

## بررسی ایمنی و مصونیت‌زایی واکسن انسانی مورفین در معتادان به مورفین

عظیم اکبرزاده<sup>۱</sup>، داریوش نوروزیان<sup>۱</sup>، محمدرضا مهربابی<sup>۲</sup>، علی فرهنگی<sup>۲</sup>، سید محمد اطیابی<sup>۳</sup>، داود زارع<sup>۴</sup>،  
کریم عمادزاده<sup>۵</sup>، هادی انصاری هادیپور<sup>۶</sup>، مریم مردانه<sup>۷</sup>

<sup>۱</sup> دانشیار رشته بیوشیمی، انستیتو پاستور ایران

<sup>۲</sup> دکترای داروسازی، انستیتو پاستور ایران

<sup>۳</sup> استادیار بیوفیزیک، انستیتو پاستور ایران

<sup>۴</sup> کارشناس ارشد مهندسی شیمی، انستیتو پاستور ایران

<sup>۵</sup> مربی میکروبیولوژی دانشگاه آزاد اسلامی واحد دهقان

<sup>۶</sup> استادیار بیوشیمی دانشگاه علوم پزشکی اراک

<sup>۷</sup> دانشجوی کارشناسی ارشد میکروبیولوژی دانشگاه آزاد اسلامی زنجان

نشانی نویسنده مسؤول: تهران، خیابان ۱۲ فروردین، پلاک ۶۹، گروه پایلوت بیوتکنولوژی انستیتو پاستور ایران، دکتر عظیم اکبرزاده

E-mail: azimakbarzadeh@pasteur.ac.ir

وصول: ۸۵/۱۱/۱۴، اصلاح: ۸۶/۲/۱۵، پذیرش: ۸۶/۳/۱۹

### چکیده

**زمینه و اهداف:** واکسن مورفین از سنتز مورفین - ۶- سوکسینات و کونژوگه کردن آن با سرم آلبومین حاصل می‌شود. هر دوز واکسن مورفین حاوی ۰/۵ میلی‌گرم آلومینیم هیدراکسید، ۸ میلی‌گرم سدیم کلراید، ۱/۱۲ میلی‌گرم دی سدیم هیدروژن فسفات، ۱/۱ میلی‌گرم سدیم دی هیدروژن فسفات یک آب و ۵۰ میکروگرم مورفین-۶- سوکسینات- سرم آلبومین است. با تزریق ۳ دوز از آن در فاصله زمانی ۰-۳۰-۶۰- روز ایمنی هومورال در معتادان ایجاد می‌شود. مصونیت‌زایی آن سبب ترک اعتیاد بدون سندرم قطع در معتادان می‌شود. هدف از این مطالعه بررسی تأثیر واکسیناسیون معتادان به مورفین با واکسن مورفین بود.

**مواد و روش‌ها:** این مطالعه یک کار آزمایشی بالینی است که مطابق پروتکل کمیته اخلاق انستیتو پاستور ایران بر روی ۱۰۲ نفر معتاد داوطلب مرد با میانگین سنی ۲۵ سال انجام شد. متغیرها شامل دوز واکسن و غلظت آنتی‌بادی آنتی مورفین است. داوطلبان به سه گروه ۳۰ نفره و ۴ نفر پلاسبو تقسیم شدند. به گروه دارونما ادجوانت و به گروه‌های اول تا سوم، به ترتیب ۵، ۱۲، ۱۰۰ و ۶۰۰ میکروگرم واکسن به حجم یک میلی‌لیتر در زمان‌های صفر، ۳۰ و ۶۰ روز در عضله دلتوئید تزریق شد. که همگی برای بررسی در روز ۹۰ مراجعه کردند. از هر سه گروه در ماه‌های ۰، ۷، ۹، ۱۱ و ۱۲ نیز خونگیری و ارزیابی آنتی‌بادی به عمل آمد.

**یافته‌ها:** مقدار آنتی‌بادی با دوز مصرفی واکسن و تعداد دفعات تزریق همبستگی مستقیم داشت. آنتی‌بادی مورفین با دوز ۱۰۰ μg/ml و ۶۰۰ μg/ml بعد از اولین تزریق ردیابی شدند و با دوز ۱۲/۵ μg/ml بعد از دومین تزریق ردیابی شدند. تیترا آنتی‌بادی در مدت ۳ ماه به بیشترین مقدار خود رسید و بعد از یک سال نیز به مقدار پایه خود نزول نکرد.

**نتیجه‌گیری:** در معتادان واکسن از تحمل خوبی برخوردار بود و اثرات معکوس و نامطلوب مربوط به واکسن‌ها و داروها را نیز نداشت. در روز ۹۰، در همه افراد ایمنی هومورال ایجاد کرد. (مجله دانشکده علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی سبزوار، دوره ۱۴/شماره ۱ / صص ۳۱-۳۳).

**واژه‌های کلیدی:** واکسن مورفین؛ ایمنی؛ مصونیت‌زایی.

**مقدمه**

تحقیق و تولید در مورد واکسن مورفین برای درمان اعتیاد به مورفین از سال ۱۹۸۴ تا ۱۹۸۷ در آزمایشگاه رفرانس بخش کنترل مواد بیولوژیکی، از سال ۱۹۸۷ تا ۱۹۹۴ در بخش بیوشیمی دانشگاه علوم پزشکی ایران در بخش بیوشیمی، از سال ۱۹۹۴ تا ۲۰۰۷ در بخش پابلوت بیوتکنولوژی انستیتو پاستور ایران ادامه یافت و در سال ۱۹۹۹ واکسن مورفین به بشریت تقدیم شده است. پزشکان و محققان دریافته‌اند که مشاوره و تلاش انسان‌ها، دولت‌ها و خانواده‌ها و تمام دست‌اندرکاران جهانی در زمینه جلوگیری از مصرف مورفین تأثیر چندانی بر اعتیاد و بسیاری از مصرف‌کنندگان مورفین در جهان ندارد. معتادین در سراسر دنیا پراکنده هستند، به‌طور کلی از ۲۲۰/۰۰۰/۰۰۰ نفر معتاد در جهان، ۱۴/۰۰۰/۰۰۰ نفر به مورفین و هروئین معتاد هستند و عمدتاً در کشورهای اطراف هلال و مثلث طلایی هستند. در ایران، حدود ۳/۰۰۰/۰۰۰ نفر معتاد زندگی می‌کنند. از آن جایی که مصرف مواد مخدر افتخار نیست بلکه انسانیت را مستأصل می‌کند و معتادین اغلب نمی‌خواهند مصرف یا اعتیادشان را بروز دهند، لذا این گونه افراد بیمار را، بشریت در طول شش هزار سال پس از پیدایش تریاک نتوانسته است نجات دهد (۱،۲).

تنها این راه در بشریت آزمایش نشده که واکسنی برای مواد مخدر تهیه و بعد از کنترل کامل تأثیر آن مطابق پروتکل WHO به علاقمندان ترک اعتیاد مورفین، تزریق شود. این در حالی است که معتادین به مورفین، هنگامی که مصرف آن را بعد از واکسیناسیون با میل و رغبت خود متوقف می‌کنند، با موارد تهدیدآمیزی (سندرم قطع) در زندگی خود مواجه نمی‌شوند و منجر به بازگشت دوباره آن‌ها به اعتیاد نمی‌شود. این واکسن اعتیاد روانی را در افرادی که مورفین به‌طور منظم، مصرف می‌کنند و مورفین در آن‌ها باعث ایجاد ناتوانی‌ها و ناراحتی‌هایی شده و همین امر منجر به بازگشت دوباره آن‌ها به اعتیاد و

مصرف مجدد مورفین می‌شود، برطرف می‌کند (۳،۴). واکسن مورفین جنبه درمانی دارد، یک ایده و روش منحصر به فرد و بی‌نظیر نسبت به دارو درمانی اعتیاد به مورفین، در اختیار بشریت قرار داده است و دقیقاً استفاده از آن نسبت به سایر موادی که تا کنون برای ترک اعتیاد مورفین مورد استفاده قرار می‌گرفته است نیز، موفقیت آمیزتر می‌باشد، چون در این نوع واکسیناسیون، سندرم قطع اصلاً وجود ندارد (۵). آنتی‌بادی کاتالیتیک ضد مورفین بعد از واکسیناسیون به تدریج در سیستم خونی تولید می‌شود و با شکستن مولکول مورفین در سیستم خونی از ورود مورفین به سیستم پاداش مغز جلوگیری می‌کند، یعنی ترک اختیاری و قدم به قدم که عزت و حیثیت انسان‌های معتاد حفظ می‌شود (۶). همه می‌دانیم که در هر درمانی که خود بیمار کمک کند، درمان موفق‌تر خواهد بود. لذا واکسن مورفین به عنوان یک یافته منحصر به فرد، نجات‌دهنده معتادان جهان خواهد بود. به دلیل این که این نوع پیشگیری، اختیاری و اکتسابی و مناسب می‌باشد، افراد معتادی که تمایل و تعهدی در زمینه برنامه درمان و جلوگیری از بازگشت مجدد نداشته و خود نیز تمایلی به ترک مورفین ندارند، از واکسن استفاده نمی‌کنند (۷). اما این روش واکسن درمانی که بر اساس ایمنی هومورال (humoral) می‌باشد، بعد از اجرا، توان و پتانسیل ایجاد اثر بالینی بلند مدت جهت جلوگیری از بازگشت مجدد به اعتیاد را داشته و نیز هیچ گونه مشکلاتی را در افرادی که مایل به ترک مورفین هستند، ایجاد نمی‌کند. بنابراین، مصرف بیش از حد مورفین جهت غلبه بر آنتی‌بادی موجود در سیستم خونی، ضعیف، غیر محتمل و بعید می‌باشد (۷-۱). این مطالعه به منظور بررسی تأثیر واکسیناسیون معتادان به مورفین با واکسن مورفین انجام گرفت.

**مواد و روش‌ها**

این مطالعه یک بررسی بالینی کاربردی و طرح

اساسی و مهم فرد معتاد در طی تمام عمر و ۳۰ روز گذشته پرداخته می‌شود. این مشکلات عبارتند از مشکلات شغلی، خانوادگی، پزشکی، قانونی، روانی، دارو، مواد مخدر و الکل. بعد از این بررسی جامع و مصاحبه حضوری به وسیله روانپزشک، فرد مورد نظر به وسیله راهنمای تشخیص و آمار اختلالات روانی (DSM-IV-TR) یا Diagnostic and statistical Manual of Mental Disorders جهت بررسی هرگونه اختلال روانی مورد مطالعه قرار گرفته و موارد مبتلا به اختلال روانی یا افسردگی شدید و مادام‌العمر، بد خلقی (dysthymia) یا اختلالات اضطرابی و نگرانی معمول کنار گذاشته شدند. تمامی افراد، یک فرم رضایت آگاهانه را که به وسیله کمیته کارشناسی اجرای طرح به تصویب رسیده بود، امضاء کرده و انگشت نگاری شدند. افراد جهت شرکت اولیه خود در این طرح مبلغی دریافت نکردند، و برای گذراندن و حضور به هم رسانیدن در مصاحبات و آزمایشات بعدی که در مقطع زمانی ۱۱، ۹، ۷، ۵ و ۱۲ ماه انجام شد، با محققین همکاری کردند (۱۱).

**ارزیابی ایمنی:** اثرات زیان آور تزریق را تا ۵ ساعت بعد از واکسیناسیون بررسی شد و افراد مورد مطالعه در مراجعات و ملاقات‌های بالینی بعدی، اثرات زیان‌آوری را گزارش نکردند. دمای بدن (اندازه‌گیری شده از راه دهان)، علائم حیاتی و معاینه محل تزریق بعد از هر ۳۰ و ۶۰ دقیقه انجام شده و به مدت ۷۲ ساعت در هر روز بعد از تزریق نیز تکرار شد (۱۲). اثرات زیان‌آور در محل تزریق به صورت تورم و سرخی سطحی پوست با لکه‌های قرمز رنگ (erythema)، تصلب و سخت‌شدگی (induration)، حرارت، ورم (edema)، درد و حساسیت دسته‌بندی شد. قبل از هر تزریق آزمایش فیزیکی انجام شد. هرگونه معالجه و درمان یا هرگونه پیشگیری و مراقبت‌های پزشکی که بعد از واکسیناسیون انجام می‌گرفت، ثبت شد (۱۳). خونگیری برای آزمایشات هماتولوژی و بیوشیمیایی و ادرار برای آزمایشات

ملی است که بر روی ۱۰۲ نفر معتاد داوطلب با میانگین سنی ۲۵ سال (با دامنه سنی ۴۰-۱۹ سال) که همه مرد بودند، انجام شده است. متغیرها شامل دوز واکسن و غلظت آنتی‌بادی آنتی‌مورفین حاصل در سیستم خونی آنها است. واکسن مورفین سال‌هاست که توسط بخش پایلوت بیوتکنولوژی انستیتو پاستور ایران در حال تولید است (۷-۱).

#### انتخاب جمعیت مورد مطالعه: این مطالعه با

آدرس مشخص در مورد معتادین به مورفین (که از مدت‌ها قبل اعتیاد داشته‌اند) با پرس کردن فرم ارزش‌یابی WHO و پرتکل ملی انجام شد (۸). جهت تعیین و انتخاب جمعیت مورد مطالعه، فرد داوطلب باید حداقل به مدت یک ماه و سه بار در هفته با تست‌های سم‌شناسی از طریق بررسی نمونه‌های ادرار (urinetoxicoles)، مدارک مستندی مبنی بر عدم مصرف کلیه داروهای غیر مجاز داشته باشد. سم‌شناسی از طریق ادرار در طول مطالعه سه بار در هفته انجام گرفت. آزمایشات پایه در زمینه سلامت جسمی و فیزیکی، شامل آزمایش‌های فیزیکی، ECG، آزمایش خون شناسی، بیوشیمی خون و ادرار بود (۹). موارد غربال شده و پذیرفته نشده در این پژوهش شامل موارد اختلالات شدید روانی، نقص در سیستم ایمنی از جمله ابتلا به HIV و سایر موارد درمانی می‌شد مثلاً مواردی که از بی‌حس کننده‌ها و مسکن‌ها (Analgesics)، تب‌برها (Antipyretics) و تحریک کننده‌های سیستم ایمنی (immunomodulators) استفاده کرده بودند.

با استفاده از تمام منابع اطلاعاتی موجود، بررسی و مرور سوابق پزشکی مربوط به برنامه زندگی، آدرس، سوابق بیرونی از جمله مرور وضعیت دریافت مورفین به مدت ۳ ساعت در محل اجرای طرح با استفاده از شاخص شدت اعتیاد (ASI یا addiction severity index) بررسی ساختاری از هر فرد داوطلب به وسیله روان‌پزشک صورت گرفت (۱۰). این شاخص یک مصاحبه ۴۵ دقیقه‌ای است که طی آن به بررسی هفت بخش از مشکلات

### یافته‌ها

واکسن مورفین از تحمل موضعی و سیستم‌های بدنی خوبی برخوردار است. علائم مشاهده شده در محل تزریق (اثرات نامطلوب موضعی) شامل درد موضعی، حساسیت، سختی بافت‌ها، حرارت، التهاب سطحی پوست و تورم جزئی بود که در مقایسه با ۱۰ نوع از انواع واکسن‌های مختلف وارداتی و داخلی که در انستیتو پاستور ایران تزریق می‌شود. اثرات نامطلوب واکسن مورفین کمتر از ده نوع واکسن دیگر بود. علائم ناشی از واکسیناسیون مورفین ملایم‌تر، خفیف‌تر و کوتاه‌مدت‌تر بودند. درد موضعی و حساسیت زایی آن از همه واکسن‌های وارداتی و داخلی کمتر بود که در ۳/۳ درصد از موارد دیده شد. علائم سختی و گرفتگی عضلات و بافت‌ها (در اثر التهاب)، افزایش دمای بدن، سرخی پوست و آماس پوست مشاهده شده نسبت به واکسن‌های داخلی و

بیوشیمی ادرار در فواصل زمانی روزهای صفر، ۳۰، ۶۰ و ۹۰ قبل از تزریق واکسن صورت گرفت. تمام اثرات نامطلوب حاصل از درمان برای هر گروه و دوز مصرفی، جدول‌بندی می‌شد. داوطلبان به سه گروه ۳۰ نفره و ۴ نفره پلاسبو تقسیم شدند. به گروه دارونما ادجوانت و به گروه‌های اول تا سوم، به ترتیب ۱۲,۵، ۱۰۰ و ۶۰۰ میکروگرم واکسن به حجم یک میلی‌لیتر در زمان‌های صفر، ۳۰ و ۶۰ در عضله دلتوئید تزریق شد. که همگی برای بررسی در روز ۹۰ مراجعه کردند. از هر سه گروه در ماه‌های ۵، ۷، ۹، ۱۱ و ۱۲ خونگیری و ارزیابی آنتی‌بادی به عمل آمد.

مصونیت‌زایی واکسن با اندازه‌گیری مقدار آنتی‌بادی تولید شده ویژه برای مورفین به وسیله ELISA مستقیم ارزیابی شد. تجزیه و تحلیل با استفاده از نرم‌افزار SPSS انجام شد (۱۴).

جدول ۱: تعداد افراد و گزارش داده‌های نامطلوب مربوط به درمان نسبت به هر گروه درمان شده

| گروه‌ها                   | واکسن مورفین     |                  |                   | سیستم بدن در طول درمان |
|---------------------------|------------------|------------------|-------------------|------------------------|
|                           | ۶۰۰ µg/ml (n=۳۰) | ۱۰۰ µg/ml (n=۳۰) | ۱۲.۵ µg/ml (n=۳۰) |                        |
| افزایش دمای دهان          | ۱۵ (۵۰)          | ۱۸ (۶۰)          | ۱۵ (۵۰)           | ۶ (۵۰)                 |
| سردرد                     | ۰ (۰)            | ۲ (۶/۶)          | ۲ (۶/۶)           | ۱ (۸/۳)                |
| سرگیجه                    | ۰ (۰)            | ۰ (۰)            | ۰ (۰)             | ۱ (۸/۳)                |
| خواب‌آلودگی               | ۰ (۰)            | ۰ (۰)            | ۱ (۳/۳)           | ۰ (۰)                  |
| واکنش محل تزریق           | ۱ (۳/۳)          | ۱ (۳/۳)          | ۰ (۰)             | ۲ (۱۶/۶)               |
| درد (بازوی چپ)            | ۰ (۰)            | ۰ (۰)            | ۱ (۳/۳)           | ۰ (۰)                  |
| خون مردگی                 | ۰ (۰)            | ۰ (۰)            | ۰ (۰)             | ۱ (۸/۳)                |
| خارش                      | ۰ (۰)            | ۰ (۰)            | ۱ (۳/۳)           | ۱ (۸/۳)                |
| جواب غیر طبیعی آزمایشگاهی | ۱ (۳/۳)          | ۱ (۳/۳)          | ۰ (۰)             | ۰ (۰)                  |
| فشار خون بالا             | ۹ (۳۰)           | ۴ (۱۳/۳)         | ۲ (۶/۶)           | ۱ (۸/۳)                |
| افزایش ضربان قلب          | ۶ (۲۰)           | ۷ (۲۳/۳)         | ۴ (۱۳/۳)          | ۲ (۱۶/۶)               |
| کاهش ضربان قلب            | ۰ (۰)            | ۰ (۰)            | ۰ (۰)             | ۰ (۰)                  |
| تبوع                      | ۰ (۰)            | ۰ (۰)            | ۱ (۳/۳)           | ۰ (۰)                  |
| سوء هاضمه                 | ۰ (۰)            | ۰ (۰)            | ۰ (۰)             | ۰ (۰)                  |
| کشش ناگهانی               | ۳ (۱۰)           | ۰ (۰)            | ۰ (۰)             | ۰ (۰)                  |
| درد مفصل                  | ۰ (۰)            | ۰ (۰)            | ۰ (۰)             | ۱ (۸/۳)                |
| درد عضلانی                | ۰ (۰)            | ۰ (۰)            | ۱ (۳/۳)           | ۰ (۰)                  |
| پشت درد                   | ۰ (۰)            | ۰ (۰)            | ۰ (۰)             | ۱ (۸/۳)                |
| های پرتونیا               | ۰ (۰)            | ۱ (۳/۳)          | ۰ (۰)             | ۰ (۰)                  |
| آماس حلق                  | ۰ (۰)            | ۲ (۶/۶)          | ۱ (۳/۳)           | ۰ (۰)                  |

جدول ۲: مقادیر آنتی بادی تولید شده در گروه‌های سه گانه واکسینه شده<sup>a</sup>

| تغییرات آنتی بادی انسانی بر علیه مورفین نسبت به روزها |                  |       |       |       |       |       |       |      |      |       |
|---|------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|------|------|-------|
| شماره غربال<br>۱۲ نفر پلاسبو                          | واکسن            | ۰     | ۳۰    | ۶۰    | ۹۰    | ۱۵۰   | ۲۱۰   | ۲۷۰  | ۳۳۰  | ۳۶۰   |
| جمع   | ۱۶۰/۸            | ۱۷۱/۶ | ۱۷۴   | ۱۷۱/۸ | ۱۷۱/۸ | -     | -     | -    | -    | -     |
| میانگین   | ۱۳/۴             | ۱۴/۳  | ۱۴/۵  | ۱۴/۳  | ۱۴/۳  | -     | -     | -    | -    | -     |
| S.D.  | ۰/۲۳             | ۰/۱۲  | ۰/۱۵  | ۰/۱۲  | ۰/۱۵  | -     | -     | -    | -    | -     |
| ۳۰ نفر  | ۱۲/۵ μg/ml واکسن | ۴۲۰   | ۱۵۱۵  | ۲۷۰۹  | ۳۰۱۵  | ۲۴۱۲  | ۲۱۰۶  | ۱۸۱۲ | ۱۵۲۴ | ۱۳۶۵  |
| جمع   | ۱۳/۴             | ۵۰/۵  | ۹۰/۳  | ۱۰۰/۵ | ۸۰/۴  | ۷۰/۲  | ۶۰/۴  | ۵۰/۸ | ۴۵/۵ | ۴۵/۵  |
| میانگین   | ۰/۴۶             | ۱/۹۳  | ۲/۴۲  | ۳/۴۱  | ۴/۶۳  | ۳/۸۳  | ۳/۷۵  | ۳/۶۵ | ۳/۶۵ | ۲/۸۷  |
| S.D.  | ۳۹۶              | ۲۲۵۹  | ۳۳۱۲  | ۴۵۲۴  | ۳۰۰۶  | ۲۷۱۲  | ۲۲۵۹  | ۲۱۱۲ | ۲۱۱۲ | ۱۸۰۶  |
| جمع   | ۱۳/۲             | ۷۵/۳  | ۱۱۰/۴ | ۱۵۰/۸ | ۱۰۰/۲ | ۹۰/۴  | ۷۵/۳  | ۷۵/۳ | ۷۰/۴ | ۶۰/۲  |
| میانگین   | ۰/۹۶             | ۵/۴۵  | ۹/۴۵  | ۵/۰۵  | ۹/۵۹  | ۹/۱۷  | ۱۱/۳  | ۱۱/۳ | ۷/۷۹ | ۱۲/۸۵ |
| S.D.  | ۴۰۵              | ۴۵۲۴  | ۷۵۲۱  | ۸۲۵۹  | ۶۰۲۷  | ۵۲۶۲  | ۳۰۱۸  | ۲۴۱۵ | ۲۴۱۵ | ۲۱۲۱  |
| جمع   | ۱۳/۵             | ۱۵۰/۸ | ۲۵۰/۷ | ۲۷۵/۳ | ۲۰۰/۹ | ۱۷۵/۴ | ۱۰۰/۶ | ۸۰/۵ | ۸۰/۵ | ۷۰/۷  |
| میانگین   | ۰/۶۴             | ۵/۵۷  | ۷/۰۳  | ۱۱/۲۷ | ۱۶/۹۶ | ۹/۷۷  | ۱۰/۱۲ | ۶/۸۳ | ۶/۸۳ | ۱۱/۸۵ |
| S.D.  |                  |       |       |       |       |       |       |      |      |       |

a. آنتی مورفین انسانی بیان شده در واحدهای اختیاری که در متن شرح داده شده، با احتساب میانگین مقادیر واحدهای سرمی برای ۳۰ معتاد در روز ۹۰، با دوز ۱۲/۵ μg/ml، ۱۰۰/۵، واحد و برای ۳۰ نفر گروه ۲ با دوز ۱۰۰ μg/ml، ۱۵۰/۸، واحد و برای ۳۰ نفر معتاد گروه ۳ با دوز ۶۰۰ μg/ml، ۲۷۵/۳، واحد تعیین شده است که در مقایسه با زمان قبل از تزریق واکسن به افراد معتاد و پلاسبو در زمان‌های بعد از تزریقات مختلف اختلاف معنی داری را نشان داد و توان تأثیر واکسن با دوزهای مختلف را نشان می‌دهد.

یک ارتباط ممکن بین دوز مصرفی و افزایش دمای بدن، بیشترین میزان متوسط افزایش دمای بدن ۰/۷ °C بود که در بیشترین مقدار دوز مصرفی دیده شد. ولی بعد از هر واکسیناسیون، افزایش دمای بدن، در بعضی از افراد مورد مطالعه دیده شد. کثرت افزایش دما، بالای ۳۷/۲ °C در گروه‌ها، مختلف بود به طوری که برای گروه اول با دوز ۱۲/۵ mg/ml بعد از سومین واکسیناسیون، ۱۵ نفر از افراد مورد مطالعه تعیین شد، ولی برای گروه دوم با دوز ۱۰۰ μg/ml بعد از اولین واکسیناسیون، ۱۸ نفر از افراد مورد مطالعه تعیین شد. بالاترین میزان دمای ثبت شده ۳۷/۹ °C بود که در مورد فردی از گروه ۳ با دوز (۶۰۰ μg/ml) در ۶۴ ساعت بعد از دومین تزریق مشاهده شد که این افزایش از حالت قبل از روز واکسیناسیون و مصرف واکسن، یعنی دمای ۳۷/۱ °C صورت گرفت. تنها اثر نامطلوب مربوط به این روش درمان، که متعاقب مصونیت‌زایی و در ارتباط با دوز مصرفی ایجاد شد، ایجاد

وارداتی کمتر بود و در ۵ مورد، علائمی در حد معمول در محل تزریق مشاهده شد. علاوه بر این، اثری از شیوع و انتشار اثرات نامطلوب موضعی ناشی از مقدار دوز مصرفی یا دفعات واکسیناسیون وجود نداشت. بیشترین اثرات نامطلوب سیستمیک مربوط به این روش درمانی عبارت بودند از افزایش جزئی ضربان قلب، افزایش دمای بدن، فشار خون و سردرد جزئی در روزهای اول در گروه پلاسبو. در گروهی که واکسن دریافت کردند، این علائم عبارت بودند از افزایش جزئی ضربان قلب، افزایش درجه حرارت، سردرد، ورم حلق و گلو، کشش ناگهانی عضله و حالت تهوع که نسبت به واکسن‌های وارداتی و داخلی خیلی کمتر بود. (جدول ۱).

شدت اثرات نامطلوب سیستمیک ( Systemic Adverse effects) نیز در نظر گرفته شد ولی ربطی به طرح درمانی نداشت. تغییرات نامطلوب قابل ملاحظه‌ای در علائم حیاتی و اندازه‌گیری آن وجود نداشت، به جز

روش ANOVA مورد بررسی قرار گرفت. نتیجه تجزیه واریانس یک طرفه اثر معنی داری برای زمان ( $P < 0/001$ ) و  $4/4$  و  $3$  ( $F=100/8$ ;  $d.f.=3$ )، دوز مصرفی ( $p < 0/001$ ) و  $98$  و  $3$  ( $F=14367/8$ ;  $d.f.=3$ ) و اثر متقابل زمان با دوز مصرفی ( $P < 0/187$ ) و  $12$  ( $F=1/9$ ;  $d.f.=3$ ) نشان داد. کم بودن مقدار  $F$  برای اثر متقابل زمان با دوز مصرفی با توجه به روند کم تغییرات زمانی آنتی‌بادی در گروه پلاسبو قابل توجیه است، بنابراین خارج کردن داده‌های مربوط به گروه پلاسبو نیز منجر به ایجاد اثر متقابل شدیدتر زمان با دوز مصرفی می‌شود ( $P < 0/075$ ;  $8$ ;  $F=3/4$ ;  $d.f.=3$ ). در نهایت با مقایسه آماری بین گروه  $600 \mu\text{g/ml}$  با دو گروه دیگر واکسینه شده، اثر دوز مصرفی معنی‌دار بود ( $P < 0/001$  و  $88$ ;  $F=1817/0$ ;  $d.f.=1$ ).

همان‌طور که در جدول ۲ و شکل ۱ نشان داده شده است، مقدار آنتی‌بادی برای تمام ۳ گروه به مقدار پایه و اولیه اش تنزل پیدا نکرده است. این داده‌ها فقط مربوط به ۹۰ مورد واکسینه‌شده‌ای بودند که تا روز ۹۰، طرح را به طور کامل طی کردند. بررسی پاسخ‌های گروهی در جدول ۲ نشان می‌دهد که شدت کاهش پاسخ آنتی‌بادی، برای تمام گروه‌های مورد مطالعه نسبتاً یکسان بود. همان‌طور که انتظار می‌رفت در روز ۹۰، پاسخ‌های قوی و شدید آنتی‌بادی به واکسن مورفین مشاهده شد. در روز ۹۰، پاسخ آنتی‌بادی به ترتیب  $7/5$ ،  $11$  و  $20$  مرتبه بالاتر از پاسخ روز (صفر) برای گروه‌های ۱ و ۲ بود. در گروه‌های ۲ و ۳ نیز بعد از اولین واکسیناسیون، مقدار آنتی‌بادی در آن‌ها قابل ارزیابی بود ( $10, 15$ ).

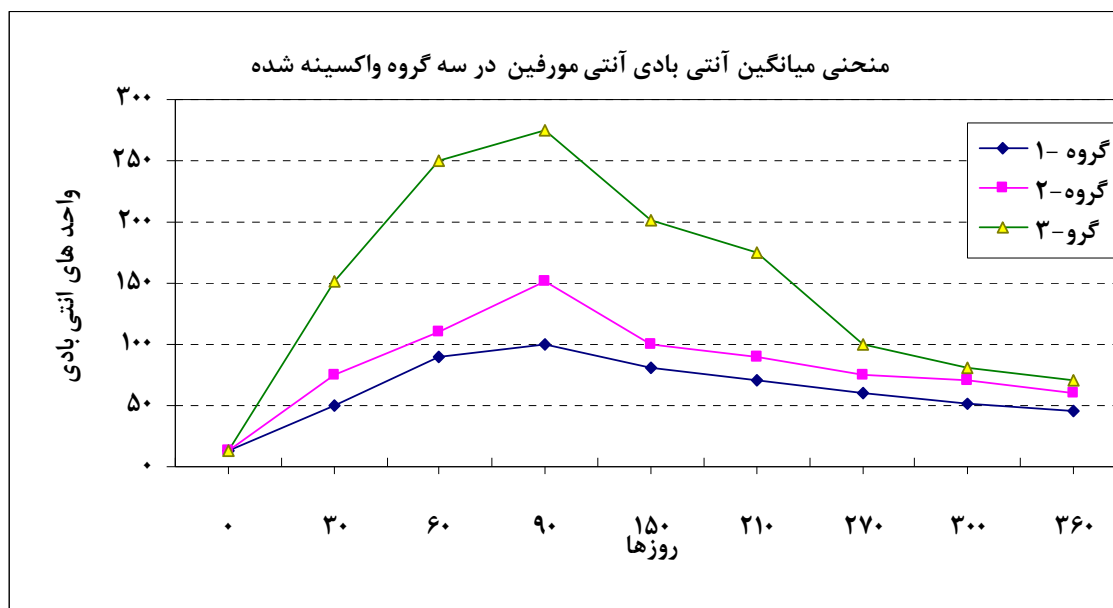
### بحث

تا امروز مرجعی در جهان به جز انستیتو پاستور ایران روی واکسن مورفین کار نکرده است و از این رو، مرجع قابل مقایسه‌ای در جهان وجود ندارد (۷-۱). اما در مقایسه واکسن مورفین با واکسن کوکائین توسط کوستن اثرکرد آن بر روی انسان بررسی شده است (۱۰) و بررسی

گرفتگی و سخت‌شدگی جزئی عضله بود. این اثر در افرادی که در گروه بالاترین دوز مصرفی قرار داشتند، ایجاد شد. در هر مورد، گرفتگی عضله، در بازو، یعنی جایی که واکسن تزریق شده بود، به وجود آمد. تمامی این اثرات، ملایم و خفیف بوده و در مدت ۴۸ ساعت برطرف شدند. در ۹۰ مورد که طرح را تا یک سال دنبال کردیم، بعد از گذشت ۳ ماه اول، گزارشی مبنی بر وجود اثرات نامطلوب سیستمیک مشاهده نشد. این مطلب شامل کسانی می‌شد که در طول یک سال تحت نظر بودند و طرح را پیگیری می‌کردند و بعد از یک سال نیز افراد را مورد مطالعه قرار دادیم، هیچ‌گونه تغییرات سیستمیک مشاهده نشد.

واکسن مورفین سبب ایجاد آنتی‌بادی‌های ویژه مورفین در هر سه گروه شد. جدول ۲ پاسخ‌های آنتی‌بادی ضد مورفین را برای ۹۰ نفر که هر سه نوبت واکسن مورفین را دریافت کرده و تا روز ۹۰ در طرح باقی ماندند، نشان می‌دهد. داده‌ها برای هر گروه در هر مقطع زمانی و برای متوسط هر گروه ارائه شده‌اند. میزان میانگین پاسخ آنتی‌بادی در طول زمان نیز در شکل ۱- نشان داده شده است. در جدول ۲، چهار نقطه زمانی نشان دهنده ۱۲ نفر پلاسبو و ۹ نقطه زمانی نشان دهنده ۹۰ موردی است که در فاز جاری، شرکت کردند. کاهش مقدار آنتی‌بادی تا ۱۲ ماه، به طور طبیعی انجام گرفت و به حد پایه نرسید، پاسخ‌های آنتی‌بادی ضد مورفین، بالای مقدار پایه بعد از واکسیناسیون اولیه ردیابی شدند. اولین آنتی‌بادی‌های ضد مورفین واضح و قابل تشخیص در روز ۳۰ یعنی ۳۰ روز بعد از اولین واکسیناسیون در گروه ۲ و ۳ ردیابی شد. در هر سه دوز مصرفی بعد از دومین واکسیناسیون، پاسخ قوی آنتی‌بادی مشاهده شد و پاسخ آن‌ها بعد از سومین واکسیناسیون نیز افزایش پیدا کرد. در هر گروه، تغییرپذیری فرد به فرد در ارتباط با شدت و مقدار پاسخ آنتی‌بادی وجود داشت.

در مطالعات آماری، نتایج حاصل تا روز ۹۰ با



تصویر ۱: مقدار واحدهای آنتی بادی مورفین را که نسبت به روزهای بررسی تغییر می کند نشان می دهد. واکسیناسیون دوزها در روزهای ۰ و ۳۰ و ۶۰ انجام گرفته است. داده ها مقادیر میانگین واحدها از جدول ۲ می باشند. که بعد از ۳۶۰ روز مقدار آنتی بادی مورفین ۹۰ نفر که کاملاً واکسینه شده بودند در هر نقطه زمانی بحساب آمدند. (جدول ۲ را ببینید)

بعد از ۶۰ روز و سومین نوبت واکسیناسیون در تمام گروه‌ها، افزایش پیدا کرد. یک پاسخ آنتی بادی بالاتر، از لحاظ آماری در گروه ۳، نسبت به دو گروه دیگر وجود داشت ( $P < 0.001$ ) ولی در روز ۹۰، تفاوت زیادی در پاسخ‌های آنتی بادی بین گروه ۱ و ۲ وجود نداشت.

در مقایسه نتایج مطالعه کارآزمایی بالینی واکسن مورفین تولیدی ایران، چون تا به حال واکسن مورفین در جهان تولید و بررسی نشده است، لذا نتایج مطالعه حاصل از واکسن مورفین را با نتایج مطالعه حاصل از کارآزمایی بالینی واکسن کوکائین که توسط کوستن و همکارانشان تولید و بررسی شده است، مقایسه کردیم (۱۰)؛ در این مقایسه واکسن مورفین نسبت به واکسن کوکائین از اثرکرد قابل قبول و از تحمل خوبی برخوردار بود و اثرات معکوس و نامطلوب مربوط به واکسن کوکائین را نیز نداشت. واکسن مورفین بر خلاف واکسن کوکائین در روز ۹۰ در همه داوطلبان ایمنی هومورال ایجاد کرده و همچنین در مقایسه پتانسی واکسن مورفین با انواع واکسن‌های مختلف تولید داخل و وارداتی مصرف

اثرکرد واکسن کوکائین در جوندگان که توسط فاکس انجام گرفته است (۱۲). واکسن مورفین پس از سه نوبت تزریق با دوز ۱۲/۵، ۱۰۰ و دوز ۶۰۰ میکروگرم در هر میلی‌لیتر در معتادین به مورفین، از تحمل خوبی برخوردار بود. هیچ‌گونه اثرات زیان آور مربوط به واکسن در طول ۳ ماه دوره مطالعه یا در طول ۱۲ ماه بعدی که اکثر افراد با موفقیت به کار روزمره مشغول بودند، مشاهده نشد. اثرات زیان‌آور خفیف و جزئی مثل افزایش ناچیز درجه حرارت بدن (حدوداً ۱/۳ از افراد مورد مطالعه)، درد جزئی و حساسیت در محل تزریق و کشیدگی و گرفتگی عضله در بالاترین دوز مصرفی و محدوده کمی از واکنش‌های سیستمیک وجود داشت. گرفتگی عضلات فقط در گروهی که بالاترین دوز مصرفی را دریافت کرده بودند، نیز مشاهده شد. به غیر از این مورد، تناوب و تکرار گزارش‌ها در تمام گروه‌ها از جمله پلاسبو، قابل مقایسه بود. واکسن مورفین باعث تحریک و تولید آنتی بادی‌های ویژه مورفین، در تمام افراد شد. آنتی‌بادی ویژه آنتی ژن قبل از دومین واکسیناسیون در روز ۳۰ قابل ردیابی بود و

آن را از بین می‌برد. این واکسن از پیشرفت اعتیاد یا برگشت مجدد به اعتیاد و مصرف مورفین و حالت بنگی جلوگیری می‌کند. هنگامی که برای اولین بار مقدار کمی از ماده مخدر مصرف می‌شود، این مقدار، سبب تحریک شدید و ایجاد میل شدیدتر به مصرف مقدار بیشتری از ماده شده که در نهایت منجر به ایجاد حالت بنگی و اعتیاد در مصرف‌کنندگان مورفین می‌شود. این واکسن در کاهش اثرات اولیه ناشی از مصرف مقدار کم یا متوسط مورفین بسیار مؤثر واقع می‌شود. جمعیت معتادینی که نیاز به این جلوگیری از بازگشت مجدد دارند در ایران و جهان زیاد هست، البته همه معتادان در جهان دنبال درمان هستند ولی هیچ روشی تاکنون جواب نداده و بر تعداد معتادان افزوده شده است. روش ایمنی درمانی واکسن مورفین تنها روش نجات‌دهنده در حال حاضر است. فقط واکسیناسیون اختیاری، قادر خواهد بود به‌طور کامل به ارزیابی و بررسی این پتانسیل درمانی بپردازد و بشریت را از شر این مواد خانمان سوز نجات دهد.

### تقدیر و تشکر

از همکاران بزرگوار خانم‌ها مهری مرتضوی، زهرا صفاری، مروارید شفیعی و یاشا انوری که در این طرح ملی همکاری صمیمانه‌ای داشته‌اند، سپاسگزاریم.

در بخش واکسیناسیون انسستیتو پاستور ایران، واکسن مورفین نسبت به آن‌ها از پتانسی بالاتری برخوردار بود. در بررسی مقدار آنتی‌بادی، برای هر گروه از دوزهای مصرفی، در طول یک‌سال کاهش مشاهده می‌شود، جهت حفظ و نگهداری مقدار آنتی‌بادی، دوزهای یادآوری از واکسن مورد نیاز است. زمان استفاده از این دوزهای یادآوری در حدود ۴ ماه بعد از واکسیناسیون نهایی می‌باشد. زیرا به نظر می‌رسد که مقدار آنتی‌بادی، در حدود ۴ ماه (۲ ماه بعد از آخرین واکسیناسیون) شروع به کاهش کرده (شکل - ۱) و سپس کاهش قابل قبولی را از خود نشان می‌دهد. نتایج حاصل از مطالعات بالینی، امیدوارکننده بود و تضمین‌کننده انجام واکسیناسیون همگانی معتادان با واکسن مورفین، برای درمان مسأله اعتیاد به مورفین می‌باشد. مقدار آنتی‌بادی ایجاد شده در این تحقیق نسبتاً قابل قبول بود که با واکسن مورفین تأمین می‌شود. همچنین، مقدار بالای آنتی‌بادی مورفین، برای کاهش بازگشت (میل) مجدد به مصرف مورفین، در انسان نیز مورد نیاز می‌باشد که واکسن، آن را تأمین می‌کند. این واکسن برای جلوگیری از بازگشت مجدد به مصرف مورفین در افراد معتادی که مایل به ترک بوده و قصد جلوگیری از بازگشت مجدد را دارند، بسیار مؤثر بود زیرا افرادی که ایمن شده‌اند با مصرف مقدار کافی مورفین، آنتی‌بادی ضد مورفین، مورفین‌ها را تخریب کرده و اثرات

### منابع

- ۱- اکبرزاده عظیم. تولید آنتی‌بادی ضد مورفین. مجله دانشکده علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی سبزوار (اسرار)، بهار ۱۳۷۷، سال پنجم، شماره ۱، صفحات ۲۰-۹.
- ۲- اکبرزاده عظیم، فرمند بهرخ. طرح تولید واکسن مورفین. مجله دانشکده علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی سبزوار (اسرار)، پاییز ۱۳۸۰، سال هشتم، شماره ۳، صفحات ۲۱-۱۰.
- ۳- اکبرزاده عظیم، نوروزیان داریوش، فرمند بهرخ. تست تشخیص مورفین در ادرار به روش مهار آگلوتیناسیون. مجله دانشکده علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی سبزوار (اسرار)، بهار ۱۳۸۰، سال نهم، شماره ۱، صفحات ۱۸-۱۰.



۴- اکبرزاده عظیم، نوروزیان داریوش، افشار پرویز، فرمند بهرخ، واعظ سیدجواد، فرهنگ علی. ایمنی درمانی ۱۲۰۰ نفر معتاد به مورفین در ایران بوسیله واکسن مورفین. مجله دانشکده علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی سبزوار (اسرار)، پاییز ۱۳۸۲، سال دهم، شماره ۳، صفحات ۲۲-۶

5. Akbarzadeh A, Norouzian D, Farahmand B, Nouri Inanlou D. Rapid Latex agglutination inhibition reaction test for morphine in urine. *Current Science*. 2002; 83 (1): 57-60.
6. Akbarzadeh A, Mehraby M, Zarbakhsh M, Farzaneh H. Design and synthesis of a morphine-6-succinyl-bovine serum albumin hapten for vaccine development. *Biotechnol Appl Biochem*. 1999; 30 (pt 2): 139-46.
7. Akbarzadeh A, Norouzian D, Farhangi A, Mehrabi MR, Bakhtiari M, Afshar P, et al. Study of human therapeutic morphine vaccine; Safety and Immunogenicity. *Asian journal of biochemistry*. 2007; 2 (1): 58-65.
8. Svennerholm AM, Gothefors L, Sack DA, Bardhan PK, Holmgren J. Local and systemic antibody responses and immunological memory after immunization with cholera B subunit by different routes. *Bull world Health organ*. 1984; 62 (6): 909-18.
9. Gawin FH, Ellinwood EH. Cocaine and other stimulants: action, abuse and
10. treatment. *N Engl J Med*. 1988; 318 (18): 1173-1182.
11. Kosten TR, Rosen M, Bond J, Settles M, Roberts JSC, Shields J, et al. Human therapeutic cocaine vaccine: safety and immunogenicity. *Vaccine*. 2002; 20 (7): 1196-1204.
12. McLellan AT, Kushner H, Metzger D, Peters R, Smith I, Grissom G, et al. The Fifth Edition of the Addiction Severity Index. *J Subst Abuse Treat*. 1992; 9 (3): 199-213.
13. Fox BS, Kantak KM, Edwards MA, Black KM, Bollinger BK, Botka AJ, et al. Efficacy of a therapeutic cocaine vaccine in rodent models. *Nat Med*. 1996; 2 (10): 1129-32.
14. Kantak KM, Collins SL, Lipman EG, Bond J, Giovanoni K, Fox BS. Evaluation of anti-cocaine antibodies and a cocaine vaccine in a rat self-administration model. *Psychopharmacology (Berl)*. 2000; 148 (3): 251-62.
15. Kosten T, Gawin FH, Silverman DG, Fleming J, Compton M, Jatlaw P, et al. Intravenous cocaine challenges during desipramine maintenance. *Neuropsychopharmacology*. 1992; 7 (3): 169-76.
16. Jaffe JH, Cascella NG, Kumor KM, Sherer MA. Cocaine-induced cocaine craving. *psychopharmacology (Berl)*. 1989; 97 (1): 59-64.