



T.C.
SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BAKIRKÖY PROF. DR. MAZHAR OSMAN RUH SAğLIğI VE SİNİR
HASTALIKLARI SAğLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
RUH SAğLIğI VE HASTALIKLARI EğİTİM KLİNİğİ

METAMFETAMİN KULLANIM BOZUKLUğU OLAN ERKEN
REMİSYONDAKİ HASTALARDA OKSİDATİF STRES DURUMUNUN
KARDİYOVASKÜLER OKSİDATİF STRES BELİRTEÇLERİ VE
ATEROJENİK İNDEKS DEğERLERİ AÇISINDAN
DEğERLENDİRİLMESİ

Dr. Fatih GÜR

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL / 2024



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BAKIRKÖY PROF. DR. MAZHAR OSMAN RUH SAĞLIĞI VE SINIR
HASTALIKLARI SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI EĞİTİM KLİNİĞİ

METAMFETAMİN KULLANIM BOZUKLUĞU OLAN ERKEN
REMİSYONDAKİ HASTALARDA OKSİDATİF STRES DURUMUNUN
KARDİYOVASKÜLER OKSİDATİF STRES BELİRTEÇLERİ VE
ATEROJENİK İNDEKS DEĞERLERİ AÇISINDAN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Fatih GÜR

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Filiz KULACAOĞLU ÖZTÜRK

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL / 2024

TEŞEKKÜR

Sağladığı çalışma ortamı için hastanemiz başhekimisi Doç. Dr. Mustafa Nuray NAMLI'ya,

Asistanlığımın boyunca kendisinden çok şey öğrendiğim, asistan hekim eğitimini önceleyen duruşuna saygı duyduğum, bilgisinden ve tecrübelerinden yararlanabilmeyi bir şans olarak gördüğüm değerli şefim Uz. Dr. Şahap Nurettin ERKOÇ'a,

Tez sürecimin başından sonuna kadar şefkatli ve disiplinli duruşuyla yanımda olan, vermiş olduğu destek ve motivasyon ile problemleri aşabileceğimi öğreten, doçentim ve tez danışmanım olmasının yanında verdiği güvenle birlikte Filiz ablam olan sevgili tez danışmanım Doç. Dr. Filiz KULACAOĞLU ÖZTÜRK'e,

Uzmanlık eğitimim sürecinde üzerimde emeği olan, bilgi ve deneyimlerini paylaşan değerli uzmanlarım Doç. Dr. Ersin UYGUN, Uz. Dr. Oktay ŞAHİN ve Doç. Dr. Ayşe Gül KART'a

Hastanemizde rotasyonlarım sürecinde bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım değerli hocalarım; Prof. Dr. Ejder Akgün YILDIRIM, Doç. Dr. Münevver HACIOĞLU YILDIRIM, Prof. Dr. Erhan KURT, Uzm. Dr. Ahmet TÜRKCAN, Prof. Dr. Fatih ÖNCÜ, Prof. Dr. Gökhan UMUT, Prof. Dr. Gül KARACETİN, Uz. Dr. Cengiz DAYAN, Prof. Dr. Dilek ATAĞLI ve Prof. Dr. Murat ERKİRAN'a,

Hastaneye ilk adım attığım günden beri bir parçası olmaktan ve aynı serviste asistan doktorluk yapmaktan mutluluk duyduğum sevgili 2.psikiyatri asistanlarına,

Beraber çalışmaktan ve bir parçası olmaktan her zaman keyif ve mutluluk duyduğum Haşikia ailesine başta sorumlu hemşiremiz Hafize Ablaya, tez sürecimde çok büyük yardımı olan Saadet Ablaya, Psikoloğumuz Zeynep Ablaya, servis hemşireleri büyük Özlem ve küçük Özlem'e, 2. Psikiyatri ailesine emek vermiş diğer tüm hemşire ve personel arkadaşlarımıza,

Asistanlık sürecini çok daha keyifli kılan, birçok değerli anı paylaştığım eşkıdemlerime,

Bakırköy için bizimkiler olan yediğimin, içtiğimin, üzüntümün, sevincimin ayrı gitmediği artık ailemin değişmez parçaları olan Eylül, Hikmet, Özge ve Vesile'ye

Tez sürecimde yetkin istatistik bilgisiyle ve önerileriyle yardımcı olan, aynı zamanda örnek almaya çalıştığım uzmanım, güvendiğim arkadaşım ve birlikte büyüdüğüm kardeşim Uz. Dr. Yusuf Ezel YILDIRIM'a

Varlığıyla bana biricik olabileceğimi öğreten, her zaman desteğini hissettiğim, Bakırköy'ün hayatıma kattıkları arasında en değerli olan, en güzel anlarımın kurtarıcısı Pelin'e

Beni bu günlere getiren, bana güç, güven ve umut veren anne ve babama, yanımda olduğu için her gün daha şanslı hissettiğim daimî destekçim kardeşim Feyza'ya

Hayatlarını bizlere açan, mesleğimizi kutsal kılan hastalarımıza

Teşekkürlerimle...

Dr. Fatih GÜR

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
TABLO LİSTESİ	vi
ŞEKİL LİSTESİ.....	vii
ÖZET.....	viii
ABSTRACT	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. METAMFETAMİN KULLANIM BOZUKLUĞU	4
2.1.1. Tanım	4
2.1.2. Tarihçe.....	4
2.1.3. Epidemiyoloji.....	4
2.1.4. Etiyoloji.....	5
2.1.5. Etki mekanizması	6
2.1.6. Komorbidite	7
2.1.7. Tanı kriterleri.....	7
2.1.8. Klinik Bulgular.....	9
2.1.8.1. Akut Etkiler	9
2.1.8.2. Kronik Etkiler	9
2.1.9. Metamfetamin Kullanım Bozukluğu ve Kardiyovasküler Hastalıklar....	11
2.1.10. Tedavi.....	12
2.2. OKSİDATİF STRES	13
2.2.1. Tanım	13
2.2.2. Oksidatif Stres Belirteçleri	16
2.2.3. Kardiyovasküler Hastalıklar Açısından Oksidatif Belirteçler.....	16

2.2.4. Oksidatif Stres ve Metamfetamin Kullanımı İlişkisi.....	18
2.3. KAN LİPİD ENDEKSLERİ VE KLİNİKTE KULLANIMI	20
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	22
3.1. ÇALIŞMA EVRENİ.....	22
3.2. ÖRNEKLEM SEÇİMİ.....	22
3.2.1. Kan numunelerinin Toplanması	23
3.2.2. Çalışma Bütçesi ve Kullanılan Kimyasallar.....	23
3.2.3. Çalışmaya Alınma Kriterleri	24
3.2.4. Araştırmadan Dışlama Kriterleri	24
3.2.5. Araştırma Güç Analizi	25
3.3. YÖNTEM	25
3.3.1. Oksidatif Stres Metabolitlerinin Ölçümü:	26
3.3.2. Aterojenik indeks ve Castelli indeks 1-2 Ölçümü:.....	26
3.4. ÇALIŞMADA KULLANILAN GEREÇLER	26
3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	27
4. BULGULAR.....	28
5. TARTIŞMA	40
5.1. KISITLILIKLAR.....	52
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	53
7. KAYNAKLAR	56
8. ÖZGEÇMİŞ.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.

KISALTMALAR

AIP	: Aterojenik Plazma Endeksi
CAT	: Katalaz
DSM-5	: The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition, Text Revision- Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı
ETC	: Elektron Transfer Zinciri
GPx	: Glutasyon Peroksidaz
H₂O₂	: Hidrojen Peroksit
HDL	: Yüksek yoğunluklu Lipoprotein
Ig	: İmmunoglobulin
IL	: İnterlökin
KAH	: Koroner Arter Hastalıkları
LDL	: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
MA	: Metamfetamin
MDA	: Malondialdehid
MPO	: Miyeloperoksidaz
NOX	: NADPH Oksidaz
OSTOX/ANTIOX	: Oksidatif Stres Toksisitesi ile Antioksidan Savunma Oranı
OxLDL	: Okside düşük yoğunluklu lipoprotein
RNS	: Reaktif Azot Türevleri
ROS	: Reaktif oksijen türevleri
SCID-5	: The Structured Clinical Interview for DSM-5

SOD	: Süperoksit Dismutaz
TAC	: Total Antioksidan Kapasite
TC	: Total Kolesterol
TG	: Trigliserit
TNF- alfa	: Tümör Nekroz Faktörü alfa
VLDL	: Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein



TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Oksidatif stres mekanizmasında rol alan önemli oksidan ve antioksidan enzimler.....	15
Tablo 2. Hasta ve sağlıklı kontrol gruplarının sosyodemografik özelliklerinin karşılaştırılması	28
Tablo 3. Kronik kullanıcı, erken remisyon ve kontrol gruplarında kan lipid değerlerinin karşılaştırılması.....	29
Tablo 4. Kronik kullanıcı, erken remisyon ve kontrol gruplarında kan lipid oranlarının karşılaştırılması.....	31
Tablo 5. Kronik kullanım grubu, erken remisyon grubu ve kontrol gruplarında oksidatif stres belirteçlerinin karşılaştırılması	32
Tablo 6. Kronik Metamfetamin Kullanıcı Grubunda Korelasyon Tablosu.....	34
Tablo 7. Erken Remisyon Grubunda Korelasyon Tablosu.....	35
Tablo 8. Kronik metamfetamin kullanıcısı grubunda MDA düzeylerini yordayan değişkenlerin değerlendirilmesi: Lineer Regresyon Analizi Sonuçları	37
Tablo 9. Kronik kullanıcı ve erken remisyon dönemi arasında MDA düzeylerindeki değişimi yordayan değişkenlerin incelenmesi: Genelleştirilmiş Tahmin Denklemleri analizi	38

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Zamanla Oksidatif Stres Belirteç Düzeyleri Değişimi	39
Şekil 2. 3 Aylık Erken Remisyon Sonrasında Oksidatif Stres Belirteç Düzeyleri Karşılaştırılması	39



ÖZET

METAMFETAMİN KULLANIM BOZUKLUĞU OLAN ERKEN REMİSYONDAKİ HASTALARDAKİ OKSİDATİF STRES DURUMUNUN KARDİYOYASKÜLER OKSİDATİF STRES BELİRTEÇLERİ VE ATEROJENİK İNDEKS DEĞERLERİ AÇISINDAN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Fatih GÜR

AMAÇ: Bu çalışmanın amacı; metamfetamin kullanım bozukluğu tanılı hastalarda erken remisyon döneminde oksidatif stres düzeyleri ve kan lipid oranları arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışmamıza Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nin psikiyatri polikliniklerine başvuran, dahil edilme ve dışlama kriterlerini karşılayan DSM-5-TR'ye göre "Metamfetamin Kullanım Bozukluğu" tanı grubundan tanı almış 27 erkek hasta ve 27 erkek sağlıklı kontrol olarak toplam 54 katılımcı dahil edildi. Tüm katılımcılara Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu uygulandı. Kronik kullanıcı, erken remisyon ve sağlıklı kontrol şeklinde üç grup oluşturulduktan sonra düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL), yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL), total kolesterol (TC), trigliserit (TG), aterosjenik plazma indeksi (AIP), Castelli indeks I-II, malondialdehid (MDA), okside düşük yoğunluklu lipoprotein (OxLDL), miyeloperoksidaz (MPO) ve katalaz (CAT) değerleri kaydedildi.

BULGULAR: Kronik metamfetamin kullanıcısı grupta sağlıklı kontrol grubuna göre serum TC, LDL, MDA ve OxLDL düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek saptandı. Kronik metamfetamin kullanıcısı grupta erken remisyon grubuna göre serum TC, LDL, MDA, OxLDL düzeyleri ve AIP, Castelli İndeks I-II oranları istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek bulundu. Sağlıklı kontrol grubu serum CAT düzeyleri kronik metamfetamin kullanıcı ve erken remisyon grubuna göre istatistiksel anlamlı ölçüde yüksek saptandı. Tüm katılımcılarda yaş ile HDL, LDL ve TC arasında; AIP ile Castelli İndeks I ve II arasında; haftalık madde kullanım miktarı ile MDA, OxLDL ve MPO arasında; LDL ve TC ile MDA, OxLDL ve MPO arasında; Castelli İndeks I ve II ile MDA, OxLDL ve MPO arasında; MDA ile OxLDL ve MPO arasında; OxLDL ile MPO arasında pozitif yönde ilişki saptandı. Tüm katılımcılarda HDL ile TG arasında negatif korelasyon bulundu. Erken remisyon grubunda yaş ile Castelli İndeks II arasında; CAT ile MDA, OxLDL ve MPO arasında pozitif ilişki saptandı. Çalışmaya katılan metamfetamin kullanıcılarında yapılan lineer regresyon analizinde haftalık ortalama madde kullanım miktarının MDA düzeyleri açısından anlamlı düzeyde pozitif yönde yordayıcı olduğu bulundu. Genelleştirilmiş tahmin denklemleri analiz modelinde araştırmaya alınan metamfetamin kullanıcılarında MDA seviyeleri değişimi açısından haftalık madde kullanım miktarının pozitif ve remisyon zamanının negatif yönde anlamlı ölçüde yordayıcı olduğu bulundu.

SONUÇ: Araştırmamızda metamfetamin kullanım bozukluğu olan hastalarda Castelli Index I ve II ile MDA, OxLDL ve MPO değerleri arasında pozitif ilişki olduğu saptanması bu hasta grubunda kalp hastalık riski değerlendirilmesinde oksidatif stres ve kan lipid oranlarının takibinin önemli olduğunu ve oksidatif stres dengelenmesi ve lipid profilleri regülasyonu girişimlerinin kalp hastalıkları ile

m¼cadelede faydal¼ olacağını d¼ř¼nd¼rmektedir. Ayrıca remisyon zamanının MDA d¼zeyleri değişimi a¼ısından negatif y¼nde yordayıcı olabileceğinin saptanması metamfetamin kullanım bozukluğunda uzun s¼reli takiplerin hastalıkla m¼cadelede ¼nemini ortaya koymaktadır.

Anahtar kelimeler: Metamfetamin Kullanım Bozukluğu, Oksidatif Stres, Kan Lipid D¼zeyleri, Aterojenik İndeks, Erken Remisyon

İletişim Adresi: fathgrr@gmail.com



ABSTRACT

EVALUATION OF OXIDATIVE STRESS STATUS IN PATIENTS WITH METHAMPHETAMINE USE DISORDER IN EARLY REMISSION IN TERMS OF CARDIOVASCULAR OXIDATIVE STRESS MARKERS AND ATHEROGENIC INDEX VALUES

Dr. Fatih GÜR

AIM: The aim of this study was to investigate the relationship between oxidative stress levels and blood lipid ratios in patients with methamphetamine use disorder during early remission.

MATERIAL AND METHODS: A total of 54 participants, 27 patients diagnosed with “Methamphetamine Use Disorder” according to DSM-5-TR who met the inclusion and exclusion criteria and who were admitted to the psychiatry outpatient clinics of Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Mental Health and Neurological Diseases Training and Research Hospital, and 27 healthy controls were included in our study. Sociodemographic and Clinical Data Form was applied to all participants. After forming groups as chronic users, early remission and healthy controls, LDL, HDL, total cholesterol, TG, AIP, Castelli index I-II, MDA, OxLDL, MPO and CAT values were recorded.

RESULTS: Serum TC, LDL, MDA, and OxLDL levels in the chronic methamphetamine user group were found to be statistically significantly higher than in the healthy control group. Serum TC, LDL, MDA, OxLDL levels, and AIP, Castelli Index I-II ratios in the chronic methamphetamine user group were statistically significantly higher compared to the early remission group. Serum CAT levels in the healthy control group were statistically significantly higher than in the chronic methamphetamine user and early remission groups. Among all participants, a positive correlation was found between age and HDL, LDL, and TC; between AIP and Castelli Index I and II; between weekly substance use amount and MDA, OxLDL, and MPO; between LDL and TC and MDA, OxLDL, and MPO; between Castelli Index I and II and MDA, OxLDL, and MPO; between MDA and OxLDL and MPO; and between OxLDL and MPO. A negative correlation was found between HDL and TG among all participants. In the early remission group, a positive correlation was found between age and Castelli Index II, and between CAT and MDA, OxLDL, and MPO. Linear regression analysis among methamphetamine users found that weekly average substance use amount was a significant positive predictor of MDA levels. In the generalized estimating equations model, the weekly substance use amount was found to be a significant positive predictor and remission time a significant negative predictor of MDA level changes among methamphetamine users.

CONCLUSION: The positive correlation between Castelli Index I and II and MDA, OxLDL and MPO levels in patients with methamphetamine use disorder in our study suggests that monitoring oxidative stress and blood lipid ratios is important in the evaluation of heart disease risk in this patient group and that oxidative stress stabilization and lipid profile regulation interventions will be useful in combating cardiovascular complications. The finding that remission time may be a negative predictor of MDA level changes indicates the importance of long-term follow-up in managing methamphetamine use disorder.

Keywords: Methamphetamine Use Disorder; Oxidative Stress; Blood Lipid Levels; Atherogenic Index; Early Remission

Contact Address: fathgrr@gmail.com



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Metamfetamin dünya genelinde en sık kötüye kullanılan uyuşturucu maddelerden biridir. Yüksek kullanım yaygınlığı, kanundışı ticaretinin yoğunluğu ve kolay ulaşılabilirliği, yüksek nüks oranları ve ciddi psikolojik ve fizyolojik sonuçları metamfetamin kullanım bozukluğunu önemli bir halk sağlığı sorunu yapmaktadır (1). Metamfetamin, özellikle merkezi sinir sisteminde katekolaminlerin salınımı arttırması yoluyla öfori hissi, uyanıklık, dikkatte ve enerjide artış etkileri ile bilinmektedir. Fakat metamfetamin kullanımı direkt ve sistemik etkiler yoluyla birçok organ sistemi üzerinde zararlı etkilere ve komplikasyonlara neden olmaktadır. Yapılan çalışmalarda nörotoksisite, bilişsel bozukluklar, psikiyatrik hastalıklar, immün bozukluklar, kanser ve kardiyovasküler hastalıklar gibi birçok hastalık metamfetamin kullanımıyla ilişkilendirilmiştir (2).

Bu sistemik etkilerin etiyolojisinde metamfetamine bağlı oksidatif stres önemli rol almaktadır. Akut ve kronik metamfetamin kullanımı hem reaktif oksijen türevleri (ROS) artışı yoluyla prooksidanları arttırarak hem de antioksidan mekanizmaları zayıflatarak oksidatif stres oluşumuna katkı sağlayabilmektedir (3). Oksidatif stres lipid, protein ve deoksiribonükleik asitler gibi biyomoleküllerde hasar oluşturmakta ve birçok hastalığın patogeneze katkıda bulunmaktadır (4). Metamfetamin kullanım bozukluğunda nörolojik ve psikiyatrik alanda yapılan çalışmalar çoğunlukta olsa da diğer sistemler üzerine özellikle kardiyovasküler hastalıklar üzerine yapılan araştırmalar giderek artmaktadır (5).

Metamfetamin kullanıcılarında en sık ikinci ölüm sebebinin kardiyovasküler komplikasyonlar olduğu düşünüldüğünde oksidatif stresin hipertansiyon, inme, iskemi, kardiyomiyopati, aritmiler, pulmoner hipertansiyon aterosklerozis ve lipid metabolizması üzerindeki etkileri daha da önem kazanmaktadır (6). Son yıllarda kalp ve damar hastalıklarının tanı ve tedavi seyirlerinin takibinde oksidatif stres belirteçleri geliştirilmesi için de önemli adımlar atılmıştır (7). Oksidatif hasara bağlı lipid peroksidasyonu sonrasında oluşan ürünlerden Malondialdehid (MDA), ROS üretimini arttırması yoluyla patojenlere karşı immün cevapta önemli role sahip Miyeloperoksidaz (MPO), düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) oksidasyonu ile oluşan ve aterogeneze köpük hücrelerinin oluşumunda etkili okside düşük

yoğunluklu lipoprotein (OxLDL) ve temel antioksidan enzimlerden biri olan katalaz (CAT) kardiyovasküler hastalık riskini belirlemede kullanılan belirteçlerdendir (8).

Ateroskleroza bağlı kalp ve damar hastalıkları dünya genelinde en önemli mortalite ve morbidite sebeplerinden biridir. Dislipidemi bu hastalıkların temel risk faktörlerinden biri olarak kabul edilmektedir (9). Bu ilişki fark edildikten sonra kardiyovasküler hastalık risk değerlendirmesi açısından aterojenik indeks (AIP) ve Castelli İndex 1-2 gibi etkili kan lipidlerinin ölçümünü içeren oranlar geliştirilmiştir. Kan lipid düzeylerinin koroner kalp hastalıklarıyla yakın ilişkisi göz önünde bulundurularak geliştirilen AIP; trigliseritin (TG) yüksek yoğunluklu lipoproteine (HDL) oranının 10 tabanında logaritmik dönüşümü ile hesaplanmaktadır. Castelli İndeksleri de total kolesterol (TC), HDL ve LDL gibi kan lipid değerleri ile bağlantılı olup aterosklerotik kalp hastalıkları risk değerlendirmesinde kullanılmaktadır. Castelli İndeks 1 TC'nin HDL'ye oranı ile Castelli indeks 2 ise LDL'nin HDL'ye oranıyla hesaplanmaktadır (10). Ülkemiz de dahil olarak bu oranlar ile kalp damar hastalıkları açısından anlamlı bağlantı gösterilmiştir (11).

Literatüre bakıldığında metamfetaminin kullanım bozukluğu olan hastalarda kardiyovasküler risk değerlendirmesi için kardiyovasküler açısından anlamlı oksidatif stres belirteçlerinin veya dislipidemiye bağlı indekslerin değerlendirildiği araştırmalar kısıtlıdır. Ayrıca kronik kullanıcılar ve erken remisyon gruplarında ayrı değerlendirmeleri yapılmamıştır.

AMAÇ

Bu çalışmanın amacı; metamfetamin kullanım bozukluğu hastalarında MDA, MPO, OxLDL ve CAT kan düzeylerinin; AIP ve Castelli index 1-2 değerlerinin; kronik kullanıcı, erken remisyon ve sağlıklı kontrol gruplarında karşılaştırılması, metamfetamin kullanım bozukluğuna bağlı organ patolojilerinde oksidatif stresin ve dislipidemilerin etiyogenezdeki rolünün incelenmesidir.

HİPOTEZLER

1. Metamfetamin kullanım bozukluğu tanılı hastalarda hem kronik kullanıcı hem de erken remisyon dönemlerinde MDA, MPO ve OxLDL düzeyleri sağlıklı kontrole göre anlamlı derecede yüksektir.
2. Metamfetamin kullanım bozukluğu tanılı hastalarda hem kronik kullanıcı hem de erken remisyon dönemlerinde CAT düzeyleri sağlıklı kontrole göre anlamlı derecede düşüktür.
3. Metamfetamin kullanım bozukluğu tanılı hastalarda hem kronik kullanıcı hem de erken remisyon dönemlerinde AIP ve Castelli İndeks I-II değerleri sağlıklı kontrole göre anlamlı derecede yüksektir.
4. Metamfetamin kullanım bozukluğu tanılı hastaların erken remisyon döneminde MDA, MPO ve OxLDL düzeylerinde kronik metamfetamin kullanıcı grubuna göre anlamlı derecede düşme görülür.
5. Metamfetamin kullanım bozukluğu erken remisyon grubunda CAT düzeylerinde kronik metamfetamin kullanıcı grubuna göre anlamlı derecede yükselme görülür.
6. Metamfetamin kullanım bozukluğu erken remisyon grubunda AIP ve Castelli İndeks I-II değerlerinde kronik metamfetamin kullanıcı grubuna göre anlamlı derecede düşme görülür.
7. Metamfetamin kullanım bozukluğuna bağlı AIP ve Castelli İndeks I-II değerleri değişiklikleri ile MDA, MPO, OxLDL arasında pozitif; CAT düzeyleri arasında negatif korelasyon bulunmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. METAMFETAMİN KULLANIM BOZUKLUĞU

2.1.1. Tanım

Metamfetamin bağımlılık yapıcı etkisi olan güçlü bir merkezi sinir sistemi uyarıcısıdır. Amfetamin türevlerinden biri olan metamfetaminin öfori hissi, dikkat ve enerji artışı ve uyanıklık gibi etkileri nedeniyle kötüye kullanılma potansiyeli yüksektir (2). DSM-5-TR amfetamin ve metamfetamin kullanım bozukluklarını 'uyarıcı kullanım bozuklukları' başlığı altında listeler; klinik olarak anlamlı düzeyde bozulmaya veya sıkıntılara sebep olan ve bu maddelerin tıbbi endikasyon dışında kullanımını içeren bir madde kullanım modeliyle tanımlar (12).

2.1.2. Tarihçe

Amfetamin benzeri maddeler ilk olarak Efedra bitkisine alternatif olarak üretilmiştir. Efedra Sinica bitkisi özütünün özellikle geleneksel Çin tıbbında 5000 yıldan fazla süredir kullanıldığı bilinmektedir. İlk sentetik metamfetamin 1919 yılında Japonya'da üretilmiştir. İlk başlarda astım, uyku düzensizlikleri ve kilo kontrolü gibi konularda medikal tedavi olarak kullanılmıştır. 2. Dünya Savaşı sırasında dikkati arttırma ve yorgunluğu azaltma etkileri nedeniyle iki tarafın askerleri tarafından da yaygın olarak kullanılmış ve şöhret kazanmıştır. 1950'lerde de uyanıklığı ve dikkati arttırma, morali yükseltme ve kilo kaybı gibi amaçlarla metamfetamin tabletleri yaygın olarak kullanılmıştır (13). Tıbbi amaçlarla kullanımının yanı sıra kötüye kullanımı da giderek artan metamfetamin; bağımlılık yapma potansiyeli ve ciddi yan etkileri nedeniyle 1970 yılında Amerika'da yasaklı uyuşturucu maddeler listesine alındı. Metamfetamin kullanımı alınan önlemlere rağmen dramatik bir hızla artmakta, kaçak metamfetamin laboratuvarlarının çoğalması ve kanundışı ticaretinin de etkisiyle metamfetamin günümüzde dünya genelinde ciddi bir sağlık sorunu olarak var olmaya devam etmektedir (14).

2.1.3. Epidemiyoloji

Amfetaminlerin güçlü türevlerinden biri olan metamfetamin dünya genelinde esrardan sonra en sık kullanılan yasadışı uyuşturucu madde grubu olarak kabul edilmektedir. Birleşmiş Milletler Uyuşturucu ve Suç Ofisi'nin 2010 yılında açıkladığı

verilerde amfetamin benzeri uyarıcıları kullanımının 15-64 yaş arası dünya nüfusunun yaklaşık yüzde 0,7'sinde (33,8 milyon kişi) görüldüğü açıklanmıştır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda 18-34 yaş arasındaki erken erişkin yaş grubunda metamfetamin kullanım oranı daha yüksek gösterilmiş olsa da yaşlı popülasyonda kullanım sıklığı da giderek artmaktadır. Genel olarak erkeklerde kullanım sıklığı daha fazla olarak bilinmekle birlikte kadınlarda kullanım oranlarının giderek artması ile aradaki farkın giderek azaldığı gözükmemektedir (15). 2015-2019 yılları arasında tüm dünyada yasal otoritelerce ele geçirilen amfetamin benzeri uyarıcıların miktarı verilerinde %78 gibi büyük bir payı metamfetaminin oluşturduğu görülmüştür. Metamfetamin kullanımının yaygınlığı dünya üzerinde çeşitli bölgelerde de farklılık göstermektedir. 2020 verilerine göre genel popülasyonlarına oranla Kuzey Amerika (%2,6), Avusturalya (%1,3) ve Asya (%0,5) metamfetamin kullanım prevalansı en yüksek bölgelerdendir. Amerika'da 2007-2017 yılları karşılaştırıldığında metamfetamin ile ilişkili aşırı doza bağlı ölüm oranlarında 7,5 kat artış gösterilmiştir (16). Amerika'da 26 yaş üstü erişkinlerde 2016-2019 yılları arasında metamfetamin kullanımı prevalansının %0,5'ten (1,1 milyon kişi) %0,8'e (1,7 milyon kişi) artış gösterdiği ve ayrıca metamfetamin kullanım bozukluğu prevalansının da %33 arttığı saptanmıştır (17). Türkiye'de metamfetamin kullanımı epidemiyolojisinde verilerin net olmaması ile birlikte yapılan bazı çalışmalarda 2016 yılına ait metamfetamin pozitiflik oranlarının önceki 2 yıla göre %65 artış gösterdiği saptanmıştır (18).Türkiye Uyuşturucu ve Uyuşturucu Bağımlılığı İzleme Merkezi (TUBİM) raporlarında metamfetaminin 2009 yılı itibarıyla ülkemizde görüldüğü, görülme sıklığının giderek arttığı ve 2009-2022 yılları arasında yasadışı metamfetamin maddesiyle ilişkili tespit edilen kişi sayısının %722 arttığı belirtilmiştir (19).

2.1.4. Etiyoloji

Metamfetamin kullanım bozukluğu etiyolojisinde kişisel, sosyal ve çevresel etmenlerin yanında genetik faktörlerin de etkili olduğu karmaşık süreçlerin rol aldığı düşünülmektedir (20). Asya'da yapılan bazı çalışmalarda metamfetamin kullanım bozukluğu düşük sosyal statüye sahip aile yapısı ile bağlantılandırılmıştır. Düşük sosyoekonomik düzey, eğitim seviyesinin düşük olması, okuldan ayrılma, yüksek riskli ve 'arkadaş baskısı' içeren çevreye sahip olma ve yakın çevrede uyuşturucu madde kullanımının olması gibi etkenler metamfetamin kullanım bozukluğu oluşması açısından yatkınlık oluşturmaktadır (21).

Kişilik mizaç özellikleri, psikolojik gelişim ve bağlanma süreçleri ve eşlik eden psikopatolojiler metamfetamin kullanımı açısından önemli psikolojik etmenlerdir. Birçok çalışmada uyuşturucu madde kötüye kullanımı olan erişkinlerin ruhsal zihinsel sağlığında çocukluk çağı travmalarının belirgin etkileri olabileceği gösterilmiştir (22). Bağımlılık modelleri açısından ileri derece davranışsal disinhibisyon/dürtüsellik, negatif duygulanım (ileri derecede tepkisellik, karamsarlık) ve pozitif duygulanım (dışa dönüklük, girişkenlik, uyumluluk) gibi kişilik özellikleri de uyuşturucu madde kötüye kullanımı sebepleri arasında vurgulanmaktadır (23).

Uyuşturucu maddelerin bağımlılık yapıcı etkisinin beyinde nükleus akkumbens'teki dopamin seviyelerini arttırmaları ve ödül devresini ateşlemeleri ile oluşturdıkları bilinmektedir (24). Metamfetamin beyinde dopamin salımını arttırması ve dopamin taşıyıcıları azaltması gibi etkilerle dopamin sisteminde dengesizlik oluşturur. Dopamin sistemindeki dengesizlik bağımlılık oluşumunda temel niteliklerden biridir ve metamfetamin bağımlılığının üstesinden gelmekte de zorluklar yaratır (25). Ayrıca metamfetamin kronik kullanımında beyinde frontal korteks ve bazal gangliyonlar gibi kritik karar verme ve dürtüsellik ile ilgili bölgelerde yapısal değişiklikler saptanmıştır. Bu değişiklikler metamfetamin bağımlılarında uyuşturucu madde arama davranışını şiddetlendirebilir ve maddeyi bırakma girişimlerini zorlaştırabilir (26).

Metamfetamin kullanımına yönelik genetik faktörler üzerine son dönemde yapılan çalışmalar artmaktadır. Bir meta-analizde öne çıkan 39 genden 18'i metamfetamine bağlı bozukluklarla bağlantılı bulunmuştur. 3 gen (COMT, DRD4, GABRA1) metamfetamin kötüye kullanımı ile, 9 gen (ARRB2, BDNF, CYP2D6, GLYT1, GSTM1, GSTP1, PDYN, PICK1, SLC22A3) metamfetamin kullanım bozukluğu ve bağımlılık gelişmesi ile ilişkili bulunurken 2 gen (AKT1, GABRG2) ise her iki durumla da bağlantılı olarak saptanmıştır. Ayrıca 4 gen ile (DTNBP1, OPRM1, SNCA, SOD2) metamfetamine bağlı psikoz arasında ilişki saptanmıştır (27).

2.1.5. Etki mekanizması

Metamfetamin yağda yüksek derecede çözülebilir özelliği sayesinde kan beyin bariyerini hızlı bir şekilde geçerek merkezi sinir sisteminde anında etkiler oluşturur. Dopamin, serotonin ve norepinefrin gibi monoamin nörotransmitterlerin sinir hücresi terminallerindeki düzeylerini farklı yollarla arttırır (28) .

Özellikle veziküller monoamin taşıyıcılar yoluyla katekolaminlerin sinaptik keseciklerden sitozole yeniden dağıtılmasını sağlar. Hücre yüzeyinde monoamin taşıyıcı aktivitesini durdurması ve dopamin taşıyıcılarının ekspresyonunu azaltmasıyla nörotransmitterin plazma membran transportu ile sinir hücresine geri alınmasını engeller. Dopamin sentezinde kritik enzim olan tirozin hidroksilazın aktivitesini ve ekspresyonunu arttırır. Monoamin oksidaz enzimini inhibe ederek dopaminin yıkımını azaltır ve sitozoldeki seviyesini arttırır (2, 29).

2.1.6. Komorbidite

Metamfetamin bağımlılığı olan hastalarda psikotik bozukluklar, anksiyete bozukluğu ve duygudurum bozukluğu gibi birçok psikiyatrik rahatsızlık eşlik etmektedir. Yakın dönemde metamfetamin kullanım bozukluğuna olan geniş bir hasta grubunda eşlik eden hastalıkların yaşam boyu prevalansları bakılmış ve duygudurum bozukluğu için %46, psikotik bozukluk için %26 ve anksiyete bozukluğu için %25 olarak saptanmıştır (30). Yapılan bir meta-analizde metamfetamin kullanıcılarının (yaş ve cinsiyetten bağımsız olarak) %36,5'inde psikotik semptomlar görülmüştür. Ömür boyu semptomlar eklendiğinde bu oranın %42,7'ye çıktığı görülmüştür (31). Uyku düzensizliği ve gerginlik gibi rahatsız edici yan etkileri azaltmak amacıyla metamfetamin kullanım bozukluğu hastalarında eşlik eden esrar ve opioid gibi sedatif özellikli madde kullanımı sık olarak görülmektedir. Uyarıcı kullanım bozukluğunun kişilik bozuklukları, kumar oynama bozukluğu, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu ve travma sonrası stres bozukluğu ile ilişkili olabileceği de bilinmektedir (12).

2.1.7. Tanı kriterleri

DSM-5 TR'ye göre, Metamfetamin Kullanım Bozukluğu tanısı 'Uyarıcı Kullanım Bozukluğu-Amfetamin türü madde' şeklinde konulmaktadır. Tanı kriterleri ise şu şekildedir:

12 aylık bir süre içinde aşağıdakilerden en az ikisi veya daha fazlasıyla kendini gösteren, klinik olarak belirgin bir sıkıntıya ve işlevsellik bozulmasına yol açan sorunlu bir Amfetamin türü madde kullanımı örüntüsü:

1. Amfetamin türü madde, genellikle amaçlanandan daha büyük miktarlarda veya daha uzun bir süre boyunca alınır.

2. Amfetamin türü madde kullanımını azaltmak veya kontrol etmek için sürekli bir istek veya başarısız çabalar vardır.
3. Amfetamin türü madde elde etmek, amfetamin türü madde kullanmak veya etkilerinden kurtulmak için gerekli faaliyetlere çok zaman harcanır.
4. Amfetamin türü madde kullanmak için şiddetli istek veya dürtü.
5. İş, okul veya evde önemli rol yükümlülüklerini yerine getirememe ile sonuçlanan tekrarlayan amfetamin türü madde kullanımı.
6. Amfetamin türü madde etkilerinin neden olduğu veya alevlendirdiği kalıcı veya tekrarlayan sosyal veya kişilerarası sorunlara rağmen amfetamin türü madde kullanımına devam etmek.
7. Amfetamin türü madde kullanımı nedeniyle önemli sosyal, mesleki veya eğlence etkinliklerinden vazgeçilir veya azaltılır.
8. Fiziksel olarak tehlikeli olduğu durumlarda tekrarlayan amfetamin türü madde kullanımı.
9. Muhtemelen bir kişinin neden olduğu veya alevlendirdiği, kalıcı veya tekrarlayan fiziksel veya psikolojik bir sorun olduğu bilgisine rağmen amfetamin türü madde kullanımına devam etme.
10. Tolerans*
11. Yoksunluk*

*Bu kriterler, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu veya narkolepsi gibi yalnızca uygun tıbbi gözetim altında Amfetamin türü madde kullananlar için karşılanmaz.

Teşhis için belirteçler şunları içerir:

Erken remisyonunda: Daha önce amfetamin türü madde kullanım bozukluğu ölçütlerinin tamamı karşılandıktan sonra, en az üç ay boyunca, ancak 12 aydan kısa bir süre boyunca amfetamin türü madde kullanım bozukluğu ölçütlerinin hiçbirisi (çok büyük istek duyma ya da kendini zorlanmış hissetme kriteri hariç) karşılanmamıştır.

Sürekli remisyonunda: Daha önce amfetamin türü madde kullanım bozukluğu ölçütlerinin tamamı karşılandıktan sonra, 12 ay veya daha uzun bir süre boyunca amfetamin türü madde kullanım bozukluğu ölçütlerinin hiçbirisi (çok büyük istek duyma ya da kendini zorlanmış hissetme kriteri hariç) karşılanmamıştır. (12)

2.1.8. Klinik Bulgular

2.1.8.1. Akut Etkiler

Metamfetamin birçok farklı formda bulunmakta ve yutma, burundan çekme, duman yolu, damar içine enjeksiyon gibi pek çok farklı yolla kullanılabilir. En yaygın görülen formu kristal metamfetamin olup daha çok damar yolu ya da duman yoluyla kullanılmaktadır (32).

Metamfetamin kullanımının etki yelpazesi çok geniş olmakla birlikte kullanım sonrasında enerji miktarında artış, uyanıklık, uyku ihtiyacında azalma, öfori, libidoda artış, iştahta azalma gibi davranışsal belirtilerin yanında hipertermi ve terleme, mide krampları, kas tremorları, çene kaslarında gerilme ve diş sıkma gibi bedensel belirtiler de görülebilmektedir (2).

Metamfetamin direkt etkilerinin yanında psikiyatrik semptomların şiddetini arttırarak da etki gösterebilmektedir:

-Şüphecilik, uygunsuz düşünce içeriği, varsanılar ve dezorganize davranışlar gibi pozitif psikotik semptomlar

-Depresyon, intihara meylin artması, suçluluk duygusu, saldırganlık, somatik yakınmalar ve kendini ihmal etme gibi duygudurum semptomları

-Gerginlik, heyecan, dikkatin kolay dağılabilmesi ve motor hiperaktivite gibi psikomotor semptomlar (33).

Metamfetamin güçlü semptomimetik özelliğiyle akut kullanım sonrasında kalp atım hızında ve kan basıncında artış, solunum hızında artış ve hipertermi gibi belirtilere sebep olabilmekte ve bu belirtilerle bağlantılı olarak klinikte kalp ritim bozuklukları, inme, epileptik nöbet ve rabdomiyoliz gibi acil tablolar görülebilmektedir (34).

2.1.8.2. Kronik Etkiler

Uzun süreli metamfetamin kullanımı etkilerini öncelikle beyin dopamin sistemi üzerinden oluşturur. Dopamin üretiminin azalması ve dopamin taşıyıcı moleküllerin ekspresyonunun azalmasıyla bağlantılı olarak dopaminerjik akson terminallerinde nörotoksisiteye neden olur. Ayrıca inflamasyonda artış, mitokondriyal

fonksiyon bozukluğu ve ROS üretimi ile ilişkili nöronal hücre ölümüne neden olabilmektedir (35).

Metamfetamin kullanım bozukluğu hastalarında beyinde bazı yapısal değışikliklerin oluştuğu nörogörüntüleme yöntemleri sayesinde saptanmıştır. Anterior singulat korteks, dorsolateral prefrontal korteks, orbitofrontal korteks, superior temporal korteks ve hipokampus gibi çeşitli alanlarda gri madde hacminde azalmalar görölmektedir. Prefrontal beyaz madde, korpus kallozum, superior korona radiata ve perforan yol dahil olmak üzere beynin çeşitli bölgelerinin nörogörüntülemelerinde daha düşük miktarda aktivite tespit edilmiştir. Ayrıca Parkinson hastalığının beyin striatumunda neden olduğu dopaminerjik hasar ile metamfetaminin uzun süreli kullanımı sonrasındaki beyin yapısındaki değışikliklerin benzerliği, metamfetamin kullanımının Parkinson hastalığı riskini artırabileceği yönündeki görüşleri güçlendirmektedir (36).

Bazı çalışmalarda düşük dozlarda tek seferlik kullanımlarının bilişsel fonksiyonları arttırabileceği gösterilmiş olsa da (37); uzun süreli metamfetamin kullanımı sonrasında hafıza, yürütücü işlevler ve karar verme yetenekleri dahil olmak üzere bilişsel fonksiyonlarda bozulmalar saptanmıştır (38).

Uzun süreli metamfetamin kullanımının kaygı, depresyon, saldırganlık, sosyal izolasyon, psikoz ve psikomotor fonksiyon gibi psikiyatrik semptomların oluşumuna katkıda bulunduğu bilinmektedir. Tekrarlayan metamfetamin kullanımı sonrasında şizofreni benzeri özellikler gösteren kalıcı psikotik sendromlar görölebilmektedir (34).

Metamfetamin kullanımının sistemik etkileri ile vücutta birçok organı etkileyebildiği literatürde gösterilmiştir. Akciğerlere etkisi ile güncel klinik sınıflandırmalarda etkin tedavisinin olmadığı belirlenen pulmoner hipertansiyon için risk faktörü olarak değeriendirilmiştir. Kronik metamfetamin maruziyetinde infertilite, DNA hasarı ve kanser riskinde artış olabileceği de çalışmalarda gösterilmiştir.

Metamfetamin kullanımı bozukluğu olan hastalarda organ sistemleri üzerindeki değışimlerin yanında kilo kaybı, ağır diş çürükleri ve diş kaybı (met ağız) ve kaşımaya bağlı deri yaraları gibi fiziksel değışiklikler de oluşabilmektedir (39).

2.1.9. Metamfetamin Kullanım Bozukluğu ve Kardiyovasküler Hastalıklar

Amerika’da 2006 yılındaki uyuşturucu madde kullanımına bağlı acil servis başvurularının yaklaşık %8'inin metamfetaminle bağlantılı olduğu saptanmış ve başvuruların çoğunluğunun kardiyovasküler hastalıklarla ilgili olduğu görülmüştür (40). Metamfetamin kullanım bozukluğunda ölüm nedenlerine bakıldığında, aşırı doz kullanımından sonra ikinci en sık ölüm nedeni kardiyovasküler hastalıklardır (6). Yakın zamanlı bir çalışmada kronik metamfetamin kullanıcılarında kardiyovasküler hastalık başlangıç yaşının normal popülasyona göre 8 yıl daha erken olduğu ve 30 yaş öncesi kardiyovasküler hastalık görülme sıklığının yaklaşık 12 kat arttığı gözlemlenmiştir (41). Metamfetaminin kardiyak etkileri üzerine yapılan çeşitli klinik ve postmortem çalışmalar giderek artmakta, metamfetamin kullanımını kardiyovasküler hastalıklarla açıkça ilişkilendirmektedir.

Metamfetaminin insan vücuduna etkileri kalp ritim bozuklukları, kardiyomiyopatiler, ateroskleroz, miyokard enfarktüsleri ve inme gibi birçok kardiyovasküler hastalığın oluşumuna risk oluşturmaktadır. Metamfetamin dopamin ve norepinefrin gibi katekolaminlerin salınımı arttırarak sempatik aktivitede yükselmeye sebep olur. Bu durum kullanıcılarda kalp hızında artış ve kan basıncında artışa yol açar. Kronik kullanıma eşlik eden dirençli hipertansiyon kardiyovasküler kalp hastalıkları için bilinen bir risk faktörüdür (42). Ayrıca metamfetamin katekolamin düzeyini zararlı düzeyde arttırarak ya da doğrudan etkisi ile kalp ve damar sisteminde hasar oluşturabilir (5). İnflamasyon ve fibrozis yoluyla kalbin yapısal iskeletinde değişikliklere ve elektriksel yeniden yapılanmaya neden olabilmekte; bunlarla bağlantılı olarak QT aralığında uzama ve aritmilere yatkınlık yapabilmektedir (43). Metamfetamin kullanım bozukluğu olan hastalarda; kalbin kasılma fonksiyonunda bozulmalar ile birlikte sol ventrikülde genişlemenin eşlik ettiği metamfetamin maruziyeti bırakılmadıkça geri dönüşlü olmayan kardiyomiyopatiler görülebilmektedir (44). Koroner damarlarda aterosklerotik plak oluşumuna zemin hazırlaması ve akut koroner vazo spazm etkisiyle genç yaşta miyokard enfarktüsleri oluşturabilir (5).

Metamfetamin kullanımı, iskemik ve hemorajik inme riskini de önemli ölçüde artırır. Hemorajik inmeler metamfetamin kullanımı ile daha sık ilişkilendirilmiştir. Kan basıncında artış, vazo spazm ve vasküler hasar hemorajik inmeler için önde gelen

sebeplerdir. Aterosklerozda hızlanma ve damar komplikasyonları nedeniyle iskemik inmeler de sık görülmektedir (45).

Metamfetamin ateroskleroz bağlantısı yüksek kan basıncı, damar hasarı, oksidatif stres, bozulmuş lipid metabolizması, kronik inflamasyon gibi birbiri ile bağlantılı birçok mekanizma ile açıklanmaya çalışılmıştır (5). Oluşturduğu kronik hipertansiyona bağlı endotel hasarı sonucunda aterosklerotik plak oluşumu artmaktadır (46). Metamfetaminin yağ metabolizması ve kolesterol dengesi üzerinde yaptığı LDL'nin ve TG'nin düzeylerini arttırabilmesi ve HDL'nin düzeylerini düşürebilmesi gibi değişiklikler yapılan bazı güncel çalışmalarda artan ateroskleroz riski ve aterosklerotik plak oluşumu ile bağlantılı bulunmuştur (47). Metamfetamin kullanımının ROS oluşumu ve oksidatif strese artış yoluyla da ateroskleroz patogenezindeki önemli rolü araştırmalarda gösterilmiştir (48).

2.1.10. Tedavi

Metamfetamin kullanım bozukluğu olan hastalarda psikososyal düzenlenmeleri, destek amaçlı farmakolojik yaklaşımları ve çeşitli psikoterapileri içeren multidisipliner yaklaşım tedavinin temelini oluşturmaktadır. Metamfetamin kötüye kullanımında akut toksik tablo, yoksunluk süreci ve kronik belirtilere göre farmakolojik tedavi yaklaşımları bulunmaktadır.

Madde kullanım öyküsü beraberinde hipertansiyon, taşikardi, hipertermi, terleme, ajitasyon, eksitasyon ve psikotik belirtiler gibi şikayetler ile gelen hastalarda ayırıcı tanıda metamfetamin kullanımı önemle ele alınmalıdır. Akut zehirlenmede kanıt düzeyi yüksek bir tedavi mevcut değildir. Başka madde kullanımı ve ek tıbbi hastalık öyküsü de eşlik edebileceği için destekleyici ilaç girişimlerinden özellikle kardiyovasküler sistem komplikasyonları açısından hasta monitörizasyonu sağlanmalı ve resüsitasyon gereksinimine hazır olunmalıdır. Hasta anamnezi netleştirildikten sonra ajitasyon için ilk tercih benzodiazepinlerdir. Eşlik eden psikotik semptomların varlığında klinik tecrübeler doğrultusunda atipik antipsikotiklerden olanzapin, ketiapin ve risperidon ayrıca yüksek yan etki profili göz önünde bulundurularak tipik antipsikotiklerden haloperidol ek tedavi olarak tercih edilmektedir (49).

Fiziksel arındırmanın planlanması; depresyon, kaygı, uyku düzensizlikleri, irritabilite, dikkat ve odaklanma problemleri, iştah düzensizlikleri ve paranoid belirtiler gibi semptomlar için destek tedavilerinin düzenlenmesi ve

komplikasyonlarla mücadele; çekilme ve yoksunluk dönemi takibinde temel yaklaşımları oluşturmaktadır (50).

Kanıt düzeyi düşük olmakla birlikte fluoksetin, bupropiyon ve imipramin gibi antidepresan ajanlar klinikte yoksunluk belirtilerinin tedavisinde kullanılabilir (51, 52). Ayrıca bilişsel davranışçı terapiler yardımı ile oluşturulan tedavi yaklaşımlarının metamfetamin kullanım sıklığı ve şiddetinde anlamlı azalma sağladığına yönelik çalışmalar da mevcuttur (53).

Tedavi süresi hastanın kişisel ihtiyaçlarına göre düzenlenmeli sadece akut yoksunluk belirtilerinin takip ve tedavisi ile sınırlı kalmamalıdır. Metamfetamin kullanım bozukluğu hastalarında hastalık seyri sırasında tedaviye başlamayanlarda 5 yıllık remisyon oranları sadece %30'a kadar çıkmaktadır (54), tedaviye başlayanlarda ise %61'i ilk 12 ay içinde nüksetmekte ve %14'ü ise 2-5. yıllar arasında nüksetmektedir (55). Yüksek nüks oranları düşünüldüğünde hastaların gelişmiş tedavi basamakları için uygun psikolojik, fiziksel ve sosyal uyumu sağlamaları da amaçlanmalıdır (50).

2.2. OKSİDATİF STRES

2.2.1. Tanım

Vücudumuzda çoğu biyokimyasal reaksiyonda moleküller arasında elektron alışverişi ile oluşan indirgenme-yükseltgenme (redüksiyon-oksidasyon) tepkimeleri kullanılmaktadır. Biyolojik süreçlerde indirgeyici (antioksidan) ve oksidan (prooksidan) reaksiyonlar bir denge halinde çalışmaktadır (56).

Biyolojik sistemlerin metabolizması sonrasında oluşan reaktif oksijen ve nitrojen türevleri gibi prooksidanların üretimi ile vücuttaki antioksidan mekanizmaların denge halinin prooksidanlar lehine bozulması oksidatif stres olarak tanımlanır. Oksidatif stres durumunda; hücrelerdeki enzimlerin çalışması için uygun olan indirgeyici ortam bozulur, antioksidan ve tamir edici mekanizmaların yetersiz olması zamanla membranlar, lipoproteinler, lipidler ve DNA gibi hücresel yapılarda ciddi oksidatif hasara yol açar (57).

Süperoksit radikalleri ($O_2^{\bullet-}$), hidrojen peroksit (H_2O_2), hidroksil radikalleri ($\bullet OH$) ve singlet oksijen (1O_2) yaygın bilinen ROS'lardandır. Fizyolojik koşullarda ROS'lar; mitokondriyal elektron taşıma zincirlerinde, nükleer transkripsiyon

faktörlerinin aktivasyonu ve gen ekspresyonunda, endoplazmik retikulum ve peroksizom gibi birçok organeldeki enzimatik reaksiyonlarda ve aktive olmuş fagositlerin (nötrofil ve makrofaj) antimikrobiyal etkisinde önemli rol oynar (58).

Mitokondrideki oksidatif fosforilasyon, NADPH oksidaz, Ksantin oksidaz ve sitokrom P450 gibi enzim mekanizmaları sonrasında oluşan ROS kaynaklı hücresel hasarı önlemek ve hücrelerdeki dengeli indirgeyici ortamı korumak amacıyla süperoksit dismutaz (SOD), CAT, glutatyon peroksidaz (GPx) gibi enzimatik bileşenlere dayanan bir antioksidan savunma sistemi kullanılır (59).

Enzimatik bileşenlerin yanında radikal temizleyici işlevi güçlü olan C ve E vitamini, glutatyon, melatonin ve ürik asit gibi kimyasal moleküller de bu sistem içinde rol almaktadır (56).

Oksidatif hasar biyomoleküller üzerindeki etkisini çeşitli yollarla gösterebilmektedir. Lipid peroksidasyonu, protein oksidasyonuna bağlı enzimatik fonksiyon kayıpları ve toksik birikimler oluşturma (60), DNA hasarına bağlı olarak mutasyonlar ve kanser gelişimi bu etkilerden başlıcalarıdır (61). Oksidatif stres vücudun yaşlanma sürecinin hızlanmasından sorumlu tutulmakta ve ayrıca kronik ve dejeneratif özellik gösteren birçok hastalıkla bağlantılı görülmektedir (62).

Tablo 1. Oksidatif stres mekanizmasında rol alan önemli oksidan ve antioksidan enzimler (63)

Enzimatik ROS Kaynakları		Antioksidan Enzim Mekanizmaları	
Mitokondriyal Elektron Taşıma Zinciri (ETC)	Hücrel aerobik solunumda ROS'un temel kaynağıdır. Kompleks I ve III tepkimelerinden sonra ortaya çıkan elektron kaçakları süperoksit oluşumuna neden olur.	Süperoksit Dismutazlar (SOD)	ROS'a karşı ilk savunma mekanizmasıdır. Süperoksiti oksijen ve hidrojen peroksit'e dönüştürür.
NADPH Oksidazlar (NOX)	ROS üretiminde büyük önemi vardır. Oksijen molekülüne elektron transfer ederek süperoksit ve hidrojen peroksit oluşturur.	Katalaz (CAT)	Özellikle peroksizomlarda bulunur. Hidrojen peroksiti suya ve oksijene parçalayarak birikimini önler. En önemli antioksidan enzimlerden biridir.
Ksantin Oksidaz	Hipoksantin'in ksantin ve ürik aside çevrilmesinde süperoksit ve hidrojen peroksit oluşturur. Özellikle iskemi sonrası yeniden kanlanma hasarlarında önemlidir.	Glutasyon Peroksidazlar (GPx)	Hücredeki indirgeyici ortamı korumada önemlidir. Glutasyon kullanarak hidrojen peroksit ve organik hidroperoksitleri suya ve alkole dönüştürür.

Son dönemde beyin dokusunun lipid içeriğinin yüksekliği ve antioksidan kapasitesinin düşüklüğü nedeni ile oksidatif hasara hassas bir yapıda olduğu görülmüş ve nöropsikiyatrik rahatsızlıklardaki oksidatif stres ilişkisi yoğun bir şekilde araştırılmıştır. Beyinde oksidatif stresin anormal protein birikimi ve nöron kaybını tetikleyerek Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı, amiotrofik lateral skleroz gibi nörolojik dejeneratif rahatsızlıklarla bağlantılı olabileceği görülmüştür (64). Ayrıca oksidatif stres beyinde nörotransmitter dengesinde ve nöronal işlevlerde bozukluklara yol açabilir. Şizofreni, bipolar bozukluk, depresyon başta olmak üzere; anksiyete bozukluğu, otizm spektrum bozuklukları, madde kullanım bozuklukları ve dikkat ve hiperaktivite bozukluğu oksidatif stresle bağlantılı bulunmuştur (65).

Diyabet patogeneğinde beta hücre hasarında ve insülin direncinin oluşumunda oksidatif stresin rol aldığı yönünde görüşler de mevcuttur. Diyabetik hastaların hücre içi antioksidan mekanizmalarında aksaklıklar saptanmıştır (66). Ayrıca astım ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı gibi solunum yolu hastalıklarındaki inflamasyon hasarı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (67).

Oksidatif stres kardiyovasküler hastalıklar üzerine geniş etki yelpazesine sahiptir. Son dönemde yapılan çalışmalar oksidatif stresin hipertansiyon, ateroskleroz, iske mi, kardiyomiyopati, kalp hipertrofisi ve konjestif kalp yetmezliğindeki etkilerini desteklemektedir (62). Ateroskleroz için oksidatif hasar ana tetikleyicilerden biridir. ROS'lar lipidlerin ve DNA'nın oksidatif değişimlerine ve işlevlerinde bozulmaya sebep olması, sistemik ve lokal inflamasyonu arttırması ve endotel fonksiyon bozuklukları oluşturmaları mekanizmaları ile kardiyovasküler sistemdeki ateroskleroz patogeneğinde önemli role sahiptir (68).

2.2.2. Oksidatif Stres Belirteçleri

Oksidatif stresin birçok hastalığın patofizyolojideki önemli rolü bilim insanlarını hastalık süreçleri hakkında bilgi verebilecek biyolojik belirteçler arayışında bırakmıştır. Oksidatif stres dengesinde bozulma ile vücut doku ve sıvılarında oluşan bazı metabolitler biyokimyasal belirteçler olarak kullanılır. ROS'ların direkt ölçümüne umut verici olarak bakılsa da kısa yarı ömrü ve karmaşık biyolojik mekanizmalarda ölçümünün zorluğu belirteç olarak kullanımını kısıtlandırmıştır (69).

Antioksidan sistem enzimleri olan SOD, CAT, GPx ve lipid peroksidasyonu sonucunda oluşan MDA yaygın olarak kullanılan belirteçlerdir. Şizofreni, bipolar bozukluk, depresyon ve madde kullanım bozuklukları gibi birçok psikiyatrik rahatsızlıkta bu belirteçlerde anlamlı değişiklikler saptanmıştır (65). Ayrıca bu belirteçler geniş bir yelpazede çeşitli organ sistemi rahatsızlıkları ile de ilişkilendirilmiştir. Özellikle CAT, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, Alzheimer ve Parkinson hastalığı, vitiligo, Wilson hastalığı, astım, meme kanseri gibi birçok hastalıkla ilişkilendirilmiştir (70).

2.2.3. Kardiyovasküler Hastalıklar Açısından Oksidatif Belirteçler

Dünya üzerindeki mortalite ve morbidite oranlarına en büyük katkıyı kardiyovasküler hastalıklar oluşturmaktadır (71). Ateroskleroz ve inflamasyon başta

olmak üzere oksidatif hasarın kalp ve damar hastalıklarının patogenezi ile karmaşık ilişkisi keşfedildikçe; bu hastalıkların tanı ve tedavi takipleri hakkında yönlendirici olabilecek oksidatif belirteç arayışları da giderek artmıştır. Lipid peroksidasyonu sürecinde ortaya çıkan MDA, OxLDL ve MPO son dönemde dikkat çeken belirteçlerdir (8).

a) Malondialdehid (MDA): ROS artışı sonrasında başta araşidonik asit olmak üzere çoklu doymamış yağ asitlerinin lipid peroksidasyonu sonucunda oluşan moleküllerden biridir. ROS'lara göre kararlı yapısı sayesinde biyokimyasal ölçümler için avantajlı olan bu molekül yaygın kullanılan oksidatif stres belirteçlerindendir. MDA hem hücre membranında hasar oluşturan lipid peroksidasyonunun bir ürünüdür hem de kendisi hücre membran hasarı oluşturabilmektedir (72). Yapılan kapsamlı çalışmalar sonucunda MDA'nın aterojenik, mutajenik ve toksik etkilere sahip olduğu bilinmektedir (73). MDA düzeyindeki değişiklikler hipertansiyon, ateroskleroz ve koroner kalp hastalıkları ile ilişkilendirilmiştir. Koroner arter hastalığı ve karotis aterosklerozunun 3 yıllık ilerleyişini öngörmek için MDA düzeyindeki değişimlerin kullanılabileceği klinik araştırmalarla saptanmıştır (74).

b) Okside düşük yoğunluklu lipoprotein (OxLDL): Aterosklerozun patogenezinde oksidatif stresin rolü üzerine yapılan araştırmalar arttıkça lipoproteinlerin oksidasyonu giderek daha önemli bir konu haline gelmiştir. Lipoprotein oksidasyonunun temel ürünlerinden biri olarak kabul edilen OxLDL ilk olarak endotel hücrelerinde hasara ve inflamatuvar yanıtı neden olur. Sonrasında makrofajlara çöpçü (scavenger) reseptörler ile bağlanıp fagosite edilerek köpük hücreler oluşumuna neden olmaktadır (75). Köpük hücrelerinin endotel intimasında birikimi ateroskleroz başlangıcında temel basamaklardan biri olarak kabul edilmektedir. Birikimler sonucunda yağ çizgilerinin oluşumu, düz kas proliferasyonu ve çeşitli kompleks süreçler zaman içinde aterosklerotik plakların oluşumuna sebep olmaktadır (76). OxLDL hem proaterojenik hem de proinflamatuvar özelliği ile aterosklerotik plak oluşumunda merkezi bir rol oynar. Kalp damar hastalıkları takiplerinde kullanılabilecek önemli belirteç adayları olarak görülmekte ve son yıllarda yeni ölçüm tekniklerinin gelişmesiyle birlikte daha çok ilgi toplamaktadır (77). Yapılan bazı güncel çalışmalarda kardiyovasküler hastalığı olan kişilerde OxLDL düzeyleri daha yüksek saptanmıştır (76). Ayrıca sağlıklı erkeklerde koroner arter hastalığı için öngörücü olabileceği yönünde de araştırmalar bulunmaktadır (78).

c) Myeloperoksidaz (MPO): Bu enzim öncelikle nötrofiller, makrofajlar ve monositler gibi insan inflamatuvar hücrelerinden salgılanır. ROS üretimini arttırması ile immün sistemde oksidatif stres artışı ile patojenlerin yok edilmesi açısından çok önemli bir fizyolojik role sahiptir (79). Enzim hidrojen peroksit ve klorür iyonlarından güçlü bir prooksidan olan Hipokloröz asit oluşumunu katalizler. Fizyolojik etkilerinin yanında MPO'nun oksidatif hasar oluşumuna da katkısı fazladır. Özellikle kardiyovasküler hastalıkların gelişimi ve ilerlemesi ile ilişkilendirilmiştir. MPO, ateroskleroz patogenezinde de LDL'nin oksitlenmesi (OxLDL oluşumu), HDL fonksiyonunun bozulması, nitrik oksidin biyoyararlılığının azaltıp endotelial işlevlerini bozması gibi önemli rollere sahiptir (80). Güncel çalışmalardaki veriler de MPO ölçümünün oksidatif stresin umut verici biyolojik belirteçlerinden olabileceğini göstermektedir (81). İleriye dönük yapılan bazı klinik araştırmalarda sağlıklı insanlardaki yüksek değerde MPO ölçümlerinin artmış kalp ve damar hastalığı gelişme riskini öngörebildiği saptanmıştır (82).

2.2.4. Oksidatif Stres ve Metamfetamin Kullanımı İlişkisi

Metamfetamin kullanımı hem ROS üretimini arttırması hem de antioksidan mekanizmalarda bozulmalar yapması yoluyla oksidatif stresle birçok çalışmada ilişkilendirilmiştir. Literatüre bakıldığında bazı hayvan çalışmaları metamfetamin uygulamasının endojen SOD, CAT, GPx aktivitesini ve toplam antioksidan seviyelerini azaltabildiğini göstermektedir (83-85). Kronik metamfetamin kullanımında redoks dengesizliğinin pulmoner arteriyel yeniden yapılanma ve pulmoner hipertansiyonda rol oynadığını göstermiştir (86).

Son yapılan çalışmalar; OxHDL, OxLDL, MDA ve MPO düzeylerinde artış ve HDL, toplam antioksidan potansiyel (TAC), CAT ve GPx düzeylerinde azalma ile saptanabilen artmış lipid peroksidasyonu ve azalmış antioksidan savunmaların metamfetamine bağlı psikoz için öngörücü olabileceğini saptamışlardır (1). Artan doku oksidatif stresinin, metamfetamin kullanımı sonrası nörotoksisitenin ana nedenlerinden biri olduğu bilinmektedir (40). Metamfetamin kullanımının nöronlarda ve mikroglialarda mitokondriyal homeostazisi, morfolojiyi ve oksidatif stres metabolizmasını bozarak oksidatif yükte bir artış yoluyla nörodejenerasyona yol açtığı bazı çalışmalarda gösterilmiştir (87). Metamfetamin kullanım bozukluğunun oksidaz kompleksini aktive edebildiği, ve ROS üretimi yoluyla okludin protein seviyelerinde

değişikliklere ve beyin endotel hücrelerinin bariyer fonksiyonunun bozulmasına neden olabileceği gösterilmiştir (88).

Oksidatif streste ki metamfetamin kaynaklı artışın kardiyovasküler fonksiyon bozukluğu ile ilişkili olduğu da son elde edilen veriler arasındadır (40). Güncel çalışmalarda metamfetaminin aracılık ettiği H₂S/NO biyoyararlanımındaki azalmanın farelerde oksidatif strese ve proinflamatuvar yanıtı yol açtığı ve bu yolla kardiyovasküler fonksiyon bozukluğuna katkıda bulunduğ u da saptanmıştır (88). Metamfetaminin ROS oluşumunda ve oksidatif streste artışla da aterojeniteyi arttırabildiği gösterilmiştir (5). Metamfetamin makrofajlardan ROS, IL-6 , IL-1beta gibi aterojenik faktörlerin üretimini arttırarak proinflamatuvar etkilere sebep olabilir (89). Ateroskleroz için önemli sebeplerden biri olan endotel aktivasyonunda; endotelde lokal hasar, ROS üretimi artışı ile endotel geçirgenliğinde artış ve proinflamatuvar gen ekspresyonunda artış gibi birçok mekanizma ile rol alabilmektedir (90, 91). Ayrıca mitokondri fonksiyonlarını doğrudan etkileyerek aterojenik inflamasyonu arttırabilecek ROS ve reaktif nitrojen türlerinin (RNS) üretiminin arttırması yoluyla da ateroskleroz riskini arttırabilmektedir (92).

Hayvan çalışmalarında metamfetamin kullanımının aterosklerotik plak oluşumunu arttırdığına dair doğrudan kanıtlar da sağlanmıştır (48, 93). Yapılan hayvan çalışmalarında metamfetamin enjeksiyonu sonrasında; TC, LDL ve TG düzeylerinde önemli ölçüde artış görülürken, klorojenik veya kaftarik asit tedavisi uygulanan grupta metamfetamin enjeksiyonu olmasına rağmen TC, LDL, TG düzeyleri normal saptanmıştır. Bu etkinin oksidatif strese karşı koruyucu olan klorojenik veya kaftarik asitin LDL'leri oksidasyondan koruması ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (47).

Metamfetamin kullanımının sistemik oksidatif stres üzerine etkilerinin incelendiği Huang ve arkadaşları tarafından 2013 yılında yapılan araştırmada; tedavi görmeyen metamfetamin kullanıcılarında, artan MDA düzeyleri ve bozulmuş SOD aktiviteleriyle kanıtlanan sistemik oksidatif stresin iki haftalık yoksunluk sırasında değişmediğini; akut dönemde CAT aktivitesinde de telafi edici bir artış olduğunu saptanmıştır (94).

2.3. KAN LİPİD ENDEKSLERİ VE KLİNİKTE KULLANIMI

Aterosklerotik kalp ve damar hastalıklarının önlenabilir en temel risk faktörlerinden biri dislipidemilerdir (9). Türkiye’de her yaklaşık her 5 kişiden 4’ünde dislipidemi olduğu düşünülmektedir (11). Bu önemli konumu ele alındığında aterosklerotik damar hastalıklarının takibinde dislipidemilerin ölçümleri önemli bir araştırma odağı olmuştur. HDL’deki azalmaların ve TC, LDL ve TG’deki artışların koroner damar hastalıklarının ilerlemesine katkıda bulunabileceğini görülmektedir. Yeni ve kapsamlı bir lipit indeks arayışı, aterojeniteyi arttıran ve azaltan faktörler arasındaki dengeyi kapsamlı bir şekilde yansıtabilecek AIP üzerine odaklanılmıştır. AIP koroner arter hastalığı için bağımsız risk faktörü olan TG ve HDL değerlerine bağlıdır. TG’nin HDL’ye oranının¹⁰ tabanında logaritmik dönüşümü şeklinde hesaplanan AIP’in koroner arter hastalığının riskini öngörmeye güçlü bir belirteç olduğu kabul edilmektedir (95). Türkiye’de yapılan bir araştırmada da yüksek AIP değerleri artmış kardiyovasküler hastalık riskiyle ilişkilendirilmiştir (96).

AIP ile benzer amaçla Castelli Risk indeksleri de kullanılmaktadır. Koroner arter hastalığı için bağımsız risk faktörü olan TC, HDL ve LDL değerleri ile bağlantılı olan Castelli indeksleri hakkında yapılan çalışmalar da hızla artmaktadır. TC’nin HDL oranı ile Castelli indeks 1 ve LDL’nin HDL’ye oranı ile Castelli indeks 2 hesaplanmaktadır (10). Gelişmekte olan ülkelerde kalp damar hastalıklarının takipleri açısından umut vadetmektedir (97).

Oksidatif stres ve dislipideminin aterosklerotik kalp hastalıklarıyla olan bağlantıları anlaşıldıkça ortak çalışma alanları artmaktadır. Oksidatif stres belirteçlerinden biri olan MDA ile AIP arasında pozitif bir korelasyon olduğunu saptanmıştır (98). Son dönem böbrek hastalığı olan çocuklarda MPO konsantrasyonunun oksidatif stres durumu ve AIP değişiklikleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (99).

Ayrıca yakın tarihli araştırmalarda metamfetamin kullanım bozukluğu olan hastalarda artan aterojenite Castelli Risk İndeksi I ve AIP ile ilişkili görülmüş ve metamfetamin bağımlılığının şiddeti ve kullanım dozu ile güçlü bir şekilde bağlantılı bulunmuştur (100).

Metamfetamin kullanımı direkt ve sistemik etkiler yoluyla birçok organ sistemi üzerinde zararlı etkilere ve komplikasyonlara neden olmaktadır. Bu sistemik etkilerin etiyolojisinde oksidatif stres ve kan lipid düzeylerindeki değişimlere bağlı dislipidemiler önemli rol almaktadır. Özellikle metamfetamin kullanıcılarında en sık ikinci ölüm sebebinin kardiyovasküler komplikasyonlar olduğu düşünüldüğünde metamfetamin kullanımına bağlı oksidatif stres ve kan lipid değerlerindeki değişimlerin ateroskleroz başta olmak üzere kardiyomiyopatiler, aritmiler, pulmoner hipertansiyon gibi birçok kardiyovasküler komplikasyonun patogenezindeki rolü daha da önem kazanmaktadır. Bu hastalıkların takipleri açısından hem hastalık riski belirlenmesinde hem de tedavi takiplerinde çeşitli belirteçler kullanılabilmektedir. Dislipidemiye bağlı kardiyovasküler hastalık risk değerlendirmesi için plazma AIP ve Castelli indeks I-II gibi etkili belirteçler geliştirilmiştir. Ayrıca MDA, MPO, OxLDL ve CAT vb. gibi oksidatif strese bağlı biyolojik belirteçler de klinik olarak kısıtlı olsa da kullanılmaktadır. Fakat literatüre bakıldığında metamfetamin kullanımına bağlı kardiyovasküler hastalıkların patogenezinde dislipidemi ve oksidatif stres rolüne yönelik araştırmaların kısıtlı olduğu görülmektedir. Ayrıca; kan lipid değerleri ve oksidatif streste ki metamfetamin kullanımına bağlı değişikliklerin kronik kullanıcılar ve erken remisyon gruplarında ayrımının yapılmadığı görülmektedir. Bu çalışmada metamfetamin kullanım bozukluğunda MDA, MPO, OxLDL ve CAT kan düzeylerinin; AIP ve Castelli indeks I-II değerlerinin; kronik kullanıcı, erken remisyon ve sağlıklı kontrol gruplarında karşılaştırılması, metamfetamin kullanım bozukluğuna bağlı organ patolojilerinde oksidatif stresin ve dislipideminin etiyogenezdeki rolünün incelenmesi amaçlanmaktadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMA EVRENİ

Bu araştırma için Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 18 Aralık 2023 tarihinde 2023/507 protokol numarası ile ve Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi Eğitim Planlama Kurulu'ndan 26 Aralık 2023 tarihinde 877 protokol numarası ile onay alınmıştır.

Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nin psikiyatri polikliniklerine başvuran araştırma hakkında hem sözel hem de yazılı olarak aydınlatılmış onam ile bilgilendirildikten sonra onam formuna kendisi tarafından çalışmaya katılma onayı alınan, dahil edilme ve dışlama kriterlerini karşılayan, DSM-5-TR'ye göre "Metamfetamin Kullanım Bozukluğu" tanı grubundan tanı almış hastalar ve araştırmaya gönüllü olarak dahil olan sağlıklı kişiler çalışmaya alındı.

3.2. ÖRNEKLEM SEÇİMİ

Çalışmaya denetimli serbestlik psikiyatri polikliniklerine başvuran, dahil edilme kriterlerine uyan, DSM-5-TR'ye göre "Metamfetamin Kullanım Bozukluğu" tanısı alan hastalar ve araştırmaya gönüllü olarak dahil olan sağlıklı kişiler çalışmaya alındı.

Metamfetamin kullanım bozukluğu tanısı olan ve ilk muayenesinde idrar tetkiklerinde metamfetamin metaboliti pozitifliği saptanan 72 hasta, 2 haftalık aralıklarla toplamda 3 aylık süre ile takip edildi. İlk kontrolde bakılan idrar tetkiklerinde 8 hastada esrar ve 2 hastada karışık madde metaboliti pozitifliği saptandığı için bu hastalar çalışma dışına alındı. İkinci ve üçüncü kontrolde bakılan idrar tetkiklerinde 4 hastada esrar, 2 hastada bonzai, 1 hastada eroin ve 2 hastada karışık madde metaboliti pozitifliği saptandığı için bu hastalar çalışmadan çıkarıldı. 9 hasta dördüncü kontrolden sonra takiplere gelmediği için çalışmaya alınmadı. Beşinci kontrolde bakılan idrar tetkiklerinde 4 hastada esrar, 1 hastada kokain ve 1 hastada bonzai metaboliti saptandığı için bu hastalar araştırma dışına alındı. Beşinci kontrolde 11 hastanın idrar tetkiklerinde metamfetamin metaboliti görüldü ve madde kullanıma devam ettiği saptandığı için çalışmadan çıkarıldı. 3 aylık süreyle takibe devam eden

ve son kontrolde metamfetamin kullanım bozukluğu erken remisyon kriterlerinin karşılayan 27 hasta çalışmaya dahil edildi. Bu 27 metamfetamin kullanım bozukluğu hastasının takip süreci başlangıcındaki kan örnekleri ile kronik metamfetamin kullanıcı grubu oluşturuldu. Aynı 27 hastanın 3 aylık remisyon sonrasındaki kan örnekleri ile erken remisyon kullanıcı grubu oluşturuldu.

Ayrıca hasta grubuyla yaş, cinsiyet ve sigara kullanımı gibi sonuçları etkileyebilecek değişkenler açısından eşleştirilmiş 27 kişilik sağlıklı kontrol grubu oluşturuldu. Bilgilendirme metni okunduktan sonra onamı alınan 27 hasta ve 27 sağlıklı birey çalışmaya katıldı.

3.2.1. Kan numunelerinin Toplanması

Araştırmaya katılmayı kabul eden katılımcılardan MDA, MPO, OxLDL, CAT, HDL, LDL, TC ve TG ölçümlerinin çalışılabilmesi için sabah ortalama 10-12 saatlik açlık sonrası antekübital bölgeden sarı kapaklı jelli ayrıcı tüpe venöz kan alındı.

Örnekler alındıktan sonra tüplerin ortalama 10 ila 20 dakika oda sıcaklığında dik bir şekilde bekletildi ve 3000 rpm ile 20 dakika boyunca santrifüj edildi. Santrifüj sonrası elde edilen serum eppendorf tüplerine pipet yardımıyla alındı, kapağı kapatılarak -80°C de muhafaza edildi. Oksidatif stres metabolitleri ve kan lipid düzeyleri Mazhar Osman Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi Laboratuvarında çalışıldı.

3.2.2. Çalışma Bütçesi ve Kullanılan Kimyasallar

Çalışmada kullanılan oksidatif stres metabolitleri ölçüm kitleri ve kan lipid laboratuvar ölçüm giderleri araştırmacı tarafından karşılanmıştır. Çalışmanın hasta ve hastaneye ek bir maliyeti olmamıştır. OxLDL Elisa Kiti (Bioassay Technology Laboratory, Katalog: E1521Hu), Miyeloperoksidaz Elisa Kiti (Bioassay Technology Laboratory, Katalog:E0880Hu), Katalaz Elisa Kiti (Bioassay Technology Laboratory, Katalog:E3053Hu), Malondialdehid Elisa Kiti (Bioassay Technology Laboratory, Katalog:E1371Hu) kullanılmıştır.

3.2.3. Çalışmaya Alınma Kriterleri

Hasta grubu için:

- DSM-5 TR’ye göre “Metamfetamin kullanım bozukluğu” tanısının olması
- 18-65 yaş arasında olması
- Okuma yazma biliyor olması
- Eşlik eden başka psikiyatrik hastalığının bulunmaması
- Çalışma hakkında bilgilendirildikten sonra çalışmaya katılmayı kabul etmesi

Kontrol grubu için;

- Yaş ve cinsiyet olarak hasta grubu ile benzer olması
- Okuma yazma biliyor olması
- Çalışma hakkında bilgilendirildikten sonra çalışmaya katılmayı kabul etmesi

3.2.4. Araştırmadan Dışlama Kriterleri

Hasta grubu için;

- “Metamfetamin kullanım bozukluğu” tanısı dışında psikiyatrik bozukluk tanısının bulunması
- 18 yaşının altında ve 65 yaşının üstünde olması
- Organik beyin hasarı, mental retardasyon, otizm spektrum bozukluğu, nörolojik hastalık veya nörobilişsel işlevleri etkileyen bedensel hastalığın olması
- Metamfetamin dışında psikoaktif madde ve alkol kullanım bozukluğu öyküsünün olması
- Devam eden aktif enfeksiyon hastalığı, romatolojik hastalık, alerji ve ek kronik hastalığın olması
- Düzenli non steroid, opiat analjezik, antibiyotik, antikoagülan kullanması

Kontrol grubu için;

- Herhangi bir psikiyatrik tanının bulunması
- Organik beyin hasarı, mental retardasyon, otizm spektrum bozukluğu, nörolojik hastalık veya nörobilişsel işlevleri etkileyen bedensel hastalığın olması
- Alkol ve/veya bir psikoaktif madde kullanım bozukluğu öyküsünün olması
- Devam eden aktif enfeksiyon hastalığı, romatolojik hastalık, alerji ve ek kronik hastalığın olması
- Düzenli non steroid, opiat analjezik, antibiyotik, antikoagülan kullanması

3.2.5. Araştırma Güç Analizi

Çalışmanın güç analizi “G. Power-3.1.9.2” programı kullanılarak yapıldı. Referans çalışmadaki metamfetamin kullanım bozukluğu tanılı hastalarda katalaz düzeylerinin karşılaştırma verilerinin esas alındığı hesaplamalarda oran hesabı: alfa değeri 0,05, güç 0,80, grup sayısı 3, total örneklem sayısı 27 olarak hesaplandı (101). Çalışmada istatistiksel gücün sağlanabilmesi adına metamfetamin kullanım bozukluğu tanılı 27 kişilik hasta grubu, takipli olduğu süreçte erken remisyon kriterlerini dolduran 27 kişilik hasta grubu ve 27 sağlıklı kontrol grubu olmak üzere çalışmaya toplam 81 katılımcının alınması planlanmıştır.

3.3. YÖNTEM

Psikiyatri polikliniklerine başvuran, DSM-5-TR için yapılandırılmış klinik görüşme (SCID-5) yapıldıktan sonra Metamfetamin kullanım bozukluğu tanısı alan hastalara ve sağlıklı kontrol grubuna sosyodemografik verilerin elde edilmesi amacıyla araştırmacı tarafından oluşturulmuş Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu uygulandı. Çalışmaya alınma kriterlerini karşılayan hastalar ve sağlıklı bireyler çalışmaya dahil edildi.

3.3.1. Oksidatif Stres Metabolitlerinin Ölçümü:

İşlem günü muhafaza edilen kan serumları ve ELISA ticari kiti oda sıcaklığında bekletilerek çözündürüldü. Eş zamanlı olarak standart solüsyon 120 µl dilüe edilerek hazır hale getirildi. Akabinde 50 µl standart solüsyon pipetler aracılığı ile pleytlere aktarıldı. Çözülen serum örneklerinden 40 µl pipetlendi ve üstüne 10 µl çalışılan oksidatif stres belirtecine özel biotinleştirilmiş insan antikoru ilave edildi. Kör grup dışında bütün pleytler 50 µl streptavidin HRP ilavesi sonrası 37°C’de inkübasyon işlemi yapıldı. Wash buffer 30 misli sulandırılarak hazır hale getirildi ve 5 defa yıkama yapıldı. Pleytlerin tamamına 50 µl kromojen A ile 50 µl kromojen B ilave edildi, 37°C’de 10 dk inkübasyon işlemi yapıldı Pleytlerin tamamına 50 µl stop solüsyon ilavesi neticesinde tepkime sona erdirildi. ELİSA kitleri 450 nm dalga boyu ayarında okuma aleti ile okundu. Sonuçlar çıktıları kit kullanım kılavuzundaki yönergeler izlenerek formülize edildi ve nihai formuna getirildi.

3.3.2. Aterojenik indeks ve Castelli indeks 1-2 Ölçümü:

Kan örnekleri alındıktan sonra HDL, LDL, TC ve TG düzeylerinin ölçümü sonrasında trigliseritin yüksek yoğunluklu lipoproteine oranının (TG / HDL-C) 10 tabanında logaritmik dönüşümü olarak AIP, TC’nin HDL’ye oranı ile Castelli indeks 1 ve LDL’nin HDL’ye oranı ile Castelli indeks 2 hesaplandı.

3.4. ÇALIŞMADA KULLANILAN GEREÇLER

- 1. Bilgilendirilmiş Hasta Onam Formu:** Hastanın onamının doğrulanması ve katılımcıyı bilgilendirmek amacıyla hazırlanmıştır.
- 2. DSM-5 Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme (SCID-5):** First ve arkadaşları tarafından DSM-5 Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme (SCID-5) düzenlenmiştir (102). SCID-5 ağır bilişsel kusuru, ileri psikotik bulguları, ajitasyonu olmayan, 18 yaşından büyük kişilerde uygulanabilmektedir. Hastanın kendisi, ailesi ve yakınları, sağlık ekibi, tıbbi veriler ve gözlem önemli bilgi kaynaklarıdır. SCID-5, toplam 10 modülden oluşmaktadır. Modüller psikotik belirtiler, psikotik bozukluklar, duygudurum bozuklukları, madde kullanım bozuklukları, anksiyete bozuklukları, obsesif kompulsif bozukluk ve ilişkili bozukluklar ile travma sonrası stres bozukluğu, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, diğer bozukluklar için araştırıcı

sorular ve uyum bozukluğunu içermektedir. SCID-5'in Türkçe geçerlik ve güvenirlik çalışmasını 2018 yılında Elbir ve arkadaşları yapmıştır (103).

3. **Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu:** Çalışmanın amacına yönelik olarak hastaların ve sağlıklı gönüllülerin sosyodemografik ve klinik verilerini kaydetmek için kullanılan araştırmacılar tarafından hazırlanmış formdur. Katılımcıların yaş, cinsiyet, eğitim durumu, medeni durum gibi sosyodemografik özelliklerini ve hastalığın süresi, hastanın güncel tedavisi, uyuşturucu madde kullanım miktarı ve sıklığını, herhangi bir kronik hastalık veya psikiyatrik rahatsızlık öyküsü olup olmadığını; sigara ve alkol-madde kullanımını sorgulayan sorulardan oluşmaktadır.

3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için 'SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 23.0' sürümü kullanılmıştır. Tanımlayıcı analizlerde; kalitatif veriler gerçek sayı ve yüzde olarak, kantitatif veriler normal dağılım gösteriyorsa ortalama ve standard sapma, normal dağılım göstermiyorsa ortanca şeklinde belirtilmiştir. Sürekli değişkenlerin normallik dağılımı Shapiro-Wilk testi ile değerlendirilmiştir. Ek olarak, basıklık (kurtosis) ve çarpıklık (skewness) değerleri incelenmiştir. Basıklık ve çarpıklık değerlerinin -1,5 ile +1,5 arasında olması normal dağılıma yakın bir dağılımı işaret ederken, bu aralığın dışındaki değerler normal dağılımdan sapmayı göstermektedir. Çalışma grupları arasındaki fark verilerin niteliğine göre Ki-kare testi ve t-testi/Mann-Whitney U testi ile değerlendirilmiştir. Metamfetamin kullanım grubunda iki ayrı ölçüm arasındaki farklar verilerin normallik varsayımını karşılama durumlarına göre Bağımlı Örneklem t-testi ya da Wilcoxon İşaretli Sıralar Testi ile analiz edilmiştir. MDA düzeylerini öngören bağımsız değişkenleri saptamak amacıyla Çoklu Lineer Regresyon Analizi kullanılmıştır, analiz öncesinde MDA değişkeninin normallik varsayımını karşılamaması nedeniyle logaritmik dönüşüm uygulanmıştır. Kronik metamfetamin kullanıcılarının akut ve erken remisyon dönemlerindeki tekrarlı ölçümler arasındaki farkları yordayan faktörlerin belirlenmesi amacıyla Genelleştirilmiş Tahmin Denklemleri uygulanmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmamıza metamfetamin kullanımı bozukluğu tanılı 27 hasta ve 27 sağlıklı kontrol dahil edilmiştir. Hasta grubunun yaş ortalaması $32,89 \pm 6,38$, kontrol grubunun yaş ortalaması $32,63 \pm 6,09$ olarak bulunmuştur ve iki grup kıyaslandığında yaş bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p < 0,05$). (Tablo 2)

Tablo 2. Hasta ve sağlıklı kontrol gruplarının sosyodemografik özelliklerinin karşılaştırılması

		Hasta (n:27)	Kontrol (n:27)	χ^2, t	p
Yaş		$32,89 \pm 6,38$	$32,63 \pm 6,09$	0,153	0,879
Eğitim Düzeyi	İlköğretim	12 (%44,4)	12 (%44,4)	0	1,000
	Ortaöğretim	9 (%33,3)	9 (%33,3)		
	Lise	6 (%22,2)	6 (%22,2)		
Medeni Durum	Bekar	17 (%63,0)	12 (%44,4)	1,86	0,172
	Evli	10 (%37,0)	15 (%55,6)		
Çalışma Durumu	Çalışmıyor	16 (%59,3)	1 (%3,7)	19,31	<0,001
	Çalışıyor	11 (%40,7)	26 (%96,3)		
Sigara Kullanımı	Yok	4 (%14,8)	8 (%29,6)	1,71	0,190
	Var	23 (%85,2)	19 (%70,4)		
Alkol Kullanımı	Yok	16 (%59,3)	13 (%48,1)	0,67	0,413
	Var	11 (%40,7)	14 (%51,9)		
Sigara kullanım miktarı (paket/yıl)		$11,07 \pm 7,15$	$8,07 \pm 6,69$	1,59	0,118

Hasta ve kontrol grubu katılımcıları sadece erkek cinsiyetten oluşmaktadır. Eğitim düzeyi, medeni durum, sigara ve alkol kullanımı açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0,05$). Ancak, çalışma durumu açısından anlamlı bir fark saptanmıştır; hasta grubunda çalışmayan bireylerin oranı (%59,3), kontrol grubundan (%3,7) istatistiksel anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur ($p < 0,001$). (Tablo 2)

Çalışmamıza katılan metamfetamin kullanım bozukluğu hastaları arasında haftalık madde kullanım miktarları değerleri bakıldığında; minimum 0,3 gram, maksimum 14 gram saptanmış ve ortalama haftalık madde kullanım miktarı $1,87 \pm 2,63$ gram olarak bulunmuştur. Araştırmamızdaki metamfetamin kullanıcılarında ilk madde kullanım yaşı değerlendirildiğinde; minimum 18 yaş, maksimum 32 yaş ve

ortalama başlangıç yaşı $24,3\pm4,39$ bulunmuştur. Çalışmamızdaki metamfetamin kullanım bozukluğu hastalarının madde kullanım süreleri bakıldığında minimum 7 ay ve maksimum 72 ay saptanmış, ortalama madde kullanım süresi $26,6\pm16,8$ ay olarak bulunmuştur.

Tablo 3. Kronik kullanıcı, erken remisyon ve kontrol gruplarında kan lipid değerlerinin karşılaştırılması

	Kontrol (n:27)	Kronik Metamfetamin Kullanıcısı (n:27)	Erken Remisyon Metamfetamin Kullanıcısı (n:27)	$p1, t$	$p2, t$	$p3, t$
HDL	$43,48\pm8,80$	$42,19\pm8,47$	$44,22\pm9,10$	0,584, 0,55	0,762, 0,30	0,283, 1,09
LDL	$95,70\pm27,31$	$115,56\pm36,03$	$97,00\pm38,65$	0,027, 2,28	0,887, 0,14	0,007, 2,91
TG	$163,85\pm59,68$	$167,22\pm66,42$	$144,11\pm68,45$	0,845, 0,19	0,264, 0,58	0,101, 1,70
TC	$171,67\pm27,93$	$192,48\pm36,87$	$170,74\pm39,29$	0,023, 2,33	0,921, 0,10	0,002, 3,53

p1: Kontrol ve Kronik Metamfetamin Kullanıcısı (Bağımsız örneklem t-testi)

p2: Kontrol ve Erken Remisyon Metamfetamin Kullanıcısı (Bağımsız örneklem t-testi)

p3: Kronik Metamfetamin Kullanıcısı ve Erken Remisyon Metamfetamin Kullanıcısı (İlişkili örneklem t-testi)

HDL: Yüksek yoğunluklu Lipoprotein, TG: Trigliserit, TC: Total Kolesterol, LDL: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein

Katılımcıların kan lipid değerlerine bakıldığında kontrol grubunda ortalama HDL düzeyi $43,48\pm8,80$ mg/dL, kronik metamfetamin kullanıcısı grubunda $42,19\pm8,47$ mg/dL ve erken remisyon metamfetamin kullanıcısı grubunda $44,22\pm9,10$ mg/dL olarak bulunmuştur. HDL düzeyleri açısından 3 grubun ikili karşılaştırmalarında gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmamıştır. (Kontrol ve Kronik Metamfetamin Kullanıcısı: $p=0,584$, $t=0,55$; Kontrol ve Erken Remisyon Metamfetamin Kullanıcısı: $p=0,762$, $t=0,30$; Kronik Metamfetamin Kullanıcısı ve Erken Remisyon Metamfetamin Kullanıcısı: $p=0,283$, $t=1,09$). Kontrol grubunda ortalama LDL düzeyi $95,70\pm27,31$ mg/dL, kronik metamfetamin kullanıcısı grubunda $115,56\pm36,03$ mg/dL ve erken remisyon metamfetamin kullanıcısı $97,00\pm38,65$ mg/dL olarak tespit edilmiştir. Kronik metamfetamin kullanıcılarından LDL düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı

düzeyde yüksek bulunmuştur. ($115,56 \pm 36,03$ ve $95,70 \pm 27,31$; $p= 0,027$, $t=2,28$) (Tablo 3).

Erken remisyon metamfetamin kullanıcısı grubundaki katılımcıların LDL düzeyleri kronik metamfetamin kullanan katılımcılardan anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. ($97,00 \pm 38,65$ ve $115,56 \pm 36,03$; $p=0,007$, $t=2,91$) Erken remisyon grubu ve kontrol grubunun LDL düzeyleri açısından ikili karşılaştırmalarında gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmamıştır. ($95,70 \pm 27,31$ ve $97,00 \pm 38,65$; $p=0,887$, $t=0,14$) (Tablo 3)

Araştırmaya katılanlar arasında yapılan kan lipid değerleri incelemelerinde kontrol grubunda ortalama TG düzeyi $163,85 \pm 59,68$ mg/dL kronik metamfetamin kullanıcısı grubunda TG düzeyi $167,22 \pm 66,42$ mg/dL ve erken remisyon metamfetamin kullanıcısı grubunda TG düzeyi $144,11 \pm 68,45$ mg/dL olarak ölçülmüştür. TG düzeyleri açısından tüm grupların ikili karşılaştırmalarında gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmamıştır. (Kontrol ve Kronik metamfetamin kullanıcısı: $p= 0,845$, $t=0,19$; Kontrol ve Erken remisyon metamfetamin kullanıcısı $p= 0,264$, $t=0,58$; Kronik metamfetamin kullanıcısı ve Erken remisyon metamfetamin kullanıcısı: $p= 0,101$, $t=1,70$). (Tablo 3)

Katılımcılar arasındaki kan lipid değerlendirmelerinde kontrol grubunda ortalama TC düzeyi $171,67 \pm 27,93$ mg/dL, kronik metamfetamin kullanıcısı grubunda $192,48 \pm 36,87$ mg/dL ve erken remisyon metamfetamin kullanıcısı grubunda $170,74 \pm 39,29$ mg/dL olarak bulunmuştur. Kronik metamfetamin kullanıcılarında TC düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($192,48 \pm 36,87$ ve $171,67 \pm 27,93$; $p=0,023$, $t=2,33$). (Tablo 3)

Erken remisyon grubundaki ve kronik metamfetamin kullanan katılımcıların TC düzeyleri karşılaştırıldığında erken remisyon grubundaki katılımcıların TC düzeyleri kronik metamfetamin kullanıcısı katılımcılardan anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır. ($170,74 \pm 39,29$ ve $192,48 \pm 36,87$; $p= 0,002$, $t=3,53$). TC düzeyleri açısından erken remisyon metamfetamin kullanıcısı grubu ve kontrol grubunun ikili karşılaştırmalarında gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark görülmemiştir. ($170,74 \pm 39,29$ ve $171,67 \pm 27,93$; $p= 0,921$, $t=0,10$) (Tablo 3).

Tablo 4. Kronik kullanıcı, erken remisyon ve kontrol gruplarında kan lipid oranlarının karşılaştırılması

	Kontrol (n:27)	Kronik Metamfetamin Kullanıcısı (n:27)	Erken Remisyon Metamfetamin Kullanıcısı (n:27)	p_1, t	p_2, t	p_3, t
Aterojenik indeks (AIP)	0,55±0,21	0,57±0,21	0,47±0,24	0,715, 0,36	0,242, 1,18	0,040, 2,16
Castelli indeks I	4,12±1,15	4,71±1,19	3,96±0,96	0,067, 1,86	0,604, 0,52	0,006, 2,98
Castelli indeks II	2,33±0,92	2,85±1,05	2,24±0,83	0,061, 1,91	0,729, 0,34	0,009, 2,81

p1: Kontrol ve Kronik Metamfetamin Kullanıcısı (Bağımsız örneklem t-testi)

p2: Kontrol ve Erken Remisyon Metamfetamin Kullanıcısı (Bağımsız örneklem t-testi)

p3: Kronik Metamfetamin Kullanıcısı ve Erken Remisyon Metamfetamin Kullanıcısı (İlişkili örneklem t-testi)

Çalışmadaki katılımcıların kan lipid oranlarına bakıldığında kontrol grubunda ortalama AIP değeri 0,55±0,21, kronik metamfetamin kullanıcısı grubunda ortalama AIP değeri 0,57±0,21 ve erken remisyon metamfetamin kullanıcısı grubunda ortalama AIP değeri 0,47±0,24 olarak bulunmuştur. AIP oranlarına yönelik değerlendirmede kronik metamfetamin kullanıcısı grubu ortalama AIP oranı erken remisyon grubu ortalama AIP oranına göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. (0,57±0,21 ve 0,47±0,24; $p=0,040$, $t=2,16$). AIP değerleri açısından kontrol grubuyla kronik metamfetamin kullanıcısı grubu arasında ve kontrol grubu ile erken remisyon metamfetamin kullanıcısı grubu arasında yapılan ikili karşılaştırmalarda gruplar arasında istatistiksel yönden anlamlı bir fark bulunmamıştır (Kontrol ve Kronik metamfetamin kullanıcısı: $p=0,715$, $t=0,36$; Kontrol ve Erken remisyon metamfetamin kullanıcısı $p=0,242$, $t=1,18$). (Tablo 4)

Katılımcılar arasındaki Castelli I indeksi değerleri incelendiğinde kontrol grubu için ortalama Castelli I oranı 4,12±1,15, kronik metamfetamin kullanıcısı grubu için ortalama Castelli I oranı 4,71±1,19 ve erken remisyon metamfetamin kullanıcısı grubu için ortalama Castelli I oranı 3,96±0,96 olarak bulunmuştur. Castelli I indeksi değerleri açısından kronik metamfetamin kullanıcısı grubu ortalama Castelli I oranı erken remisyon grubu ortalama Castelli I oranına göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. (4,71±1,19 ve 3,96±0,96; $p=0,06$, $t=2,98$). Castelli I oranı açısından kontrol grubuyla kronik metamfetamin kullanıcısı grubu arasında anlamlı bir fark

bulunmamıştır ($p=0,067$, $t=1,86$). Kontrol grubu ile kronik metamfetamin kullanıcısı ve erken remisyon metamfetamin kullanıcısı grubu arasında yapılan ikili karşılaştırmalarda Castelli I oranı için istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmamıştır. (Kontrol ve Kronik metamfetamin kullanıcısı: $p=0,067$, $t=1,86$; Kontrol ve Erken remisyon metamfetamin kullanıcısı: $p=0,604$, $t=0,52$) (Tablo 4).

Çalışmamızdaki tüm katılımcılar için Castelli II oranları değerlendirildiğinde kontrol grubunda ortalama Castelli II oranı $2,33\pm0,92$, kronik metamfetamin kullanıcısı grubunda ortalama Castelli II oranı $2,85\pm1,05$ ve erken remisyon grubunda ortalama Castelli II oranı $2,24\pm0,83$ olarak bulunmuştur. Yapılan ikili karşılaştırmalarda kronik metamfetamin kullanıcısı grubuyla kontrol grubu arasında ve erken remisyon grubuyla kontrol grubu arasında ortalama Castelli II oranları için istatistiksel açıdan anlamlı bir fark görülmemiştir. (Kontrol ve Kronik metamfetamin kullanıcısı: $p=0,061$, $t=1,91$; Kontrol ve Erken remisyon metamfetamin kullanıcısı: $p=0,729$, $t=0,34$). Castelli II oranlarına yönelik incelemede kronik metamfetamin kullanıcısı grubu ortalama Castelli II oranı erken remisyon grubu ortalama Castelli II oranına göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. ($2,85\pm1,05$ ve $2,24\pm0,83$; $p=0,009$, $t=2,81$). (Tablo 4).

Tablo 5. Kronik kullanım grubu, erken remisyon grubu ve kontrol gruplarında oksidatif stres belirteçlerinin karşılaştırılması

	Kontrol (n:27)	Kronik Metamfetamin Kullanıcısı (n:27)	Erken Remisyon Metamfetamin Kullanıcısı (n:27)	$p1, t$	$p2, t$	$p3, t$
MDA	$53,21\pm52,07$	$82,95\pm50,58$	$58,34\pm44,77$	$p=0,038$, $t=2,12$	$p=0,700$, $t=0,38$	$p=0,042$, $t=2,13$
OXLDL	$216,28\pm275,44$	$324,39\pm337,14$	$203,35\pm189,08$	$p=0,010$, $Z=2,56$	$p=0,229$, $Z=1,20$	$p=0,032$, $Z=2,13$
MPO	$15,27\pm13,94$	$22,50\pm14,48$	$15,89\pm11,83$	$p=0,067$, $t=1,86$	$p=0,860$, $t=0,17$	$p=0,063$, $t=1,94$
CAT	$698,75\pm556,10$	$408,17\pm433,83$	$477,53\pm444,20$	$p=0,001$, $Z=3,41$	$p=0,018$, $Z=2,36$	$p=0,486$, $Z=0,69$

P1: Kontrol ve Kronik Metamfetamin Kullanıcısı (Bağımsız örneklem t-testi ve Mann-Whitney Testi)

P2: Kontrol ve Erken Remisyon Metamfetamin Kullanıcısı (Bağımsız örneklem t-testi ve Mann-Whitney Testi)

P3: Kronik Metamfetamin Kullanıcısı ve Erken Remisyon Metamfetamin Kullanıcısı (İlişkili örneklem t-testi ve Wilcoxon Testi)

MDA: Malondialdehid, MPO: Miyeloperoksidaz, OXLDL: Okside düşük yoğunluklu lipoprotein, CAT: Katalaz,

Katılımcılar arasında yapılan MDA oksidatif stres belirteci ölçümünün değerlendirmesinde kontrol grubunda ortalama MDA düzeyi $53,21 \pm 52,07$ nmol/mL, kronik metamfetamin kullanıcısı grubunda ortalama MDA düzeyi $82,91 \pm 50,58$ nmol/mL ve erken remisyon grubunda ortalama MDA düzeyi $58,34 \pm 44,77$ nmol/mL olarak bulunmuştur. Kronik metamfetamin kullanıcısı grubunun ortalama MDA düzeyi sağlıklı kontrol grubundan anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. ($82,91 \pm 50,58$ ve $53,21 \pm 52,07$; $p=0,038$, $t=2,12$). Kronik metamfetamin kullanıcısı grubunun ortalama MDA düzeyi erken remisyon grubundan anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır. ($82,91 \pm 50,58$ ve $58,34 \pm 44,77$; $p=0,038$, $t=2,12$). Erken remisyon grubu ile sağlıklı kontrol grubu arasında yapılan ikili karşılaştırmalarda istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmamıştır. ($p=0,700$, $t=0,38$) (Tablo 5)

Çalışmaya katılanlar içinde OxLDL düzeyleri incelendiğinde kontrol grubunda ortalama OxLDL düzeyi $216,28 \pm 275,44$ ng/mL, kronik metamfetamin kullanıcısı grubunda ortalama OxLDL düzeyi $324,39 \pm 337,14$ ng/mL ve erken remisyon grubunda ortalama OxLDL düzeyi $203,35 \pm 189,08$ ng/mL olarak bulunmuştur. Sağlıklı kontrol grubu ortalama OxLDL düzeyi kronik metamfetamin kullanıcısı grubundan anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır. ($216,28 \pm 275,44$ ve $324,39 \pm 337,14$; $p=0,010$, $Z=2,56$). Erken remisyon grubu ile kronik metamfetamin kullanıcısı grubu arasında yapılan ikili karşılaştırmalarda istatistiksel açıdan anlamlı bir fark görülmemiştir. ($p=0,029$, $Z=1,20$). Kronik metamfetamin kullanıcısı grubu ortalama OxLDL düzeyi erken remisyon grubundan anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. ($324,39 \pm 337,14$ ve $203,35 \pm 189,08$; $p=0,032$, $Z=2,13$). (Tablo 5)

Katılımcıların oksidatif stres belirteçlerinden biri olan MPO değerlerine bakıldığında kontrol grubunda ortalama MPO düzeyi $15,27 \pm 13,94$ ng/mL, kronik metamfetamin kullanıcısı grubunda MPO düzeyi $22,50 \pm 14,48$ ng/mL ve erken remisyon grubunda MPO düzeyi $15,89 \pm 11,83$ ng/mL olarak bulunmuştur. MPO düzeyleri açısından 3 grubun ikili karşılaştırmalarında gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmamıştır (Kontrol vs Kronik metamfetamin kullanıcısı: $p=0,067$, $t=1,86$; Kontrol ve Erken remisyon metamfetamin kullanıcısı: $p=0,860$, $t=0,17$; Kronik metamfetamin kullanıcısı ve Erken remisyon metamfetamin kullanıcısı: $p=0,063$, $t=1,94$). (Tablo 5)

Çalışmamızdaki katılımcıların serum CAT düzeyi değerlendirmesinde kontrol grubunda ortalama CAT düzeyi $698,75 \pm 556,10$ U/mL, kronik metamfetamin kullanıcısı grubunda CAT düzeyi $408,17 \pm 433,83$ U/mL ve erken remisyon grubunda CAT düzeyi $477,53 \pm 444,20$ U/mL olarak bulunmuştur. Sağlıklı kontrol grubu serum CAT değerleri kronik metamfetamin kullanıcısı grubu serum CAT değerlerinden anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. ($698,75 \pm 556,10$ ve $408,17 \pm 433,83$; $p=0,001$, $Z=3,41$). Erken remisyon grubu serum CAT düzeyleri sağlıklı kontrol grubu serum CAT düzeylerinden anlamlı derecede düşük bulunmuştur. ($477,53 \pm 444,20$ ve $408,17 \pm 433,83$; $p=0,018$, $Z=2,36$). Kronik metamfetamin kullanıcısı grubu ile erken remisyon grubu arasında serum CAT düzeyleri açısından yapılan karşılaştırmada istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,486$, $Z=0,69$). (Tablo 5)

Tablo 6. Kronik Metamfetamin Kullanıcı Grubunda Korelasyon Tablosu

	Yaş	Mmiktari	HDL	LDL	TG	TC	AIP	Castelli I	Castelli II	MDA	OXLDL	MPO	CAT
Yaş	1	-0,206	0,521**	0,324	0,12	0,488**	-0,138	-0,089	-0,057	-0,294	-0,315	-0,326	0,276
Mmiktari	-0,206	1	-0,305	-0,015	0,022	-0,075	0,151	0,201	0,169	0,737**	0,683**	0,658**	-0,132
HDL	0,521**	-0,305	1	0,046	-0,237	0,227	-0,620**	-0,668**	-0,545**	-0,114	-0,013	-0,129	0,353
LDL	0,324	-0,015	0,046	1	-0,254	0,895**	-0,148	0,621**	0,782**	0,027	0,044	-0,02	0,094
TG	0,12	0,022	-0,237	-0,254	1	0,092	0,872**	0,245	-0,079	-0,049	-0,052	-0,006	-0,147
TC	0,488**	-0,075	0,227	0,895**	0,092	1	0,038	0,538**	0,591**	-0,003	0,055	-0,036	0,081
AIP	-0,138	0,151	-0,620**	-0,148	0,872**	0,038	1	0,550**	0,25	-0,026	-0,052	0,015	-0,179
Castelli I	-0,089	0,201	-0,668**	0,621**	0,245	0,538**	0,550**	1	0,940**	0,067	0,069	0,041	-0,105
Castelli II	-0,057	0,169	-0,545**	0,782**	-0,079	0,591**	0,25	0,940**	1	0,075	0,046	0,032	-0,059
MDA	-0,294	0,737**	-0,114	0,027	-0,049	-0,003	-0,026	0,067	0,075	1	0,856**	0,970**	-0,113
OXLDL	-0,315	0,683**	-0,013	0,044	-0,052	0,055	-0,052	0,069	0,046	0,856**	1	0,845**	-0,11
MPO	-0,326	0,658**	-0,129	-0,02	-0,006	-0,036	0,015	0,041	0,032	0,970**	0,845**	1	-0,032
CAT	0,276	-0,132	0,353	0,094	-0,147	0,081	-0,179	-0,105	-0,059	-0,113	-0,11	-0,032	1

MDA: Malondialdehid, MPO: Miyeloperoksidaz, OxLDL: Okside düşük yoğunluklu lipoprotein, CAT:Katalaz, AIP: Aterojenik Plazma Endeksi, HDL: Yüksek yoğunluklu Lipoprotein, TG: Trigliserit, TC: Total Kolesterol, LDL: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein Mmiktari: Haftalık Ortalama Madde Kullanım Miktarı, *, $p=0,05$, **, $p=0,01$

Kronik metamfetamin kullanım grubunda yaş ile HDL arasında pozitif ve anlamlı bir ilişki bulunmuştur. ($r= 0,521$, $p< 0,01$). Ayrıca yaş ve TC düzeyleri arasında da pozitif ve anlamlı bir korelasyon görülmektedir. ($r= 0,488$, $p< 0,01$). Diğer değişkenlerle yaş arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. (Tablo 6)

Kronik kullanıcı grubunda HDL, LDL, TC ve TG değerleri kullanılarak hesaplanan değerler dışlandığında HDL; LDL, TC ve TG ile diğer değişkenler arasında anlamlı bir ilişki görülmemiştir. Çalışmamıza katılan metamfetamin kronik kullanıcılarında haftalık madde kullanım miktarı ile MDA, OxLDL ve MPO düzeyleri arasında pozitif anlamlı bir korelasyon görülmektedir. (Sırasıyla $r = 0,737$, $r = 0,683$ ve $r = 0,658$, her biri için $p < 0,01$). (Tablo 6)

AIP ile Castelli indeks I arasında pozitif ve anlamlı bir korelasyon görülmektedir. ($r = 0,550$, $p < 0,01$). Ayrıca Castelli indeks I ve II arasında pozitif ve anlamlı bir ilişki saptanmıştır. ($r = 0,940$, $p < 0,01$). AIP, Castelli indeks I ve II ile diğer değişkenler arasında bir bağlantı görülmemiştir. (Tablo 6)

Kronik metamfetamin kullanıcılarında oksidatif stres belirteçleri değerlendirildiğinde MDA ile OxLDL ve MPO arasında pozitif korelasyonlar vardır (sırasıyla $r = 0,856$ ve $r = 0,970$ ikisi için $p < 0,01$). OxLDL ile MPO arasında pozitif korelasyonlar vardır ($r = 0,845$, $p < 0,01$). MDA, OxLDL, MPO ve CAT ile diğer değişkenler arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. (Tablo 6)

Tablo 7. Erken Remisyon Grubunda Korelasyon Tablosu

Korelasyon	Yaş	Mmiktarı	HDL	LDL	TG	TC	AIP	Castelli I	Castelli II	MDA	OxLDL	MPO	CAT
Yaş	1	-0,206	0,362	0,669**	-0,305	0,633**	-0,364	0,241	0,460*	0,034	-0,017	0,105	0,02
Mmiktarı	-0,206	1	-0,374	-0,124	0,103	-0,18	0,293	0,288	0,216	0,438*	0,059	0,421*	-0,031
HDL	0,362	-0,374	1	0,237	-0,385*	0,327	-0,660**	-0,568**	-0,33	-0,171	0,003	-0,131	-0,029
LDL	0,669**	-0,124	0,237	1	-0,282	0,941**	-0,291	0,579**	0,810**	0,295	0,257	0,357	0,316
TG	-0,305	0,103	-0,385*	-0,282	1	-0,017	0,916**	0,354	-0,079	-0,178	-0,083	-0,209	-0,155
TC	0,633**	-0,18	0,327	0,941**	-0,017	1	-0,12	0,566**	0,694**	0,201	0,107	0,265	0,09
AIP	-0,364	0,293	-0,660**	-0,291	0,916**	-0,12	1	0,501**	0,091	-0,021	-0,051	-0,071	-0,1
Castelli I	0,241	0,288	-0,568**	0,579**	0,354	0,566**	0,501**	1	0,894**	0,323	0,181	0,339	0,179
Castelli II	0,460*	0,216	-0,33	0,810**	-0,079	0,694**	0,091	0,894**	1	0,386*	0,306	0,419*	0,321
MDA	0,034	0,438*	-0,171	0,295	-0,178	0,201	-0,021	0,323	0,386*	1	0,728**	0,965**	0,800**
OxLDL	-0,017	0,059	0,003	0,257	-0,083	0,107	-0,051	0,181	0,306	0,728**	1	0,936**	0,927**
MPO	0,105	0,421*	-0,131	0,357	-0,209	0,265	-0,071	0,339	0,419*	0,965**	0,891**	1	0,971**
CAT	0,02	-0,031	-0,029	0,316	-0,155	0,09	-0,1	0,179	0,321	0,800**	0,927**	0,971**	1

MDA: Malondialdehid, MPO: Miyeloperoksidaz, OxLDL: Okside düşük yoğunluklu lipoprotein, CAT:Katalaz, AIP: Aterojenik Plazma Endeksi, HDL: Yüksek yoğunluklu Lipoprotein, TG: Trigliserit, TC: Total Kolesterol, LDL: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein, Mmiktar: Haftalık Ortalama Madde Kullanım Miktarı, *, $p=0,05$, **, $p=0,01$

Erken remisyon grubunda yaş ile LDLc, TC, Castelli II değerleri arasında pozitif ve anlamlı bir ilişki bulunmuştur. (Sırasıyla $r = 0,669$ $p < 0,01$; $r = 0,633$ $p < 0,01$; $r = 0,460$, $p < 0,05$). Diğer değişkenlerle yaş arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (Tablo 7).

Çalışmamıza katılan erken remisyon grubu hastalarında haftalık madde kullanım miktarı ile MDA ve MPO düzeyleri arasında pozitif anlamlı bir korelasyon görülmektedir. (Sırasıyla $r = 0,438$ ve $r = 0,421$, her biri için $p < 0,05$). (Tablo 7)

Çalışmadaki erken remisyon grubu katılımcılarında HDL ile TG arasında negatif ve anlamlı bir korelasyon görülmüştür ($r = -0,385$, $p < 0,05$). HDL, LDL, TG ve TC değerleri ile diğer değişkenler arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. (Tablo 7)

AIP ile Castelli indeks I arasında pozitif ve anlamlı bir korelasyon görülmektedir. ($r = 0,501$, $p < 0,01$). Castelli indeks I ve II arasında pozitif ve anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($r = 0,894$, $p < 0,01$).

Ayrıca erken remisyon grubunda Castelli indeks II ile MDA ve MPO arasında pozitif ve anlamlı korelasyon bulunmuştur. (Castelli indeks II ile MDA: $r = 0,386$ $p < 0,05$; Castelli indeks II ile MPO: $r = 0,419$ $p < 0,05$). (Tablo 7)

Oksidatif stres belirteçleri değerlendirildiğinde MDA ile OxLDL, MPO ve CAT arasında pozitif korelasyonlar olduğu saptanmıştır (sırasıyla $r = 0,728$, $r = 0,965$ ve $r = 0,800$, her biri için $p < 0,01$). OxLDL ile MPO ve CAT arasında güçlü pozitif korelasyonlar vardır (sırasıyla $r = 0,891$, $r = 0,927$ ve her biri için $p < 0,01$). MPO ile CAT arasında çok güçlü pozitif ilişki bulunmuştur ($r = 0,971$, $p < 0,01$). MDA, OxLDL, MPO ve CAT ile diğer değişkenler arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. (Tablo 7)

Tablo 8. Kronik metamfetamin kullanıcısı grubunda MDA düzeylerini yordayan değişkenlerin değerlendirilmesi: Lineer Regresyon Analizi Sonuçları

	B	St. Hata	β	t	P
Yaş	-0,008	0,008	-0,185	-1,098	0,285
Madde Kullanım Süresi (ay)	0,001	0,003	0,066	0,388	0,702
Madde Kullanım Miktarı (gr/hafta)	0,067	0,019	0,616	3,534	0,002
AIP	-0,261	0,264	-0,196	-0,988	0,335
Castelli I	-0,011	0,048	-0,045	-0,224	0,825

$R = 0,662$ $R^2 = 0,438$ $R^2_{adj} = 0,304$, $F(5,21) = 3,272$, $p < 0,05$

Bağımlı Değişken: LogMDA değerleri

Hastaların MDA düzeylerinin, yaş, madde kullanım süresi, madde kullanım miktarı, AIP ve Castelli indeks I tarafından ne ölçüde yordandığını incelemek amacıyla hastaların LogMDA değerleri bağımlı değişken olarak; diğer klinik veriler bağımsız değişken olarak belirlenmiş ve standart çoklu regresyon analizi uygulanmıştır. Analize başlamadan önce katılımcılar için MDA seviyeleri verilerinin logaritmik dönüşümü uygulanarak normal dağılıma yaklaşması sağlandı. Tüm bağımsız değişkenlerin birlikte eşitliğe dahil edildiği basit doğrusal regresyon modelinin; LogMDA düzeylerini anlamlı düzeyde yordadığı belirlendi. ($F(5,21) = 3,272$, $p < 0,05$). Modelde, LogMDA değerlerindeki varyansın %30,4'ü açıklanmaktadır. ($R^2 = 0,304$) Standardize edilmiş regresyon katsayıları bakıldığında bağımsız değişkenlerden madde kullanım miktarının pozitif yönde LogMDA düzeylerini anlamlı düzeyde yordadığı saptandı. ($\beta = 0,616$, $p < 0,05$) (Tablo 8).

Çalışmamızda metamfetamin kullanım bozukluğu tanılı hastalarda kronik kullanım dönemi ile erken remisyon dönemi arasında MDA düzeylerindeki değişiklikler Genelleştirilmiş Tahmin Denklemleri ile değerlendirilmiştir.

Metamfetamin kullanım bozukluğu hastalarının kronik kullanıcı ve erken remisyon dönemi arasında MDA düzeylerindeki değişimin, yaş, madde kullanım miktarı, AIP ve Castelli I indeks tarafından ne ölçüde yordandığını araştırmak amacıyla hastaların MDA düzeyleri bağımlı değişken olarak; diğer klinik veriler bağımsız değişken olarak belirlenmiş ve Genelleştirilmiş Tahmin Denklemleri analizi

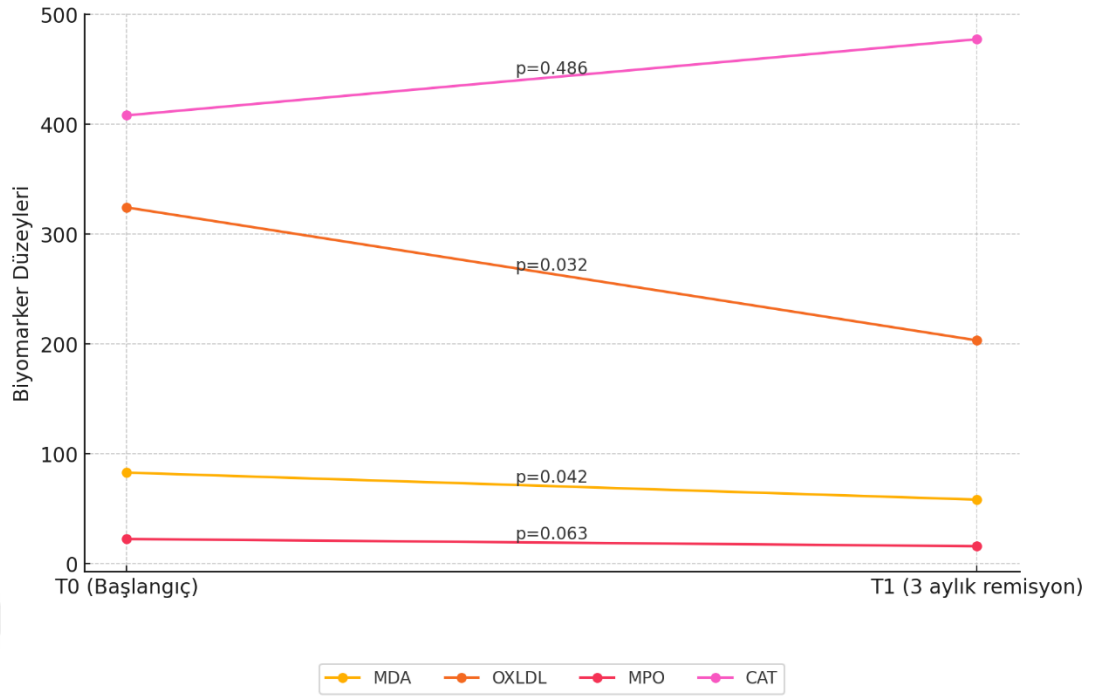
uygulanmıştır. Analiz modelinde yaş, AIP ve Castelli İndeks I ile MDA düzeyleri arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Haftalık madde kullanım miktarındaki artışın MDA düzeylerinde de anlamlı artışa neden olduğu görülmüştür (Wald Chi-Square = 53,06, $p < 0,001$). Kronik kullanımdan sonra erken remisyon dönemine doğru zaman geçtikçe MDA değerlerinde istatistiksel anlamlı bir düşüş olduğu bulunmuştur (Wald Chi-Square = 5,11, $p < 0,05$). Çalışmamıza katılan metamfetamin kullanım bozukluğu hastalarındaki haftalık ortalama madde kullanım miktarının MDA seviyeleri için pozitif yönde ve erken remisyon için geçen zamanın ise MDA seviyeleri için negatif yönde yordayıcı olduğu saptanmıştır. (Tablo 9) (Şekil 1) (Şekil 2)

Tablo 9. Kronik kullanıcı ve erken remisyon dönemi arasında MDA düzeylerindeki değişimi yordayan değişkenlerin incelenmesi: Genelleştirilmiş Tahmin Denklemleri analizi

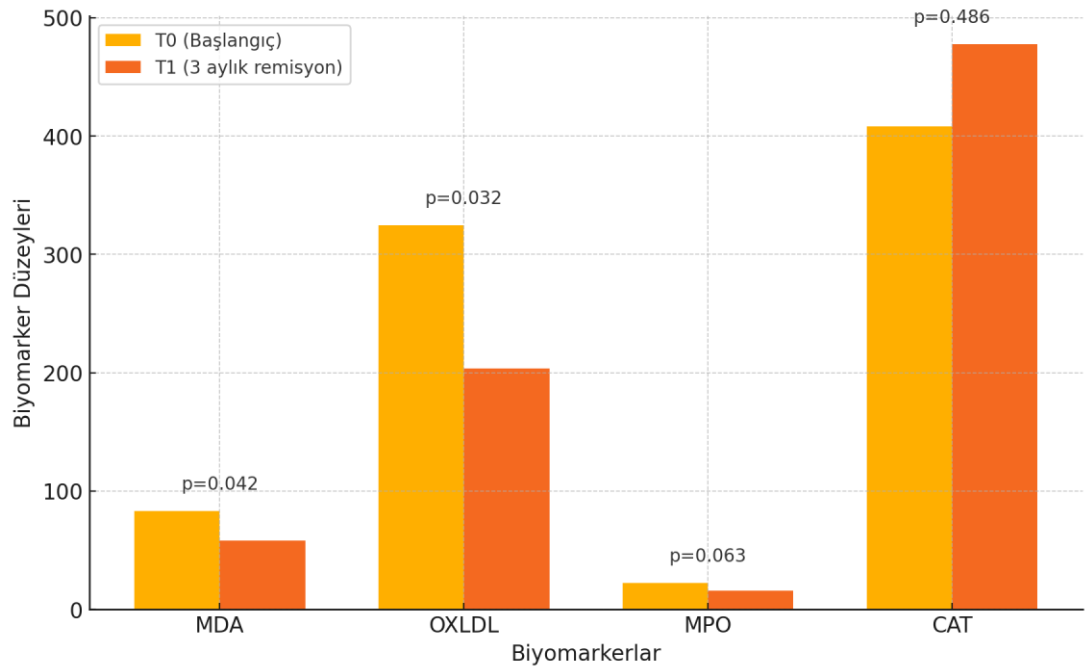
Değişken	B	Standart Hata	95% Güven Aralığı		Wald Chi-Square	p
			Alt Sınır	Üst Sınır		
Zaman	-24,157	10,6856	-45,100	-3,213	5,111	0,024
Madde Miktarı (gr/hafta)	10,801	1,4828	7,895	13,707	53,060	0,000
Yaş	-0,741	0,8495	-2,406	0,924	0,761	0,383
AIP	-57,048	30,3301	-116,494	2,398	3,538	0,060
Castelli I	7,941	6,4298	-4,661	20,543	1,525	0,217

Bağımlı Değişken: MDA

MDA: Malondialdehid, AIP: Aterojenik Plazma Endeksi



Şekil 1. Zamanla Oksidatif Stres Belirteç Düzeyleri Değişimi



Şekil 2. 3 Aylık Erken Remisyon Sonrasında Oksidatif Stres Belirteç Düzeyleri Karşılaştırılması

5. TARTIŞMA

Çalışmamıza kronik metamfetamin kullanıcısı ve erken remisyon grubu oluşturacak şekilde 27 metamfetamin kullanım bozukluğu hastası ve kontrol grubu olarak 27 sağlıklı birey dahil edildi. Katılımcılar arasında malondialdehid (MDA), miyeloperoksidaz (MPO), okside düşük yoğunluklu lipoprotein (OxLDL) ve katalaz (CAT) oksidatif stres belirteçleri düzeyleri ve aterosklerotik indeks (AIP) ve Castelli Index I-II gibi kan lipid oranları incelenmiş ve mevcut değerlerin yaş, haftalık madde kullanım miktarı, madde kullanım süresi ile ilişkileri araştırılmıştır.

Çalışmamıza alınan metamfetamin kullanım bozukluğu tanılı hasta grubunun yaş ortalaması $32,89 \pm 6,38$ olarak bulunmuştur. Literatüre baktığımızda Amerika merkezli 378 hastanın incelendiği bir çalışmada metamfetamin bağımlısı hasta grubu ortalama yaşı $33,93 \pm 7,08$ olarak raporlanmıştır. (104). Ülkemizde metamfetamin kullanımı ile ilgili 140 çalışmanın verilerinin değerlendirildiği bir araştırmada 140 çalışmanın 76'sında yaş ortalamasının 18-35 yaş arasında olduğu saptanmıştır (19). Çalışmamızdaki bu yöndeki bulgular literatürle uyumlu olarak görülmüştür.

Toplumsal ve kültürel süreçlerin uyuşturucu madde kullanımında erkekleri daha riskli bir konuma koyduğu söylenebilmektedir. Ergenlik ve erken erişkinlik dönemlerinde arkadaş ortamında madde kullanımına yönelik sosyal baskı ve uyuşturucu maddeye daha erişebilir durumda olmak erkeklerde madde kullanımı yaygınlığını arttırabilmektedir (105). Mevcut araştırmalar hem dünyada hem de ülkemizde neredeyse tüm uyuşturucu madde türlerinde erkek kullanıcı oranlarının kadınlardan daha yüksek olduğunu göstermektedir (106). Türkiye Uyuşturucu ve Uyuşturucu Bağımlılığı İzleme Merkezi'nin 2021 yılına ait analizinde Türkiye'de metamfetamin kullanımı %92,9 gibi yüksek bir oranla erkeklerde daha yaygın olarak saptanmıştır (107). Çalışmamızın yapıldığı süreçte de poliklinik başvurusunda bulunan hastalar içinde, araştırmaya alınma kriterlerine uygun kadın hasta bulunmadığından, örneklem grubu erkek katılımcılardan oluşmaktadır. Metamfetamin kullanımının erkekler arasındaki yaygınlığının baskın olarak fazla olması ve kadınlar arasında tedaviye başvurma oranlarının daha az olması gibi nedenlerin bu duruma neden olabileceği düşünülmektedir. Bu öğeler birlikte değerlendirildiğinde çalışmamız literatür ile uyumlu görülmektedir.

Çalışmamızda metamfetamin kullanım bozukluğu hastalarında ilk madde kullanım yaşı ortalama $24,3 \pm 4,39$ olarak bulunmuştur. Literatüre baktığımızda metamfetaminin kullanıma başlangıç yaşı diğer maddelere kıyasla daha geç olduğu ve ortalama ilk madde kullanım yaşının 22-24 yaşlarda olduğu bulunmuştur (107). Araştırmamızdaki bulgular literatürdeki bilgileri destekler niteliktedir.

Araştırmamıza dahil olan metamfetamin kullanım bozukluğu hastalarının madde kullanım süreleri bakıldığında ortalama madde kullanım süresi $26,6 \pm 16,8$ ay olarak bulunmuştur. İran’da yapılan 60 metamfetamin bağımlısının düşük ve yüksek düzeyde kullanıcı şeklinde gruplandırılarak değerlendirildiği bir çalışmada ortalama kullanım süresi; yüksek düzey metamfetamin kullanımı olan hastalarda 34 ± 17 ay, düşük düzey metamfetamin kullanımı olan hastalarda $15 \pm 14,5$ ay olarak saptanmıştır (100). Bu yönde çalışmamız literatür ile uyumlu bulunmuştur.

İş ve çalışma durumunun uyuşturucu madde bağımlılığı etiolojinde önemli bir yeri olduğu bilinmektedir. Çalışmamızda metamfetamin kullanım bozukluğu hasta grubunda çalışmayan bireylerin oranı %59,3 olarak görülmüştür. Literatüre baktığımızda çalışmıyor olma hali madde kullanım bozukluğu açısından önemli bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Amerika’da 2002 ve 2010 yılları arasında 405000 katılımcı ile yapılan bir çalışmada işsizlik durumu ile alkol ve uyuşturucu madde kullanımı arasında güçlü ilişki saptanmıştır (108). Ege Üniversitesi’nde geçmişe yönelik 10 yılın verilerini inceleyen bir çalışmada bağımlılık tedavi merkezi başvurularının %38 gibi büyük bir oranının işsiz hastalardan oluştuğu görülmüştür (109). Madde kullanım bozukluklarında sosyoekonomik sıkıntıların önemli bir rolü olduğu bilinmektedir. Ayrıca madde bağımlılarında madde temini için oluşan maddi kayıplar ve madde kullanıcılarındaki işlevsellik kayıpları da ekonomik sıkıntılar oluşturabilmektedir (110). Metamfetamin kullanım bozukluğu ve işsizlik ilişkisi açısından araştırmamız literatür ile uyumlu bulunmuştur.

Çalışmamızda metamfetamin kullanım bozukluğu olan katılımcılarının %44’ünün ilkokul, %33’ünün ortaokul ve %22’sinin lise mezunu olduğu saptanmıştır. Literatürde düşük eğitim düzeyine sahip olan bireylerde uyuşturucu madde kötüye kullanım riskinin daha yüksek olduğu görülmektedir. Ege Üniversitesi’nde madde kullanım bozukluğu polikliniğine başvuran hastaların 1 yıl süreyle geriye dönük verileri incelendiğinde başvurularında %89 gibi yüksek bir oranının ilkokul mezunu

olduğu görülmüştür (111). 10 yıllık geriye dönük hasta bilgileri incelenerek yapılan başka bir araştırmada madde kullanım bozukluğu hastalarında ilköğretim mezunlarının tüm katılımcıların %44'ünü oluşturduğu görülmüştür (112). Bu açıdan araştırmamız verileri literatür ile uyumlu bulunmuştur.

Çalışmamıza katılan metamfetamin kullanıcılarının medeni durumları incelendiğinde %63'ü evli ve %37'si bekar olarak bulunmuştur. Bekar ve boşanmış olan bireylerin alkol ve madde kullanım bozukluğu geliştirme risklerinin evli olan bireylere göre daha yüksek olduğu ve evliliğin madde kullanım bozuklukları açısından koruyucu etkilerinin bulunduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (113). Aile ortamının; madde kullanımı benzeri riskli davranışlardan uzak kalma motivasyonunu artırma, bireye sosyal destek imkanları oluşturma ve tedavi girişimlerini artırma gibi faktörler ile bu konuda etkili olabileceği düşünülmektedir (114). Metamfetamin kullanım bozukluğu hastalarını da içeren 2021 yılı TUBİM verilerine göre metamfetamin bağımlılarının medeni durumları değerlendirildiğinde; hastaların %33'ü evli, %54'ü bekar, %11'i boşanmış olarak saptanmıştır (107). Araştırmamız literatürdeki bekar ve boşanmış hastalarda metamfetamin kullanım bozukluğu yatkınlığının yüksek olduğu çalışmaları destekler nitelikte bulunmuştur.

Araştırmamızda HDL ve TG değerleri için gruplar arasında anlamlı bir değişiklik görülmemiş fakat LDL ve TC düzeyleri kronik metamfetamin kullanıcı grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı bir biçimde yüksek görülmüştür. Metamfetamin kullanım bozukluğu hastalarında kolesterol metabolizmasında değişimler son dönemde yoğun olarak araştırılmakta ve değişimleri açıklamak için çelişkili yaklaşımlar bulunmaktadır. 2017 yılına ait Asya merkezli bir çalışmada 938 metamfetamin bağımlısı retrospektif olarak incelenmiş, bu hastaların TC ve TG düzeylerinde sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı bir düşüş olduğu saptanmış ve bu değişimin metamfetamin kullanıcılarında görülen bilişsel kayıplara ve sindirim sistemi fonksiyon bozukluklarına bağlı oluşabilen beslenme yetersizlikleri ve malnütrisyon ile oluşabileceği belirtilmiştir (115). Zhang ve arkadaşlarının 17 metamfetamin kullanıcısı, 13 sağlıklı katılımcı ve hayvan grupları ile yaptığı araştırmada ise kan lipid düzeylerinde sağlıklı grup ile metamfetamin kullanıcıları arasında anlamlı bir farklılık görülmemiştir ve daha fazla sayıda hasta ile incelemelerin gerekli olduğu belirtilmiştir (116). Daha yakın tarihte yapılan deneklere kolesterolden zengin beslenmenin sağlandığı bir hayvan çalışmasında metamfetamin

maruziyeti olan grupta serum TG, TC ve LDL değerlerinin maruziyet olmayan gruba göre anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır (117). 60 metamfetamin kullanım bozukluğu hastasının katılımı ile yapılan bir araştırmada da metamfetamin kullanıcılarında sağlıklı kontrole göre TG ve TC düzeylerinde artışla birlikte HDL düzeylerinde düşüş belirtilmiştir (100). Literatürde metamfetamin kullanımına bağlı dislipidemiye açıklayabilecek mekanizmalar tam anlaşılmamış olmakla birlikte metamfetaminin kolesterol sentezinde görevli genlerin ekspresyonunu arttırarak sentez yolağını indüklemesinin etkili olabileceği düşünülmektedir (118). Araştırmamızda katılımcıların seçiminde kolesterol metabolizmasını etkileyebilecek diyet düzensizlikleri, beslenme yetersizliği ve malnütrisyon gibi ek rahatsızların tüm dışlanması tüm grupların seçiminde özellikle dikkate alınmış ve geçmiş çalışmalarda kısıtlılık olarak görülen karıştırıcı faktörler dışarıda tutulmaya çalışılmıştır. Literatürdeki kısıtlı veriler göz önünde bulundurulduğunda araştırmamızın metamfetamin kullanıcılarında dislipidemilerin anlaşılması yolunda değerli araştırmalardan biri olacağı düşünülmektedir.

Çalışmamızda kronik metamfetamin kullanıcı grubunda MDA ve OxLDL düzeyleri, sağlıklı kontrol ve erken remisyon gruplarından anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Literatürde madde kullanım bozuklukları ve oksidatif stres ilişkisi üzerinde sıkça durulmuştur. MDA metamfetamin kullanımı ile ilişkisi en fazla çalışılan oksidatif stres belirteçlerinden biridir. Najafi ve arkadaşlarının 42 madde kullanım bozukluğu hastası ile yaptığı çalışmada MDA düzeyleri metamfetamin kullanıcılarında sağlıklı kontrole göre yüksek bulunmuştur (119). Kronik kullanıcılar ile yapılan başka bir çalışmada beyindeki MDA düzeyleri metamfetamin kullanımı olmayanlara göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır (120). 2022 yılına ait yakın tarihli 60 metamfetamin kullanıcısının katıldığı bir çalışmada da hasta grubunda serum MDA ve OxLDL düzeylerinde sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı yükseklik bulunmuştur (1). Lipidlerin peroksidasyonu ve lipoproteinlerin oksidasyonu tepkimeleri sonrasında ürün olarak oluşan MDA ve OxLDL düzeylerindeki artışın metamfetamin kullanımına bağlı aşırı ROS üretimi sonunda artan oksidatif stres ile bağlantılı olduğu bilinmektedir (121). Çalışmamızdaki bulgular da literatür verisini destekler yöndedir.

Araştırmamızda katılımcı gruplarda MPO değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık görülmemiştir. Literatüre baktığımızda hayvan denekler

üzerinde metamfetaminin immün sistem üzerine etkilerinin incelendiği bir çalışmada metamfetamin enjeksiyonu yapılan farelerin histolojik örneklerinde kontrol gruplarına göre MPO birikimlerinde artış görülmüştür (122). Metamfetamin kullanım bozukluğu hastalarında psikotik belirtiler ile oksidatif stres ilişkisini inceleyen başka bir araştırmada psikotik semptomlar ile MPO değerlerinin de yardımı ile hesaplanan OSTOX/ANTIOX (oksidatif stres toksisitesi/antioksidan savunma) oranı artışı arasında belirgin bir ilişki saptanmıştır (1). Çalışmamızdaki örneklem grubunun küçük olduğu ve çalışmamıza psikotik belirti gösteren hastaların alınmadığı göz önünde bulundurulursa daha geniş örneklem gruplarıyla yapılacak çalışmalarda farklı sonuçların elde edilebileceği beklenebilir.

Çalışmamızda serum CAT düzeyleri değerlendirildiğinde sağlıklı kontrol grubu CAT değerleri kronik kullanıcı ve erken remisyonundaki metamfetamin kullanım bozukluğu gruplarından istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Literatürü incelediğimizde kronik metamfetamin kullanımı sonrasında oluşan devamlı katekolaminerjik etkiye bağlı artmış oksidatif stres yükünü dengeleme sürecinde görevli antioksidan savunma sisteminin önemli enzimlerinden biri olan CAT düzeylerinin değişimi ile ilgili çalışmalarda farklı yönde verilere ulaşıldığı görülmektedir. Metamfetamin maruziyeti sonrası bazı hayvan çalışmalarında CAT düzeylerinde artış saptanmış (123); bazı hayvan araştırmalarında ise CAT düzeyleri metamfetamin kullanımı sonrasında düşük saptanmıştır (83). 64 metamfetamin bağımlısının katıldığı bir çalışmada metamfetamin kullanıcılarında oksidatif strese artışla birlikte CAT düzeylerinde sağlıklı gruba göre anlamlı düzeyde yükseklik gösterilmiştir (94). 2023 yılına ait 60 metamfetamin kullanım bozukluğu hastasının alındığı ve Al-Hakeim arkadaşlarının yaptığı araştırmada CAT düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna göre metamfetamin kullanıcı grubunda anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (100). ROS'lardan biri olan hidrojen peroksidin su ve oksijen gibi zararsız moleküllere dönüşümünde görevli olan CAT hücreleri oksidatif stresten korumaktadır (124). Metamfetamin metabolizması sonrasında aşırı artmış ROS üretimi ile antioksidan enzim aktivitesi giderek baskılanabilir ve tükenebilir. Ayrıca metamfetamin kullanımı ile artmış oksidatif stres ile hücre içinde oluşan peroksinitritler gibi moleküller hücre için önemli görevi olan nükleik asitler, membran lipidleri ve CAT gibi enzimlerin fonksiyonlarında bozulmalara da yol açabilmektedir (125). Araştırmamızın bu bağlamda metamfetamin kullanımı ve CAT gibi antioksidan

enzimlerin etkileşiminin belirlenmesi açısından literatüre katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

Çalışmamızda tüm katılımcılar arasında katılımcıların yaşı ile HDL, LDL ve TC değerleri arasında pozitif ilişki saptandı. Karaciğerde LDL reseptörlerinin ekspresyonunun azalmasıyla karaciğerin kandan LDL temizleme kapasitesinin azalması (126), daha fazla kolesterol ve doymuş yağ asidi içeren diyet tercihi, fiziksel aktivite ve egzersiz kapasitesinin azalması (127) ve erkeklerde testosteron düzeylerinin azalması (128) gibi faktörler yaşla birlikte kan LDL ve TC düzeylerinin artışında önemli rol almaktadır. Çalışmamızdaki veriler de literatürdeki bu araştırma sonuçlarını destekler özellikte görülmüştür. 1976 ve 2002 yılları arasında 269 katılımcı ile kan lipidlerinin zamanla değişimi incelenen bir çalışmada yaş ile LDL ve TC arasında anlamlı pozitif bir ilişki bulunmuş fakat HDL düzeyleri ile yaş arasında bir korelasyon saptanmamıştır (129). Literatüre baktığımızda geçmişte HDL ile yaş arasında pozitif korelasyonlar saptanan çalışmalar olmasının yanında (130); özellikle genç hasta popülasyonlarında bu konudaki verilerin kısıtlı olduğu görülmüş ve çalışmamızın dar bir örneklem grubu olmasına rağmen literatüre katkı oluşturacağı düşünülmüştür.

Çalışmamızdaki katılımcılar için de AIP ile Castelli İndeks I ve II arasında istatistiksel anlamlı pozitif korelasyon bulunmuştur. AIP ateroskleroza bağlı koroner arter hastalığı (KAH) riskini tahmin etmede önemli bir parametre olarak kabul edilir ve TG'nin HDL'ye oranının logaritmik olarak dönüştürülmesi yoluyla hesaplanmaktadır. Aterojeniteyi arttıran ve azaltan lipoproteinler arasındaki dengedeki değişikliklerin fark edilmesinde klinik açıdan önemli role sahiptir ve AIP düzeylerindeki artış artmış kalp damar hastalıkları ile ilişkilendirilmiştir (131). TC'nin HDL'ye oranı ile hesaplanan Castelli İndeks I ve LDL'nin HDL'ye oranı ile hesaplanan Castelli İndeks II de ateroskleroz ile bağlantılı kalp damar hastalıkları açısından önemli bir gösterge olarak kabul edilmektedir (132). Çin'de 2936 KAH ve 2451 sağlıklı kontrol katılımcı ile yapılan vaka kontrol çalışmasında AIP ile Castelli İndeks I ve II arasında pozitif ilişki saptanmıştır (133). Çalışmamızdaki aterosklerotik kan lipid oranları incelemeleri literatür ile uyumlu sonuçlar vermiştir.

Çalışmamızda erken remisyonadaki metamfetamin kullanım bozukluğu grubunda yaş ile Castelli İndex II arasında pozitif anlamlı ilişki saptanmıştır. Castelli

İndeks II artışı; LDL gibi aterojenik lipoprotein düzeylerindeki yükselme ile HDL gibi koruyucu lipoproteinlerde düşüşü yansıtmakta ve kardiyovasküler hastalık riskinde artışı göstermektedir (134). Literatüre baktığımızda yaş arttıkça kan lipid metabolizmasında değişikliklerle birlikte TC ve LDL düzeylerinde artış sonucunda Castelli İndeks II gibi aterojenik kan lipid oranlarında yükselme olduğu bilinmektedir. (135). Araştırmamızdaki yaş ve kan lipid oranları arasındaki ilişki literatürdeki veriler ile uyumlu bulunmuştur.

Çalışmamıza katılan metamfetamin kullanım bozukluğu olan hastalarda haftalık ortalama madde kullanım miktarı ile MDA, OxLDL ve MPO oksidatif stres belirteçleri arasında istatistiksel bakımdan anlamlı pozitif korelasyon olduğu saptanmıştır. Metamfetaminin miktarı arttıkça metamfetaminin direkt toksik etkisinin, prooksidanların artmasının, antioksidanlar mekanizmaların tükenmeye gitmesinin ve metabolik yükün giderek artmasının sistemik oksidatif yükün artışında etkili olduğu düşünülmektedir. 40 metamfetamin bağımlısının bilişsel fonksiyonlarındaki gerilemenin incelendiği bir çalışmada MDA, OxLDL, OxHDL ve MPO değerleri ile hesaplanan oksidatif stres toksisitesi ile metamfetamin kullanım miktarı arasında pozitif anlamlı ilişki olduğu gösterilmiştir (121). Çalışmamızdaki bulgular literatür ile benzer yönde bulunmuştur.

Araştırmamızda tüm katılımcılar arasında HDL ile TG değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı negatif korelasyon olduğu görülmüştür. Kardiyovasküler sağlık alanında yapılan çalışmalar sonucunda lipidlerin metabolizması içerisinde TG ve HDL arasında tersine işleyen mekanizmaların olduğu literatür bilgileri arasında yer almıştır. TG düzeyleri arttıkça kan dolaşımındaki miktarları artan TG ile bağlı lipoproteinlerin, HDL metabolizması için önemli olan hepatik lipaz ve lipoprotein lipaz enzimleri aktivitesi için HDL partikülleri ile yarışması (136); insülin direncine bağlı olarak TG prekürsörü olan VLDL üretiminin artması ve HDL sentezinde bozukluklar oluşması ; hipertrigliseridemide kolesterol ester transferaz proteininin etkisi sonucunda HDL düzeylerinin azalması dislipidemilerin oluşumunda etkili olarak görülmektedir (137). 151 hastanın 14 yıllık süreçte toplam 1830 klinik muayene verilerinin değerlendirildiği bir çalışmada TG düzeylerindeki azalma ile HDL düzeylerinde yükselme olduğu bulunmuştur (138). Kan lipid düzeyleri açısından çalışmamızdaki verilerin literatür ile uyumlu şekilde olduğu tespit edilmiştir.

Çalışmamıza katılan katılımcıların tümü için kan lipid oranları ve oksidatif stres markerleri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde Castelli İndex II ile MDA, OxLDL ve MPO değerleri arasında istatistiksel anlamlı pozitif ilişki saptanmıştır. Son dönemde kan lipidleriyle hesaplanan aterojenik indeksler ve oksidatif stres belirteçleri arasındaki ilişki çeşitli sistemik hastalıkların tarama ve takip süreçleri geliştirilmesi gibi amaçlarla yoğun bir şekilde incelenmektedir. 53 sistemik skleroz hastasının alındığı kesitsel bir çalışmada aterojenik indeksler ile MDA düzeyleri arasında pozitif ilişki gösterilmiştir (139). Başka bir çalışmada da 60 metamfetamin kullanıcısında AIP, Castelli indeks I ve II ile MDA, OxLDL ve MPO'nun birlikte değerlendirmesiyle elde edilen oksidatif stres düzeyleri arasında pozitif bağlantı bulunmuştur (104). Bu yöndeki bulgularımız literatür ile benzer bulunmuştur. AIP ile oksidatif stres belirteçleri arasında bir ilişki bulunmayan çalışmamızda örneklem grubunun kısıtlı olduğu göz önünde bulundurulmuş ve daha geniş gruplarla yapılabilecek çalışmaların gerekli olduğu düşünülmüştür. Hem kalp ve damar sisteminde zararlı etkiler oluşturan oksidatif stres artışının hem de dislipidemilerin ateroskleroz patogenezindeki rolü göz önünde bulundurulduğunda aralarında önemli bağlantılar olduğu görülmektedir (140). Bu bağlantının daha detaylandırılması için bu konuda yapılacak daha geniş örneklem grubu içeren çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir. Bu faktörler göz önünde bulundurulduğunda çalışmamızın; metamfetamin kullanım bozukluğu hastalarında aterosklerotik kalp damar hastalıklarının etiyopatogenezinin açıklanması ve bu hastalıklara yönelik tedavi stratejileri geliştirilmesi açısından literatüre katkı sağladığı düşünülmektedir.

Çalışmamızda tüm katılımcılar arasında oksidatif stres belirteçlerinin aralarındaki ilişki incelendiğinde MDA ile OxLDL ve MPO arasında pozitif ilişki saptanmıştır. Ayrıca OxLDL ve MPO arasında da istatistiksel anlamlı pozitif ilişki olduğu raporlanmıştır. Lipidlerin ve lipidlere bağlı kolesterol metabolizması için önemli olan lipoprotein moleküllerinin oksidasyonu ile ortak ürün olarak oluşma miktarı arttığı düşünülen OxLDL ve MDA düzeyleri arasındaki ilişki özellikle kardiyovasküler hastalıklar ile bağlantılı birçok araştırmada incelenmiştir. Koroner arter hastalarını içeren bir çalışmada yüksek MDA ve OxLDL düzeyleri hastalığın şiddeti ile ilişkilendirilmiş ve aralarındaki pozitif korelasyondan bahsedilmiştir (141). HIV pozitif hastalarda yapılan bir araştırmada MDA ve OxLDL'ye karşı oluşan IgG seviyelerinde artış ve IgM seviyelerinde azalma saptanmış ve bu değişikliklerin MDA

ve OxLDL arasındaki pozitif ilişkiyi desteklediği bildirilmiştir (142). OxLDL oluşumunda endotel hücrelerin, makrofajların, lipooksijenaz enzimlerin ve MPO'nun ayrı yollarda etkili olduğu ROS artışının etkili olduğu düşünülmektedir (143). Özellikle mikroorganizmalarla mücadelede görevli olan MPO'nun etkili olduğu ileri derecede ROS artışı birçok çalışmada OxLDL ile bağlantılandırılmıştır (144). Bu bağlamda çalışmamız oksidatif stres göstergeleri arasındaki ilişki açısından literatür ile uyumlu görülmüştür.

Çalışmamıza aldığımız kronik metamfetamin kullanıcı grubunda CAT ile MDA, OxLDL ve MPO arasında bir ilişki saptanmamış ancak erken remisyonda olan metamfetamin kullanım bozukluğu grubunda ise CAT ile MDA, OxLDL arasında istatistiksel yönden anlamlı pozitif korelasyon bulunmuş, ayrıca CAT ile MPO arasında da çok güçlü pozitif ilişki saptanmıştır. İleri derece reaktif özellikte oksijen türevi olan H_2O_2 'nin hücre içinde yüksek seviyelerdeki birikimi protein, lipid ve DNA gibi moleküllerde hasara yol açmaktadır. H_2O_2 düzeyleri; CAT tarafından peroksisomlarda su ve oksijene ayrıştırılması ve GPx'in katalizlediği indirgenmiş glutatyonun (GSH) oksitlenmiş glutatyona (GSSH) dönüşümü yollarıyla dengede tutulmaktadır. Oksidatif stres artışı sonrasında ROS aşırı üretimine bağlı antioksidan enzimlere yönelik ihtiyacın da giderek arttığı bilinmektedir (145). Ancak kronik oksidatif stres artışı sonrasında ise SOD, CAT ve GPx gibi enzimlerin aktivitelerin azaldığı (83, 146); aralarında metamfetamin bağımlılarının da katılımcı olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. 120 kronik metamfetamin kullanıcısının katıldığı araştırma raporlarına göre hastaların eritrositlerindeki CAT aktivitesi düşük bulunmuştur (147). Bu durumun oluşmasında; sürekli artan antioksidan ihtiyaca karşın vücuttaki antioksidan mekanizmaların tükenişe gitmesiyle oksidatif stresin aşırı artışının hücre içi antioksidan savunmaların işleyişini bozmasının etkili olabileceği düşünülmektedir. Sıçan hücreleri kullanılarak yapılan in vitro bir çalışmada az şiddetli oksidatif stresin artışının GSH düzeyinde dengeleyici bir artışa neden olabileceği ancak şiddetli oksidatif stres artışının tipik olarak GSH rezervlerinin tükenmesine neden olduğu gösterilmiştir (148). Literatürde oksidatif stres artışını belirten MDA, OxLDL MPO göstergeleri ile metamfetamin maruziyeti arasındaki bağlantı farklı çalışmalarda gösterilmiştir (1, 119-122). Ancak MDA, OxLDL ve MPO gibi oksidatif stres artışını gösteren belirteçler ile CAT gibi antioksidan dengeleyici enzim aktivitelerinin ilişkisinin özellikle metamfetamin kullanım bozukluğu hastalarında incelendiği

Çalışmaların kısıtlı ve yetersiz olduğu görülmektedir. Erken remisyon dönemindeki hastalarda madde maruziyetinin olmadığı süreç uzadıkça ROS üretiminin aşırılığında azalma ve antioksidan enzim sistemlerinin daha etkin şekilde çalışması gibi faktörler sayesinde artmış oksidatif stresi dengelemek üzere CAT gibi antioksidan enzimlerin aktivitesinin arttığı düşünülmektedir. Mevcut çalışmamızın, erken remisyon dönemindeki metamfetamin kullanım bozukluğu hastalarında CAT enzim aktivitesi ile MDA, OxLDL ve MPO gibi oksidatif stres göstergeleri arasındaki pozitif ilişkileri saptaması ile oksidan ve antioksidan etkileşimlerin belirlenmesi, oksidatif stresin yönetimi ve antioksidan terapötik stratejilerin geliştirilmesi bakımından literatüre önemli bir katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

Çalışmamıza katılan metamfetamin kullanım bozukluğu hastalarında MDA seviyelerini yordayabilecek etkenler lineer regresyon analizi ile değerlendirildiğinde haftalık ortalama madde kullanım miktarı MDA düzeyleri açısından anlamlı seviyede pozitif yönde yordayıcı olarak bulunmuştur. Metamfetamin kullanım bozukluklarında oksidatif yükün artışıyla birlikte lipid peroksidasyonunun MDA ve diğer ürünlerinde artış olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (120, 149). Fakat literatüre baktığımızda metamfetamin kullanım miktarı ile MDA seviyelerindeki değişik konusunda farklı sonuçlara sahip araştırmalar olduğu ve literatürde bir fikir birliği olmadığı görülmektedir. 21 metamfetamin bağımlısı ve 15 sağlıklı kontrol katılımı ile yapılan bir çalışmada metamfetamin kullanım süresi ve miktarı ile serum MDA ve TAC (total antioksidan kapasite) arasında herhangi bir ilişki bulunmamıştır (150). Metamfetamin kullanım bozukluğu olan 60 hasta ve 60 sağlıklı kontrolun alındığı daha geniş örneklem grubu olan çalışmada günlük metamfetamin tablet kullanım miktarının metamfetamin bağımlılarında MDA seviyeleri için bağımsız öngörücü olduğu bulunmuştur (151). Çalışmamızda elde edilen metamfetaminin doz bağımlı toksik etkilerini vurgulamakta olan bu bulguların literatüre önemli bir katkı olacağı düşünülmektedir.

Çalışmamızda kronik metamfetamin kullanıcı grubunda AIP, Castelli indeks I ve II değerleri, erken remisyon grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Metamfetaminin kronik kullanımının dislipidemi oluşturacak değişikliklere sebep olduğu, LDL ve TG seviyelerini artırırken HDL seviyelerini düşürdüğü literatürde sıklıkla rapor edilmiştir (117, 118). Bu değişiklikler kardiyovasküler hastalık riskini gösteren AIP ve Castelli indeks I-II değerlerinde artışa

sebeup olabilmektedir (152). 3 aylık erken remisyon süresi ile metamfetaminin kolesterol metabolizması üzerindeki kronik etkilerinin gerilemesiyle birlikte AIP ve Castelli I-II oranlarında gerileme olabileceği düşünülmektedir. Literatüre baktığımızda metamfetamin kullanım bozukluğu hastalarında erken remisyon döneminde kardiyovasküler hastalık riskinin incelendiği çalışmaların çok kısıtlı olduğu ve kısa takip süreleri ile yapıldığı görülmektedir. Metamfetamin kullanımı bırakıldıktan sonra 3 ay süreyle düzenli klinik takiplerle sürdürülen ve bu yöndeki az sayıdaki araştırmadan biri olan çalışmamızdaki bulguların; metamfetamin kullanıcılarının uzun süreli takibinde kardiyovasküler hastalık riskinin belirlenmesi ve tedavi stratejilerinin geliştirilmesi açısından literatüre katkısı olacağı düşünülmektedir.

Çalışmamızda metamfetamin kullanım bozukluğu hastalarında kronik kullanım ve erken remisyon dönemi arasında MDA seviyelerinin değişimini etkileyecek etmenler Genelleştirilmiş Tahmin Denklemleri analizi ile değerlendirildiğinde erken remisyon için geçen 3 aylık zaman MDA düzeyleri açısından negatif yönde istatistiksel anlamlı yordayıcı olarak saptanmıştır. Kronik metamfetamin kullanımı sonrasında oluşan artmış oksidatif stresin madde kullanımı bırakıldıktan sonraki değişimleri araştırmacılar için önemli bir ilgi odağı olmuştur. 2019 yılına ait bir çalışmada metamfetamin kullanım bozukluğu hasta grubunda oksidatif stresin bir göstergesi olan Tiyol/disülfid dengesinde sağlıklı kontrole göre disülfid yönünde bir kayma olduğu ve bu değişimin 5 ile 21 gün arasındaki detoksifikasyon döneminden sonra da devam ettiği saptanmıştır (153). 60 metamfetamin kullanıcısında 2 haftalık remisyon dönemi sonrası oksidatif belirteçlerdeki değişimi inceleyen bir çalışmada; kan MDA, SOD, CAT ve GPX düzeyleri için akut intoksikasyon ve 2 haftalık remisyon düzeyleri arasından istatistiksel anlamlı farklılık bulunmamış ve oksidatif stresteki değişimin daha detaylı incelenebilmesi için daha uzun süreli takiplerin gerekliliği belirtilmiştir (42). Literatürdeki metamfetamin kullanım bozukluğunda uzun süreli remisyon çalışmalarındaki kısıtlılıkta madde kullanım bozukluğu hastalarının tedavi uyum ve klinik takip zorlukları gibi çeşitli faktörlerin etkili olabileceği düşünülmektedir (154). Araştırmamızda erken remisyon için geçen 3 aylık zaman diliminin MDA düzeylerinde azalma ile ilişkili bulunması, vücudun oksidatif stresi dengeleme ve azaltma kapasitesinin aktif hale geldiğini gösterebilir. Kronik kullanıcılarda akut

intoksikasyon döneminde oksidatif stres artışı çok yüksek düzeye ulaşabilirken, madde kullanımının durdurulmasıyla birlikte vücutta onarım süreçleri başladığı düşünülmektedir. Çalışmamızda diğer çalışmalardan farklı olarak remisyon zamanının 3 aya kadar devam etmesi ile MDA seviyelerinde azalma görüldüğünün saptanmasının; metamfetamin kullanım bozukluğu hastalarında madde bırakıldıktan sonraki remisyon sürecinde oksidatif stresin değişimin anlaşılması yolunda literatüre büyük katkı sağlayacağı düşünülmektedir.



5.1. KISITLILIKLAR

Çalışmamız kesitsel niteliktedir ve küçük bir popülasyonla yapılmıştır.

Katılımcıların klinik verileri öz bildirim yoluyla toplanmıştır. Özellikle madde kullanım öyküsünün doğru raporlanması kısmında katılımcıların verdiği bilgiler öznel nitelikte olmuştur. Bu durum çalışmadaki verilerin objektif olmasını etkileyebilir.

Kontrol grubu yaş, cinsiyet, sigara ve alkol kullanımı açısından eşleştirilmiş diğer potansiyel karıştırıcı faktörler daha az göz önünde bulundurulmuştur. Diyet ve fiziksel aktivite gibi faktörlerin de oksidatif stres ve lipid metabolizmasını etkileyebileceği düşünülmektedir.

Kullanılan laboratuvar yöntemlerinin oksidatif stres ve lipid belirteçlerinin ölçümünde hassasiyeti ve doğruluğunun sınırlı olduğu durumlar olabilmektedir. Tekrarlı ölçümler ve gelişmiş laboratuvar teknikleri ile değerlendirmelerin daha kesin sonuçlar verebileceği düşünülmektedir.

Erken remisyon grubunun izlemi 3 aylık takip gibi kısıtlı bir süreyle yapılmıştır. Oksidatif stres ve lipid metabolizmasındaki değişimlerin kalıcılığı ve uzun süreçte vücut üzerindeki etkilerinin daha uzun takip süreli çalışmalar ile değerlendirilmesinin hastalığın gidişatının anlaşılması konudan daha kapsamlı olabileceği düşünülmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamıza 27 metamfetamin kullanım bozukluğu hastası ve 27 sağlıklı kontrol olarak toplamda 54 katılımcı dahil edildi. Kronik metamfetamin kullanıcısı, erken remisyon ve sağlıklı kontrol olmak üzere 3 grup şeklinde değerlendirmeler yapıldı.

Kronik metamfetamin kullanıcılarında MDA, OxLDL ve MPO ve düzeyleri, sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. Erken remisyon grubunda ise MDA, OxLDL ve MPO düzeylerinde kronik kullanıcılara kıyasla anlamlı bir düşüş görüldü, ancak sağlıklı kontrol grubuna göre hala yüksek seviyede olduğu bulundu.

Kronik kullanıcı grubunda CAT düzeyleri, sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük saptandı. Erken remisyon grubunda CAT düzeylerinde belirgin bir artış gözlenmiş ve bu artış kronik kullanıcı grubuna anlamlı düzeyde yüksek bulundu.

Kronik metamfetamin kullanıcılarında AIP, Castelli indeks I ve II değerleri, erken remisyon grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı.

Çalışmamızda HDL ve TG değerleri için gruplar arasında anlamlı bir değişik görülmemiş fakat LDL ve TC düzeyleri kronik metamfetamin kullanıcı grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı bir biçimde yüksek görülmüştür. Erken remisyon grubunda LDL ve TC değerlerinde kronik kullanıcılara kıyasla anlamlı bir düşüş gözlenmiş, ancak bu değerler sağlıklı kontrol seviyelerine ulaşmamıştır.

Çalışmamızda tüm katılımcılar arasında katılımcıların yaşı ile HDL, LDL ve TC değerleri arasında pozitif ilişki saptandı.

Çalışmamızdaki katılımcılar için de AIP ile Castelli İndeks I ve II arasında istatistiksel anlamlı pozitif korelasyon bulunmuştur.

Çalışmamızda erken remisyonundaki metamfetamin kullanım bozukluğu grubunda yaş ile Castelli İndex II arasında pozitif anlamlı ilişki saptanmıştır.

Araştırmamıza katılan metamfetamin kullanım bozukluğu olan hastalarda haftalık ortama madde kullanım miktarı ile MDA, OxLDL ve MPO oksidatif stres belirteçleri arasında istatistiksel bakımdan anlamlı pozitif korelasyon bulundu.

Araştırmamızda da tüm katılımcılar arasında HDL ile TG değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı negatif korelasyon olduğu görülmüştür.

Çalışmamıza katılan katılımcıların tümü için kan lipid oranları ve oksidatif stres markerleri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde Castelli Index II ile MDA ve MPO değerleri arasında istatistiksel anlamlı pozitif ilişki saptanmıştır.

Tüm katılımcılar arasında oksidatif stres belirteçlerinin aralarındaki ilişki incelendiğinde MDA ile OxLDL ve MPO arasında pozitif ilişki saptanmıştır. Ayrıca OxLDL ve MPO arasında da istatistiksel anlamlı pozitif ilişki olduğu raporlanmıştır.

Araştırmamızda erken remisyonda olan metamfetamin kullanım bozukluğu grubunda CAT ile MDA, OxLDL arasında istatistiksel yönden anlamlı pozitif korelasyon bulundu. Ayrıca CAT ile MPO arasında çok güçlü pozitif ilişki saptandı.

Metamfetamin kullanım bozukluğu hastası katılımcıların MDA düzeylerini etkileyen faktörler standart lineer regresyon analizine alındığında haftalık madde kullanım miktarının pozitif yönde MDA düzeylerini yordadığı bulundu.

Metamfetamin kullanım bozukluğu hastalarının akut intoksikasyon ve erken remisyon dönemi arasında LogMDA düzeylerindeki değişimi ile yaş, madde kullanım miktarı, AIP ve Castelli I indeks etkileşimini değerlendirmek için yapılan Genelleştirilmiş Tahmin Denklemleri analizinde; LogMDA düzeylerindeki değişiminde haftalık madde kullanım miktarı ile pozitif yönde, erken remisyon için geçen 3 aylık zaman ile negatif yönde istatistiksel anlamlı yordayıcı olarak saptandı.

Çalışmamız bilindiği kadarıyla metamfetamin kullanım bozukluğu tanıılı hastalarda MDA, OxLDL, MPO, CAT seviyeleri ile AIP, Castelli I ve II indeks oranları arasındaki ilişkiyi ve bu değerlerin 3 aylık erken remisyon sürecindeki değişimini inceleyen ilk çalışmadır. Araştırmamız metamfetamin kullanım bozukluğu tanıılı hastalarda haftalık ortama madde kullanım miktarı ile MDA, OxLDL ve MPO seviyeleri arasında, Castelli Index I ve II ile MDA, OxLDL ve MPO değerleri arasında, CAT düzeyleriyle MDA, OxLDL ve MPO seviyeleri arasında istatistiksel anlamlı pozitif ilişki olabileceğinin saptanması; madde kullanım miktarının pozitif

yönde MDA düzeylerini anlamlı düzeyde yordadığını bildirmesi ve erken remisyon dönemi ile beraber 3 aylık zaman değişimiyle MDA düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı negatif ilişki olduğunu saptaması yönleriyle literatüre katkıda bulunmaktadır.



7. KAYNAKLAR

1. Al-Hakeim HK, Altufaili MF, Almulla AF, Moustafa SR, Maes M. Increased Lipid Peroxidation and Lowered Antioxidant Defenses Predict Methamphetamine Induced Psychosis. *Cells*. 2022;11(22):1-21.
2. Barr AM, Panenka WJ, William MacEwan G, Thornton AE, Lang DJ, Honer WG, et al. The need for speed: an update on methamphetamine addiction. *J Psychiatry Neurosci*. 2006;31(5).
3. Kita T, Miyazaki I, Asanuma M, Takeshima M, Wagner GC. Dopamine-induced behavioral changes and oxidative stress in methamphetamine-induced neurotoxicity. *International review of neurobiology*. 2009;88(C):43-64.
4. Yamamoto BK, Moszczynska A, Gudelsky GA. Amphetamine toxicities: classical and emerging mechanisms. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2010;1187:101-21.
5. Kevil CG, Goeders NE, Woolard MD, Shenuarin Bhuiyan M, Dominic P, Kolluru GK, et al. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology Methamphetamine Use and Cardiovascular Disease In Search of Answers. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2019;39:1739-46.
6. Darke S, Duflou J, Kaye S. Prevalence and nature of cardiovascular disease in methamphetamine-related death: A national study. *Drug and Alcohol Dependence*. 2017;179:174-9.
7. Vichova T, Motovska Z. Oxidative stress: Predictive marker for coronary artery disease. *Experimental & Clinical Cardiology*. 2013;18(2):e88-e.
8. Panda P, Verma HK, Lakkakula S, Merchant N, Kadir F, Rahman S, et al. Biomarkers of Oxidative Stress Tethered to Cardiovascular Diseases. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2022;202:256489-.
9. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *European heart journal*. 2017;38(32):2459-72.
10. Kalelioglu T, Genc A, Karamustafalioglu N, Emul M. Assessment of cardiovascular risk via atherogenic indices in patients with bipolar disorder manic episode and alterations with treatment. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2017;11:S473-S5.
11. Bayram F, Kocer D, Gundogan K, Kaya A, Demir O, Coskun R, et al. Prevalence of dyslipidemia and associated risk factors in Turkish adults. *Journal of clinical lipidology*. 2014;8(2):206-16.
12. American Psychiatric A. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 2022.
13. Vearrier D, Greenberg MI, Miller SN, Okaneku JT, Haggerty DA. Methamphetamine: history, pathophysiology, adverse health effects, current trends, and hazards associated with the clandestine manufacture of methamphetamine. *Disease-a-month : DM*. 2012;58(2):38-89.
14. Maxwell JC, Brecht ML. METHAMPHETAMINE: HERE WE GO AGAIN? Addictive behaviors. 2011;36(12):1168-.
15. Zhang B, Yan X, Li Y, Zhu H, Lu Z, Jia Z. Trends in Methamphetamine Use in the Mainland of China, 2006–2015. *Frontiers in Public Health*. 2022;10:852837-.
16. Jayanthi S, Daiwile AP, Cadet JL. Neurotoxicity of methamphetamine: main effects and mechanisms. *Experimental neurology*. 2021;344:113795-.
17. Han B, Compton WM, Jones CM, Einstein EB, Volkow ND. Methamphetamine Use, Methamphetamine Use Disorder, and Associated Overdose Deaths Among US Adults Supplemental content. 2021;240:128654-.

18. Karakükcü Ç, Zahit Çiraci M, Koçer D, Ertürk Zararsız G, Reyhancan M, Altıntop İ. Laboratuvar verilerine dayalı idrarda yasa dışı madde analiz sonuçlarına göre bölgesel madde kullanım yaygınlığının belirlenmesi. *Anadolu Psikiyatri Dergisi*. 2018;19(2):169-76.
19. Akkaya N, Aktürk İ, Yaman ÖM. Türkiye’de Metamfetamin Kullanımının Araştırmalara Yansıması: 2009-2023. *Bağımlılık Dergisi*. 2024;25(4):430-50.
20. Hamzaoglu N, Preedy VV. Handbook of Substance Misuse and Addictions: From Biology to Public Health. *Handbook of Substance Misuse and Addictions: From Biology to Public Health*. 2022;1-3303.
21. Liu L, Chui WH, Chai X. A qualitative study of methamphetamine initiation among Chinese male users: Patterns and policy implications. *International Journal of Drug Policy*. 2018;62:37-42.
22. Walton G, Co SJ, Milloy MJ, Qi J, Kerr T, Wood E. High prevalence of childhood emotional, physical and sexual trauma among a Canadian cohort of HIV-seropositive illicit drug users. *AIDS Care*. 2011;23(6):714-21.
23. Shrem MT, Halkitis PN. Methamphetamine abuse in the United States: contextual, psychological and sociological considerations. *Journal of health psychology*. 2008;13(5):669-79.
24. Uhl GR, Koob GF, Cable J. The neurobiology of addiction. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2019;1451(1):5-.
25. Volkow ND, Chang L, Wang GJ, Fowler JS, Leonido-Yee M, Franceschi D, et al. Association of dopamine transporter reduction with psychomotor impairment in methamphetamine abusers. *American Journal of Psychiatry*. 2001;158(3):377-82.
26. Chang L, Alicata D, Ernst T, Volkow N. Structural and metabolic brain changes in the striatum associated with methamphetamine abuse. *Addiction*. 2007;102(SUPPL. 1):16-32.
27. Bousman CA, Glatt SJ, Everall IP, Tsuang MT. Genetic association studies of methamphetamine use disorders: A systematic review and synthesis. *American journal of medical genetics Part B, Neuropsychiatric genetics : the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics*. 2009;150B(8):1025-49.
28. Cisneros IE, Ghorpade A. Methamphetamine and HIV-1-induced neurotoxicity: role of trace amine associated receptor 1 cAMP signaling in astrocytes. *Neuropharmacology*. 2014;85:499-507.
29. Moszczynska A, Callan SP. Molecular, Behavioral, and Physiological Consequences of Methamphetamine Neurotoxicity: Implications for Treatment. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2017;362(3):474-88.
30. Salo R, Flower K, Kielstein A, Leamon MH, Nordahl TE, Galloway GP. Psychiatric comorbidity in methamphetamine dependence. *Psychiatry research*. 2011;186(2-3):356-.
31. Lecomte T, Dumais A, Dugré JR, Potvin S. The prevalence of substance-induced psychotic disorder in methamphetamine misusers: A meta-analysis. *Psychiatry research*. 2018;268:189-92.
32. Wearne TA, Cornish JL. A Comparison of Methamphetamine-Induced Psychosis and Schizophrenia: A Review of Positive, Negative, and Cognitive Symptomatology. *Frontiers in Psychiatry*. 2018;9(OCT).
33. McKetin R, Dawe S, Burns RA, Hides L, Kavanagh DJ, Teesson M, et al. The profile of psychiatric symptoms exacerbated by methamphetamine use. *Drug and alcohol dependence*. 2016;161:104-9.
34. Blum K, Cadet JL, Gold MS. Psychostimulant use disorder emphasizing methamphetamine and the opioid -dopamine connection: Digging out of a hypodopaminergic ditch. *Journal of the Neurological Sciences*. 2021;420:117252-.

35. Fleckenstein AE, Volz TJ, Riddle EL, Gibb JW, Hanson GR. New Insights into the Mechanism of Action of Amphetamines. <https://doi.org/10.1146/annurevpharmtox.47.120505105140>. 2007;47:681-98.
36. Shin EJ, Dang DK, Tran TV, Tran HQ, Jeong JH, Nah SY, et al. Current understanding of methamphetamine-associated dopaminergic neurodegeneration and psychotoxic behaviors. *Archives of Pharmacal Research* 2017 40:4. 2017;40(4):403-28.
37. Kirkpatrick MG, Metcalfe J, Greene MJ, Hart CL. Effects of intranasal methamphetamine on metacognition of agency. *Psychopharmacology*. 2008;197(1):137-44.
38. Guerin AA, Bonomo Y, Lawrence AJ, Baune BT, Nestler EJ, Rossell SL, et al. Cognition and Related Neural Findings on Methamphetamine Use Disorder: Insights and Treatment Implications From Schizophrenia Research. *Frontiers in Psychiatry*. 2019;10:880-.
39. Panenka WJ, Procyshyn RM, Lecomte T, MacEwan GW, Flynn SW, Honer WG, et al. Methamphetamine use: A comprehensive review of molecular, preclinical and clinical findings. *Drug and Alcohol Dependence*. 2013;129(3):167-79.
40. Lord KC, Shenouda SK, McIlwain E, Charalampidis D, Lucchesi PA, Varner KJ. Oxidative stress contributes to methamphetamine-induced left ventricular dysfunction. *Cardiovascular research*. 2010;87(1):111-8.
41. Batra V, Murnane KS, Knox B, Edinoff AN, Ghaffar Y, Nussdorf L, et al. Early onset cardiovascular disease related to methamphetamine use is most striking in individuals under 30: A retrospective chart review. *Addictive behaviors reports*. 2022;15.
42. Edinoff AN, Kaufman SE, Green KM, Provenzano DA, Lawson J, Cornett EM, et al. Methamphetamine Use: A Narrative Review of Adverse Effects and Related Toxicities. *Health Psychology Research*. 2022;10(3):2022-.
43. Pujol-López M, Ortega-Paz L, Flores-Umanzor EJ, Perea RJ, Bosch X. Cardiac Magnetic Resonance as an Alternative to Endomyocardial Biopsy to Predict Recoverability of Left Ventricular Function in Methamphetamine- Associated Cardiomyopathy. *JACC: Heart Failure*. 2017;5(11):853-4.
44. Schürer S, Klingel K, Sandri M, Majunke N, Besler C, Kandolf R, et al. Clinical Characteristics, Histopathological Features, and Clinical Outcome of Methamphetamine-Associated Cardiomyopathy. *JACC: Heart Failure*. 2017;5(6):435-45.
45. Vearrier D, Greenberg MI, Miller SN, Okaneku JT, Haggerty DA. Methamphetamine: History, Pathophysiology, Adverse Health Effects, Current Trends, and Hazards Associated with the Clandestine Manufacture of Methamphetamine. *Disease-a-Month*. 2012;58(2):38-89.
46. Gallo G, Volpe M, Savoia C. Endothelial Dysfunction in Hypertension: Current Concepts and Clinical Implications. *Frontiers in Medicine*. 2022;8:798958-.
47. Koriem KMM, Soliman RE. Chlorogenic and caftaric acids in liver toxicity and oxidative stress induced by methamphetamine. *Journal of Toxicology*. 2014;2014.
48. Zhu P, Li L, Gao B, Zhang M, Wang Y, Gu Y, et al. Impact of chronic methamphetamine treatment on the atherosclerosis formation in ApoE^{-/-} mice fed a high cholesterol diet. *Oncotarget*. 2017;8(33):55064-72.
49. Wodarz N, Krampe-Scheidler A, Christ M, Fleischmann H, Looser W, Schoett K, et al. Evidence-Based Guidelines for the Pharmacological Management of Acute Methamphetamine-Related Disorders and Toxicity. *Pharmacopsychiatry*. 2017;50(3):87-95.
50. Lee N, Johns L, Jenkinson R, Johnston J, Connolly K, Hall K, et al. Clinical treatment guidelines for alcohol and drug clinicians: methamphetamine dependence and treatment: no 14. Melbourne: Turning Point Alcohol and Drug Centre. 2007;25(11):162-77
51. Newton TF, Roache JD, De La Garza R, Fong T, Wallace CL, Li SH, et al. Bupropion Reduces Methamphetamine-Induced Subjective Effects and Cue-Induced Craving. *Neuropsychopharmacology* 2006 31:7. 2005;31(7):1537-44.

52. Afzali S, Fadaei F, Oftadeh A, Ranjbar A. Salivary Biomarkers of Oxidative Stress in Methamphetamine Users: A Case-Control Study. *Novelty in Clinical Medicine*. 2022;1(2):95-100.
53. Alammehrjerdi Z, Briggs NE, Biglarian A, Mokri A, Dolan K. A Randomized Controlled Trial of Brief Cognitive Behavioral Therapy for Regular Methamphetamine Use in Methadone Treatment. *Journal of psychoactive drugs*. 2019;51(3):280-9.
54. Brecht ML, Herbeck D. Time to relapse following treatment for methamphetamine use: A long-term perspective on patterns and predictors. *Drug and Alcohol Dependence*. 2014;139:18-25.
55. Lanyon C, Nambiar D, Higgs P, Dietze P, Quinn B. Five-year Changes in Methamphetamine Use, Dependence, and Remission in a Community-recruited Cohort. *Journal of Addiction Medicine*. 2019;13(2):159-65.
56. Kohen R, Nyska A. Invited Review: Oxidation of Biological Systems: Oxidative Stress Phenomena, Antioxidants, Redox Reactions, and Methods for Their Quantification. *Toxicologic Pathology*. 2002;30(6):620-50.
57. Sies H. Oxidative stress: a concept in redox biology and medicine. *Redox Biology*. 2015;4:180-.
58. Ye ZW, Zhang J, Townsend DM, Tew KD. Oxidative stress, redox regulation and diseases of cellular differentiation. *Biochimica et biophysica acta*. 2015;1850(8):1607-21.
59. Jones DP. Radical-free biology of oxidative stress. *American Journal of Physiology - Cell Physiology*. 2008;295(4):C849-C.
60. Juan CA, de la Lastra JMP, Plou FJ, Pérez-Lebeña E. The Chemistry of Reactive Oxygen Species (ROS) Revisited: Outlining Their Role in Biological Macromolecules (DNA, Lipids and Proteins) and Induced Pathologies. *International Journal of Molecular Sciences* 2021, Vol 22, Page 4642. 2021;22(9):4642-.
61. Valko M, Rhodes CJ, Moncol J, Izakovic M, Mazur M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chemico-Biological Interactions*. 2006;160(1):1-40.
62. Pizzino G, Irrera N, Cucinotta M, Pallio G, Mannino F, Arcoraci V, et al. Oxidative Stress: Harms and Benefits for Human Health. 2017.
63. Gutteridge JMC, Halliwell B. Free Radicals and Antioxidants in the Year 2000: A Historical Look to the Future. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2000;899(1):136-47.
64. Halliwell B. Role of free radicals in the neurodegenerative diseases: therapeutic implications for antioxidant treatment. *Drugs & aging*. 2001;18(9):685-716.
65. Ng F, Berk M, Dean O, Bush AI. Oxidative stress in psychiatric disorders: evidence base and therapeutic implications. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2008;11(6):851-76.
66. Ceriello A, Motz E. Is Oxidative Stress the Pathogenic Mechanism Underlying Insulin Resistance, Diabetes, and Cardiovascular Disease? The Common Soil Hypothesis Revisited. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2004;24(5):816-23.
67. MacNee W. Oxidative stress and lung inflammation in airways disease. *European Journal of Pharmacology*. 2001;429(1-3):195-207.
68. Batty M, Bennett MR, Yu E. The Role of Oxidative Stress in Atherosclerosis. *Cells*. 2022;11(23).
69. Marrocco I, Altieri F, Peluso I. Measurement and Clinical Significance of Biomarkers of Oxidative Stress in Humans. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2017;2017.
70. Nandi A, Yan LJ, Jana CK, Das N. Role of Catalase in Oxidative Stress- and Age-Associated Degenerative Diseases. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2019;2019.

71. Zhong S, Li L, Shen X, Li Q, Xu W, Wang X, et al. An update on lipid oxidation and inflammation in cardiovascular diseases. *Free radical biology & medicine*. 2019;144:266-78.
72. Halliwell B, Chirico S. Lipid peroxidation: its mechanism, measurement, and significance. *The American journal of clinical nutrition*. 1993;57(5 Suppl).
73. Esterbauer H, Eckl P, Ortner A. Possible mutagens derived from lipids and lipid precursors. *Mutation Research/Reviews in Genetic Toxicology*. 1990;238(3):223-33.
74. Salonen JT, Nyyssönen K, Salonen R, Porkkala-Sarataho E, Tuomainen TP, Diczfalussy U, et al. Lipoprotein Oxidation and Progression of Carotid Atherosclerosis. *Circulation*. 1997;95(4):840-5.
75. Steinberg D. The LDL modification hypothesis of atherogenesis: an update. *Journal of Lipid Research*. 2009;50(Suppl):S376-S.
76. Holvoet P, Vanhaecke J, Janssens S, Van De Werf F, Collen D. Oxidized LDL and Malondialdehyde-Modified LDL in Patients With Acute Coronary Syndromes and Stable Coronary Artery Disease. *Circulation*. 1998;98(15):1487-94.
77. Tsimikas S. Oxidized low-density lipoprotein biomarkers in atherosclerosis. *Current atherosclerosis reports*. 2006;8(1):55-61.
78. Meisinger C, Baumert J, Khuseynova N, Loewel H, Koenig W. Plasma Oxidized Low-Density Lipoprotein, a Strong Predictor for Acute Coronary Heart Disease Events in Apparently Healthy, Middle-Aged Men From the General Population. *Circulation*. 2005;112(5):651-7.
79. Lau D, Baldus S. Myeloperoxidase and its contributory role in inflammatory vascular disease. *Pharmacology & therapeutics*. 2006;111(1):16-26.
80. Frangie C, Daher J. Role of myeloperoxidase in inflammation and atherosclerosis (Review). *Biomedical Reports*. 2022;16(6).
81. Meuwese MC, Stroes ESG, Hazen SL, van Miert JN, Kuivenhoven JA, Schaub RG, et al. Serum Myeloperoxidase Levels Are Associated With the Future Risk of Coronary Artery Disease in Apparently Healthy Individuals: The EPIC-Norfolk Prospective Population Study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;50(2):159-65.
82. Schindhelm RK, Van Der Zwan LP, Teerlink T, Scheffer PG. Myeloperoxidase: A Useful Biomarker for Cardiovascular Disease Risk Stratification? *Clinical Chemistry*. 2009;55(8):1462-70.
83. Jayanthi S, Ladenheim B, Cadet JL. Methamphetamine-Induced Changes in Antioxidant Enzymes and Lipid Peroxidation in Copper/Zinc-Superoxide Dismutase Transgenic Mice. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1998;844(1):92-102.
84. Açıkgöz O, Gönenç S, Kayatekin BM, Uysal N, Pekçetin Ç, Şemin I, et al. Methamphetamine causes lipid peroxidation and an increase in superoxide dismutase activity in the rat striatum. *Brain research*. 1998;813(1):200-2.
85. Melo P, Zanon-Moreno V, Alves CJ, Magalhães A, Tavares MA, Pinazo-Duran MD, et al. Oxidative stress response in the adult rat retina and plasma after repeated administration of methamphetamine. *Neurochemistry international*. 2010;56(3):431-6.
86. Liang LY, Wang MM, Liu M, Zhao W, Wang X, Shi L, et al. Chronic toxicity of methamphetamine: Oxidative remodeling of pulmonary arteries. *Toxicology in Vitro*. 2020;62:104668-.
87. Borgmann K, Ghorpade A. Methamphetamine Augments Concurrent Astrocyte Mitochondrial Stress, Oxidative Burden, and Antioxidant Capacity: Tipping the Balance in HIV-Associated Neurodegeneration. *Neurotoxicity research*. 2018;33(2):433-47.
88. Park M, Hennig B, Toborek M. Methamphetamine alters occludin expression via NADPH oxidase-induced oxidative insult and intact caveolae. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2012;16(2):362-75.

89. Hansson GK, Libby P, Schönbeck U, Yan ZQ. Innate and Adaptive Immunity in the Pathogenesis of Atherosclerosis. *Circulation Research*. 2002;91(4):281-91.
90. Lee YW, Hennig B, Yao J, Toborek M. Methamphetamine induces AP-1 and NF- κ B binding and transactivation in human brain endothelial cells. *Journal of Neuroscience Research*. 2001;66(4):583-91.
91. Ramirez SH, Potula R, Fan S, Eidem T, Papugani A, Reichenbach N, et al. Methamphetamine disrupts blood-brain barrier function by induction of oxidative stress in brain endothelial cells. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 2009;29(12):1933-45.
92. Potula R, Hawkins BJ, Cenna JM, Fan S, Dykstra H, Ramirez SH, et al. Methamphetamine causes mitochondrial oxidative damage in human T lymphocytes leading to functional impairment. *Journal of immunology (Baltimore, Md : 1950)*. 2010;185(5):2867-76.
93. Gao B, Li L, Zhu P, Zhang M, Hou L, Sun Y, et al. Chronic administration of methamphetamine promotes atherosclerosis formation in ApoE^{-/-} knockout mice fed normal diet. *Atherosclerosis*. 2015;243(1):268-77.
94. Huang MC, Lin SK, Chen CH, Pan CH, Lee CH, Liu HC. Oxidative stress status in recently abstinent methamphetamine abusers. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. 2013;67(2):92-100.
95. Dobiášová M. Atherogenic Index of Plasma [Log(Triglycerides/HDL-Cholesterol)]: Theoretical and Practical Implications. *Clinical Chemistry*. 2004;50(7):1113-5.
96. Onat A, Can G, Kaya H, Hergenç G. "Atherogenic index of plasma" (log₁₀ triglyceride/high-density lipoprotein-cholesterol) predicts high blood pressure, diabetes, and vascular events. *Journal of clinical lipidology*. 2010;4(2):89-98.
97. Drwiła D, Rostoff P, Nessler J, Konduracka E. Prognostic value of non-traditional lipid parameters: Castelli Risk Index I, Castelli Risk Index II, and triglycerides to high-density lipoprotein cholesterol ratio among patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction during 1-year follow-up. *Kardiologia*. 2022;62(9):60-6.
98. Yang RL, Shi YH, Hao G, Li W, Le GW. Increasing Oxidative Stress with Progressive Hyperlipidemia in Human: Relation between Malondialdehyde and Atherogenic Index. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*. 2008;43(3):154-8.
99. Ristovski-Kornic D, Stefanović A, Kotur-Stevuljević J, Zeljković A, Spasojević-Kalimanovska V, Vekić J, et al. Association of Myeloperoxidase and the Atherogenic Index of Plasma in Children with End-Stage Renal Disease. *Journal of Medical Biochemistry*. 2017;36(1):23-.
100. Kadhém Al-Hakeim H, Fadhil Altufaili M, Fadhil Alhaideri A, Almulla AF, Rouf Moustafa S, Maes M, et al. Increased AGE-RAGE axis stress in methamphetamine abuse and methamphetamine-induced psychosis: Associations with oxidative stress and increased atherogenicity. *Addiction Biology*. 2023:28-.
101. Tobias MC, O'Neill J, Hudkins M, Bartzokis G, Dean AC, London ED. White-matter abnormalities in brain during early abstinence from methamphetamine abuse. *Psychopharmacology*. 2010;209(1):13-.
102. First MB. Structured Clinical Interview for the DSM (SCID). *The Encyclopedia of Clinical Psychology*. 2015:1-6.
103. Elbir M, Alp Topbas O, Bayad S, Kocabas T, Topak OZ, Cetin S, et al. Adaptation and Reliability of the Structured Clinical Interview for DSM-5-Disorders - Clinician Version (SCID-5/CV) to the Turkish Language. *Turkish Journal of Psychiatry*. 2019.
104. Wang Y, Zuo J, Hao W, Shen H, Zhang X, Deng Q, et al. Quality of Life in Patients With Methamphetamine Use Disorder: Relationship to Impulsivity and Drug Use Characteristics. *Frontiers in Psychiatry*. 2020;11.
105. Shillington A. Self-report stability of adolescent substance use: are there differences for gender, ethnicity and age. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 2000;60(1):19-27.

106. Karaagac H. Retrospective Analysis of Sociodemographic Characteristics of Inpatients at Kayseri Research and Training Hospital AMATEM Clinic. *Dusunen Adam: The Journal of Psychiatry and Neurological Sciences*. 2017;251-7.
107. BAŞKANLIĞI EGMSMD, MADDE KULLANICILARI PROFİL ANALİZİ 2021 YILI NARKOLOG RAPORU, T.U.v.U.B.İ.M.Ş. Müdürlüğü, Editor. 2022.
108. Compton WM, Gfroerer J, Conway KP, Finger MS. Unemployment and substance outcomes in the United States 2002–2010. *Drug and Alcohol Dependence*. 2014;142:350-3.
109. Doğanavşargil GÖ, Coşkunol H. EÜTF Psikiyatri anabilim dalı bağımlılık tedavi biriminin hasta verilerinin on yıllık geriye dönük olarak incelenmesi: Madde kullanan hastaların sosyodemografik özellikleri. 2004;48:24-45.
110. Sehliskoğlu K, Özkan Ö, Sehliskoğlu Ş, Eğilmez O, Kafadar H. Evaluation of the Sociodemographic, Clinical and Criminal Characteristics of the Individuals with Probation due to Substance Use. *The Bulletin of Legal Medicine*. 2022;27:42-51.
111. Öztürk Y, Kirlioğlu M, Kiraç R. Alkol ve Madde Bağımlılığında Risk Faktörleri * Risk Factors in Alcoholism and Substance Abuse. *Bilig - Turk Dunyası Sosyal Bilimler Dergisi*. 2015;18:97-118.
112. Doğanavşargil GÖ, Sertöz ÖÖ, Coşkunol H, Şen G, editors. EÜTF Psikiyatri Anabilim Dalı bağımlılık tedavi biriminin hasta verilerinin on yıllık geriye dönük olarak incelenmesi: Madde kullanan hastaların sosyodemografik özellikleri 2004.
113. Scott KM, Wells JE, Angermeyer M, Brugha TS, Bromet E, Demyttenaere K, et al. Gender and the relationship between marital status and first onset of mood, anxiety and substance use disorders. *Psychol Med*. 2010;40(9):1495-505.
114. Zilberman M, Blume S. Domestic violence, alcohol and substance abuse. *Revista brasileira de psiquiatria (São Paulo, Brazil : 1999)*. 2005;27 Suppl 2:S51-5.
115. Zhang M, Lv D, Zhou W, Ji L, Zhou B, Chen H, et al. The levels of triglyceride and total cholesterol in methamphetamine dependence. *Medicine*. 2017;96(16):e6631.
116. Zhang Y, Shu G, Bai Y, Chao J, Chen X, Yao H. Effect of methamphetamine on the fasting blood glucose in methamphetamine abusers. *Metabolic Brain Disease*. 2018;33(5):1585-97.
117. Cui X, Gao B, Yu Y, Gu Y, Hu L. Chronic Administration of Methamphetamine Aggravates Atherosclerotic Vulnerable Plaques in Apolipoprotein E Knockout Mice Fed with a High-cholesterol Diet. *Current Molecular Medicine*. 2024;24(4):495-504.
118. Aoki S, Funakoshi T, Aki T, Uemura K. Aggregation-prone A53T mutant of α -synuclein exaggerates methamphetamine neurotoxicity in SH-SY5Y cells: Protective role of cellular cholesterol. *Toxicology Reports*. 2022;9:2020-9.
119. Khadije N, Sajad A, Mahdi R, Habibolah K, Asad V-R, Ali M, et al. Study of Serum Malondialdehyde Level in Opioid and Methamphetamine Dependent Patients. *Acta Medica Iranica*. 2017;55(10).
120. Fitzmaurice PS, Tong J, Yazdanpanah M, Liu PP, Kalasinsky KS, Kish SJ. Levels of 4-Hydroxynonenal and Malondialdehyde Are Increased in Brain of Human Chronic Users of Methamphetamine. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2006;319(2):703-9.
121. Maes M, Altufaili MF, Alhaideri AF, Moustafa SR, Stoyanova K, Niu M, et al. The general neurocognitive decline in patients with methamphetamine (MA) use and transient MA-induced psychosis is primarily determined by oxidative and AGE-RAGE stress. *medRxiv*. 2024;2024.04.02.24305184.
122. Peerzada H, Gandhi JA, Guimaraes AJ, Nosanchuk JD, Martinez LR. Methamphetamine administration modifies leukocyte proliferation and cytokine production in murine tissues. *Immunobiology*. 2013;218(8):1063-8.

123. Koriem KMM, Abdelhamid AZ, Younes HF. Caffeic acid protects tissue antioxidants and DNA content in methamphetamine induced tissue toxicity in Sprague Dawley rats. *Toxicology Mechanisms and Methods*. 2013;23(2):134-43.
124. Shah D, Mahajan N, Sah S, Nath SK, Paudyal B. Oxidative stress and its biomarkers in systemic lupus erythematosus. *Journal of Biomedical Science*. 2014;21(1):23.
125. Yang X, Wang Y, Li Q, Zhong Y, Chen L, Du Y, et al. The Main Molecular Mechanisms Underlying Methamphetamine- Induced Neurotoxicity and Implications for Pharmacological Treatment. *Frontiers in Molecular Neuroscience*. 2018;11.
126. Mc Auley MT, Wilkinson DJ, Jones JJ, Kirkwood TB. A whole-body mathematical model of cholesterol metabolism and its age-associated dysregulation. *BMC Systems Biology*. 2012;6(1):130.
127. Pescatello L. Low-intensity physical activity benefits blood lipids and lipoproteins in older adults living at home. *Age and Ageing*. 2000;29(5):433-9.
128. Mårin P, Odén B, Björntorp P. Assimilation and mobilization of triglycerides in subcutaneous abdominal and femoral adipose tissue in vivo in men: effects of androgens. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1995;80(1):239-43.
129. Schubert CM, Rogers NL, Remsberg KE, Sun SS, Chumlea WC, Demerath EW, et al. Lipids, lipoproteins, lifestyle, adiposity and fat-free mass during middle age: the Fels Longitudinal Study. *International Journal of Obesity*. 2006;30(2):251-60.
130. Ettinger WH, Wahl PW, Kuller LH, Bush TL, Tracy RP, Manolio TA, et al. Lipoprotein lipids in older people. Results from the Cardiovascular Health Study. The CHS Collaborative Research Group. *Circulation*. 1992;86(3):858-69.
131. Qin M, Chen B. Association of atherogenic index of plasma with cardiovascular disease mortality and all-cause mortality in the general US adult population: results from NHANES 2005–2018. *Cardiovascular Diabetology*. 2024;23(1):255.
132. Vigna L, Tirelli AS, Gaggini M, Di Piazza S, Tomaino L, Turolo S, et al. Insulin resistance and cardiometabolic indexes: comparison of concordance in working-age subjects with overweight and obesity. *Endocrine*. 2022;77(2):231-41.
133. Cai G, Shi G, Xue S, Lu W. The atherogenic index of plasma is a strong and independent predictor for coronary artery disease in the Chinese Han population. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(37):e8058.
134. Gaggini M, Gorini F, Vassalle C. Lipids in Atherosclerosis: Pathophysiology and the Role of Calculated Lipid Indices in Assessing Cardiovascular Risk in Patients with Hyperlipidemia. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;24(1):75.
135. Salcedo Cifuentes M, Belalcazar S, Acosta E, Medina-Murillo J. Conventional biomarkers for cardiovascular risks and their correlation with the castelli risk index-indices and tg/hdl-c. *Archivos de Medicina (Manizales)*. 2019;20:11-22.
136. Lamarche B, Rashid S, Lewis GF. HDL metabolism in hypertriglyceridemic states: an overview. *Clin Chim Acta*. 1999;286(1-2):145-61.
137. Guérin M, Dolphin PJ, Talussot C, Gardette J, Berthézène F, Chapman MJ. Pravastatin modulates cholesteryl ester transfer from HDL to apoB-containing lipoproteins and lipoprotein subspecies profile in familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1995;15(9):1359-68.
138. Miller M, Langenberg P, Havas S. Impact of lowering triglycerides on raising HDL-C in hypertriglyceridemic and non-hypertriglyceridemic subjects. *Int J Cardiol*. 2007;119(2):192-5.
139. Ibrahim-Achi Z, Jorge-Pérez P, Abreu-González P, López-Mejías R, Martín-González C, González-Gay M, et al. Malondialdehyde Serum Levels in Patients with Systemic Sclerosis Relate to Dyslipidemia and Low Ventricular Ejection Fraction. *Antioxidants*. 2023;12(9):1668.

140. Vassalle C, Petrozzi L, Botto N, Andreassi MG, Zucchelli GC. Oxidative stress and its association with coronary artery disease and different atherogenic risk factors. *Journal of Internal Medicine*. 2004;256(4):308-15.
141. Hung T, Jhan J-Y, Lin J-H, Yang K-T, Hsu B-G, Chang J-C. Serum Malondialdehyde-Oxidized Low-Density Lipoprotein Level Is Associated with Arterial Stiffness by Cardio-Ankle Vascular Index in Coronary Artery Bypass Graft Patients. *Journal of Clinical Medicine*. 2023;12(13):4191.
142. Yilmaz A, Jennbacken K, Fogelstrand L. Reduced IgM levels and elevated IgG levels against oxidized low-density lipoproteins in HIV-1 infection. *BMC Infectious Diseases*. 2014;14(1):143.
143. Delporte C, Van Antwerpen P, Vanhamme L, Roumeguère T, Zouaoui Boudjeltia K. Low-Density Lipoprotein Modified by Myeloperoxidase in Inflammatory Pathways and Clinical Studies. *Mediators of Inflammation*. 2013;2013:1-18.
144. Malle E, Waeg G, Schreiber R, Gröne EF, Sattler W, Gröne HJ. Immunohistochemical evidence for the myeloperoxidase/H₂O₂/halide system in human atherosclerotic lesions. *European Journal of Biochemistry*. 2000;267(14):4495-503.
145. McDonnell-Dowling K, Kelly JP. The Role of Oxidative Stress in Methamphetamine-induced Toxicity and Sources of Variation in the Design of Animal Studies. *Curr Neuropharmacol*. 2017;15(2):300-14.
146. Govitrapong P, Boontem P, Kooncumchoo P, Pinweha S, Namyen J, Sanvarinda Y, et al. Increased blood oxidative stress in amphetamine users. *Addict Biol*. 2010;15(1):100-2.
147. Zhou JF, Chen P, Zhou YH, Zhang L, Chen HH. 3,4-Methylenedioxymethamphetamine (MDMA) abuse may cause oxidative stress and potential free radical damage. *Free Radic Res*. 2003;37(5):491-7.
148. Seyfried J, Soldner F, Kunz WS, Schulz JB, Klockgether T, Kovar KA, et al. Effect of 1-methyl-4-phenylpyridinium on glutathione in rat pheochromocytoma PC 12 cells. *Neurochem Int*. 2000;36(6):489-97.
149. Walker J, Winhusen T, Storkson JM, Lewis D, Pariza MW, Somoza E, et al. Total antioxidant capacity is significantly lower in cocaine-dependent and methamphetamine-dependent patients relative to normal controls: results from a preliminary study. *Hum Psychopharmacol*. 2014;29(6):537-43.
150. Shadnia S, Gorgzadeh N, Soltaninejad K, Abdollahi M, Motevalian SA. Status of Total Antioxidant Capacity and Malondialdehyde Level in Methamphetamine Addicts: A Cross Sectional Study. *International Journal of Medical Toxicology and Forensic Medicine*. 2017;7(1(Winter)):19-25.
151. Suriyaprom K, Tanateerabunjong R, Tungtrongchitr A, Tungtrongchitr R. Alterations in malondialdehyde levels and laboratory parameters among methamphetamine abusers. *J Med Assoc Thai*. 2011;94(12):1533-9.
152. Kim SH, Cho YK, Kim Y-J, Jung CH, Lee WJ, Park J-Y, et al. Association of the atherogenic index of plasma with cardiovascular risk beyond the traditional risk factors: a nationwide population-based cohort study. *Cardiovascular Diabetology*. 2022;21(1):81.
153. Hacimusalar Y, Karaaslan O, Bal C, Kocer D, Gok G, Yildiz B. Methamphetamine's effects on oxidative stress markers may continue after detoxification: a case-control study. *Psychiatry and Clinical Psychopharmacology*. 2019;29(3):361-7.
154. Rawson RA, Gonzales R, Brethen P. Treatment of methamphetamine use disorders: an update. *J Subst Abuse Treat*. 2002;23(2):145-50.