فصلنامه علمی ـ پژوهشی روانشناسی دانشگاه تبریز
سال پنجم شماره ۱۹ پاییز ۱۳۸۹

بررسی مقایسه‌ای تزریق درون صفاقی اکستازی، کریستال، شیشه و هروئین بر یادگیری اجتنابی منفعل در موش صحرایی نر

دکتر حمیرا حاتمی - استادیار گروه زیست‌شناسی جانوری دانشگاه تبریز
دکتر شیرین ببری - دانشیار گروه فیزیولوژی دانشگاه علوم پزشکی تبریز
پریزاد قره‌باغی - کارشناس زیست‌شناسی

چکیده

در چند سال اخیر مصرف مواد محرک روان‌گردان در ایران رشد چشمگیری را نشان می‌دهد. از مواد مخدری که توسط جوانان ایرانی مورد استفاده قرار می‌گیرد می‌توان به اکستازی، کریستال، شیشه و هروئین اشاره نمود. مشخص شده که این ترکیبات سبب تخریب پایانه‌های عصبی دوپامینرژیک و سروتونرژیک در مغز شده و با تهی کردن مغز از این انتقال دهنده‌های عصبی، سبب اختلال در برخی فعالیت‌های حافظه و یادگیری می‌گردد. هدف پژوهش حاضر، بررسی مقایسه‌ای تزریق درون صفاقی اکستازی، کریستال، شیشه و هروئین بر حافظه و یادگیری اجتنابی غیرفعال در موش صحرایی رت است تا مشخص شود کدام یک از این ترکیبات بیشترین اثر تخریبی را روی حافظه دارد. در این تحقیق از ۱۰۵ سر موش صحرائی نر استفاده شد. تست حافظه‌ی اجتنابی

غیرفعال در جانوران در دستگاه شاتل باکس[1] صورت گرفت. برای تحلیل داده‌های پژوهش از تحلیل واریانس یک‌متغیره (ANOVA) استفاده شد و در مواردی که اختلاف معنی‌دار وجود داشت از آزمون توکی[2] برای روشن شدن اختلاف بین گروه‌ها استفاده گردید. نتایج تحقیق حاضر نشان داد که تزریق درون صفاقی هر چهار ماده ذکر شده (با سه دوز ۱۵، ۱۰، ۵ میلی‌گرم/گیلوگرم) به طور معنی‌داری زمان تأخیر در ورود به اتاق تاریک را کاهش می‌دهد. بنابراین هر چهار ماده مخدر ذکر شده به طور معنی‌داری سبب تخریب حافظه و یادگیری می‌شوند و از بین این مواد، کریستال در هر سه دوز بیشترین اثر تخریبی را روی حافظه دارد.

واژگان کلیدی: یادگیری اجتنابی منفعل، اکستازی، کریستال، شیشه، هروئین.

اعتیاد و سوء مصرف مواد مشکل بزرگ بسیاری از جوامع بشری است. این بیماری هزینه‌ی بسیار سنگینی را بر فرد، خانواده و دولت تحمیل می‌کند. کشور ما به دلیل داشتن جمعیت جوان، مشکلات عمده‌ای در زمینه‌ی اعتیاد دارد. در چند سال اخیر مصرف مواد محرک روان‌گردان در ایران رشد چشمگیری را نشان می‌دهد. مصرف مواد مخدر و روان‌گردان علاوه بر کاهش عملکرد شغلی و تحصیلی بزرگ‌ترین تهدید در مقابل رشد و توسعه‌ی اجتماعی، اقتصادی و شکوفایی استعدادها در قشر جوان کشور است. از مواد مخدری که در بازار قاچاق ایران عرضه می‌شود می‌توان به قرص‌های اکستازی، کریستال، شیشه و هروئین اشاره نمود. اکستازی یا ۳ و ۴- متیلن دی اکسی مت آمفتامین[3] به طور عمده در میهمانی‌های شبانه مصرف می‌شود. این قرص‌ها با ایجاد دوره‌های شدید فراموشی امکان سوء استفاده‌های جنسی را بدون آن که قادر به

1- Shuttle Box
2- Tukey
3- methylene-dioxy-methamphetamine ،(MDMA)

یادآوری باشند ایجاد می‌نماید. اکستازی با تهی کردن وزیکول‌های حاوی سروتونین در پایانه‌های عصبی سروتونرژِیک مغز و جلوگیری از ساخت آن باعث می‌شود تا مغز تا حد زیادی از این انتقال‌دهنده‌ی مهم عصبی تهی گردد (ری و همکاران[۱]، ۲۰۰۶). کاهش سروتونین مغز نیز سبب اختلال در برخی فعالیت‌های حافظه و تمرکز می‌گردد (پروت و همکاران[۲]، ۲۰۰۱).

درگیری فیبرهای سروتونرژیک بخش قشری و زیرقشری در فعالیت‌های شناختی به اثبات رسیده است (آزمیتیا و سگال[۳]، ۱۹۷۸)، به طوری که گیرنده‌های سروتونینی در اکتساب و به یادآوری حافظه نقش مهمی دارند (بوهات و همکاران[۴]، ۲۰۰۳). کریستال یا کریستال مت[۵] جزء گروه آمفتامین‌ها است. اعتیاد به کریستال یک مشکل جدی در استان‌های شرقی کشور است. مشخص شده کریستال سبب کاهش حافظه، گیجی و فراموشی می‌گردد. مصرف بلندمدت کریستال سبب تخریب پایانه‌های عصبی دوپامینرژیک و سروتونرژیک در مغز می‌گردد (جان ایچی و همکاران[۶]، ۲۰۰۶). ترکیب اصلی شیشه، مت آمفتامین[۷] و هروئین است.

شیشه سبب تخلیه‌ی پایانه‌های دوپامینی در اجسام مخطط مغز می‌گردد (ویلسون و همکاران[۸]، ۱۹۹۶). از طرفی دوزهای بالای شیشه سبب تخلیه پایانه‌های سروتونینی نیز می‌شود (ری کارت و همکاران[۹]، ۱۹۸۰). با کاهش دوپامین مصرف‌کنندگان شیشه دچار اختلالات شناختی و حرکتی می‌گردند (چنج و همکاران[۱۰]، ۲۰۰۲). به دلیل آتروفی هیپوکامپ توسط مت آمفتامین موجود در شیشه، مهارت‌های حافظه‌ای وابسته به هیپوکامپ شدیدا تحت تأثیر قرار می‌گیرد (ارنست و همکاران[۱۱]، ۲۰۰۰).

1- Reay
2- Parrot
3- Azmitia & Segal
4- Buhot
5- Crystal meth
6- Jun-ichi
7- Methamphetamine (METH)
8- Wilson and et al.
9- Ricaurte and et al.
10- Chang
11- Ernst

هروئین از مرفین مشتق می‌شود ولی با این حال دو تا سه برابر قوی‌تر از مرفین بوده و اثرات تحریکی آن نیز بیشتر است (لانگستون۱۹۸۶[1]؛ اشلی[2]، ۱۹۷۲).

گلوبوس پالیدوس[3] از عقده‌های قاعده‌ای مغز بوده و نقش هماهنگ‌کننده برای اجرای حرکات ارادی، غیر ارادی و عملکردهای شناختی ایفاء می‌کند (لپلن و همکاران[4]، ۱۹۸۹). هروئین با ایجاد تخریب در گلوبوس پالیدوس، عملکردهای ذکر شده از جمله فعالیت‌های شناختی را متأثر می‌نماید (لپلن و همکاران، ۱۹۸۹؛ دوبویس[5] و همکاران، ۱۹۹۵). تخریب هیپوکامپ توسط هروئین سبب آسیب رسیدن به حافظه اخیر[6] می‌شود (اسکوویلی و میلنر[7] ۱۹۵۷). به دلیل تأثیر مواد مخدر ذکر شده روی ترانسمیترهای مغزی و تغییر در عملکردهای شناختی، هر نوع اختلال ایجاد شده در حافظه و یادگیری می‌تواند ارتباط مستقیمی با افت تحصیلی دانش‌آموزان و دانشجویان داشته باشد. استفاده از حیوانات در مدل‌های حیوانی اعتیاد، سابقه‌ای طولانی دارد. در تحقیقات مربوط به ترکیبات اعتیادآور، ترجیحاً بایستی روی مدل‌های حیوانی کار شود و این به دلیل جنبه اعتیادآوری این ترکیبات روی افراد انسانی است. از طرفی مسیرهای عصبی مربوط به پاداش[8] و حتی یک سری از ژن‌های درگیر در اعتیاد در انسان و موش‌ها مشابه می‌باشند. بنابر این جوندگان گزینه‌های مناسبی برای انجام تحقیقات نوروبیولوژی اعتیاد هستند چرا که به دانشمندان اجازه می‌دهند تا آن دسته از آزمایشات را که قادر نیستند در افراد انسانی پیاده کنند، در این حیوانات به انجام برسانند (شیپنبرگ و کوب[9] ۲۰۰۲).

به هر حال یکی از شیوه‌های مهم پیشگیری از اعتیاد آگاه کردن افراد جامعه از مضرات این مواد است. لذا پژوهش و مطالعات بنیادی در این زمینه بیش از پیش ضروری

1- Langston
2- Ashley
3- Globus pallidus
4- Laplane
5- Dubois
6- recent memory
7- Scovile & Milner
8- reward
9- Shippenberg and Koob

به نظر می‌رسد. بیشتر تحقیقات مربوط به اعتیاد در ایران روی مواد مخدر سنتی همچون مرفین و هـروئین متمرکز می‌باشد و تاکنون در ایـران تحقیقی به صورت مقایسه‌ای در زمینه‌ی تأثیر مواد روان‌گردان صنعتی (اکستازی، کریـستال، شیشه) و مواد مـخدر سـنتی (هروئین) روی حافظه و یادگیری صورت نـگرفته است، لذا در این مـطالعه اثر ۳ ماده‌ی روان‌گردان صـنعتی با هـروئین سنتی (با سه دوز ۵،۱۰،۱۵ میلی‌گرم/ گیلوگرم)، روی یادگیری اجتنابی منفعل[1] در موش‌های صحرایی نر مورد بررسی قرار گرفت.

روش تحقیق

طرح پژوهش: تحقیق حاضر از نوع تحقیقات تجربی است.

حیوانات: حیوانات مورد استفاده در این پژوهش، موش‌های سفید صحرائی نر بالغ نژاد ویستار[2] با متوسط وزنی (۳۰۰-۲۰۰ گرم) در شرایط ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی و دمای ۲±۲۲ درجه سانتی‌گراد نگه‌داری شدند و آب و غذا به مقدار کافی در اختیار آنها قرار گرفت.

دوز مواد و روش تزریق: ۴ ماده مخدر (اکستازی، کریستال، شیشه و هروئین) با سه دوز ۵، ۱۰، ۱۵ میلی‌گرم/ کیلوگرم مورد استفاده قرار گرفتند. دوز ۵ میلی‌گرم/ کـیلوگرم دوزی است که به طور معمول توسط افراد انسانی معتاد به آمفتامین‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرد. دوزهای ۱۰ و ۱۵ میلی‌گرم/ کیلوگرم، اثرات رفتاری و نوروشیمیایی بیشتری را روی مغز اعمال می‌کنند. از طرفی دوزهای بالاتر از ۱۵ میلی‌گرم/ کیلوگرم، اثرات بسیار مخربی روی مغز دارند (پو و همکاران[3] ۲۰۰۶). روش تزریق به صورت درون صفاقی[4] بود. در این روش دارو با استفاده از سرنگ انسولینی و با زاویه ۴۵ درجه از کشاله‌ی ران بـه جانور تزریق شده و پس از جذب به داخل گردش خون پرده صفاقی

1- passive avoidance learning
2- Wistar
3- Pu
4- intraperitoneal (i.p.)

در نهایت وارد گردش خون عمومی می‌شود. هر ۴ ماده‌ی ذکر شده پس از ورود به خون، به دلیل حلالیت بالا از سد خونی- مغزی رد شده و وارد مغز می‌گردند.

گروه های مورد آزمایش

به منظور بررسی اثر تزریق قبل از آموزش مواد مخدر ذکر شده، ۳۵ موش صحرائی نر بالغ به ۵ گروه ۷ تایی تقسیم شدند.

۱ـ گروه کنترل: بعد از آموزش، سرم فیزیولوژی به میزان 1 ml/kg به صورت درون صفاقی دریافت نموده و ۲۴ ساعت پس از آموزش تست گردیدند.

۲ـ گروه اکستازی: بلافاصله پس از آموزش سه دوز از اکستازی (۵،۱۰،۱۵ mg/kg) به صورت درون صفاقی دریافت نموده و ۲۴ ساعت پس از آموزش تست گردیدند.

۳ـ گروه کریستال: بلافاصله پس از آموزش سه دوز از کریستال (۵،۱۰،۱۵ mg/kg) به صورت درون صفاقی دریافت نموده و ۲۴ ساعت پس از آموزش تست گردیدند.

۴ـ گروه شیشه و ۵- گروه هروئین مشابه دو گروه قبلی، بلافاصله پس از آموزش سه دوز از مواد ذکر شده را دریافت نموده و ۲۴ ساعت پس از آموزش تست گردیدند.

نحوه‌ی آموزش و تست حافظه اجتنابی غیرفعال در جانوران

آزمایش رفتاری در دستگاه شاتل باکس[1] انجام گرفت. این دستگاه یک جعبه پلکسی گلاس دو قسمتی است که یک بخش آن روشن و یک بخش آن تاریک است. ابعاد دو قسمت با هم برابر است (۳۰ سانتی‌متر×۲۰سانتی‌متر×۲۰سانتی‌متر) و با یک درب گیوتینی (۸ سانتی‌متر×۸ سانتی‌متر) به هم راه دارند. کف هر دو اتاق با میله‌های استیل ضدزنگ پوشیده است ضخامت هر میله ۲ میلی‌متر است و هر دو میله با فاصله‌ی ۱ سانتی‌متر از یکدیگر قرار دارند. دو روز قبل از آزمایش حیوانات با شرایط آزمایشگاه آشنا

1- Shuttle Box

می‌شدند تا استرس آنها در زمان آزمایش به حداقل برسد. به منظور سازش یا عادت حیوان در قسمت روشن درب گیوتینی باز و بلافاصله بعد از ورود پاهای عقبی حیوان به قسمت تاریک، درب بسته می‌شد، بعد از ۳۰ ثانیه درب گیوتینی مجدداً باز و زمان خروج موش محاسبه می‌شد. حداکثر زمان برای خروج از اتاق تاریک ۳۰ ثانیه است اگر در این مدت از اتاق خارج نشد درب گیوتینی بسته می‌شد و موش از اتاق تاریک خارج گشته و به قفس باز گردانده می‌شد. ۳۰ دقیقه بعد از سازش طی مرحله‌ی آموزش یا اکتساب بعد از اینکه حیوان ۱۰ ثانیه را در قسمت روشن سپری کرد درب گیوتینی باز می‌شد (مدت زمانی که طول می‌کشد تا حیوان وارد قسمت تاریک شود[1]، قبل از آموزش، ثبت می‌شد)، پس از ورود حیوان به اتاق تاریک درب بسته می‌شد و بلافاصله شوک الکتریکی (با فرکانس ۵۰ هرتز، شدت ۱ میلی آمپر و مدت ۵ ثانیه) به کف دست و پاهای حیوان داده می‌شد. ۵ ثانیه پس از شوک درب گیوتینی باز شده و زمان خروج موش محاسبه می‌گردید. پس از خروج حیوان ۱۲۰ ثانیه به او اجازه داده می‌شد تا در قسمت روشن باقی بماند، عدم ورود حیوان به ناحیه‌ی تاریک به مدت ۱۲۰ ثانیه به عنوان یادگیری (اکتساب) موفق در نظر گرفته می‌شد. در صورت ورود مجدد حیوان به ناحیه تاریک، برای بار دوم شوک اعمال می‌گشت و مجدداً ۱۲۰ ثانیه زمان به حیوان داده می‌شد تا از یادگیری او اطمینان حاصل شود. حیواناتی که بیش از دو بار شوک دریافت کردند مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار نگرفتند. به منظور آزمون به خاطرآوری، ۲۴ ساعت پس از آموزش حیوان در قسمت روشن قرار داده شد. پس از ۱۰ ثانیه درب گیوتینی باز شد و مدت زمانی که طول می‌کشد تا حیوان وارد قسمت تاریک شود (STL بعد از آموزش) به مدت ۶۰۰ ثانیه ثبت شد. موشی که در مدت ۶۰۰ ثانیه وارد بخش تاریک نمی‌شد زمان تأخیر معادل ۶۰۰ ثانیه داشت (عیدی[2] و همکاران). در شکل ۱، تصویر رت نر در اتاق روشن دستگاه شاتل باکس نشان داده شده است. در این تصویر، درب گیوتینی حد واسط اتاق تاریک و اتاق روشن باز می‌باشد.

1- Step-Through Latency (STL) 2- Eidi

شکل (۱) تصویر رت نر در قسمت روشن دستگاه شاتل باکس (درب گیوتینی حدفاصل اتاق روشن و تاریک و نیز پیچ‌های کنترل مربوط به تنظیم شدت جریان و مدت زمان ارائه شوک در تصویر مشخص است)

تجزیه و تحلیل آماری

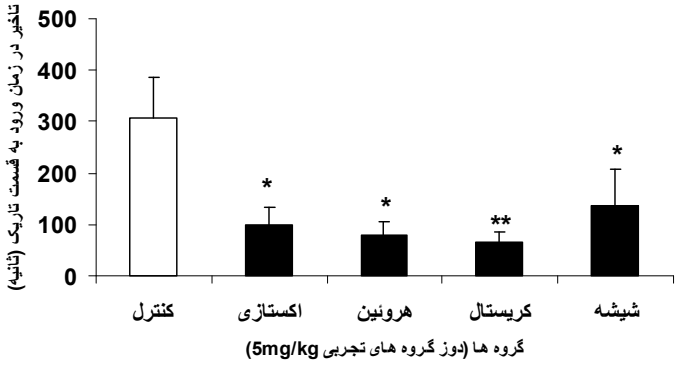
بررسی آماری نتایج به دست آمده با استفاده از برنامه‌ی آماری این استد[۱] صورت گرفت. مقایسه‌ی گروه‌های آزمایشی مختلف با هم توسط روش آماری تحلیل واریانس یک‌طرفه[۲] انجام شد و در مواردی که اختلاف معنی‌دار وجود داشت از آزمون توکی[۳] برای روشن شدن اختلاف بین گروه‌ها استفاده گردید. $p<۰/۰۵$ به عنوان معیار معنی‌دار بودن اختلاف در نظر گرفته شده است. رسم نمودارها با استفاده از برنامه‌ی اکسل[۴] انجام شد.

یافته‌ها

اثر تزریق درون صفاقی اکستازی، هروئین، شیشه و کریستال با دوز ۵ میلی‌گرم/ کیلوگرم یادگیری اجتنابی منفعل در موش صحرایی رت: با توجه به نمودار ۱، ارائه دوز ۵ میلی‌گرم/

1- inState
2- one-way ANOVA
3- Tukey
4- excel

کیلوگرم از اکستازی، هـروئین، شیشه و کریستال، در هر چـهار مورد سبب کاهش معنی‌دار در زمان تأخیر ورود به اتاق تاریـک (STL) شده است. به طوری که بین گروه‌های دریافت‌کننده‌ی اکستازی، هروئین و شیشه در مقایسه با گروه کنترل کاهش معنی‌دار در زمان تأخیر ورود به اتاق تاریک وجود دارد (p<۰/۰۵). همچنین بین گروه کنترل و گروه دریافت‌کننده کریستال، اختلاف معنی‌دار در حد p<۰/۰۱ وجود دارد. نتایج تحلیل واریانس مربوط به نمودار ۱ به صورت جدول آورده شده است.



نمودار(۱) تأثیر تزریق درون صفاقی دوز ۵ میلی‌گرم/کیلوگرم از اکستازی، هروئین، کریستال و شیشه بر تأخیر در ورود به قسمت تاریک دستگاه شاتل باکس در یادگیری و حافظه‌ی اجتنابی غیرفعال نشان داده شده است. نتایج به صورت میانگین ± خطای معیار میانگین ارائه شده است. تعداد نمونه‌ها در هر گروه ۷ و علامت × نشان‌دهنده‌ی اختلاف معنی‌دار در سطح p<۰/۰۵ بین گروه کنترل و گروهای دریافت‌کننده‌ی اکستازی، هروئین، و شیشه است. علامت ×× نشان‌دهنده‌ی اختلاف معنی‌دار در سطح p<۰/۰۵ بین گروه کنترل و گروه دریافت کریستال است.

جدول ۱ الف- نتایج تحلیل واریانس یک متغیره و آزمون توکی برای زمان تأخیر ورود به اتاق تاریک (STL) در پنج گروه کنترل، اکستازی، هروئین، کریستال و شیشه با دوز 5 mg/kg ؛ ب- میانگین و انحراف معیار برای زمان تأخیر ورود به اتاق تاریک (STL) در پنج گروه کنترل، اکستازی، هروئین، کریستال و شیشه با همان دوز.

(جدول الف)

منابع واریانس	درجه آزادی	مجموع مجذورات	میانگین مجذورات
بین گروه ها	۴	۲۵۴۲۹۱	۶۳۵۷۳
درون گروه ها	۳۰	۳۹۱۳۵۶	۱۳۰۴۵
کل	۳۴	۶۴۵۶۴۸	

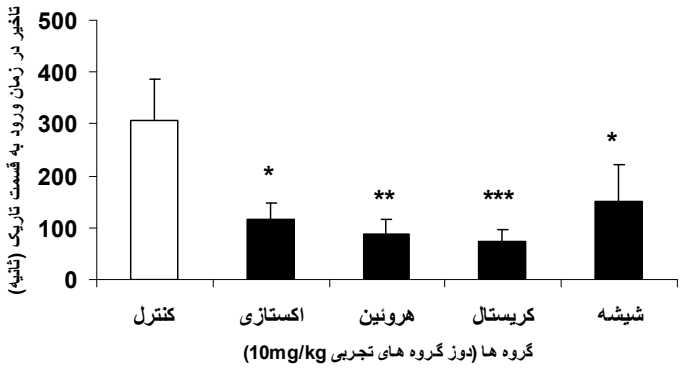
F=۴،۸۷۳

(جدول ب)

گروه‌ها	میانگین	انحراف معیار
کنترل	۳۰۷،۴۳	۷۸،۱۶۶
اکستازی	۱۱۶،۴۳	۳۲،۳۱۳
هروئین	۸۷،۷۱۴	۲۸،۳۲۵
کریستال	۷۴،۴۲۹	۲۱،۶۱۰
شیشه	۱۱۳،۴۳	۲۹،۹۱۰

اثر تزریق درون صفاقی اکستازی، هروئین، شیشه و کریستال با دوز ۱۰ میلی‌گرم/ کیلوگرم برحافظه و یادگیری اجتنابی غیرفعال در موش صحرایی رت: مطابق نمودار ۲، دوز ۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم از هر چهار ماده ذکر شده سبب کاهش معنی‌دار در زمان تأخیر ورود به اتاق تاریک دستگاه شاتل باکس (تأخیر به خاطرآوری در تست حافظه) شده است. تحلیل واریانس یک‌طرفه نشان داد که بین گروه کنترل و گروه‌های اکستازی و شیشه اختلاف معنی‌دار وجود دارد ($p<۰/۰۵$). از طرفی بین گروه کنترل و گروه هروئین اختلاف معنی‌دار در سطح $p<۰/۰۱$، بوده و بین گروه کنترل و گروه کریستال

نیز اختلاف در سطح p<۰/۰۰۱ می‌باشد. نتایج تحلیل واریانس مربوط به نمودار ۲ به صورت جدول آورده شده است.



نمودار ۲: تأثیر تزریق درون صفاقی دوز ۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم از اکستازی، هروئین، کریستال و شیشه بر تأخیر در ورود به قسمت تاریک دستگاه شاتل باکس در یادگیری و حافظه‌ی اجتنابی غیرفعال نشان داده شده است. نتایج به صورت میانگین ± خطای معیار میانگین ارائه شده است. تعداد نمونه‌ها در هر گروه ۷ و علامت × نشان‌دهنده‌ی اختلاف معنی‌دار در سطح p<۰/۰۵ بین گروه کنترل و گروهای دریافت‌کننده‌ی اکستازی و شیشه است. علامت ×× نشان‌دهنده‌ی اختلاف معنی‌دار در سطح p<۰/۰۱ بین گروه کنترل و گروه دریافت هروئین و ××× نشان‌دهنده‌ی اختلاف معنی‌دار در سطح p<۰/۰۰۱ بین گروه کنترل و گروه دریافت‌کننده‌ی کریستال است.

جدول۲ الف- نتایج تحلیل واریانس یک‌متغیره و آزمون توکی برای زمان تأخیر ورود به اتاق تاریک (STL) در پنج گروه کنترل، اکستازی، هروئین، کریستال و شیشه با دوز ۱۰ میلی‌گرم/ کیلوگرم.

ب- میانگین و انحراف معیار برای زمان تأخیر ورود به اتاق تاریک (STL) در پنج گروه کنترل، اکستازی، هروئین، کریستال و شیشه با همان دوز.

(جدول الف)

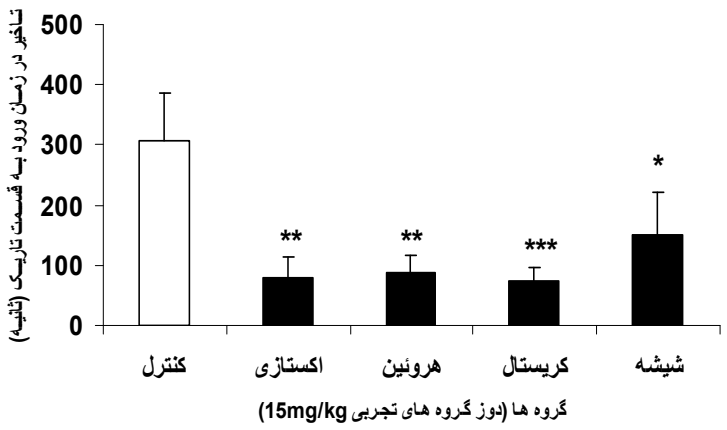
منابع واریانس	درجه آزادی	مجموع مجذورات	میانگین مجذورات
بین گروه ها	۴	۲۷۴۵۹۷	۶۸۶۴۹
درون گروه ها	۳۰	۳۹۳۶۳۱	۱۳۱۲۱
کل	۳۴	۶۶۸۲۲۸	

F=۵،۲۳۲

(جدول ب)

گروه‌ها	میانگین	انحراف معیار
کنترل	۳۰۹،۱۴	۷۹،۱۵۷
اکستازی	۱۱۸،۲۹	۳۲،۸۲۳
هروئین	۸۵	۲۸،۳۷۲
کریستال	۵۹،۸۵۷	۱۷،۸۰۹
شیشه	۱۱۲،۷۱	۳۰،۱۱۵

اثر تزریق درون صفاقی اکستازی، هروئین، شیشه و کریستال با دوز ۱۵ میلی‌گرم/ کیلوگرم بر حافظه و یادگیری اجتنابی غیرفعال در موش صحرایی رت: با توجه به نمودار ۳ ارائه دوز ۱۵ میلی‌گرم/ کیلوگرم از اکستازی، هروئین، شیشه و کریستال، در هر چهار مورد سبب کاهش معنی‌دار در زمان تأخیر ورود به اتاق تاریک شده است. همان طور که مشاهده می‌شود بین گروه کنترل و گروه‌های دریافت‌کننده‌ی اکستازی و هروئین اختلاف معنی‌دار در سطح p<۰/۰۱ وجود دارد. اختلاف بین گروه کنترل و گروه کریستال، در سطح p<۰/۰۰۱ بوده و بین گروه کنترل و گروه شیشه، اختلاف معنی‌دار در سطح p<۰/۰۵ وجود دارد. نتایج تحلیل واریانس مربوط به نمودار ۳ به صورت جدول آورده شده است.



نمودار ۳: تأثیر تزریق درون صفاقی دوز ۱۵ میلی‌گرم/کیلوگرم از اکستازی، هروئین، کریستال و شیشه بر تأخیر در ورود به قسمت تاریک دستگاه شاتل باکس در یادگیری و حافظه‌ی اجتنابی غیرفعال نشان داده شده است. نتایج به صورت میانگین ± خطای معیار میانگین ارائه شده است. تعداد نمونه‌ها در هر گروه ۷ و علامت × نشان‌دهنده‌ی اختلاف معنی‌دار در سطح p<۰/۰۵ بین گروه کنترل و گروه دریافت‌کننده‌ی شیشه است. علامت ×× نشان‌دهنده‌ی اختلاف معنی‌دار در سطح p<۰/۰۱ بین گروه کنترل و گروه دریافت هروئین و اکستازی است. ××× نشان‌دهنده‌ی اختلاف معنی‌دار در سطح p<۰/۰۰۱ بین گروه کنترل و گروه دریافت‌کننده‌ی کریستال است.

جدول۳ الف- نتایج تحلیل واریانس یک متغیره و آزمون توکی برای زمان تأخیر ورود به اتاق تاریک (STL) در پنج گروه کنترل، اکستازی، هروئین، کریستال و شیشه با دوز 15 mg/kg. ب- میانگین و انحراف معیار برای زمان تأخیر ورود به اتاق تاریک (STL) در پنج گروه کنترل، اکستازی، هروئین، کریستال و شیشه با همان دوز.

(جدول الف)

منابع واریانس	درجه آزادی	مجموع مجذورات	میانگین مجذورات
بین گروه‌ها	۴	۲۹۴۷۱۷	۷۳۶۷۹
درون گروه‌ها	۳۰	۳۶۲۸۴۷	۱۲۰۹۵
کل	۳۴	۶۵۷۵۶۵	

F=۶،۰۹۲

(جدول ب)

گروه‌ها	میانگین	انحراف معیار
کنترل	۳۰۹،۱۲	۷۹،۱۵۵
اکستازی	۷۴،۲۸۶	۲۲،۸۹۸
هروئین	۸۸،۵۷۱	۲۶،۰۶۹
کریستال	۶۰،۷۱۴	۱۸،۱۳۱
شیشه	۱۱۰،۰۰	۲۸،۹۹۶

بحث و نتیجه‌گیری

نتایج حاصل از این تحقیق نشان می‌دهد که اکستازی، کریستال، شیشه و هروئین در هر سه دوز (۵،۱۰،۱۵ میلی‌گرم/ گیلوگرم) به طور معنی‌داری زمان تأخیر در ورود به اتاق تاریک را کاهش می‌دهند. این نتایج پیشنهادکننده اثر تخریبی این مواد روی حافظه و یادگیری است. از طرفی در هر چهار ماده مخدر و با هر سه دوز، بیشترین اثر تخریبی توسط کریستال به چشم می‌خورد. در مطالعات قبلی نیز کاهش حافظه توسط اکستازی گزارش شده است (ری و همکاران[1]، ۲۰۰۶؛ مونت گمری و همکاران[2]، ۲۰۰۵).

1- Reay
2- Montgomery

گـزارشات قـبلی بیانـگر این است که اکستازی سبب تـخلیه پایانـه‌های دوپامینی و سروتونینی در مغز می‌گردد (وگنر[۱] و همکاران، ۱۹۸۰). از طرفی مشخص شده اکستازی علاوه بر کاهش تولید نوروترانسمیتر گلوتامات، سبب کاهش تعداد گیرنده‌های گلوتاماتی نیز می‌گردد (استفانس و یاماموتو[۲]، ۱۹۹؛ ایش و همکاران[۳]، ۱۹۹۶).

گلوتامات به عنوان یک نوروترانسمیتر تحریکی در مغز نقش مهمی در شکل‌پذیری سیناپسی و حافظه دارد (بلیس و کالینگریج[۴]، ۱۹۹۳). غیرفعال شدن گیرنده‌های گلوتاماتی در مغز با گستره‌ای از اختلالات شناختی و اختلالات حافظه همراه است (ونگ و همکاران[۵]، ۲۰۰۶). ترکیب اصلی شیشه و کریستال، مت‌آمفتامین می‌باشد. مشخص شده تزریق مزمن و حاد مت آمفتامین با دوز ۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم سبب نقصان‌های شناختی بلندمدت می‌گردد (نردهل[۶] و همکاران، ۲۰۰۳). یافته‌های پژوهش حاضر نیز با این گزارش همسو می‌باشد. مکانیسم اثر مت‌آمفتامین نیزتخلیه پایانه‌های دوپامینرژیک و سروتونرژیک در مغز می‌باشد (ورونیکا و همکاران[۷]، ۲۰۰۲). همچنین مطالعات تصویربرداری از مغز افراد مصرف‌کننده‌ی شیشه و کریستال نشان داده که حاملین نوروترانسمیتر دوپامین در مغز این افراد به نحوه‌ی چشمگیری کاهش یافته و سبب ایجاد اختلالات شناختی و حرکتی گردیده است (چنج و همکاران[۸]، ۲۰۰۲). کاهـش حافظه فضایی[۹] و غـیرفضایی در اثر مصرف کریستال و شیشه گـزارش شده است (اسکرودر[۱۰] و همکاران، ۲۰۰۳). همچنین در تحقیقی دیگر، کوچک شدن هیپوکامپ مغز و مرگ سلولی نورون‌ها توسط کریستال و شیشه گزارش گردیده است (کادت و همکاران[۱۱]، ۲۰۰۳). مطالعات انجام شده روی هروئین نیز نشان می‌دهد که معتادین هروئین در تصمیم‌گیری دچار مشکل هستند (جاسمین و همکاران[۱۲]، ۲۰۰۷). در واقع

1- Wagner
2- Stephans & Yamamoto
3- Eisch
4- Bliss & Collingridge
5- Wang
6- Nordahl
7- Veronica
8- Chang
9- spatial memory
10- Schroder
11- Cadet
12- Jasmin

هروئین بـه طور معنی‌داری سبب اختلال در حل مسائل شـده و میزان اشتباهات فرد را در مهارت‌های اجرایی افزایش می‌دهد (لی و پائو[1]، ۲۰۰۲). مطالعات تصویربرداری از مغز افراد معتاد به هروئین، نشان‌گر کاهش فعالیت نرون‌ها در قشر جلوی پیشانی است (یوان و همکاران[2]، ۲۰۰۹). در مطالعات دیگری کاهش تراکم ماده خاکستری مغز در قشرهای گیجگاهی، سینگولا[3] و قشر جلوی پیشانی در افراد معتاد به هروئین گزارش شده است و این کاهش تراکم با کاهش حافظه‌ی معانی[4] همراه بوده است (زوو و همکاران[5]، ۲۰۰۹). در مطالعه‌ی حاضر، هروئین با هرسه دوز سبب کاهش حافظه گردید. در سطح سلولی، مشخص شده هروئین با ایجاد تغییر در موقعیت سلولی پروتئین کیناز C[6] هیپوکامپ از سیتوپلاسم به سمت غشاء سلولی، سبب اختلال در فرایند حافظه و یادگیری می‌شود (هالیت و همکاران[7]؛ ۲۰۰۳). در واقع پروتئین کیناز C[8]، به میزان بالایی در هیپوکامپ مغز بیان شده و در تقویت بلندمدت سیناپس‌ها و حافظه و یادگیری نقش اساسی دارد (چن و همکاران[9]، ۱۹۹۹؛ وندر و همکاران[10]، ۱۹۹۷).

به طور خلاصه، این چهار ماده مخدر علاوه بر اعمال یک سری اثرات اختصاصی و ویژه خود روی مغز، دارای دو اثر عمومی هستند که عبارتند از: تخلیه پایانه‌های دوپامینرژیک و سروتونرژیک در مغز. از طرفی سیستم‌های دوپامینرژیک و سروتونرژیک عصب‌دهی بخش‌های قشری و زیر قشری مغز را بر عهده داشته و در فعالیت‌های شناختی و حافظه نقش مهمی را ایفاء می‌نمایند. لذا هر نوع اختلال در عملکرد این سیستم‌ها و گیرنده‌های آنها با کاهش حافظه و فعالیت‌های شناختی دنبال می‌گردد (دیاس و همکاران[11]، ۱۹۹۶؛ بوهات و همکاران[12]، ۲۰۰۳). بنابراین مطالعه حاضر با تأیید یافته‌های

1- Lee & Pau
2- Yuan
3- Cingulate
4- Semantic memory
5- Zhu
6- Protein Kinase C (PKC)
7- Protein Kinase C (PKC)
8- Halit
9- Chen
10- Vander
11- Dias
12- Buhot

قبلی بیانـگر اثر تخریبی اکستازی، هـروئین، شیشه و به ویژه کریستال روی حافظه و یادگیری است.

تاریخ دریافت نسخه‌ی اولیه‌ی مقاله: ۸۸/۹/۲۱
تاریخ دریافت نسخه‌ی نهایی مقاله: ۸۹/۱/۷
تاریخ پذیرش مقاله: ۸۹/۴/۲

References

منابع

Ashley, R,. (1972). Heroin**:** *The Myths and the Facts*, St. Martin's Press, New York.

Azmitia, E.C., Segal, M. (1978). An Autoradiographic Analysis of the Differential Ascending Projections of the Dorsal Andmedian Raphe Nuclei in the Rat, J Comp Neurol. 179, 641-67.

Bliss, T.V., Collingridge, G.L. (1993). Asynaptic Model of Memory: Long-Term Potentiation in the Hippocampus, *Nature*. 361, 31-39.

Buhot, M.C., Wolff, M., Benhassine, N., Costet, P., Hen, R., Segu, L. (2003). Spatial Learning in the 5-HT1B Receptor Knockout Mouse: Selective Facilitation/impairment Depending on the Cognitive Demand. *Learn Mem*, 10, 466-77.

Cadet, J.L., Jayanthi, S., Deng, X., (2003). Speed Kills: Cellular and Molecular Bases of Methamphetamine-induced Nerve Terminal Degeneration and Neuronal Apoptosis, FASEB J. 17, 1775-1788.

Chang, L., Ernst, T., Speck, O., Patel, H., DeSilva, M., Leonido-Yee, M. (2002). Perfusion MRI and Computerized Cognitive Test Abnormalities in Abstinent Methamphetamine Users, Psychiatry Res. 114, 65-79.

Chen, H.H., Ma, T., H.O, I.K, (1999). Protein Kinase C in Rat Brain Is Altered Effects of Prenatal Drug Exposure on the Expression and by Developmental Lead Exposure, *Neurochem*, Res., 24, 415-421.

Dias, R., Robbins, T.W., Roberts, A.C. (1996). Dissociation in Prefrontal Cortex of Affective and Attentional Shifts, Nature, 380, 69-72.

Dubois, B., Defontaines, B., Deweer, B., Malapani, C., Pillon, B. (1995). Cognitive and Behavioural Changes in Patients with Focal Lesions of the Basal Ganglia, Adv. Neurol. 65, 29-41.

Eidi, A., Eidi, M., Mahmoodi, G., Oryan, S. (2006). Effect of Vitamin E on Memory Retention in Rats: Possible Involvement of Cholinergic System, Eur Neuropsychopharmacol, 16, 101- 106.

Eisch, A.J., O'Dell, S.J., Marshall, J.F. (1996). Striatal and Cortical NMDA Receptors are altered by a Neurotoxic Regimen of Methamphetamine, Synapse 22, 217–225.

Ernst, T., Chang, L., Leonido-Yee, M., Speck, O. (2000). Evidence for Long-term Neurotoxicity Associated with Methamphetamine Abuse: A 1H MRS Study, Neurology 54, 1344–1349.

Halit, S., Theodore, A., Slotkin, J. (2003). Alterations in PKC in the Mouse Hippocampus after Prenatal Exposure to Heroin: a Link from Cell Signaling to Behavioral Outcome, Developmental Brain Research, 140, 117-125.

Jasmin, V., Pavlina, P., b, Stefan, G., Eileen, M. Martin, R. (2007). Impaired Decision-making in Psychopathic Heroin Addicts, Drug and Alcohol Dependence 86, 287-289.

Jun-ichi, I., Kaori, Y., Taro, A., Yoshimi, M., Yoshio, G. (2006). Differential Effects of Methamphetamine and Cocaine on Behavior and Extracellular Levels of Dopamine and 3, 4-dihydroxyphenylalanine in the Nucleus Accumbens of Conscious Rats, *European Journal of Pharmacology* 549, 84-90.

Langston, J.W., (1986). Neurological Consequences of Drug Abuse, in: A.K. Asbury, G.M. McKhann, W.I. McDonald (Eds.), Diseases of the Nervous System, Vol. 2, W.B. Saunders Company, Philadelphia, pp. 1333-1340.

Laplane, D., Levasseur, M., Pillon, B., Dubois, B., Baulac, M., Mazoyer, B., TranDinh, S., Sette, G., Danze, F., Baron, J.C. (1989). Obsessive-Compulsive and Other Behavioural Changes with Bilateral Basal Ganglia Lesions, Brain. 112, 699-725.

Lee, T.M., Pau, C.W., (2002). Impulse Control Differences between Abstinent Heroin Users and Matched Controls, Brain Injury, 16, 885-889.

Montgomery, C., Fisk, J.E., Newcombe, R., Murphy, P.N. (2005). The Differential Effects of Ecstasy/polydrug Use on Executive Components: Shifting, Inhibition, Updating and Access to Semantic Memory, Psychopharmacology, 182, 262–276.

Nordahl, T.E., Salo, R., Leamon, M., (2003): Neuropsychological Effects of Chronic Methamphetamine use on Neurotransmitters and Cognition: A Review, J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 15, 317-325.

Parrott, A.C., Milani, R.M., Parmar, R., Turner, J.D. (2001). Recreational Ecstasy/MDMA and Other Drug Users from the UK and Italy: Psychiatric Symptoms and Psychobiological Problems, *Psychopharmacology*, 159, 77-82.

Pu, L, Liu, Q.S, Poo, M.M. (2006). BDNF-dependent Synaptic Sensitization in Midbrain Dopamine Neurons after Cocaine Withdrawal, Net Neurosci, 9, 605-7.

Reay, J.L., Hamilton, C., Kennedy, D.O., Scholey, A.B. (2006). MDMA Polydrug Users Show Process-specific Central Executive Impairments Coupled with Impaired Social and Emotional Judgement Processes, J. Psychopharmacol, 20, 385–388.

Ricaurte, G.A., Schuster, C.R. Seiden, L.S. (1980). Long-term Effects of Repeated Methylamphetamine Administration on Dopamine and Serotonin Neurons in Rat Brain, Brain Res, 193, 153-163.

Schroder, N., Dell, S.J., Marshall, J.F. (2003). Neurotoxic Methamphetamine Regimen Severely Impairs Recognition Memory in Rats, Synapse. 49, 89-96.

Scoville, W.B., Milner, B. (1957). Loss of Recent Memory after Bilateral Hippocampal Lesions, J. Neurol, Neurosurg, Psychiat, 20, 11-21.

Shippenberg, T.S, Koob, G.F. (2002). Recent Advances in Animal Models of Drug Addiction, Neuropsychopharmacology: The Fifth Generation of Progress, Chapter, 97. 1381- 1396.

Stephans, S.E., Yamamoto, B.K. (1994). Methamphetamine-induced Neurotoxicity: Roles for Glutamate and Dopamine Efflux, Synapse 17, 203-209.

Vander, E.A., Zee, B.R. Douma. (1997). Historical Review of Research on Protein Kinase C in Learning and Memory, Prog, Neuropsychophar-Macol, Biol. Psychiatry, 21, 379-406.

Veronica, B., Deveroux, F., Victoria, N., L., (2002). Short Toxic Methamphetamine Schedule Impairs Object Recognition Task in Male Rats, Brain Research 940, 95–101.

Wagner, G.C., Ricaurte, G.A., Seiden, L.S., Schuster, C.R., Miller, R.J., Westly, J., (1980). Long-lasting Depletion of Striatal Dopamine Uptake Sites Following Repeated Administration of Methamphetamine, Brain Res. 171, 151-160.

Wang, J.H., Fu, Y., Wilson, F.A.W., Ma, Y.Y. (2006). Ketamine Affects Memory Consolidation: Differential Effect in T-Maze and Passive Avoidance Paradigms in Mice, Neuroscience, 140, 993- 1002.

Wilson, J., M., Kalasinsky, K.S., Levey, A.I., Bergeron, C., Reiber, G., Anthony, R.M., Schmunk, G.A., Shannak, K., Haycock, J.W., Kish, S. J., (1996). Striatal Dopamine Nerve Terminal Markers in Human, Chronic Methamphetamine Ysers, Nature Med, **2**, 699–703.

Yuan, Y.i., Zude Zhu, C., Jinfu, S., Zhiling, Z., Fei Y., Yijun, L., Tatia, M.C., Lee, X.W., (2009). Gray Matter Density Negatively Correlates with Duration of Heroin Use in Young Lifetime Heroin-dependent Individuals, Brain and Cognition. 71, 223–228.

Zhu, Z., Zhang, J. X., Wang, S., Xiao, Z., Huang, J., & Chen, H. C. (2009). Involvement of Left Inferior Frontal Gyrus in Sentence-level Semantic Integration, NeuroImage, 47, 756-763