جلدی تجویز گردید. جهت بررسی اثر داروهای ضد بارداری بر متاپولیسیم مورفین، تجویز داروهای پروژسترون با دوز  $20\text{ mg/kg}$  و استرادیول والرات با دوز  $10\text{ mg/kg}$  به طور همزمان در دو موضع ۳ روز قبل از تجویز مورفین شروع شده و تا آخرین روز تزریق مورفین ادامه می‌یافتد. 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 ساعت ۶ و ۱۲ ساعت افزایش معنی‌داری نسبت به گروه کنترل داشت ( $P<0.05$ ). در حالی که در ساعت ۱۸ و ۲۴ تفاوت معنی‌داری به لحاظ آماری مشاهده نمی‌شود ( $P>0.05$ ). 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 ( $P<0.01$ ). به علاوه، میزان دفع مورفین کونژوگه در ساعت ۶ و ۱۲ افزایش معنی‌داری نسبت به گروه کنترل داشت ( $P<0.05$ ، در حالی که در ساعت ۱۸ و ۲۴ این چنین نبود ( $P>0.05$ ).

جدول شماره ۱- تأثیر پیش تیمار استروژن و پروژسترون بر غلاظت مورفین کونژوگه در ادرار (میلی گرم بر میلی لیتر)

در مدل تحمل (تولرنس)

شاهد	مورد	ساعت بعد از تجویز دارو
$0/0001$	$0/0328\pm0/01^*$	۶
$0/0011\pm0/0004$	$0/0130\pm0/01^*$	۱۲
$0/1388\pm0/04$	$0/0450\pm0/05$	۱۸
$0/0862\pm0/05$	$0/0111\pm0/06$	۲۴

\* $P<0.05$  در مقایسه با گروه کنترل می‌باشد.

## (Dependence) مدل واپتگی

در مدل واپتگی، مورفین سولفات به مدت ۷ روز تجویز گردید. به صورت پلکانی ( $66\text{ mg/kg}$  و  $66, 46, 36, 26, 16, 6, 4, 2, 1\text{ mg/kg}$ ) و زیر جلدی تزریق گردید. جهت بررسی اثر داروهای ضد بارداری بر متاپولیسیم مورفین، تجویز داروهای پروژسترون و استرادیول والرات همانند مدل تحمل صورت گرفت. همان طور که در نمودار و نیز جدول شماره ۲ نشان داده شده است، حیوانات در دو گروه دارو و کنترل مورد بررسی قرار گرفتند.

برداشته و آمونیاک به آن اضافه می‌کنیم تا PH نمونه به  $8/5-9$  برسد. سپس آنقدر پودر کلرید سدیم به نمونه اضافه می‌کنیم تا از نمک اشباع شود و متعاقباً آن را با کلروفرم استخراج نمودیم. سپس حاصل استخراج را از کاغذ صافی حاوی سولفات سدیم خشک عبور داده تا آب آن گرفته شود. نمونه را در بن ماری جوش تبخیر کرده و از حاصل آن جهت اندازه گیری مورفین توسط دستگاه HPLC استفاده نمودیم [۸].

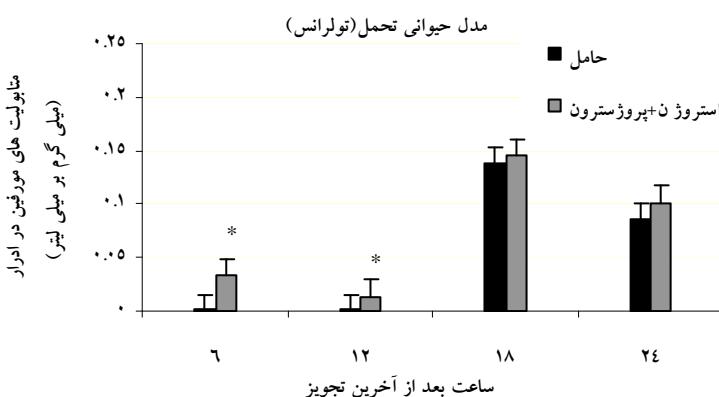
استخراج مورفین تام (کل):  $200\text{ میکرولتیتر}$  از نمونه ادرار را برداشته و جهت شکستن باند گلوکورونید، pH HCL غلیظ کافی است)- رسانیم. سپس نمونه را به مدت  $30$  دقیقه در بن ماری جوش قرار می‌دهیم؛ نمونه‌ها را در دمای محیط خنک کرده و بقیه مراحل را مانند مرحله ۱ انجام می‌دهیم. پس از آنالیز HPLC برای هر نمونه ادرار، میزان مورفین آزاد را از مورفین کل کم کرده تا میزان مورفین کونژوگه با اسید گلوکورونیک به دست آید [۸].

اندازه گیری مورفین با دستگاه کروماتوگرافی مایع با کارائی بالا (HPLC): در این مطالعه اندازه گیری مورفین در نمونه ادراری با دستگاه HPLC (CECIL)، مدل ۱۱۰۰ دو پمپ ساخت کشور انگلستان) صورت گرفت. دستکنور این دستگاه از نوع UV بوده و از طول موج  $210\text{ nm}$  استفاده شد. فاز متحرک ترکیبی از (Aceto nitril 5% + Metanol 8% + EDTA-Na2 0.5Mm + KH2Po4 12 mM و توسط یک پمپ با سرعت جریان فاز متحرک  $0/5\text{ میلی لیتر در دقیقه تنظیم گردید}.$  ستون مورد استفاده C18 Perfectsil Target Batch-, Particle size:  $5\mu\text{m}$ : ODS-3 با مشخصات MZ no:LPOO43 مارک CAP ساخت کشور آلمان تهیه گردید. با شرایط فوق الذکر در دستگاه HPLC، مورفین در دقیقه ۷ و هورمون‌های استروژن و پروژسترون در دقایق ۱۳ و ۱۹ از ستون خارج شدند. دستگاه بعد از هر برنامه کاری روزانه با آب و استونیتریل و متانول شستشو داده می‌شد [۱۰, ۹].

آنالیز آماری: داده‌ها پس از جمع آوری، با استفاده از نرم افزار آماری SPSS ویرایش ۹ مورد بررسی قرار گرفتند. در بررسی آماری، آنالیز آماری با استفاده از آزمون ANOVA دو طرفه انجام گرفت. همچنین، آزمون آماری Repeated Measures ANOVA به عنوان تست تکمیلی به کار رفت. اختلاف بین میانگین‌ها با  $P<0.05$  معنی دار تلقی شدند. هر نقطه بیان گر  $\bar{X}\pm SEM$  برای هر گروه ۱۰ تابی است.

اندازه‌گیری مکرر نشان داد که تفاوت معنی‌داری بین میزان دفع مورفین کونژوگه در ساعت مختلف وجود دارد ( $P<0.001$ ). به علاوه میزان دفع مورفین کونژوگه در ساعت ۶ و ۱۲ افزایش معنی‌داری نسبت به گروه کنترل داشت ( $P<0.05$ ), درحالی که در ساعت ۱۸ و ۲۴ این گونه نبود ( $P>0.05$ ).

آنالیز آماری با استفاده از آزمون ANOVA دو طرفه نشان داد که میزان دفع مورفین کونژوگه در ساعت ۶ و ۱۲ افزایش معنی‌داری نسبت به گروه کنترل داشت ( $P<0.05$ )، درحالی که در ساعت ۱۸ و ۲۴ تفاوت معنی‌داری به لحاظ آماری مشاهده نمی‌شود ( $P>0.05$ ). همچنین، آنالیز آماری با استفاده از آزمون آماری



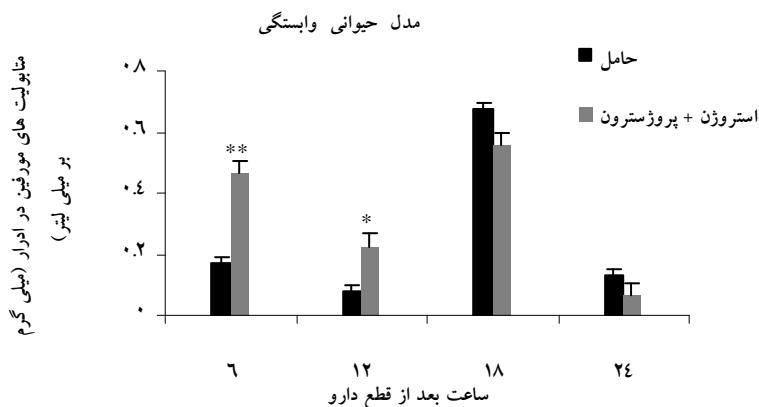
نمودار شماره ۱- تاثیر پیش تیمار استروژن و پروژسترون بر غلظت مورفین کونژوگه در ادرار در مدل تحمل (تولرانس)

جدول شماره ۲- تاثیر پیش تیمار استروژن و پروژسترون بر غلظت مورفین کونژوگه در ادرار (میلی گرم بر میلی لیتر)

#### در مدل وابستگی

شاهد	مورد	ساعت بعد از تجویز دارو
$0/173\pm0/05$	$0/4657\pm0/03$ **	۶
$0/072\pm0/04$	$0/2257\pm0/036$ *	۱۲
$0/675\pm0/07$	$0/5587\pm0/068$	۱۸
$0/128\pm0/08$	$0/0639\pm0/076$	۲۴

\*, \*\*  $P<0.05$  در مقایسه با گروه کنترل می‌باشد.



نمودار شماره ۲- تاثیر پیش تیمار استروژن و پروژسترون بر غلظت مورفین کونژوگه در ادرار در مدل وابستگی (Dependence)

## بحث

مورفین (مورفین کونژوگه) در ادرار می‌باشد. براساس نتایج موجود، تجویز استروژن و پروژسترون همراه با مورفین، موجب افزایش متابولیسم آن طی ۶ و ۱۲ ساعت بعد از قطع آخرین دوز مورفین گردید. در حالی که تغییر معنی داری در متابولیسم مورفین ۱۸ و ۲۴ ساعت بعد از قطع آخرین دوز آن مشاهده نشد. در مطالعه‌ای که توسط دکتر سبزواری و همکاران وی [۷] صورت گرفت، تجویز همزمان استروژن و پروژسترون با مورفین تاثیری بر دفع ادراری مورفین نداشت. در آن مطالعه، نمونه‌های ادراری بعد از ۲۴ ساعت و به طور یکجا جمع آوری می‌شدند. بنابراین می‌توان عدم دستیابی به نتیجه مشخص را مربوط به طولانی بودن دوره جمع آوری نمونه‌ها دانست در حالی که در مطالعه حاضر طول مدت جمع آوری به ۶ 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 می‌باشد. اما اثر این نسبی نیز گذرا و موقت بوده و حداقل بعد از ۱۸ 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 می‌باشد.

## نتیجه گیری

در مجموع می‌توان اظهار داشت که تاثیر داروهای ضد بارداری بر آنژیم‌های متابولیزه کننده مورفین، اثربخشی گذرا و واپسیه 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 نهایتاً اثرات فارماکولوژیک مورفین را تحت تاثیر قرار دهنند.

## تشکر و قدردانی

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

## References:

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

صرف 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 [۱۱-۱۴]. 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، نمونه‌های ادراری ۶ ساعته طی ۲۴ 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 نحوه تاثیر داروهای ضد بارداری خوراکی بر متابولیسم مورفین وجود ندارد [۱۶]. از طرف دیگر Crotty و همکاران [۱۷] نشان دادند که داروهای ضد بارداری خوراکی موجب افزایش فعالیت آنژیم 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-DMTیلاسیون مورفین ۲ هفته بعد از تجویز همزمان آن توسط خود دارو مهار می‌گردد. به علاوه تجویز همزمان دز ایمی پرامین نیز با مهار متابولیسم مورفین از طریق N-DMTیلاسیون موجب افزایش کارائی و طول دوره اثر مورفین می‌گردد [۱۸]. در مطالعه حاضر اندازه گیری مورفین تام (Total) و مورفین غیر کونژوگه (آزاد) ادرار صورت گرفت. تفاوت این دو عدد بیان‌گر میزان متابولیت‌های

- [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. 10<sup>th</sup> 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. 2<sup>nd</sup> 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] Djahangiri 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. *Gastroenterol* 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.