www.mums.ac.ir
Medical Journal of Mashhad
University of Medical Sciences
Vol. 63, No.2, P: 2300-2308
May-July 2020

مجله دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی مشهد
سال۶۳ ، شماره۲
خرداد-تیر ۹۹، صفحه ۲۳۰۸-۲۳۰۰

مقاله اصلی

مقایسه کارایی نمونه ادرار در مقایسه با صفرا در تشخیص مورفین و کدئین در اجساد ارجاعی به اداره کل پزشکی قانونی استان فارس

تاریخ دریافت: ۹۷/۱۲/۱۰- تاریخ پذیرش: ۹۹/۰۴/۰۲

مریم حسینی[۱]
آسیه هاشمی[۲]
طاهره طاریان[۳]
علیرضا درودچی[۴]
رضا خشنود[۵]
عبدالرسول ملک‌پور[۶]
محمد زارع‌نژاد[۷]
نوید کلانی[۸]

[۱]دکترای داروسازی ، کارشناس آزمایشگاه پزشکی قانونی فارس، مرکز تحقیقات پزشکی قانونی، سازمان پزشکی قانونی کشور، تهران، ایران
[۲]کارشناس ارشد سم شناسی، کارشناس آزمایشگاه پزشکی قانونی فارس، مرکز تحقیقات پزشکی قانونی، سازمان پزشکی قانونی کشور، تهران، ایران
[۳]کارشناس ارشد شیمی عالی، کارشناس آزمایشگاه پزشکی قانونی فارس، مرکز تحقیقات پزشکی قانونی، سازمان پزشکی قانونی کشور، تهران، ایران
[۴]دکترای پزشکی ،پزشک قانونی، مدیرکل پزشکی قانونی فارس، مرکز تحقیقات پزشکی قانونی، سازمان پزشکی قانونی کشور، تهران، ایران
[۵]دکترای داروسازی ، مسیول آزمایشگاه پزشکی قانونی فارس، مرکز تحقیقات پزشکی قانونی، سازمان پزشکی قانونی کشور، تهران، ایران
[۶]دکترای دامپزشکی ، کارشناس حوزه پژوهش، مرکز تحقیقات پزشکی قانونی، سازمان پزشکی قانونی کشور، تهران، ایران
[۷]پزشک قانونی، دکترای تخصصی ژنتیک پزشکی ، مسیول پژوهش پزشکی قانونی فارس، مرکز تحقیقات پزشکی قانونی، سازمان پزشکی قانونی کشور، تهران، ایران
[۸]کارشناس ارشد مدیریت خدمات بهداشتی و درمانی، مرکز تحقیقات مولفه های اجتماعی نظام سلامت ، دانشگاه علومپزشکی جهرم، جهرم، ایران

Email: zarenezhad@hotmail.com

خلاصه

مقدمه

مورفین به عنوان یک آگونیست کامل اپیوئیدها به صورت اولیه فعالیت خود را روی رسپتورهای مغز اعمال می‌کند. عارضه اولیه سوء مصرف آن، افت تنفسی از طریق دپرس‌کردن مستقیم سیستم عصبی مرکزی بوده و در نهایت می‌تواند باعث آپنه یا ایست کامل تنفسی شود. دوز سمی مورفین باعث سرکوب سیستم عصبی مرکزی وکما می‌شود. جهت آنالیز داروهای مورد سوء مصرف غالباً از نمونه‌هایی مانند خون، کبد و ادرار استفاده می‌شود.

روش کار

در این مطالعه، به طور همزمان دو نمونه صفراء و ادرار در ۶۳۵ نمونه مجهول آزمایش تشخیص مورفین و کدئین با استفاده از روش کروماتوگرافی لایه نازک مقایسه گردیدند.

نتایج

نتایج به دست آمده نشان دادند که سطوح مورفین در صفرا چندین برابر بیشتر از قسمت‌های دیگر می‌باشد.در مواردی که یک دارو یا متابولیت‌های آن همچنانکه در خون وسایر نمونه‌ها قابل تشخیص نباشد، در صفرا تشخیص داده می‌شوند.

نتیجه گیری

با نظر به نتایج به دست آمده می‌توان نتیجه گرفت که نمونه صفرا به عنوان یک مکمل در کنار سایر نمونه‌ها در تشخیص مورفین، متادون و کدئین قابل استفاده و استناد می‌باشد.

کلمات کلیدی

مورفین، ادرار، صفرا، کروماتوگرافی لایه نازک

پی نوشت: این مطالعه فاقد تضاد منافع می‌باشد.

مقدمه

در سال ۱۸۰۴ اولین الکالوئید تریاک با عنوان مورفین شناسایی گردید. مورفین به اشکال قرص، کپسول، پودر یا محلول عرضه می‌شود و از طریق خوراکی، کشیدن از راه مجاری تنفسی و تزریق زیر پوستی، تزریق داخل سیاهرگی مورد استفاده قرار می‌گیرد (۱). مورفین غالب احساسات فرد را تحت تاثیر قرار می‌دهد، کارکرد ذهن در سطوح بالا مانند قدرت استدلال نه تنها دچار اشکال نمی‌گردد بلکه عملکرد آن با شور و هیجان زیاد توأم است. البته پس از مدتی مصرف اعتیاد پدیدار می‌گردد و شخص به ناچار مصرف خود را افزایش می‌دهد (۲- ۳). عارضه اولیه آن افت تنفسی از طریق دپرس کردن مستقیم سیستم عصبی مرکزی بوده که در نهایت می تواند باعث آپنه یا ایست کامل تنفسی شود. دوز سمی مورفین بابت سرکوب سیستم عصبی مرکزی و کما می‌شود و میوز نیز اغلب شایع بوده و در بیمارانی با نقص کلیوی ممکن است به علت تجمع متابولیت‌های M6Gسمیت آن افزایش یابد (۴-۵).

ترکیباتی مانند مورفین و کدئین در ردیف الکالوئیدهای اپیوئیدی طبقه‌بندی می‌شوند و به صورت کونژوگه با اسیدگلوکورنیک در نهایت درون ادرار دفع می‌شوند. برای تشخیص دقیق علت مرگ در مورد مسمومیت با اپیوئیدها نسبت فرم آزاد به فرم کونژوگه آن مهم می‌باشد(۶-۷).

در مرگ‌های غیرطبیعی، ناگهانی و غیرمنتظره، اغلب به دلایلی نیاز است که ثابت کند آیایک ماده خارجی در مواد نمونه-برداری شده و کالبدگشایی وجود دارد یا خیر. در سم‌شناسی قانونی جهت تشخیص وجود هر نوع ماده خارجی ابتدا یک سری تست‌های غربالگری انجام شده و پس از آن تست‌های تأییدی جهت داروها و مواد سمی، تعیین مقدار مواد در نمونه¬های مناسب انجام می‌شود(۸).

نمونه‌هایی که بعد از مرگ جهت سم شناسی قانونی ارسال می‌گردند شامل خون، مو، عضله و چربی، ریه، ادرار، کبد و حتی لاروهای در حال تغذیه از جسد می‌باشند و اکثر نمونه‌هایی که جهت آنالیز داروهای مورد سوء مصرف استفاده می‌شود، شامل خون، کبد و ادرار است که در این مطالعه صفرا و ادرار مورد بررسی و مقایسه قرار می‌گیرند (۹-۱۱). لذا هدف از انجام این مطالعه، مقایسه کارایی نمونه‌های ادرار در مقایسه با صفرا در تشخیص مورفین اجساد ارجاعی به پزشکی قانونی استان فارس می‌باشد.

روش کار

در این مطالعه آزمایش تشخیص وجود مورفین و کدئین به روش کروماتوگرافی لایه نازک به طور همزمان بر روی دو نمونه صفراء و ادرار در ۶۳۵ مورد مجهول در اجساد ارجاعی به اداره کل پزشکی قانونی استان فارس انجام گردید. از این میان نمونه‌های منفی کنار گذاشته‌شد و بررسی آماری بین نمونه‌های مثبت انجام گردید.

هیرولیزاسیدی نمونه‌ها

در ارلن‌های حاوی نمونه‌های ادرار و صفرا، اسید کلریدریک غلیظ اضافه کرده تا PH نمونه به ۲-۱ برسد.نمونه را به مدت ۱۵ دقیقه در بن ماری قرار داده و بعد از رسیدن دمای نمونه به دمای اتاق،PH نمونه با افزودن محلول آبی آمونیاک به ۱۰-۹ رسانده می‌شود(۱۲).

استخراج از نمونه با استفاده از روش Liquid-liquid Extraction

نمونه را تا ۳-۲ برابر حجم آن با استفاده از مخلوط حلال‌های کلروفرم، ایزوپروپیل الکل به نسبت (۸۰-۲۰) استخراج کرده و برای افزایش بهره‌دهی استخراج می‌توان نمونه را به مدت ۲۰ دقیقه در شیکر با سرعت ۲۰۰ دور در دقیقه قرار داد. نمونه را به دکانتور منتقل کرده و فاز آلی را جدا نموده و به داخل بشر منتقل شود در این مرحله در صورت وجود ذرات معلق، می‌توان از کاغذ صافی استفاده نمود. بشر را در بن ماری تا خشک شدن محتویات آن حرارت داده و به هر بشر حدود ۱-۰/۵ میلی‌لیتر متانول افزوده می‌شود (۱۳).

جهت تشخیص و آشکارسازی مورفین و کدئین، کروماتوگرافی لایه نازک انجام می‌شود. در روش کروماتوگرافی لایه نازک یعنی با استفاده از فاز ساکن سیلیکاژل و بدون استفاده از شناساگر فلورسانسی و فاز متحرک بوتانول نرمال: اسیداستیک:

آب به نسبت ۱:۱:۴ مواد مورد نظر مورد جداسازی و شناسایی قرار گرفتند (۱۴).

بر اساس شدت لکه مورفین و کدئین دیده شده بر روی صفحات کروماتوگرافی لایه نازک، نمونه‌ها به گروه‌های زیر تقسیم شدند.

گروه اول: مورفین با شدت +۱	گروه هفتم: مورفین با شدت +۳ و کدئین با شدت +۱
گروه دوم: مورفین با شدت +۲	گروه هشتم: مورفین با شدت+۴
گروه سوم: مورفین با شدت +۳	گروه نهم: مورفین با شدت +۳ و کدئین با شدت +۲
گروه چهارم: مورفین با شدت+۴	گروه دهم: مورفین با شدت +۴ کدئین با شدت +۱
گروه پنجم:مورفین با شدت +۱ و کدئین با شدت +۱	گروه یازدهم: منفی(Negative)
گروه ششم: مورفین با شدت +۲ و کدئین با شدت +۱	

نتایج

طی بررسی به عمل آمده بر روی ۲۱۴ نمونه ادرار از این تعداد ۳۳ مورد مورفین باشدت +۱، ۲۶ مورد مورفین باشدت +۲، ۲۹ مورد مورفین با شدت +۳، ۲۵ مورد با شدت +۴، ۵ مورد مورفین با شدت +۱ و کدئین +۱، ۱۰ مورد مورفین با شدت +۲ و کدئین با شدت +۱، ۱۴ مورد مورفین با شدت +۳ و کدئین با شدت +۱، ۴ مورد مورفین با شدت +۲ و کدئین با شدت +۱، ۱۲ مورد مورفین با شدت +۴ و کدئین با شدت +۱، ۱۴ مورد مورفین با شدت +۴ و کدئین با شدت +۲ و ۴۲ مورد منفی مشاهده شد(جدول ۱).

جدول ۱- متغیرهای دموگرافیک افراد شرکت کننده در مطالعه

	گروه(ادرار)	فراوانی(٪)
جنسیت	مرد	۱۴۲
	زن	۱۰۹
سن	گروه سوم: مورفین با شدت +۳	۳۱,۷±۸,۱۲
سطح تحصیلات	بی سواد	۳۲
	زیر دیپلم	۲۷
	دیپلم	۹۳
	فوق دیپلم	۲۳
	لیسانس	۲۹
	فوق لیسانس و بالاتر	۸
وضعیت تأهل	مجرد	۸۹
	متاهل	۱۱۱
	مطلقه	۱۱
وضعیت شغلی	بیکار	۸۷
	خانه دار	۶۰
	کارمند	۲۳
	شغل آزاد	۳۱
	سرباز	۲
	بازنشسته	۸
محل سکونت	مرکز استان	۱۳۲
	مرکز شهرستان	۶۰
	روستا	۱۷
	عشایر	۲

بر همین اساس شدت مخدر یافت‌شده در صفرای همین نمونه‌ها، ۳۴ مورد مورفین با شدت +۱، ۳۵ مورد مورفین با شدت +۲، ۱۴ مورد مورفین با شدت +۴، ۳ مورد مورفین با شدت +۱ و کدئین با شدت +۱، یک مورد مورفین با شدت +۳ و کدئین با شدت +۲، ۴ مورد مورفین با شدت +۴ و کدئین با شدت +۲ و ۱۰۹ مورد منفی مشاهد شد. جهت ارزیابی نمونه‌های مورد استفاده، مقایسه بین نتایج دو نمونه انجام گرفت (جدول ۲).

جدول ۲- فراوانی نتایج آنالیزمورفین و کدئین در ادرار

گروه(ادرار)	فراوانی(٪)
گروه اول: مورفین با شدت +۱	۳۳(٪ ۱۵/۴۲)
گروه دوم: مورفین با شدت +۲	۲۶(٪ ۱۲/۴۴)
گروه سوم: مورفین با شدت +۳	۲۹(٪ ۱۳/۸۷)
گروه چهارم: مورفین با شدت+۴	۲۵(٪ ۱۱/۹۶)
گروه پنجم: مورفین با شدت +۱ و کدئین با شدت +۱	۵(٪ ۲/۳۹)
گروه ششم: مورفین با شدت +۲ و کدئین با شدت +۱	۱۰(٪ ۴/۷۸)
گروه هفتم: مورفین با شدت +۳ و کدئین با شدت +۱	۱۲(٪ ۵/۷۴)
گروه هشتم: مورفین با شدت+۴ و کدئین با شدت +۲	۱۴(٪ ۶/۶۹)
گروه نهم: مورفین با شدت +۳ و کدئین با شدت +۲	۰(٪۰)
گروه دهم: مورفین با شدت +۴ کدئین با شدت +۱	۰(٪۰)
گروه یازدهم: منفی(Negative)	۴۲(٪ ۲۰/۰۹)

در ۱۰۹ مورد نمونه صفرا که نتیجه بررسی مورفین آن‌ها منفی بدست آمده بود، پس از بررسی نتیجه ادرار این نمونه‌ها، ۲۴/۲۲٪مورفین با شدت +۱، ۱۸/۱۷٪مورفین با شدت +۲، ۸/۷ ٪مورفین با شدت +۳، ۵/۶ ٪مورفین با شدت +۴، ۷/۶٪مورفین با شدت +۲ و کدئین با شدت +۱،۷/۸ ٪مورفین با شدت +۳ و کدئین با شدت +۱، ۱/۱٪مورفین با شدت +۳ و کدئین با شدت +۲، ۶/۴ ٪مورفین با شدت +۴ و کدئین باشدت +۱، ۶/۴ ٪مورفین با شدت +۴ و کدئین با شدت +۲ و ۳۰/۲۷٪ منفی مشاهده‌شد.

در ۳۳ مورد از نمونه‌های ادرار که نتیجه مورفین و کدئین آن‌ها منفی گزارش شده‌بود، در بررسی کروماتوگرافی لایه نازک صفرای آن‌ها ۱۴٪مورفین با شدت +۱، ۲ ٪مورفین با شدت +۱ و کدئین با شدت +۱، ۱۰ ٪مورفین با شدت ۲+، ۲ ٪مورفین با شدت +۴ و ۷۲ ٪منفی مشاهده شد.

در ۳۳ مورد از نمونه‌های ادرار که نتیجه مورفین آن‌ها با شدت +۱ گزارش شده‌بود، در بررسی نتیجه صفرای آن‌ها ۱۵٪مورفین با شدت +۱، ۹٪ مورفین با شدت +۲، ۳ ٪مورفین با شدت +۴ و ۷۳ ٪منفی مشاهده‌شد.

در ۵ مورد از نمونه ادرار که نتیجه مورفین آن‌ها با شدت +۱ و کدئین با شدت +۱ گزارش شده‌بود، طی بررسی نتیجه صفرای آن‌ها ۶۰ ٪مورفین با شدت ۲+، ۲۰ ٪مورفین با شدت +۴ و نهایتاً ۲۰ ٪مورفین با شدت +۱ و کدئین با شدت +۱ مشاهده شد.از ۱۰ مورد نمونه ادرار که نتیجه مورفین آن‌ها با شدت +۲ و کدئین با شدت +۱ گزارش شده‌بود، در نتیجه بررسی صفرای آن‌ها ۲۰٪ مورفین با شدت ۱+، ۱۰٪ مورفین با شدت +۲ و ۷۰٪ منفی مشاهده شد.

از ۱۴ مورد نمونه ادرار که نتیجه کروماتوگرافی لایه نازک آن‌ها مورفین با شدت +۳ و کدئین با شدت +۱ گزارش شده‌بود، در نتیجه صفرای آن‌ها ۲۱ ٪مورفین با شدت +۱،۱۴٪مورفین با شدت +۲، ۷ ٪مورفین با شدت +۳ و ۵۸ ٪منفی مشاهده شد.در ۲۵ مورد از نمونه‌های ادرار که نتیجه مورفین آن‌هابا شدت +۴ گزارش شده‌بود، در نتیجه کروماتوگرافی لایه نازک صفرای آن‌ها

۱۲٪مورفین با شدت +۱ و ۲۰٪مورفین با شدت +۲، ۲۰٪مورفین با شدت +۳، ۲۰٪مورفین با شدت +۴، ۸ ٪مورفین با شدت +۴ و کدئین با شدت +۲ و ۲۰٪منفی مشاهده‌شد.

از ۲۶ مورد نمونه ادرار که نتیجه مورفین آن‌هابا شدت +۲ گزارش شده‌بود، در نتیجه بررسیکروماتوگرافی لایه نازک صفرای آن‌ها ۱۲٪ مورفین با شدت +۱، ۱۵٪ مورفین با شدت +۲، ۴ ٪مورفین با شدت +۳ و ۶۹ ٪منفی مشاهده‌شد.

از ۲۹ مورد نمونه ادرار که نتیجه مورفین آن‌ها با شدت +۳ گزارش شده‌بود، در نتیجه کروماتوگرافی لایه نازک صفرای آن‌ها ۲۱٪مورفین با شدت +۱، ۳ ٪مورفین با شدت +۱ و کدئین با شدت +۱، ۲۱٪ مورفین با شدت +۲، ۱۵٪مورفین با شدت +۳، ۱۴٪مورفین با شدت +۴، ۳٪مورفین با شدت +۴ و کدئین با شدت +۲ و ۲۸٪منفی مشاهده شد.از ۱۴ مورد نمونه ادرار که نتیجه مورفین آن‌ها با شدت +۴ و کدئین با شدت +۱ گزارش شد، در نتیجه کروماتوگرافی لایه نازک صفرای آن‌ها ۱۷٪مورفین با شدت +۱، ۴۲ ٪مورفین با شدت +۲، ۸ ٪مورفین با شدت +۳ و ۳۳ ٪منفی مشاهده شد.از ۱۴ مورد نمونه ادرار که نتیجه مورفین آن‌ها با شدت +۴ و کدئین با شدت +۲ گزارش شد، در نتیجه صفرای آن‌ها ۲۰ ٪مورفین با شدت +۱، ۲۱ ٪مورفین با شدت +۲، ۱۴٪ مورفین با شدت +۳، ۷ ٪مورفین با شدت +۴ و ۲۹ ٪منفی مشاهده‌شد.

در ۳۴ مورد از نمونه‌های صفرا که نتیجه کروماتوگرافی لایه نازک آن‌ها مورفین با شدت +۱ گزارش شده‌بود، در آنالیز ادرار آن‌ها ۱۵ ٪مورفین با شدت +۱، ۹٪ مورفین با شدت +۲، ۱۷٪ مورفین با شدت +۳، ۹٪مورفین با شدت +۴، ۶ ٪مورفین با شدت +۲ و کدئین با شدت +۱، ۹ ٪مورفین با شدت +۳ و کدئین با شدت +۱، ۶ ٪مورفین با شدت +۴ و کدئین با شدت +۱، ۱۲٪ مورفین با شدت +۴ و کدئین با شدت +۲ و ۱۷٪منفی مشاهده شد.

از ۱۵ مورد نمونه صفرا که نتیجه کروماتوگرافی لایه نازک آن‌ها مورفین با شدت +۳ گزارش شده‌بود،در بررسی ادرار آن‌ها ۷ ٪مورفین باشدت +۲، ۲۰٪ مورفین با شدت +۳، ۳۳ ٪مورفین با شدت +۴، ۷٪مورفین با شدت +۳ و کدئین با شدت +۱، ۱۳٪ مورفین با شدت +۳ و کدئین با شدت +۲، ۷ ٪مورفین با شدت +۴ و کدئین با شدت +۱،۱۳ ٪مورفین با شدت +۴ و کدئین با شدت +۲ و موردمنفی نیز مشاهده نگردید.

در ۹ مورد ازنمونه‌های صفرا که نتیجه بررسی مورفین آن‌ها با شدت +۴ گزارش شده‌بود، در نتیجه آزمایشکروماتوگرافی لایه نازک ادرار آن‌ها ۱۱ ٪مورفین با شدت +۱، ۱۱ ٪مورفین با شدت +۲، ۴۵ ٪مورفین با شدت +۳، ۱۱ ٪مورفین با شدت +۴، ۱۱ ٪مورفین با شدت +۴، ۱۱ ٪مورفین با شدت +۴ و کدئین با شدت ۲+ و ۱۱ ٪منفی مشاهده‌شد.

در ۲۶ مورد از نمونه صفرا که نتیجه کروماتوگرافی لایه نازک آن‌ها مورفین با شدت +۲ گزارش شده بود، در نتیجه بررسی ادرار آن‌ها ۸ ٪مورفین با شدت +۱، ۱۱ ٪مورفین با شدت +۲، ۱۷٪مورفین با شدت +۳، ۱۴ ٪مورفین با شدت +۴، ۸ ٪مورفین با شدت +۱ و کدئین با شدت +۱، ۳ ٪مورفین با شدت +۲ و کدئین با شدت +۱، ۶ ٪مورفین با شدت +۳ و کدئین با شدت +۱، ۱۴ ٪مورفین با شدت +۴ و کدئین با شدت +۱، ۸ ٪مورفین با شدت +۴ و کدئین با شدت +۲ و ۱۱ ٪منفی مشاهده شد(جدول ۳).

جدول ۳- فراوانی نتایج آنالیزمورفین و کدئین در صفرا

گروه	فراوانی(٪)
گروه اول: مورفین با شدت +۱	۳۴(٪ ۱۶/۲۶)
گروه دوم: مورفین با شدت +۲	۳۵(٪ ۱۶/۷۴)
گروه سوم: مورفین با شدت +۳	۰(٪۰)
گروه چهارم: مورفین با شدت+۴	۱۴(٪ ۶/۶۹)
گروه پنجم: مورفین با شدت +۱ و کدئین با شدت +۱	۳(٪ ۱/۴۳)
گروه ششم: مورفین با شدت +۲ و کدئین با شدت +۱	۰(٪۰)
گروه هفتم: مورفین با شدت +۳ و کدئین با شدت +۱	۰(٪۰)
گروه هشتم: مورفین با شدت+۴ و کدئین با شدت +۲	۱(۰/۴۷)
گروه نهم: مورفین با شدت +۳ و کدئین با شدت +۲	۰(٪۰)
گروه دهم: مورفین با شدت +۴ کدئین با شدت +۲	۴(٪ ۱/۹۱)
گروه یازدهم: منفی(Negative)	۱۰۹(٪ ۵۲/۱۵)

بحث

مورفین و متابولیت‌های آن مانند کدئین در موارد بی‌دردی حاد و دردهای شدید و همچنین بروز اثرات سداتیو مورد استفاده قرار می‌گیرند (۱۵). مورفین همچنین دارای پتانسیل بالای

سوءمصرف می‌باشد. این مخدر خیلی سریع از راه گوارشی جذب می‌شود، فراهمی زیستی حدود ۴۰٪ داشته و خیلی شدید تحت تأثیر متابولیسم گذر اول کبدی قرار می‌گیرد. مورفین به درون تمام بدن منتشر می‌شود اما به صورت عمده در کبد، کلیه، ریه و طحال بیشتر پخش می‌شود. بیش از ۱۰٪ از یک دوز آن به صورت کونژوگه از طریق مدفوع و بقیه از طریق ادرار دفع می‌شود (۱۶). کبد به عنوانیک بافت ذخیره‌ای در سم‌شناسی بعد از مرگ استفاده می‌شود و اغلب نتایج حاصل از این بافت مکمل هر نوع نتیجه حاصل از سم‌شناسی خون است و مطالعات نشان داده‌اندکهاکثرداروهای مورد سوءمصرف درصفرا قابل تشخیص و بررسی هستند و بعضی از آن‌ها با غلظت بالایی در صفرا نسبت به خون و سایر نمونه‌های بیولوژیک وجود دارند. در مورد مورفین غلظت بالای صفراوی آن در فرم حاد استفاده و دوز بالای مصرف دیده می‌شود(۱۷).

یکی از روش‌های تشخیصی که در مورد مورفین به عنوان روش تأییدی استفاده می‌شود کروماتوگرافی لایه نازک (TLC) می‌باشد (۱۸- ۱۹). از آنجا که مواد مخدر به میزان زیاد به شکل کونژوگه با گلوکورونیکاسید دفع می‌شوند، لذا انجام فرآیندهای هیدرولیز اسیدی و یا آنزیمی برایآمادهسازی نمونه و با هدف شکستن شکل کونژوگه و ایجاد شکل آزاد مورفین قبل از استخراج توصیه می‌شود(۲۰-۲۱).

تاکنون مطالعات مختلفی به منظور تشخیص مورفین و ترکیبات آن‌ها درصفرا انجام شده است (۲۲, ۲۳). استفاده ازصفرا در سنجش وتشخیص مواد گوناگون و متابولیت‌های وابسته آن‌ها مزیت‌هایی دارند. به عنوان مثال، سطوح داروها در صفرا چندین برابر بیشتر از نمونه‌های دیگر می‌باشد. در بعضی موارد یک دارو یا متابولیت‌های آن همچنان که در خون و سایر قسمت‌ها قابلت شخیص نباشد، در صفرا تشخیص داده می‌شوند. نمونه‌های صفرا به عنوان یک مکمل برای سایر مایعات یا بافت‌های دیگر استفاده می‌شود(۲۳-۲۴).

ادرار نیز به صورت گسترده در سم‌شناسی کلینیکال و سم‌شناسی بعد از مرگ برای غربالگری داروها مورد استفاده قرار می‌گیرد. وقتی که نمونه ادرار در دسترس باشد، برای روش‌های غربالگری می‌تواند خیلی مفید باشد و در واقع در بسیاری از آزمایشگاه‌ها جهت غربالگری داروهای سوءمصرف روی نمونه ادرار جهت متدهای ایمونولوژیکی استفاده می‌شود، اما باز هم استفاده از ادرار به تنهایی توصیه نمی‌شود(۲۵).

در مقایسه با خون، ادرار پنجره تشخیصی بیشتری دارد و غلظت داروها در ادرار زیادتر هستند و تشخیص را آسان‌ترمی‌کند. لازم به ذکر است که غالبا ارتباطی بین غلظت دارو در ادرار و دوز مصرفی آن وجود ندارد و غلظت آن‌ها به هیدورلیز آن‌هابستگی دارد. همچنین در ادرار، داروها به صورت طولانی مدت از لحاظ فارماکولوژیکی فعال نیستند(۲۶-۲۵).

از آنجایی که سطوح داروها و متابولیت‌های دارویی در صفرا چندین برابر بیشتر از قسمت‌های دیگر می‌باشد، در بعضی موارد یک دارو یا متابولیت‌های آن همچنان که در خون و سایر قسمت‌ها قابل تشخیص نباشد، در صفرا تشخیص داده می‌شوند(۲۷). یکی از ویژگی‌های مثبت این مطالعه، بررسی دو سویه وجود مورفین و کدئین در نمونه‌های ادرار و صفرا هم در نمونه‌های مثبت و هم در نمونه‌های منفی با روش دقیق و نیمه-کمی کروماتوگرافی لایه نازک می‌باشد. در این مطالعه، نتایج آنالیز کروماتوگرافی لایه نازک و مقایسه دو سویه کارایی آن‌ها درتشخیص مورفین و کدئین در دو نمونه ادرار و صفرا نشان داد که نمونه‌های صفرا در کنار نمونه‌های ادرار دارای قابلیت قابل توجهی جهت استفاده در تشخیص موادی همچون مورفین و کدئین را دارند. یکی از محدودیت‌های این مطالعه عدم وجود امکانات و شرایط لازم جهت بررسی‌های بیشتر و کمی و دقیق‌تر و استفاده از تست‌های تکمیلی در جهت تشخیص کارایی نمونه‌های صفرا و ادرار بود. لذا توصیه می‌گردد جهت بررسی‌های بیشتر و دقیق‌تر و همچنین تایید نتایج فوق از روش‌های تکمیلی و کمی مانند کروماتوگرافی مایع با کارایی بالا (HPLC) وGC-MSنیز استفاده گردد.

نتیجه‌گیری

با توجه به نتایج به دست‌آمده در این مطالعه و کارایی نمونه‌های صفرا در تشخیص مورفین در حین استفاده از روش‌هایی چون کروماتوگرافی لایه نازک، می‌توان نتیجه گرفت که نمونه صفرا

به عنوان یک مکمل در کنار سایر نمونه‌های بافتی یا مایعات بدنی دیگر در تشخیص متادون، مورفین و متابولیت‌های آن‌ها قابل استفاده و استناد می‌باشد.

تقدیر و تشکر

نویسندگان این مقاله از پرسنل آزمایشگاه اداره کل پزشکی قانونی فارس به سبب همکاری در اجرای این مطالعه تقدیر و تشکر به عمل می آورند.

تعارض منافع: هیچ گونه تعارض منافع توسط نویسندگان بیان نشده است.

References

1. Wills K, Petrie G, Millett G, Limebeer C, Rock E, Niphakis M, et al. Double Dissociation of Monoacylglycerol Lipase Inhibition and CB1 Antagonism in the Central Amygdala, Basolateral Amygdala and the Interoceptive Insular Cortex on the Affective Properties of Acute Naloxone-Precipitated Morphine Withdrawal in Rats. Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology. 2015.
2. Liu L-W, Lu J, Wang X-H, Fu S-K, Li Q, Lin F-Q. Neuronal apoptosis in morphine addiction and its molecular mechanism. International journal of clinical and experimental medicine. 2013;6(7):540.
3. Bhatt K, Kumar A. Mechanism of morphine addiction by inhibiting the soluble Guanylate Cyclase–Nitric Oxide (sGC–NO) pathway. Mathematical biosciences. 2015;266:85-92.
4. Sanchez-Covarrubias L, Slosky LM, Thompson BJ, Zhang Y, Laracuente M-L, DeMarco KM, et al. P-glycoprotein modulates morphine uptake into the CNS: a role for the non-steroidal anti-inflammatory drug diclofenac. 2014.
5. Wang X, Cochran TA, Hutchinson MR, Yin H, Watkins LR. Drug Addiction.Microglia in Health and Disease: Springer; 2014. p. 299-317.
6. Albeishy M, Maskell P, Seetohul LN, Pounder DJ. Postmortem Redistribution of Morphine and Morphine-3-Glucuronide in Rabbit Models. 2015.
7. Jones AW, Holmgren A, Ahlner J. Concentrations of free-morphine in peripheral blood after recent use of heroin in overdose deaths and in apprehended drivers. Forensic science international. 2012; 215(1):18-24.
8. Jones AW, Holmgren A, Ahlner J. Heroin poisoning deaths with 6-acetylmorphine in blood: demographics of the victims, previous drug-related offences, polydrug use, and free morphine concentrations in femoral blood. Forensic toxicology. 2012; 30(1):19-24.
9. Deventer K, Pozo O, Delbeke F, Van Eenoo P. Direct quantification of morphine glucuronides and free morphine in urine by liquid chromatography–tandem mass spectrometry. Forensic Toxicology. 2012; 30(2):106-13.
10. Ferslew BC, Johnston CK, Tsakalozou E, Bridges AS, Paine MF, Jia W, et al. Altered morphine glucuronide and bile acid disposition in patients with nonalcoholic steatohepatitis. Clinical Pharmacology & Therapeutics. 2015; 97(4):419-27.
11. Konstantinova SV, Normann PT, Arnestad M, Karinen R, Christophersen AS, Mørland J. Morphine to codeine concentration ratio in blood and urine as a marker of illicit heroin use in forensic autopsy samples. Forensic science international. 2012; 217(1):216-21.
12. Parsons TR. A Manual of Chemical & Biological Methods for Seawater Analysis: Elsevier; 2013.
13. Hanson C. Recent advances in liquid-liquid extraction: Elsevier; 2013.
14. Howard A, Morris L, Mangold H, Stahl E. Thin-layer chromatography: a laboratory handbook: Springer Science & Business Media; 2013.
15. Sarton E, Olofsen E, Romberg R, den Hartigh J, Kest B, Nieuwenhuijs D, et al. Sex differences in morphine analgesia: an experimental study in healthy volunteers. Anesthesiology. 2000;93(5):1245-54; discussion 6A.
16. Krekels EH, DeJongh J, van Lingen RA, van der Marel CD, Choonara I, Lynn AM, et al. Predictive performance of a recently developed population pharmacokinetic model for morphine and its metabolites in new datasets of (preterm) neonates, infants and children. Clinical pharmacokinetics. 2011;50(1):51-63.
17. Drummer OH. Postmortem toxicology of drugs of abuse. Forensic science international. 2004;142(2):101-13.
18. Kuwayama K, Tsujikawa K, Miyaguchi H, Kanamori T, Iwata YT, Inoue H. Rapid, simple, and highly sensitive analysis of drugs in biological samples using thin-layer chromatography coupled with matrix-assisted laser desorption/ionization mass spectrometry. Analytical and bioanalytical chemistry. 2012;402(3):1257-67.
19. Jain R. Utility of thin layer chromatography for detection of opioids and benzodiazepines in a clinical setting. Addictive behaviors. 2000;25(3):451-4.

20. Murphy CM, Huestis MA. LC–ESI- MS/MS analysis for the quantification of morphine, codeine, morphine- 3- β- D- glucuronide, morphine- 6- β- D- glucuronide, and codeine- 6- β- D- glucuronide in human urine. Journal of mass spectrometry. 2005;40(11):1412-6.
21. Zelcer N, van de Wetering K, Hillebrand M, Sarton E, Kuil A, Wielinga PR, et al. Mice lacking multidrug resistance protein 3 show altered morphine pharmacokinetics and morphine-6-glucuronide antinociception. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2005;102(20):7274-9.
22. Ferslew BC, Xie G, Johnston CK, Su M, Stewart PW, Jia W, et al. Altered bile acid metabolome in patients with nonalcoholic steatohepatitis. Digestive diseases and sciences. 2015;60(11):3318-28.
23. Vanbinst R, Koenig J, Di Fazio V, Hassoun A. Bile analysis of drugs in postmortem cases. Forensic science international. 2002;128(1):35-40.
24. Alnouti YM, Shelby MK, Chen C, Klaassen CD. Influence of phenobarbital on morphine metabolism and disposition: LC-MS/MS determination of morphine (M) and morphine-3-glucuronide (M3G) in Wistar-Kyoto rat serum, bile, and urine. Current drug metabolism. 2007;8(1):79-89.
25. Drummer OH, Gerostamoulos J. Postmortem drug analysis: analytical and toxicological aspects. Therapeutic drug monitoring. 2002;24(2):199-209.
26. Skopp G. Preanalytic aspects in postmortem toxicology. Forensic science international. 2004;142(2):75-100.
27. Ho RH, Tirona RG, Leake BF, Glaeser H, Lee W, Lemke CJ, et al. Drug and bile acid transporters in rosuvastatin hepatic uptake: function, expression, and pharmacogenetics. Gastroenterology. 2006;130(6):1793-806.

Original Article

Comparison of the Utility of Urine and Bile Samples in Detection of Morphine and Codeine in Bodies Referred to Fars Province General Administration of Forensic Medicine

Received: 29/02/2019 - Accepted: 22/06/2020

Maryam Hosseini[1]
Asiyeh Hashemi[2]
Tahereh Tarian[3]
Alireza Doroudchi[4]
Reza Khoshnood[5]
Abdorrasoul Malekpour[6]
Mohammad Zarenezhad[7]
Navid Kalani[8]

[1]PhD in Pharmacy, Expert of Fars Forensic Medicine Laboratory, Forensic Medicine Research Center, National Forensic Medicine Organization, Tehran, Iran
[2]Master of Toxicology, Expert of Fars Forensic Medicine Laboratory, Forensic Medicine Research Center, National Forensic Medicine Organization, Tehran, Iran
[3] Master of Chemistry, Expert of Fars Forensic Medicine Laboratory, Forensic Medicine Research Center, National Forensic Medicine Organization, Tehran, Iran
[4] PhD in Forensic Medicine, Director General of Fars Forensic Medicine, Forensic Medicine Research Center, National Forensic Medicine Organization, Tehran, Iran
[5]Master in Management, Jahrom University of Medical Sciences, Jahrom, Iran
[6] PhD in Veterinary Medicine, Expert in Research, Forensic Medicine Research Center, National Forensic Medicine Organization, Tehran, Iran
[7] Forensic Physician, PhD in Medical Genetics, Fars Forensic Medicine Research Officer, Forensic Medicine Research Center, National Forensic Medicine Organization, Tehran, Iran
[8] Master of Health Services Management, Center for Social Systems Research, Jahrom University of Medical Sciences, Jahrom, Iran

Email: zarenezhad@hotmail.com

Abstract

Introduction: Morphine as a basic opioid is a full agonist of brain receptors exerts its activity. Initial symptoms of morphine abuse are respiratory depression through direct central nervous system depression and can ultimately lead to apnea or complete respiratory arrest. Toxic dose of morphine suppresses the central nervous system and can cause coma. For the analysis of drugs abuse, often examples such as blood, liver, bile and urine are used.

Materials and Methods: In this study, urine and bile samples of 635 unknown samples were tested for morphine and codeine using thin layer chromatography and to biologic samples were compared.

Results: Meanwhile, aside from the negative examples and statistical analysis was performed between positive samples. The results showed that morphine levels in bile are many times more than in the other samples. In cases that a drug or its metabolites in the blood and other samples cannot be detected, it can be detected in the bile.

Conclusion: Considering the results of this study, it can be concluded that bile samples as a supplement along with other samples such as urine can be used in detection and documentation of morphine and codeine.

Key words: Morphine, Urine, Bile, Thin Layer Chromatography
Acknowledgement: There is no conflict of interest.