

بررسی مقایسه‌ای اثرات سمی دو روش مصرف کافئین در حضور فنوباریتال بر روی موش‌های باردار C57BL/6J

رامین سراوانی*^۱ (M.Sc)، محمد شعبانی^۲ (Ph.D)

۱- دانشگاه علوم پزشکی زاهدان، دانشکده پزشکی، گروه بیوشیمی

۲- دانشگاه علوم پزشکی ایران، دانشکده علوم پایه، گروه بیوشیمی

چکیده

سابقه و هدف: کافئین یک ترکیب آکالوئید طبیعی است که در قهوه، چای و نوشابه‌های کولادار وجود داشته و توسط سیستم آنزیمی سیتوکروم P-۴۵۰ کبد، متابولیزه می‌گردد. از آنجایی که مصرف زیاد کافئین توسط زنان باردار می‌تواند اثرات جانبی بر روی جنین داشته باشد و به دلیل اینکه فنوباریتال سبب افزایش فعالیت سیستم آنزیمی سیتوکروم P-۴۵۰ کبد می‌گردد؛ در این مطالعه بر آن شدیم اثرات سمی دو روش مصرف کافئین، به طریق خوراکی و تزریق داخل صفاقی را بر روی جنین موش‌های باردار نژاد C57BL/6J با و بدون اثر تحریکی فنوباریتال بر سیستم آنزیمی فوق‌الذکر مقایسه نماییم.

مواد و روش‌ها: در این تحقیق، ۶۰ موش باردار نژاد C57BL/6J به طور تصادفی به دو دسته خوراکی کافئین (گروه شاهد خوراکی، گروه فنوباریتال - کافئین، گروه کافئین) و تزریق داخل صفاقی (گروه شاهد تزریقی، گروه فنوباریتال - کافئین، گروه کافئین) تقسیم گردیدند. گروه‌های شاهد و گروه‌های فنوباریتالی به ترتیب در روز نهم بارداری آب مقطر و ۸۰ mg/kg فنوباریتال به طریق داخل صفاقی و گروه کافئینی ۸۰ mg/kg کافئین به طریق داخل صفاقی دریافت داشتند. در روز یازدهم و دوازدهم بارداری، گروه‌های فنوباریتال - کافئینی و گروه‌های کافئینی، ۲۰۰ mg/kg کافئین و گروه‌های شاهد، آب مقطر داده شد. در روز هفدهم بارداری، تمامی حیوانات مورد مطالعه به روش قطع نخاعی کشته شدند. جنین‌های تمام گروه‌ها جمع‌آوری و سپس از نظر وزن و هماتوما در سطح بدن مورد بررسی قرار گرفتند. آزمون t برای مقایسه وزن‌ها و تست کای اسکوتر برای مقایسه هماتوما در گروه‌ها مورد استفاده قرار گرفت.

یافته‌ها: در مورد وزن جنین‌ها اختلاف معنی‌داری بین گروه شاهد خوراکی با گروه فنوباریتال - کافئین خوراکی و گروه شاهد تزریقی با گروه فنوباریتال - کافئین تزریقی و گروه فنوباریتال - کافئین خوراکی با گروه فنوباریتال - کافئین تزریقی وجود نداشت اما اختلاف معنی‌داری بین گروه فنوباریتال - کافئین خوراکی با گروه کافئین خوراکی و گروه فنوباریتال - کافئین تزریقی با گروه کافئین و همچنین گروه کافئین خوراکی با گروه کافئین تزریقی وجود داشت ($P < 0/05$). نتایج آزمون کای اسکوتر در مورد مقایسه هماتوما در گروه‌ها نشان داد که بین گروه شاهد خوراکی با گروه فنوباریتال - کافئین خوراکی و گروه شاهد تزریقی با گروه فنوباریتال - کافئین تزریقی و نیز بین گروه کافئین تزریقی با گروه کافئین خوراکی اختلاف معنی‌داری وجود دارد ($P < 0/05$).

نتیجه‌گیری: فنوباریتال، با غلظت ۸۰ mg/kg، سبب کاهش اثرات سمی کافئین بر وزن جنین‌ها گردیده ولی نتوانسته است مانع از افزایش تعداد جنین‌های هماتومایی در هر دو راه مصرف کافئین گردد.

واژه‌های کلیدی: کافئین، فنوباریتال، حاملگی، جنین، C57BL/6J

مقدمه

کافئین (۱، ۳ و ۷ تری متیل گزانتین) یک ترکیب آلکالوئید طبیعی است که اثرات فارماکولوژیک آن شامل تحریک سیستم عصبی مرکزی، تحریک عضله قلب و شل کردن عضلات صاف است [۱۳]. این ماده از جمله موادی است که مصرف جهانی دارد [۳] و در چای، قهوه، نوشیدنی‌های کولادار، دسرهای لبنیاتی و در داروهای از جمله داروهای ضد آلرژی و ادرار آور با میزان متفاوتی وجود دارد [۵، ۶]. کافئین و دیگر متیل گزانتین‌ها سریعاً بعد از خوردن، جذب می‌گردند که جذب میزان بالای پلاسمایی کافئین بعد از ۳۰ تا ۶۰ دقیقه در خون دیده می‌شود. این ماده پس از مصرف، در شیر مادر، ترشحات رحمی، مایع آمنیون بلاستوسیت و سایر بافت‌های جنین نیز قابل تشخیص است [۱]. جنین می‌تواند چندین میلی‌گرم کافئین را هر روز در اثر بلعیدن ۵۰۰ میلی‌لیتر مایع آمنیوتیک دریافت کند [۱۳]. علاوه بر این، کافئین با انقباض عروق خونی جفت از طریق آزادسازی کاتکول آمین‌ها، باعث عدم خون‌رسانی به جنین می‌شود که این خود باعث کاهش رشد جنین می‌گردد. کافئین به دلیل اینکه شباهت ساختمانی با آدنین و گوانین دارد شاید در تقسیم سلولی و متابولیسم، اختلال ایجاد کند [۱۴] به همین منظور مصرف بیش از ۱۵۰ میلی‌گرم کافئین در روز (معادل ۶ فنجان قهوه) در طول دوران بارداری خطرناک محسوب می‌شود [۱۰، ۱۵]. کافئینی که از طریق دستگاه گوارش جذب می‌گردد (نسبت به سایر راه‌های ورودی) قبل از توزیع در بدن توسط کبد به واسطه سیستم آنزیمی سیتوکروم $p-450$ متابولیزه می‌گردد [۱۲]، در نتیجه اثرات سمی آن بر روی جنین کاهش می‌یابد. فنوباریتال ماده‌ای است که از طریق افزایش بیان ژن آنزیم سیتوکروم $p-450$ در سلول‌های کبدی سبب افزایش مقدار این آنزیم می‌گردد [۱۷] و می‌تواند کافئین بیشتری را متابولیزه کرده [۲، ۱۸] و سطح آن را بعد از مصرف، کاهش دهد و سبب رسیدن مقادیر کمتری از کافئین به جنین شود. بنابراین هدف در این مطالعه بررسی اثرات سمی کافئین از دو راه خوراکی

و تزریق داخل صفاقی در حضور و عدم حضور فنوباریتال بر روی جنین موش‌های نژاد C57BL/6J می‌باشد.

مواد و روش‌ها

نوع مطالعه. این مطالعه از نوع تجربی بوده و محل انجام آن دانشگاه علوم پزشکی ایران و زمان آن سال ۷۷-۷۸ بوده است.

حیوانات. تعداد ۱۰۰ موش (نر و ماده) از نژاد C57BL/6J از انستیتوپاستور تهران خریداری گردید و پس از انتقال به حیوان‌خانه تحقیقاتی دانشکده علوم پایه دانشگاه ایران، اجازه داده شد که به مدت دو هفته با محیط جدید تطابق پیدا کنند. محیط حیوان‌خانه دارای شرایط استاندارد بود و در این مدت تحت شرایط ثابت ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی در دمای مناسب به همراه آب و غذا نگهداری شدند. درجه حرارت آزمایشگاه، در تمام مدت در حد ۲۵-۲۰ درجه سانتی‌گراد و ثابت نگهداری گردید.

روش بررسی. پس از طی این مدت و تطابق با محیط جدید در اولین ساعات دوره روشنایی، هر سه موش ماده با یک موش نر در یک قفس قرار داده شد. متذکر می‌گردد، از ابتدای نگهداری موش‌ها و انتقال آنها به حیوان‌خانه، موش‌های نر و ماده به طور جداگانه نگهداری می‌گردیدند و پس از یک شب به طور مرتب موش‌ها از نظر ایجاد پلاک واژینال بررسی و در صورت مشاهده پلاک واژینال از بقیه جدا می‌شدند و این زمان، روز یک حاملگی برایشان ثبت می‌گردید. کلیه موش‌های مثبت (حامله) در قفس‌های دیگری در همان محیط برای ادامه تحقیق نگهداری گردیدند. لازم به ذکر است در مجموع ۸۰ موش ماده با ۲۰ موش نر در قفس‌های مختلف تحت شرایط جفت‌گیری قرار گرفتند. در مجموع ۶۰ موش حامله، شناسایی شدند. سپس موش‌های فوق به طور تصادفی به دو دسته: ۱- خوراکی کافئین ۲- تزریق داخل صفاقی کافئین، تقسیم شدند که هر دسته شامل سه گروه به شرح ذیل می‌باشد (جدول ۱):

الف: دسته خوراکی

۱- گروه شاهد خوراکی شامل ۸ سر موش حامله بود که در روز نهم بارداری، ۸۰ mg/kg فنوباریتال به صورت داخل صفاقی و در روز یازدهم و دوازدهم بارداری ۲۰۰ mg/kg آب مقطر به صورت خوراکی دریافت کردند.

۲- گروه فنوباریتال - کافئین خوراکی شامل ۷ سر موش حامله بود که در روز نهم بارداری، ۸۰ mg/kg فنوباریتال به صورت داخل صفاقی و در روز یازدهم و دوازدهم بارداری، کافئین به مقدار ۲۰۰ mg/kg به طریق خوراکی دریافت داشتند.

۳- گروه کافئین خوراکی شامل ۷ سر موش حامله بود که در روز نهم بارداری، ۸۰ mg/kg آب مقطر به صورت داخل صفاقی و در روز یازدهم و دوازدهم بارداری، ۲۰۰ mg/kg کافئین به طریق خوراکی دریافت نمودند.

ب: دسته تزریق داخل صفاقی

۱- گروه شاهد تزریقی شامل ۷ سر موش حامله بود که در روز نهم بارداری، فنوباریتال ۸۰ mg/kg به صورت داخل صفاقی و در روز یازدهم و دوازدهم بارداری، ۲۰۰ mg/kg آب مقطر به طریق داخل صفاقی دریافت کردند.

۲- گروه فنوباریتال - کافئین تزریقی شامل ۶ سر

موش حامله بود که در روز نهم بارداری، ۸۰ mg/kg فنوباریتال به صورت داخل صفاقی و در روز یازدهم و دوازدهم بارداری، ۲۰۰ mg/kg کافئین به طریق داخل صفاقی دریافت داشتند.

۳- گروه کافئین تزریقی شامل ۶ سر موش حامله بود که در روز نهم بارداری، ۸۰ mg/kg آب مقطر و در روز یازدهم و دوازدهم بارداری، ۲۰۰ mg/kg کافئین به طریق داخل صفاقی دریافت نمودند.

در روز هفدهم بارداری کلیه موش‌های حامله به صورت قطع نخاعی کشته شدند و با شکافتن جدار قدامی شکم موش‌های حامله، جنین‌ها خارج و جمع‌آوری گردیدند که تعداد جنین‌ها، در گروه‌های مختلف بدین شرح بود: گروه شاهد خوراکی ۶۱ عدد، گروه فنوباریتال - کافئین خوراکی ۵۴ عدد، گروه کافئین خوراکی ۵۳ عدد، گروه شاهد تزریقی ۵۵ عدد، گروه فنوباریتال - کافئین تزریقی ۵۱ عدد و گروه کافئین تزریقی ۴۵ عدد؛ سپس کلیه جنین‌ها از نظر وزن و وجود هماتوما در سطح بدن مورد بررسی قرار گرفتند.

آنالیز آماری. برای مقایسه وزن‌ها از t-test و نتایج حاصل از وزن‌ها به صورت Mean ± SD بیان شده است و P < ۰/۰۵، معنی‌دار تلقی گردیده است و برای بررسی هماتوما، از آزمون کای اسکوئر استفاده گردیده است.

جدول ۱. طبقه‌بندی گروه‌ها براساس نوع روش مصرف کافئین و تعداد مادران باردار و غیرباردار هر گروه

| گروه‌های حیوانی | حیوانات هر گروه | باردار | غیرباردار | مرگ | سقط جنین |
|----------------------------|-----------------|--------|-----------|-------|----------|
| شاهد خوراکی | ۱۰ | ۸ | ۲ | - | - |
| فنوباریتال - کافئین خوراکی | ۱۰ | ۷ | ۲ | ۱* | - |
| کافئین خوراکی | ۱۰ | ۷ | ۱ | ۲** | - |
| شاهد تزریقی | ۱۰ | ۷ | ۳ | - | - |
| فنوباریتال - کافئین تزریقی | ۱۰ | ۶ | ۳ | ۱*** | - |
| کافئین تزریقی | ۱۰ | ۶ | ۱ | ۱**** | ۲***** |

توضیحات حذف موش‌های باردار:

* در حال خوراندن کافئین در روز یازدهم بارداری، ** در حال خوراندن کافئین در روز یازدهم و موش حامله دیگر در روز دوازدهم بارداری، *** روز دوازدهم بارداری بعد از تزریق کافئین، **** در روز پانزدهم بارداری به علت نامشخص، ***** سقط جنین در روز سیزدهم بارداری

نتایج

کافئین خوراکی اختلاف معنی دار دیده می شود ($P < 0/05$ ، جدول ۲).

نتایج آزمون کای اسکوتر برای مقایسه جنین های هماتومایی، نشان داد که اختلاف معنی داری بین گروه شاهد خوراکی در مقایسه با گروه فنوباریتال - کافئین خوراکی وجود دارد ($P < 0/05$ ، جدول ۳) و بین گروه فنوباریتال - کافئین خوراکی با گروه کافئین خوراکی اختلاف معنی داری مشاهده نگردید (جدول ۳).

همچنین نتایج آزمون کای اسکوتر برای دسته تزریق داخل صفاقی کافئین نشان داد که اختلاف معنی داری بین گروه شاهد تزریقی در مقایسه با گروه فنوباریتال - کافئین تزریقی وجود دارد ($P < 0/05$ ، جدول ۳)؛ در مقابل، بین دو گروه فنوباریتال - کافئین تزریقی با گروه کافئین تزریقی اختلاف، معنی دار نیست (جدول ۳).

بین گروه فنوباریتال - کافئین تزریقی با گروه فنوباریتال - کافئین خوراکی اختلاف معنی داری مشاهده نگردید (جدول شماره ۳)؛ از طرف دیگر بین گروه کافئین تزریقی و گروه کافئین خوراکی، اختلاف معنی دار مشاهده گردید ($P < 0/05$ ، جدول ۳).

اثرات مصرف خوراکی و تزریق صفاقی کافئین همراه و بدون تزریق فنوباریتال بر وزن جنین های هر گروه و هم چنین تعداد جنین های هماتومایی، به ترتیب در جدول ۲ و ۳ آورده شده است. همچنان که در جدول ۲ نشان داده شده است اختلاف معنی داری بین گروه شاهد خوراکی با گروه فنوباریتال - کافئین در مورد وزن جنین ها وجود ندارد. از طرف دیگر اختلاف معنی دار بین گروه فنوباریتال - کافئین خوراکی و گروه کافئین خوراکی دیده می شود ($P < 0/05$ ، جدول ۲).

در دسته تزریق داخل صفاقی کافئین، از مقایسه بین گروه شاهد تزریقی با گروه فنوباریتال - کافئین تزریقی اختلاف معنی داری در مورد وزن مشاهده نگردید؛ اما از مقایسه گروه فنوباریتال - کافئین تزریقی با گروه کافئین تزریقی اختلاف معنی دار دیده می شود ($P < 0/05$ ، جدول ۲).

بین گروه فنوباریتال - کافئین خوراکی با گروه فنوباریتال - کافئین تزریقی اختلاف معنی داری مشاهده نگردید ولی بین گروه کافئین تزریقی در مقایسه با گروه

جدول ۲. نتایج حاصل از مصرف خوراکی و تزریق داخل صفاقی کافئین در حضور و عدم حضور فنوباریتال بر وزن جنین های گروه های مختلف

| دسته کافئین تزریقی | | دسته کافئین خوراکی | |
|----------------------|--------------------------|-------------------------|--------------------------|
| وزن بر حسب گرم | گروه های حیوانی | وزن بر حسب گرم | گروه های حیوانی |
| $0/86 \pm 0/14$ | گروه شاهد | $0/9 \pm 0/15$ | گروه شاهد |
| $0/74 \pm 0/06^*$ | گروه فنوباریتال - کافئین | $0/74 \pm 0/05^{[a]}$ | گروه فنوباریتال - کافئین |
| $0/42 \pm 0/04^{**}$ | گروه کافئین | $0/65 \pm 0/1^{[a][b]}$ | گروه کافئین |

$P > 0/05$ در مقایسه با گروه شاهد خوراکی، $P < 0/05$ در مقایسه با گروه فنوباریتال - کافئین خوراکی، $P > 0/05$ در مقایسه با گروه شاهد تزریقی، $P < 0/05$ در مقایسه با گروه فنوباریتال - کافئین تزریقی، $P > 0/05$ در مقایسه با گروه فنوباریتال - کافئین خوراکی، $P < 0/05$ در مقایسه با گروه کافئین خوراکی

جدول ۳. نتایج هماتومای حاصل از مصرف خوراکی و تزریق داخل صفاقی کافئین در حضور و عدم حضور فنوباریتال بر جنین های گروه های مختلف

| دسته کافئین تزریقی | | دسته کافئین خوراکی | |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| تعداد جنین های هماتومایی | گروه های حیوانی | تعداد جنین های هماتومایی | گروه های حیوانی |
| ۲ | گروه شاهد | ۰ | گروه شاهد |
| ۲ * | گروه فنوباریتال - کافئین | ۱۴ [a] | گروه فنوباریتال - کافئین |
| ۲۵ ** | گروه کافئین | ۱۸ [a][b] | گروه کافئین |

$P < 0/05$ در مقایسه با گروه شاهد خوراکی، $P > 0/05$ در مقایسه با گروه فنوباریتال - کافئین خوراکی، $P < 0/05$ در مقایسه با گروه شاهد تزریقی، $P > 0/05$ در مقایسه با گروه فنوباریتال - کافئین تزریقی، $P < 0/05$ در مقایسه با گروه فنوباریتال - کافئین خوراکی، $P > 0/05$ در مقایسه با گروه فنوباریتال - کافئین خوراکی

بحث

مطالعات زیادی بر روی انسان و حیوانات در مورد مصرف کافئین و اثرات جانبی آن بر روی جنین انجام شده است ولی مقایسه اثرات سمی کافئین بر روی جنین، از راه‌ها و دوزهای مختلف مصرف کافئین همراه و بدون تحریک سیستم آنزیمی متابولیزه کننده این ماده (سیستم آنزیمی سیتوکروم $p-450$) در پژوهش‌های قبلی مشاهده نمی‌شود.

یافته‌های این تحقیق نشان می‌دهد که در دسته کافئین خوراکی، در گروه فنوباریتال - کافئین خوراکی کاهش معنی‌دار وزن، نسبت به گروه شاهد خوراکی وجود ندارد در مقابل، اختلاف معنی‌دار وزن بین گروه کافئین خوراکی و گروه فنوباریتال - کافئین خوراکی وجود دارد که این نشانگر اثر کافئین بر روی وزن جنین است و نشان می‌دهد که فنوباریتال با مقدار 80 mg/kg توانسته است سیستم آنزیمی سیتوکروم $p-450$ را آنقدر تحریک نماید تا بتواند مقدار زیادی از کافئین را متابولیزه کرده و دوز کمتری از آن به جنین‌ها برسد. اثرات حاد مصرف کافئین خوراکی بر وزن جنین حیواناتی نظیر رت گزارش شده است [۱۶]، هم‌چنین Dunlop و همکاران، اثرات مزمن مصرف طولانی مدت کافئین را در طول دوران بارداری و شیردهی با میزان 10 mg/kg/day بر روی رت‌ها بررسی نموده و نشان داده‌اند که تحت این شرایط، کاهش رشد نوزادان این گروه از حیوانات نسبت به گروه شاهد بیشتر بوده است [۷]؛ هم‌چنین مطالعات انسانی نیز حاکی از آن است که مصرف نوشیدنی‌های کافئین‌دار در زنان باردار، سبب کاهش رشد درون رحمی جنین‌هایشان می‌گردد [۱۱] و مصرف بیش از 150 mg/kg/day کافئین توسط زنان باردار سبب عدم رشد و افزایش خطر سقط جنین در آن‌ها می‌گردد [۱۵]. Eskennazi و همکارانش از مطالعه بر روی ۷۸۵۵ زن باردار در آمریکا به رابطه جالبی در مورد کاهش و افزایش وزن نوزادان زنان باردار مصرف‌کننده قهوه‌های بدون کافئین و کافئین‌دار رسیده‌اند، آنها بیان نمودند که به‌ازای هر فنجان قهوه کافئین‌دار در هر هفته کاهش

میانگین وزن (۳-) گرم و به‌ازای هر فنجان قهوه بدون کافئین در هر هفته با افزایش میانگین وزن (۴/۰+) گرم در نوزادان مواجه هستند [۹]. نتایج مشابهی در دسته تزریق داخل صفاقی کافئین در مورد وزن جنین‌ها در این پژوهش مشاهده گردید. به عبارتی اختلاف معنی‌داری بین گروه شاهد تزریقی با گروه فنوباریتال - کافئین تزریقی وجود نداشت، ولی بین گروه فنوباریتال - کافئین تزریقی و گروه کافئین تزریقی تفاوت، معنی‌دار بود ($P < 0/05$)، که این نتیجه، نشان‌دهنده اثر فنوباریتال در خنثی‌سازی اثرات سمی کافئین بر وزن جنین‌های گروه فنوباریتال - کافئین تزریقی است. علاوه بر این از مقایسه دو راه مصرف، مشخص گردید در زمان عدم تحریک سیستم متابولیسمی مادران توسط فنوباریتال، خطر کاهش وزن جنین‌ها در گروه کافئین تزریقی در مقایسه با گروه کافئین خوراکی افزایش می‌یابد چون فراهمی زیستی (Bioavailability) کافئین در راه تزریق داخل صفاقی بالاست و با تأخیر، در معرض سیستم متابولیزه کننده کبدی قرار می‌گیرد و به همان نسبت جنین‌ها در مقایسه با راه خوراکی بیشتر در معرض این ماده قرار می‌گیرند. York و همکاران نیز کافئین را به صورت داخل صفاقی بدون تحریک سیستم آنزیمی سیتوکروم $p-450$ به موش‌های باردار، تزریق کردند و نتیجه کار آنها کاهش وزن جنین‌ها بود [۱۹] و از آنجایی که در مطالعه حاضر این عمل به همراه تحریک آنزیم سیتوکروم $p-450$ کبدی انجام پذیرفت، کاهش وزن جنین موش‌ها در گروه فنوباریتال - کافئین خوراکی و تزریقی کمتر بوده است.

یافته‌های دیگر این مطالعه در مورد هماتوما در سطح بدن نشان داد که بین گروه شاهد خوراکی با گروه فنوباریتال - کافئین خوراکی اختلاف، معنی‌دار است ولی بین دو گروه فنوباریتال - کافئین خوراکی و گروه کافئین خوراکی معنی‌دار نیست؛ هم‌چنین بین دو گروه شاهد تزریقی و گروه فنوباریتال - کافئین تزریقی نیز اختلاف، معنی‌دار است و در مقابل، بین دو گروه فنوباریتال - کافئین تزریقی و گروه کافئین تزریقی

منابع

- [۱] حسینی، س.م. و انصار، م.م.، اثر کافئین بر تکامل کام در جنین رت، مجله دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گیلان، بهار و تابستان ۱۳۷۹، شماره ۳۳ و ۳۴، ص ۳۸
- [2] Aldridge, A. and Neims, A.H., The effect of phenobarbital and b-naphthoflavone on the elimination kinetics and metabolite pattern of caffeine in the beagle dog, *Drug Metab. Dispos.*, 9 (1979) 378-382.
- [3] Berthou, F., Goansdurf, F., Dreano, Y. and Menez, J.F., Caffeine increase its own metabolism through cytochrome p-450 A induction in rats, *Life Sci.*, 57 (1995) 541-549.
- [4] Burdan, F., Madej, B., Wojtowicz, Z., Maciejewski, R. and Radzikowska, E., The effects of short-time caffeine administration on skeleton development in wistar rats, *Folia. Morphol. (warsz)*, 59 (2000) 91-95.
- [5] Caan, B.J. and Goldhaber, M.K., Caffeinated beverages and birth weight, *Am. J. Puplic Health*, 79 (1989) 1299-1300.
- [6] Christion, M.S. and Brent, R.L., Teratogen update: evaluation of the reproductive and developmental risks of caffeine, *Teratology*, 64 (2001) 51-78.
- [7] Dunloq, M. and Court, J.M., Effect of maternal caffeine ingestion on neonatal growth in rats, *Biol. Neonate*, 939 (1981) 178-84.
- [8] Erdogan, D., Peker, T. and Kadioglu, D., Evaluation of the skeletal defects caused by caffeine and sodium salicylate in mouse embryo, *J. Neurol. Orthop. Med. Surg.*, 16

اختلاف معنی دار وجود نداشت. Erdogan و همکاران اثر کافئین خوراکی را بر روی جنین موش های باردار، بررسی نمودند و هماتوما در اطراف دهان و بینی جنین ها مشاهده کردند [۸] و نیز در تحقیقی اثرات کوتاه مدت کافئین خوراکی بر روی جنین رت های باردار نشان داد که هماتوما در سطح بدن به همراه تغییرات اسکلتی، نتیجه مصرف کافئین بوده است [۴]. اگر چه این نتایج با یافته های این تحقیق هم خوانی داشت ولی در این مطالعه از فنوباریتال به عنوان محرک سیستم آنزیمی p-450 کبدی استفاده گردید و نشان داد که، این ماده با غلظت ۸۰mg/kg نتوانسته است مانع از هماتوما در سطح بدن چه از راه خوراکی و چه از راه تزریق داخل صفاقی در مقایسه با گروه های شاهد گردد با وجود این که در راه خوراکی، کافئین بیشتری در معرض سیستم متابولیزه کننده کبدی قرار می گیرد. تفاوت معنی دار فقط بین گروه خوراکی کافئین با گروه تزریقی کافئین مشاهده گردید که این اختلاف ناشی از فراهمی زیستی کافئین در راه داخل صفاقی می باشد که باعث می گردد جنین ها بیشتر در معرض دوز بالایی از کافئین قرار گیرند.

در نهایت این که، یافته های این مطالعه نشان می دهد که فنوباریتال با غلظت ۸۰mg/kg، سبب کاهش اثرات سمی کافئین بر وزن جنین ها گردیده ولی نتوانسته است مانع از افزایش تعداد جنین های هماتومایی در هر دو راه مصرف گردد.

تقدیر و تشکر

جای دارد از پرسنل آزمایشگاه بیوشیمی دانشکده علوم پایه و دانشکده پیراپزشکی دانشگاه علوم پزشکی ایران و همکاران محترم اداره کل صدور پروانه های وزارت بهداشت درمان و آموزش پزشکی و جناب آقای محمدرضا سراوانی عضو هیأت علمی دانشکده بهداشت دانشگاه علوم پزشکی زاهدان که در کلیه مراحل، یار و یاورم بوده اند تشکر و قدردانی نمایم.

- human pregnancy, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 147 (1983) 939-942.
- [15] Koren, G., Caffeine during pregnancy ? In moderation, *Can. Fam. Physician.*, 46 (2000) 801-803.
- [16] Pollard, I., Murray, J.F., Hiller, R., Scaramuzzi, R.J. and Wilson, C.A., Effects of preconceptual caffeine exposure on pregnancy and progeny viability, *J. Maten. Fetal Med.*, 8 (1999) 220-224.
- [17] Sakuma, T., Ohtake, M., Katsurayama, Y., Jarukamjorn, K. and Nemoto, N., Induction of cyplA2 by phenobarbital in the livers of aryl hydrocarbon responsive and non-responsive mice, *Drug Metab. Dispos.*, 27 (1999) 379-384.
- [18] Welch, R.M., Hsu, Y. and Deangelis, F.L., Effect of Aroclor 1254, phenobarbital and polycyclic aromatic hydrocarbons on the plasma clearance of caffeine in the rat, *Clin. Pharm. Thera.* 22 (1977) 791-798.
- [19] York, R.G. and Manson, J.M., Neonatal toxicity in mice associated with a hallele by transplacental exposure to 3-methylcholanthrene, *Toxi. Applied. Pharma.*, 72 (1984) 417-426.
- (1995) 214-221.
- [9] Eskennazi, B., Stapleton, A.L., Kharrazi, M. and Chee, M.Y., Association between maternal decaffeinated and caffeinated coffee consumption and fetal growth and gestational duration, *Epidermiology*, 10 (1999) 242-249.
- [10] Fernandes, O., Sabharwall, M., Smilley, T., Pastuszak, A., Koren, G. and Einarson, T., Moderater to heavy caffeine consumption during pregnancy and relationship to spontaneous abortion and abnormal fetal growth: A meta-analysis, *Reprod. Toxicol.*, 12 (1998) 435-444.
- [11] Golding, J., Reproduction and caffeine consumption: A litrature review, *Early Hum. Dev.*, 43 (1995) 1-14.
- [12] Gonzalez, F.G., Human cytochrome p-450: problems and prospects, *Trends Phrmacol. Sci.*, 13 (1992) 346-352.
- [13] Hinds, T.S., West, W.L., Knight, E.M. and Harland, B.F., The effect of caffeine on pregnancy out come variables, *Nutr. Rev.*, 54 (1996) 203-207.
- [14] Kirkinen, P., Jouppila, P., Koivula, A., Vuori, J. and Puukka, M., The effect of caffeine on placental and fetal blood flow in