



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



**METAMFETAMİN KULLANAN BİREYLERDE *SOD2* rs5746136
VE *SOD1* 50-BP INS/DEL POLİMORFİZMLERİNİN PLAZMA
SOD DÜZEYİNE ETKİSİ**

Sercan POLAT

**DİSİPLİNLERARASI ADLİ BİLİMLER ANABİLİM DALI
ADLİ BİYOLOJİ TEZLİ YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Dilek AKYÜZLÜ**

**ANKARA
2024**

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

METAMFETAMİN KULLANAN BİREYLERDE SOD2 rs5746136
VE SOD1 50-BP INS/DEL POLİMORFİZMLERİNİN PLAZMA
SOD DÜZEYİNE ETKİSİ

Sercan POLAT

DİSİPLİNLERARASI ADLİ BİLİMLER ANABİLİM DALI
ADLİ BİYOLOJİ TEZLİ YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Dilek AKYÜZLÜ

ANKARA
2024

ETİK BEYAN

Ankara Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne,

Yüksek Lisans tezi olarak hazırlayıp sunduğum “*Metamfetamin Kullanan Bireylerde SOD2 rs5746136 ve SOD1 50-bp Ins/Del Polimorfizmlerinin Plazma SOD Düzeyine Etkisi*” başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan deneysel çalışma/araştırma tarafımdan yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir. Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Sercan POLAT

Tarih :.../.../2024

İmza :

KABUL VE ONAY

Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Disiplinlerarası Adli Bilimler Anabilim Dalında

Sercan POLAT tarafından hazırlanan

“METAMFETAMİN KULLANAN BİREYLERDE *SOD2* rs5746136 VE *SOD1* 50-BP
INS/DEL POLİMORFİZMLERİNİN PLAZMA SOD DÜZEYİNE ETKİSİ” adlı tez
çalışması aşağıdaki jüri tarafından YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak OY BİRLİĞİ ile kabul
edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 25/10/2024

Prof. Dr. H. Sinan SÜZEN

Ankara Üniversitesi
Eczacılık Fakültesi
Jüri Başkanı

Prof. Dr. Dilek AKYÜZLÜ

Ankara Üniversitesi
Adli Bilimler Enstitüsü
Üye

Prof. Dr. Ceylan BAL

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi
Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı
Üye

Tez hakkında alınan jüri kararı, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu tarafından onaylanmıştır.

Prof. Dr. Fügen AKTAN

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

ÖZET

Metamfetamin Kullanan Bireylerde *SOD2* rs5746136 ve *SOD1* 50-bp Ins/Del Polimorfizmlerinin Plazma SOD Düzeyine Etkisi

Metamfetamin kullanım bozukluğu toplumda önemli düzeyde ölüme sebep olan, kişilerin mesleki işlevselliğini, aile yaşantısını, sosyal hayatını ve beden sağlığını ciddi düzeylerde etkileyen bir beyin rahatsızlığıdır. Metamfetamin, ülkemizde ve dünya çapında kullanımı her gün artan bağımlılık potansiyeli yüksek, sentetik bir psikostimulan olarak bilinmektedir. Etkileri kullanılan doza, kimyasal formuna, kullanım yoluna bağlı olarak önemli ölçüde değişkenlik göstermektedir. Madde kullanım bozukluğunda oksidatif stresin rolü büyüktür. Oksidatif stres, farklı yaşam tarzları ve genetik faktörlere bağlı olarak değişebilir. Oksidatif stres, oksidan oluşumu ile antioksidan savunma arasındaki dengenin bozulduğu bir durumdur. Metamfetamin gibi bağımlılık yapan maddelerin meydana getirdiği serbest radikalleri temizlemede önemli bir enzim sistemi süperoksit dismutaz (SOD) enzimidir. SOD enzimi süper oksit radikalini oksijen molekülüne yükseltgeyerek, başka bir süperoksit olan hidrojen perokside indirgenmesini sağlayarak katalize edilmesini sağlar. SOD seviyelerinin düşmesi ile serbest radikallerin oluşumu artmaktadır. Bu çalışmada süperoksit oksidaz enzimini kodlayan *SOD1* ve *SOD2* genlerinde sırasıyla bulunan 50-bp Ins/Del ve rs5746136 polimorfizmlerinin metamfetamin kullanım bozukluğu riskine ve plazma SOD düzeyine etkisi değerlendirilmiştir. Bu amaçla, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi- Alkol ve Madde Bağımlılığı Tedavi ve Eğitim Merkezi'ne (AMATEM) başvuran, DSM-5 kriterlerine göre metamfetamin kullanım bozukluğu (MKB) tanısı konmuş bireyler (n=50) ile geçmiş ya da mevcut madde kullanımı olmadığını beyan eden (n=53) sağlıklı bireylerden kan örnekleri toplanmıştır. Kan örneklerinden izole edilen DNA'lar kalıp DNA olarak kullanılmış ve toplam 103 bireyin *SOD2* rs5746136 ve *SOD1* 50-bp Ins/Del genotipleri sırasıyla PCR-RFLP ve PCR yöntemleri ile belirlenmiştir. Aynı bireylerden toplanan kan örneklerinde plazma SOD düzeyleri ise ELISA yöntemi ile ölçülmüştür. Analiz edilen polimorfizmlerin metamfetamin kullanım bozukluğu riskine ve plazma SOD düzeyine etkileri istatistiksel açıdan SPSS paket programı kullanılarak değerlendirilmiştir. *SOD2* rs5746136 polimorfizmi varyant alel (T) frekansı MKB'li bireylerde ve kontrol grubunda sırasıyla %44 ve %38; *SOD1* 50-bp Ins/Del polimorfizmi Del alel frekansı ise MKB'li bireylerde ve kontrol grubunda sırasıyla %12 ve %14 olarak hesaplanmıştır. Her iki polimorfizm için de genotip frekanslarının Hardy-Weinberg dengesinde olduğu belirlenmiştir ($p>0,05$). MKB'li bireyler ve kontrol grubu arasında *SOD2* rs5746136 ve *SOD1* 50-bp Ins/Del alel frekansları açısından istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (sırasıyla $p=0,502$ ve $p=0,859$). Plazma SOD düzeyleri MKB'li bireylerde (58,72 ng/ml), kontrol grubuna göre (71,41 ng/ml) daha düşük ölçülmüştür. Bununla birlikte, iki grup arasında SOD düzeyleri açısından istatistiksel açıdan anlamlı bir fark görülmemiştir ($p=0,435$). *SOD2* rs5746136 ve *SOD1* 50-bp Ins/Del genotipleri, plazma SOD düzeyleri açısından da karşılaştırılmış ve genotipler arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ($p>0,05$). Sonuç olarak, Türk bireylerde *SOD2* rs5746136 ve *SOD1* 50-bp Ins/Del polimorfizmlerinin plazma SOD düzeylerine ve metamfetamin kullanım riskine etkisi olmadığı görülmüştür. Bu bulgumuzun desteklemesi için daha çok bireyin dahil edileceği ileri çalışmaların gerekli olduğu düşünülmüştür.

Anahtar Sözcükler: Bağımlılık, Metamfetamin, Polimorfizm, Süperoksit Dismutaz.

SUMMARY

The Effect of *SOD2* rs5746136 and *SOD1* 50-bp Ins/Del Polymorphisms on Plasma SOD Levels in Methamphetamine Users

Methamphetamine use disorder is a brain disorder that causes a significant level of death in the society and seriously affects people's occupational functionality, family life, social life and physical health. Methamphetamine is known as a synthetic psychostimulant with a high addictive potential, whose use in our country and worldwide is increasing every day. Its effects vary significantly depending on the dose, chemical form and route of administration. Oxidative stress plays a major role in substance use disorder. Oxidative stress may vary depending on different lifestyles and genetic factors. Oxidative stress is a condition in which the balance between oxidant formation and antioxidant defence is disrupted. An important enzyme system in scavenging free radicals produced by addictive substances such as methamphetamine is the enzyme superoxide dismutase (SOD). SOD enzyme catalyses the reduction of super oxide radical to hydrogen peroxide, another superoxide, by oxidising it to oxygen molecule. The formation of free radicals increases with decreasing SOD levels. In this study, the effects of 50-bp Ins/Del and rs5746136 polymorphisms in *SOD1* and *SOD2* genes, which encode superoxide oxidase enzyme, on the risk of methamphetamine use disorder and plasma SOD levels were evaluated. For this purpose, blood samples were collected from individuals with methamphetamine use disorder (MDD) diagnosed according to DSM-5 criteria (n=50) and healthy individuals who declared that they had no past or current substance use (n=53) who applied to Ankara Training and Research Hospital - Alcohol and Drug Addiction Treatment and Training Centre (AMATEM). DNA isolated from the blood samples were used as mould DNA and *SOD2* rs5746136 and *SOD1* 50-bp Ins/Del genotypes of 103 individuals were determined by PCR-RFLP and PCR methods, respectively. Plasma SOD levels in blood samples collected from the same individuals were measured by ELISA method. The effects of the analysed polymorphisms on the risk of methamphetamine use disorder and plasma SOD levels were statistically evaluated using SPSS package programme. The variant allele (T) frequency of *SOD2* rs5746136 polymorphism was 44% and 38% in methamphetamine users and control group, respectively, and the Del allele frequency of *SOD1* 50-bp Ins/Del polymorphism was 12% and 14% in methamphetamine users and control group, respectively. Genotype frequencies for both polymorphisms were found to be in Hardy-Weinberg equilibrium ($p>0.05$). There was no statistically significant difference between methamphetamine users and the control group in terms of *SOD2* rs5746136 and *SOD1* 50-bp Ins/Del allele frequencies ($p=0.502$ and $p=0.859$, respectively). Plasma SOD levels were lower in individuals using methamphetamine (58.72 ng/ml) compared to the control group (71.41 ng/ml). However, no statistically significant difference was observed between the two groups in terms of SOD levels ($p=0.435$). *SOD2* rs5746136 and *SOD1* 50-bp Ins/Del genotypes were also compared in terms of plasma SOD levels and no statistically significant difference was found between the genotypes ($p>0.05$). In conclusion, *SOD2* rs5746136 and *SOD1* 50-bp Ins/Del polymorphisms had no effect on plasma SOD levels and risk of methamphetamine use in Turkish individuals. Further studies including more individuals are thought to be necessary to support this finding.

Keywords: Addiction, Methamphetamine, Polymorphism, Superoxide Dismutase.

İÇİNDEKİLER

Etik Beyan	ii
Kabul ve Onay	iii
Özet	iv
Summary	v
İçindekiler	iv
Önsöz	viii
Simgeler ve Kısaltmalar	ix
Şekiller	xi
Çizelgeler	xii
1. GİRİŞ	1
1.1. Bağımlılık	1
1.1.1. Bağımlılığın Nedenleri	1
1.1.1.1. Psikolojik Nedenler	1
1.1.1.2. Biyolojik Nedenler	3
1.1.1.3. Sosyokültürel Nedenler	4
1.2. Madde Kullanım Bozukluğu	5
1.3. Metamfetamin	6
1.3.1. Tanım	6
1.3.2. Metamfetaminin Tarihçesi	6
1.3.3. Metamfetamin Kimyasal Özellikleri	7
1.3.4. Metamfetamin Fiziksel Özellikleri	7
1.3.5. Metamfetamin'in Merkezi Sinir Sistemine Etkileri	8
1.3.6. Metamfetamin Kullanım Bozukluğunun Nörobiyolojisi	10
1.3.7. Metamfetamin Kullanımının İnsan Vücuduna Olumsuz Etkileri	12
1.3.8. Metamfetamin Kullanım Bozukluğu Tedavisi	13
1.4. Metamfetamin'in Ulusal ve Uluslararası Sokak İsimleri	14
1.4.1. Metamfetamin'in Ulusal ve Uluslar arası Yasal Boyutu	14
1.4.2. Türkiye'de Metamfetamin Tehdidi	15
1.5. Oksidatif Stres	16
1.5.1. Tanımı	16
1.5.2. Oksidatif Stres ve Metamfetamin Kullanım Bozukluğu İlişkisi	18
1.6. Polimorfizm	19
1.6.1. Tek Nükleotid Polimorfizmleri	20
1.6.2. İnsersiyon/Delesyon	21
1.7. Değişken Sayıda Ardışık Tekrarlar	21
1.7.1. Kısa Ardışık Tekrarlar	22
1.8. Süperoksit Dismutaz	22
1.8.1. Madde Kullanım Bozukluğu İle Süperoksit Dismutaz Enzimi İlişkisi	23

1.8.2. Süperoksit Dismutaz İzotopları	24
1.8.2.1. Sitoplazmik Cu/Zn SOD	25
1.8.2.2. Mitokondriyal Mn SOD	25
1.8.2.3. Hücre Dışı Cu/Zn SOD	26
2. GEREÇ ve YÖNTEM	27
2.1. Gereçler	27
2.2. Olgu Seçimi	27
2.3. Kan Örneklerinin Toplanması	29
2.4. Sıvı Kan Örneklerinden Genomik DNA İzolasyonu	29
2.5. İzole edilen DNA'ların Agaroz Jelde Yürütülmesi	30
2.6. İzole Edilen DNA'ların Genotiplendirilmesi	31
2.6.1. SOD2 rs5746136 Polimorfizmi PCR Ürünleri için Agaroz Jel Hazırlanması	33
2.6.2. SOD2 rs5746136 Polimorfizmi PCR Ürünlerinin TaqI Restriksiyon Enzimi ile Kesilmesi	34
2.6.3. TaqI Restriksiyon Enzimi ile Kesim İşlemi	34
2.6.4. Kesim Ürünlerinin Agaroz Jelde Yürütülmesi	35
2.6.5. SOD1 50 bp Ins/Del Polimorfizminin Genotiplendirilmesi	36
2.7. İstatistiksel Analiz	36
3. BULGULAR	38
3.1. Örneklerin Sosyodemografik Verilerinin Değerlendirilmesi	38
3.2. MKB ve Kontrol Grubundaki Bireylerin Plazma SOD Düzeylerinin Karşılaştırılması	40
3.3. SOD1 Ins/Del Polimorfizmi Genotip Frekansları	41
3.4. SOD2 rs5746136 Polimorfizmi Genotip Frekansları	41
3.5. MKB'li Bireylerde SOD1 50-Bp Ins/Del Polimorfizminin Plazma SOD Düzeylerine Etkisi	42
3.6. MKB'li Bireylerde SOD2 Rs5746136 Polimorfizminin Plazma SOD Düzeylerine Etkisi	43
3.7. Kontrol Grubundaki Bireylerin SOD1 50bp Ins/Del Genotiplerinin Plazma SOD Düzeylerine Göre Karşılaştırılması	43
3.8. Kontrol Grubundaki Bireylerin SOD2 Rs5746136 Genotiplerinin Plazma SOD Düzeylerine Göre Karşılaştırılması	44
4. TARTIŞMA	45
5. SONUÇ ve ÖNERİLER	52
KAYNAKLAR	54
EKLER	65
EK-1. Etik Kurul Onayı	65

ÖNSÖZ

Uzun süreli madde kullanımı bazı organlarda oksidatif stresin aracılık ettiği patolojik değişikliklerle bağlantılıdır. Ortaya çıkan oksidatif stres sonucu enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidanların aktiviteleri bozulur. Metamfetamin kullanan bağımlılarda oksidatif stres artmakta ve antioksidan sistemlerin aktiviteleri azalmaktadır. Bu çalışmada Türk popülasyonunda metamfetamin kullanan bireylerde enzimatik antioksidanlardan biri olan süperoksit dismutaz enziminin kodlandığı *SOD1* ve *SOD2* genlerinde sırasıyla bulunan Ins/Del ve rs5746136 polimorfizmlerinin genotip dağılımlarının herhangi bir uyuşturucu ve uyarıcı madde kullanmayan bireylerdeki farklılıkları ortaya konması ve metamfetamin bağımlılığında *SOD1* Ins/Del ve *SOD2* rs5746136 gen polimorfizmlerinin etkisinin olup olmadığının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Bu çalışmanın planlanmasında, yürütülmesinde ve sonuçlanmasında yardımlarını ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, çalışmalarına yön veren, tüm bilgisini benimle paylaşan kıymetli danışman hocam **Prof. Dr. Dilek AKYÜZLÜ**'ye, desteğini hiçbir zaman esirgemeyen **Doç. Dr. Selin ÖZKAN KOTİLOĞLU**'na ve laboratuvar çalışmalarında yardımcı olan **Mukaddes Asena YILDIRIM**'a çok teşekkür eder ve minnettarlığımı sunarım.

Hayatım boyunca karşılaştığım tüm zorluklarda yanımda olduğunu bildiğim, desteklerini, sevgilerini ve özverilerini hiçbir zaman esirgemeyen abim Murat İlker ELDEMİR'e, eşim Nilüfer ile çocuklarım Güney Ege ve Mustafa Aras'a sonsuz şükranlarımı sunarım.

SİMGELER ve KISALTMALAR

μ	Mü
AKB	Alkol Kullanım Bozukluğu
AMATEM	Alkol ve Uyuşturucu Madde Bağımlıları Tedavi ve Araştırma Merkezi
ARK	Araştırma Komisyonu
ATP	Adenozin trifosfat
Bç	Baz çifti
BDI-II	SOD-II
BM	Birleşmiş Milletler
BNST	Terminal striatumın bed nükleusu
CeA	Amigdalanın santral nükleusu
CAA	Çeyrekler arası açıklık
DNA	Deoksiribo Nükleik Asit
dNTP	Deoksinükleotit trifosfat
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EDTA	Etilen diamin tetraasetik asit
EGM	Emniyet Genel Müdürlüğü
EMCDDA	Avrupa Uyuşturucu ve Uyuşturucu Bağımlılığı İzleme Merkezi
EtBr	Etidyum bromür
EUROPOL	Avrupa Polis Teşkilatı
F-Primer	Forward Primer
FTIR	Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi
GSH	Aktif Glutatyon
ICD-10	Hastalıkların uluslararası sınıflandırılması-10
MA	Metamfetamin
Max	Maksimum
MDA	Malondialdehit
METH	Metamfetamin
Min	Minimum
MSS	Merkezi sinir sistemi
NAc	Nucleus Accumbens
NAD	Nikotinamid adenin nükleotit
NADH	Nikotinamid adenin dinükleotit hibrit
NO	Nikrit Oksit
NOS	Nikrit Oksit Sentezi

Ort	Ortalama
PCR	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PCR	Polimeraz zincir reaksiyonu
PDYN	Prodinorfin
PFC	Prefrontel Korteks
RFLP	Restriksiyon parçası uzunluk polimorfizmi
R-Primer	Reverse Primer
SNP	Single nucleotide polymorphism
SS	Standart sapma
TBE	Tris Borat EDTA
TBMM	Türkiye Büyük Millet Meclisi
TUBİM	Türkiye Uyuşturucu ve Uyuşturucu Bağımlılığı İzleme Merkezi
UNDCP	Birleşmiş Milletler Uluslararası Madde Kontrol Programı
UTR	Untranslated region
VTA	Ventral Tegmental Alan
$\bar{x}$	Ortanca
B	Beta
γ	Alfa
Δ	Delta
K	Kappa
Σ	Sigma
5-HT	Serotonin

ŞEKİLLER

Şekil 1.1. Metamfetamin kimyasal yapısı	7
Şekil 1.2. Metamfetaminin fiziksel şekilleri	8
Şekil 1.3. Metamfetaminin nöron terminalinde ve sinapstaki etkileri	9
Şekil 1.4. Yıllara göre metamfetamin yakalama miktarları	16
Şekil 1.5. Canlı organizmalarda redoks dengesi ve oksidatif stres	17
Şekil 1.6. Oksidatif stres hasarı	17
Şekil 2.1. Kan örneklerinden izole edilen DNA örneklerinin agoroz jeldeki görüntüsü	31
Şekil 2.2. <i>SOD2 rs5746136</i> gen polimorfizmine ait 513 bp'lik PCR ürününün agoroz jel elektroforez görüntüsü	34
Şekil 2.3. <i>SOD2 rs5746136</i> polimorfizminin genotiplendirilmesi için çoğaltılan 513bp çifti uzunluğundaki PCR ürünü, TaqI restriksiyon enziminin kesim noktası (mavi ok) ve <i>rs5746136</i> (C>T) tek nükleotid polimorfizmi (yeşil ok) görülmektedir	35
Şekil 2.4. <i>SOD2 rs5746136</i> gen polimorfizminin TaqI restriksiyon enzimiyle kesim sonucu oluşan ürünler	35
Şekil 2.5. <i>SOD1 50-bp Ins/Del</i> polimorfizminin agoroz jeldeki görüntüsü	36

ÇİZELGELER

Çizelge 1.1. Türkiye, avrupa, dünya yıllara göre metamfetamin yakalama miktarları	15
Çizelge 2.1. Kullanılan araç ve gereçler	27
Çizelge 2.2. Kullanılan kimyasal malzemeler	27
Çizelge 2.3. <i>SOD1 50-bp Ins/Del</i> gen bölgesini çoğaltmak için gerekli PCR bileşenlerinin stok ve reaksiyon konsantrasyonları	32
Çizelge 2.4. <i>SOD1 50-bp Ins/Del</i> gen bölgesini çoğaltmak için optimize edilen PCR programı	32
Çizelge 2.5. <i>SOD2 rs5746136</i> gen bölgesini çoğaltmak için gerekli PCR bileşenlerinin stok ve reaksiyon konsantrasyonları	32
Çizelge 2.6. <i>SOD2 rs5746136</i> gen bölgesini çoğaltmak için optimize edilen PCR programı	32
Çizelge 2.7. <i>SOD1 50-bp Ins/Del</i> gen bölgesinin çoğaltılması için kullanılan Forward ve Reverse primerleri ve özellikleri	33
Çizelge 2.8. <i>SOD2 rs5746136</i> gen bölgesinin çoğaltılması için kullanılan Forward ve Reverse primerleri ve özellikleri	33
Çizelge 2.9. <i>SOD2 rs5746136</i> genotiplerinin belirlenmesi için kullanılan TaqI restriksiyon enziminin kesim koşulları	34
Çizelge 3.1. Çalışmaya katılan bireylerin sosyo-demografik özellikleri	39
Çizelge 3.2. Çalışmaya katılan bireylerin sosyo-demografik verilerinin devamı	40
Çizelge 3.3. Metamfetamin kullanıcıları ve sağlıklı bireylerin plazma SOD düzeylerinin karşılaştırılması	41
Çizelge 3.4. Metamfetamin kullanıcıları ve sağlıklı bireylerin <i>SOD1 50-Bp Ins/Del</i> frekansları	41
Çizelge 3.5. Metamfetamin kullanıcıları ve sağlıklı bireylerin <i>SOD2 rs5746136</i> frekansları	42
Çizelge 3.6. Metamfetamin kullanan bireylerde <i>SOD1 50-bp Ins/Del</i> polimorfizminin plazma SOD düzeylerine etkisi	42
Çizelge 3.7. Metamfetamin kullanan bireylerde <i>SOD2 rs5746136</i> polimorfizminin plazmadaki SOD düzeylerine etkisi	43
Çizelge 3.8. Kontrol grubunda <i>SOD1 50bp Ins/Del</i> genotipilerine göre SOD düzeylerinin karşılaştırılması	44
Çizelge 3.9. Kontrol grubu bireylerde <i>SOD2 rs5746136</i> genotipilerine göre plazma SOD düzeylerinin karşılaştırılması	44

1. GİRİŞ

1.1. Bağımlılık

Bağımlılık, bireyin kendisiyle ve çevresiyle ilişkisinin bir süre sonra kesintiye uğradığı, kullanılan maddenin yıkıcı etkileri nedeniyle bireyin çaresiz kaldığı ve bağımsızlığını kaybettiği çok boyutlu bir süreç olarak tanımlanır (Doğan, 2001).

Bireye, aileye ve topluma verdiği psikolojik, sosyal ve maddi zararlar nedeniyle bağımlılığın önemi ülkemizde ve dünyada giderek artmaktadır. Bağımlılık biyolojik, psikolojik, sosyal ve davranışsal boyutları olan, tedavi edilebilen, yeniden kullanılmasıyla tekrar eden kronik bir beyin rahatsızlığıdır (Tokur, 2019). Bağımlılık yapan maddeler yaşam için gerekli olmasa da beyni ve ilgili sistemleri etkileyerek geçici ve sahte bir iyilik hâli yaratır (Koob ve Moal, 1997).

1.1.1. Bağımlılığın Nedenleri

Bağımlılığın nedenleri arasında psikolojik, biyolojik ve sosyokültürel faktörler yer almaktadır. Kullanılan madde beyindeki zevk bölgesini başlatan limbik sistemi harekete geçirir. Limbik sistemdeki en önemli nörotransmitter olan dopaminin salgılanması bağımlılığa katkıda bulunan nedenlerden biridir (Kılıç, 2016).

1.1.1.1. Psikolojik Nedenler

Çok sayıda teori, bireylerin psikolojik gelişimini çeşitli bakış açılarından analiz ederek bağımlılığın kökenlerini araştırmıştır. Klasik psikanaliz teorilerine göre bireylerin maddeyi cinsel ve saldırgan dürtülerini bastırmak ve bunlardan korunmak amacıyla kullandıklarını öne sürmektedir. Bu teorilerin geliştirilmesine önemli katkılarda bulunan Freud, madde bağımlılığının eşcinselliğe karşı bir savunma mekanizması görevi gördüğünü öne sürmüştür. Bazı psikanalistler madde bağımlılığının bireyin psikoseksüel gelişiminin sözlü aşamasında sıkışıp kalmasından kaynaklandığını öne sürerken, diğerleri bunu kendine zarar verme veya kendini yok etme biçimi olarak görmüştür. Bazı uzmanlar, kişinin güç arzusu ile kendine zarar verme isteği arasındaki çatışmaya çözüm bulunamamasının bu soruna yol açtığını öne sürmektedir. Sonraki yıllarda çağdaş

psikanalistler, egonun dürtüleri düzenleme ve toplumsal normlara uyum sağlama yeteneğindeki bozuklukların yanı sıra bireyin kendi eksikliklerini yönetme mücadelesinin bağımlılığa katkıda bulunduğunu öne sürdüler (Milhorn, 2018; Kahyaoğlu, 2021; Göka vd., 2021).

Bağımlılığın nedenleri öğrenme teorileri ile araştırılmaktadır. Klasik koşullanma teorisine göre, bir kişinin alkol ve uyuşturucuya bağlı uyaranlara maruz kalması durumunda madde kullanma eğilimi artacak ve potansiyel olarak madde bağımlılığına yol açacaktır. Madde kullandıktan sonra aşırma ve yoksunluk belirtileri yaşayan bireylerin, gelecekte benzer durumlarla karşılaştıklarında klasik koşullanma nedeniyle maddeyi tekrar kullanma olasılıklarının daha yüksek olabileceği fark edilmiştir. Bir kişinin daha önce uyuşturucu madde kullandığı bir ortamda bulunmak ve benzer duygusal durum veya durumda olmak, madde kullanımını tetikleyebilir. Örneğin belirli bir bölgede bir maddenin düzenli olarak tüketilmesinin tolerans gelişimine yol açması, bireyin arzu edilen haz duygusunu elde etmek için daha fazla miktarda madde tüketmesi gerektiğini ima etmektedir. Bir madde alışılmamış bir ortama sokulduğunda, uygun dozaj her zaman yeterli olmayabilir ve bu da aşırı doz vakalarının görülme olasılığının artmasına neden olabilir. İkincisi, edimsel koşullanma, davranışın onu takip eden sonuçlardan etkilendiğini öne sürer. Örneğin, ödül sağlamayı içeren olumlu pekiştirme, belirli bir bağlamda belirli bir davranışın sıklığını artırmak için kullanılır. Davranışın azaltılması veya yok edilmesi amaçlanıyorsa olumsuz pekiştirme kullanılır (Şenyuva ve Sungur, 2021).

Madde kullanımını stresle başa çıkma mekanizması olarak kullanan biri, benzer stresli bir durumla karşılaştığında muhtemelen daha güçlü bir madde alma isteğine sahip olacaktır. Bir kişinin psikoaktif madde kullanma konusunda olumsuz düşünceleri olduğunda bu maddelerden uzak durma eğiliminde olduğu fark edilmiştir. Bir kişinin hayatındaki stresli olayların madde kullanımının artmasına veya nüksetmelere yol açabileceği kaydedilmiştir. Kaygı ile başa çıkma zorluklarıyla mücadele etmek veya öz-yeterlik eksikliği, madde kullanımı ve bağımlılığıyla ilişkilendirilmiştir. Bireyin bağımlılığı yenebileceğine dair güçlü bir inanca sahip olması, tedaviden faydalanma ve uzun süre ayık kalma şansını artıracaktır. Aynı zamanda nüksetmeyi önlemede de etkin bir faktör faktör olarak kabul edilmektedir (Bandura, 1997; Maisto vd.1999; Kahyaoğlu, 2021; Liese vd., 2022).

1.1.1.2. Biyolojik Nedenler

Madde kullanım bozukluklarının nedenlerine baktığımızda hem genetik hem de çevresel faktörlerin rol oynadığını görebiliriz. Büyük ikiz gruplarının kullanıldığı çalışmalar, madde kullanımına bağlı bozukluklarda her iki etki türünün de mevcut olduğunu göstermiştir. Madde kullanım bozukluklarının genetik aktarımının yüksek olmasına rağmen araştırmalar bu durumdan sorumlu tek bir gen tespit edilememiştir. Bilim insanları, hastalıkların ardındaki genetik faktörleri farklı yönleriyle incelerken yaptıkları gibi, madde kullanım bozukluklarını da aileleri, ikizleri ve evlat edinilmiş bireyleri inceleyerek incelediler. Aileler üzerinde yapılan araştırmalara göre, alkol bağımlılığı olan bireylerin çocuklarında alkol kullanım bozukluğu gelişme olasılığı, aile öyküsü olmayan çocuklara göre beş kat daha fazladır. Ayrıca sigara ve esrar kullanımında iki kat risk gözlenmiştir. Alkol kullanan bireylerin çocukları sadece alkol kullanımı açısından değil aynı zamanda esrar, kokain ve sigara kullanımı açısından da daha yüksek risk altındadır (Townsend, 2016; Binbay vd., 2021). Bilim insanları, bazı insanların neden alkol bağımlısı haline geldiğini anlamak için ikizler üzerinde araştırma yapmıştır. Tek yumurta ikizlerinin çift yumurta ikizlerine kıyasla aynı bağımlılığa sahip olma ihtimalinin daha yüksek olduğunu buldular (Townsend, 2016; Vanyukov vd., 2019). Evlat edinme çalışmalarında, evlat edinilen çocukların sigara içme alışkanlıklarının, biyolojik ebeveynlerinin sigara içme davranışlarından önemli ölçüde etkilendiği bulunmuştur. Alkol bağımlılığını araştıran çalışmalarda da sürekli olarak benzer modeller bulunmuştur (Townsend, 2016; Vanyukov vd., 2019; Binbay vd., 2021).

Bilim insanları beynimizde uyuşturucu veya alkol kullanma olasılığımızı arttırabilecek birçok farklı şeyin gerçekleştiğine inanıyor. Bu maddeler beynimizin ödül sistemini ele geçirerek motivasyonu, karar verme sürecini ve hafıza bozukluklarına neden olmaktadır (Townsend, 2016; Vanyukov ve Tarter, 2019; Bozkurt, 2022). Mezokortikolimbik ödül yolu, yemek yeme, sosyalleşme ve cinsel davranışlara katılma gibi doğal aktivitelerin ödüllendirici etkilerinde ve bu eylemleri sürdürme motivasyonunda çok önemlidir. Dopamin, beyinde ödül sistemi ve bağımlılık yaratan davranışların oluşması için gerekli olan bir nörotransmitterdir. Ne yazık ki dopamin düzeyinde beklenen artış, opioid ve esrar gibi maddelerin kullanımında ortaya çıkmıyor ve dopaminerjik sistemi baskılayan ilaçlar bağımlılıkla mücadelede etkisiz kalıyor. Araştırmalar, madde kullanımı ve bağımlılığının gelişiminde dopaminerjik sistemin yanı sıra endojen opioidlerjik sistem gibi

diğer nörotransmitter sistemlerinin de önemli rol oynadığını göstermiştir (Vanyukov vd., 2019; Binbay vd., 2021; Gönül vd., 2021).

Maddeyle ilgili bir uyaran, ödüllendirici bir tepkiyle eşleştirildiğinde, bu maddenin kullanımını güçlendirir, beyinde ve davranışta uyumsal değişikliklere neden olur. İnsanlar madde kullanmaya devam ettikçe beyinleri değişir ve davranışlarını kontrol eden kısım maddeyi almaya daha fazla odaklanır. Bu onların onu daha da fazla kullanmak istemesine neden olur çünkü durduklarında kendilerini kötü hissederler (Morgen, 2017; Gönül vd., 2021; Bozkurt, 2022).

Bağımlılık yapan maddeleri kullanan kişilerin beyinlerinde, onları bu maddelerin etkilerine karşı daha az duyarlı hale getiren değişiklikler vardır. Bu beyinde yeni bir dengeye yol açar. Tıbbi ortamda bu senaryoya tolerans denir. Birisi uyuşturucu veya alkol kullanmayı aniden bıraktığında, vücudu dengede tutan denge bozulur ve bırakma sendromuna yol açar. Beynimizin bağımlılığa tepki verme şekli, bağımlılık yapan maddeden beynin hangi bölümünün etkilendiğine bağlı olarak değişebilir (Morgen, 2017; Gönül vd., 2021; Bozkurt, 2022).

1.1.1.3. Sosyokültürel Nedenler

Bir kişinin madde kullanım bozukluklarına katkıda bulunan çeşitli faktörlerle ilişkisi sürekli olarak etkileşim hâlinindedir (Uzbay, 2015; Tekin, 2021). Yaşama şeklimiz ve etrafımızdaki insanlar, uyuşturucu veya alkol gibi maddeleri nasıl kullandığımızı farklı şekillerde etkileyebilir. Durrant ve Thakkeri (2003) birden fazla faktörü dikkate alan bir model önermektedir ancak tüm mekanizmaları ve aralarındaki bağlantıları kapsayan kapsamlı bir model henüz mevcut değildir. Bu model, insanların maddeyi nasıl kullandıklarının sosyal çevreleri, maddenin bulunabilirliği ve maddeyi neden kullandıkları gibi faktörlerden etkilendiğini göstermektedir. Kültür, insanların birbirlerine nasıl davrandıkları, arkadaşlarının ne yaptığı, kurallar, maliyeti ve neyin kolay elde edilebileceği gibi farklı şeyler, bir kişinin ilk kez uyuşturucu veya alkol denemesini etkiler (Durrant vd. 2003; Ögel, 2007; Tekin, 2021).

İnsanların uyuşturucu kullanma nedenlerini düşündüğümüzde haksız muamele, yeterli olanaklara sahip olmama, çevreye uygun olmayan bir yerde yaşama gibi hususları göz önünde bulundurmamız zorundayız. Bütün bunlar insanların uyuşturucu kullanmayı

bırakmasını zorlaştırabilir. Genel sağlının nasıl etkilendiğine benzer şekilde, madde kullanım davranışları ve madde kullanımının sonuçları bireysel, ailesel ve sosyal sosyoekonomik faktörlerden etkilenir. Madde kullanımını etkileyebilecek faktörlerden biri kişinin kişisel konumudur. Bir bireyin sosyoekonomik statüsünün etkisi, mutlak yoksulluk seviyesinden ziyade sosyoekonomik konumuna daha yakından bağlıdır. Dezavantajlarla karşı karşıya kalan bireylere yönelik sosyal tutumlar, destek ve hizmetlerin mevcudiyeti ve erişilebilirliği de dahil olmak üzere toplumsal ve yapısal dönüşümlerden etkilenir. Sosyoekonomik durum, kişinin yaşamı boyunca madde kullanımına ve buna bağlı sorunlara ve risk faktörlerine maruz kalmanın belirlenmesinde önemli bir rol oynar (Ögel, 2007; Çam ve Engin, 2014; Tekin, 2021).

1.2. Madde Kullanım Bozukluğu

Dünya Sağlık Örgütü'ne (WHO) göre "madde" terimine "ilaç" denir. Vücuda girdiğinde insanın merkezi sinir sistemini etkiler. Biliş, arzu ve duygu gibi zihinsel süreçleri etkileyen, psikolojik ve/veya fiziksel bağımlılığa neden olabilen madde(ler) olarak tanımlanmaktadır (DSÖ, 1994; Işık, 2013).

Türkiye Büyük Millet Meclisi Araştırma Komisyon Raporu'nda (2008) maddeyi "beyin işlevlerini doğrudan etkileyerek bedensel, ruhsal, davranışsal ve bilişsel değişimlere yol açan, bağımlılık oluşturan ve tutum üzerine etkili yaşam için gerekli olmayan her türlü tıp içi ve dışı doğal ve sentetik unsurlar" şeklinde tanımlamıştır (TBMM ARK, 2008).

Madde kullanım bozukluğu; çevresel, genetik, epigenetik ve maddesel faktörlerin neden olduğu, çok önemli tıbbi, ekonomik ve sosyal sorunlara neden olan karmaşık, kronik ve tekrarlayan bir hastalıktır (Levrant vd., 2012).

Uyuşturucu veya alkol bağımlılığı, Zihinsel Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı tarafından, maddenin haz verici etkilerini hissetmek veya ondan keyif almak için sürekli madde alma isteğiyle karakterize edilen bir bozukluk olarak tanımlanmaktadır. (Uzbay, 2015; Milhorn, 2018). Bağımlılık biyolojik, sosyal ve davranışsal boyutları olan, tedavi edilebilen ancak madde kullanımıyla tekrarlayan kronik bir süreçtir (Townsend, 2016; Milhorn, 2018). Maddenin kullanılması şarttır ancak bağımlılığa yol açacağı garanti edilmez. Bu davranışın önlenememesi, alışkanlık oluşturunca maddelerin kullanılması ihtiyacı ile karakterizedir. Birisi bir maddeyi çok kullandığında vücudu ona alışır ve aynı

etkileri hissetmek için daha fazlasına ihtiyaç duyar. Kullanmayı bırakırlarsa kendilerini hasta ve rahatsız hissedebilirler (Çam vd., 2014; Öztürk vd., 2016; Tokur, 2021). Maddenin istenen sonucunu elde etmek için daha fazla miktarda almak veya maddenin spesifik etkisini azaltmak için aynı miktarda almak, madde kullanımında tolerans olarak değerlendirilebilir. Yoksunluk, bir maddenin aşırı ve uzun süreli kullanımını bıraktıktan veya azalttıktan sonra ortaya çıkan, maddeye özgü fizyolojik belirtilerdir (Çam ve Engin, 2014; Öztürk ve Uluşahin, 2016; Tokur, 2021).

1.3. Metamfetamin

1.3.1. Tanım

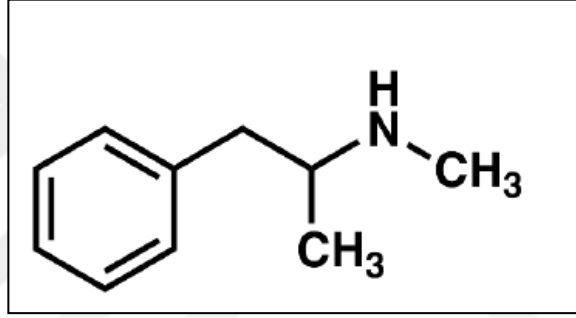
Amfetaminin bir türevi olan metamfetamin (MA), beyni ve merkezi sinir sistemini etkileyen güçlü bir uyarıcıdır. Metamfetamin, amfetamin ve efedrin ile yakından ilişkilidir ve fenetilamin adı verilen bir sınıfa aittir (Hilal-Dandan R vd., 2014). Metamfetamin A kullanımı beyindeki dopamin salınımını artırır ve dopamin yeniden emilimini azaltır. Metamfetamin keyif vermesi, enerji ve canlılığı artırması nedeniyle kötüye kullanım potansiyeli yüksektir. Metamfetamin ve dekstroamfetamin gibi amfetamin tipi uyarıcılar, geniş bir sosyodemografik profilde kötüye kullanımı giderek artan yüksek düzeyde bağımlılık yaratan sentetik maddelerdir (Edition, 2013).

1.3.2. Metamfetaminin Tarihçesi

Başlangıçta İkinci Dünya Savaşı sırasında Doğu Asya'daki askerleri ayakta tutmak için kullanılan bir uyuşturucu olan Metamfetamin, savaştan sonra daha da popüler hale geldi ve 1960'lı yıllarda özellikle gençler tarafından istismar edildi (EMCDDA ve EUROPOL, 2019). İkinci Dünya Savaşı sırasında Doğu Asya'da askerleri hayatta tutmak için kullanılan bir uyuşturucu olan metamfetamin, savaştan sonra daha da popüler hâle geldi ve 1960'lı yıllarda özellikle gençler tarafından istismar edildi. Hızla tüm dünyaya yayılan tehlikeli bir uyuşturucu hâline geldi. 1970'lerde Birleşmiş Milletler (BM), metamfetamin ve onu yapmak için kullanılan kimyasalların üretimini yasa dışı hâle getirdi. Uyuşturucu yapmak, satmak, kullanmak ve kaçakçılığı yapmak yasalara aykırıdır (EMCDDA ve EUROPOL, 2019).

1.3.3. Metamfetamin Kimyasal Özellikleri

Sistemik adı n, a-dimetilbenzenetanamindir. Efedrin , psödoefedrin. ya da p2p2. maddelerini içeren farklı kimyasal işlemler yoluyla elde edilir. Asetik asit, kloroform, dietil eter, etanol, etil asetat ve metanol Metamfetaminin üretim sürecinde çözücü olarak kullanılan maddelerdir (UNODC, 2013). Metamfetamin iki türe ayrılabilir: baz ve tuz formu. Temel formu şeffaf, renksiz ve kolayca buharlaşan bir yağdır. Baz formu suda çözünmeyen bir maddedir. Metamfetaminin tuz formu, hidroklorik asit kullanılarak suda çözünen katı bir kristal olan metamfetamin hidroklorürdür. Buz veya kristale benzerliğinden dolayı genellikle buz veya kristal meth olarak anılır (EMCDDA ve EUROPOL, 2019).



Şekil 1.1. Metamfetamin kimyasal yapısı (<http://www.rickardelmore.com/understanding-the-effects-of-meth/>)

1.3.4. Metamfetamin Fiziksel Özellikleri

Metamfetamin toz, kristal veya tablet formunda mevcuttur. Genellikle toz veya kristal formda bulunur. Yasadışı pazarda laktoz, glikoz ve kafein, granüler metamfetamin kristal tozuna karıştırılarak piyasaya sürülür. Metamfetamin, saflık ve görünüm açısından amfetamine benzer. Bu benzerlik, onu kullanıcılar için ayırt edilemez kılmaktadır (EMCDDA ve EUROPOL, 2019).

Kristal formunun ülkemizde yaygın olması ve ele geçirmelere atfedilmesi, çoğunlukla sıvı hâlde taşındığını düşündürmektedir. Kristal formu genellikle Ice5 olarak adlandırılır. Metamfetamin hidroklorür, metamfetamin bazından türetilen, genellikle beyaz veya kirli beyaz kristaller halinde görünen, suda çözünebilir bir maddedir. Kullanıcılar tarafından tercih edilen formudur (UNODC, 2013).

Yaba veya shabu adı verilen tablet formu olan metamfetamin, Uzak Asya'da, özellikle Tayland, Laos, Kamboçya, Vietnam ve Myanmar'da yaygın olarak kullanılmaktadır (UNODC, 2013). Ülkemizde nadir olarak karşılaşılan bu form, MDMA/ecstasy içeren tabletlere benzerlik gösterebilir.

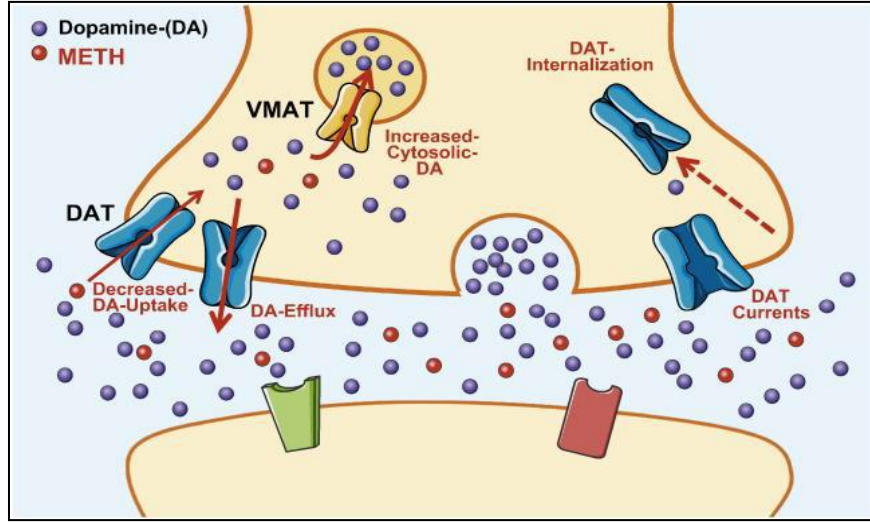


Şekil 1.2. Metamfetaminin fiziksel şekilleri (EGM, 2022)

1.3.5. Metamfetaminin Merkezi Sinir Sistemine Etkileri

Metamfetamin, dopamin, serotonin ve norepinefrin salınımını uyaran ve bu kimyasalların beyinde yükselmesine neden olan bir psikostimülandır (Sulzer vd., 2005). Şekil 1.3 metamfetaminin sinaps üzerindeki etkisini göstermektedir. Bilim insanları, metamfetaminin hem hayvanlarda hem de ölüm sonrası insan beyni analizlerinde beyni nasıl etkilediğini incelemek için evcil hayvanları kullanmışlardır. Araştırmacılar, ara sıra metamfetamin kullanan kişilerin beyinlerinde, hiç kullanmayanlara kıyasla belirli bir kimyasalın daha düşük düzeyde olduğunu bulmuşlardır (Sulzer vd., 2005).

Metamfetaminin bağımlılık yapıcı doğası ve kısmi nörotoksisiteye neden olma yeteneği, onun ruh hali, biliş ve fizyoloji üzerindeki etkisine katkıda bulunan temel faktörlerdir (Lud vd., 2010). Sonuç olarak, moleküler görüntüleme üzerindeki araştırmaların çoğu, beyindeki belirli kimyasalların, özellikle de dopamin sistemiyle ilgili olanların seviyelerinin incelenmesine odaklanmıştır (Johanson vd., 2006). Bu kişiler 25 yılı aşkın süredir metamfetamin kullanıyor olsalar da, metamfetamin kullanmayı bıraktıktan sonra vücutlarındaki uyuşturucu miktarı %38 oranında artmıştır (Chou vd., 2006). Bazı araştırma çalışmalarında veri seviyeleri bilişsel ve motor becerilerle ilişkilendirilmiştir ve yoksunluk sırasında verilerin onarılmasının yürütücü işlevin iyileşmesiyle ilişkili olabileceğini öne süren ön kanıtlar bulunmaktadır (Chou vd., 2006).



Şekil 1.3. Metamfetaminin nöron terminalinde ve sinaptaki etkileri (Sambo, 2018)

Serotonin taşıyıcı protein (SERT) adı verilen bir diğer belirteç de metamfetamin kullanıcılarında PET kullanılarak ölçülmüştür. Araştırmacılar, metamfetamin kullanan kişilerin beyninin belirli bölgelerinde serotonin taşıyıcısı adı verilen proteinin düzeylerinin daha düşük olduğunu keşfetti. Ancak ilacı kullanmayı bıraktıklarında bu proteinin seviyeleri normale döndü. Nesnenin boyutunun ağırlığıyla orantılı olduğunu ortaya çıkardılar. Ayrıca araştırmalar, orbitofrontal korteks, temporal korteks ve ön singulat alanlardaki sertralin yoğunluğunun, metamfetamin bağımlılarındaki saldırganlık düzeyiyle yakından bağlantılı olduğunu bulmuştur (Sekine vd., 2006).

PET taramaları, monoaminerjik sinir terminallerinin bütünlüğünü değerlendirmenin yanı sıra, postsinaptik dopamin fonksiyonunun biyolojik bir göstergesi olarak görev yapan dopamin D2 tipi reseptörlerin eksikliğini ortaya çıkardı. Çalışmada seçici ligand rakloprid kullanıldı ve 2 haftadan 35 aya kadar değişen bir süre boyunca metamfetaminden uzak duran kişiler arasında striatal D2 reseptör varlığında bir azalma keşfedildi. 4-10 gün boyunca metamfetamin kullanmaktan kaçınan bireylerde de benzer sonuçlar elde edilmiştir. Ayrıca striatal D2 tipi reseptörlerin varlığının, orbito-frontal kortekste bölgesel glikoz metabolizması ve özellikle dürtüsellik ile pozitif yönde ilişkili olduğu bulunmuştur (Volkow vd., 2001; Lee vd., 2012).

D2 reseptörlerinin varlığı aynı zamanda tedavi sonucunu da etkilemiştir ve ayakta tedavi rehabilitasyon programına kayıtlı hastaların kaudat nukleusu ve putamenlerindeki D2 reseptörlerinin başlangıç yoğunluğu, metamfetaminden uzak kalma süresini öngörmüştür. Düşük başlangıç D2 tipi reseptörlerin mevcudiyetinin, dokuz aylık takip

süresi boyunca metamfetamin kötüye kullanımında nüksetmeyi öngördüğü bulunmuştur (Wang vd., 2012). Bazı çalışmalar, kemirgenlerde ve insan olmayan primatlarda, striatumdaki D2 tipi reseptörlerin mevcudiyetinin, metamfetaminden uzun süre uzak durulduktan sonra arttığını göstermiştir. Ancak insanlarda bunu doğrulayacak uzun süreli çalışmalar yapılmamıştır (Segal vd., 2005).

1.3.6. Metamfetamin Kullanım Bozukluğunun Nörobiyolojisi

Metamfetamin, beynin dopamin, serotonin, noradrenalin ve adrenalin gibi bireyin gerçekten iyi hissetmesini sağlayan bir dizi kimyasal salgılamasını sağlar (Mahan vd., 2012).

- Sinaptik veziküllerden sitozole katekolaminlerin yeniden salınması,
- Nörotransmitterlerin plazma membranında ters yöne taşınması,
- Monoamin taşıyıcılarının aktivitesinin bloke edilmesi,
- Hücre yüzeyinde dopamin taşıyıcılarının ekspresyonunun azaltılması,
- Monoamin oksidaz aktivitesinin inhibe edilmesi,
- Dopamin sentezi için önemli bir enzim olan tirozin hidroksilazın aktivitesinin ve ekspresyonunun artırılması (Barr vd., 2006).

Geçtiğimiz on yılda metamfetaminin içerdiği nörobiyolojik mekanizmaların daha derinlemesine anlaşılmasına yönelik önemli çabalar sarf edildi. Metamfetaminin oksidatif stres, nöroinflamasyon ve nörotoksisite olmak üzere en az üç farklı moleküler mekanizmayı modüle ettiği anlaşılmıştır (Yang vd., 2018).

Metamfetamin, beyin hücrelerinin ve içlerindeki güç santrallerinin şeklini bozarak her türlü soruna neden olur. Mitokondriyal dengedeki ve oksidatif stres metabolizmasındaki bu bozulma, beyne zarar verebilecek ve nörodejenerasyona katkıda bulunabilecek oksidatif hasarın artmasına neden olur (Borgmann ve Ghorpade , 2018).

Metamfetaminin uzun süreli kullanımının deoksiribonükleik asitteki (DNA) pürin ve pirimidin ile reaksiyona girerek reaktif oksijen ürünlerinin oluşması nedeniyle DNA hasarına yol açabileceği bildirilmiştir (Ropek vd., 2019).

Metamfetaminin nörotoksik etkilerinin ise birbirine bağlı bazı mekanizmaların sonucunda oluştuğu düşünülmektedir. Bu mekanizmalar;

- Hücre yapılarına zarar verebilen peroksitler gibi reaktif oksijen türlerinin üretiminin artmasına neden olan dopamin yüksekliği,
- Otofajiye yol açan intraselüler degradasyon sistemlerini aktive eden ubikuitin-proteazom sisteminin fonksiyon bozukluğu,
- Nitrik oksit radikali artışına bağlı olarak sitotoksik etkilere yol açan protein nitrasyonu,
- Apoptoz artışına yol açan endoplazmik retikulum stresi,
- DNA onarımı değişimine, hücre döngüsü arrestine ve stres cevap genlerinin ekspresyonunun düzensizliğine neden olan, striatumda artan p53 proteini ekspresyonu,
- Beyinde inflamasyona yol açan inflamatuvar sitokinler,
- Hipertermi ile sonuçlanan dopamin D3 reseptörünün aktivasyonu ve
- Kan-beyin bariyerini bozan mikrotübül deasetilasyonudur (Yu vd., 2015).

Metamfetaminin oksidatif stres, nöroinflamasyon ve nörotoksiteyi tetiklemesi sonucu, hücrelerde enerji elde etmek için çok daha etkili olan oksidatif fosforilasyon yerine glikoliz yolağı desteklenir. Bu durum warburg etkisi olarak bilinir ve beynin farklı bir metabolik durumuyla bağlantılıdır (Liberti ve Locasale, 2016).

Bu nedenle, akut ve kronik metamfetamin kullanımı beyni aşağıdakilerle karakterize edilen farklı bir metabolik duruma sokar:

- (1) Daha hızlı ancak daha az verimli enerji kullanılabilirliği,
- (2) Artan biyosentez hızı,
- (3) Mikro ortamın asitleşmesi,
- (4) Onkogenik ve dejeneratif hücre ortamını teşvik eden reaktif oksijen türleri aracılığıyla hücre sinyali değişimi (Paulus ve Stewart, 2020).

Önceki araştırmalar, kompulsif uyuşturucu kullanımının, orbitofrontal korteks-dorsomedial striatal 'git devresi' ile karşıt dorsolateral frontal-striatal 'durdurma devresi' arasındaki dengesizliğe bağlı olduğunu göstermiştir (Hu vd.,2020). Bu devrelerin yapı ve işlevindeki değişiklikleri araştırmak için birçok çalışma yapılmıştır. Ayrıca anormallikler arasında dopamin ve serotonin nörotransmitter sistemlerinin düzensizliği, glikoz metabolizmasındaki değişiklikler ve gri madde eksiklikleri yer alır (Baicy, 2007).

1.3.7. Metamfetamin Kullanımının İnsan Vücuduna Olumsuz Etkileri

Merkezi sinir sistemini etkileyen güçlü bir uyarıcı olan Metamfetamin, kalp atış hızını, vücut ısısını, kan basıncını, iştahı, dikkati, ruh halini ve şiddetli uykusuzluğa bağlı tepkileri düzenleyen nörokimyasal süreçleri etkiler (National Library of Medicine, 2013).

Bir dizi fiziksel ve zihinsel sağlık sorununa yol açar. Metamfetamin içmek solunum sorunlarına yol açabilir ve akciğer ödeminin yanı sıra genellikle "met ağzı" olarak adlandırılan diş çürümesi ve diş eti sorunlarına da neden olabilir. Akut Metamfetamin zehirlenmesi aşırı hipotermi, böbrek yetmezliği, felç ve kalp krizinin yanı sıra zihinsel sağlık üzerinde kaygı ve saldırgan davranışlara yol açabilir (EMCDDA ve EUROPOL,2019).

İnsanlar yeme isteğinin azalması ve nefes alma hızının artmasıyla karşılaşabilirler. Vücut ısısı arttıkça kalp atış hızı ve kan basıncı da yükselerek terlemeye neden olabilir. Bireyler huzursuzluk, öfke ve ani yoğun korku dönemleri yaşayabilirler (UNODC, 2013).

- Artan uyanıklık ve fiziksel aktivite,
- Hızlı ve / veya düzensiz kalp atışı,
- Artan kan basıncı diğer etkilerden bazılarıdır.

Paylaşılan cihazlar aracılığıyla metamfetamin kullanan kişiler, HIV ve Hepatit B ve C gibi bulaşıcı hastalıklara yakalanmaya riski yüksektir. Metamfetamin kullanımı;

- Ölümcül kilo kaybı.
- Bağımlılık
- Cilt yaraları ve kaşıntı,
- Beyin yapısında ve işlevinde değişim
- Bilincin açıklığı
- Hafıza kaybı
- Uyku sorunu
- Paranoya (başkalarına karşı güvensizlik vb.)
- Halüsinasyonlar
- Ölümcül olabilir (National Institutes of Drug Abuse, 2013).

Yeni bir çalışma, geçmişte Metamfetamin kullanmış kişilerin parkinson hastalığına yakalanma olasılığının daha yüksek olduğunu göstermektedir. Metamfetamin güçlü bağımlılık yapıcı bir maddedir. Yoksunluk belirtileri içerisinde;

- Kaygı,
- Yorgunluk,
- Şiddetli kasılmalar,
- Ağır depresyon,
- Psikoz,
- Yoğun yoksunluk ve Metamfetamine aşırma gözlemlenmektedir (Curtin vd., 2015).

1.3.8. Metamfetamin Kullanım Bozukluğu Tedavisi

Metamfetamin kullanım bozukluğunu ele almanın temel odak noktası, bireyin refahını tüm yönleriyle dikkate alan kapsamlı bir yaklaşım benimsemektir. Psikososyal müdahaleler, farmakolojik tedaviler ve psikoterapiler tedavinin temelini oluşturur. Metamfetamin kullanan bir kişinin yaşadığı spesifik semptomlara ve yoksunluk sürecine dayalı olarak ilaç tedavisi uygulanmaktadır. Halüsinasyonlar ve sanrılar ortaya çıktığında ek bir antipsikotik ilaç verilmesi gerekebilir. Klinik deneyimlere göre olanzapin gibi ikinci kuşak antipsikotikler genellikle ilk tercihtir. Haloperidol gibi birinci nesil antipsikotikler bir alternatif olarak düşünülebilir ancak bunlar, özellikle akut distoni olmak üzere ciddi bir akut yan etki riski taşırlar. Ayrıca butirofenonlar disfori ve anksiyete semptomlarını şiddetlendirebilir (Lee vd., 2007).

Metamfetamin yoksunluk tedavisinin temel amaçları fiziksel detoksifikasyonu kolaylaştırmak, yoksunluk semptomlarını hafifletmek ve olası komplikasyonları önlemektir. Hedefler, gerektiğinde fiziksel ve zihinsel sağlık durumlarının tanınması, değerlendirilmesi, danışmanlığını ve tedavisini kapsamalıdır. Ayrıca, sosyal danışmanlık ve rehabilitasyon tedbirleri sürecinin başlatılması da gerekli olabilir. Nitelikli yoksunluk tedavisinin amacı, kapsamlı bakım sağlamak için somatik, psikiyatrik, psikoterapötik ve sosyal hizmet dahil olmak üzere çeşitli yaklaşımları birleştirmektir (Lee vd., 2007).

Klinik gözlemlere dayanarak, metamfetamin kullanan bireylerin tedavi gerekliliği, eroin ve kokain bağımlılılarıyla karşılaştırılabilir düzeydedir. Birisi uyuşturucu kullanmayı bıraktığında istek, yorgunluk, düşünme ve hafıza güçlükleri, uyku sorunları, sinirlilik, huzursuzluk, üzgün veya endişeli hissetme ve bazı durumlarda intihar düşünceleri yaşayabilir.

Yoksunluk semptomlarının şiddeti değişebilir; bazı kişiler bir haftaya kadar yoğun semptomlar yaşarken, diğerleri iki haftaya kadar daha hafif semptomlar yaşar. Aşırı istek daha uzun süre devam etme eğilimindedir ve özellikle ayakta tedavi ortamlarında nüksetme olasılığını artırır (Zorick vd., 2010). Önemli nüksetme riski göz önüne alındığında, nitelikli yoksunluk tedavisinin süresi hastanın özel ihtiyaçlarına göre uyarlanmalı ve sonraki tedavi için uygun zihinsel, fiziksel ve sosyal uyumu kolaylaştırmak için akut yoksunluk semptomlarının hafifletilmesinin ötesine geçmelidir. Ne yazık ki şu anda hastaların yatarak mı yoksa ayakta tedaviyle mi daha iyi durumda olduklarını belirleyen kesin bir kanıt yok. Bununla birlikte, özellikle yüksek ve sık madde kullanımı durumlarında, metamfetamin yoksunluk tedavisinin süresi en az 3 hafta olmaktadır (Sauter vd., 2011).

Araştırmalar bilişsel davranışçı terapinin 4. ve 12. haftalarda metamfetamin kullanımının sıklığında ve yoğunluğunda önemli azalmalara yol açtığını göstermiştir. Bilişsel-davranışçı ve acil durum yönetimi terapilerinin kapsamlı bir incelemesi yapıldıktan sonra klinik ortamlarda olumlu sonuçların gözlemlendiği belirlendi (Lee ve Rawson, 2008).

Son olarak, çok sayıda çalışma, fiziksel aktiviteye katılmanın, metamfetamin kullanımı bozukluğuyla ilişkili semptomları azaltmada olumlu bir etkiye sahip olabileceğini göstermiştir. Örneğin, aerobik egzersiz programına katılmak, metamfetamin isteğinin azalması ve bireylerde öz kontrolün artmasıyla ilişkilendirilmiştir (Wang vd., 2016.) Ayrıca, metamfetamin kullanmayan bir grup bireyle karşılaştırıldığında, metamfetamin kullanan kişilerin 8 hafta boyunca egzersiz yapması, depresyon ve anksiyete düzeylerinin azalmasıyla ilişkilendirilmiştir (Rawson vd., 2015).

1.4. Metamfetamin'in Ulusal ve Uluslararası Sokak İsimleri

Metamfetaminin uluslararası alanda en yaygın kullanılan sokak isimleri: Ice cocaine Crank, , Tina, Ice, Crystal met , Water blunts'tır. Ülkemizde Ateş, Ays, Buz, Kristal, Metin Amca, Met gibi sokak isimlerini sıklıkla kullanıyoruz.

1.4.1. Metamfetamin'in Ulusal ve Uluslararası Alanda Yasal Boyutu

Metamfetamin uluslararası kanunlarla düzenlenen, kontrollü sentetik bir uyuşturucudur ve 1971 tarihli psikotrop maddelere ilişkin sözleşmede listelenmiştir. Yasa dışı maddelerin üretimi, dağıtımı, kullanımı ve ticareti suç teşkil eden faaliyetler olarak

kabul edilir. Uyuşturucu ve zihin değıştirci maddelerin yasa dışı ticaretine karşı 1988 tarihli sۆzleşme uyarınca, metamfetamin üretiminde kullanılan kimyasallar sıkı bir şekilde denetlenmektedir (EGM , 2022).

Ülkemizde metamfetamin maddesi 2313 Sayılı Uyuşturucu Maddelerin Murakabesi Hakkında Kanun kapsamına 05.09.1982 tarihinde alınmıştır. Sağlık Bakanlığı, yasa dışı uyuşturucu ve psikotrop maddelerin üretiminde yaygın olarak kullanılan ve kullanıma potansiyeli taşıyan kimyasalların yasal ticaretine ve kullanımına ilişkin kontrol tedbirlerini yakından izlemekte ve düzenlemektedir (EGM , 2022).

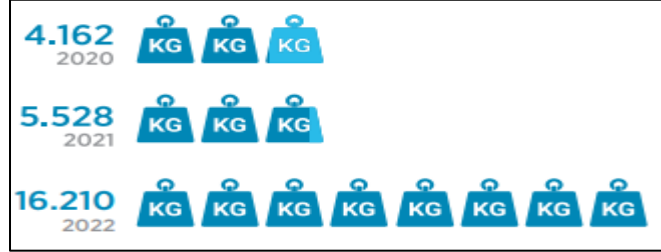
1.4.2. Türkiye’de Metamfetamin Tehdidi

Türkiye’de ilk Metamfetamin yakalaması 2009 yılında İstanbul’da meydana geldi. Metamfetamin, 6564 sayılı yasa kapsamında kontrollü maddeler listesine eklendi. Ülkemizde 2016 yılından 2021 yılına kadar her yıl Metamfetamin yakalamalarında artış yaşanmıştır. 2020 yılında Metamfetamin yakalamalarında ciddi bir artış yaşanmış, uyuşturucu miktarı dört kat artmış ve toplam 4.168 kg’a ulaşmıştır. 2021 yılında kolluk kuvvetleri tarafından toplam 5.528 kilogram Metamfetamin ele geçirildi. 2022 yılının ilk 7 ayında toplam 8 bin 600 kilogram Metamfetamin ele geçirildi. Ele geçirme verileri, Metamfetaminin gelecekte de tehdit oluşturmaya devam edeceğini gösteriyor. Tehlikeli uyuşturucu madde olan Metamfetamin 2015 yılında 54 ilde tespit edilirken, 2020 ve 2021 yıllarında 81 ile tespit edildi (EGM , 2022).

Çizelge 1.1. Türkiye, Avrupa, dünya yıllara göre metamfetamin yakalama miktarları (kg)

Yıllar	Türkiye	Avrupa	Dünya
2009	103	497	31000
2010	126	474	51000
2011	350	700	88000
2012	502	300	114000
2013	105	500	88000
2014	128	672	108000
2015	260	636	132000
2016	251	549	158000
2017	659	741	184000
2018	566	634	228000
2019	1042	3500	325000
2020	4168	2200	375000
2021	5528	-	-

Türkiye'de 2022 yılında 77.765 Metamfetamin kullanımı olayı yaşandı. Bu olaylarda 101.193 kişi yakalanmış ve 16.210 kg Metamfetamin ele geçirilmiştir. 2022 yılında yakalanan Metamfetamin miktarı, bir önceki yılda ele geçirilen miktarın yaklaşık üç katı kadardır.



Şekil 1.4. Yıllara göre metamfetamin yakalama miktarları (kg) (EGM , 2022)

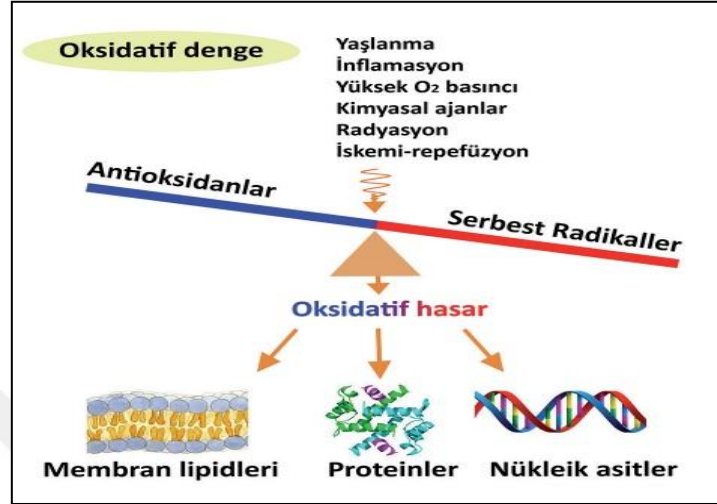
1.5. Oksidatif Stres

1.5.1. Tanımı

Oksijenin biyolojik sistemler için hem avantajlı etkileri hem de potansiyel olarak zararlı sonuçları olduğu kabul edilmektedir. Oksijenin reaktivitesi, yüksek enerjili elektron transferlerine maruz kalma kabiliyetine atfedilir. Oksidatif fosforilasyon yoluyla önemli miktarlara entegre edilmesini sağlar. Adenozin-5-trifosfatın (ATP) oluşumuna yardımcı olur. Bu karmaşık çok hücreli organizmaların gelişimi için çok önemlidir, ancak aynı zamanda onları proteinler, lipitler ve DNA dahil olmak üzere çeşitli biyolojik moleküllere yönelik saldırılara karşı duyarlı hale getirir. Sonuç olarak vücudumuz sürekli olarak hasara neden olabilecek reaktif oksijen türlerine maruz kalır (Halliwell ve Gutteridge, 2015). Vücut tipik olarak oksidatif strese karşı dengeli bir tepki sağlamak için karmaşık bir antioksidan savunma sistemi kullanır. Ancak bu denge bazı durumlarda bozularak oksidatif strese yol açabilir. Oksijenin hücreye zarar verme potansiyelinin çeşitliliği ve genişliği göz önüne alındığında oksidatif stres, bu tür durumlarda pro-oksidanlar ve antioksidanlar arasındaki dengenin bozulduğu bir durumdur. Olası bir zararın oluşmasına yol açacak şekilde kararın olumlu bozulması durumu olarak tanımlanabilir (Burton ve Jauniaux, 2011).

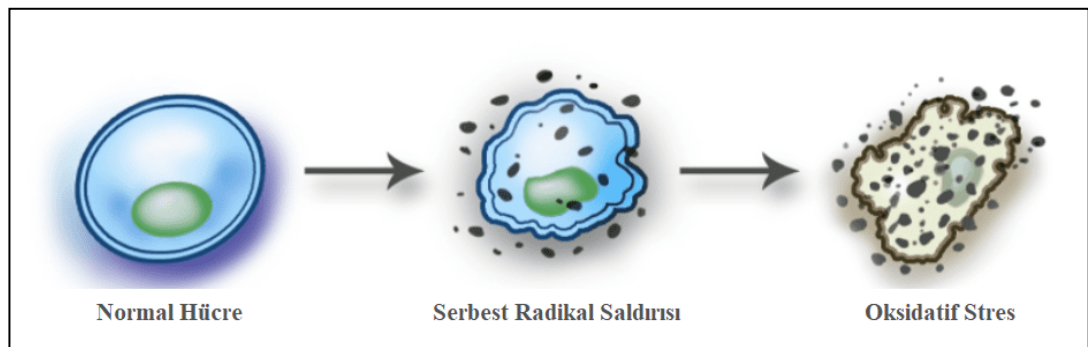
Oksidatif stresi incelerken pro-oksidan ve antioksidan moleküller arasındaki denge son derece önemlidir. Bu denge, iki temel nedenden dolayı oksidatif stresin anlaşılmasında çok önemlidir. Bu dengesizlik, reaktif oksijen türlerinin aşırı üretimi veya yetersiz antioksidan savunma mekanizmaları gibi dengeyi etkileyen çeşitli faktörler nedeniyle ortaya çıkabilir.

İkincisi, reaktif oksijen türlerinin yalnızca zararlı yan ürünler değil, aynı zamanda hücre içi iletişimde önemli rollere sahip ikincil haberciler olduğunu da öne sürüyor. Bunlar hücrelerin çevrelerindeki değişikliklere nasıl tepki vereceğini kontrol eder (Droge, 2002).



Şekil 1.5. Canlı organizmalarda redoks dengesi ve oksidatif stres (Özcan vd., 2015)

Denge kavramı aynı zamanda oksidatif stresin de bir spektrumda incelenmesini gerektirmektedir. Hücrelerin çevrelerindeki değişikliklere uyum sağlamasını sağlayan yan ayarlamalar küçük dengesizlikler tarafından tetiklenebilir. Ancak önemli dengesizlikler geri dönüşü olmayan zararlara neden olabilir ve sonuçta hücre ölümüne yol açabilir (Burton ve Jauniaux, 2011).



Şekil 1.6. Oksidatif stres hasarı (<https://www.humanistbeauty.com/tag/oxidative-stress>)

Antioksidanlar, ROS'un vücutta neden olduğu hasarı önlemek için çalışan savunmalardır. Genellikle düşük konsantrasyonlarda bulunurlar ancak çok etkilidirler. Çünkü ROS'un hücrelere zarar vermesini geciktirebilir veya tamamen önleyebilirler. Bu işlem serbest

radikallerin diğer hücre bileşenleriyle reaksiyona girmesini ve onlara zarar vermesini önler. Sonuç olarak antioksidanlar ROS'un zararlı etkilerini ortadan kaldırır (Kohen ve Nyska, 2002).

1.5.2. Oksidatif Stres ve Metamfetamin Kullanım Bozukluğu İlişkisi

METH'in beyin üzerindeki ana etkileri, merkezi sinir sistemindeki sinir hücrelerinden dopamin ve serotonin salınımını arttırmaktır. DA ve 5HT salınımını arttırmanın mekanizması, bunların dopamin ve serotonin taşıyıcıları (sırasıyla DAT ve SERT) ile etkileşimi ve ardından dopaminerjik ve serotonerjik sinir terminallerine girişi yoluyla gerçekleşir. Terminale girdikten sonra, nörotransmitterlerin veziküller tarafından tutulmasını bozar, bu da sitozolde nörotransmitter seviyelerinin artmasına ve ardından sinir terminalinden ters taşınmaya neden olur (Sulze vd., 2005; Kita vd., 2009). Bu alandaki ilk çalışmalardan biri, yüksek dozda METH uygulamasının Rhesus maymunlarda dopaminerjik sistemde uzun süreli hasara yol açtığını gösterdi. Bu maymunların striatal dopamin kaybının yaklaşık %80 olduğu keşfedildi (Schuster, 1975). Nöronlarda hasara yol açabilecek iltihaplanma ve oksidatif stres gibi çeşitli faktörler vardır. Serbest radikallerin üretimi, mitokondriyal fonksiyon bozukluğu ve mikrogial aktivite Alzheimer hastalığının gelişimine katkıda bulunan faktörlerdir. Aktivasyon-inflamatuar sitokin üretimi belirteçlerinde bir artış olduğunda, bu METH tarafından da ve glutamat üretimindeki bir artışla bağlantılıdır (Yamamoto, 2008).

METH kullanımı sonrası serbest radikal üretimindeki artışın en doğrudan kanıtı, hidroksil radikallerinin salisilat tuzaklarındaki artış ve ardından striatum içinde 2,3-dihidroksibenzoik asit (2,3-DHBA) oluşumundaki artıştır (Yamamoto, 1998). Serbest radikal üretimindeki bu artışlar sonucunda hücre zarındaki lipid molekülleri zarar görür. Malonildialdehit ve protein karbonil oluşumu gibi peroksidasyon ve protein oksidasyon belirteçlerinin seviyeleri önemli ölçüde artar (Sprague, 1995).

Uzun süreli dopaminerjik ve serotonerjik nörodejenerasyonun serbest radikal üretimindeki akut artışlardan, diğer taraftan serbest radikallerden kaynaklanabileceğini gösteren birçok çalışma vardır (Yamamoto, 1998). Ayrıca METH kullanımı vücudun zararlı maddelerle mücadele etme yeteneğinin azalmasına yol açarak sağlıklı kalmayı zorlaştırabilir. METH kullanıldığında vücudun zararlı maddelere karşı doğal savunması zayıflar ve oksidatif stresin beyne zarar vermesi kolaylaşır (Jayanthi vd., 1998).

METH kullanımı sonrası vücutta serbest radikallerin oluşmasına neden olabilir. Bu serbest radikaller, oto-oksidasyon veya enzimatik oksidasyon adı verilen bir işlemle oluşturulur. METH kullanımından sonra da artışları takiben serbest radikallerin oluşumu, esas olarak oto-oksidasyonundan veya monoamin oksidaz tarafından enzimatik oksidasyondan üretilen süperoksit ve hidrojen peroksit yoluyla meydana gelir (Fornstedt, 1989).

METH'in neden olduğu oksidatif stres, nörotoksisite üzerinde zararlı bir etkisi vardır. Glutamat seviyeleri hızla yükseldiğinde, hem iyonotropik hem de metabotropik glutamat reseptörlerini aktive ederek hücre içi kalsiyum seviyelerinde artışa yol açabilir. Daha yüksek kalsiyum seviyeleri, farklı enzimlerin ve proteinlerin aktivasyonunu tetikleyerek hücre iskeleti bileşenlerinin parçalanmasına ve reaktif oksijen türlerinin üretimine neden olabilir (Sattler, 2000).

METH tarafından oluşturulan eksitotoksisite, nitrik oksit (NO) üretimine bağlı olarak meydana gelebilir. NMDA reseptörleri yoluyla glutamat aracılı kalsiyum girişini takiben nitrik oksit sentazın (NOS) aktivasyonundan oluşan NO'nun nörotoksik olduğu kanıtlamıştır (Dawson, 1996).

1.6. Polimorfizm

Canlı organizmalar, deoksiribonükleik asit (DNA) yapısı aracılığıyla depolanan ve aktarılan genetik bilgiye sahiptir. DNA, belirli bir özelliği belirleyen ve dört farklı nükleotidin (Adenin, Timin, Guanin ve Sitozin) doğrusal bir düzenlemesini izleyen çok sayıda genden oluşur. Her genin alel adı verilen iki farklı versiyonu bulunmaktadır. Alellerin aynı olması durumunda homozigot genotip, farklı olması durumunda ise heterozigot genotip olarak adlandırılır. Alel frekansı, belirli bir alelin bir popülasyonda ne sıklıkta ortaya çıktığını ifade eder (Baydar, 2002).

Bireylerin genomları incelendiğinde %99,9 benzerliktedir. Bireyleri birbirinden ayıran özellik sadece %0,1 ile sınırlıdır. Çok sayıda hastalığın moleküler temeli, genetik yapıdaki bu %0,1'lik küçük varyasyondan kaynaklanmaktadır (Collins ve Galas, 1995). Bireyleri, toplulukları ve popülasyonları birbirinden ayıran temel olay DNA dizisindeki gen varyasyonlarıdır. Somatik hücrelerde, germ hücrelerinde veya mitokondriyal genomda görülebilirler. Polimorfizm olarak bilinen bu değişiklikler popülasyonun %1'inde görülmektedir (Bozkaya, 2009).

Mutasyon ve polimorfizm kavramları arasındaki başlıca farklardan biripolimorfizm nedeniyle ortaya çıkan değişiklikler genellikle hastalıklara yol açmaz. Polimorfizmlerin bir hastalığın nedeni olarak atfedilmesi için, ya çoklu polimorfizmlerin bir kombinasyonunun aynı zamanda olması ya da hastalık gelişimine olanak sağlayan çevresel koşulların da çakışması gerekir. Bazı durumlarda polimorfizmler, hastalığa doğrudan neden olmasa bile hastalığın semptomlarını azaltabilir veya güçlendirebilir (Ismail ve Essawi, 2012).

DNA polimorfizm çeşitlerinden bazıları tek nükleotid polimorfizmleri (single nucleotide polymorphism, SNP), değişken sayıda ardışık tekrarlar (minisatellitler ; variable numbers of tandem repeats, VNTR),kısa ardışık tekrarlar (mikrosatellitler ; short tandem repeats, STR), insersiyon/delesyonlardır (Wright, 2001).

1.6.1. Tek Nükleotid Polimorfizmleri (SNP)

Tek nükleotid değişimi (SNP) genom üzerinde tek baz çiftlik değişimlerdir. DNA molekülünde her 2.000-2.500 bazda bir gözlemlenmektedir. Bu değişim Transisyon veya transversiyon yoluyla gerçekleşir (Özden A, 2006). Transisyon; bir pürin bazının diğer pürin bazına ($A \rightarrow G$ ve ya $G \rightarrow A$) ve ya bir pirimidin bazının diğer pirimidin bazına ($T \rightarrow C$ ve ya $C \rightarrow T$) dönüşmesidir. Transversiyon; ise bir pürin bazının (A, G) pirimidin bazlarından (C, T) biri ile yer değiştirmesidir (Collins ve Jukes, 2004).

SNP veya tek nükleotid polimorfizmi, genetik varyasyonun en yaygın türüdür. İnsan genetik kodunda yaklaşık 3-10 milyon tek nükleotid polimorfizmi (SNP) olduğu tahmin edilmektedir (Wright, 2001). Protein fonksiyonunu etkileyen SNP'ler, DNA'nın kodlanan bölgelerinde bulunur. Bununla birlikte, çoğu tek nükleotid polimorfizminin (SNPS) gözlemlenebilir özellikler üzerinde hiçbir etkisi yoktur ve nötr SNPS olarak anılırlar (Wright, 2001).

SNP'ler çoğunlukla Restriksiyon enzimi fragman uzunluğu polimorfizmi (RFLP) yöntemi ile belirlenmektedir. Spesifik restriksiyon enzimleri tarafından tanınan DNA dizisindeki farklılıklar DNA fragmanlarındaki değişikliği ifade eder. Bu değişiklikler, restriksiyon enzimleri tarafından tanınan DNA dizilerinde değişikliklerle sonuçlanan tek nükleotid değişiklikleri olarak görülebilir (Snustad ve Simmons, 2005).

1.6.2. İnsersiyon/Delesyon

İnsersiyon/delesyon DNA dizisine nükleotid eklenmesi ya da silinmesi durumudur. Eğer gen bir proteinin üretiminden sorumluysa, proteinin aminoasit dizisindeki herhangi bir değişiklik, proteinin fonksiyonunun kaybına yol açacaktır. DNA dizisine nükleotidler eklendiğinde genin uzunluğu artar. Eklenen nükleotidli gen, fonksiyonel bir proteinin üretilmesinden sorumluysa, ortaya çıkan protein, amino asit dizisi değişeceğinden, delesyonda olduğu gibi işlevini kaybedecektir (Ogurtsov ve Sunyaev , 2004; Kondrashov ve Rogozin, 2004).

1.7. Değişken Sayıda ArdışıkTekrarlar (VNTR)

İnsan genomunda bulunan tekrar dizilerine mikrosatellitler (kısa bitişik tekrarlar; short tandem repeats, STR) ve minisatellitler (değişken sayılı bitişik tekrarlar; variable number of tandem repeats, VNTR) dahildir. STR'ler ve VNTR'ler oldukça polimorfiktir. Uzunlukları içerdikleri tekrar dizilerinin kopya sayısına bağlı olarak değişir (Gelehrter ve Collins, 1998).

VNTR'ler STR'lerden daha uzun tekrarlardan oluşur. Bu dizilerin uzunlukları 7 baz çiftinden birkaç baz çiftine kadar değişebilir (Jeffreys ve Wilson, 1998). VNTR lokusları genomda STR lokuslarına göre daha az yaygındır. VNTR'nin uzunluğu, spesifik VNTR dizisine uygun bir prob kullanılarak belirlenebilir. STR'lere benzer şekilde VNTR 'ler adli soruşturmalarda kullanıma uygundur (Ashcroft vd., 2002). Bilim insanları, DNA dizilerindeki mutasyonları ve varyasyonları incelemek için genom çapında ilişkilendirme çalışmaları olarak bilinen bir teknik kullanıyor. Genom çapında ilişkilendirme çalışmaları (GWA veya GWAS), polimorfizmler ve belirteçler gibi genomdaki varyasyonlar ile hastalıkların ortaya çıkışı arasındaki ilişkiyi inceleyen bir yöntemdir. Hastalıklar ve genler arasındaki bağlantıyı incelemek için vaka kontrol çalışmalarının kullanılmasına benzer şekilde, bir karakter ile genler arasındaki ilişki, o karakterin farklı fenotiplerinin DNA dizileri karşılaştırılarak araştırılır (Manolio, 2010).

GWAS yaklaşımı, DNA üzerindeki genetik işaretleyiciler kullanarak tek veya birkaç genetik bölgeye odaklanan yöntemlerin yanı sıra, genomun tamamını inceleyerek hastalıklarla ilişkili yeni SNP'lerin ve varyantların tespitine olanak tanıyor. Araştırmacılar katılımcılardan DNA örnekleri topluyor ve bunları farklı genetik varyantları tanımlamak için SNP dizilerini kullanarak analiz ediyor. Analize göre belirli bir alelin katılımcılar arasında sıklıkla gözlenmesi durumunda bunun araştırılan hastalıkla ilişkili olduğu

varsayılmaktadır. Tespit edilen alelde farklılıklara yol açan SNP, hastalığın genom üzerindeki bir belirteci olarak kabul edilmektedir (Pearson ve Manolio, 2008).

1.7.1. Kısa Ardışık Tekrarlar (STR)

STR'ler 2-6 baz çifti tekrarından oluşur. Bir STR lokusundaki tekrarların sayısı, genomun herhangi bir yerinde birkaç ila 100 tekrar arasında değişebilir. Son yapılan çalışmalara göre insan genomunda dinükleotid tekrarları 128.000 adet, trinükleotid tekrarları 8.740 adet, dörtlü nükleotid tekrarları 23.680 adet, beşli nükleotid tekrarları 4.300 adet ve altı nükleotid tekrar sayısı 230 adet bulunmaktadır (Russell, 2006). Telomerler altı nükleotid tekrarı içerir. STR'ler, çeşitli ve değişken özellikleri nedeniyle adli araştırmalarda ve gen haritalama araştırmalarında yaygın olarak kullanılmaktadır. Kısa olmaları nedeniyle analizlerinde PCR yöntemi kullanılmıştır. PCR sonuçlarını analiz ederek bölgenin homozigot mu yoksa heterozigot mu olduğunu ve sahip olduğu tekrar sayısını belirlemek mümkün hale gelir (Fowler, 1990).

1.8. Süperoksit Dismutaz (SOD)

1968'de bilim adamları aerobik solunum cihazlarında süperoksit dismutazı keşfedildi. Yüksek oksijen tüketimi sergileyen dokularda SOD aktivitesinin bol olduğu tespit edilmiştir. Düzenli hücresel işlemler sırasında hücreler yüksek düzeyde süperoksit üretir, ancak bu enzim sayesinde bu düzeyler hücre içinde kontrol altında tutulur. SOD enzimi, güçlü katalitik aktivitesi nedeniyle hücrelerde süperoksit oluşumunu engeller. Ancak bazı patolojik durumlarda süperoksit üretiminin artması durumunda süperoksit içeren spesifik reaksiyonlar meydana gelmeye başlar (Fridovich, 1983).

Reaktif oksijen türlerini ve süperoksit anyon radikallerini nötralize eden en önemli endojen antioksidan enzimdir. Bir süperoksit radikalının bir oksijen molekülüne ve başka bir süperoksit radikalının daha az reaktif bir hidrojen peroksit molekülüne dönüşümünü başlatır. SOD üç farklı izotop içerir: SOD-1, SOD-2, SOD-3. SOD1 (Cu-Zn-SOD); sitoplazma, nükleer bölge ve lizozomlarda bulunup 32000 dalton ağırlığındadır. SOD2 (Mn-SOD); aerobik hücrelerin mitokondrisinde bulunur, hücre farklılaşması, tümöregenezis ve pulmoner toksisite ile uyarılar hipokside majör rol oynayıp 23.000 dalton ağırlığındadır. SOD3 (Cu-SOD); en son keşfedilen plazma, lenfatik sistem ve sinoviyal sıvıda bulunup 135.000 dalton ağırlığındadır (Knaš vd., 2013).

SOD ailesi, süperoksit anyonunun bir dismutasyon reaksiyonu yoluyla hidrojen peroksit ve moleküler oksijene dönüştürülmesinden sorumludur. SOD1, her biri bakır ve çinko atomları içeren iki özdeş parçadan oluşan, plazmadan türetilmiş bir maddedir. Bu protein enzimler tarafından kolayca parçalanmaz ve yüksek sıcaklıklara dayanabilir. SOD2 öncelikle mitokondriyal matriste, hücre dışı alanda ve peroksizomlarda bulunur. SOD3 hücrenin dışında bulunur ve kendisine bağlı şeker molekülleri bulunan bir proteindir. Hem di hem de tetramerik formlarda bulunan hidrofobik bir enzimdir (Knaś vd., 2013).

1.8.1. Madde Kullanım Bozukluğu ile Süperoksit Dismutaz Enzimi (SOD) İlişkisi

Metamfetaminler, esrar ve alkol gibi kötüye kullanılan maddeler bağıışıklık sisteminde aktivasyona ve ROS'ların kan ve seruma geçmesine neden olur. Bu amaçla ilk kez yapılan çalışmada esrar, alkol ve diğer sentetik maddelerin kan ve serum örnekleri üzerindeki etkileri incelenmiştir. Sonuçta madde bağıımlılığı hastaları üzerinde yapılan bu çalışma ile kan ve serumdan FTIR ve biyokimyasal analizler ile maddenin lipid ve protein yapısını değııştirdiğı gösterilmiştir (Guleken vd., 2020).

Oksidatif stres modülasyonu ve bazı genlerdeki polimorfizmlerin rolünün değıerlendirildiğı bir çalışmada, kurşun katkılı afyon kullanıcılarında oksidatif stresin ve lipid peroksidasyonunun kan seviyelerinde önemli ölçüde afyon bağıımlılığı ile ilişkili olduğı belirlenmiştir. Kurşun katkılı afyon kullanıcılarında oksidatif stres anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Çalışmanın sonucunda lipid peroksidasyonu ve protein karbonilasyon seviyelerinde önemli bir artış, antioksidan kapasitesinde ve SOD'un enzimatik aktivitesinde ise bir azalma ile birlikte oksidatif strete bir artış kendini göstermiştir (Shojaepour vd., 2018).

Farelere morfin verilerek karaciğer biyomoleküllerindeki oksidatif hasarın incelendiğı bir çalışmada DNA, protein ve lipidin oksidatif hasarlarının yanı sıra, glutatyon ve oksitlenmiş glutatyon gibi antioksidan savunma ile ilgili indeksler araştırılarak sonuçlar ortaya konmuştur. Morfin uygulanan farelerde sırasıyla süperoksit dismutaz, katalaz ve GSH peroksidaz aktiviteleri önemli ölçüde azalmış, ciddi oksidatif stres hasarı olduğı bununla birlikte ekzojen antioksidanların biyomoleküllerin oksidatif hasarını ve hepatoksisiteyi önleyebildiğini göstermiştir (Zhang vd., 2004).

Kronik morfin tedavisinin olumsuz sonuçlarının üzerinde durulan bir çalışmada morfin toleransı ve bağımlılığının gelişmesinde oksidatif stresin önemli bir rol oynadığı belirtilmiştir. Bu çalışmada endojen antioksidan proteinlerin restorasyonu veya antioksidan ajanlarla tedavi ile morfinin etkisinin engellendiği açıklığa kavuşturulmuştur (Zeng vd., 2020).

Çoklu madde bağımlılarında oksidatif stres enzimlerinin değişimi ile ilgili bir çalışmada, madde bağımlılarının prefrontal korteksinde (PFC), malondialdehit seviyesi (MDA), süperoksit dismutaz (SOD) aktivitesi ve COX-2 protein seviyesi ölçülmüştür. Kontrol grubuna kıyasla madde kullanım bozukluğu olanlarda mPFC, IPFC ve OFC’inde SOD aktivitesi azalmıştır. Antioksidan enzimler arasında bir serbest radikali doğrudan temizleyen ek enzim olarak bilinen SOD, hem saf metamfetamin hem de çoklu madde bağımlılarının PFC’inde azalmıştır. Bunun yanı sıra PFC’de MDA seviyesi artmıştır. mPFC ve IPFC’de COX-2 protein seviyesi ise yükselmiştir (Sadat-Shirazi vd., 2020).

Metadon sürdürme tedavisinin uygulandığı metamfetamin kullanım bozukluğu olan bireylerde yapılan çalışmada, sigara içmeyen karşılaştırma grubuna kıyasla diğer grupta daha düşük SOD ve katalaz aktivitesi bulunmuştur. Metamfetamin kullanım bozukluğu olan hastalarda tedavi öncesi bulunan oksidatif dengesizlik, bu sonuçlarla uyumlu olarak metamfetamin uygulamasının katalaz ve SOD aktivitesini azalttığı gösterilmiştir (Salarian vd., 2018).

Çeşitli çalışmalar, serbest radikal ve reaktif oksijen türlerinin artmasının, glutatyon, glutatyon peroksidaz, süperoksit dismutaz ve katalaz aktiviteleri gibi enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidanların kapasitelerinde bir azalmaya neden olduğunu göstermektedir. Bağımlılarda oksidanlar ve antioksidanlar ile ilgili yapılan bir çalışmada önceki çalışmaları doğrular nitelikte olup afyon bağımlısı kişilerde oksidatif stresin arttığını ve bu durumun lipit profili ve antioksidan enzim üzerinde zararlı etkileri olduğunu göstermektedir (Karajibani vd., 2017).

1.8.2. Süperoksit Dismutaz İzotopları

Süperoksit dismutaz , canlı hücreleri reaktif oksijen türlerinden koruyan ve vücudun serbest radikallere karşı ilk savunma hattını sağlayan önemli bir antioksidan savunma enzimidir. Süperoksit dismutazın görevi peroksinitrit oluşumunu engelleyerek süperoksit radikalini, hidrojen peroksit ve moleküler oksijene dönüştürerek oksidanların zararlı etkilerini ortadan kaldırmaktır (Halliwell ve Gutteridge, 2015). Memelilerde üç SOD

izoformundan oluşur: sitoplazmik Cu/Zn SOD (SOD1), mitokondriyal Mn SOD (SOD2) ve hücre dışı Cu/Zn SOD (SOD3). Her izoform, aktif bölgelerindeki metal kofaktörlere bağlı olarak O₂-H₂O₂ dönüşümünü katalize eder (Fukai ve Ushio-Fukai, 2011).

İnsanlarda iki farklı türde SOD vardır. Bunlar Mn SOD1 ve Cu/Zn SOD2'dir. Genel olarak hücrede bulunan ortak izomer sitozolik Cu/Zn SOD2'dir. (Helle ve Jesper, 1997). Mn SOD ve Cu/Zn SOD, hayvanlarda en yaygın SOD formlarıdır. SOD aktivitesinin düzeyi omurgasızlar arasında önemli ölçüde farklılık gösterir. Ancak aktivite düzeyi omurgalı hayvanlarla karşılaştırıldığında daha düşük olma eğilimindedir. Omurgasızlarda Cu/Zn SOD 2'nin, memelilerde bulunanlarla karşılaştırılabilir. Amfibilerde en yüksek beyin aktivitesi SOD varlığında gözlenirken, en düşük aktivite akciğerde gösterir. Yüksek omurgalılarda karaciğer en yüksek aktiviteyi sergiler (Ahmad, 1995).

1.8.2.1. Sitoplazmik Cu/Zn SOD (SOD1)

SOD1, 32,000 dalton ağırlığındadır. SOD1 sitoplazmada ve lizozomlarda bulunur (Zelko ve Mariani, 2002). SOD1, mantarlar, bitkiler, hayvanlar ve insan hücreleri de dahil olmak üzere ökaryotik hücrelerde sitozolde, nükleer membranda ve mitokondrinin membranlar arası boşluğunda bulunur (Bolann vd., 1993). Hayvan hücrelerinde CuZn-SOD ağırlıklı olarak sitozolde bulunur. Ayrıca iç ve dış mitokondriyal membran, çekirdek ve lizozomlar arasındaki interstisyel boşlukta da bulunurlar (Heikkila, 1976). CuZn-SOD 'un kofaktörleri bakır ve çinkodur. Çinko enzimin stabilitesinden, bakır enzimin aktivitesinden sorumludur. Çok sayıda ökaryotik ve prokaryotik organizmada çeşitli formlar keşfedilmiştir. Bu grubun çoğunluğu ökaryotik hücrelerde bulunan sitozolik dismutazı içerir (Steinman, 1976). *SOD1*'in promotör bölgesinde bir 50 bp İnsersiyon/Delesyon (Ins/Del) genetik polimorfizmi saptanmıştır. Bu polimorfizmin SOD1 ekspresyon seviyelerini değiştirdiği ve azaltılmış mRNA seviyesi ile ilişkili olduğu bilinmektedir (Lemus-Varela vd., 2021).

1.8.2.2. Mitokondriyal Mn SOD (SOD2)

SOD 2, çalışması için oksijene ihtiyaç duyan hücrelerin mitokondrilerinde bulunan ve molekül ağırlığı 23.000 dalton olan bir proteindir. SOD 2, hücre hipoksinin neden olduğu pulmoner toksisitenin gelişmesi sürecinde çok önemli bir faktördür. Ayrıca SOD 2 genindeki mutasyonlar ailesel motor nöron hastalıkları, idiyopatik kardiyomiyopati ve erken yaşlanma gibi nadir genetik bozukluklarla ilişkilendirilebilir (Zelko ve Mariani, 2002). *SOD2* rs5746136

polimorfizminin de oral kanser, diyabet, eroin bağımlılığı ve erken doğmuş bebeklerde düşük gebelik gibi hastalıklarda incelenmiştir (Lemus-Varela vd., 2021).

1.8.2.3. Hücre Dışı Cu/Zn SOD (SOD3)

SOD 3, SOD ailesinin bilinen son üyesidir. Bu enzimin moleküler ağırlığı 135.000 daltondur ve plazma, lenf ve sinovyal sıvıda bulunabilir. Kan damarlarının duvarlarında SOD 3 sıklıkla bulunur. Çalışmalar, vasküler düz kas hücrelerinin önemli miktarlarda SOD 3 üretebildiğini göstermiştir. Bu hücreler, kan damarlarının duvarlarındaki enzimin ana kaynağıdır (Zelko ve Mariani, 2002).

Toplumsal ve psikolojik koşulların yanı sıra biyolojik yollardaki varyasyonlar ve genetik polimorfizmler de bağımlılığın hem başlangıcı hem de devamı ile ilişkilendirilmiştir (Weinberg, 2001). Madde kullanım bozuklukları için yapılan genetik birliktelik çalışmalarının amacı, bağımlılığın gelişiminde veya ilerlemesinde rol oynayabilecek genetik belirteçleri tanımlamaktır. Bu belirteçlerin tanımlanması madde kullanım bozukluklarının tedavisinde veya önlenmesinde yardımcı olabilir (Kendler vd., 2000). Uzun süreli madde kullanımı bazı organlarda oksidatif stresin aracılık ettiği patolojik değişikliklerle bağlantılıdır. Ortaya çıkan oksidatif stres sonucu enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidanların aktiviteleri bozulur. Metamfetamin kullanan bağımlılarda oksidatif stres artmakta ve antioksidan sistemlerin aktiviteleri azalmaktadır (Sadat-Shirazi vd., 2020)

Bu çalışmada metamfetamin kullanan bireylerde enzimatik antioksidanlardan biri olan süperoksit dismutaz enziminin kodlandığı *SOD-1* ve *SOD-2* genlerinde sırasıyla bulunan Ins/Del ve rs5746136 polimorfizmlerinin genotip dağılımlarının herhangi bir uyuşturucu ve uyarıcı madde kullanmayan bireylerdeki farklılıkları ortaya konması ve metamfetamin bağımlılığında *SOD1* Ins/Del ve *SOD2* rs5746136 gen polimorfizmlerinin etkisinin olup olmadığının belirlenmesi amaçlanmıştır. Ayrıca, Türk popülasyonunda metamfetamin kullanan bireylerde *SOD-1* Ins/Del ve *SOD-2* rs5746136 polimorfizmlerinin metamfetamin kullanım bozukluğuna etkisinin de ilk kez birlikte araştırılması amaçlanmıştır.

2. GEREÇ ve YÖNTEM

2.1. Gereçler

Çizelge 2.1. Kullanılan araç ve gereçler

Laminar Flow kabin	ESCO
Thermal Cycle PCR cihazı	Techne Tc512
Jel Görüntüleme cihazı	Syngene
Yatay elektroforez cihazı	Scie-Plas
Güç Kaynağı	Bio-Rad
Su banyosu	Nüve Bm 402
Otoklav	Nüve
Mikrodalga fırın	Arçelik
Elektrikli hassas terazi	Schimadzu Libror
Steril ependorf tüp (1,5 ml ve 0,2 ml'lik)	Axygen Genuine
Pipet uçları (10 µl, 100 µl, 1000 µl)	Finntip
Otomatik mikropipetler	Ependorf, Thermo
Etüv	Memmert Santrifüj
Santrifüj	Heraeus
Vorteks	Biosan
Elisa	BioTEK 800TS

Çizelge 2.2. Kullanılan kimyasal malzemeler

Restriksiyon Enzimi (SduI (Bsp1286I))	Thermo Scientific
Primerler	Ella Bio
Etanol	Merck
Agaroz	Hi-Media
Etidyum Bromür	Appllichem
6X loading çözeltisi	Qiagen
DNA polimeraz	Ampliqon
ClearBand DNA Marker 100bp-Green	EcoTech Biotechnology
dNTP mix	Fermentas
MgCl ₂	Fermentas
Nükleaz içermeyen su	HiGenoMB
Superoxide Dismutase [Cu-Zn]	BT Lab

2.2. Olgü Seçimi

Bu çalışmaya dâhil edilecek bireyler 2 gruba ayrılmıştır:

1. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi AMATEM Kliniğine başvuran, DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5) kriterlerine göre metamfetamin kullanım bozukluğu tanısı konmuş bireyler dahil edilmiştir (n=50). Bu gruba, metamfetamin dışında diğer amfetamin-türevi maddeleri ve yasadışı

bağımlılık yapan maddeleri kullanan bireyler dâhil edilmemiştir. AMATEM’de yapılan rutin idrar analizleri ile madde kullanımları için doğrulama yapılmıştır.

2. Geçmişte ya da günümüzde herhangi bir bağımlılık yapan madde kullanmamış sağlıklı bireyler (n=50) karşılaştırma grubu olarak çalışmaya dâhil edilmiştir. Araştırmaya katılacak kişiler madde kullanım sorunları, cinsiyet ve sigara alışkanlığı uyumluluğu ve herhangi bir psikiyatrik bozukluğun bulunmamasına göre seçilmiştir.

Çalışmaya dâhil edilen bireyler, 10 Mart 2022 tarihli İ03-109-22 karar No.’lu etik kurul izni alınmış çalışmaya dâhil edilen bireyler arasından seçilmiştir. Seçim yapılırken, hastaların ve kontrol grubunun imzaladıkları “Bilgilendirilmiş gönüllü olur formu’nda *“Taraftmdan alınan kodlanmış örneğin önerilen çalışma için kullanımını onaylıyorum ve gelecekte de her türlü genetik çalışmada anonim (kimliğim ile bağlantısız) olarak kullanılmasını onaylıyorum.”* seçeneğini işaretlemiş olmalarına özen gösterilmiştir.

Metamfetamin kullanan bireylerin çalışmaya dahil edilme kriterleri;

- (1) 18 ila 65 yaş arasında olmak,
- (2) Sigara içiyor olmak (Madde bağımlılarının büyük bir kısmı aynı zamanda sigara da kullanmaktadır. Sigara kullanımının hem karıştırıcı etkisini ortadan kaldırmak hem de homojen bir grup oluşturmak amacıyla sadece sigara içen metamfetamin kullanıcıları çalışmaya dâhil edilmiştir. Sigara kullanımının olası karıştırıcı etkisi, istatistiksel analizler sırasında iki yönlü varyans analizi (ANOVA) ile de kontrol altına alınmıştır.)
- (3) Okur-yazar olmak.

Metamfetamin kullanan bireylerin çalışmaya dâhil edilmeme kriterleri ise;

- 1) Ek psikiyatrik hastalık (mental retardasyon, majör bilişsel ve psikotik bozukluklar) tanısı almış olmak (Çalışmada uygulanan ölçeklerden depresyon ve anksiyete ölçekleri, kendini değerlendirme ölçekleri olup, ek psikiyatrik rahatsızlıklar nedeniyle bilişsel yetmezliği olan bireylerde kullanımı sınırlıdır.),
- (2) Okuma yazma bilmemek.

Çalışmaya katılan her bireye ait aşağıdaki bilgileri içeren bir form doldurulmuştur. Bu form, muayene sırasında sorumlu hekim tarafından bağımlı bireyle görüşme sırasında doldurulmuştur.

- (1) Sosyodemografik bilgiler (yaş, eğitim durumu, medeni durum, askerlik durumu, askerlikte disiplin cezası, cezaevi öyküsü, denetimli serbestlik öyküsü çalışma durumu),
- (2) Tıbbi öykü (kilo, boy, tıbbi hastalık öyküsü, ek psikiyatrik hastalık öyküsü, kullanmakta olduğu ilaç, sigara kullanımı, alkol kullanımı, ek madde kullanımı),
- (3) Madde kullanımına özgü (madde kullanım süresi, günlük / haftalık alınan madde miktarı, madde kullanım şekli, ailede madde kullanım öyküsü, daha önce başarısız ilaç kullanımı, tedavi süresi, maddesiz geçirebildiği en uzun süre)

2.3. Kan Örneklerinin Toplanması

Metamfetamin kullanan bireylerden hastaneye ilk başvurdıklarında ve kontrol grubuna dahil edilen bireylerden de çalışmaya katılmayı kabul ettiklerinde mor kapaklı (EDTA'lı) tüplere 2 adet venöz kan örneği alınmıştır. Toplanan kan örneklerinden biri genetik polimorfizm çalışmalarında kullanılmıştır. EDTA'lı tüplere toplanan kan örnekleri genetik polimorfizm çalışmaları yapılana kadar -20°C'de saklanmıştır.

Çalışmaya katılan her iki gruptan da alınan 2. tüpteki kan örneklerinin plazma SOD düzeyini ölçmek için plazmaları ayrılmıştır. Bu amaçla, örnekler laboratuvara ulaşınca 3000 rpm'de 10 dakika süreyle santrifüj edilmiştir. Plazmalar analiz edilinceye kadar -20 °C'de saklanmıştır. İşlem gününde tüm serum örnekleri çözöldükten sonra, plazma SOD seviyeleri ELISA yöntemi ile ölçölmüştür.

2.4. Sıvı Kan Örneklerinden Genomik DNA İzolasyonu

-20°C'de saklanan kan örnekleri oda sıcaklığında eritilmiş ve QIAamp DNA Blood Mini Kit (Qiagen) ile DNA izolasyonu gerçekleştirilmiştir.

1. Sıvı kan örneklerinden 200 µl alınarak mikrosantrifüj tüplerine (1,5 ml) konulmuş daha sonra üzerine 20 µl Proteinaz K solüsyonu eklenmiştir. Vorteks işlemi yapılarak karıştırılmıştır.
2. Karışımın üzerine 400 µl liziz solüsyonu eklenmiş ve vorteks işlemi ile karıştırılmıştır.
3. Örnekler 56°C'lik su banyosunda 10 dakika inkübe edilmiştir. İnkübasyon sırasında hücrelerin tamamen parçalanması için karıştırma işlemi yapılmıştır.

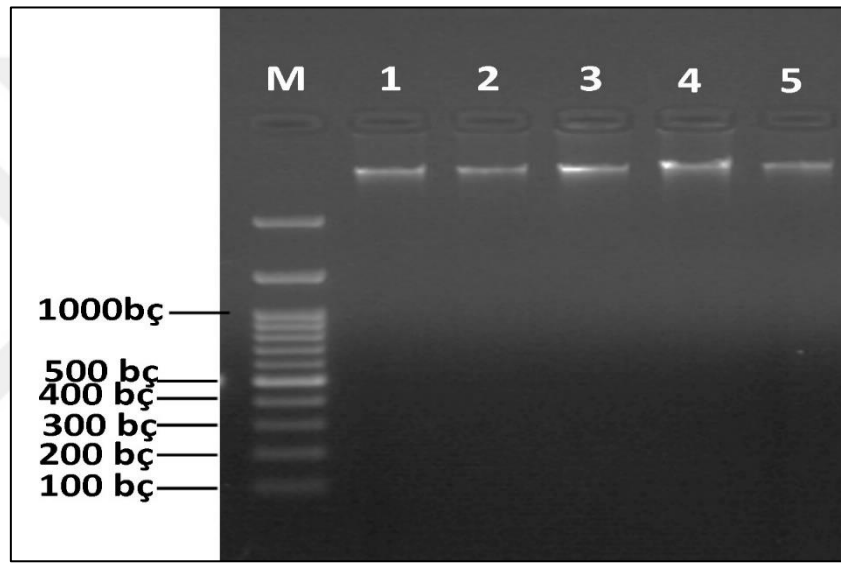
4. Karışımın üzerine 200 µl etanol eklenmiş ve yeniden vortekslenmiştir.
5. Hazırlanan karışım spin kolonlara aktarılmış daha sonra 8000 rpm’de 1 dakika santrifüjlenmiştir. Santrifüj bitiminde toplama tüpü ve süpernatant atılmıştır. Spin kolonlar yeni toplama tüplerine konmuştur.
6. Karışımın üzerine 500 µl “Wash Buffer 1” eklenmiş ve 8000rpmde 1 dakika santrifüj edilmiştir. Süpernatant dökülmüş ve spin kolon aynı toplama tüpüne yerleştirilmiştir.
7. Karışımın üzerine 500 µl “Wash Buffer 2” eklenmiş ve 10000 rpm’de 3 dakika santrifüj edilmiştir.
8. Süpernatant atılmış ve kolon aynı toplama tüpüne yerleştirilerek 10000 rpm’de 1 dakika santrifüj edilmiştir.
9. Süpernatant atılmış ve kolonlar steril 1,5 ml’lik mikrosantrifüj tüplerine transfer edilmiştir.
10. Kolonun üzerine 200 µl “elüsyon tamponu” kolonun ortasına gelecek şekilde eklenmiş ve oda sıcaklığında 2 dakika inkübe edilmiştir. Daha sonra 8000 rpm’de 1 dakika santrifüj yapılmıştır.
11. Son olarak spin kolon atılmış ve elde edilen DNA steril mikrosantrifüj tüplerine aktarılmıştır. PCR yöntemine kadar -20°C’de saklanmıştır.

2.5. İzole edilen DNA’ların Agaroz Jelde Yürütülmesi

Elde edilen DNA’ların varlığının belirlenmesi için %1’lik agaroz jelde DNA’lar yürütülmüştür.

1. Agarozdan 700 mg tartılmış, 1X TBE çözeltisinden 70 ml ölçülmüş ve agaroz mikrodalga fırında çözdürülmüştür.
2. Oda sıcaklığında çözelti soğutulmuştur.
3. Çözeltiye 6 µl EtBr (10 mg/ml) eklenmiş ve erlen çalkalanarak karışması sağlanmıştır.
4. Karışım tarakları yerleştirilmiş jel kalıbına dökülmüştür. Oluşan hava kabarcıkları patlatılmıştır.
5. Oda sıcaklığında jelin katılaşması sağlanmıştır.
6. Jel tarakları ve bariyerleri çıkarılan jel, jel kuyucukları katot elektrot tarafına gelecek şekilde yürütme tankına yerleştirilmiştir.
7. Tanka jelin üstünü kaplayacak kadar 1X TBE çözeltisi eklenmiştir.

8. Buz kalıbı üzerine yerleştirilmiş parafilm üzerinde 1 µl “6X-Jel Loading Buffer” ve 1 µl DNA örneği karıştırılmıştır.
9. Karışım jel kuyucuklarına yüklenmiştir.
10. Karışım kuyucuklara yüklendikten sonra yürütme tankının kapağı kapatılmış ve tankın anot ve katot uçlarına dikkat edilerek anot ve katot uçlarının bağlantıları takılmıştır.
11. Güç kaynağı 70 mA’e ayarlanmış ve örnekler jel üzerinde 40 dakika yürütülmüştür.
12. UV ışık altında DNA’ların varlığı tespit edilmiştir.



Şekil 2.1. Kan örneklerinden izole edilen DNA örneklerinin agoroz jeldeki görüntüsü. M: 100 bp ladder; 1-5: DNA

2.6. İzole Edilen DNA’ların Genotiplendirilmesi

SOD2 rs5746136 polimorfizmi “Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR=Polymerase chainreaction)- Restriksiyon Fragment Uzunluk Polimorfizmi (RFLP=Restriction Fragment Length Polymorphism)” yöntemi ile genotiplendirilirken, *SOD1 50-bp Ins/Del* polimorfizmi PCR yöntemi ile genotiplendirilmiştir. İlgili SNP’leri içeren gen bölgeleri, izole edilen DNA’lar kullanılarak PCR ile çoğaltılmıştır. PCR yönteminin optimizasyonu, PCR bileşenlerinin miktarlarının ve PCR koşullarının (sıcaklık, süre vb.) değiştirilmesi ile gerçekleştirilen çok aşamalı bir işlemdir. Optimize edilen PCR bileşen miktarları ve PCR koşulları aşağıda verilmiştir (Çizelge 2.1., Çizelge 2.2., Çizelge 2.3, Çizelge 2.4)

Çizelge 2.3. *SOD1 50-bp Ins/Del* gen bölgesini çoğaltmak için gerekli PCR bileşenlerinin stok ve reaksiyon konsantrasyonları

PCR Bileşenleri	Stok Konsantrasyonları	Reaksiyona Konulan Miktar	25 µl'lik Reaksiyon Karışımındaki Son Konsantrasyon
10 X PCR Buffer	10X	2,5 µl	1X
dNTP karışımı	2 mM	0,4 µl	31,25 mM
F Primer	10 pmol/ µl	1 µl	2,5 pmol/ µl
R Primer	10 pmol/ µl	1 µl	2,5 pmol/ µl
TaqPolimeraz		0,125 µl	3,75 µl
MgCl ₂	25mM	1,25 µl	1,25 mM
DNA		2 µl	~200 ng
Steril dH ₂ O		16,725 µl	

Çizelge 2.4. *SOD1 50-bp Ins/Del* gen bölgesini çoğaltmak için optimize edilen PCR programı

Aşama	Sıcaklık (°C)	Süre (Dakika)	Döngü Sayısı
Başlangıç Denatürasyonu	95	5	1
Denatürasyon	94	0,5	
Bağlanma	57	0,5	36
Uzama	72	0,5	
Son Uzama	72	10	1
Bekleme	4	∞	-

Çizelge 2.5. *SOD2 rs5746136* gen bölgesini çoğaltmak için gerekli PCR bileşenlerinin stok ve reaksiyon konsantrasyonları

PCR Bileşenleri	Stok Konsantrasyonları	Reaksiyona Konulan Miktar	25 µl'lik Reaksiyon Karışımındaki Son Konsantrasyon
10 X PCR Buffer	10X	2,5 µl	1X
dNTP karışımı	2 mM	0,4 µl	31,25 mM
F Primer	10 pmol/ µl	1 µl	2,5 pmol
R Primer	10 pmol/ µl	1 µl	2,5 pmol
Taq Polimeraz		0,125 µl	0,625 µl
DNA		2 µl	~200 ng
Steril dH ₂ O		17,975 µl	

Çizelge 2.6. *SOD2 rs5746136* gen bölgesini çoğaltmak için optimize edilen PCR programı

Aşama	Sıcaklık (°C)	Süre (Dakika)	Döngü Sayısı
Başlangıç Denatürasyonu	95	5	1
Denatürasyon	95	0,5	
Bağlanma	56	0,5	40
Uzama	72	0,5	
Son Uzama	72	10	8
Bekleme	4	∞	-

PCR için oligonükleotid dizaynı: Bu amaçla öncelikle, literatürde daha önce yayınlamış çalışmalardan yararlanılmıştır. Bu çalışmalarda, kullanılan oligonükleotit primerlerin uygunluğu, Ensembl ve PubMed veritabanları ile kontrol edilmiştir. Çizelge 2.3’de *SOD2 rs5746136* ve *SOD1 50-bp Ins/Del* gen polimorfizmlerinin genotiplendirilmesi için kullanılan forward ve reverse primerlerin özellikleri sunulmuştur.

Çizelge 2.7. *SOD1 50-bp Ins/Del* gen bölgesinin çoğaltılması için kullanılan Forward ve Reverse primerleri ve özellikleri

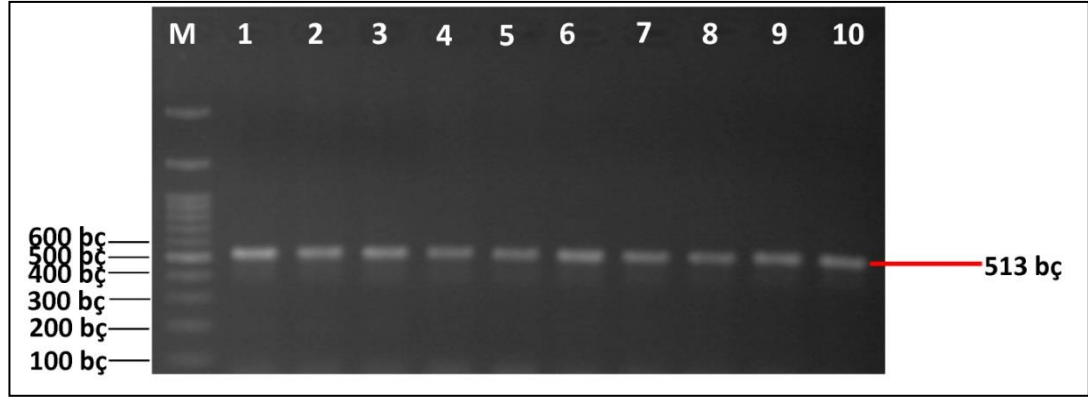
<i>SOD1 50-bp Ins/Del</i>	F Primer (5’-3’)	R Primer (5’-3’)
	AATTCCTTACCCCTGTTCTA	GGCAGATTTCAGTTCATTGT
Uzunluk	20	20
Erime Sıcaklığı (T_m)	53,0 °C	55,2 °C
Primerler arası T_m farkı	2,2°C	

Çizelge 2.8. *SOD2 rs5746136* gen bölgesinin çoğaltılması için kullanılan Forward ve Reverse primerleri ve özellikleri

<i>SOD2 rs5746136</i>	F Primer (5’-3’)	R Primer (5’-3’)
	GCATTTCCTTTGATGTTGCTTACT GTG	GCTGTTGAAGTTTGCCTTTACT GTG
Uzunluk	26	24
Erime Sıcaklığı (T_m)	61,3 °C	63,4 °C
Primerler arası T_m farkı	2,1°C	

2.6.1. *SOD2 rs5746136* Polimorfizmi PCR Ürünleri için Agaroz Jel Hazırlanması

PCR ürünlerinin kontrolü %1’lik agaroz jelde yapılmıştır. Jel hazırlanırken 1200 mg agaroz 120 ml 1X-TBE tampon çözeltisi içinde eritilmiştir. İşleme bölüm 2.6’da anlatılan şekilde devam edilmiştir. PCR işleminden sonra 513bp çifti (bç) uzunluğundaki ürünün agaroz jel elektroforezi Şekil 2.2’de verilmiştir.



Şekil 2.2. *SOD2 rs5746136* gen polimorfizmine ait 513 bç'lik PCR ürününün agaroz jel elektroforez görüntüsü (M: 100 bç ladder; 1-10: 513 bç PCR ürünü)

2.6.2. *SOD2 rs5746136* Polimorfizmi PCR Ürünlerinin *TaqI* Restriksiyon Enzimi ile Kesilmesi

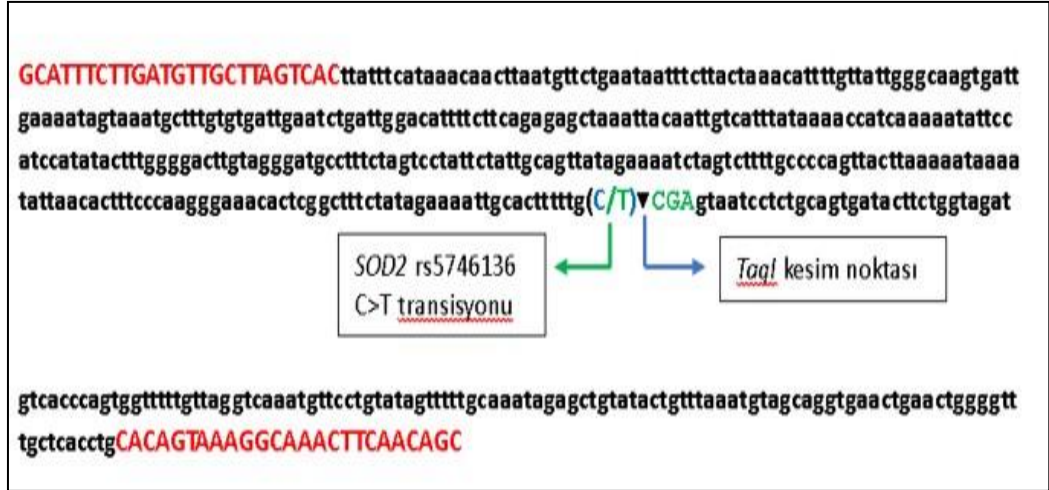
Metamfetamin kullanan bireyler ile kontrol grubunun *SOD2 rs5746136* genotiplerini belirlemek için *TaqI* restriksiyon enzimi kullanılarak PCR sonucu elde edilen 513 bç uzunluğundaki PCR ürünleri kesilmiştir. *TaqI* enzimi ile kesim koşulları ve kesim sonrası oluşan ürünlerin boyutları Çizelge 2.5'te verilmiştir.

Çizelge 2.9. *SOD2 rs5746136* genotiplerini belirlemek için kullanılan *TaqI* restriksiyon enziminin kesim koşulları

Malzemeler	Stok konsantrasyon(X1) µl	Reaksiyona konan Miktar (X28) µl
Taq1 buffer	1	28
Taq1 enzim	0,5	14
dH2O	3,5	98

2.6.3. *TaqI* Restriksiyon Enzimi ile Kesim İşlemi

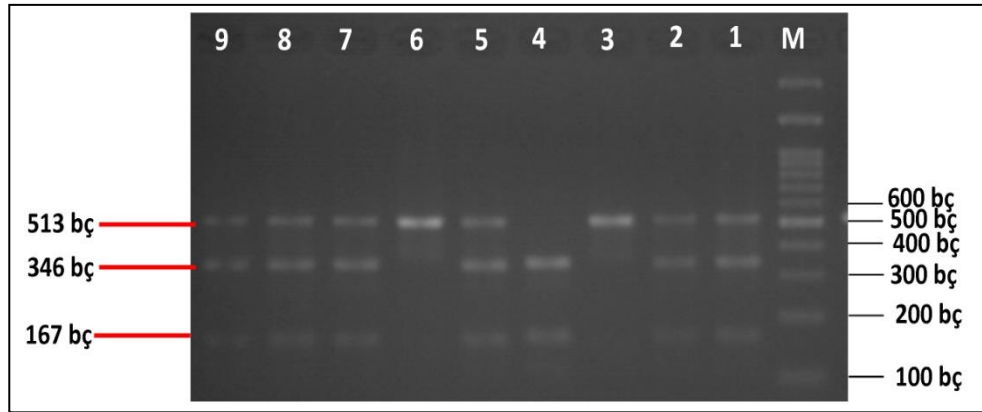
TaqI restriksiyon enzimi, TCGA dizisini tanıyıp T ve C bazları arasından kesim yapmaktadır (Şekil 2.3).



Şekil 2.3. SOD2 rs5746136 polimorfizminin genotiplendirilmesi için çoğaltılan 513baz çifti uzunluğundaki PCR ürünü, TaqI restriksiyon enziminin kesim noktası (mavi ok) ve rs5746136 (C>T) tek nükleotid polimorfizmi (yeşil ok) görülmektedir

2.6.4. Kesim Ürünlerinin AgaroZ Jelde Yürütülmesi

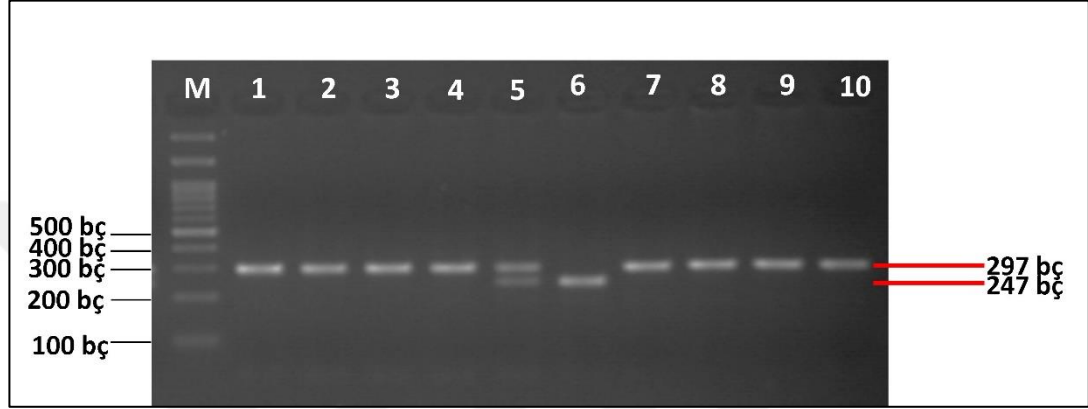
TaqI restriksiyon enzimiyle yapılan kesim sonrası oluşan ürünler %2'lik agaroZ jelde yürütülmüştür. AgaroZ jel hazırlanırken bölüm 2.7.1'de anlatılan ölçüm işlemleri ve bölüm 2.6'da anlatılan jel hazırlama yöntemi uygulanmıştır. Oluşan ürünlerin görüntülenmesi için "Syngene Jel Görüntüleme Sistemi" kullanılmıştır (Şekil 2.4).



Şekil 2.4. SOD2 rs5746136 gen polimorfizminin TaqI restriksiyon enzimiyle kesim sonucu oluşan ürünler. (M:100 bç ladder, 1,2,5,7-9: CT: 513, 346, 167 bç; 3: TT: 513 bç; CC: 346, 167 bç)

2.6.5. SOD1 50 bp Ins/Del Polimorfizminin Genotiplendirilmesi

SOD1 50 bp Ins/Del polimorfizmi 50 bç'lik bir bölgenin eklenmesi polimorfizmi olup PCR yöntemi ile genotiplendirilmiştir. PCR ile çoğaltılan ürünler bölüm 2.6'da anlatılan şekilde hazırlanan %3'lük agaroz jelde yürütülmüş ve UV ışık altında görüntülenerek fotoğrafı çekilmiştir (Şekil 2.5.).



Şekil 2.5. SOD1 50-bp Ins/Del polimorfizminin agaroz jeldeki görüntüsü. M: 100 bç ladder; 1-4, 7-10: Ins (297 bç); 5: Ins/Del (297 ve 247 bç); 6: Del/Del (247 bç)

2.7. İstatistiksel Analiz

Sonuçlar karşılaştırmalı ve istatistiksel olarak analiz edilmiştir. Çalışmanın istatistiksel analizleri SPSS V21 ile yapılmıştır. İstatistiksel analizde Kolmogorov-Smirnov testi öncelikle verilerin normal dağılıp dağılmadığını analiz edilmiştir. Kantitatif değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma (SS) ile minimum (min.) ve maksimum (maks.) değerleri verilirken, istatistiksel olarak normal dağılım göstermeyenler için ortanca ($\bar{x}$), min. ve maks. değerleri verilmiştir. Genlerin genotipleri ve alel frekansları çıkarılarak Hardy-Weinberg denklemi hesaplanmıştır ($p^2+2pq+q^2=1$). Her bir polimorfizm için bireyler homozigot yabancıl tip, heterozigot veya homozigot varyant genotip gruplarına ayrılmış ve bu genotip dağılımları bireysel düzeydeki sonuçlarla karşılaştırılmıştır. Eşleşen 2 grup karşılaştırılırken normal bir dağılım gözlemlendiğinde bağımsız örneklem t testi, normal bir dağılım gözlemlenmediğinde ise Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Grupların üçlü olması durumunda ise, gruplar, normal dağılım varsa One-way ANOVA kullanılarak veya normal dağılım yoksa Kruskal-Wallis testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Genotipler arasında bir ilişki varsa çoklu analizlerden kaynaklanabilecek Tip 1 hata olasılığı çoklu karşılaştırma analizlerinde Bonferroni düzeltmesi ile ortadan kaldırılmıştır. χ^2 (ki-kare)

testi, kategorik değişken grupları arasındaki ilişkiyi veya farklılığı incelemek için kullanılmıştır. Korelasyon analizleri "Pearson Korelasyonu"nu kullanılmıştır. Niteliksel değişkenlerin oranı ve niceliksel değişkenlerin ortalama $\pm$ standart sapması veya ortalaması (minimum-maksimum) tanımlayıcı istatistik olarak sunulacaktır. $p<0,05$ ve $p<0,001$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.



3. BULGULAR

Bu çalışmada *SOD2 rs5746136* ve *SOD1 50-bp Ins/Del* polimorfizmlerinin metamfetamin kullanım bozukluğu olan bireylerde plazma SOD düzeylerine etkisi araştırılmıştır. *SOD2 rs5746136* polimorfizmi PCR-RFLP ve *SOD1 50-bp Ins/Del* polimorfizmi PCR yöntemi ile genotiplendirilmiş, plazma SOD düzeyi ise ELISA yöntemi kullanılarak ölçülmüştür.

3.1. Örneklerin Sosyodemografik Verilerinin Değerlendirilmesi

Çalışmaya katılan tüm bireylerin sosyodemografik verileri Çizelge 3.1’de sunulmuştur. Çalışmaya katılan metamfetamin kullanım sorunu olan (MKB) bireylerin tamamı erkek olduğu için, kontrol grubu da erkek bireylerden seçilmiştir. Bu nedenle, iki grup arasında cinsiyet açısından istatistiksel açıdan anlamlı ilişki gözlemlenmemiştir ($p=0,830$).

Çalışmaya katılan MKB’li bireylerin %60’ı ($n=30$) bekar, %32’si ($n=16$) evli, %8’i ($n=4$) ise ayrı, dul veya boşanmıştır. Kontrol grubu bireylerin %30,2’si ($n=16$) bekar, %69,8’i ($n=37$) evlidir. Çalışmaya katılan 2 grubun, medeni durum açısından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki gözlemlenmiştir ($p=0,001$).

MKB’li bireylerin %14’ü ($n=7$) yalnız iken, %2’sinin ($n=1$) partneri ile, %24’ünün ($n=12$) eşi ve/veya çocukları ile ve %60’ının da ($n=30$) ailesi (anne, baba ve kardeş) ile birlikte yaşadığı belirlenmiştir. Kontrol grubu bireylerin %22,6’si ($n=12$) yalnız iken, %64,2’si ($n=34$) eşi ve/veya çocukları ile, %13,2’ü ($n=7$) ise ailesi ile yaşadığını bildirmiştir. Çalışmaya katılan MKB’li bireylerin %28’i ($n=14$) ilkokul, %30’u ($n=15$) ortaokul, %34’ü ($n=17$) lise, %8’i ($n=8$) lisans mezunu olduğunu bildirmiştir. Kontrol grubundaki bireylerin eğitim durumları incelendiğinde %43,4’ünün ($n=23$) lise, %56,6’sının ($n=30$) lisans eğitimini tamamladığı görülmüştür. MKB’li bireylerin %12’si ($n=6$), kontrol grubu bireylerin %1,9’u ($n=1$) okulda disiplin cezası aldıklarını belirtmiştir. Çalışmaya katılan 2 grup, yaşadığı kişiler ($p=0,001$), eğitim durumları ($p=0,001$), okulda alınan disiplin cezaları ($p=0,023$) açısından karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık olduğu gözlemlenmiştir.

Çalışmaya katılan bireylerin mesleki durumlarına bakıldığında; MKB’li bireylerin %42’si ($n=21$) bir işte çalıştığını, %58’si ($n=29$) çalışmadığını, kontrol grubu bireylerin %100’ü ($n=53$)

çalıştığını belirtmiştir. İki gruptaki bireyler çalışma durumları açısından karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık gözlemlenmiştir ($p=0,001$).

Cezaevi öykülerine bakıldığında MKB'li bireylerin %60'ının ($n=30$), kontrol grubu bireylerin %1,9'unun ($n=1$) cezaevi geçmişi olduğu görülmektedir. Denetimli serbestlik durumlarına bakıldığında ise MKB'li bireylerin %38'si ($n=19$), kontrol grubundaki bireylerin %1,9'unun ($n=1$) denetimli serbestlik öykülerinin olduğu belirlenmiştir. MKB'li bireylerin %18'inin ($n=9$), kontrol grubu bireylerin %3,8'inin ($n=2$) askerlik cezası geçmişi olduğu görülmektedir. Cezaevi ($p=0,001$), denetimli serbestlik ($p=0,001$) ve askerlikte ceza ($p=0,002$) öyküleri açısından karşılaştırıldığında 2 grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık gözlemlenmiştir ($p=0,001$).

Metamfetamin kullanım şekillerine bakıldığında MKB'li bireylerin %4'ü ($n=2$) folyo ile, %86'sı ($n=2$) pipe ile, %4'ü ($n=2$) hem folyo hem de pipe ile, %2'si ($n=1$) enjeksiyon ile, %2'si ($n=1$) hem folyo hem de enjeksiyon ile metamfetamin kullandığını belirtmiştir (Çizelge 3.1).

Çizelge 3.1. Çalışmaya katılan bireylerin sosyo-demografik özellikleri

Parametreler	MKB (n=50)		Kontrol Grubu (n=53)		p değeri
	Frekans	Yüzde (%)	Frekans	Yüzde (%)	
Cinsiyet	Erkek	50	100	53	100
	Kadın	--	--	--	--
Medeni Durum	Bekar	30	60	16	30,2
	Evli	16	32	37	69,8
	Ayrı, Boşanmış	4	8	--	--
Yaşadığı Kişiler	Yalnız	7	14	12	22,6
	Partner	1	2	--	--
	Eş	12	24	34	64,2
Eğitim Durumu	Aile	30	60	7	13,2
	İlkokul	14	28	--	--
	Ortaokul	15	30	--	--
	Lise	17	34	23	43,4
	Lisans	4	8	30	56,6
	Lisansüstü	--	--	--	--
Okulda Disiplin Cezası	Yok	44	88	52	98,1
	Var	6	12	1	1,9
Çalışma Durumu	Çalışmıyor	29	58	--	--
	Çalışıyor	21	42	53	100
Cezaevi Öyküsü	Yok	20	40	52	98,1
	Var	30	60	1	1,9
Denetimli Serbestlik	Yok	31	62	52	98,1
	Var	19	38	1	1,9
Askerlik Ceza	Yok	41	82	51	96,2
	Var	9	18	2	3,8
Metamfetamin kullanım şekli	Folyo	2	4	--	--
	Pipe	43	86	--	--
	Folya, Pipe	2	4	--	--
	Enjeksiyon	1	2	--	--
	Folyo+Enjeksiyon	1	2	--	--

Çalışmaya dahil edilen tüm bireylerin yaş, kilo, boy, aylık gelir, maddeye başlama yaşı ve günlük tükettikleri madde miktarları ile maddesiz geçirebildikleri süre gibi verileri de toplanmış ve Çizelge 3.2’de sunulmuştur. Çalışmaya katılan MKB’li bireylerin (n=50), kontrol grubundaki bireylerin (n=53) yaş ortancaları sırası ile 32,5 yıl (ÇAA:28,75-36,25 yıl) ve 30,00 yıl (ÇAA:27,5-33,00 yıl) bulunmuştur. Bu 2 grubun yaş ortancaları karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık gözlemlenmemiştir (p=0,076). Çalışmaya katılan bireylerin kilo ortancaları MKB’li bireyler (n=50) için 69,50 kg (ÇAA: 60,00-785,00 kg), kontrol grubu bireyler (n=53) için 80,00 kg (ÇAA: 75,00-90,00 kg) olarak bulunmuştur. MKB’li bireylerin (n=50) boy ortancası 171,50 cm (ÇAA: 169,75-178,00 cm), kontrol grubu bireylerin (n=53) boy ortancası 174,50 cm (ÇAA: 172,00-181,50 cm) olarak bulunmuştur. Kilo ve boy ortancaları açısından 2 grup karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık gözlemlenmiştir (p=0,001).

MKB’li bireylerde, metamfetamin kullanım süresi 2 yıl (ÇAA: 1,00-4,00 yıl) günlük metamfetamin tüketimi 1,00 gr (ÇAA:0,50-2,00 gr) ve metamfetamine başlama yaşı 18 yıl (ÇAA: 15-26 yıl) olarak hesaplanmıştır.

Çizelge 3.2. Çalışmaya katılan bireylerin sosyo-demografik verilerinin devamı

Parametreler	MKB (n=50)	Kontrol grubu (n=53)	p değeri
Yaş	32,5	30,00	
Medyan (ÇAA)	(28,75-36,25)	(27,5-33,00)	0,076
Kilo	69,50	80,00	
Medyan (ÇAA)	(60,00-85,00)	(75,00-90,00)	0,001
Boy	171,5	174,50	0,001
Medyan (ÇAA)	(169,75-178,00)	(172,00-181,50)	
Metamfetamin kullanım süresi (yıl)	2,00	-	-
Medyan (ÇAA)	(1,00-4,00)	-	-
Metamfetamin (gr/gün)	1,00	-	-
Medyan (ÇAA)	(0,50-2,00)	-	-
Metamfetamin kullanımına başlama yaşı (yıl)	18,00	-	-
Medyan (ÇAA)	(15,00-26,00)	-	-

3.2. MKB ve Kontrol Grubundaki Bireylerin Plazma SOD Düzeylerinin Karşılaştırılması

Çalışmaya katılan bireylerin plazma SOD düzeyleri de bu çalışmada analiz edilmiştir. MKB’li bireyler (n=50) için 58,72 ng/ml (ÇAA: 46,44-119,75 ng/ml) olduğu, sağlıklı bireylerin bireyler (n=53) için 71,41 ng/ml (ÇAA: 41,79-237,6 ng/ml) olduğu

bulunmuştur. Bireylerin SOD düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık gözlemlenmemiştir (p=0,435).

Çizelge 3.3. Metamfetamin kullanıcıları ve sağlıklı bireylerin plazma SOD düzeylerinin karşılaştırılması

Parametreler	MKB (n=50)	Kontrol Grubu (n=50)	p değeri
SOD Düzeyi (ng/ml)	58,72 (46,44 – 119,75)	71,41 (41,79 – 237,6)	0,435

3.3. SOD1 Ins/Del Polimorfizmi Genotip Frekansları

MKB’li bireylerde ve kontrol grubunda SOD1 50-bp Ins/Del polimorfizminin genotip frekansları hesaplanmıştır. MKB’li bireylerde Del/Del, Ins/Del ve Ins/Ins için genotip frekansları sırasıyla %2 (n=1), %20 (n=10) ve %78 (n=39) olarak belirlenmiştir. Kontrol grubunda ise Del/Del, Ins/Del ve Ins/Ins için sırasıyla %1,9 (n=1), %24,5 (n=13) ve %73,6 (n=39)’dır. Varyant alellerin sıklığı MKB için %12 ve sağlıklı bireyler için %14 olarak belirlenmiştir. Her iki grubun da SOD1 50 bp Ins/Del genotip frekanslarının Hardy-Weinberg dengesinde olduğu belirlenmiştir (Çizelge 3.4). SOD1 50 bp Ins/Del genotip frekansları açısından 2 grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunamamıştır (p=0,859).

Çizelge 3.4. Metamfetamin kullanıcıları ve sağlıklı bireylerin SOD1 50-Bp Ins/Del frekansları

SOD1 50-Bp Ins/Del Genotipi	Metamfetamin (MKB) (n=50)		Kontrol Grubu (n=53)		p değeri
	n	%	n	%	
Del/Del	1	2,0	1	1,9	0,859
Ins/Del	10	20,0	13	24,5	
Ins/Ins	39	78,0	39	73,6	
Varyant allel frekansı	%12		%14		
HWE	$\chi^2=0.14$; p=0.70		$\chi^2=0.004$; p=0.94		

3.4. SOD2 rs5746136 Polimorfizmi Genotip Frekansları

MKB’li bireylerde ve kontrol grubunda SOD2 rs5746136 polimorfizminin de genotip frekansları hesaplanmıştır. MKB’li bireylerde CC % 34 (n=17), CT % 44 (n=22), TT % 22 (n=11) olarak bulunmuştur. Kontrol grubu bireylerde CC % 37,7 (n=20), CT % 49,1 (n=26), TT % 13,2 (n=7) olarak bulunmuştur. Her iki grupta rs5746136 alel ve

genotip frekanslarının Hardy- Weinberg dengesinde olduğu belirlenmiştir (Çizelge 3.5). MKB’li bireyler (n=50, $\chi^2=0,57$, p=0,44), kontrol grubu (n=53, $\chi^2=0,102$, p=0,74) *rs5746136* polimorfizmi açısından karşılaştırıldığında anlamlı ilişki gözlemlenmemiştir (p=509). *SOD2 rs5746136* polimorfizminin metamfetamin bağımlılığa etkisi, lojistik regresyon analizi ile araştırılmış ve bu polimorfizmin metamfetamin kullanım riskine etkisi olmadığı görülmüştür (p=0,502).

Çizelge 3.5. Metamfetamin kullanıcıları ve sağlıklı bireylerin *SOD2 rs5746136* frekansları

<i>SOD2 rs5746136</i>	MKB (n=50)		Kontrol Grubu (n=53)	
Genotip	Frekans	Yüzde (%)	Frekans	Yüzde (%)
CC	17	34,0	20	37,7
CT	22	44,0	26	49,1
TT	11	22,0	7	13,2
HWE	$\chi^2=0,57$; p=0,44		$\chi^2=102$; p=0,74	
Varyant Alel Frekansı	%44		%38	
Lojistik regresyon	p=0,502			

3.5. MKB’li Bireylerde *SOD1 50-Bp Ins/Del* Polimorfizminin Plazma SOD Düzeylerine Etkisi

MKB’li bireylerde *SOD1 50 bp Ins/Del* polimorfizminin plazma SOD düzeylerine etkisi Çizelge 3.6’da sunulmuştur. Çizelgede de görüldüğü üzere Del/Del genotipli bireylerde (69,68 ng/ml) plazma SOD düzeyinin Ins/Del genotipli bireylere göre (57,97 ng/ml) daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bununla birlikte, iki genotip grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir (p=0,297).

Çizelge 3.6. Metamfetamin kullanan bireylerde *SOD1 50-bp Ins/Del* polimorfizminin plazma SOD düzeylerine etkisi

SOD Düzeyi (ng/ml)	<i>SOD1 50 bp Ins/Del</i> genotipleri	
	Ins/Ins (n=39)	Del/Del (n=11)
Ortanca (ÇAA)	57,97(45,25-111,2)	69,68 (47,15-204,52)
p değeri	p=0,297 Z=-1,042 U=165,5	

3.6. MKB'li Bireylerde SOD2 Rs5746136 Polimorfizminin Plazma SOD Düzeylerine Etkisi

MKB'li bireylerde plazma SOD düzeylerine SOD2 rs5746136 genotiplerinin etkisi de analiz edilmiştir. Kodominant modele göre TT genotipli bireylerin plazma SOD düzeyleri (66,17 ng/ml), CT (56,0 ng/ml) ve CC genotipli (61,34 ng/ml) bireylere göre daha yüksek bulunmuştur. C-dominant modele göre en az bir C aleli taşıyan (CC+CT) bireylerin plazma SOD düzeyleri (58,07 ng/ml) TT genotipli (66,17 ng/ml) göre daha düşük bulunmuştur. C-resesif modele göre ise en az bir T aleli taşıyan (CT+TT) bireylerin plazma SOD düzeyleri (57,31 ng/ml), CC genotipli bireylere (61,34 ng/ml) göre daha düşük hesaplanmıştır. Her 3 modele göre, genotipli arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı belirlenmişti ($p>0,05$, Çizelge 3.7).

Çizelge 3.7. Metamfetamin kullanan bireylerde SOD2 rs5746136 polimorfizminin plazmadaki SOD düzeylerine etkisi

SOD Düzeyi (ng/ml)	SOD2 rs5746136 Genotipi (Ko-dominant model)			SOD2 rs5746136 Genotipi (C-Dominant model)	SOD2 rs5746136 Genotipi (C-Resesif model)
	CC (n=16)	CT (n=22)	TT (n=11)	CC+CT (n=38)	CT+TT (n=33)
SOD Düzeyi Ortanca $\pm$ S.S (min.-maks.)	61,34 (44,11-103,79)	56,00 (47,07-111,2)	66,17 (46,95-269,67)	58,07 (46,64-106,94)	57,31 (47,15-137,3)
p değeri	p=0,650 $\chi^2=0,861$			p=0,354 Z=-0,927 U=153,5	p=0,768 Z=-0,295 U=242,5

3.7. Kontrol Grubundaki Bireylerin SOD1 50bp Ins/Del Genotiplerinin Plazma SOD Düzeylerine Göre Karşılaştırılması

Kontrol grubundaki bireylerde de SOD1 50 bp Ins/Del genotiplerinin plazma SOD düzeylerine etkisi de incelenmiştir (Çizelge 3.8). Ins/Ins genotipli bireylerin plazma SOD düzeyleri (76,43 ng/ml) Ins/Del+Del/Del genotipli bireylere (44,64 ng/ml) göre daha düşük bulunmuştur. Bununla birlikte, genotipler arasında SOD düzeyleri açısından istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık görülmemiştir ($p=0,176$).

Çizelge 3.8. Kontrol grubunda *SOD1* 50bp *Ins/Del* genotipilerine göre SOD düzeylerinin karşılaştırılması

Plazma SOD Düzeyi (ng/ml)	SOD1 50 bp Ins/Del	
	Ins/Ins (n=39)	InsDel/DelDel (n=14)
SOD Düzeyi Ortanca (CAA)	76,43 (46,19-240,88)	44,64 (37,36-194,96)
p değeri	p=0,176 Z=-1,353 U=189,5	

3.8. Kontrol Grubundaki Bireylerin *SOD2* Rs5746136 Genotiplerinin Plazma SOD Düzeylerine Göre Karşılaştırılması

Kontrol grubundaki bireylerde plazma SOD düzeylerine *SOD2* rs5746136 genotiplerinin etkisi de analiz edilmiştir (Çizelge 3.9). Kodominant modele göre CT genotipli bireylerin plazma SOD düzeyleri (76,43 ng/ml), CC (62,02 ng/ml) ve TT genotipli (60,60 ng/ml) bireylere göre daha yüksek bulunmuştur. C-dominant modele göre en az bir C aleli taşıyan (CC+CT) bireylerin plazma SOD düzeyleri (73,18 ng/ml) TT genotipli (60,60 ng/ml) göre daha yüksek bulunmuştur. C-resesif modele göre ise en az bir T aleli taşıyan (CT+TT) bireylerin plazma SOD düzeyleri (74,81 ng/ml), CC genotipli bireylere (62,02 ng/ml) göre daha düşük hesaplanmıştır. Her 3 modele göre, genotipli arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark olmadığı belirlenmişti ($p>0,05$, Çizelge 3.9).

Çizelge 3.9. Kontrol grubu bireylerde *SOD2* rs5746136 genotipilerine göre plazma SOD düzeylerinin karşılaştırılması

SOD Düzeyi (ng/ml)	SOD2 rs5746136 Genotipi (Ko-dominant model)			SOD2 rs5746136 Genotipi (C-Dominant model)	SOD2 rs5746136 Genotipi (C-Resesif model)
	CC (n=20)	CT (n=26)	TT (n=7)	CC+CT (n=46)	CT+TT (n=33)
SOD Düzeyi Ortanca (CAA)	62,02 (41,43-258,26)	76,43 (44,36-187,47)	60,60 (37,15-312,5)	73,18 (42,03-214,25)	74,81 (43,44-220,99)
p değeri		p=0,986 $\chi^2=0,029$		p=0,904 Z=-0,121 U=153,0	p=0,880 Z=-0,150 U=312,0

4. TARTIŞMA

Bu çalışmada enzimatik antioksidanlardan süperoksit dismutaz enziminin SOD-1 ve SOD-2 genlerinde bulunan Ins/Del ve rs5746136 polimorfizmlerinin genotip dağılımlarındaki farklılıkları ortaya koymaya çalışıldı. Metamfetamin kullanan bireylerde, herhangi bir uyuşturucu veya uyarıcı kullanmayan bireylerle karşılaştırıldığında ve Metamfetamin bağımlılığında SOD1 Ins/Del. ve SOD2 rs5746136 gen polimorfizmlerinin etkisinin olup olmadığı araştırılmıştır. Türk toplumunda Metamfetamin kullanan bireylerde SOD-1 Ins/Del ve SOD-2 rs5746136 polimorfizmlerinin Metamfetamin kullanım bozukluğuna etkisi ilk kez irdelenmiştir.

Mevcut literatürdeki çalışmalar, madde bağımlılığıyla karşı karşıya kalan bireylerin sosyodemografik özelliklerinin bazı risk faktörlerinden etkilendiğini göstermektedir. Madde bağımlılığının gençler arasında yaygınlaşmasıyla birlikte bağımlılık, onunla mücadele eden kişinin yaşamını da derinden etkilemektedir. Aile kurma, çalışma durumu, eğitim durumu gibi konularda önemli bir etkiye sahip olduğuna inanılmaktadır. Bağımlılıkla mücadele eden bireylerin eğitim durumları incelendiğinde önemli bir kısmının eğitim seviyesinin sınırlı olduğu ve okulu erken bıraktıkları ortaya çıkmaktadır. Bağımlıların medeni durumları incelendiğinde aile kuramadıkları, bağımsız olarak ya da aileleriyle birlikte yaşayamadıkları ortaya çıkmaktadır. Madde bağımlılığının iş dünyasıyla yakından bağlantılı olduğu söylenebilir. Uyuşturucu bağımlılığıyla mücadele eden kişiler her zaman işlerini kaybetme ve mevcut işlerini sürdürme riskiyle karşı karşıyadır. Çalışmalar, işsiz bireylerin madde kullanım bozukluğu geliştirmeye daha yatkın olduğunu göstermiştir (Mutlu ve Sarıkaya, 2019; Beyazyürek vd., 1990).

Araştırmalar, bazı sosyal ve kültürel normların erkekleri madde kullanmaya teşvik ettiğini göstermiştir. Erkeklerin maddeye erişimi daha fazladır ve aralarında madde kullanımı daha yaygındır. Madde kullanımının erkeksi bir değer olarak yüceltilmesi, maddenin toplumsal baskı aracı olarak kullanılmasına ve belirli bir yaş aralığındaki erkekler arasında yaygınlaşmasına yol açmaktadır. Ülkemizde ve dünyada yapılan araştırmalar, hemen hemen tüm ilaç kategorilerinde erkek kullanıcı oranının sürekli olarak daha yüksek olduğunu göstermektedir (Asan vd., 2015; McArdle vd., 2002; Demiralay vd., 2021). TÜBİTAK 'ın Türkiye'de Metamfetamin kullanım bozukluğuna ilişkin 2021 yılı verileri, bu hastalığın %92,9 gibi bir oranla erkekler arasında daha yaygın olduğunu ortaya koydu (E.G.M., 2022). Bu

konuda yapılan çeşitli çalışmalarda kadın hasta oranının daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Erkek/kadın oranları, Bakırköy R.S.H. Amatem 2000 yılı verilerinde 11/1, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı Bağımlılık Tedavi Birimi'ne başvuran hastalarda 8/1, Gaziantep Üniversitesi'nde yapılan bir çalışmada 30/1, Gaziantep Üniversitesi'nde yapılan bir çalışmada ise 30/1 olarak bulunmuştur. Doğu bölgelerinde kadın hasta oranının batı bölgelerine göre daha düşük olduğu, batı bölgelerine doğru oranın arttığı dikkat çekmektedir. Bu durum sosyokültürel faktörlerin alkol ve madde bağımlılığında önemli rol oynadığını göstermektedir. Literatürde cinsiyet rollerinin farklılığından dolayı erkek cinsiyetinin kadın cinsiyetine göre daha baskın rolleri yansıttığı, kadın cinsiyetinin ise nispeten sınırlı rolleri yansıttığı vurgulanmıştır. Literatürde erkek cinsiyetinin daha baskın, kadın cinsiyetinin ise nispeten sınırlı rollere sahip olarak tasvir edilmesiyle cinsiyet rollerindeki farklılık ön plana çıkmaktadır (Asan vd., 2015). Çalışmamızda tüm Metamfetamin kullanan bireylerin hepsi erkektir. Araştırma süresi içerisinde araştırmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan kadın hasta bulunmadığından örneklem grubumuz yalnızca erkek hastalardan oluşmaktadır.

TUBİM'in 2021 yılı madde kullanıcı profili analizi raporuna göre, Türkiye'de Metamfetamin kullanım bozukluğu hastalarının yüzde 54,3'ü hiç evlenmemiş, yüzde 33,5'i evli, yüzde 11,9'u boşanmış ve yüzde 0,3'ü dul veya eşinin vefat ettiğini tespit edilmiştir (E.G.M., 2022). Literatür genel olarak evli olmanın alkol ve madde kullanımı üzerinde koruyucu etkisi olduğunu belirtse de Bilici vd.adaşlarının 2012 yılında yaptıkları araştırmada madde kullanıcılarının %56,4'ünün evli, %37'sinin bekar, %6,6'sının boşanmış ve evli olduğu bulunmuştur (Karataş, 2020) Yapmış olduğumuz çalışmada Metamfetamin kullanan bireylerin %60'ı bekar, %32'si evli, %8'i ise ayrı, dul boşanmış ya da ayrı yaşadığı tespit edilmiştir. Araştırmamız, bekar bireyler arasında Metamfetamin kullanım bozukluğu oranlarının yüksek olduğunu bildiren literatürdeki önceki çalışmalarla uyumludur. Bu konuyu daha derinlemesine anlamak için daha fazla araştırma yapılması gerekebilir. Bilimsel literatürde evliliğin madde kullanım bozukluklarına karşı koruyucu etki gösterebileceğini öne süren bilgiler yer almaktadır (Scott vd., 2010). Evli bireylerin tedaviye olumlu baktıkları ve yardım almak için çok sayıda girişimde bulundukları sonucuna varılmıştır. Birey, eşine ve çocuklarına karşı güçlü bir görev duygusunun yanı sıra, ailesini koruma ve onların mutluluğunu garanti altına alma konusunda da derin bir motivasyona sahiptir. Bu faktörler onların maddelerden uzaklaşma çabalarında önemli rol oynamıştır. Yaşamın özü olan evlilik kurumunu koruma ve sürdürme yönündeki içsel dürtü, bireyin tehlike olarak algıladığı alışkanlıklarla mücadelesini etkilemektedir. Ayrıca, evli kişilere yönelik toplumsal onaylamamanın daha fazla olmasının, evli ve bekar bireyler arasında madde

kullanımına ilişkin davranış farklılıklarını açıklamakta kullanılabileceği düşünülmektedir (Zilberman ve Blume, 2005).

Literatür çalışmalarında eğitim düzeyi düşük bireylerin alkol ve madde kullanım bozukluklarına daha yatkın olduğu, bu bağlamda eğitim düzeyinin bir risk faktörü olarak önemli rol oynadığı sıklıkla vurgulanmaktadır. Gaziantep Üniversitesi'nde yapılan araştırmaya göre hastaların yüzde 40,5'inin herhangi bir örgün eğitim almadığı ya da ilkokulu bitirdiği belirlendi. Aynı çalışmaya göre, bulgular önceki araştırmalarla uyumluydu ve hastaların yalnızca küçük bir yüzdesinin, yani %10,3'ünün üniversiteyi bitirdiğini gösteriyordu. Aynı bir araştırmada ise alkol ve madde bağımlısı hastaların %67,5'inin ilkokulu bitirdiği belirlendi. Ege Üniversitesi Psikiyatri Anabilim Dalı Bağımlılık Tedavi Birimi'ne 1 yıl süreyle gönderilen olguların dosyaları incelendiğinde katılımcıların eğitim düzeylerinin literatürle aynı olduğu ancak çok büyük bir çoğunluğunun %89,0'ı ilkokul mezunu olduğu görülmüştür (Öztürk vd., 2015). Madde kullanım bozukluğu olan bireyleri inceleyen bir araştırma, bunlardan %44'ünün ilkokulu tamamladığını ortaya çıkardı (Şen, 2014). TUBİM'in 2021'de yayınladığı narkolog madde kullanıcıları profil analizi raporunda Metamfetamin kullanıcılarının öğrenim düzeyi açısından dağılımı İlköğretim %73,3 (İlkokul %33,7 + Ortaokul %39,6) Lise %21,3 Üniversite %2,5 olarak bulunmuştur (E.G.M., 2022). Bizim çalışmamızda metamfetamin kullanan bireylerin öğrenim düzeyi açısından dağılımı %28'i ilkokul, %30'u ortaokul, %34'u lise, %8'i lisans olarak bulunmuştur. Veriler literatürle uyumlu olup yüksek eğitim düzeyinin Metamfetamin kullanım bozukluğu üzerinde koruyucu etkisi olduğunu desteklemektedir.

Literatürdeki araştırmalar, kişinin mesleğinin ve işsizlik durumunun madde bağımlılığı açısından temel risk faktörleri olarak önemini vurgulamaktadır. İş sahibi olmamanın madde bağımlılığı geliştirmede önemli bir risk faktörü olduğu yaygın olarak kabul edilmektedir. 215 kişinin katıldığı araştırmada bunların %40'ının düzenli bir işi olmadığı, %60'ının ise herhangi bir sosyal güvencesinin olmadığı ortaya çıktı (Öztürk vd., 2015). Ege Üniversitesi Psikiyatri Bağımlılık Tedavi Biriminde 10 yıllık retrospektif araştırmada katılımcıların çoğunluğunun işsiz (%38) ve işini yapamayan kişiler olduğu, bunu küçük ölçekli esnaf (%19,9) ve öğrencilerin (%17,5) takip ettiği görüldü. Aynı veriler amatem kayıtlarında sırasıyla %50,4, %22,8, %4,9 olarak bulunarak literatürü destekler niteliktedir (Şen, 2019). Araştırmalar, madde bağımlılığıyla mücadele eden bireyler arasındaki işsizlik oranının yüzde 12 ila yüzde 38 arasında değiştiğini ve alkol bağımlılarını geride bıraktığını gösterdi. Aynı bir çalışmada hastaların %47'si işlerinin alkol ve/veya madde bağımlılığından olumsuz etkilendiğini bildirdi. Madde kullanım bozukluğu ile mücadele eden kişiler, alkol kullanım bozukluğu ile mücadele

eden kişilere göre daha fazla iş kaybıyla karşı karşıya kalma eğilimindedir. Araştırma, madde kullanım bozukluğuyla mücadele eden bireylerin uyuşturucu elde etmek için yasa dışı faaliyetlere başvurduğunu, maddeye harcadıkları miktarın ailelerinin gelir düzeyini aştığını gösteriyor (Asan vd., 2015). TUBİM 2021 yılında yayınladığı narkolog uyuşturucu kullanıcıları profil analiz raporuna göre Metamfetamin kullanıcılarının çalışma durumu %54,9'u çalışıyor, %30,1'i işsiz veya çalışmıyor, %14'ü ise ara sıra çalışıyor olarak belirlendi. Araştırma, Metamfetamin kullanan bireylerin %2,6'sının işleriyle ilgili sorunlar yaşadığını veya işlerine son verildiğini gösterdi (E.G.M., 2022). 2012 yılında Metamfetamin kullanım bozukluğu olan bireylerin, uyuşturucunun neden olduğu nörobilişsel bozulma nedeniyle işsizlik oranının daha yüksek olduğu ortaya çıktı (Weber vd., 2012). Bizim çalışmamızda metamfetamin kullanan bireylerin iş durumu bakımından dağılımı %42 çalışıyor %58 çalışmıyor olarak bulunmuştur. Bu oranlar önceki araştırmalarla uyumludur ve Metamfetamin kullanım bozukluğu olan bireylerin iş performanslarında topluma kıyasla daha fazla zorluk yaşadıklarını göstermektedir.

Madde kullanımı, riskli araç kullanma, sağlıksız beslenme, erken ve riskli cinsel ilişkiye girme, şiddet eylemleri gerçekleştirme ve suç faaliyetlerine karışma gibi davranışlarla ilişkilendirilmiştir (Ögel, 2017). Madde kullananlarda kaza ve şiddet nedeniyle hastaneye başvuranların sayısının daha fazla olduğu belirlendi (Dodgen ve Shea, 2000). Şehrin bazı bölgelerinde uyuşturucu kullanmak kültürün normal bir parçası olarak görülüyor ve suç teşkil eden davranışlarla ilişkilendirilmektedir (Işıklı vd., 2002). WHO'nun 14 ülkede yaptığı araştırmada, hırsızlık gibi suç geçmişi olan kişilerin önemli bir kısmında yüksek düzeyde madde bağımlılığı olduğu ortaya çıkmıştır (Room, 2004). Antisosyal kişilik bozukluğu grubu, sosyoekonomik düzeyi düşük, işsiz ve bekar erkek bireylerden oluşmaktadır. Düşük gelir, işsizlik, bekar olma ve erkek olma gibi belirli faktörler, madde kullanımı olasılığının artmasıyla bağlantılıdır (Mutlu ve Sarıkaya 2019). Araştırmalar, antisosyal kişilik özelliklerinin ve bunların getirdiği olumsuz sonuçların madde bağımlılığıyla yakından bağlantılı olduğunu göstermiştir (Compton vd., 2005). Antisosyal kişilik özelliklerine sahip bireylerin tedavi planlarına uyum konusunda zorluk yaşadıkları tespit edilmiştir (Sher vd., 2002). Madde kullanma davranışında bulunmak, önemli bir sosyal sorun olan suç faaliyetlerine katılma olasılığını artırabilir. Madde kullanımı suç faaliyetleriyle birleştğinde sosyal güvenlik sorunu haline gelmektedir (White, 2016). Metamfetamin kullanmaya devam eden bireylerde ruhsal ve fiziksel sağlık sorunları, şiddet ve saldırgan davranışlar, suç faaliyetlerine karışma, riskli cinsel davranışlarda bulunma ve hatta ölüm gibi potansiyel tehlikeler bulunmaktadır (Degenhardt vd., 2008). Metamfetamin kullanımı birçok çalışmada dürtüsel, saldırgan ve antisosyal davranış ile ilişkilendirilmiştir (Anglin vd., 2000). TUBİM'in 2021 yılında yayınladığı narkolog uyuşturucu

kullanıcıları profil analiz raporunda, geçmişte uyuşturucu suçlarından dolayı hakkında dava açılan Metamfetamin kullanıcılarının oranı %64, farklı bir suçtan dolayı hakkında dava açılanların oranı ise %46,3 olarak belirlenmiştir (EGM, 2022). Bizim çalışmamızda MKB'li bireylerin %60'ının cezaevi öykülerinin olduğu, denetimli serbestlik durumlarına bakıldığında ise %38'ini denetimli serbestlik öykülerinin olduğunu, askerlik ceza öykülerine bakıldığında %18'inin askerlik cezası geçmişi olduğu ve okulda disiplin ceza durumlarının ise %12'u okulda disiplin cezası aldıklarını tespit edilmiştir. Bu oran literatürdeki verilerle uyumludur. Metamfetamin kullanım bozukluğunda antisosyal davranışların, homisidalite eğiliminin, suç faaliyetlerine katılımın ve adli olaya karışmanın daha fazla olduğunu öngörmektedir.

AMATEM tarafından 1983-1995 yılları arasında yürütülen kapsamlı bir araştırmada veriler analiz edilmiş ve uyuşturucuya başlamanın en yaygın yaş aralığının 15 ila 25 yaş arası olduğu sonucuna varılmıştır (Türkcan, 1998). TUBİM tarafından 2011 yılında yapılan araştırmaya göre, 15-64 yaş aralığında herhangi bir yasa dışı maddeyi denemiş olan bireylerin oranı %2,7 olarak tespit edildi (Özen- Bekar, 2014). Türkiye'de yapılan bir araştırmaya göre 2019 yılında denetimli serbestliğe başvuran bireylerin yaş ortalaması 28,6 oldu (Demir vd., 2021). Türkiye'de yakın zamanda yapılan bir araştırmada esrar kullanan bireylerin yaş ortalamasının 29,3 olduğu belirlendi (Yılmaz, 2023). Çalışmamızda metamfetamin kullanan bireylerin yaş ortalaması 32,5 yıl olarak saptanmıştır.

Araştırmaya katılan hastaların ortalama kilo ve vücut kitle indeksi değerleri sağlıklı bireylerden anlamlı derecede farklıydı. Bu bulguyu madde kullanımının bireylerde iştah baskılanmasına ve kilo kaybına neden olmasına bağlayabiliriz (Jaafari-Sheybani vd., 2021).

Oksidatif stres, serbest oksijen radikallerinin üretimi ile biyolojik sistemin bunların etkilerine karşı koyma yeteneği arasında bir dengesizlik olduğunda ortaya çıkar ve biyomoleküllerin oksidasyonuna yol açar (Namdari vd., 2021). SOD, oksidanların varlığında vücudun savunma sisteminde yer alan antioksidan bir enzimdir ve oksidatif strese karşı sayısı artar (Eskandari-Nasab vd., 2014). Çalışmaya katılan bireylerin plazma SOD düzeyleri de analiz edildiğinde; MKB'li bireyler için 58,72 ng/ml olduğu, sağlıklı bireylerin bireyler için 71,41 ng/ml olduğu bulunmuştur.

Bilim insanları SOD1 geninin farklı versiyonlarını keşfettiler ve 50bp ins/del polimorfizmi de bunlardan biridir. Genin aktivitesindeki ve seviyelerindeki değişiklik,

SOD geninin promotör aktivitesinde bir azalmaya bağlanmıştır. Bu polimorfizm genlere zarar vererek SOD seviyelerinin düşmesine neden olur (Milani vd., 2012).

SOD1 geninde çok sayıda varyasyon keşfedilmiştir ve 50bp'lik ins/del polimorfizmi bunlardan biridir. Bu polimorfizm, SOD1 geninin promoter bölgesinin aktivitesinde bir azalma ve üretilen mRNA miktarında bir azalma ile ilişkilendirilmiştir. Bu varyasyonda, del alelinin gen ekspresyonunu değiştirdiğine ve SOD1 seviyelerinin azalmasına neden olduğuna inanılmaktadır (Saify vd., 2017; Kordestanian vd., 2017). Ros'un detoksifikasyon seviyesi, SOD1 promoterinin azalmış aktivitesiyle bağlantılı olan del alelinden etkilenir. SOD1 50 ins/del polimorfizmi ile Metamfetamin ve Metamfetamin bağımlılığı riski arasındaki bağlantıyı araştıran araştırmada SOD1 50 ins/del polimorfizminin Metamfetamin riski üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığı ortaya çıkmıştır (Saify vd., 2018). SOD1 genindeki belirli bir genetik varyasyon ile insan kan hücrelerindeki mRNA seviyeleri arasındaki bağlantıyı araştıran bir araştırma, varyasyonun SOD1 ekspresyonunu etkilediğini ancak Metamfetamin bağımlılığı riskini artırmadığını bulmuştur (Saify vd., 2018). Çalışmamızda metamfetamin kullanan bireylerin ve sağlıklı bireylerin *SOD1 Ins/Del* frekansları hesaplanmış, MKB'li bireylerde Del/Del, Ins/Del ve Ins/Ins için genotip frekansları sırasıyla %2 , %20 ve %78 olarak belirlenmiştir. Kontrol grubunda ise Del/Del, Ins/Del ve Ins/Ins için sırasıyla %1,9 , %24,5 ve %73,6 'dır. Varyant alellerin sıklığı MKB için %12 ve sağlıklı bireyler için %14 olarak belirlenmiştir. MKB'li bireylerde SOD1 50 bp Ins/Del polimorfizminin plazma SOD düzeylerine etkisi araştırılmış; Del/Del genotipli bireylerde (69,68 ng/ml) plazma SOD düzeyinin Ins/Del genotipli bireylere göre (57,97 ng/ml) daha yüksek olduğu bulunmuştur.. Kontrol grubundaki bireylerde de SOD1 50 bp Ins/Del genotiplerinin plazma SOD düzeylerine etkisi de incelenmiş; Ins/Ins genotipli bireylerin plazma SOD düzeyleri (76,43 ng/ml) Ins/Del+Del/Del genotipli bireylere (44,64 ng/ml) göre daha düşük bulunmuştur. Bu oranlar önceki araştırmalarla uyumludur ve SOD1 50-bp ins/del polimorfizminin metamfetamin kullanım üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığı ortaya çıkmıştır.

Süperoksit dismutaz-2, hücrelerin mitokondrisinde bulunan ve süperoksit radikallerini oksijen ve hidrojen peroksite parçalayan dört parçalı bir enzimdir (Niwa vd., 2007). H₂O₂, katalaz dahil diğer enzimler tarafından suya dönüştürülür. Manganez içerir ve çoğu insan dokusunda bulunur (Beckman vd., 1973). Süperoksit radikallerini O₂ ve H₂O₂'ye metabolize eder (Niwa vd., 2007). H₂O₂, katalaz gibi diğer enzimler tarafından suya dönüştürülür. Mitokondri, bir hücre içindeki reaktif oksijen türlerinin (Ros) birincil kaynağıdır. ROS üretimi ile bunların dönüştürülememesi arasındaki eşitsizlik oksidatif strese yol açar. Oksidatif stres,

kalsiyum kanallarının işlevini etkilediğinden beyinde çok önemli bir rol oynar (Hool, 2008). Madde bağımlılığı gibi çok sayıda karmaşık hastalıkta oksidasyon ve anti-oksidasyon arasındaki dengenin bozulduğu yaygın olarak kabul edilmektedir (Beebe vd., 2010).

SOD2, vücuttaki oksidatif stresin zararlı etkilerini azaltmaya yardımcı olan doğal bir antioksidan enzimdir. SOD2, mitokondri içinde süperoksiti hidrojen peroksit ve oksijene dönüştürerek hücrelere oksidatif zarara karşı çok önemli bir savunma mekanizması görevi görür. Genomun kapsamlı bir çalışmasında, kromozomun bu özel bölümünün, madde bağımlılığı geliştirme olasılığıyla güçlü bir şekilde bağlantılı olduğunu belirtmek önemlidir. Antioksidan genlerin diğer üyelerinin polimorfizmleri ile madde bağımlılığı riski arasındaki ilişki araştırılmış olmasına rs5746136 ile Metamfetamin bağımlılığı riski arasındaki ilişkiye dair bir çalışma bulunmamaktadır (Gelernter vd., 2006). Çalışmamızda; MKB'li bireylerde ve kontrol grubunda SOD2 rs5746136 polimorfizminin de genotip frekansları hesaplanmış, MKB'li bireylerde CC % 34, CT % 44, TT % 22 olarak bulunmuştur. Kontrol grubu bireylerde CC % 37,7 CT % 49,1 , TT % 13,2 olarak bulunmuştur. SOD2 rs5746136 polimorfizminin metamfetamin bağımlılığa etkisi, lojistik regresyon analizi ile araştırılmış ve bu polimorfizmin metamfetamin kullanım riskine etkisi olmadığı görülmüştür. MKB'li bireylerde plazma SOD düzeylerine SOD2 rs5746136 genotiplerinin etkisi de analiz edilmiş; Kodominant modele göre TT genotipli bireylerin plazma SOD düzeyleri (66,17 ng/ml), CT (56,0 ng/ml) ve CC genotipli (61,34 ng/ml) bireylere göre daha yüksek bulunmuştur. C-dominant modele göre en az bir C aleli taşıyan (CC+CT) bireylerin plazma SOD düzeyleri (58,07 ng/ml) TT genotipli (66,17 ng/ml) göre daha düşük bulunmuştur. C-resesif modele göre ise en az bir T aleli taşıyan (CT+TT) bireylerin plazma SOD düzeyleri (57,31 ng/ml), CC genotipli bireylere (61,34 ng/ml) göre daha düşük hesaplanmıştır. Kontrol grubundaki bireylerde plazma SOD düzeylerine SOD2 rs5746136 genotiplerinin etkisi de analiz edilmiş; Kodominant modele göre CT genotipli bireylerin plazma SOD düzeyleri (76,43 ng/ml), CC (62,02 ng/ml) ve TT genotipli (60,60 ng/ml) bireylere göre daha yüksek bulunmuştur. C-dominant modele göre en az bir C aleli taşıyan (CC+CT) bireylerin plazma SOD düzeyleri (73,18 ng/ml) TT genotipli (60,60 ng/ml) göre daha yüksek bulunmuştur. C-resesif modele göre ise en az bir T aleli taşıyan (CT+TT) bireylerin plazma SOD düzeyleri (74,81 ng/ml), CC genotipli bireylere (62,02 ng/ml) göre daha düşük hesaplanmıştır. Bu oranlar önceki araştırmalarla uyumludur ve SOD2 rs5746136 polimorfizminin metamfetamin kullanım üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığı ortaya çıkmıştır.

5. SONUÇ ve ÖNERİLER

Metamfetamin kullanım bozukluğu (MKB), dünya çapında önemli sağlık, ekonomik ve sosyal sorunlara yol açabilen uzun vadeli bir hastalıktır. İnsanlarda bağımlılığa yol açma potansiyeli yüksek bir maddedir. Metamfetamin beynin kimyasını değiştirerek madde kullanımına toleransa yol açar ve ortaya çıkan etkiyi elde etmek için dozu zaman içinde kademeli olarak artırmak gerekir. İnsanlar bu maddeyi kullanmayı bıraktıklarında, fiziksel ve psikolojik yoksunluk belirtileri yaşarlar. Bu nedenle Metamfetamin kullanım bozukluğu, aşırı doz riskinin yanı sıra insanların hayatlarını etkileyebilecek çeşitli sağlık sorunlarına neden olabilir. Oksidatif stres, madde kullanım bozukluğunda önemli bir rol oynar. Oksidatif stres, farklı yaşam tarzları ve genetik faktörlere bağlı olarak değişebilir. Vücuttaki serbest radikaller ve antioksidanlar arasındaki dengesizliktir. Metamfetamin gibi bağımlılık yapıcı maddelerin neden olduğu serbest radikallerin temizlenmesinde önemli bir enzim sistemi süperoksit dismutaz (SOD) enzimidir. SOD enzimi süperoksit radikalini oksijen molekülüne okside eder ve başka bir süperoksit molekülünü hidrojen peroksit indirgeyerek katalize eder. SOD seviyelerinin düşmesi ile serbest radikal oluşumu artar. Bu çalışmada, metamfetamin bağımlılığında SOD1 Ins/Del. ve SOD2 rs5746136 gen polimorfizmlerinin etkisi değerlendirilmiştir. Ankara AMATEM Kliniğine başvuran Metamfetamin kullanan bireyler (n=50) ve madde kullanım bozukluğu öyküsü olmayan sağlıklı kontroller (n=53) çalışmaya dahil edilmiştir. Kan örneklerinden izole edilen DNA'lar kalıp DNA olarak kullanılmış ve toplam 103 bireyin SOD2 rs5746136 ve SOD1 50-bp Ins/Del genotipleri sırasıyla PCR-RFLP ve PCR yöntemleri ile belirlenmiştir.

SOD2 rs5746136 polimorfizmi varyant alel (T) frekansı MKB'li bireylerde ve kontrol grubunda sırasıyla %44 ve %38; SOD1 50-bp Ins/Del polimorfizmi Del alel frekansı ise MKB'li bireylerde ve kontrol grubunda sırasıyla %12 ve %14 olarak hesaplanmıştır. Her iki polimorfizm için de genotip frekanslarının Hardy-Weinberg dengesinde olduğu belirlenmiştir ($p>0,05$). MKB'li bireyler ve kontrol grubu arasında SOD2 rs5746136 ve SOD1 50-bp Ins/Del alel frekansları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (sırasıyla $p=0,502$ ve $p=0,859$). Plazma SOD düzeyleri MKB'li bireylerde (58,72 ng/ml), kontrol grubuna göre (71,41 ng/ml) daha düşük ölçülmüştür. Bununla birlikte, iki grup arasında SOD düzeyleri açısından istatistiksel açıdan anlamlı bir fark görülmemiştir ($p=0,435$). SOD2 rs5746136 ve SOD1 50-bp Ins/Del genotipleri, plazma SOD düzeyleri açısından da karşılaştırılmış ve genotipler arasında

istatistiksel açıdan anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ($p>0,05$). Sonuç olarak, Türk bireylerde *SOD2 rs5746136* ve *SOD1 50-bp Ins/Del* polimorfizmlerinin plazma SOD düzeylerine ve metamfetamin kullanım riskine etkisi olmadığı görülmüştür. Bu bulgumuzun desteklemesi için daha çok bireyin dahil edileceği ileri çalışmaların gerekli olduğu düşünülmüştür.



KAYNAKLAR

- Ahmad, S. (1995). *Oxidative stres and antioxidant defenses in biology*. London: Chapman and Hall Inc., 447.
- Anglin, M. D., Burke, C., Perrochet, B., Stamper, E., and Dawud-Noursi, S. (2000). History of the methamphetamine problem. *Journal of Psychoactive Drugs*, 32(2), 137-141. <https://doi.org/10.1080/02791072.2000.10400221>
- Asan, Ö., Tıkır, B., Okay, İ. T. ve Göka, E. (2015). Bir AMATEM birimine başvuran alkol ve madde kullanım bozukluğu olan hastaların sosyodemografik ve klinik özellikleri. *Bağımlılık Dergisi*, 16(1), 1-8.
- Ashcroft, J., Daniels, D. J. and Hart, S. V. (2002). *Using DNA to solve cold cases*. NIJ Special Report. U.S. Department of Justice Office of Justice Programs National Institute of Justice, Washington, DC. 1-24.
- Baicy, K., and London, E. D. (2007). Corticolimbic dysregulation and chronic methamphetamine abuse. *Addiction*, 102(1), 5-15. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2006.01777.x>
- Bandura, A. (1997). *Self-efficacy: The exercise of control*. New York: Freeman, 15-18.
- Barr, A. M., Panenka, W. J., MacEwan, G. W., Thornton, A. E., Lang, D. J., Honer, W. G., and Lecomte, T. (2006). The need for speed: an update on methamphetamine addiction. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 31(5), 301-313.
- Baydar, H. (2002). *Genetik*. Isparta: SDÜ Basımevi, 29,148.
- Beckman, G., Lundgren, E., and Tärnvik, A. (1973). Superoxide dismutase isozymes in different human tissues, their genetic control and intracellular localization. *Human Heredity*, 23(4), 338-345. <https://doi.org/10.1159/000152594>
- Beebe, D. C., Holekamp, N. M., and Shui, Y. B. (2010). Oxidative damage and the prevention of age-related cataracts. *Ophthalmic Research*, 44(3), 155-165. <https://doi.org/10.1159/000316481>
- Binbay, T. ve Çoşkunol, H. (2021). Madde kullanımı ve genetik. M. Öztürk (Ed.), *Bağımlılık tanı, tedavi, önleme* içinde (ss. 65-78). İstanbul: Yeşilay Yayınları.
- Bolann, B. J., and Ulvik, R. J. (1991). Improvement of a direct spectrophotometric assay for routine determination of superoxide dismutase activity. *Clinical Chemistry*, 37(11), 1993-1999. <https://doi.org/10.1093/clinchem/37.11.1993>
- Borgmann, K., and Ghorpade, A. (2018). Methamphetamine augments concurrent astrocyte mitochondrial stress, oxidative burden, and antioxidant capacity: tipping the balance in HIV-associated neurodegeneration. *Neurotoxicity Research*, 33(2), 433-447. <https://doi.org/10.1007/s12640-017-9812-z>

- Bozkaya, Ö. G. (2009). Klinisyenler için mutasyon ve polimorfizm. *Türkiye Klinikleri Journal of Pediatrics*, 18(2), 47-53.
- Bozkurt, M. (2022). Madde kullanım bozukluklarında tedavinin nörobilimsel temelleri. *Nöropsikiyatri Arşivi*, 59(Ek-1): 75-80. <https://doi.org/10.29399/npa.28172>
- Burton, G. J., and Jauniaux, E. (2011). Oxidative stress. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 25(3), 287-299. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2010.10.016>
- Chou, Y. H., Huang, W. S., Su, T. P., Lu, R. B., Wan, F. J., and Fu, Y. K. (2007). Dopamine transporters and cognitive function in methamphetamine abuser after a short abstinence: A SPECT study. *European Neuropsychopharmacology*, 17(1), 46-52. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2006.05.002>
- Collins, D. W., and Jukes, T. H. (1994). Rates of transition and transversion in coding sequences since the human-rodent divergence. *Genomics*, 20(3), 386-396. <https://doi.org/10.1006/geno.1994.1192>
- Collins, F., and Galas, D. (1993). A new five-year plan for the US Human Genome Project. *Science*, 262(5130), 43-46.
- Compton, W. M., Conway, K. P., Stinson, F. S., Colliver, J. D., and Grant, B. F. (2005). Prevalence, correlates, and comorbidity of DSM-IV antisocial personality syndromes and alcohol and specific drug use disorders in the United States: results from the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions. *Journal of Clinical Psychiatry*, 66(6), 677-685.
- Çam, O. ve Engin, E. (2014). Madde bağımlılığı. O. Çam ve E. Engin (Ed.), *Ruh sağlığı ve hastalıkları hemşireliği bakım sanatı* içinde (ss. 447-467). İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi.
- Dawson, V. L., and Dawson, T.M. (1996). Nitric oxide neurotoxicity. *Journal of Chemical Neuroanatomy*, 10(3-4), 179-90.
- Degenhardt, L., Roxburgh, A., Black, E., Bruno, R., Campbell, G., Kinner, S., and Fetherston, J. (2008). The epidemiology of methamphetamine use and harm in Australia. *Drug and Alcohol Review*, 27(3), 243-252. <https://doi.org/10.1080/09595230801950572>
- Demir, B., Kocamer Sahin, S., Altındağ, A., Elboga, G., and Unal, A. (2021). Substance use profile, treatment compliance, treatment outcomes and related factors in probation: a retrospective file review. *Journal of Ethnicity in Substance Abuse*, 20(3), 490-505. <https://doi.org/10.1080/15332640.2020.1808873>
- Demiralay, Ş., Keser, I., and Güven, F. M. (2021). Retrospective analysis of sociodemographic and clinical characteristics of patients receiving addiction treatment in the psychiatric service of a private hospital (tur). *Journal Clinical Psychiatry*, 24(3), 383-393.
- Dodgen, C. E., and Shea, W. M. (2000). *Substance use disorders: Assessment and treatment*. New York: Academic Press, 52.
- Doğan, Y. B. (2001). Madde kullanımı ve bağımlılığı. *Sosyal Politika Çalışmaları Dergisi*, 4(4), 1-8.

- Droge, W. (2002). Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiology Review*, 82(1), 1-289. <https://doi.org/10.1152/physrev.00018.2001>
- Durrant, R., and Thakker, J. (2003). *Substance use and abuse: Cultural historical perspectives*. California: Sage Publications, 156-190.
- Edition, F. (2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorders. *American Psychiatric Association*, 21(21), 591-643.
- Emniyet Genel Müdürlüğü (EGM). (2018). *Genel Nüfusta Tütün, Alkol ve Madde Kullanımına Yönelik Tutum ve Davranış Araştırması Raporu* <http://www.narkotik.pol.tr/turkiyede-genel-nufusta-tutun-alkol-ve-madde-kullanimina-yonelik-tutum-ve-davranis-arastirmasi-raporu>
- Emniyet Genel Müdürlüğü (EGM). (2022). *Madde Kullanıcıları Profil Analizi 2021 Yılı Narkolog Raporu*. Ankara: T.U.V.U.B.İ.M.Ş. Müdürlüğü, 26-37.
- Eskandari-Nasab, E., Kharazi-Nejad, E., Nakhaee, A., Afzali, M., Tabatabaei, S. P., Tirgar-Fakheri, K., and Hashemi, M. (2014). 50-bp Ins/Del polymorphism of SOD1 is associated with increased risk of cardiovascular disease. *Acta Medica Iranica*, 52(8), 591-595.
- European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, and EUROPOL. (2019). *Methamphetamine in Europe*. https://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/12132/20195788_TD0119853ENN.pdf
- European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. (2019). *European Drug Report*. https://www.euda.europa.eu/system/files/media/publications/documents/11364/20191724_TDAT19001ENN_PDF.pdf
- Fornstedt, B., Brun, A., Rosengren, E., and Carlsson, A. (1989). The apparent autoxidation rate of catechols in dopamine-rich regions of human brains increases with the degree of depigmentation of substantia nigra. *Journal of Neural Transmission-Parkinson's Disease and Dementia Section*, 1(4), 279-295. <https://doi.org/10.1007/BF02263482>
- Fowler, C. (1990). Macro mini micro satellite VNTR polymorphism: Theory and application. In: J. Vernon, and B. Selinger (Eds.), *DNA and criminal justice* (pp. 107-118). Canberra: Australian Institute of Criminology.
- Fridovich, I. (1983). Superoxide radical: an endogenous toxicant. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 23(1), 239-257.
- Fukai, T., and Ushio-Fukai, M. (2011). Superoxide dismutases: role in redox signaling, vascular function, and diseases. *Antioxidants & Redox Signaling*, 15(6), 1583-1606. <https://doi.org/10.1089/ars.2011.3999>
- Gelehrter, T. D., Collins, F. S., and Ginsburg, D. (1998). *Principles of medical genetics*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 78-81.

- Gelernter, J., Panhuysen, C., Wilcox, M., Hesselbrock, V., Rounsaville, B., Poling, J., Weiss, R., Sonne, S., Zhao, H., Farrer, L., and Kranzler, H. R. (2006). Genomewide linkage scan for opioid dependence and related traits. *The American Journal of Human Genetics*, 78(5), 759-769.
- Göka, E. ve Çakmak, I. (2021). Bağımlılığın psikodinamiği. N. Dilbaz, I. Göğcegöz, O. Noyan ve Ö. Kazan Kızılkurt (Ed.), *Bağımlılık tanı ve tedavi temel kitabı* içinde (ss. 22-27). Ankara: Ankara Nobel Tıp Kitabevleri.
- Gönül, A. S. ve Aldemir, E. (2021). Bağımlılığın nörobiyolojisi. M. Öztürk, K. Ögel, C. Evren ve R. Bilici (Ed.), *Bağımlılık tanı, tedavi, önleme* içinde (ss. 59-81). İstanbul: Yeşilay Yayınları.
- Guleken, Z., Kuruca, S. E., Ünübol, B., Toraman, S., Bilici, R., Sarıbal, D., Gündüz, O., and Depciuch, J. (2020). Biochemical assay and spectroscopic analysis of oxidative/antioxidative parameters in the blood and serum of substance use disorders patients. A methodological comparison study. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 240, 118625. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2020.118625>
- Halliwell, B., and Gutteridge, J. M. (2015). *Free radicals in biology and medicine* (3rd edition). New York: Oxford University Press, 246-351.
- Heikkilä, R. E., Cabbat, F. S., and Cohen, G. (1976). In vivo inhibition of superoxide dismutase in mice by diethyldithiocarbamate. *Journal of Biological Chemistry*, 251(7), 2182-2185. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(17\)33675-X](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(17)33675-X)
- Helle, R. A., Jesper, B. N., and Fleming, N. (1997). Antioxidative enzyme activities in human erythrocytes. *Clinical Chemistry*, 43(4), 562-68.
- Hilal-Dandan, R., Brunton, L., and Goodman, L. S. (2014). *Goodman and Gilman manual of pharmacology and therapeutics*. New York: McGraw Hill Professional, 1206.
- Hool, L. C. (2008). Evidence for the regulation of L-type Ca²⁺ channels in the heart by reactive oxygen species: mechanism for mediating pathology. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 35(2), 229-234.
- Hu, Y., Salmeron, B. J., Krasnova, I. N., Gu, H., Lu, H., Bonci, A., Cadet, J. L., Stein, E. A., and Yang, Y. (2019). Compulsive drug use is associated with imbalance of orbitofrontal-and prefrontal-striatal circuits in punishment-resistant individuals. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 116(18), 9066-9071. <https://doi.org/10.1073/pnas.1819978116>
- Ismail, S., and Essawi, M. (2012). Genetic polymorphism studies in humans. *Middle East Journal of Medical Genetics*, 1(2), 57-63. <https://doi.org/10.1097/01.MXE.0000415225.85003.47>
- Işık, S. ve Irak, M. (2002). Türkiye’de madde kullanımı ve bağımlılığı profili araştırması: 2002 yılı madde kullanımı geniş alan araştırması. *Türk Psikologlar Derneği*, 4, 55-65.
- Jaafari-Sheybani, F., Hoseini, S. E., Mehrabani, D., Derakhshanfar, A., and Karimi-Busheri, F. (2021). Histological changes in adipose tissue: An alarm when methamphetamine is targeted for weight loss purposes. *World Journal of Plastic Surgery*, 10(1), 53-59. <https://doi.org/10.29252/wjps.10.1.53>

- Jayanthi, S., Ladenheim, B., and Cadet, J. L. (1998). Methamphetamine-induced changes in antioxidant enzymes and lipid peroxidation in copper/zinc-superoxide dismutase transgenic mice. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 844(1), 92-102. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1998.tb08224.x>
- Jeffreys, A. J., Wilson, V., and Thein, S. L. (1985). Individual-specific 'fingerprints' of human DNA. *Nature*, 316(6023), 76-79.
- Johanson, C. E., Frey, K. A., Lundahl, L. H., Keenan, P., Lockhart, N., Roll, J., Galloway, G. P., Koeppe, R. A., Kilbourn, M. R., Robbins, T., and Schuster, C. R. (2006). Cognitive function and nigrostriatal markers in abstinent methamphetamine abusers. *Psychopharmacology*, 185, 327-338. <https://doi.org/10.1007/s00213-006-0330-6>
- Karajibani, E., Hashemi, R., and Sedighi, M. (2017). Forming limit diagram of aluminum-copper two-layer sheets: numerical simulations and experimental verifications. *The International Journal of Advanced Manufacturing Technology*, 90(9-12), 2713-2722. <https://doi.org/10.1007/s00170-016-9585-1>
- Karataş, Z. (2020). Madde kullanım bozukluğu olan yetişkinlerin sorunlarının açıklanmasında aile işlevleri ve çeşitli demografik değişkenlerin rolü. *Toplum ve Sosyal Hizmet*, 31(1), 70-105. <https://doi.org/10.33417/tsh.632892>
- Kayaoglu, K. ve Şahin Altun, Ö. (2022). The effect of combined cognitive-behavioral psychoeducation and music intervention on stress, self-efficacy, and relapse rates in patients with alcohol and substance use disorders: A randomized controlled trial. *Perspectives in Psychiatric Care*, 58(3), 968-977. <https://doi.org/10.1111/ppc.12884>
- Kendler, K. S., Karkowski, L. M., Neale, M. C., and Prescott, C. A. (2000). Illicit psychoactive substance use, heavy use, abuse, and dependence in a US population-based sample of male twins. *Archives of General Psychiatry*, 57(3), 261-269. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.57.3.261>
- Kılıç, F. S. (2016). Bağımlılık ve uyarıcı maddeler. *Osmangazi Tıp Dergisi*, 38(1), 55-60. <https://doi.org/10.20515/otd.50661>
- Kita, T., Miyazaki, I., Asanuma, M., Takeshima, M., and Wagner, G. C. (2009). Dopamine-induced behavioral changes and oxidative stress in methamphetamine-induced neurotoxicity. *International Review of Neurobiology*, 88, 43-64. [https://doi.org/10.1016/S0074-7742\(09\)88003-3](https://doi.org/10.1016/S0074-7742(09)88003-3)
- Knaś, M., Maciejczyk, M., Waszkiel, D., and Zalewska, A. (2013). Oxidative stress and salivary antioxidants. *Dental and Medical Problems*, 50(4), 461-466.
- Kohen, R., and Nyska, A. (2002). Invited review: oxidation of biological systems: oxidative stress phenomena, antioxidants, redox reactions, and methods for their quantification. *Toxicologic Pathology*, 30(6), 620-650. <https://doi.org/10.1080/01926230290166724>
- Kondrashov, A. S., and Rogozin, I. B. (2004). Context of deletions and insertions in human coding sequences. *Human Mutation*, 23(2), 177-185. <https://doi.org/10.1002/humu.10312>

- Koob, G. F., and Moal, M. L. (1997). Drug abuse: Hedonic homeostatic dysregulation. *Science*, 278(5335), 52-58. <https://doi.org/10.1126/science.278.5335.52>
- Kordestanian, N., and Saadat, M. (2017). A 50-bp Ins/Del polymorphism at the promoter region of the superoxide dismutase-1 and bipolar disorder type 1. *Nordic Journal of Psychiatry*, 71(8), 570-573. <https://doi.org/10.1080/08039488.2017.1357754>
- Lee, B., London, E. D., Poldrack, R. A., Farahi, J., Nacca, A., Monterosso, J. R., Mumford, J. A., Bokarius, A. V., Dahlbom, M., Mukherjee, J., Bilder, R. M., Brody, A. L., and Mandelkern, M. A. (2009). Striatal dopamine d2/d3 receptor availability is reduced in methamphetamine dependence and is linked to impulsivity. *Journal of Neuroscience*, 29(47), 14734-14740. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3765-09.2009>
- Lee, N. K., and Rawson, R. A. (2008). A systematic review of cognitive and behavioural therapies for methamphetamine dependence. *Drug and Alcohol Review*, 27(3), 309-317. <https://doi.org/10.1080/09595230801919494>
- Lee, N., Johns, L., Jenkinson, R., Johnston, J., Connolly, K., Hall, K., and Cash, R. (2007). *Clinical treatment guidelines for alcohol and drug clinicians. No. 14: Methamphetamine dependence and treatment*. Fitzroy, Victoria: Turning Point Alcohol and Drug Centre Inc., 27-37.
- Lemus-Varela, M. L., García-Valdez, L. M., Ramírez-Patiño, R., Zúñiga-González, G. M., and Gallegos-Areola, M. P. (2021). Association of the SOD2 Rs5746136 C> T polymorphisms with the risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Journal of Pediatrics and Neonatal Care*, 3(2), 1-5.
- Levrán, O., Yuferov, V., and Kreek, M. J. (2012). The genetics of the opioid system and specific drug addictions. *Human Genetics*, 131, 823-842. <https://doi.org/10.1007/s00439-012-1172-4>
- Liberti, M. V., and Locasale, J. W. (2016). The Warburg effect: How does it benefit cancer cells?. *Trends in Biochemical Sciences*, 41(3), 211-218.
- Liese, B. S., and Beck, A. T. (2022). *Cognitive-behavioral therapy of addictive disorders*. New York: The Guilford Press, 206-210.
- Lud Cadet, J., Jayanthi, S., T McCoy, M., Beauvais, G., and Sheng Cai, N. (2010). Dopamine D1 receptors, regulation of gene expression in the brain, and neurodegeneration. *CNS & Neurological Disorders-Drug Targets*, 9(5), 526-538. <https://doi.org/10.2174/187152710793361496>
- Mahan, A. L., Mou, L., Shah, N., Hu, J. H., Worley, P. F., and Ressler, K. J. (2012). Epigenetic modulation of Homer1a transcription regulation in amygdala and hippocampus with pavlovian fear conditioning. *Journal of Neuroscience*, 32(13), 4651-4659. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3308-11.2012>
- Maisto, S. A., Carey, K. B., and Bradizza, C. M. (1999). Social learning theory. In: K. E. Leonard, and H. T. Blane (Eds.), *Psychological theories of drinking and alcoholism* (2nd ed., pp. 106–163). Newyork: The Guilford Press.
- Manolio, T. A. (2010). Genomewide association studies and assessment of the risk of disease. *New England Journal of Medicine*, 363(2), 166-176. <https://doi.org/10.1056/NEJMra0905980>

- McArdle, P., Wiegersma, A., Gilvarry, E., Kolte, B., McCarthy, S., Fitzgerald, M., Brinkley, A., Blom, M., Stoeckel, I., Pierolini, A., Michels, I., Johnson, R., and Quensel, S. (2002). European adolescent substance use: the roles of family structure, function and gender. *Addiction*, 97(3), 329-336. <https://doi.org/10.1046/j.1360-0443.2002.00066.x>
- Milani, P., Gagliardi, S., Bongioanni, P., Grieco, G. S., Dezza, M., Bianchi, M., and Cereda, C. (2012). Effect of the 50 bp deletion polymorphism in the SOD1 promoter on SOD1 mRNA levels in Italian ALS patients. *Journal of the Neurological Sciences*, 313(1-2), 75-78. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2011.09.026>
- Milhorn, H. T. (2018). *Substance use disorders: A guide for the primary care provider*. Switzerland: Springer International Publishing AG, 55.
- Morgen, K. (2017). *Substance use disorders and addictions*. London: SAGE Publications, 56-85.
- Mutlu, E. A. ve Sarıkaya, Ö. Ö. (2019). Bir AMATEM kliniğinde tedavi gören hastaların sosyodemografik verilerinin incelenmesi. *Klinik Psikiyatri Dergisi*, 22(3), 276-285.
- Namdari, S., and Saadat, M. (2021). Susceptibility to preeclampsia is associated with a 50-bp insertion/deletion polymorphism at the promoter region of the SOD1 gene. *Journal of the Turkish German Gynecological Association*, 22(4), 268-272. <https://doi.org/10.4274/jtgga.galenos.2021.2021.0005>
- National Library of Medicine. (2024). Compound summary: Methamphetamine. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/10836>
- Niwa, J. I., Yamada, S. I., Ishigaki, S., Sone, J., Takahashi, M., Katsuno, M., Tanaka, F., Doyu, M., and Sobue, G. (2007). Disulfide bond mediates aggregation, toxicity, and ubiquitylation of familial amyotrophic lateral sclerosis-linked mutant SOD1. *Journal of Biological Chemistry*, 282(38), 28087-28095.
- Ogurtsov, A. Y., Sunyaev, S., and Kondrashov, A. S. (2004). Indel-based evolutionary distance and mouse-human divergence. *Genome Research*, 14(8), 1610-1616. <https://doi.org/10.1101/gr.2450504>
- Ögel, K. (2017). *Bağımlılık tedavisi ve temel kitabı*. İstanbul: IQ Kültür Sanat Yayıncılık, 138-141.
- Özcan, O., Erdal, H., Çakırca, G. ve Yönden, Z. (2015). Oksidatif stres ve hücre içi lipit, protein ve DNA yapıları üzerine etkileri. *Journal of Clinical and Experimental Investigations*, 6(3), 331-336. <https://doi.org/10.5799/ahinjs.01.2015.03.0545>
- Özden, A. ve Emir, F. (2006). Genetik polimorfizm ve polimorfizm çalışmaları. *Güncel Gastroenteroloji*, 10(1), 24-28.
- Özen-Bekar, E. Ö. (2014). Bağımlılık yapıcı madde kullanımı olan hemşireler ve hemşirelik hizmetleri yönetiminin yaklaşımı: bir literatür incelemesi. *Sağlık ve Hemşirelik Yönetimi Dergisi*, 1(1), 43-47.
- Öztürk, Y. E., Kırhoğlu, M. ve Kırac, R. (2015). Alkol ve madde bağımlılığında risk faktörleri. *Selçuk Üniversitesi Sosyal Bilimler Meslek Yüksek Okulu Dergisi*, 18(2), 97-118.

- Paulus, M. P., and Stewart, J. L. (2020). Neurobiology, clinical presentation, and treatment of methamphetamine use disorder: a review. *JAMA Psychiatry*, 77(9), 959-966. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2020.0246>
- Pearson, T. A., and Manolio, T. A. (2008). How to interpret a genome-wide association study. *JAMA*, 299(11), 1335-1344. <https://doi.org/10.1001/jama.299.11.1335>
- Rawson, R. A., Chudzynski, J., Gonzales, R., Mooney, L., Dickerson, D., Ang, A., Dolezal, B., and Cooper, C. B. (2015). The impact of exercise on depression and anxiety symptoms among abstinent methamphetamine-dependent individuals in a residential treatment setting. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 57, 36-40. <https://doi.org/10.1016/j.jsat.2015.04.007>
- Room, R. (2004). *Thinking about how social inequalities relate to alcohol and drug use and problems*. Prepared for presentation at the 1st International Summer School on Inequalities and Addictions, at the Centre for Education and Training in Addictions, Adelaide, South Australia.
- Ropek, N., Al-Serori, H., Mišák, M., Nersesyan, A., Sitte, H. H., Collins, A. R., Shaposhnikov, S., Knasmüller, S., Kundi, M. and Ferk, F. (2019). Methamphetamine ("crystal meth") causes induction of DNA damage and chromosomal aberrations in human derived cells. *Food and Chemical Toxicology*, 128, 1-7. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2019.03.035>
- Russell, P. J. (2006). *iGenetics: A molecular approach*. India: Pearson, 272-273.
- Sadat-Shirazi, M. S., Zarrindast, M. R., and Ashabi, G. (2020). Oxidative stress enzymes are changed in opioid abusers and multidrug abusers. *Journal of Clinical Neuroscience*, 72, 365-369. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2019.12.064>
- Saify, K., and Saadat, M. (2017). Influence of a 50bp Ins/Del polymorphism at promoter of the superoxide dismutase-1 on gene expression and risk of heroin dependency. *Environmental Health and Preventive Medicine*, 22(4), 1-6. <https://doi.org/10.1186/s12199-017-0617-8>
- Salarian, A., Kadkhodae, M., Zahmatkesh, M., Seifi, B., Bakhshi, E., Akhondzadeh, S., Adeli, S., Askari, H., and Arbabi, M. (2018). Opioid use disorder induces oxidative stress and inflammation: the attenuating effect of methadone maintenance treatment. *Iranian Journal of Psychiatry*, 13(1), 46.
- Sambo, D. O., Lebowitz, J. J., and Khoshbouei, H. (2018). The sigma-1 receptor as a regulator of dopamine neurotransmission: a potential therapeutic target for methamphetamine addiction. *Pharmacology & Therapeutics*, 186, 152-167. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2018.01.009>
- Sattler, R., and Tymianski, M. (2000). Molecular mechanisms of calcium-dependent excitotoxicity. *Journal of Molecular Medicine*, 78(1), 3-13. <https://doi.org/10.1007/s001090000077>
- Sauter, D., Abderhalden, C., Needham, I., and Wolff, S. (2011). *Lehrbuch psychiatrische pflege*. Bern: Verlag Hans Huber, 711.

- Schuster, C. R., and Fischman, M. W. (1975). Amphetamine toxicity: behavioral and neuropathological indexes. *Behavioral Pharmacology: The Current Status*, 181-194. https://doi.org/10.1007/978-1-4684-2634-2_14
- Scott, K. M., Wells, J. E., Angermeyer, M., Brugha, T. S., Bromet, E., Demyttenaere, K., de Girolamo, G., Gureje, O., Haro, J. M., Jin, R., Nasser Karam, A., Kovess, V., Lara, C., Levinson, D., Ormel, J., Posada-Villa, J., Sampson, N., Takeshima, T., Zhang, M., and Kessler, R. C. (2010). Gender and the relationship between marital status and first onset of mood, anxiety and substance use disorders. *Psychological Medicine*, 40(9), 1495-1505. <https://doi.org/10.1017/S0033291709991942>
- Segal, D. S., Kuczenski, R., O'Neil, M. L., Melega, W. P., and Cho, A. K. (2005). Prolonged exposure of rats to intravenous methamphetamine: Behavioral and neurochemical characterization. *Psychopharmacology*, 180, 501-512. <https://doi.org/10.1007/s00213-005-2188-4>
- Sekine, Y., Ouchi, Y., Takei, N., Yoshikawa, E., Nakamura, K., Futatsubashi, M., Okada, H., Minabe, Y., Suzuki, K., Iwata, Y., Tsuchiya, K. J., Tsukada, H., Iyo, M., and Mori, N. (2006). Brain serotonin transporter density and aggression in abstinent methamphetamine abusers. *Archives of General Psychiatry*, 63(1), 90-100. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.63.1.90>
- Sher, K. J., and Trull, T. J. (2002). Substance use disorder and personality disorder. *Current Psychiatry Reports*, 4(1), 25-29. <https://doi.org/10.1007/s11920-002-0008-7>
- Shojaeepour, S., Fazeli, M., Oghabian, Z., Pourgholi, L., and Mandegary, A. (2018). Oxidative stress in opium users after using lead-adulterated opium: The role of genetic polymorphism. *Food and Chemical Toxicology*, 120, 571-577. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2018.07.061>
- Snustad, D. P., and Simmons, M. J. (2005). *Principles of genetics*. New York: Wiley, 402-405.
- Sprague, J. E., and Nichols, D. E. (1995). The monoamine oxidase-B inhibitor L-deprenyl protects against 3, 4-methylenedioxymethamphetamine-induced lipid peroxidation and long-term serotonergic deficits. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 273(2), 667-673.
- Steinman, H. M. (1982). Superoxide dismutases: Protein chemistry and structurefunction relationships. In: L. W. Oberley (Ed.), *Superoxide dismutase* (pp. 11-68). Florida: CRC Press.
- Sulzer, D., Sonders, M. S., Poulsen, N. W. and Galli, A. (2005). Mechanisms of neurotransmitter release by amphetamines: a review. *Progress in Neurobiology*, 75(6), 406-433. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2005.04.003>
- Şen, G. (2004). EÜTF Psikiyatri Anabilim Dalı bağımlılık tedavi biriminin hasta verilerinin on yıllık geriye dönük olarak incelenmesi: Madde kullanan hastaların sosyodemografik özellikleri. *Bağımlılık Dergisi*, 5(3), 115-120.
- Şenyuva, G. ve Sungur, M. (2021). Bağımlılıkta kognitif davranışçı terapi. N. Dilbaz, I. Göğcegöz, C. Noyan ve Ö. Kazan Kızılkurt (Ed.) *Bağımlılık tanı ve tedavi temel kitabı* içinde (ss. 385-401). Ankara: Ankara Nobel Tıp Kitabevleri.

- Tekin, K. (2021). Bağımlılığa etki eden sosyal faktörler. M. Öztürk, K. Ögel, C. Evren, R. Bilici (Ed.), *Bağımlılık tanısı, tedavi, önleme* içinde (ss. 47-58). İstanbul: Yeşilay Yayınları.
- Tokur, H. (2019). Bağımlılık tanısı ve ilgili kavramlar. M. Öztürk, K. Ögel, C. Evren, R. Bilici (Ed.), *Bağımlılık tanısı, tedavi, önleme* içinde (ss. 147-158). İstanbul: Yeşilay Yayınları.
- Townsend, M.C. (2016). Maddeyle ilgili bozukluklar. C. T. Özcan ve N. Gürhan (Ed.), *Ruh sağlığı ve psikiyatri hemşireliğinin temelleri kanıta dayalı uygulama bakım kavramları* içinde (ss. 280-313). Ankara: Akademisyen Tıp Kitap Evi.
- Türkcan, A. (1998). Türkiye’de madde kullananların profili: Hastane verilerinin incelenmesi. *Düşünen Adam*, 11(3), 56-64.
- Vanyukov, M., and Tarter, R. (2019). Genetics and epigenetics of substance use. In: Z. Sloboda, H. Petras, E. Robertson, and R. Hingson (Eds.), *Prevention of substance* (pp. 57-74). Switzerland: Springer Nature.
- Volkow, N. D., Chang, L., Wang, G. J., Fowler, J. S., Franceschi, D., Sedler, M., Gatley, S. J., Miller, E., Hitzemann, R., Ding, Y. S., and Logan, J. (2001). Loss of dopamine transporters in methamphetamine abusers recovers with protracted abstinence. *Journal of Neuroscience*, 21(23), 9414-9418. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.21-23-09414.2001>
- Wang, D. G., Fan, J. B., Siao, C. J., Berno, A., Young, P., Sapolsky, R., Ghandour, G., Perkins, N., Winchester, E., Spencer, J., Kruglyak, L., Stein, L., Hsie, L., Topaloglou, T., Hubbell, E., Robinson, E., Mittmann, M., Morris, M. S., Shen, N., Kilburn, D., Rioux, J., Nusbaum, C., Rozen, S., Hudson, T. J., Lipshutz, R., Chee, M., and Lander, E. S. (1998). Large-scale identification, mapping, and genotyping of single-nucleotide polymorphisms in the human genome. *Science*, 280(5366), 1077-1082. <https://doi.org/10.1126/science.280.5366.1077>
- Wang, D., Zhou, C., Zhao, M., Wu, X., and Chang, Y. K. (2016). Dose–response relationships between exercise intensity, cravings, and inhibitory control in methamphetamine dependence: An ERPs study. *Drug and Alcohol Dependence*, 161, 331-339. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2016.02.023>
- Wang, G. J., Smith, L., Volkow, N. D., Telang, F., Logan, J., Tomasi, D., Wong, C. T., Hoffman, W., Jayne, M., Alia-Klein, N., Thanos, P., and Fowler, J. (2012). Decreased dopamine activity predicts relapse in methamphetamine abusers. *Molecular Psychiatry*, 17(9), 918-925. <https://doi.org/10.1038/mp.2011.86>
- Weber, E., Blackstone, K., Iudicello, J. E., Morgan, E. E., Grant, I., Moore, D. J., Woods, S. P., and Translational Methamphetamine AIDS Research Center (TMARC) Group. (2012). Neurocognitive deficits are associated with unemployment in chronic methamphetamine users. *Drug and Alcohol Dependence*, 125(1-2), 146-153. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2012.04.002>
- Weinberg, N. Z. (2001). Risk factors for adolescent substance abuse. *Journal of Learning Disabilities*, 34(4), 343-351. <https://doi.org/10.1177/002221940103400409>
- White, H.R. (2016). Substance use and crime. In: K. J. Sher (Ed.), *The Oxford handbook of substance use and substance use disorders: Volume 2* (pp. 6-18). Oxford: Oxford University Press.

- Wright, A. F. (2001). *Genetic variation: polymorphisms and mutations*. Singapore: Elsevier, 1-10.
- Yamamoto, B. K., and Raudensky, J. (2008). The role of oxidative stress, metabolic compromise, and inflammation in neuronal injury produced by amphetamine-related drugs of abuse. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*, 3(4), 203-217. <https://doi.org/10.1007/s11481-008-9121-7>
- Yang, X., Wang, Y., Li, Q., Zhong, Y., Chen, L., Du, Y., He, J., Lvshuang, L., Xiong, K., Chun-xia, Y., and Yan, J. (2018). The main molecular mechanisms underlying methamphetamine-induced neurotoxicity and implications for pharmacological treatment. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 11, 186. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2018.00186>
- Yilmaz, S. (2023). Impaired biological rhythm in men with methamphetamine use disorder: the relationship with sleep quality and depression. *Journal of Substance Use*, 28(2), 280-286. <https://doi.org/10.1080/14659891.2022.2098847>
- Yu, S., Zhu, L., Shen, Q., Bai, X., and Di, X. (2015). Recent advances in methamphetamine neurotoxicity mechanisms and its molecular pathophysiology. *Behavioural Neurology*, (1), 103969. <https://doi.org/10.1155/2015/103969>
- Zelko, I. N., Mariani, T. J., and Folz, R. J. (2002). Superoxide dismutase multigene family: a comparison of the CuZn-SOD (SOD1), Mn-SOD (SOD2), and EC-SOD (SOD3) gene structures, evolution, and expression. *Free Radical Biology and Medicine*, 33(3), 337-349. [https://doi.org/10.1016/S0891-5849\(02\)00905-X](https://doi.org/10.1016/S0891-5849(02)00905-X)
- Zeng, X. S., Geng, W. S., Wang, Z. Q., and Jia, J. J. (2020). Morphine addiction and oxidative stress: The potential effects of thioredoxin-1. *Frontiers in Pharmacology*, 11, 82. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00082>
- Zhang, Y. T., Zheng, Q. S., Pan, J. and Zheng, R. L. (2004). Oxidative damage of biomolecules in mouse liver induced by morphine and protected by antioxidants. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 95(2), 53-58. <https://doi.org/10.1111/j.1742-7843.2004.950202.x>
- Zilberman, M. L., and Blume, S. B. (2005). Domestic violence, alcohol and substance abuse. *Brazilian Journal of Psychiatry*, 27(2), 51-55. <https://doi.org/10.1590/S1516-44462005000600004>
- Zorick, T., Nestor, L., Miotto, K., Sugar, C., Hellemann, G., Scanlon, G., Rawson, R., and London, E. D. (2010). Withdrawal symptoms in abstinent methamphetamine-dependent subjects. *Addiction*, 105(10), 1809-1818. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2010.03066.x>

EKLER

EK-1. Etik Kurul Onayı

İNSAN ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU			
ETİK KURULUN ADI	ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ İNSAN ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU		
ÇIK ADRES	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Morfoloji Binası 06100 Sıhhiye/ANKARA		
TELEFON	0312 595 82 27		
FAKS	0312 310 63 70		
E-POSTA	tipinsanetik@ankara.edu.tr		
BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Eroin-Metamfetamin birlikte kullanımına madde kullanım bozukluğu ile ilişkili gen polimorfizmlerinin etkisinin belirlenmesi - Başvuru No: 2022000114(2022/114)	
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADUSOYADI	Doç. Dr. Dilek AKYÜZLÜ	
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADUSOYADI (TUBİTAK v.b. gibi kaynaklardan destek alınlar için)		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Adli Bilimler	
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Ankara Üniversitesi Adli Bilimler Enstitüsü	
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TİP MERKEZ ☒ ÇOK MERKEZLİ ☐	
	KARAR BİLGİLERİ	Karar No:103-109-22 Tarih: 10 Mart 2022 Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekece, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.	
İNSAN ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU			
ÇALIŞMA ESASI		İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu	
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:		Prof.Dr.Hakan ERGÜN	
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Araştırma ile İlgili
Prof.Dr.Hakan ERGÜN	Tıbbi Farmakoloji	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ H ☒
Prof.Dr.Semra ELGÜN ÖLKAR	Tıbbi Biyokimya	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ H ☒
Prof.Dr.Hatice İLGIN RUHİ	Tıbbi Genetik	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ H ☒
Prof.Dr.Sevin AYDIN	Histoloji ve Embriyoloji	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ H ☒
Prof.Dr.Benar SAVAŞ	Tıbbi Patoloji	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ H ☒
Prof.Dr.Yasemin YAVUZ	Biyostatistik	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ H ☒
Prof.Dr.M.Kurşat GÖKCAN	Kelise, Burun ve Boğaz Hastalıkları	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ H ☒
Prof.Dr.Nuray HALILOĞLU	Radyoloji Anabilim Dalı	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ H ☒
Doç.Dr.Yüksel ÖRÜN	Tıbbi Onkoloji	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ H ☒
Doç.Dr.Cihaner AKYOL	Genel Cerrahi	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ H ☒
Doç.Dr.Beyazıt Ceyda MEÇO	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ H ☒
Doç.Dr.Hatice ÖZDEMİR	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ H ☒
Doç.Dr.Esin OKULU	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ H ☒
Doç.Dr.Mutlülü Volkan KAYAŞ	Tıp Tarihi ve Etik	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ H ☒