Effects of Methamphetamine Toxicity on the Nervous System

Sanaz Hadizade Asar*, Mohammad Hosseini-Sharifabad, Maryam Yadegari

Departement of Anatomy and Cell Biology, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences and Health Services, Yazd, Iran

Article Info:

Received: **13 Nov 2017** ***Revised:*** **5 Mar 2018** ***Accepted*****: 4 Apr 2018**

ABSTRACT

Introduction: Methamphetamine (METH) is a drug which is highly addictive, psychoactive and hallucinogenic. Besides marijuana, it is the second widely-used drug all over the world, especially by young people and adolescents. The wide use of METH has opened a new era in social problems. It has been proved that these compounds have toxic effects on the central nervous system. Regular use of METH can damage the dopaminergic and serotonergic synaptic network in different parts of the brain. Memory and learning disorders, anxiety and depression as well as motor disorders, such as Parkinson's disease, are among the toxic side-effects of the drug on the neuronal system. In addition, evidence suggests that this compound can cause schizophrenia, cognitive disturbances, and motor disorders in some consumers. In spite of the devastating effects caused by METH, the exact mechanism of action has not been understood yet, which has created a major challenge to the treatment strategies. ***Conclusion:*** Today, using METH is highly increasing among the youth and teenagers. Sufficient knowledge and awareness on the catastrophic and irreversible side-effects of this drug can prevent serious harm to the public health.

Key words:

1. Methamphetamine
2. Central Nervous System
3. Peripheral Nervou System

***Corresponding Author:** Sanaz Hadizade Asar

E-mail: *sanaz.hadizade92@gmail.com*

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-10-30]

[DOI: 10.29252/shefa.6.3.91]

اثرات سمّیت متامفتامین بر سیستم عصبی

ساناز هادی‌زاده عصار*، محمد حسینی شریف‌آباد، مریم یادگاری

گروه علوم تشریح و بیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی -درمانی شهید صدوقی، یزد، ایران

اطلاعات مقاله:

تاریخ دریافت: ۲۲ آبان ۱۳۹۶ **اصلاحیه:** ۱۴ اسفند ۱۳۹۶ **تاریخ پذیرش:** ۱۵ فروردین ۱۳۹۷

چـــــکیده

مقدمه: متامفتامین دارویی است که بسیار اعتیادآور، توهم‌زا و سایکواکتیو است. در کنار ماری‌جوانا دومین مادهٔ مخدری است که به طور وسیعی در سراسر جهان به‌ویژه توسط جوانان و نوجوانان مورد استفاده قرار می‌گیرد. مصرف گستردهٔ متامفتامین باب جدیدی در آسیب‌های اجتماعی گشوده است. مشخص شده است که این ترکیبات دارای اثرات سمی بر سیستم عصبی مرکزی هستند. مصرف مکرر متامفتامین سبب آسیب به پایانه‌های عصبی دوپامینرژیک و سروتونرژیک در نواحی مختلف مغز شود. اختلال در حافظه و یادگیری، اضطراب و افسردگی و نیز اختلالات حرکتی نظیر بیماری پارکینسون از جمله اثرات سمی این دارو بر سیستم عصبی هستند. علاوه بر این شواهد نشان می‌دهد که این ترکیب می‌تواند باعث اسکیزوفرنی، اختلالات شناختی و اختلالات حرکتی در برخی از مصرف‌کنندگان شود. علی‌رغم عوارض مخرب ایجاد شده توسط متامفتامین، مکانیسم اثر این ماده هنوز شناسایی نشده و چالش بزرگی جهت راهکارهای درمانی به وجود آورده است. ***نتیجه‌گیری:*** امروزه مصرف متامفتامین به‌شدت در بین جوانان و نوجوانان در حال افزایش است. دانش و آگاهی کافی پیرامون عوارض فاجعه‌بار و جبران‌ناپذیر این دارو می‌تواند از آسیب‌های جدی بر سلامت عمومی پیشگیری کند.

کلید واژه‌ها:

۱. متامفتامین
۲. سیستم عصبی مرکزی
۳. سیستم عصبی محیطی

* **نویسنده مسئول:** ساناز هادی‌زاده عصار

آدرس الکترونیکی: *sanaz.hadizade92@gmail.com*

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-10-30]

[DOI: 10.29252/shefa.6.3.91]

مقدمه

امروزه تغییر الگوی مصرف مواد مخدر از مواد سنتی به مواد صنعتی و شیمیایی و استفاده از مواد محرک و روان‌گردان، به‌عنوان یک مشکل جدی به شمار می‌رود. مخدرهای صنعتی ترکیبی از مخدرهای سنتی با مواد شیمیایی هستند که از میان آن‌ها می‌توان به متامفتامین[1] اشاره کرد (۱). این ترکیب روان‌گردان، اولین بار در سال ۱۸۹۳ در کشور ژاپن از افدرین گرفته شده از گیاه Ma Huang ساخته شد (۲). متامفتامین بعد از حشیش، دومین ماده مخدری است که در سراسر جهان به طور گسترده استفاده می‌شود (۳). این ماده در آزمایشگاه‌های زیرزمینی و غیرقانونی ساخته می‌شود و اسامی خیابانی مثل کرانک[2]، چاک[3]، مت[4]، آیس[5]، تینا[6] و اسپید[7] دارد (۴, ۵). متامفتامین که کریستالیزهٔ آن در ایران با نام شیشه رواج یافته است، به شکل دانه‌های کریستالی شفاف به صورت پودر یا تکه‌ای عرضه می‌گردد (۶). این داروی محرک و توهم‌زا، بر روی تمام سیستم‌های بدن به‌ویژه سیستم عصبی مرکزی تأثیرگذار است و به‌عنوان مادهٔ نوروتوکسیک طبقه‌بندی می‌شود (۷). این ترکیب که یکی از مشتقات آمفتامین است، در طول سال‌های اخیر به دلیل دارا بودن خواص تحریکی، توهم، احساس لذت و سرخوشی مورد توجه اکثر مردم به‌ویژه جوانان و نوجوانان بوده است (۸). امروزه متامفتامین در درمان بسیاری از اختلالات از جمله اختلال بیش‌فعالی، حملهٔ خواب (نارکولپسی) و چاقی استفاده می‌شود (۲).

متامفتامین و اثرات نوروفارماکولوژیکی

متامفتامین به چهار صورت خوراکی، استنشاقی، تزریقی و تدخینی (دودکردنی) مورد سوءمصرف قرار می‌گیرد (۹). این ماده بسته به روش مصرف بر خلق افراد اثرات تخریبی شدید و متفاوتی را ایجاد می‌کند به طوری که اشکال خوراکی و استنشاقی دارو علایم خفیف‌تری ایجاد می‌کند (۱۰). تلقی سوءمصرف متامفتامین به‌عنوان یک بیماری که هم مغز و هم رفتار در انسان و حیوانات را تحت تأثیر قرار می‌دهد و از طریق اختلال در انواع نوروترنسمیتر عصبی مرکزی ایجاد می‌شود، حاصل یک نگاه علمی است. از مهم‌ترین این سیستم‌ها می‌توان سیستم دوپامینرژیک و سروتونرژیک را نام برد. بر اساس شواهد موجود نقش اصلی متامفتامین بالابردن سطح خارج سلولی نوروترنسمیترهای مونوآمینی در شکاف‌های سیناپسی می‌باشد (۱۱). هر چند که مکانیسم عمل دقیق متامفتامین در افزایش غلظت این انتقال دهنده‌های عصبی هنوز مشخص نیست اما به نظر می‌رسد که این ماده از یک سو باعث افزایش آزادسازی و تخلیهٔ سریع نوروترنسمیترهای سروتونین و کاتکول‌آمین‌های دوپامین از پایانه‌های پیش‌سیناپسی شده و از سوی دیگر می‌تواند مانع بازجذب نوروترنسمیترهای مذکور و تجمع آن‌ها در شکاف سیناپسی شود. همچنین نشان داده شده که این ماده باعث مهار آنزیم مونوآمین اکسیداز می‌شود. این آنزیم مسئول تخریب نوروترنسمیترهای ترشح شده بوده و مهار آن موجب بقای این مواد می‌گردد (۱۳, ۱۲). نتیجه آنکه غلظت سیناپسی نوروترنسمیترهای مونوآمینی در مغز افزایش یافته و باعث تحریک سلول‌های مغزی، افزایش خلق و خو، حالت تهاجمی و غیرقابل کنترل و نیز افزایش فعالیت‌های فیزیکی در فرد مصرف‌کننده می‌شود (۱۴). بررسی‌های فارماکولوژیکی نشان می‌دهد رابطهٔ تنگاتنگی بین نوروترنسمیترهای دوپامین و سروتونین و پاتولوژی اضطراب و افسردگی وجود دارد، به طوری که افزایش رهایی این نوروترنسمیترها از پایانه‌های عصبی پاسخ‌های اضطرابی و افسردگی را در فرد مصرف‌کننده افزایش می‌دهد (۱۵). به علاوه، نشان داده شده است که سیستم‌های دوپامینرژیک و سروتونرژیک در فعالیت‌های شناختی و عملکرد حرکتی نقش مهمی را ایفاء می‌کنند. لذا هر نوع اختلال در عملکرد این سیستم‌ها و گیرنده‌های آن‌ها با گستره‌ای از اختلالات شناختی و حرکتی همراه است (۱۶).

متامفتامین و نوروترنسمیتر دوپامین

دوپامین از فراوان‌ترین نوروترنسمیترهای سیستم اعصاب مرکزی است که در ساختارهای مختلف مغز انسان و حیوانات به‌عنوان نوروترنسمیتر تحریکی و تحت شرایط غیرطبیعی به‌عنوان نوروتوکسین عمل می‌کند (۱۷). تحقیقات نشان داده‌اند که سوءمصرف حاد متامفتامین موجب اختلال در سیستم‌های نوروترنسمیتری مختلف به‌ویژه کاتکول‌آمین‌های دوپامین در مغز می‌شود که این اختلال عمدتاً به علت افزایش آزادسازی این نوروترنسمیترها از پایانه‌های عصبی دوپامینرژیک حاصل می‌شود (۱۸). متامفتامین از طریق مکانیسم‌های مختلف باعث آسیب به پایانه‌های دوپامینرژیک در مناطق مختلف مغزی می‌شود. این دارو به دلیل داشتن ساختار مشابه با دوپامین از طریق اتصال به انتقال‌دهندهٔ دوپامینی (DAT)[8] به صورت انتشار وارد پایانه‌های عصبی دوپامینرژیک می‌شود و با اتصال به مولکول‌های ناقل وزیکولی به درون وزیکول‌ها انتشار یافته و تجمع پیدا می‌کند و در نهایت با بهم خوردن PH وزیکول‌ها، رهایش دوپامین به داخل سیتوزول سلولی صورت می‌گیرد. همچنین این محرک با مهار آنزیم مونوآمینو اکسیداز (آنزیم مسئول تجزیهٔ نوروترنسمیترهای آزاد شده) دوپامین بیشتری را در دسترس قرار می‌دهد. بر اساس

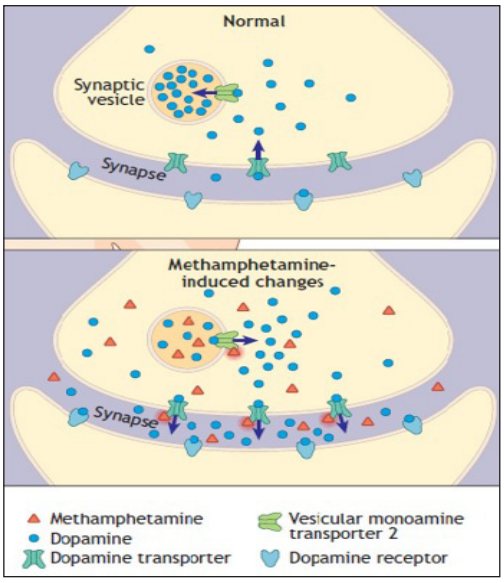
[1] Methamphetamine
[2] Crank
[3] Chalk
[4] Meth
[5] Ice
[6] Tina
[7] Speed
[8] Dopamine transporter

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-10-30]
[DOI: 10.29252/shefa.6.3.91]

یافتـهٔ پژوهش‌هـای قبلـی، یکـی دیگـر از مکانیسـم‌های دخیـل در تجمـع دوپامیـن داخـل سـلولی را کاهش در سـطح پروتئیـن انتقال‌دهنـدهٔ وزیکولـی مونوآمیـن ۲ (VMAT2)[9] دانسـته‌اند. عـلاوه بـر ایـن گزارشـاتی وجـود دارد کـه نشـان می‌دهـد افزایـش فعالیـت تیروزیـن هیدروکسـیلاز (آنزیـم تعیین‌کننـدهٔ میـزان سـنتز دوپامیـن) نقـش برجسـته‌ای در افزایـش غلظـت داخـل سـلولی نوروترنسـمیتر دوپامیـن ایفـاء می‌کنـد. همچنیـن نقـش DAT (به‌عنـوان نشـانگر پایانه‌هـای دوپامینـی) نیـز در ایـن زمینـه بـه اثبـات رسـیده اسـت. در واقـع ایـن انتقال‌دهنده‌هـا مسـئول اصلـی خارج‌سـازی دوپامیـن و نگـه‌داری غلظـت خـارج سـلولی آن در مقادیـر کمتـر از مقادیـر سـمّیت تحریکـی در دسـتگاه عصبـی مرکـزی اسـت. متامفتامیـن از طریـق کاهـش فعالیـت DAT منجـر بـه حرکـت برعکـس دوپامیـن و خـروج ایـن نوروترنسـمیتر بـه طـرف شـکاف سیناپسـی می‌گـردد و تأثیـر دوپامیـن بـر گیرنده‌هـای پس‌سیناپسـی‌اش را طولانی‌تـر می‌سـازد (۱۹، ۱۶)-(تصویـر ۱). مشـخص شـده کـه افزایـش فعالیـت گیرنده‌هـای دوپامینـی فعالیـت غیرقابـل مهـار سـلول‌های عصبـی را بـه دنبـال دارد کـه در نهایـت بـه صورت افزایـش تمایـل بـه مصـرف دارو خـود را نشـان می‌دهـد (۲۰). شـواهد و مـدارک فزاینـده‌ای وجـود دارد کـه نشـان می‌دهـد مصـرف مزمـن متامفتامیـن از طریـق بلـوک DAT در غشـاهای پیش‌سیناپسـی، غلظـت سیناپسـی دوپامیـن را بـالا می‌بـرد (۲۱). لازم بـه ذکـر اسـت کـه تجمـع دوپامیـن در فضـای سیناپسـی می‌توانـد ایجـاد رادیکال‌هـای آزاد نمـوده و منجـر بـه اسـترس اکسـیداتیو شـود کـه در پایـان همیـن مبحـث بـه آن‌هـا اشـاره خواهـد شـد (۲۲). همسـو بـا ایـن یافته‌هـا یـک مطالعـهٔ حیوانـی بـر روی موش‌هـای صحرایـی تحـت تیمـار بـا متامفتامیـن کاهـش فعالیـت DAT در جسـم مخطـط را تأییـد کـرد و نشـان داد کـه ایـن کاهـش بـا دخالـت گونه‌هـای فعـال اکسـیژن همـراه اسـت. همچنیـن در مطالعـات اخیـر بـا توموگرافـی انتشـار پوزیتـرون (PET)[10] بـر روی افـراد مصرف‌کننـده متامفتامیـن نشـان داد کـه ایـن محـرک باعـث کاهـش تراکـم DAT در عقده‌هـای قاعـده‌ای شـده اسـت (۲۳). در مطالعـات متعـدد فارماکولوژیـک تغییـر در سـطح ایـن انتقال‌دهنده‌هـا بـا اختـلالات روانپزشـکی نظیـر اسـکیزوفرنی و جنـون مشـخص شـده اسـت (۲۴).

متامفتامین و نوروترنسمیتر سروتونین

سـروتونین یـک نوروترنسـمیتر مونوآمینـی اسـت کـه در سیسـتم عصبـی مرکـزی از پایانه‌هـای عصبـی سـروتونین سـنتز می‌شـود. متامفتامیـن اثـرات خـود را بـر روی سیسـتم نوروترنسـمیتری سـروتونرژیک طـی مکانیسـم‌های مشـابه بـا دوپامیـن اعمـال مـی‌دارد. مشـخص شـده اسـت کـه تعـداد زیـادی بیماری‌هـا و ناهنجاری‌هـای عصبـی و روانـی متأثـر از اختـلال در سیسـتم ناقـل عصبـی سـروتونرژیک می‌باشـد، بـه طـوری کـه کاهـش میـزان سـروتونین سـبب افسـردگی‌های شـدید و دو قطبـی، وسـواس اجبـاری و ناهنجاری‌هـای روانـی



تصویـر ۱- تصویـر شـماتیک بـالا نشـانگر مکانیسـم‌های تخریـب پایانه‌هـای دوپامینرژیـک اسـتریاتالی در مغـز انسـان اسـت. بـه طـور معمـول، دوپامیـن آزاد شـده در شـکاف سیناپسـی بـه واسـطهٔ انتقال‌دهنـدهٔ دوپامینـی (DAT) بـه درون پایانه‌هـای عصبـی وارد شـده و در نهایـت بـا فعالیـت انتقال‌دهنـدهٔ وزیکولـی مونوآمیـن ۲ (VMAT2) در وزیکول‌هـای سیناپسـی ذخیـره می‌گـردد. بـا ورود متامفتامیـن بـه پایانه‌هـای عصبـی، فعالیـت VMAT2 مهـار شـده و دوپامیـن ذخیـره شـده در وزیکول‌هـا بـه درون سیتوپلاسـم سـلولی تخلیـه می‌شـود. ایـن محـرک، از یـک طـرف بـا مهـار فعالیـت DAT موجـب انتقـال معکـوس دوپامیـن از سیتوپلاسـم بـه فضـای سیناپسـی شـده و از طـرف دیگـر بـا اتصـال بـه ایـن مولکول‌هـای انتقال‌دهنـده در پایانه‌هـای پیش‌سیناپسـی، باعـث افزایـش غلظـت نوروترنسـمیتر دوپامیـن در فضـای سیناپسـی می‌شـود (۲۵).

می‌شـود (۲۶). در همیـن راسـتا، تصاویـر بـه دسـت آمـده از PET کاهـش قابـل توجـه تراکـم انتقال‌دهنـدهٔ سـروتونین در نواحـی وسـیعی از مغـز ماننـد تالامـوس، هسـتهٔ کودیـت، پوتامـن و قشـر مغـزی در افـراد معتـاد بـه متامفتامیـن را نشـان دادنـد. در ایـن مطالعـه نتایـج حاصـل از تحقیـق نشـان داد کـه انتقال‌دهنـدهٔ سـروتونین نقـش مهمـی در رفتارهـای تهاجمـی و پرخاشـگرانه دارد (۲۷). یـک مطالعـهٔ دیگـر نشـان داد متامفتامیـن می‌توانـد میـزان سـروتونین در مغـز افـراد مبتـلا بـه بیمـاری اسـکیزوفرنی را کاهـش دهـد. عـلاوه بـر ایـن، بررسـی‌ها نشـان داد کـه سیسـتم سـروتونرژیک بـر اضطـراب و افسـردگی موجـودات زنـده نقـش چشـمگیری دارد، بـه ایـن ترتیـب کـه بـا کاهـش سـروتونین پاسـخ‌های اضطرابـی و افسـردگی را در مصرف‌کننـدگان متامفتامیـن افزایـش می‌دهـد (۲۸). همچنیـن مطالعـات دیگـری اثـرات متامفتامیـن بـر اختـلالات خلقـی را بـه بلوکـه کـردن گیرنده‌هـای سـروتونینی نسـبت داده اسـت (۲۹). ایـن اثـرات بـه صـورت گسـترده در یافته‌هـای حیوانـی نیـز نشـان داده شـده اسـت.

متامفتامین و اختلالات شناختی

مطالعات نشان‌دهنده شـیوع بالایـی از اختلالات روانشـناختی در افـراد مصرف‌کننـدهٔ متامفتامیـن اسـت. عقیـده بـر ایـن اسـت کـه اثـرات سـوء متامفتامیـن بـر فرایندهـای شـناختی وابسـته بـه سیسـتم‌های نوروترنسـمیتری و سـاختارهای

[9] Vesicular monoamine transporter 2
[10] Positron emission tomography

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-10-30]
[DOI: 10.29252/shefa.6.3.91]

مغزی تحت تأثیر این محرک است (۱۶). نتایج حاصل از مطالعات متعدد بیانگر نقش نوروترنسمیترهای مختلف از قبیل دوپامین، سروتونین و گلوتامات در ایجاد مشکلات شناختی می‌باشند. همچنین مطالعه بر روی نواحی مختلف مغزی مربوط به کارکردهای شناختی و تأثیر نوروترنسمیترهای مختلف در این پدیده روانشناختی، گویای این حقیقت است که دوپامین به‌عنوان عمده‌ترین نوروترنسمیتر در ایجاد این پدیده، نقش اساسی دارد (۳۰). یک مطالعه نشان داد که کاهش در تعداد انتقال‌دهنده‌های دوپامینی در سیناپس‌های دوپامینرژیک هیپوکامپ متعاقب مصرف مکرر متامفتامین، غلظت سیناپسی دوپامین را افزایش داده و متعاقب آن، گیرنده‌های پس‌سیناپسی مدت زمان طولانی‌تری فعال می‌مانند (۳۱).

مدل‌های متعدد یادگیری، نقش گیرنده‌های دوپامینی را در تعدیل فعالیت نورون‌های دخیل در انواع مختلف حافظه و یادگیری به اثبات رساندند. گزارشات نشان می‌دهد که گیرنده‌های دوپامینی می‌توانند توانایی یادگیری و ذخیرهٔ اطلاعات را تغییر دهند (۳۲). با توجه به نقش متامفتامین در مهار آنزیم مونوآمین اکسیداز و به دنبال آن افزایش دوپامین در پایانهٔ عصبی، این احتمال وجود دارد که متامفتامین از طریق اثر بر گیرنده‌های دوپامینرژیک منجر به اختلال در حافظه شده باشد (۳۳). در یک مطالعه تخریب نورون‌های دوپامینرژیک در ناحیهٔ مغزی فرونتواستریاتال نظیر استریاتوم و قشر سینگولای قدامی را با اختلال در توجه انتخابی و کنترل شناختی در افراد وابسته به متامفتامین مرتبط دانسته‌اند (۳۴). بررسی‌ها نشان داد که بین مشکلات شناختی در نواحی استریاتال قدامی و سیستم لیمبیک رابطه وجود دارد، به طوری که اختلال شناختی با دامنه‌ای از کارکردهای اجرایی شامل یادگیری، حافظهٔ‌کاری، سرعت پردازش اطلاعات و کاهش ادراک همراه است (۳۵). در این راستا نشان داده شد که مصرف مزمن متامفتامین می‌تواند باعث کاهش چشمگیری در میزان دوپامین و سروتونین و نیز متابولیت‌های آن‌ها در نواحی مختلف مغزی شود و به دنبال آن در عملکرد یادگیری احترازی غیرفعال اختلال به وجود آورد. در این مطالعه آن‌ها تغییر غلظت دوپامین در ناحیهٔ استریاتال جلویی را مسئول اصلی این اختلال دانسته‌اند (۳۶). شواهد نشان می‌دهد که استفاده از دوزهای پایین حتی طی دورهٔ کوتاه‌مدت از متامفتامین تغییرات پایدار در عملکرد دوپامین و اختلالاتی در حافظهٔ‌کاری به جا می‌گذارد (۳۷). همسو با یافته‌های فوق پژوهشگران نشان دادند که افراد وابسته به متامفتامین حافظهٔ آینده‌نگر عملکرد ضعیفی دارد که در نتیجه کاهش دوپامین و سروتونین در لوب پیشانی به وجود می‌آید (۳۸، ۳۹). نقایص شناختی در افراد وابسته به متامفتامین ممکن است مربوط به آسیب‌پذیری هیپوکامپ به علت نوروتوکسیسیتی ناشی از سوءمصرف متامفتامین رخ دهد. آسیب هیپوکامپ بعد از مصرف این محرک را می‌توان یک عامل مهم برای شروع زودتر یا شدیدتر نقایص شناختی در سال‌های بعد از مصرف تلقی کرد. گزارشاتی از اثرات نوروتوکسیسیتی متامفتامین بر روی هیپوکامپ وجود دارد که بیانگر آتروفی هیپوکامپ و نقص در حافظه است (۴۰). یک مطالعهٔ حیوانی نشان داد که مهار نورون‌زایی هیپوکامپ ناشی از مصرف متامفتامین منجر به بروز نقایصی در فرایندهای شناختی وابسته به هیپوکامپ می‌شود (۴۱). همچنین تامسون و همکارانش طی یک مطالعهٔ انسانی گزارش کردند که مصرف این محرک موجب اختلال در حافظه می‌گردد و بر این باورند که این گونه اختلالات به دلیل آسیب وارده به شبکهٔ فرونتواستریاتال در اثر مصرف متامفتامین رخ می‌دهد (۴۰). از یافته‌های متفاوت حاصل از این مطالعات می‌توان این گونه استنباط کرد که محرک متامفتامین نقش متفاوتی را در ایجاد انواع اختلالات شناختی دارد.

نوروتوکسیسیتی متامفتامین

مطالعات نشان دادند که متامفتامین سبب القای بیماری‌های تحلیل برندهٔ عصبی[11] در سلول‌های بدن نظیر سلول‌های عصبی می‌گردد. هر چند مکانیسم‌های تخریب سلول‌های عصبی در نتیجهٔ مصرف متامفتامین در سیستم عصبی مرکزی به طور دقیق مشخص نشده است اما تحقیقات نشان داده که استرس اکسیداتیو، تغییر در عملکرد گیرنده‌های ان-متیل- د آسپارتات (NMDA)[12]، القای آپوپتوز، فعالسازی میکروگلیا، هیپرترمی و در این امر دخیل می‌باشند (۱۹). استرس اکسیداتیو به علت سنتز مقدار زیادی رادیکال‌های آزاد و یا گونه‌های فعال اکسیژن (ROS)[13] و گونه‌های فعال نیتروژن (RNS)[14] ایجاد می‌شود. به خوبی مشخص شده که افزایش استرس اکسیداتیوها به دنبال مصرف متامفتامین با کاهش در فعالیت آنتی‌اکسیدانت‌های اندروژن نظیر گلوتاتیون همراه می‌گردد و کاهش این آنتی‌اکسیدانت‌ها باعث افزایش ROS می‌شود. در واقع متامفتامین از طریق بهم ریختن سیستم آنتی‌اکسیدانتی سلول‌های عصبی منجر به ایجاد استرس اکسیداتیو و در نهایت مرگ سلولی می‌شود (۴۲).

شواهد نشان می‌دهد که متامفتامین از طریق استرس اکسیداتیو و ایجاد ROS نقش مهمی در تخریب نورونی و آسیب بافتی ایفاء می‌کند و متعاقب آن احتمال ابتلا به بیماری پارکینسون افزایش می‌یابد (۴۳). بررسی‌ها نشان داده که متامفتامین تولید رادیکال‌های سوپراکساید را افزایش داده است که این افزایش می‌تواند از

[11] Neurodegenerative
[12] N-methyl-D-aspartate
[13] Reactive oxygen species
[14] Reactive nitrogen species

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-10-30]
[DOI: 10.29252/shefa.6.3.91]

فعالسازی گیرنده‌های NMDA ناشی شده باشد. در واقع می‌توان گفت که یکی دیگر از مکانیسم‌های سمّیت عصبی ناشی از متامفتامین توسط گیرنده‌های NMDA واسطه‌گری می‌شود که این گیرنده‌ها در سیستم عصبی مرکزی نقش مهمی در القای استرس اکسیداتیو و آپوپتوز سلولی بازی می‌کنند. مطالعه بر روی مدل‌های انسانی و حیوانی تیمار با متامفتامین بیانگر این است که مصرف متامفتامین سبب افزایش غلظت گلوتامات خارج سلولی می‌شود که افزایش گلوتامات از طریق فعال شدن گیرنده‌های NMDA موجب افزایش سطح کلسیم داخل سلولی می‌شود. افزایش کلسیم درون سلولی متعاقب مصرف متامفتامین از طریق مسیرهای مختلف باعث نوروتوکسیسیتی در سلول‌ها می‌شود (۴۴).

پژوهش‌های اخیر نشان داده است بیان ژن مربوط به کانال‌های کلسیمی وابسته به ولتاژ در اثر مصرف متامفتامین افزایش یافته و به دنبال افزایش تعداد کانال‌ها ورود یون کلسیم به داخل سلول تسهیل می‌گردد و برهم خوردن تعادل کلسیم درون سلولی تحت تأثیر متامفتامین، نتیجهٔ مخربی برای سلول به همراه دارد و سبب مرگ سلولی می‌گردد (۴۵). عقیده بر این است که افزایش یون کلسیم داخل سلولی می‌تواند باعث تولید نیتریک اکساید شده و به دنبال آن پراکسی نیتریک تولید کند. این ترکیب یک گونهٔ واکنشی قوی است که در پاسخ به مصرف مزمن متامفتامین دخیل است و توسط مسیرهای وابسته به رتیکولوم اندوپلاسمیک و میتوکندری آپوپتوز را القاء می‌کند (۴۶). از طرف دیگر آپوپتوز یا مرگ برنامه‌ریزی شدهٔ سلول به‌عنوان یکی از علل اصلی تغییرات دژنراتیو مزمن در متامفتامین مطرح شده است که با شکافته شدن یا کلیواژ DNA، فعال شدن کاسپاز ۳ و فعال شدن ژن‌های پیش‌آپوپتوزی همراه است (۴۷). علاوه بر این در مطالعه‌ای که توسط Cadet انجام گرفت تشکیل قطعات نردبانی DNA، قطعه قطعه شدن DNA و هسته و نیز متراکم شدن کروماتین از علل اصلی آپوپتوز نورونی گزارش شد (۴۸). همچنین یکی دیگر از مکانیسم‌های تخریب سلولی گزارش شده می‌تواند در اثر فعال شدن میکروگلیا و بروز آسیب‌های بیماری‌های تحلیل برندهٔ عصبی ناشی از عملکرد آن‌ها رخ دهد. هر چند فعال شدن میکروگلیا برای بروز پاسخ ایمنی مناسب ضروری است ولی فعال شدن بیش از حد آن ایجاد کنندهٔ آسیب‌های توکسیک است. این آسیب‌ها به واسطهٔ مسیرهای مختلفی نظیر تولید سایتوکین‌های پیش‌التهابی مانند تومور نکروز آلفا و اینترلوکین‌ها اعمال می‌شوند. این سایتوکین‌ها میکروگلیا را تحریک کرده و آزادسازی گلوتامات و مهار بازجذب آن را به دنبال دارد. این روند تولید رادیکال‌های آزاد نیتریک اکساید و سایر رادیکال‌های مشتق از نیتروژن را موجب می‌شود. به طور کلی می‌توان گفت فعالیت بیش از حد میکروگلیا سبب تولید ROS و RNA و نیز پروستاگلاندین می‌شود و با پیشبرد واکنش‌های التهابی روند تحلیل عصبی را باعث می‌شود (۴۹). همچنین نقش هایپرترمی به‌عنوان یکی از مکانیسم‌های مهم نوروتوکسیسیتی ناشی از متامفتامین در سیستم عصبی مرکزی قابل توجه است. بررسی‌های انجام شده بر روی موش‌های آزمایشگاهی حاکی از آن است که هایپرترمی می‌تواند باعث آسیب‌های جدی وابسته به دوز شود. افزایش دما از طریق فعالسازی مسیرهای مرگ سلولی و گاهی نیز به صورت مستقیم منجر به ایجاد آسیب‌های نورونی در مغز می‌شود (۵۰). یک مطالعه در این زمینه نشان داد که بین شدت تغییرات ساختاری ایجاد شده در مغز با میزان هایپرترمیای بدن و مغز به دنبال مصرف متامفتامین رابطهٔ مستقیم وجود دارد. در این مطالعه بیشترین آسیب وارد شده به سلول‌های عصبی، در بالاترین درجه هایپرترمی گزارش شد (۵۱).

شواهد نشان می‌دهد که در نتیجهٔ افزایش دوز مصرفی، ضایعات مغزی ایجاد شده توسط متامفتامین افزایش می‌یابد. به‌عنوان مثال در یک مطالعه که با استفاده از روش تصویربرداری با تشدید مغناطیس (MRI)[15] انجام گرفت، افزایش حجم قشر مغزی و ساب‌کورتیکال در اثر دوز بالای متامفتامین چشمگیر گزارش شد (۷). در یک مطالعهٔ دیگر نشان داده شد که مصرف دوز بالای متامفتامین منجر به افزایش نفوذپذیری سد خونی -مغزی در مناطقی از مغز از جمله قشر، هیپوکامپ، تالاموس، هیپوتالاموس، آمیگدال و استریاتوم می‌شود. این اختلال باعث می‌شود انواع سموم به راحتی وارد مغز شوند (۵۲). استفادهٔ طولانی‌مدت و بی‌رویهٔ متامفتامین می‌تواند با اثرگذاری بر مسیرهای دوپامینرژیک و سروتونرژیک، منجر به بیماری روانی شبیه اسکیزوفرنی شود (۵۳). تاکنون بررسی‌های کیفی و کمی زیادی پیرامون اثر متامفتامین بر روی ساختار نواحی مختلف مغز انسان و حیوان صورت گرفته است. در یک مطالعهٔ کمی با استفاده از روش استریولوژی، افزایش حجم زیرلایه‌های شاخ آمون هیپوکامپ مغز در موش نر مشاهده گردید (۵۴). در مطالعهٔ دیگری با استفاده از روش MRI، افزایش حجم مادهٔ سفید و خاکستری در مغز انسان گزارش شد (۴۰). در نتیجه می‌توان دریافت که سوءمصرف متامفتامین باعث ایجاد عوارض جدی بر بافت مغز می‌شود.

نتیجه‌گیری

متامفتامین، رایج‌ترین دارویی است که بعد از حشیش به صورت غیرقانونی توسط ۱۶-۱۵ میلیون مصرف‌کننده در سراسر جهان مورد سوءاستعمال قرار می‌گیرد. اعتیاد به این دارو همراه با عوارض فاجعه‌بار و جبران‌ناپذیر آن،

[15] Magnetic resonance imaging

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-10-30]

[DOI: 10.29252/shefa.6.3.91]

یک مشکل سلامت عمومی در جوامع به شمار می‌رود. قابل توجه است که اثرات سوء این ماده به طور عمده بر روی دستگاه عصبی مرکزی است و در صورت مصرف مکرر، علاوه بر تغییرات ساختمانی علایمی نظیر اختلالات شناختی، اختلالات خلقی و حرکتی در فرد مصرف‌کننده ایجاد می‌شود. با توجه به اینکه متامفتامین آسیب جدی بر سلامت فرد وارد می‌کند و از طرفی درمان خاصی برای این اثرات نامطلوب وجود ندارد، لزوم بررسی دقیق‌تر و گسترده‌تر این آثار بر بافت‌های بدن و نیز مکانیسم اثر این دارو ضروری به نظر می‌رسد تا برنامه‌های آگاهی‌دهنده در این زمینه صورت گیرد و سلامت افراد جامعه به خطر نیفتد.

منابع

1. Kamali Ardakani R, Nahangi H, Yadegari M, Hosseini-Sharifabad M. The effects of long-term administration of methamphetamine on the cerebellum of the male mice: a stereological study. Shefaye Khatam. 2014; 2(4): 37-45.

2. Rusyniak DE. Neurologic manifestations of chronic methamphetamine abuse. Psychiatr Clin North Am. 2011; 29(3): 641-55.

3. Won S, Hong RA, Shohet RV, Seto TB, Parikh NI. Methamphetamine-associated cardiomyopathy. Clin Cardiol. 2013; 36(12): 737-42.

4. Allerton M, Blake W. The "Party drug" crystal methamphetamine: risk factor for the acquisition of HIV. Perm J. 2008; 12(1): 56-8.

5. Santos AP, Wilson AK, Hornung CA, Polk Jr HC, Rodriguez JL, Franklin GA. Methamphetamine laboratory explosions: a new and emerging burn injury. J Burn Care Res. 2005; 26(3): 228-32.

6. Alam-Mehrjerdi Z, Mokri A, Dolan K. Methamphetamine use and treatment in Iran: a systematic review from the most populated Persian gulf country. Asian J Psychiatr. 2015; 16: 17-25.

7. Thanos PK, Kim R, Delis F, Ananth M, Chachati G, Rocco MJ, et al. Chronic methamphetamine effects on brain structure and function in rats. PloS One. 2016; 11(6): e0155457.

8. Herman-Stahl MA, Krebs CP, Kroutil LA, Heller DC. Risk and protective factors for nonmedical use of prescription stimulants and methamphetamine among adolescents. J Adolesc Health. 2006; 39(3): 374-80.

9. Karila L, Weinstein A, Aubin HJ, Benyamina A, Reynaud M, Batki SL. Pharmacological approaches to methamphetamine dependence: a focused review. Br J Clin Pharmacol. 2010; 69(6): 578-92.

10. Prakash MD, Tangalakis K, Antonipillai J, Stojanovska L, Nurgali K, Apostolopoulos V. Methamphetamine: effects on the brain, gut and immune system. Pharmacol Res. 2017; 120: 60-7.

11. Marshall JF, O'Dell SJ. Methamphetamine influences on brain and behavior: unsafe at any speed? Trends Neurosci. 2012; 35(9): 536-45.

12. Killinger B, Shah M, Moszczynska A. Co-administration of betulinic acid and methamphetamine causes toxicity to dopaminergic and serotonergic nerve terminals in the striatum of late adolescent rats. J Neurochem. 2014; 128(5): 764-75.

13. Suzuki O, Hattori H, Asano M, Oya M, Katsumata Y. Inhibition of monoamine oxidase by d-methamphetamine. Biochem Pharmacol. 1980; 29(14): 2071-3.

14. Kitanaka J, Kitanaka N, Takemura M. Modification of monoaminergic activity by MAO inhibitors influences methamphetamine actions. Drug Target Insights. 2006; 1: 19-28.

15. Ressler KJ, Nemeroff CB. Role of serotonergic and noradrenergic systems in the pathophysiology of depression and anxiety disorders. Depress Anxiety. 2000; 12(1) :2-19.

16. Moszczynska A, Callan SP. Molecular, behavioral, and physiological consequences of methamphetamine neurotoxicity: implications for treatment. J Pharmacol Exp Ther. 2017; 362(3): 474-88.

17. Vallone D, Picetti R, Borrelli E. Structure and function of dopamine receptors. Neurosci Biobehav Rev. 2000; 24(1): 125-32.

18. M Chiu V, O Schenk J. Mechanism of action of methamphetamine within the catecholamine and serotonin areas of the central nervous system. Curr Drug Abuse Rev. 2012; 5(3): 227-42.

19. Panenka WJ, Procyshyn RM, Lecomte T, MacEwan GW, Flynn SW, Honer WG, et al. Methamphetamine use: a comprehensive review of molecular, preclinical and clinical findings. Drug Alcohol Depend. 2013; 129(3): 167-79.

20. Ares-Santos S, Granado N, Moratalla R. The role of dopamine receptors in the neurotoxicity of methamphetamine. J Intern Med. 2013; 273(5): 437-53.

21. Stephans SE, Yamamoto BK. Methamphetamine-

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-10-30]

[DOI: 10.29252/shefa.6.3.91]

induced neurotoxicity: roles for glutamate and dopamine efflux. Synapse. 1994; 17(3): 203-9.

22. Larsen KE, Fon EA, Hastings TG, Edwards RH, Sulzer D. Methamphetamine-induced degeneration of dopaminergic neurons involves autophagy and upregulation of dopamine synthesis. J Neurosci. 2002; 22(20): 8951-60.

23. Cadet JL, Jayanthi S, Deng X. Speed kills: cellular and molecular bases of methamphetamine-induced nerve terminal degeneration and neuronal apoptosis. Faseb J. 2003; 17(13): 1775-88.

24. Sekine Y, Iyo M, Ouchi Y, Matsunaga T, Tsukada H, Okada H, et al. Methamphetamine-related psychiatric symptoms and reduced brain dopamine transporters studied with PET. Am J Psychiatry. 2001; 158(8): 1206-14.

25. Kish SJ. Pharmacologic mechanisms of crystal meth. Can Med Assoc J. 2008; 178(13): 1679-82.

26. Oláh T, Ocsovszki I, Mándi Y, Pusztai R, Bakay M, Balint E. Opposite effects of serotonin and interferon-α on the membrane potential and function of human natural killer cells. In Vitro Cell Dev Biol-Anim. 2005; 41(5): 165-70.

27. Sekine Y, Ouchi Y, Takei N, Yoshikawa E, Nakamura K, Futatsubashi M, et al. Brain serotonin transporter density and aggression in abstinent methamphetamine abusers. Arch Gen Psychiatry. 2006; 63(1): 90-100.

28. Schmidt CJ, Somalia PK, Hanson GR, Peat MA, Gibb JW. Methamphetamine-induced depression of monoamine synthesis in the rat: development of tolerance. J Neurochem. 1985; 44(3): 852-5.

29. Kishi T, Tsunoka T, Ikeda M, Kitajima T, Kawashima K, Okochi T, et al. Serotonin 1A receptor gene is associated with Japanese methamphetamine-induced psychosis patients. Neuropharmacology. 2010; 58(2): 452-6.

30. Kaushal N, R Matsumoto R. Role of sigma receptors in methamphetamine-induced neurotoxicity. Curr Neuropharmacol. 2011; 9(1): 54-7.

31. Hart CL, Marvin CB, Silver R, Smith EE. Is cognitive functioning impaired in methamphetamine users? a critical review. Neuropsychopharmacology. 2012; 37(3): 586-608.

32. Adriani W, Felici A, Sargolini F, Roullet P, Usiello A, Oliverio A, et al. N-methyl-D-aspartate and dopamine receptor involvement in the modulation of locomotor activity and memory processes. Exp Brain Res. 1998; 123(1-2): 52-9.

33. Thanos PK, Kim R, Delis F, Rocco MJ, Cho J, Volkow ND. Effects of chronic methamphetamine on psychomotor and cognitive functions and dopamine signaling in the brain. Behav Brain Res. 2017; 320: 282-90.

34. Simon SL, Domier C, Carnell J, Brethen P, Rawson R, Ling W. Cognitive impairment in individuals currently using methamphetamine. Am J Addict. 2000; 9(3): 222-31.

35. Scott JC, Woods SP, Matt GE, Meyer RA, Heaton RK, Atkinson JH, et al. Neurocognitive effects of methamphetamine: a critical review and meta-analysis. Neuropsychol Rev. 2007; 17(3): 275-97.

36. Murnane KS, Perrine SA, Finton BJ, Galloway MP, Howell LL, Fantegrossi WE. Effects of exposure to amphetamine derivatives on passive avoidance performance and the central levels of monoamines and their metabolites in mice: correlations between behavior and neurochemistry. Psychopharmacology. 2012; 220(3): 495-508.

37. Roussotte FF, Bramen JE, Nunez SC, Quandt LC, Smith L, O'connor MJ, et al. Abnormal brain activation during working memory in children with prenatal exposure to drugs of abuse: the effects of methamphetamine, alcohol, and polydrug exposure. Neuroimage. 2011; 54(4): 3067-75.

38. Henry BL, Minassian A, Perry W. Effect of methamphetamine dependence on everyday functional ability. Addict Behav. 2010; 35(6): 593-8.

39. Paulus MP, Hozack NE, Zauscher BE, Frank L, Brown GG, Braff DL, et al. Behavioral and functional neuroimaging evidence for prefrontal dysfunction in methamphetamine-dependent subjects. Neuropsychopharmacology. 2002; 26(1): 53-63.

40. Thompson PM, Hayashi KM, Simon SL, Geaga JA, Hong MS, Sui Y, et al. Structural abnormalities in the brains of human subjects who use methamphetamine. J Neurosci. 2004; 24(26): 6028-36.

41. Recinto P, Samant ARH, Chavez G, Kim A, Yuan CJ, Soleiman M, et al. Levels of neural progenitors in the hippocampus predict memory impairment and relapse to drug seeking as a function of excessive methamphetamine self-administration. Neuropsychopharmacology. 2012; 37(5): 1275-87.

42. Cadet JL, Krasnova IN. Molecular bases of

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-10-30]

[DOI: 10.29252/shefa.6.3.91]

methamphetamine-induced neurodegeneration. Int Rev Neurobiol. 2009; 88: 101-19.

43. Wang S-F, Yen J-C, Yin P-H, Chi C-W, Lee H-C. Involvement of oxidative stress-activated JNK signaling in the methamphetamine-induced cell death of human SH-SY5Y cells. Toxicology. 2008; 246(2-3): 234-41.

44. Kuhn DM, Francescutti-Verbeem DM, Thomas DM. Dopamine quinones activate microglia and induce a neurotoxic gene expression profile. Ann N Y Acad Sci. 2006; 1074(1): 31-41.

45. Andres MA, Cooke IM, Bellinger FP, Berry MJ, Zaporteza MM, Rueli RH, et al. Methamphetamine acutely inhibits voltage-gated calcium channels but chronically up-regulates L-type channels. J Neurochem. 2015; 134(1): 56-65.

46. Tata DA, Yamamoto BK. Interactions between methamphetamine and environmental stress: role of oxidative stress, glutamate and mitochondrial dysfunction. Addiction. 2007; 102(1): 49-60.

47. Cadet JL, Jayanthi S, Deng X. Methamphetamine-induced neuronal apoptosis involves the activation of multiple death pathways. Review Neurotox Res. 2005; 8(3-4): 199-206.

48. Cadet JL, Ordonez SV, Ordonez JV. Methamphetamine induces apoptosis in immortalized neural cells: protection by the proto-oncogene, bcl-2. Synapse. 1997; 25(2): 176-84.

49. Sekine Y, Ouchi Y, Sugihara G, Takei N, Yoshikawa E, Nakamura K, et al. Methamphetamine causes microglial activation in the brains of human abusers. J Neurosci. 2008; 28(22): 5756-61.

50. Johnson-Davis KL, Fleckenstein AE, Wilkins DG. The role of hyperthermia and metabolism as mechanisms of tolerance to methamphetamine neurotoxicity. Eur J Pharmacol. 2003; 482(1-3): 151-4.

51. Sharma HS, Kiyatkin EA. Rapid morphological brain abnormalities during acute methamphetamine intoxication in the rat: an experimental study using light and electron microscopy. J Chem Neuroanat. 2009; 37(1): 18-32.

52. Martins T, Baptista S, Gonçalves J, Leal E, Milhazes N, Borges F, et al. Methamphetamine transiently increases the blood–brain barrier permeability in the hippocampus: role of tight junction proteins and matrix metalloproteinase-9. Brain Res. 2011; 1411: 28-40.

53. Hsieh JH, Stein DJ, Howells FM. The neurobiology of methamphetamine induced psychosis. Front Hum Neurosci. 2014; 8: 537. doi: 10.3389/fnhum.2014.00537.

54. Hadizade Asar S, Hosseini-Sharifabad M, Yadegari M. A stereological study on hippocampal subfields following administration of methamphetamine in male mice. IJML. 2016; 3(4): 270-81.

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-10-30]

[DOI: 10.29252/shefa.6.3.91]