

## Effects of Methamphetamine Toxicity on the Nervous System

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

Department 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 Nervous System

\*Corresponding Author: Sanaz Hadizade Asar

E-mail: sanaz.hadizade92@gmail.com

## اثرات سمیت متامفتامین بر سیستم عصبی

ساناز هادی زاده عصار<sup>\*</sup>، محمد حسینی شریف آباد، مریم یادگاری

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

## اطلاعات مقاله:

تاریخ پذیرش: ۱۵ فروردین ۱۳۹۷

اصلاحیه: ۱۴ اسفند ۱۳۹۶

تاریخ دریافت: ۲۲ آبان ۱۳۹۶

## چکیده

**مقدمه:** متامفتامین دارویی است که بسیار اعتیادآور، توهم‌زا و سایکواکتیو است. در کنار ماری‌جوانا دومین ماده مخدری است که به طور وسیعی در سراسر جهان به‌ویژه توسط جوانان و نوجوانان مورد استفاده قرار می‌گیرد. مصرف گسترده 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

<sup>\*</sup> نویسنده مسئول: ساناز هادی زاده عصار

آدرس الکترونیکی: sanaz.hadizade92@gmail.com

## مقدمه

نوروترنسمیترهای سروتونین و کاتکول آمین‌های 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 مونو آمین اکسیداز می‌شود. این آنزیم مسئول تخریب نوروترنسمیترهای ترشح شده بوده و مهار آن موجب بقای این مواد می‌گردد (۱۲، ۱۳). نتیجه آنکه غلظت سیناپسی نوروترنسمیترهای مونو آمینی 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 رابطه 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

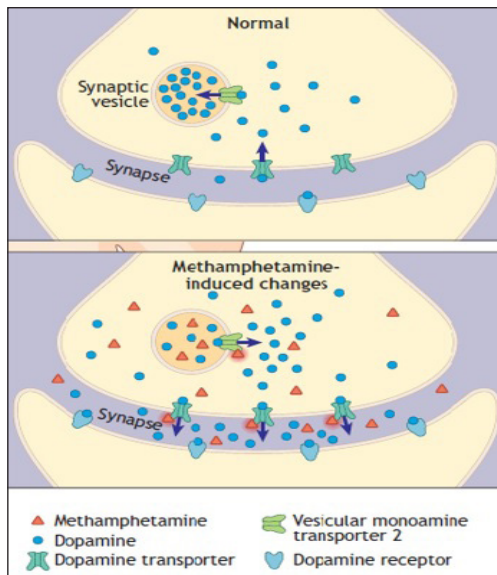
دوپامین از فراوان‌ترین نوروترنسمیترهای سیستم اعصاب مرکزی است که در ساختارهای مختلف مغز انسان و حیوانات به‌عنوان نوروترنسمیتر تحریکی و تحت شرایط غیرطبیعی به‌عنوان نوروتوکسین عمل می‌کند (۱۷). تحقیقات نشان داده‌اند که سوءمصرف حاد متامفتامین موجب اختلال در سیستم‌های نوروترنسمیتری مختلف به‌ویژه کاتکول آمین‌های 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 انتقال‌دهنده دوپامینی (DAT)<sup>۱</sup> به صورت انتشار وارد پایانه‌های عصبی دوپامینرژیک می‌شود و با اتصال به مولکول‌های ناقل ویکولی به درون ویکول‌ها انتشار یافته و تجمع پیدا می‌کند و در نهایت با بهم خوردن PH ویکول‌ها، رهاییش دوپامین به داخل سیتوزول سلولی صورت می‌گیرد. همچنین این محرک با مهار آنزیم مونو آمینو اکسیداز (آنزیم مسئول تجزیه نوروترنسمیترهای آزاد شده) دوپامین بیشتری را در دسترس قرار می‌دهد. بر اساس

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<sup>۱</sup> 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<sup>۲</sup>، چاک<sup>۳</sup>، مت<sup>۴</sup>، آیس<sup>۵</sup>، تینا<sup>۶</sup> و اسپید<sup>۷</sup> دارد (۴، ۵). متامفتامین که کریستالیزه 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 ماده 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، حمله 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 مونو آمینی در شکاف‌های سیناپسی می‌باشد (۱۱). هر چند که مکانیسم عمل دقیق متامفتامین در افزایش غلظت این انتقال‌دهنده‌های عصبی هنوز مشخص نیست اما به نظر می‌رسد که این ماده از یک سو باعث افزایش آزادسازی و تخلیه سریع

<sup>۱</sup> Methamphetamine<sup>۲</sup> Crank<sup>۳</sup> Chalk<sup>۴</sup> Meth<sup>۵</sup> Ice<sup>۶</sup> Tina<sup>۷</sup> Speed<sup>۸</sup> Dopamine transporter



**تصویر ۱-** تصویر شماتیک بالا نشانگر مکانیسم‌های تخریب پایانه‌های دوپامینرژیک استریاتالی در مغز انسان است. به طور معمول، دوپامین آزاد شده در شکاف سیناپسی به واسطه انتقال‌دهنده دوپامینی (DAT) به درون پایانه‌های عصبی وارد شده و در نهایت با فعالیت انتقال‌دهنده وزیکولی مونوآمین ۲ (VMAT2) در وزیکول‌های سیناپسی ذخیره می‌گردد. با ورود متامفتامین به پایانه‌های عصبی، فعالیت VMAT2 مهار شده و دوپامین ذخیره شده در وزیکول‌ها به درون سیتوپلاسم سلولی تخلیه می‌شود. این محرک، از یک طرف با مهار فعالیت DAT موجب انتقال معکوس دوپامین از سیتوپلاسم به فضای سیناپسی شده و از طرف دیگر با اتصال به این مولکول‌های انتقال‌دهنده در پایانه‌های پیش‌سیناپسی، باعث افزایش غلظت نوروترنسمیتر دوپامین در فضای سیناپسی می‌شود (۲۵).

می‌شود (۲۶). در همین راستا، تصاویر به دست آمده از PET کاهش قابل توجه تراکم انتقال‌دهنده سروتونین در نواحی وسیعی از مغز مانند تالاموس، هسته کودیت، پوتامن و قشر مغزی در افراد معتاد به متامفتامین را نشان دادند. در این مطالعه نتایج حاصل از تحقیق نشان داد که انتقال‌دهنده سروتونین نقش مهمی در رفتارهای تهجمی و پرخاشگرانه دارد (۲۷). یک مطالعه دیگر نشان داد متامفتامین می‌تواند میزان سروتونین در مغز افراد مبتلا به بیماری اسکیزوفرنی را کاهش دهد. علاوه بر این، بررسی‌ها نشان داد که سیستم سروتونرژیک بر اضطراب و افسردگی موجودات زنده نقش چشمگیری دارد، به این ترتیب که با کاهش سروتونین پاسخ‌های اضطرابی و افسردگی را در مصرف‌کنندگان متامفتامین افزایش می‌دهد (۲۸). همچنین مطالعات دیگری اثرات متامفتامین بر اختلالات خلقی را به بلوک کردن گیرنده‌های سروتونینی نسبت داده است (۲۹). این اثرات به صورت گسترده در یافته‌های حیوانی نیز نشان داده شده است.

### متامفتامین و اختلالات شناختی

مطالعات نشان‌دهنده شیوع بالایی از اختلالات روانشناختی در افراد مصرف‌کننده متامفتامین است. عقیده بر این است که اثرات سوء متامفتامین بر فرایندهای شناختی وابسته به سیستم‌های نوروترنسمیتری و ساختارهای

یافته پژوهش‌های قبلی، یکی دیگر از مکانیسم‌های دخیل در تجمع دوپامین داخل سلولی را کاهش در سطح پروتئین انتقال‌دهنده وزیکولی مونوآمین ۲ (VMAT2)<sup>۹</sup> دانسته‌اند. علاوه بر این گزارشاتی وجود دارد که نشان می‌دهد افزایش فعالیت تیروزین هیدروکسیلاز (آنزیم تعیین‌کننده میزان سنتز دوپامین) نقش برجسته‌ای در افزایش غلظت داخل سلولی نوروترنسمیتر دوپامین ایفاء می‌کند. همچنین نقش DAT (به‌عنوان نشانگر پایانه‌های دوپامینی) نیز در این زمینه به اثبات رسیده است. در واقع این انتقال‌دهنده‌ها مسئول اصلی خارج‌سازی دوپامین و نگهداری غلظت خارج سلولی آن در مقادیر کمتر از مقادیر سمیت تحریکی در دستگاه عصبی مرکزی است. متامفتامین از طریق کاهش فعالیت DAT منجر به حرکت برعکس دوپامین و خروج این نوروترنسمیتر به طرف شکاف سیناپسی می‌گردد و تأثیر دوپامین بر گیرنده‌های پس‌سیناپسی‌اش را طولانی‌تر می‌سازد (۱۶، ۱۹)-(تصویر ۱). مشخص شده که افزایش فعالیت گیرنده‌های دوپامینی فعالیت غیرقابل مهار سلول‌های عصبی را به دنبال دارد که در نهایت به صورت افزایش تمایل به مصرف دارو خود را نشان می‌دهد (۲۰). شواهد و مدارک فزاینده‌ای وجود دارد که نشان می‌دهد مصرف مزمن متامفتامین از طریق بلوک DAT در غشاهای پیش‌سیناپسی، غلظت سیناپسی دوپامین را بالا می‌برد (۲۱). لازم به ذکر است که تجمع دوپامین در فضای سیناپسی می‌تواند ایجاد رادیکال‌های آزاد نموده و منجر به استرس اکسیداتیو شود که در پایان همین بحث به آن‌ها اشاره خواهد شد (۲۲). همسو با این یافته‌ها یک مطالعه حیوانی بر روی موش‌های صحرایی تحت تیمار با متامفتامین کاهش فعالیت DAT در جسم مخطط را تأیید کرد و نشان داد که این کاهش با دخالت گونه‌های فعال اکسیژن همراه است. همچنین در مطالعات اخیر با توموگرافی انتشار پوزیترون (PET)<sup>۱۰</sup> بر روی افراد مصرف‌کننده متامفتامین نشان داد که این محرک باعث کاهش تراکم DAT در عقده‌های قاعده‌ای شده است (۲۳). در مطالعات متعدد فارماکولوژیک تغییر در سطح این انتقال‌دهنده‌ها با اختلالات روانپزشکی نظیر اسکیزوفرنی و جنون مشخص شده است (۲۴).

### متامفتامین و نوروترنسمیتر سروتونین

سروتونین یک نوروترنسمیتر مونوآمین است که در سیستم عصبی مرکزی از پایانه‌های عصبی سروتونین سنتز می‌شود. متامفتامین اثرات خود را بر روی سیستم نوروترنسمیتری سروتونرژیک طی مکانیسم‌های مشابه با دوپامین اعمال می‌دارد. مشخص شده است که تعداد زیادی بیماری‌ها و ناهنجاری‌های عصبی و روانی متأثر از اختلال در سیستم ناقل عصبی سروتونرژیک می‌باشد، به طوری که کاهش میزان سروتونین سبب افسردگی‌های شدید و دو قطبی، وسواس اجباری و ناهنجاری‌های روانی

<sup>۹</sup> Vesicular monoamine transporter 2

<sup>۱۰</sup> Positron emission tomography

در افراد وابسته به متامفتامین ممکن است مربوط به آسیب پذیری هیپوکامپ به علت نوروتوکسیسیته ناشی از سوء مصرف متامفتامین رخ دهد. آسیب هیپوکامپ بعد از مصرف این محرک را می توان یک عامل مهم برای شروع زودتر یا شدیدتر نقایص شناختی در سال های بعد از مصرف تلقی کرد. گزارشاتی از اثرات نوروتوکسیسیته متامفتامین بر روی هیپوکامپ وجود دارد که بیانگر آتروفی هیپوکامپ و نقص در حافظه است (۴۰). یک مطالعه حیوانی نشان داد که مهار نورون زایی هیپوکامپ ناشی از مصرف متامفتامین منجر به بروز نقایصی در فرایندهای شناختی وابسته به هیپوکامپ می شود (۴۱). همچنین تامسون و همکارانش طی یک مطالعه انسانی گزارش کردند که مصرف این محرک موجب اختلال در حافظه می گردد و بر این باورند که این گونه اختلالات به دلیل آسیب وارده به شبکه فرونتو استریاتال در اثر مصرف متامفتامین رخ می دهد (۴۰). از یافته های متفاوت حاصل از این مطالعات می توان این گونه استنباط کرد که محرک متامفتامین نقش متفاوتی را در ایجاد انواع اختلالات شناختی دارد.

#### نوروتوکسیسیته متامفتامین

مطالعات نشان دادند که متامفتامین سبب القای بیماری های تحلیل برنده عصبی<sup>۱۱</sup> در سلول های بدن نظیر سلول های عصبی می گردد. هر چند مکانیسم های تخریب سلول های عصبی در نتیجه مصرف متامفتامین در سیستم عصبی مرکزی به طور دقیق مشخص نشده است اما تحقیقات نشان داده که استرس اکسیداتیو، تغییر در عملکرد گیرنده های ان-متیل-د-آسپاراتات (NMDA)<sup>۱۲</sup>، القای آپوپتوز، فعال سازی میکروگلیا، هیپرترمی و در این امر دخیل می باشند (۱۹). استرس اکسیداتیو به علت سنتز مقدار زیادی رادیکال های آزاد و یا گونه های فعال اکسیژن (ROS)<sup>۱۳</sup> و گونه های فعال نیتروژن (RNS)<sup>۱۴</sup> ایجاد می شود. به خوبی مشخص شده که افزایش استرس اکسیداتیو ها به دنبال مصرف متامفتامین با کاهش در فعالیت آنتی اکسیدانت های اندروژن نظیر گلوتاتیون همراه می گردد و کاهش این آنتی اکسیدانت ها باعث افزایش ROS می شود. در واقع متامفتامین از طریق بهم ریختن سیستم آنتی اکسیدانتی سلول های عصبی منجر به ایجاد استرس اکسیداتیو و در نهایت مرگ سلولی می شود (۴۲).

شواهد نشان می دهد که متامفتامین از طریق استرس اکسیداتیو و ایجاد ROS نقش مهمی در تخریب نورونی و آسیب بافتی ایفاء می کند و متعاقب آن احتمال ابتلا به بیماری پارکینسون افزایش می یابد (۴۳). بررسی ها نشان داده که متامفتامین تولید رادیکال های سوپراکساید را افزایش داده است که این افزایش می تواند از

مغزی تحت تأثیر این محرک است (۱۶). نتایج حاصل از مطالعات متعدد بیانگر نقش نوروترانسمیترهای مختلف از قبیل دوپامین، سروتونین و گلوتامات در ایجاد مشکلات شناختی می باشند. همچنین مطالعه بر روی نواحی مختلف مغزی مربوط به کارکردهای شناختی و تأثیر نوروترانسمیترهای مختلف در این پدیده روانشناختی، گویای این حقیقت است که دوپامین به عنوان عمده ترین نوروترانسمیتر در ایجاد این پدیده، نقش اساسی دارد (۳۰). یک مطالعه نشان داد که کاهش در تعداد انتقال دهنده های دوپامینی در سیناپس های دوپامینرژیک هیپوکامپ متعاقب مصرف مکرر متامفتامین، غلظت سیناپسی دوپامین را افزایش داده و متعاقب آن، گیرنده های پس سیناپسی مدت زمان طولانی تری فعال می مانند (۳۱).

مدل های متعدد یادگیری، نقش گیرنده های دوپامینی را در تعدیل فعالیت نورون های دخیل در انواع مختلف حافظه و یادگیری به اثبات رساندند. گزارشات نشان می دهد که گیرنده های دوپامینی می توانند توانایی یادگیری و ذخیره اطلاعات را تغییر دهند (۳۲). با توجه به نقش متامفتامین در مهار آنزیم مونوآمین اکسیداز و به دنبال آن افزایش دوپامین در پایانه عصبی، این احتمال وجود دارد که متامفتامین از طریق اثر بر گیرنده های دوپامینرژیک منجر به اختلال در حافظه شده باشد (۳۳). در یک مطالعه تخریب نورون های دوپامینرژیک در ناحیه مغزی فرونتو استریاتال نظیر استریاتوم و قشر سینگولای قدامی را با اختلال در توجه انتخابی و کنترل شناختی در افراد وابسته به متامفتامین مرتبط دانسته اند (۳۴). بررسی ها نشان داد که بین مشکلات شناختی در نواحی استریاتال قدامی و سیستم لیمبیک رابطه وجود دارد، به طوری که اختلال شناختی با دامنه ای از کارکردهای اجرایی شامل یادگیری، حافظه کاری، سرعت پردازش اطلاعات و کاهش ادراک همراه است (۳۵). در این راستا نشان داده شد که مصرف مزمن متامفتامین می تواند باعث کاهش چشمگیری در میزان دوپامین و سروتونین و نیز متابولیت های آن ها در نواحی مختلف مغزی شود و به دنبال آن در عملکرد یادگیری احترازی غیرفعال اختلال به وجود آورد. در این مطالعه آن ها تغییر غلظت دوپامین در ناحیه استریاتال جلویی را مسئول اصلی این اختلال دانسته اند (۳۶). شواهد نشان می دهد که استفاده از دوزهای پایین حتی طی دوره کوتاه مدت از متامفتامین تغییرات پایدار در عملکرد دوپامین و اختلالاتی در حافظه کاری به جا می گذارد (۳۷). همسو با یافته های فوق پژوهشگران نشان دادند که افراد وابسته به متامفتامین حافظه آینده نگر عملکرد ضعیفی دارد که در نتیجه کاهش دوپامین و سروتونین در لوب پیشانی به وجود می آید (۳۸، ۳۹). نقایص شناختی

<sup>11</sup> Neurodegenerative

<sup>12</sup> N-methyl-D-aspartate

<sup>13</sup> Reactive oxygen species

<sup>14</sup> Reactive nitrogen species



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 نورو توكسیسیتی 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 رابطه 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 نتیجه 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) <sup>۱۵</sup> انجام گرفت، افزایش حجم قشر مغزی و ساب‌کورتیکال در اثر دوز بالای متامفتامین چشمگیر گزارش شد (۷). در یک مطالعه 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). استفاده طولانی‌مدت و بی‌رویه 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 مطالعه کمی با استفاده از روش استریولوژی، افزایش حجم زیرلایه‌های شاخ آمون هیپوکامپ مغز در موش نر مشاهده گردید (۵۴). در مطالعه دیگری با استفاده از روش MRI، افزایش حجم ماده 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،

فعالسازی گیرنده‌های NMDA ناشی شده باشد. در واقع می‌توان گفت که یکی دیگر از مکانیسم‌های سمیت 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 نورو توكسیسیتی 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، نتیجه 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 گونه 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 شده 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 برنده 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 کننده آسیب‌های توكسیک است. این آسیب‌ها به واسطه 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

<sup>15</sup> Magnetic resonance imaging

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.

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 عاییمی نظیر اختلالات شناختی، اختلالات خلقی و حرکتی در فرد مصرف‌کننده ایجاد می‌شود. با توجه به اینکه

## 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. *Shafaye 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, Tangalakakis 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-

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- $\alpha$  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



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, Zaportez 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.