



## Investigation of Methamphetamine as a Stimulant with Side Effects and Methods of Synthesis and Impurities in any Way

### ARTICLE INFO

#### Article Type

Analytical Review

#### Authors

Daraei B.\*<sup>1</sup> PhD,  
Sahraei E.<sup>1</sup> MSc,  
Aghazadeh E.<sup>1</sup> MSc

#### How to cite this article

Daraei B, Sahraei E, Aghazadeh E. Investigation of Methamphetamine as a Stimulant with Side Effects and Methods of Synthesis and Impurities in any Way. Modares Journal of Biotechnology. 2019;10(4):663-669.

### ABSTRACT

The stimulants are materials that increase alertness and reduce physical and mental fatigue. These drugs increase the activity of excitatory receptors and reduce the activity of inhibitory receptors in the central nervous system. Methamphetamine, also known as crystal, is a psychoactive substance. This drug is stimulating nerves and by a direct effect on the brain, mechanisms cause joy and excitement in people. Methamphetamine in low to moderate doses (5 to 30 mg) causes euphoria; excitement, increased heart rate, and blood pressure, mydriasis, increased body temperature and decrease appetite. High but non-lethal doses of methamphetamine cause mental disorders and psychotic symptoms, seizures, and rhabdomyolysis. Cardiovascular toxicity of methamphetamine-induced hypertension, arrhythmia, acute coronary syndrome and ischemic ventricular. The most important cellular mechanisms involved in the damage caused by Methamphetamine are oxidative stress, excitotoxicity, and mitochondrial damage. The synthesis of methamphetamine in illegal workshops mainly of six methods which are based on the raw materials are divided into two groups. Raw materials in the synthesis of methamphetamine are ephedrine and phenyl propanol. In reduction, methods involve Birch reduction, Nagai and hydrogenation Rosenmund ephedrine and pseudoephedrine are used as raw material, in Lockhart methods and amination reduction methods based on phenyl propanol as raw material.

**Keywords** Stimulants; Methamphetamine; Ephedrine; Psychedelic; Excitotoxicity

### CITATION LINKS

[1] Some of the challenges of mental ... [2] Drugs, society, and human ... [3] Methamphetamine abuse a new concern ... [4] Physiologic, subjective, and behavioral ... [5] History of the methamphetamine ... [6] World drug ... [7] World drug ... [8] Methamphetamine toxicity and ... [9] Social structure of addiction in ... [10] A review of the clinical ... [11] Pharmacological approaches ... [12] Pharmacokinetics of methamphetamine ... [13] Human pharmacology of the ... [14] Distribution and pharmacokinetics of ... [15] Similar effects of the selective noradrenaline reuptake ... [16] Striatal dopamine d2/d3 receptor availability is reduced in ... [17] Effects of chronic methamphetamine on ... [18] Methamphetamine - effects on human ... [19] Heart disease, methamphetamine ... [20] Behavioral and stereological analysis of the effects of ... [21] Pharmacotherapy of methamphetamine ... [22] Neuropsychological effects of chronic ... [23] Uranyl acetate induces oxidative stress and ... [24] Recent advances in methamphetamine neurotoxicity ... [25] Brain dopamine neurotoxicity in baboons ... [26] Methamphetamine neurotoxicity in ... [27] The infant development, environment ... [28] Prenatal exposure: The effects of ... [29] Methamphetamine exposure during pregnancy ... [30] The effects of methamphetamine ... [31] Neurotoxic-related changes in tyrosine ... [32] Methamphetamine-evoked depression ... [33] Methamphetamine neurotoxicity: Necrotic ... [34] The role of oxidative stress in ... [35] HIV-1, methamphetamine and astrocyte ... [36] Chlorpyrifos toxicity in mouse ... [37] MK-801 and dextromethorphan block ... [38] Chronic stress enhances ... [39] Methamphetamine-induced nitric oxide promotes ... [40] Nitric oxide is a mediator of ... [41] Interactions between methamphetamine ... [42] Ginsenoside Re rescues methamphetamine-induced ... [43] Methamphetamine causes microglial ... [44] Investigation of the impurities ... [45] Drug characterization/impurity ... [46] Impurities in illicit drug preparations ... [47] Analysis of Leuckart-specific ... [48] Leuckart-specific impurities in amphetamine ... [49] Profiling of seized methamphetamine ... [50] Characterization of route specific ... [51] Structural determination of the principal ... [52] Making ... [53] The impurity characteristics of methamphetamine ... [54] Analysis of the impurities in the ... [55] Characterization and profiling of methamphetamine ...

<sup>1</sup>Toxicology Department, Medical Sciences Faculty, Tarbiat modares university, Tehran, Iran

#### \*Correspondence

Address: Tarbiat Modares University, Nasr Bridge, Jalal-Al-Ahmad Highway, Tehran, Iran. Postal Code: 1411713116  
Phone: -  
Fax: -  
bdaraei@modares.ac.ir

#### Article History

Received: September 17, 2017  
Accepted: October 9, 2018  
ePublished: December 21, 2019

## بررسی مت‌آفتامین به‌عنوان یک ترکیب محرک و دارای عوارض بالا و روش‌های سنتز و ناخالصی‌های موجود در هر روش

بهرام دارایی\* PhD

گروه سم‌شناسی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

احسان صحرایی MSc

گروه سم‌شناسی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

الهه آقازاده MSc

گروه سم‌شناسی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

### چکیده

محرک‌ها موادی هستند که موجب افزایش هوشیاری و کاهش خستگی جسمی و روحی می‌شوند. این داروها از طریق افزایش فعالیت گیرنده‌های تحریکی و کاهش فعالیت گیرنده‌های مهاری سیستم عصبی مرکزی عمل می‌کنند. مت‌آفتامین، که در بازار سیاه به نام شیشه معروف است، نام یک ماده روان‌گردان است. این ماده محرک اعصاب است و با تأثیر مستقیم بر مکانیزم‌های مغز شادی و هیجان در فرد ایجاد می‌کند. مت‌آفتامین در دوزهای پایین تا متوسط (۵ تا ۳۰ میلی‌گرم) سبب سرخوشی، برانگیختگی، افزایش ضربان قلب و فشار خون، میدریاز، افزایش دمای بدن و کاهش اشتها می‌شود. دوزهای بالا ولی غیرکشنده مت‌آفتامین سبب اختلالات ذهنی و بروز علائم سایکوتیک، رابدومبولیز و تشنج می‌شود. سمیت قلبی عروقی مت‌آفتامین ناشی از افزایش فشار خون، آریتمی، سندرم حاد کرونری و ایسکمی بطنی است. مهم‌ترین مکانیزم‌های سلولی دخیل در آسیب ناشی از مت‌آفتامین استرس اکسیداتیو، سمیت تحریکی و آسیب میتوکندریایی هستند. سنتز مت‌آفتامین در کارگاه‌های غیرقانونی به‌طور عمده از شش روش صورت می‌گیرد که براساس ماده اولیه به دو گروه تقسیم می‌شوند. مواد اولیه در سنتز مت‌آفتامین شامل آفدرین و فنیل‌پروپانولین است. در روش‌های احیای بیرچ، ناگایی، امد و هیدروژناسیون رزوماند، آفدرین و سودوافدرین به‌عنوان ماده اولیه به کار می‌روند و در روش‌های لوکارت و آمیناسیون احیایی از فنیل‌پروپانولین به‌عنوان ماده اولیه استفاده می‌شود.

**کلیدواژه‌ها:** مواد محرک، مت‌آفتامین، آفدرین، روان‌گردان، سمیت تحریکی

تاریخ دریافت: ۱۳۹۶/۶/۲۶

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۷/۷/۱۷

\*نویسنده مسئول: bدارایی@modares.ac.ir

### مقدمه

مصرف مواد مخدر نه تنها سبب اثرات مخرب بر سیستم بیولوژیک فرد مصرف‌کننده می‌شود بلکه موجب بروز رفتارهای ناهنجار اجتماعی ناشی از مصرف می‌شود. اثرات سایکولوژیک ناشی از مصرف مواد مخدر باعث مستعدشدن فرد مصرف‌کننده برای ارتکاب جرم و خودکشی می‌شود به‌گونه‌ای که ارتباط مستقیمی میان میزان مصرف مواد مخدر و ارتکاب جرم در جامعه وجود دارد [1, 2]. محرک‌ها موادی هستند که موجب افزایش هوشیاری و کاهش خستگی جسمی و روحی می‌شوند. این داروها از طریق افزایش فعالیت گیرنده‌های تحریکی و کاهش فعالیت گیرنده‌های مهاری سیستم عصبی مرکزی عمل می‌کنند. اعتیاد و قاچاق مواد مخدر مساله‌ای جهانی است و تمام جوامع بشری را درگیر خود نموده است. تخمین

زده می‌شود ۲۳۰ میلیون نفر (۵٪ جمعیت جهانی) در سال ۲۰۱۰ حداقل یک‌بار تجربه مصرف مواد مخدر را داشته‌اند. مت‌آفتامین، که در بازار سیاه به نام شیشه معروف است، نام یک ماده روان‌گردان است. این ماده محرک اعصاب است. مت‌آفتامین با تأثیر مستقیم بر مکانیزم‌های مغز شادی و هیجان در فرد ایجاد می‌کند [3, 4]. محرک‌های شبه‌آفتامینی به‌عنوان دومین گروه از مواد مورد سوءمصرف بعد از مشتقات کانابیس هستند. مت‌آفتامین برای اولین بار در سال ۱۸۹۳ توسط ناگایی (فارماکولوژیست ژاپنی) از آفدرین سنتز شد. قبل از جنگ جهانی دوم مت‌آفتامین برای درمان نارکولپسی، افسردگی، الکلیسم مزمن و چاقی مورد تأیید FDA قرار گرفت. طی جنگ جهانی دوم نیروهای آمریکا، ژاپن و آلمان از مت‌آفتامین برای بالابردن انرژی و تمرکز سربازان در جنگ استفاده می‌کردند. ژاپن در سال ۱۹۴۱ مت‌آفتامین را با نام تجاری فیلپون و به‌عنوان یک داروی OTC وارد بازار دارویی نمود و اولین اپیدمی مت‌آفتامین در خلال سال‌های ۱۹۴۵ تا ۱۹۵۷ در ژاپن شکل گرفت به‌گونه‌ای که ۵٪ جمعیت ژاپن دچار سوءمصرف مت‌آفتامین شد. در سال ۱۹۷۰ استفاده بالینی از مت‌آفتامین ممنوع شد [5]. از میان مشتقات آفتامینی شامل آفتامین، مت‌آفتامین و اکستازی میزان مت‌آفتامین سنتز شده افزایش سالانه بیشتری از اکستازی و آفتامین داشته است که دلیل اصلی آن می‌تواند روش آسان سنتز و راحتی دسترسی به مواد پیش‌ساز (آفدرین) باشد. افزایش تولید مت‌آفتامین در سال‌های ۲۰۰۷ تا ۲۰۱۰ سبب کاهش قیمت این ماده و افزایش خلوص آن شده است [6].

رشد سریع اعتیاد به این گروه ناشی از افزایش در تولید این مواد است به‌گونه‌ای که از سال ۲۰۰۸ تا ۲۰۱۰ میزان تولید شده مت‌آفتامین از ۲۱/۵ تن در سال به ۴۵ تن در سال رسیده است [7]. میزان مت‌آفتامین سنتز شده در ایران از سال ۲۰۰۷ تا سال ۲۰۰۸ از ۳۸ کیلوگرم بر سال به ۱۵۰۰ کیلوگرم بر سال رسیده است که در سال ۲۰۰۸ چهارمین تولیدکننده مت‌آفتامین بوده است. میزان تولید مت‌آفتامین در سال ۲۰۰۹ به ۲/۴ تن رسیده است. تا سال ۲۰۰۹ حدود شانزده میلیون نفر در جهان دچار سوءمصرف مت‌آفتامین بوده‌اند که بیشتر از اعتیاد به کوکائین و هروئین است. روش سنتز ساده، قیمت پایین مواد اولیه و محصول، اثرات قوی تحریکی بر مغز و طول اثر نسبتاً طولانی از جمله عواملی است که سبب افزایش مصرف مت‌آفتامین و محبوبیت این ماده بین افراد معتاد شده است. مت‌آفتامین به‌عنوان اولین ماده مورد سوءمصرف در استرالیا، کانادا، چک و اسلواکی شناخته شده است. شرق و جنوب شرقی آسیا مسیر اصلی حمل این مواد است و تخمین زده می‌شود نیمی از مصرف‌کنندگان مت‌آفتامین مربوط به این ناحیه باشند. بیشترین سنتز مت‌آفتامین با نام ICE با خلوص ۷۵ تا ۹۰٪ در مکزیک صورت می‌گیرد. آمارها نشان می‌دهند ۱۲/۸٪ جمعیت بالای ۱۲ سال در آمریکا حداقل یک‌بار مت‌آفتامین مصرف کرده‌اند [8].

تنوع مصرف مواد صنعتی نیز به‌شدت افزایش یافته است و شیوه تزریقی در مصرف این مواد سبب انتقال برخی بیماری‌های عفونی

(DAT)، نوراپی‌نفرینی (NET) غشای نورون و انتقال‌دهنده مونوآمین و زیکولی نوع ۲ (VMAT-2) است [15-17]. ورود مت‌آفتامین به درون وزیکول سبب تغییر pH درون وزیکول می‌شود و ذخایر نوروترانسمیتری درون وزیکول با عمل معکوس VMAT-2 به درون سیتوزول تخلیه می‌شود. افزایش درون سیتوزولی مونوآمین‌ها سبب عکس‌شدن مسیر انتقالی NET، DAT و SERT می‌شود. بنابراین مت‌آفتامین سبب افزایش نوروترانسمیترهای مونوآمین در سیناپس می‌شود. مت‌آفتامین همچنین سبب مهار مونوآمین‌اکسیژناز می‌شود. مطالعات برون‌تنی نشان می‌دهد قدرت مت‌آفتامین در افزایش سطح نوراپی‌نفرین سیناپسی دو برابر دوپامین و شصت برابر سروتونین است [10].

### عوارض مت‌آفتامین

مطالعات مودی در ارتباط با مرگ‌و‌گبر مت‌آفتامین نشان می‌دهد مرگ در افراد مصرف‌کننده ناشی از ادم ریوی، خونریزی مغزی، انفراکتوس قلبی، خفگی به‌دلیل آسپیراسیون محتویات معده و فیبریلاسیون بطنی است. آمارها نشان می‌دهد اصلی‌ترین عامل انتقال بیماری‌های عفونی مانند ایدز و هپاتیت استفاده از وسایل تزریقی مشترک است. اگرچه دلیل مرگ‌ومیر مرتبط با مصرف مت‌آفتامین بیشتر مربوط به ایجاد اثرات سایکولوژیک و وقوع تصادفات، خودکشی و قتل است [18].

سمیت قلبی عروقی مت‌آفتامین ناشی از افزایش فشار خون، آریتمی، سندروم حاد کرونری و ایسکمی بطنی است. مصرف مزمن مت‌آفتامین با عوارض مزمن قلبی عروقی مانند بیماری‌های کرونری و کاردیومیوپاتی همراه است. احتمال ابتلا به بیماری کاردیومیوپاتی در افراد معتاد به مت‌آفتامین ۳/۷ برابر افراد عادی است [19].

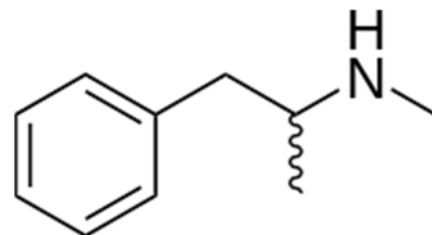
در دوزهای پایین تا متوسط (۵ تا ۳۰ میلی‌گرم) مت‌آفتامین سبب سرخوشی، برانگیختگی، افزایش ضربان قلب و فشار خون، میدریاز، افزایش دمای بدن و کاهش اشتها می‌شود. دوزهای بالا ولی غیرکشنده مت‌آفتامین سبب اختلالات ذهنی و بروز علائم سایکوتیک، رابدومیولیز و تشنج می‌شود. علائم سایکوتیک شامل ایجاد رفتارهای تهاجمی در ۲۰٪ افراد، سایکوز حاد در ۷ تا ۱۲٪ افراد و تمایل به خودکشی در ۶ تا ۱۲٪ افراد با مصرف دوزهای بالا از مت‌آفتامین است. رابدومیولیز ممکن است در ۱۴٪ افراد که دوزهای بالایی از مت‌آفتامین مصرف کرده‌اند، ایجاد شود [20]. تشنج در ۳ تا ۴٪ افراد و به‌ندرت ایجاد می‌شود [21, 22].

مت‌آفتامین سبب آسیب به آکسون‌های دوپامینرژیک و سروتونینرژیک می‌شود. مکانیزم سمیت عصبی ممکن است ناشی از افزایش دوپامین و سروتونین درون سیتوزولی باشد. اکسیداسیون خودبه‌خودی این مونوآمین‌ها در سیتوزول سبب ایجاد استرس اکسیداتیو می‌شود [23]. همچنین افزایش دمای مغز ناشی از مصرف مت‌آفتامین سبب آسیب‌های بیشتری به بافت مغز می‌شود. مطالعات نشان می‌دهد آسیب‌های ایجادشده ممکن است تا یک‌سال پس از قطع مصرف نیز ترمیم نشوند [24]. تجویز ۸ ساعته

می‌شود به‌گونه‌ای که ۶۶٪ موارد گزارش‌شده مثبت ایدز در سال ۱۳۸۹ مربوط به استفاده از سرنگ تزریقی مشترک بوده است. درصد معتادان در ایران بالاتر از نرخ ۵٪ جهان است و حدود ۴۰٪ جرایم انجام‌شده در کشور با پدیده اعتیاد در ارتباط است. از سوی دیگر، به نظر می‌رسد جامعه ایرانی، از دیدگاه روان‌شناختی و جامعه‌شناختی، جامعه‌ای با بخشی از ویژگی‌های زیر باشد: هیجانی، نگران، غمگین، حرمت‌شکن و غیرقابل پیش‌بینی، که همه هیجان‌های منفی یادشده، از عوامل خطر در بروز اختلال‌های رفتاری- روانی و سوءمصرف مواد به شمار می‌روند [9].

### فارماکولوژی مولکولی

N-متیل-۱-فنیل‌پروپان-۲-آمین (مت‌آفتامین) از دسته ترکیبات محرک شبه‌آفتامینی است (شکل ۱). مت‌آفتامین یک ترکیب کایرال است و ایزومر L آن با نام لوومت‌آفتامین یک داروی دکونژستانت است و اثر تحریکی بر سیستم عصبی ندارد. تحریک سیستم عصبی ناشی از مت‌آفتامین مربوط به ایزومر D موجود در نمونه‌های راسمیک است. مت‌آفتامین به‌صورت کریستال، پودر، قرص و مایع مورد سوءمصرف قرار می‌گیرد. فرم کریستالی به‌دلیل خلوص بالاتر نسبت به دیگر فرم‌ها قدرت اعتیادآوری بیشتری دارد. شیشه، یخ، مت، شاپو، تینا و یابا از اسامی خیابانی این ترکیب هستند [10, 11].



شکل ۱) ساختار مت‌آفتامین

جذب خوراکی مت‌آفتامین سریع است و بیشترین غلظت پلاسمایی آن در ۳/۱ تا ۶/۳ ساعت ظاهر می‌شود. مصرف مت‌آفتامین به‌صورت اسموکینگ (smoking) سبب اثر سریع تحریکی بر سیستم عصبی می‌شود. به‌دلیل چربی‌دوستی بیشتر و مقاومت نسبت به آنزیم مونوآمین‌اکسیژناز اثرات مت‌آفتامین نسبت به دیگر محرک‌های شبه‌آفتامینی سریع‌تر ایجاد می‌شود و این اثرات برای مدت طولانی‌تری ادامه می‌یابد. میزان دوز مورد نیاز برای ایجاد اثرات تحریکی مشابه در سیستم عصبی مرکزی کمتر از دیگر محرک‌های شبه‌آفتامینی است و اثرات عصبی محیطی آن نیز کمتر است. متابولیت‌های اصلی ناشی از متابولیزم کبدی شامل آفتامین و ۴-هیدروکسی‌مت‌آفتامین است که ماکزیم پیک غلظتی این مواد ۱۰ الی ۲۴ ساعت بعد از مصرف ایجاد می‌شود. دفع مت‌آفتامین به‌صورت تغییرنیافته ۳۰ تا ۵۴٪ کل دفع ادراری را تشکیل می‌دهد که تحت تاثیر pH ادرار تغییر می‌کند [12-14].

مت‌آفتامین علاوه بر اثر آگونسیتی بر گیرنده‌های دوپامینی، سروتونینی و نوراپی‌نفرینی سوبسترای انتقال‌دهنده‌های دوپامینی

**سمیت تحریکی:** سمیت عصبی مت‌آمفتامین دلیل سمیت تحریکی ناشی از گلوتامات است. تمام داروهای مورد سوءاستفاده از دسته محرک‌های عصبی سبب افزایش ترشح گلوتامات در نواحی مختلف مغزی می‌شوند [35, 36]. آنتاگونیست گیرنده گلوتامات (MK-801) سبب کاهش آسیب‌های نورودژنراتیو مت‌آمفتامین و رفع مهار کمپلکس ۲ میتوکندری القاشده توسط مت‌آمفتامین می‌شود [37]. افزایش ترشح گلوتامات سبب هیپرترمی در مغز می‌شود که ناشی از افزایش فعالیت نورون است. احتمالاً دلیل هیپرترمی مغزی ناشی از مت‌آمفتامین وابسته به سیستم گلوتاماترژیک است. اثرات تقویتی دوپامینرژیک بر انتقال عصبی به واسطه گیرنده NMDA به اثبات رسیده است. مسیری که سبب افزایش ترشح گلوتامات در رابطه با مت‌آمفتامین است یک مسیر پلی‌سیناپتیک با دخالت نورون‌های دوپامینرژیک و گاباارژیک است. سیستم گاباارژیک اول دارای گیرنده‌های دوپامینی است و تحریک این گیرنده‌ها سبب افزایش ترشح گابا در تالاموس می‌شود. گابا آزاد شده در نورون دوم گاباارژیک که مربوط به مسیر تالاموکورتیکال است سبب مهار آن می‌شود. نورون دوم نقش مهاری بر آوران‌های گلوتاماترژیک دارد. اثر مستقیم مت‌آمفتامین بر نورون‌های گلوتاماترژیک نیز به اثبات رسیده است [38]. مت‌آمفتامین سبب افزایش بیان ترانسپورترهای گلوتامات شده که باعث افزایش ترشح گلوتامات می‌شود. تحریک بیش از حد گیرنده‌های گلوتامات سبب آسیب‌های نورونی متفاوتی می‌شود که حداقل قسمتی از آن ناشی تولید رادیکال‌های آزاد است. NO سنتز شده به دلیل تحریک گیرنده‌های گلوتامات به دلیل نفوذپذیری بالا نورون‌های مجاور را نیز تحت تاثیر قرار می‌دهد [39].

**سمیت میتوکندریایی:** ساختار میتوکندری متشکل از دو لایه داخلی و خارجی است. غشای خارجی صاف و نسبت به مولکول‌های کمتر از ۴۰۰ دالتون نفوذپذیر است ولی غشای داخلی چین‌خورده و دارای برآمدگی‌هایی به سمت داخل میتوکندری است که کریستا نامیده می‌شوند. مت‌آمفتامین یک ترکیب لیپوفیل کاتیونی است که به راحتی وارد میتوکندری می‌شود. تجمع مت‌آمفتامین در میتوکندری سبب از بین رفتن گرادیان الکتریکی غشا میتوکندری می‌شود و pH را افزایش می‌دهد و سنتز ATP متوقف می‌شود. تولید گونه‌های فعال در میتوکندری سبب حفره‌دار شدن غشای میتوکندری و آزادسازی سیتوکروم اکسیداز در سیتوپلاسم می‌شود. آزاد شدن کلسیم ذخیره میتوکندری و سیتوکروم اکسیداز مسیره‌های اپاپتوزی را فعال می‌کند [41, 42].

**التهاب مغزی:** میکروگلیاها سلول‌های ایمنی بافت عصبی مرکزی هستند. در شرایط عادی میکروگلیاها در فاز استراحت قرار دارند. عوامل پاتوژن و بیگانه سبب فعال شدن میکروگلیاها می‌شوند که همراه با تکثیر این سلول‌ها و مهاجرت به سمت ناحیه آسیب‌دیده است. اگرچه عمل میکروگلیا به عنوان پاسخ ایمنی نقش حیاتی دارد ولی بیش‌فعالی این سلول‌ها خود سبب آسیب‌های بیشتر بافت مغزی می‌شود. مت‌آمفتامین با فعال‌سازی میکروگلیا موجب

۸ میلی‌گرم بر کیلوگرم مت‌آمفتامین در باوبون (معادل با ۴ دوز ۱۴۰ میلی‌گرمی در فرد ۷۰ کیلویی) سبب کاهش ۷۰٪ چگالی انتقال‌دهنده‌های دوپامینی (DAT) استریاتال بعد از سه هفته می‌شود [25]. مطالعات تصویربرداری به‌وسیله پرتوگراف انتشار پوزیترونی نشان می‌دهد افراد معتاد به مت‌آمفتامین دچار التهاب مغزی، کاهش چگالی نورونی و کاهش مارکرهای دوپامینرژیک و سروتونینرژیک هستند. این آسیب‌ها تا یک سال بعد از قطع مصرف نیز می‌توانند وجود داشته باشند و بهبود بعد از قطع مصرف به‌صورت کامل صورت نمی‌گیرد. مطالعات رفتاری نشان می‌دهد مصرف مزمن مت‌آمفتامین سبب اختلال در حافظه حین انجام کار و حافظه ضمنی می‌شود. آسیب به قشر پره‌فرونتال مغز سبب کاهش کنترل رفتاری و انجام رفتارهای نابه‌نجار در این افراد می‌شود [26].

مصرف مت‌آمفتامین در دوران حاملگی به دلیل ایجاد هیپوکسی در جنین، کاهش انعطاف‌پذیری عروق رحم، افزایش مصرف سیگار و همپنین کاهش مراقبت‌های دوران حاملگی سبب کاهش وزن نوزاد، افزایش احتمال مرگ جنین، زایمان زودرس، افزایش زمان بستری‌شدن بعد از زایمان می‌شود. احتمال ابتلا به سندروم داون در نوزاد با مادر معتاد به مت‌آمفتامین بیشتر از نوزادان با مادر طبیعی است [27-29].

#### مکانیزم‌های سمیت

**استرس اکسیداتیو:** احتمالاً اثرات سمی مت‌آمفتامین ناشی از شباهت ساختاری آن با دوپامین است. مت‌آمفتامین سبب خروج دوپامین از وزیکول‌های پیش‌سیناپسی به درون سیتوپلاسم می‌شود و افزایش سطح دوپامین در سیتوپلاسم دلیل اصلی سمیت مت‌آمفتامین است [30]. ترکیبات مهارکننده تیروزین‌هیدروکسیلاز که میزان دوپامین را کاهش می‌دهند باعث محافظت نورون‌های استریاتوم در برابر سمیت مت‌آمفتامین می‌شوند از طرفی تجویز L-DOPA سمیت مت‌آمفتامین را افزایش می‌دهد [31]. دوپامین در سیتوپلاسم موجب ایجاد استرس اکسیداتیو می‌شود. کشت سلول‌های دوپامینرژیک ناحیه تگمنتال شکمی (VTA) و مواجهه با مت‌آمفتامین باعث استرس اکسیداتیو می‌شود ولی این افزایش در مورد سلول‌های هسته اکومبسن دیده نمی‌شود زیرا این سلول‌ها دوپامینرژیک نیستند [32]. دوپامین سیتوزولی متحمل اتواکسیداسیون می‌شود و این واکنش گونه‌های فعال رادیکال‌هیدروکسیل و سوپراکسید را تولید می‌کند. دوپامین در سیتوزول به رادیکال دوپامین کوینون تبدیل می‌شود که با گروه‌های سیستینیل پروتئین اداکت می‌دهد و پروتئین-سیستینیل-دوپامین ایجاد می‌کند. افزایش متابولیزم دوپامین با آنزیم مونوآمین اکسیناز (MAO) موجب افزایش سطح پراکسید هیدروژن می‌شود از طرفی مت‌آمفتامین سطح آهن سیتوپلاسم را نیز افزایش می‌دهد که چرخه فنتون را تشدید می‌کند. استرس اکسیداتیو موجب افزایش کاسپاز ۳ و اپاپتوز می‌شود. پیش‌تیمار با N-استیل‌سیستئین (NAC) اپاپتوز ناشی از مت‌آمفتامین را متوقف می‌کند [33, 34].

که غالباً آب اتمسفر بالای ظرف واکنش است سبب تولید متآمتامین می‌شود. در حضور مازاد فلز قلیایی متآمتامین تولید شده مجدداً از حلقه آروماتیکی احیا می‌شود و ترکیب N-متیل - ۱ (او ۴ سیکلوهگزا دی‌انیل) - ۲ - پروپان آمین یا CMP یا ماده ۱۵۰ به‌عنوان محصول جانبی تولید می‌شود. این ماده فقط در این روش سنتز می‌شود و ناخالصی مارکر احیا بیرج است [51]. بعد از اتمام واکنش آمونیاک تبخیر، و متآمتامین با حلال آلی مانند استون استخراج شد. روش نازی سبب تولید متآمتامین در خلوص بالا می‌شود و درصد ناخالصی‌های آن ناچیز است [52].

**روش ناگایی:** اصلی‌ترین و اولین روش سنتز متآمتامین روش ناگایی است. در این روش از هیدرویدیک اسید و فسفر قرمز برای احیای گروه هیدروکسی افرین استفاده می‌شود. افرین، هیدرویدیک اسید و فسفر قرمز تحت حرارت به مدت ۵ ساعت رفلکس داده می‌شود تا متآمتامین سنتز شود. مخلوط بعد از واکنش ابتدا فیلتر و با یک حلال آلی استخراج می‌شود. نمک هیدروکلراید با افزودن اسید کلریدیک یا دمیدن گاز هیدروکلرید به درون محلول رسوب می‌کند. از یدین و هیپوفسفریک نیز می‌توان به‌جای اسید هیدرویدیک و فسفر قرمز استفاده کرد.

وجود یدین در محصول نهایی سبب قرمز شدن آن می‌شود که به اکس‌بلود معروف است. ناخالصی‌های این روش شامل آزیریدین‌ها، دی‌متیل‌نفتالین‌ها و افرین است. فنیل- ۲ پروپانول نیز ممکن به‌عنوان محصول جانبی تولید شود [53].

**روش امد:** در روش امد، افرین یا پسودوافرین با تیونیل کلرید یا پنتاکلریدفسفر واکنش می‌دهد و ماده حدواسط کلروافرین تشکیل می‌شود. کلروافرین در حضور کاتالیزور مناسب (لیتیوم‌لومینیم یا پالادیوم) هیدروژنه می‌شود و محصول نهایی متآمتامین است. محلول حاوی متآمتامین با سود بازی می‌شود و توسط یک حلال آلی مانند استون استخراج می‌شود و با اسیدی کردن آن با اسیدسولفوریک یا هیدروکلریک نمک کلریدی یا سولفاتی آن رسوب می‌کند کلروافرین مارکر اختصاصی این روش است. در آنالیزهای بر پایه کروماتوگرافی گازی کلروافرین به‌ندرت قابل تعیین است و به آزیریدین تبدیل می‌شود. همچنین کلروافرین حین استخراج ممکن است تخریب شود [54, 51].

**روش هیدروژناسیون رزونماند:** در هیدروژناسیون رزونماند، افرین یا پسودوافرین طی واکنش کاتالینیکی رادیکالی به متآمتامین تبدیل می‌شود. در این روش هیدروژن در حضور اسیدپرکلریک و کاتالیزور مناسب (پالادیوم مسموم‌شده با باریوم‌سولفات) سبب احیای گروه هیدروکسیل افرین و پسودوافرین می‌شود. این روش ناخالصی مارکر ندارد [55].

### نتیجه‌گیری

ناخالصی‌های موجود در نمونه شیشه می‌تواند ناشی از مواد اولیه واکنش‌نده، ناخالصی‌های مواد اولیه، محصولات واکنش‌های جانبی و ناخالصی‌های حلال باشد. شناسایی این مواد اطلاعاتی در

افزایش آسیب شده و میکروگلیا با آزادسازی گونه‌های فعال نیتروژنی و اکسیژنی سبب افزایش بیشتر استرس‌اکسیداتیو می‌شود. احتمالاً متآمتامین به‌واسطه افزایش گلوتامات موجب فعال‌سازی میکروگلیا می‌شود زیرا MK-801 (آنتاگونیست گیرنده NMDA) از فعال‌سازی میکروگلیاها با متآمتامین جلوگیری می‌کند [42, 43].

ناخالصی‌های موجود در نمونه شیشه می‌تواند ناشی از مواد اولیه واکنش‌نده، ناخالصی‌های مواد اولیه، محصولات واکنش‌های جانبی و ناخالصی‌های حلال باشد. شناسایی این مواد اطلاعاتی در مورد روش سنتز نمونه‌ها و ارتباط احتمالی نمونه‌ها با یکدیگر را فراهم می‌آورد. کنترل مواد اولیه مورد استفاده در سنتز ماده مخدر شیشه و ردیابی مسیر حمل این مواد از جمله استفاده کاربردی از اطلاعات آنالیزی این مواد است. از طرفی خود ناخالصی‌ها موجود در نمونه‌ها ممکن است دارای اثرات سمی بر افراد مصرف‌کننده باشند بنابراین شناخت این ناخالصی‌ها و آگاهی از اثرات سمی آنها در تعیین رژیم درمانی به‌بینه برای افراد معتاد نقش دارد [44].

**روش‌های سنتز متآمتامین:** سنتز متآمتامین در کارگاه‌های غیرقانونی به‌طور عمده از شش روش صورت می‌گیرد که براساس ماده اولیه به دو گروه تقسیم می‌شوند. مواد اولیه در سنتز متآمتامین شامل افرین و فنیل‌پروپانول است. در روش‌های احیای بیرج، ناگایی، emde، هیدروژناسیون رزونماند از افرین و پسودوافرین به‌عنوان ماده اولیه استفاده می‌شود و در روش‌های لوکارت و آمیناسیون احیایی از فنیل‌پروپانول به‌عنوان ماده اولیه استفاده می‌شود. فنیل- ۲ پروپانول مورد نیاز برای سنتز متآمتامین عموماً از فنیل‌استیک‌اسید تولید می‌شود. در روش‌هایی که به گاز هیدروژن نیاز است عموماً گاز هیدروژن از واکنش فلزات با اسید قوی تولید می‌شود. فنیل- ۲ پروپانول از بنزین‌سیانید و بنزآلدهید نیز تولید می‌شود [45, 46].

**روش لوکارت:** در روش لوکارت فنیل- ۲ پروپانول در حرارت نسبتاً بالا (۱۲۰ تا ۱۷۰) با متیل‌فرمامید واکنش می‌دهد و ماده حدواسط فرمیل‌متآمتامین تولید می‌شود. این ماده ناخالصی مارکر روش لوکارت است و فقط در این روش تولید می‌شود. به‌جای متیل‌فرمامید گاه‌ها از مخلوطی از فرمیک‌اسید و متیل‌امین که در دسترس‌تر هستند، استفاده می‌شود. فرمیل‌متآمتامین در حضور اسید قوی به متآمتامین تبدیل می‌شود [47, 48].

**آمیناسیون احیایی:** روش دیگری که در آن از فنیل- ۲ پروپانول به‌عنوان ماده اولیه استفاده می‌شود سنتز با آمیناسیون احیایی با متیل‌امین است. این روش ناخالصی مارکر ندارد و واکنش در دو مرحله تکمیل می‌شود. ماده حدواسط توسط گاز هیدروژن و در حضور کاتالیزور مناسب به متآمتامین تبدیل می‌شود [49, 50].

**روش احیای بیرج:** روش احیای بیرج یا روش نازی از جمله روش‌های مهم در سنتز متآمتامین در آمریکا است [45]. در این روش از یک فلز قلیایی مانند لیتیم به‌عنوان منبع الکترون و از آمونیاک به‌عنوان حلال و ناقل الکترون به گروه هیدروکسیل افرین استفاده می‌شود. کاهش گروه هیدروکسیل افرین در حضور پروتون

methamphetamine hydrochloride. *Drug Metab Dispos.* 1993;21(4):717-23.

13- Mendelson J, Uemura N, Harris D, Nath RP, Fernandez E, Jacob P, et al. Human pharmacology of the methamphetamine stereoisomers. *Clin Pharmacol Ther.* 2006;80(4):403-20.

14- Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ, Shumay E, Telang F, Thanos PK, et al. Distribution and pharmacokinetics of methamphetamine in the human body: Clinical implications. *PLoS One.* 2010;5(12):e15269.

15- Robinson ES, Eagle DM, Mar AC, Bari A, Banerjee G, Jiang X, et al. Similar effects of the selective noradrenaline reuptake inhibitor atomoxetine on three distinct forms of impulsivity in the rat. *Neuropsychopharmacology.* 2008;33(5):1028-37.

16- Lee B, London ED, Poldrack RA, Farahi J, Nacca A, Monterosso JR, et al. Striatal dopamine d2/d3 receptor availability is reduced in methamphetamine dependence and is linked to impulsivity. *J Neurosci.* 2009;29(47):14734-40.

17- 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.

18- Logan BK. Methamphetamine - effects on human performance and behavior. *Forensic Sci Rev.* 2002;14(1-2):133-51.

19- Yu Q, Larson DF, Watson RR. Heart disease, methamphetamine and AIDS. *Life Sci.* 2003;73(2):129-40.

20- Ebrahimian Z, Karimi Z, Khoshnoud MJ, Namavar MR, Daraei B, Haidari MR. Behavioral and stereological analysis of the effects of intermittent feeding diet on the orally administrated MDMA ("ecstasy") in mice. *Innov Clin Neurosci.* 2017;14(1-2):40-52.

21- Elkashef A, Vocci F, Hanson G, White J, Wickes W, Tiihonen J. Pharmacotherapy of methamphetamine addiction: An update. *Subst Abus.* 2008;29(3):31-49.

22- Nordahl TE, Salo R, Leamon M. Neuropsychological effects of chronic methamphetamine use on neurotransmitters and cognition: A review. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2003;15(3):317-25.

23- Daraei B, Pourahmad J, Hamidi Pour N, Hosseini MJ, Shaki F, Soleimani M. Uranyl acetate induces oxidative stress and mitochondrial membrane potential collapse in the human dermal fibroblast primary cells. *Iran J Pharm Res.* 2012;11(2):495-501.

24- Yu S, Zhu L, Shen Q, Bai X, Di X. Recent advances in methamphetamine neurotoxicity mechanisms and its molecular pathophysiology. *Behav Neurol.* 2015;2015:103969.

25- Villemagne V, Yuan J, Wong DF, Dannals RF, Hatzidimitriou G, Mathews WB, et al. Brain dopamine neurotoxicity in baboons treated with doses of methamphetamine comparable to those recreationally abused by humans: Evidence from [<sup>11</sup>C]WIN-35,428 positron emission tomography studies and direct in vitro determinations. *J Neurosci.* 1998;18(1):419-27.

26- Thomas DM, Walker PD, Benjamins JA, Geddes TJ, Kuhn DM. Methamphetamine neurotoxicity in dopamine nerve endings of the striatum is associated with microglial activation. *J Pharmacol Exp Ther.* 2004;311(1):1-7.

27- Smith LM, La Gasse LL, Derauf C, Grant P, Shah R, Arria A, et al. The infant development, environment, and lifestyle study: Effects of prenatal methamphetamine exposure, polydrug exposure, and poverty on intrauterine growth. *Pediatrics.* 2006;118(3):1149-56.

مورد روش سنتز نمونه‌ها و ارتباط احتمالی نمونه‌ها با یکدیگر را فراهم می‌آورد. کنترل مواد اولیه مورد استفاده در سنتز ماده مخدر شیشه و ردیابی مسیر حمل این مواد از جمله استفاده کاربردی از اطلاعات آنالیزی این مواد است. از طرفی خود ناخالصی‌های موجود در نمونه‌ها ممکن است دارای اثرات سمی بر افراد مصرف‌کننده باشند بنابراین شناخت این ناخالصی‌ها و آگاهی از اثرات سمی آنها در تعیین رژیم درمانی بهینه برای افراد معتاد نقش دارد [44].

**تشکر و قدردانی:** موردی از سوی نویسندگان بیان نشده است.

**تاییدیه اخلاقی:** موردی از سوی نویسندگان بیان نشده است.

**تعارض منافع:** موردی از سوی نویسندگان بیان نشده است.

**سهم نویسندگان:** بهرام دارایی (نویسنده اول)، نگارنده مقاله/پژوهشگر اصلی (۳۳/۳٪): احسان صحرایی (نویسنده دوم)، نگارنده مقاله/روش‌شناس (۳۳/۳٪): الهه آقازاده (نویسنده سوم)، نگارنده مقاله/روش‌شناس (۳۳/۳٪)

**منابع مالی:** موردی از سوی نویسندگان بیان نشده است.

#### منابع

- 1- Saberi Zafarghandi MB. Some of the challenges of mental health and addiction in Iran. *Iran J Psychiatry Clin Psychol.* 2011;17(2):157-61. [Persian]
- 2- Ray O. *Drugs, society, and human behavior.* 2<sup>nd</sup> Edition. London: Mosby; 1978.
- 3- Mehrpour O. Methamphetamine abuse a new concern in Iran. *Daru.* 2012;20(1):73.
- 4- Martin WR, Sloan JW, Sapira JD, Jasinski DR. Physiologic, subjective, and behavioral effects of amphetamine, methamphetamine, ephedrine, phenmetrazine, and methylphenidate in man. *Clin Pharmacol Ther.* 1971;12(2):245-58.
- 5- Anglin MD, Burke C, Perrochet B, Stamper E, Dawud-Noursi S. History of the methamphetamine problem. *J Psychoactive Drugs.* 2000;32(2):137-41.
- 6- UNODC. World drug report [Internet]. New York: United Nations Publications; 2007 [cited 2018 Feb 25]. Available from: <https://www.unodc.org/unodc/en/data-and-analysis/WDR-2007.html>
- 7- UNODC. World drug report, volume 1: Analysis [Internet]. New York: United Nations Publications; 2004 [cited 2018 Feb 25]. Available from: <https://www.unodc.org/unodc/en/data-and-analysis/WDR-2004.html>
- 8- Krasnova IN, Cadet JL. Methamphetamine toxicity and messengers of death. *Brain Res Rev.* 2009;60(2):379-407.
- 9- Karami MT, Etemadifard SM. Social structure of addiction in Iran. *Iran J Soc Probl.* 2011;1(4):93-110. [Persian]
- 10- Cruickshank CC, Dyer KR. A review of the clinical pharmacology of methamphetamine. *Addiction.* 2009;104(7):1085-99.
- 11- 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.
- 12- Cook CE, Jeffcoat AR, Hill JM, Pugh DE, Patetta PK, Sadler BM, et al. Pharmacokinetics of methamphetamine self-administered to human subjects by smoking S-(+)-

- dysfunction. *Addiction*. 2007;102 Suppl 1:49-60.
- 42- Shin EJ, Shin SW, Nguyen TT, Park DH, Wie MB, Jang CG, et al. Ginsenoside Re rescues methamphetamine-induced oxidative damage, mitochondrial dysfunction, microglial activation, and dopaminergic degeneration by inhibiting the protein kinase C $\delta$  gene. *Mol Neurobiol*. 2014;49(3):1400-21.
- 43- 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.
- 44- Windahl KL, Mc Tigue MJ, Pearson JR, Pratt SJ, Rowe JE, Sear EM. Investigation of the impurities found in methamphetamine synthesised from pseudoephedrine by reduction with hydriodic acid and red phosphorus. *Forensic Sci Int*. 1995;76(2):97-114.
- 45- Remberg B, Stead AH. Drug characterization/impurity profiling, with special focus on methamphetamine: Recent work of the United Nations International Drug Control Programme. *Bull Narc*. 1999;LI(1-2):97-117.
- 46- Verweij AM. Impurities in illicit drug preparations: Amphetamine and methamphetamine. *Forensic Sci Rev*. 1989;1(1):1-11.
- 47- Lambrechts M, Klemetsrud T, Rasmussen KE, Storesund HJ. Analysis of Leuckart-specific impurities in amphetamine and methamphetamine. *J Chromatogr A*. 1984;284:499-502.
- 48- Lambrechts M, Rasmussen KE. Leuckart-specific impurities in amphetamine and methamphetamine seized in Norway. *Bull Narc*. 1984;36(1):47-57.
- 49- Tsujikawa K, Mikuma T, Kuwayama K, Miyaguchi H, Kanamori T, Iwata YT, et al. Profiling of seized methamphetamine putatively synthesized by reductive amination of 1-phenyl-2-propanone. *Forensic Toxicol*. 2012;30(1):70-5.
- 50- Kunalan V, Nic Daéid N, Kerr WJ, Buchanan HAS, Mc Pherson AR. Characterization of route specific impurities found in methamphetamine synthesized by the Leuckart and reductive amination methods. *Anal Chem*. 2009;81(17):7342-8.
- 51- Person EC, Meyer JA, Vyvyan JR. Structural determination of the principal byproduct of the lithium-ammonia reduction method of methamphetamine manufacture. *J Forensic Sci*. 2005;50(1):87-95.
- 52- Weisheit R. Making methamphetamine. *South Rural Sociol*. 2008;23(2):78-107.
- 53- Ko BJ, Suh S, Suh YJ, In MK, Kim SH. The impurity characteristics of methamphetamine synthesized by Emde and Nagai method. *Forensic Sci Int*. 2007;170(2-3):142-7.
- 54- Lee JS, Han EY, Lee SY, Kim EM, Park YH, Lim MA, et al. Analysis of the impurities in the methamphetamine synthesized by three different methods from ephedrine and pseudoephedrine. *Forensic Sci Int*. 2006;161(2-3):209-15.
- 55- Inoue H, Iwata YT, Kuwayama K. Characterization and profiling of methamphetamine seizures. *J Health Sci*. 2008;54(6):615-22.
- 28- Smith LM, Santos LS. Prenatal exposure: The effects of prenatal cocaine and methamphetamine exposure on the developing child. *Birth Defects Res C Embryo Today*. 2016;108(2):142-6.
- 29- McDonnell-Dowling K, Donlon M, Kelly JP. Methamphetamine exposure during pregnancy at pharmacological doses produces neurodevelopmental and behavioral effects in rat offspring. *Int J Dev Neurosci*. 2014;35:42-51.
- 30- Yamamoto BK, Zhu W. The effects of methamphetamine on the production of free radicals and oxidative stress. *J Pharmacol Exp Ther*. 1998;287(1):107-14.
- 31- Bowyer JF, Robinson B, Ali S, Schmued LC. Neurotoxic-related changes in tyrosine hydroxylase, microglia, myelin, and the blood-brain barrier in the caudate-putamen from acute methamphetamine exposure. *Synapse*. 2008;62(3):193-204.
- 32- Padgett CL, Lalive AL, Tan KR, Terunuma M, Munoz MB, Pangalos MN, et al. Methamphetamine-evoked depression of GABA(B) receptor signaling in GABA neurons of the VTA. *Neuron*. 2012;73(5):978-89.
- 33- Davidson C, Gow AJ, Lee TH, Ellinwood EH. Methamphetamine neurotoxicity: Necrotic and apoptotic mechanisms and relevance to human abuse and treatment. *Brain Res Brain Res Rev*. 2001;36(1):1-22.
- 34- Riezzo I, Fiore C, De Carlo D, Karch SB, Neri M, Turillazi TE, et al. The role of oxidative stress in methamphetamine and MDMA-induced toxicity. *Mini Rev Org Chem*. 2013;10(4):349-59.
- 35- Cisneros IE, Ghorpade A. HIV-1, methamphetamine and astrocyte glutamate regulation: Combined excitotoxic implications for neuro-AIDS. *Curr HIV Res*. 2012;10(5):392-406.
- 36- Amani N, Soodi M, Daraei B, Dashti A. Chlorpyrifos toxicity in mouse cultured cerebellar granule neurons at different stages of development: Additive effect on glutamate-induced excitotoxicity. *Cell J*. 2016;18(3):464-72.
- 37- Thomas DM, Kuhn DM. MK-801 and dextromethorphan block microglial activation and protect against methamphetamine-induced neurotoxicity. *Brain Res*. 2005;1050(1-2):190-8.
- 38- Tata DA, Yamamoto BK. Chronic stress enhances methamphetamine-induced extracellular glutamate and excitotoxicity in the rat striatum. *Synapse*. 2008;62(5):325-36.
- 39- Martins T, Burgoyne T, Kenny BA, Hudson N, Futter CE, Ambrósio AF, et al. Methamphetamine-induced nitric oxide promotes vesicular transport in blood-brain barrier endothelial cells. *Neuropharmacology*. 2013;65:74-82.
- 40- Sheng P, Cerruti C, Ali S, Cadet JL. Nitric oxide is a mediator of methamphetamine (METH)-induced neurotoxicity, in vitro evidence from primary cultures of mesencephalic cells. *Ann N Y Acad Sci*. 1996;801:174-86.
- 41- Tata DA, Yamamoto BK. Interactions between methamphetamine and environmental stress: Role of oxidative stress, glutamate and mitochondrial