

Endonezya, Makassar Popülasyonunda Metamfetamine Bağlı Psikoz ile İlgili NQO1 ve NQO2 Gen Polimorfizmleri

NQO1 and NQO2 Gene Polymorphisms Related to Methamphetamine-Associated Psychosis in the Makassar Population, Indonesia

¹Dani Haryanto LUDONG¹, ²Tri SUPARTINI², ³Ismail ISMAIL³

¹Psikiyatrist Balai Rehabilitasi BNN Baddoka Makassar, South Sulawesi, Indonesia

²Jaffray College of Theological Philosophy Makassar, South Sulawesi, Indonesia

³Biomedical of Nursing, Makassar Health Polytechnic, South Sulawesi, Indonesia

ÖZ

Giriş ve Amaç: Bu çalışma Makassar popülasyonunda NQO1 ve NQO2 gen polimorfizmleri ile metamfetaminle ilişkili psikoz (MAP) arasındaki ilişkiyi araştırmaktadır.

Yöntem: Metamfetamin kullanımına bağlı psikotik semptomların başlangıcında NQO1 ve NQO2 genlerinin rolünü belirlemeye yönelik Olgu-Kontrol Çalışması. Kontrol grubu, psikotik özellikler göstermeyen metamfetamin tüketen bireylerden (n=139) oluşurken, vaka grubu psikotik özellikler gösteren metamfetamin tüketen bireylerden (n=128) oluşmaktadır.

Sonuç: NQO1 gen polimorfizmi, MAP süresi ile önemli bir ilişki göstermekte olup TT genotipi ve T aleli, uzun süreli vakalarda daha sık

görülmektedir. CT genotipi spontan nöks riskinin artmasıyla ilişkiliyken, TT genotipi çoklu madde bağımlılığı olan hastalar arasında daha yaygındır. Ek olarak, NQO2 (I/D) gen polimorfizmi, MAP hastalarında farklı genotip dağılımı eğilimi göstermekte olup DD genotipi uzun süreli vakalarda daha sık görülürken, I aleli spontan nöks riskinin artmasıyla ilişkilidir.

Sonuç: Bu bulgular, NQO1 ve NQO2 genlerindeki polimorfizmlerin, Makassar popülasyonunda MAP'a duyarlılık ve klinik belirtilerde rol oynayabileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Metamfetamin, NQO1, NQO2 geni, psikoz

ABSTRACT

Introduction: This study investigates the relationship between NQO1 and NQO2 gene polymorphisms and methamphetamine-associated psychosis (MAP) in the Makassar population.

Methods: Case-Control Study to determine the role of the NQO1 and NQO2 genes in the onset of psychotic symptoms due to methamphetamine abuse. The control group consists of individuals who consume methamphetamine without psychotic characteristics (n=139), while the case group consists of individuals who consume methamphetamine with psychotic characteristics (n=128).

Results: The NQO1 gene polymorphism demonstrates a significant association with the duration of MAP, with the TT genotype and the

T allele occurs more frequently in prolonged cases. The CT genotype is linked to an increased risk of spontaneous relapse, while the TT genotype is more prevalent among patients with polysubstance abuse. Additionally, the NQO2 (I/D) gene polymorphism indicates a trend towards differential genotype distribution in patients with MAP, with the DD genotype appearing more frequently in prolonged cases, and the I allele associated with a heightened risk of spontaneous relapse.

Conclusion: These findings suggest that polymorphisms in the NQO1 and NQO2 genes may play a role in the susceptibility to and clinical manifestations of MAP within the Makassar population.

Keywords: Methamphetamine, NQO1, NQO2 gene, psychosis

Cite this article as: Ludong DH, Supartini T, Ismail I. NQO1 and NQO2 Gene Polymorphisms Related to Methamphetamine-Associated Psychosis in the Makassar Population, Indonesia. Arch Neuropsychiatry 2026;63:201–208. doi: 10.29399/npa.29016

GİRİŞ

Daha önce özellikle Japonya'da bağımlılığa neden olduğu bilinen uyarıcı bir madde olan metamfetaminin uluslararası düzeyde kötüye kullanımı, küresel boyutta sonuçlara yol açan ciddi bir halk sağlığı tehdidi haline gelmiştir. Maddelerin kötüye kullanımı sosyal, çevresel ve psikolojik faktörlerin karmaşık bir etkileşiminden kaynaklansa da, genetiğin bu tür bağımlılıklara yakınlığı artırdığına dair kanıtlar mevcuttur (1). Genetik yakınlığa ilişkin bu bakış açısı, metamfetamin bağımlılığını tetikleyen

biyolojik yolları daha iyi ve daha ayrıntılı bir şekilde anlamaya ve dünya çapında risk altındaki popülasyonlarda risk değerlendirmesi, önleme ve hedefe yönelik müdahaleler yapmaya olanak tanır (2).

Metamfetamin kullanıcılarında psikotik semptomların ortaya çıkması, özellikle dopaminle ilgili genler ve glutamat reseptör genlerindeki belirli genetik varyasyonlarla ilişkilidir (3,4). Araştırmalar, DRD4 ve COMT gibi

genlerdeki tek nükleotid polimorfizmlerinin (SNP'ler) ve metilasyon modellerinin bu semptomların ortaya çıkmasında önemli rol oynadığını göstermektedir (5, 6).

Yeni araştırmalar, oksidatif stresin, özellikle dopamin yolları üzerindeki etkisiyle, metamfetaminin nörotoksik etkilerinde önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Metamfetamine maruz kaldıktan sonra dopamin, veziküler depodan sitoplazmaya taşınır ve burada otooksidasyona uğrayarak dopamin-kinonlar ve çeşitli reaktif oksijen türleri oluşturur (7). Bu toksik yan ürünler, metamfetaminle ilişkili psikoz (MAP) ve MAP ile ilişkili diğer bilişsel bozukluklara bağlı nörodejeneratif süreçlerde kritik bir rol oynayabilmektedir. Bu oksidatif mekanizmanın anlaşılması, metamfetaminin nörotoksik etkilerine ilişkin bilgilerimizi artırmakla kalmayıp aynı zamanda metamfetamin kötüye kullanımının önemli nörolojik ve psikiyatrik etkilerini hafifletmek için potansiyel terapötik hedefler de önermektedir.

Özellikle, NQO genlerindeki genetik polimorfizmler, özellikle NQO2 durumunda, duyarlılık ve diğer kronik durumlar dahil olmak üzere çeşitli hastalıklarla önemli ilişkiler göstermiştir. NQO2 gen promotör bölgesi ekleme/silme (I/D) polimorfizmi, idiyopatik Parkinson hastalığı vakalarıyla ilişkilendirilmiştir (9). Gıda uyarımı sırasında bazal seviyenin üzerinde artan dopaminerjik aktivite de şizofreni ile ilişkilendirilmiştir (10). Önemli olarak, bu tür ilişkiler NQO1 geni veya NQO2 genindeki diğer polimorfik lokuslar için gözlemlenmemiştir. Bu özgülük, NQO2 geninin, potansiyel olarak reaktif oksijen türleri üretimi ve hücrel detoksifikasyon yolları üzerindeki etkisi nedeniyle, oksidatif strese ilişkili durumlara karşı duyarlılıkta belirgin bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir (11).

Metamfetamin kullanımının neden olduğu nörokimyasal değişikliklerde oksidatif stresin rolünün kanıtlanmış olması ışığında, NQO gen polimorfizmleri ile metamfetamin kötüye kullanımı arasındaki ilişki büyük ilgi çekmektedir. Metamfetamin kullanımı, DOP salınımını tetikleyebilmekte olup DOP'un, yüksek reaktif dopamin-kinon ve reaktif oksijen türleri üreten otooksidasyona uğradığı bilinmektedir, bu da metamfetamin nörotoksitesinde oksidatif stresin rol oynadığını göstermektedir. Bu nedenle, metamfetamin kullanıcıları arasında NQO1 ve NQO2'de meydana gelen genetik varyasyonları araştırmak, oksidatif bozukluğa genetik yatkınlığı gösterebilir (12).

Metamfetamin kötüye kullanımı, insanlarda psikoz riski ile önemli ölçüde ilişkili olup bazı durumlarda, bireyler akut zehirlenmenin ötesinde devam edebilen kronik psikotik semptomlar göstermektedir. Metamfetamin nörotoksitesisi, özellikle oksidatif stres yolları aracılığıyla iyi belgelenmiştir. Ancak, MAP'ın genetik belirleyicileri yeterince bilinmemektedir. Daha önceki bir dizi çalışma, NQO1 ve NQO2'yi içeren oksidatif strese ilişkili genlerin polimorfizmlerinin, metamfetamin kullanıcılarının psikoz eğilimini modüle edebileceğini göstermiştir. Bu çalışma, Makassar popülasyonunda NQO1 ve NQO2 polimorfizmleri ile metamfetaminin neden olduğu psikoz arasındaki ilişkiyi araştırarak bu eksikliği gidermeyi amaçlamaktadır.

YÖNTEM

Bu araştırmanın metodolojisi, Makassar Sağlık Politeknik Hemşirelik Fakültesi Uyuşturucu Kötüye Kullanımı Etik Komitesi'nin onayıyla başlayarak, en yüksek etik ve bilimsel standartlara uymak üzere titizlikle tasarlanmıştır. Her katılımcı, özellikle DNA analizlerinin hassas doğası göz önüne alındığında, genetik araştırmalarda etik davranışa bağlılıklarını vurgulayan yazılı onay vermiştir. Bu çalışma, MAP'a yönelik genetik yatkınlığı araştırmak için olgu-kontrol tasarımını kullanmakta olup Uluslararası Hastalık Sınıflandırması (ICD-10) F15.2 (bağımlılık sendromu) ve F15.5 (psikotik bozukluk) için Araştırma Tanı Kriterleri (DCR) uyarınca tanı konulan katılımcılara odaklanmaktadır. Bu yaklaşım, klinik olarak

ilgili örneklerin seçilmesini sağlayarak genetik bulguların özgülüğünü artırmaktadır.

Örneklem popülasyonu, Makassar, Endonezya'daki Psikiyatri Hastanesinde ayakta ve yatarak tedavi gören olgular dahil olmak üzere MAP tanısı konmuş 128 hastadan oluşmaktadır. Bu olgular, yaş, cinsiyet ve coğrafi geçmiş açısından benzer demografik özelliklere sahip 139 kontrol denegü ile titizlikle eşleştirilerek çalışmanın iç geçerliliği artırılmıştır. Kontrol grubu, madde bağımlılığı ve ruhsal bozukluklarla ilgili faktörleri en aza indirmek için seçilen, çoğunluğu tıp professionellerinden oluşan Makassar sakinlerinden oluşturulmuştur, çünkü bu kişilerde bu durumların kişisel veya aile öyküsü bulunmamaktadır. Her iki grup için de kapsamlı seçim kriterleri belirlenmesi, sağlam bir karşılaştırmalı analiz yapılmasını sağlamış ve böylece bulguların güvenilirliğini ve hedef popülasyondaki MAP'a ilişkin genetik faktörleri anlamadaki önemini artırmıştır.

MAP olgusunu kapsamlı bir şekilde kavramak için, hastaları belirli klinik alt gruplara ayıran hedef odaklı bir metodoloji geliştirilmiştir. Üç klinik alt grup kümesi bulunmaktadır: metamfetamin kullanımına bağlı psikozu (MAP) olduğu doğrulanmış bireyler, spontan nüks öyküsü olan veya olmayan hastalar ve eşzamanlı çoklu madde bağımlılığı öyküsü olan veya olmayan bireyler. Özgülüğü artırmak için MAP grubu psikozun süresine göre de sınıflandırılmıştır. Bir aydan uzun süren semptomlarla karakterize kalıcı MAP yaşayanlar, semptomların bir ay içinde düzeldiği geçici MAP yaşayan hastalarla karşılaştırılmıştır. Bu ayrıntılı sınıflandırma çerçevesi, metamfetaminin MAP süresi ve nüks eğilimi üzerindeki farklı etkilerinin hedef odaklı şekilde incelenmesini kolaylaştırarak, önemli genetik ve klinik farklılıkları ortaya koymaktadır. Çalışmamız bu değişkenleri izole ederek MAP'nin nöropsikiyatrik etkilerine ilişkin anlayışımızı geliştirmeyi ve farklı hasta alt grupları için hedefe yönelik müdahale stratejileri oluşturmayı amaçlamaktadır.

NQO2 promotör bölgesindeki I/D polimorfizmi için, 64 °C ısıtma sıcaklığında 5'-CTGCTGGAAGTCAGCAGGGTC-3' ve 5'-CTCTTTACGCAGCGCCTAC-3' primerleri kullanılarak PCR amplifikasyonu gerçekleştirilmiştir. Bu da belirgin ürün farklılıklarına yol açmıştır: I/I genotipi için 291 bp, D/D genotipi için 262 bp, I/D genotipi için 291 bp ve 262 bp fragmanlarının yanı sıra 310 bp'lik benzersiz bir heterodupleks (11). Bu metodolojik yaklaşım, genotip sınıflandırmasında yüksek özgülük sağlayarak MAP duyarlılığı ile ilişkili genetik varyantların ayrıntılı bir şekilde incelenmesini kolaylaştırmaktadır.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz SPSS (sürüm 26, Inc., Chicago, IL, ABD) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Ki-kare testi ve Pearson korelasyonu ile birlikte normallik ve doğrusallık varsayım testleri de dahil olmak üzere çapraz tablo testi yapılmıştır. Her iki veri seti (olgular ve kontroller) normallik açısından değerlendirilmiş ve sonuçlar normal dağılım göstermiştir. Ardından doğrusallık testi yapılmıştır. Bu testin sonuçları, iki grubun (kontroller ve olgular) verilerinin farklılık gösterip göstermediğini ve NQO1 ve NQO2 polimorfizmleri bağlamında aralarında bir ilişki olup olmadığını belirlemiştir. 0,05'lik bir p-değeri eşiği anlamlılık düzeyi olarak belirlenmiş, bu da MAP duyarlılığı ile genetik ilişki hakkında anlamlı sonuçlara ulaşılmasını sağlamıştır. Hastalar ve kontrol grubu arasındaki genotip dağılımındaki farklılıklar, düzeltilmiş süreklilik testi ve iki taraflı p değerlerine dayalı Risk Oranı (OR) kullanılarak analiz edilmiştir.

Etik onay

Bu çalışma için etik onay, 2 Temmuz 2024 tarihinde Makassar Sağlık Politeknik Sağlık Araştırmaları Etik Komitesi veya Komite Etik Penelitian Kesehatan (KEPK) Politeknik Kesehatan Makassar (Onay Numarası: 1070/M/KEPK-PTKMS/VII/2024) tarafından verilmiştir. Bu çalışma Helsinki Bildirgesi'ne uygun olup gizlilik ve gönüllü rıza ilkelerini koruyarak tüm katılımcılardan bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

BULGULAR

Makassar Popülasyonunda MAP'li Hastaların Sosyodemografik Özellikleri

Hasta popülasyonunun ortalama yaşı yaklaşık 34,39 olup, standart sapma 11,86'dır, bu da geniş bir yaş aralığını göstermektedir. Yaş grubu dağılımı, vakaların çoğunun 20-39 yaş aralığında olduğunu ortaya koymaktadır; %28,1'i 20-29 yaş grubunda, %28,5'i ise 30-39 yaş grubunda yer almaktadır. Bu model, genç ve orta yaşlı yetişkinlerin metamfetamin kullanımının bir sonucu olarak psikoz yaşama olasılığının daha yüksek olduğunu göstermektedir. Bu durum, muhtemelen bu yaş grubunda metamfetamine maruz kalma oranının daha yüksek olmasından kaynaklanmaktadır. Anlamlı p değeri (p = 0.000), yaş grupları arasındaki dağılımdaki anlamlı farklılıkları daha da vurgulamaktadır (Tablo 1).

Cinsiyet verileri, metamfetamin kaynaklı psikoz prevalansının kadınlarda (%55,4) erkeklere (%44,6) göre sınırlı düzeyde daha yüksek olduğunu göstermektedir. Bu bulgular, madde kullanımında belirgin cinsiyet kalıplarını veya Makassar popülasyonunda uyuşturucu kullanım davranışını etkileyen sosyo-kültürel faktörleri yansıtır olabilir. 0,000 p-değeri, bu popülasyonda cinsiyet ile MAP arasında önemli bir ilişki olduğunu göstermektedir (Tablo 1).

Eğitim ve istihdam verileri, hastaların önemli bir kısmının temel eğitim düzeyine sahip olduğunu (%43,4), bunu orta eğitim düzeyine sahip olanların izlediğini (%40,1) ve daha az bir yüzdesinin ise yüksek eğitim düzeyine ulaştığını (%16,5) göstermektedir. İstihdam durumu, çalışmayanlara (%48,7) kıyasla, kendi alanlarıyla ilgili işlerde çalışan hasta sayısının biraz daha fazla olduğunu (%51,3) ortaya koymaktadır. Bu eğilim, daha düşük eğitim düzeyi, istihdam türleri ve madde kullanımına bağlı ruh sağlığı sorunlarına karşı artan savunmasızlık arasında, muhtemelen sosyoekonomik stresin bir sonucu olarak bir korelasyon olduğunu gösterebilir (Tablo 1).

Daha düşük eğitim düzeyine sahip genç bireylerin ağırlıkta olması, sosyoekonomik zorlukların ve uyuşturucu riskleri konusunda farkındalık

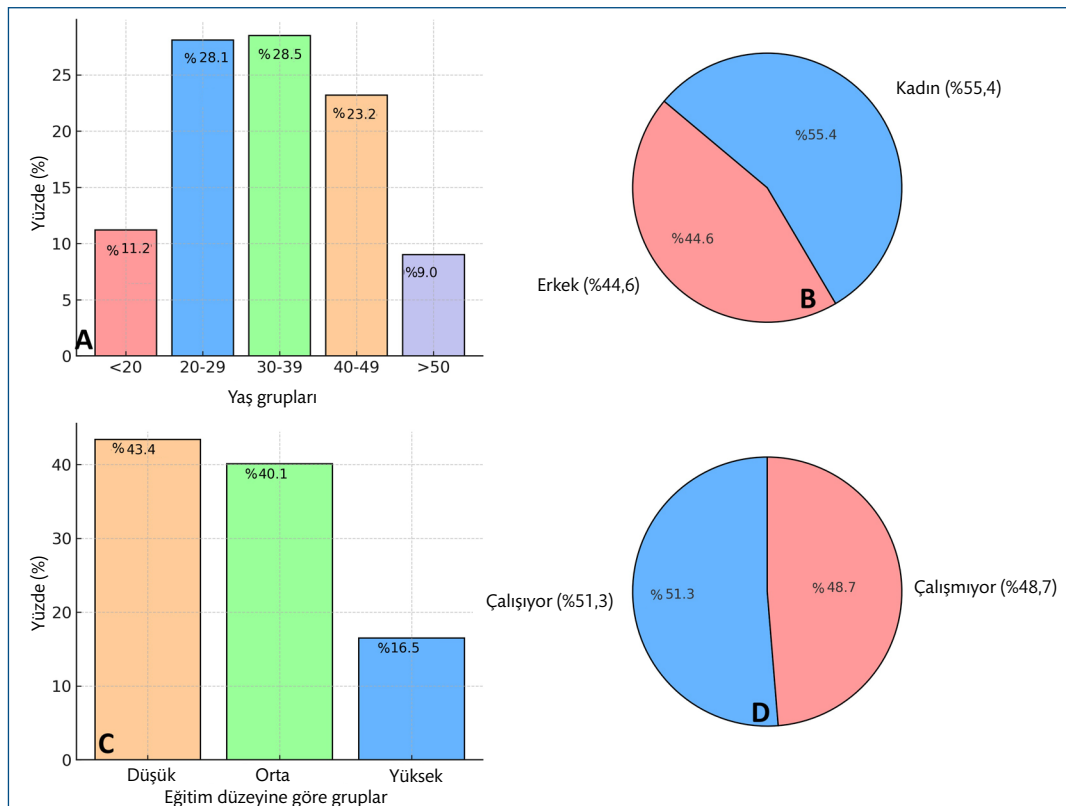
Tablo 1. Makassar popülasyonunda metamfetamin kaynaklı psikoz hastalarının sosyodemografik özellikleri

| Özellikler | Toplam, n (%) | p değeri |
|--------------------------|---------------|----------|
| Yaş, ortalama ± SD (yıl) | 34.39 ± 11.86 | |
| <20 | 30 (11.2) | 0.000 |
| 20 - 29 | 75 (28.1) | |
| 30 - 39 | 76 (28.5) | |
| 40 - 49 | 62 (23.2) | |
| >50 | 24 (9.0) | |
| Cinsiyet | | 0.000 |
| Erkek | 119 (44.6) | |
| Kadın | 148 (55.4) | |
| Öğrenim düzeyi | | 0.000 |
| Temel Eğitim | 116 (43.4) | |
| Orta Düzey Eğitim | 107 (40.1) | |
| Yüksek Eğitim | 44 (16.5) | |
| İstihdam | | 0.000 |
| Çalışan | 137 (51.3) | |
| İşsiz | 130 (48.7) | |

eksikliğinin psikozun başlangıcına önemli ölçüde katkıda bulunduğunu gösterebilir. Ayrıca, kadınların daha fazla bu olguyu göstermesi, Makassar nüfusuna özgü potansiyel olarak stres, damgalama veya sağlık ve rehabilitasyon hizmetlerine erişimle ilgili sosyokültürel faktörleri işaret edebilir. Öte yandan, istihdam durumuna göre önemli bir ayırım teşkil etmediğini, psikozun istihdam durumuna göre önemli bir ayırım teşkil etmediğini, ancak mesleki ortamlarla ilişkili stres faktörlerini veya uyuşturucuya erişimi yansıtabileceğini ima etmektedir (Şekil 1).

Makassar Hasta Popülasyonunda MAP'ın Genotip ve Alel Sıklıkları

Araştırma sonuçları, NQO1 geni için genotip ve alel sıklığının 0,544 ile 0,767 arasında değiştiğini göstermektedir. Çalışma, MAP'ın hastaların önemli bir kısmında mevcut olduğunu ve ortalama prevalansının 0,510 ile 1,367 arasında değişen bir aralıkta 0,835 olduğunu ortaya koydu.



MAP'ın sıklığı da önemli düzeyde olup hem pozitif hem de negatif vakalar için ortalama 0,049'du. Ayrıca, spontan nöks sıklığı da önemli düzeyde olup pozitif vakalar için ortalama 0,273, negatif vakalar için ise 0,639'du. Ek olarak, çalışmada madde bağımlılığı öyküsü olan önemli sayıda hasta tespit edilmiştir (Tablo 2).

Veriler, çeşitli koşullarda genotip ve alel dağılımlarında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar olduğunu ortaya koyarak yaş ve eğitimin etkisini vurgulamaktadır. MAP psikozunda, hem geçici hem de uzun süreli vakalar dikkate değer p değerleri göstermektedir (örneğin, $p=0,003$ ve $p=0,007$), bu da belirli genotipler ile uzun süreli psikoz arasında bir ilişki olduğunu düşündürmektedir. Spontan nöks durumunda, C ve T alellerinin dağılımı önemli ölçüde değişmekte olup "pozitif" grupta nüksetmeye karşı potansiyel bir koruyucu etki olduğunu gösteren daha düşük bir risk oranı ($OR=0,273$) görülmektedir. Ek olarak, çoklu madde bağımlılığında TT genotipi, daha yüksek prevalansla güçlü bir ilişki göstermekte ($p=0,001$) ve OR değerleri, TT taşıyıcıları arasında çoklu madde bağımlılığı olasılığının

arttığını göstermektedir (Şekil 2).

Veriler, hasta ve kontrol grupları arasında genotip ve alel sıklıklarında önemli bir fark olmadığını göstermektedir. Ancak, sonuçlar diğer hasta kohortlarında farklılık göstermektedir. MAP grubunda, CC ve CT genotiplerinin sıklıkları anlamlı ölçüde farklılık gösterirken, alel sıklıklarında anlamlı bir fark gözlemlenmemiştir. Spontan nöks grubu, T alelinin sıklığında anlamlı bir fark gösterirken, genotip sıklıkları anlamlı bir değişiklik göstermemiştir. Çoklu madde bağımlılığı grubunda, hem genotip hem de alel sıklıkları anlamlı ölçüde farklılık göstermiştir.

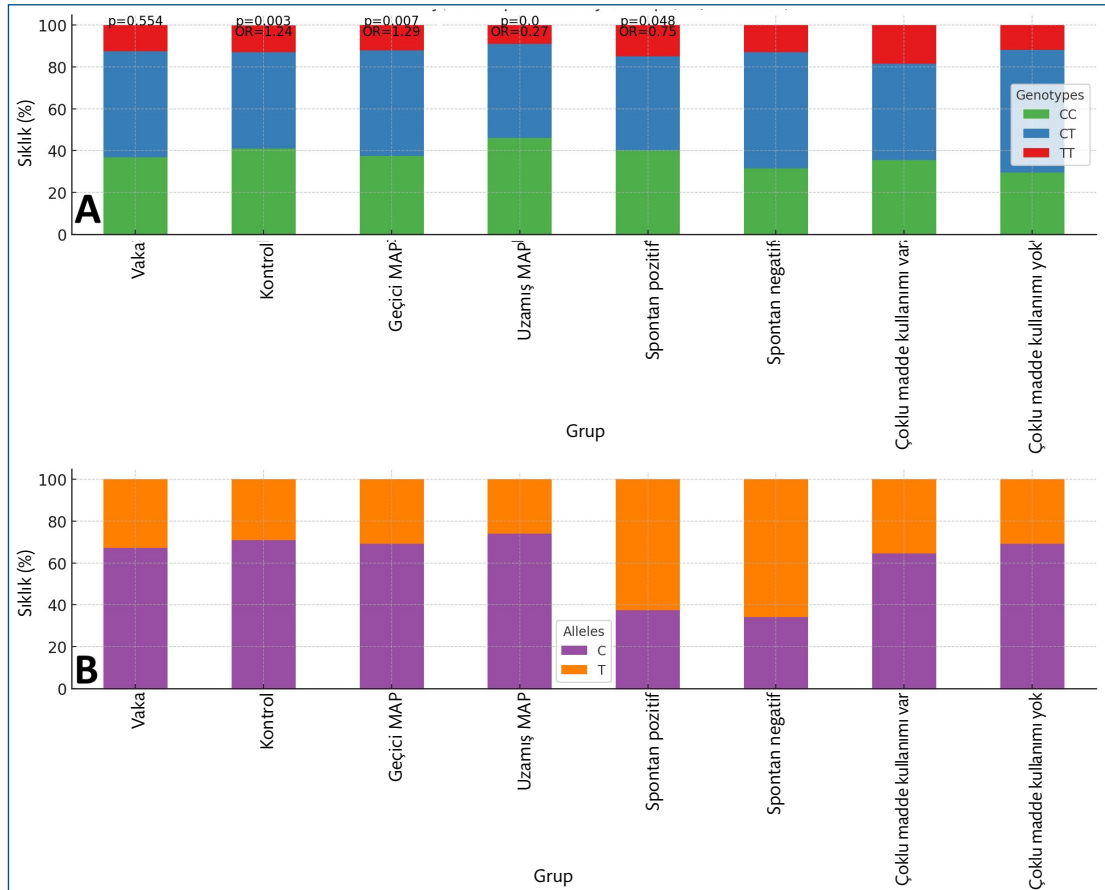
MAP Hastalarında ve Kontrol Gruplarında Genotip ve Alel Sıklığı

NQO2 geninin promotör bölgesindeki genotiplerin ve alel sıklığının ekleme-silme (I/D) polimorfizminin genotipler ve ruh sağlığı durumları ve davranışlarıyla ilişkisi Tablo 3'te sunulmuştur. Genotip sıklıkları II, ID ve DD olarak kategorize edilirken, alel sıklıkları I ve D olarak gösterilmiştir (Şekil

Tablo 2. Polimorfizm NQO1 geni için genotip ve alel sıklıkları

| | n | Genotip (%) | | | p değeri | Alel (%) | | P değeri (OR, 95% GA) |
|-----------------------|-----|-------------|-----------|-----------|----------|------------|-----------|-----------------------|
| | | CC | CT | TT | | C | T | |
| Vaka | 128 | 47 (36.7) | 65 (50.8) | 16 (12.5) | 0.554 | 172 (67.2) | 84 (32.8) | 0.835 (0.510-1.367) |
| Kontrol | 139 | 57 (41) | 64 (46) | 18 (12.9) | | 197 (70.9) | 81 (29.1) | |
| MAP | 99 | 37 (37.4) | 50 (50.5) | 12 (12.1) | 0.003 | 137 (69.2) | 61 (30.8) | 1.240 (1.098-1.401) |
| Geçici | 78 | 36 (46.1) | 35 (44.9) | 7 (9) | 0.003 | 80 (74.1) | 28 (25.9) | 1.292 (1.068-1.562) |
| Uzun süreli | 40 | 11 (27.5) | 24 (60) | 5 (12.5) | 0.007 | 50 (62.5) | 30 (37.5) | 0.688 (0.494-0.957) |
| Spontan nöks | | | | | | | | |
| Pozitif | 40 | 16 (40) | 18 (45) | 6 (15) | 0.000 | 55 (37.4) | 92 (62.6) | 0.273 (0.138-0.540) |
| Negatif | 70 | 22 (31.4) | 39 (55.7) | 9 (12.9) | 0.049 | 25 (34.2) | 48 (65.8) | 0.639 (0.530-0.772) |
| Çoklu madde kullanımı | | | | | | | | |
| Evet | 76 | 27 (35.5) | 35 (46.1) | 14 (18.4) | 0.001 | 98 (64.5) | 54 (35.5) | 0.565 (0.454-0.702) |
| Hayır | 34 | 10 (29.4) | 20 (58.8) | 4 (11.8) | 0.048 | 47 (69.1) | 21 (30.9) | 0.750 (0.627-0.897) |

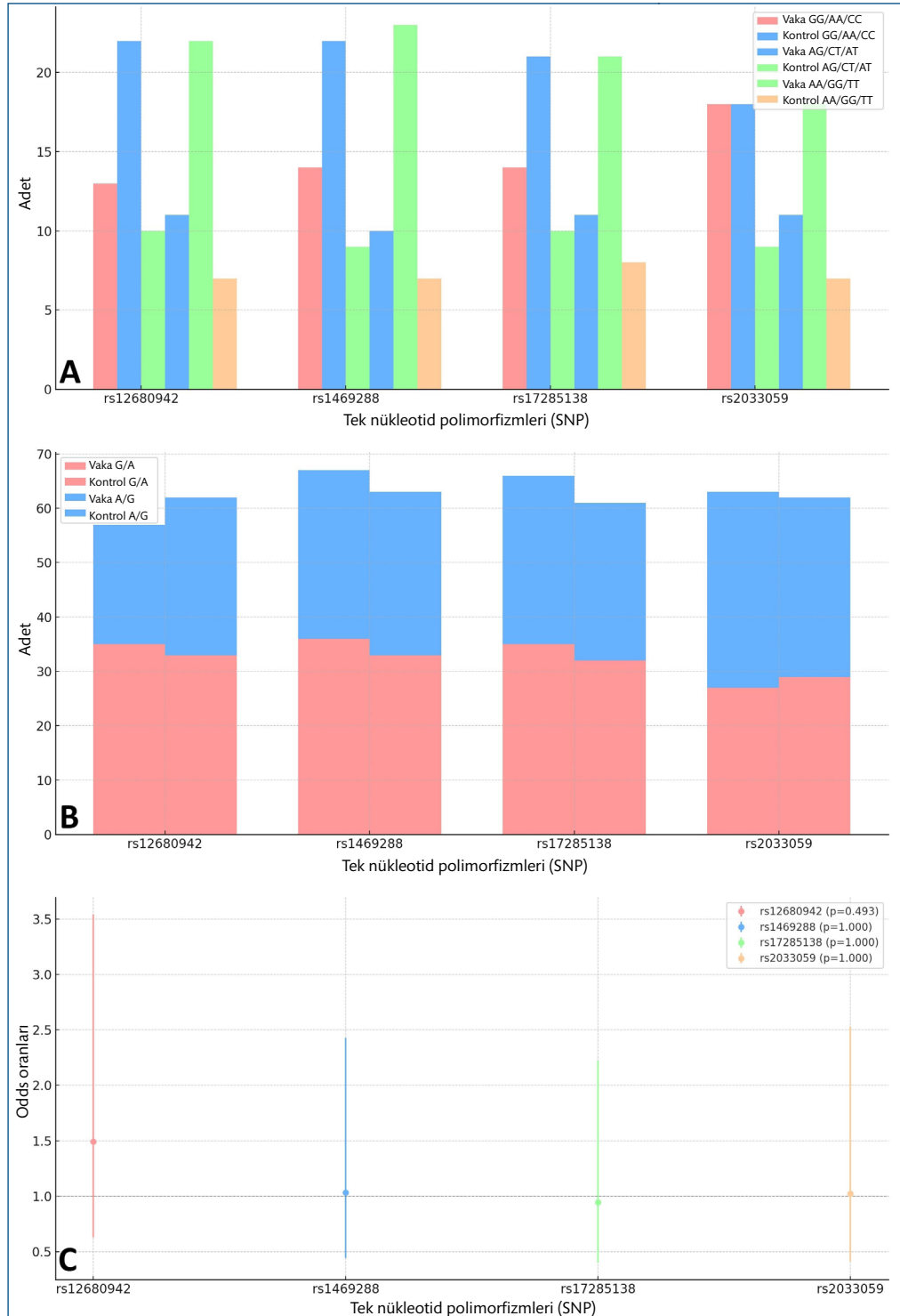
MAP: Metafetaminle ilişkili psikoz.



Tablo 3. NQO2 geninin promotör bölgesindeki ekleme / silme (I / D) polimorfizmi için genotip ve alel sıklıkları

| | n | Genotip (%) | | | p değeri | Alel (%) | | P değeri (OR, 95% GA) |
|-----------------------|-----|-------------|-----------|-----------|----------|------------|-----------|-----------------------|
| | | II | ID | DD | | I | D | |
| Vaka | 128 | 78 (60.9) | 40 (31.3) | 10 (7.8) | 0.937 | 230 (81.6) | 52 (18.4) | 1.053 (0.644-1.720) |
| Kontrol | 139 | 83 (59.7) | 50 (36) | 6 (4.3) | | 252 (81.6) | 57 (18.4) | |
| MAP | 99 | 62 (62.6) | 27 (27.3) | 10 (10.1) | 0.000 | 178 (89.9) | 20 (10.1) | 0.139 (0.078-0.247) |
| Geçici | 54 | 32 (59.3) | 18 (33.3) | 4 (7.4) | 0.000 | 96 (88.8) | 12 (11.2) | 5.500 (2.267-13.345) |
| Uzun süreli | 40 | 26 (65) | 9 (22.5) | 5 (12.5) | 0.000 | 73 (91.2) | 7 (8.8) | 2.800 (1.387-5.654) |
| Spontan nüks | | | | | | | | |
| Pozitif | 40 | 25 (62.5) | 12 (30) | 3 (7.5) | 0.000 | 75 (93.8) | 5 (6.2) | 5.00 (1.817-13.757) |
| Negatif | 70 | 42 (60) | 21 (30) | 7 (10.0) | 0.000 | 124 (88.6) | 16 (11.4) | 0.143 (0.072-0.284) |
| Çoklu madde kullanımı | | | | | | | | |
| Evet | 76 | 45 (59.2) | 24 (31.6) | 7 (9.2) | 0.000 | 135 (88.8) | 17 (11.2) | 0.143 (0.072-284) |
| Hayır | 34 | 23 (67.6) | 9 (26.5) | 2 (5.9) | 0.012 | 64 (94.1) | 4 (5.9) | 0.470 (0.112-3.107) |

MAP: Metafetaminle ilişkili psikoz.

**Şekil 3.** Güncellenen görselleştirmeler, daha iyi yorumlanabilmelerine yönelik başlıklar içermekte ve dört SNP (rs12680942, rs1469288, rs17285138, rs2033059) için vaka ve kontrol gruplarındaki genotiplerin ve alellerin kapsamlı bir karşılaştırmalı analizini sunmaktadır. A) Gruplar arasında genotip frekanslarını (GG/AA/CC, AG/CT/AT, AA/GG/TT) karşılaştırır. B) Alel dağılımlarını (G vs. A, T vs. C) yığılım çubuk grafikler olarak sunar. C) Her tek nükleotid polimorfizmi için %95 güven aralığı (CI) ile Odds Oranlarını (OR) ve p değerleri 0,05'ten büyük olan istatistiksel anlamsızlığı vurgular.

1). Çalışma bulguları, MAP tanısı konulan hastalarda MAP insidansının kontrol grubuna kıyasla anlamlı ölçüde daha yüksek olduğunu ortaya koymaktadır. Ayrıca, spontan nüks oranı da MAP'ı olan hastalarda daha yüksektir. Ek olarak, bu hasta popülasyonunda çoklu ilaç kötüye kullanımı prevalansı daha yüksektir. Araştırma sonuçları, MAP gelişiminin, madde kötüye kullanımının türü ve çoklu ilaç kullanım sıklığı dahil olmak üzere birçok faktörden etkilendiğini göstermektedir.

Veriler, incelenen SNP'lerin bu popülasyonda MAP yatkınlığını önemli ölçüde etkilemediğini göstermektedir. Vaka ve kontrol grupları arasındaki neredeyse aynı alel ve genotip dağılımları bu sonucu desteklemektedir. Küçük örneklem boyutu çalışmanın gücünü sınırlayabilmekte olmasına rağmen tutarlı bir şekilde farklılık olmaması, bu SNP'lerin MAP riskinin önemli belirleyicileri olmadığını göstermektedir (Şekil 3).

TARTIŞMA

Bu çalışma, Makassar popülasyonunda metamfetaminle ilişkili psikoza (MAP) yönelik genetik duyarlılık faktörlerini belirlemeyi amaçlamış ve NQO1 ve NQO2 genlerindeki polimorfizmler üzerine odaklanmıştır.

Veriler, 20-39 yaş arası bireylerde metamfetamin kaynaklı psikozun önemli bir prevalansına işaret etmekte olup bu durum genç yetişkinlerde yaygın olarak gözlemlenen erken madde kullanımı kalıplarıyla örtüşmektedir. Nispeten genç ortalama yaş (34,39±11,86 yıl) ve önemli farklılıklar, duyarlılığı etkileyebilecek yaşa özgü genetik, çevresel ve nörobiyolojik faktörlerin araştırılmasının gerekliliğini vurgulamaktadır. Bu demografik bilgiler, metamfetamin tarafından tetiklenen yaşa bağlı gen ekspresyonu ve nöroadaptif yanıtları üzerine biyomoleküler çalışmaları yönlendirebilir ve böylece genç yetişkinlere yönelik erken müdahale stratejilerine bilgi sağlayabilir.

Bu çalışmanın kapsamında spontan nüks, dış müdahaleye gerek kalmaksızın çalışma süresi boyunca metamfetamin kullanımının yeniden başlaması olarak tanımlanmıştır. NQO1 geninin CT genotipini taşıyan hastalar, spontan nüks açısından oldukça yüksek bir risk altındadır. Bu durum, genetik faktörlerin madde bağımlısı bir bireyin nüksedip nüksetmeyeceğinin öngörülebileceğini gösteren önceki çalışmalarla uyumludur. Metamfetamin kullanımı genç yetişkinler arasında yaygın olup bazı çalışmalar yüksek metamfetamin kullanımı ve metamfetamin ile ilişkili psikoza oranları bildirmektedir. 18-34 yaş arası yetişkinler arasında son bir yılda metamfetamin kullanımı ABD'de %1,02 olarak tahmin edilmekte olup (13) İran'da ise yaşam boyu prevalansı %7,1'dir (14). Psikotik belirtiler metamfetamin kullanıcıları arasında da yaygındır; bu kullanıcıların %70,9'u psikoza yaşamış (15) ve yarısı (%55,7) nüksetmiştir (16).

Biyolojik özellikler, hem metamfetamin bağımlılığında hem de MAP riskinde önemli bir rol oynamaktadır. Metamfetamin maruziyeti, ödül ve motivasyonla ilgili alanlar dahil olmak üzere beyin bölgesinde moleküler izler ve orbitofrontal kortekste mikroglial hücrelere özgü gen izleri oluşturur (17). Gelişimsel duyarlılık heterojendir, çünkü rahim içi maruziyet uzun vadeli davranış bozukluklarına yol açar (18). Genetik yatkınlık da bir faktördür (örneğin, Met/Met dışı farelerde riski artıran BDNF Val66Met polimorfizmi) (19). Tek hücreli RNA dizileme, metamfetamin kaynaklı nöroinflamatuvar ve epigenetik değişikliklerin ortaya çıkarılmasına yardımcı olmuştur (20, 21). Bu yolların araştırılması, nöroprotektif ve antiinflamatuvar müdahaleler dahil olmak üzere yeni terapötik yaklaşımlar hakkında bilgi sağlayabilir (22, 23).

Genotiplerin (CC, CT, TT) ve alel frekanslarının (C, T) dağılımı hem hastalar hem de kontrol grubu için sunulmuştur. Gözlemlenen hastalar ve kontrol grubu arasında genotip dağılımında anlamlı bir fark mevcut olmayıp p değeri herhangi bir ilişki olmadığını göstermekteydi. Benzer şekilde, alel frekansları (C ve T alelleri) de anlamlı bir fark göstermemiş

ve Risk Oranı (OR) 1'e yakın olduğu için alel dağılımının gruplar arasında nispeten dengeli olduğu sonucuna varılmıştır.

Geçici ve uzun süreli MAP'ı karşılaştırdığımızda, CC genotipi geçici vakalarda daha yaygın görünürken, TT genotipi uzun süreli vakalarda daha sık gözlemlenmektedir. Alel frekanslarının dağılımı da uzun süreli vakalarda T alelinin daha yaygın olduğunu göstermektedir. İstatistiksel olarak, bu karşılaştırma anlamlı bir p-değeri sunmakta ve NQO1 gen polimorfizmi ile MAP'ın kalıcılığı arasında bir ilişki olma olasılığını desteklemektedir.

Ayrıca, madde bağımlılığı belirli genotiplerde (CT ve TT) daha yaygın olup anlamlı bir p-değeri, polimorfizm ile madde bağımlılığına yatkınlık arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir. Bu bulgular, NQO1 gen polimorfizmi ile MAP, spontan nüks ve madde bağımlılığı eğilimi gibi psikiyatrik durumlar arasında bir ilişki olduğunu düşündürmektedir. Çeşitli karşılaştırmalarda gözlemlenen önemli p değerleri ve Risk Oranları, bu genin belirli psikiyatrik tepkilere ve davranışlara yatkınlık için genetik bir belirteç olarak rolünü güçlendirmektedir.

Mcketin ve arkadaşları (2017) tarafından yapılan çalışmada, geçici MAP, kalıcı MAP ve birincil psikoza karşılaştırılmış ve yaşanan sanırlar ve halüsinasyonların türlerindeki farklılıklar vurgulanmıştır. Kalıcı MAP, geçici MAP'ye kıyasla daha karmaşık semptomlarla ilişkilidir (24). Hung ve ark. (2005) tarafından yapılan ilgili bir çalışma, MTHFR 677 TT genotipine sahip bireylerin, CC genotipine sahip bireylere kıyasla daha düşük serum ve kırmızı kan hücreleri folat konsantrasyonları ve yüksek plazma homosistein düzeyleri sergilediğini göstermiştir. Ancak bu durum, psikozdan ziyade folik asit metabolizması bağlamında gözlemlenmektedir (25). Bu bulgular, çeşitli psikoza türlerinin ve birkaç genetik ilişkinin varlığını doğrulamakta ve dolayısıyla geçici ve uzun süreli MAP vakalarında CC ve TT genotiplerinin yaygınlığı ile ilgili iddiayı dolaylı olarak desteklemektedir.

Bu çalışmanın kapsamında spontan nüks, dış müdahaleye gerek kalmaksızın çalışma süresi boyunca metamfetamin kullanımının yeniden başlaması olarak tanımlanmıştır. NQO1 geninin CT genotipini taşıyan hastalar, spontan nüks açısından oldukça yüksek bir risk altındadır. Bu durum, genetik faktörlerin madde bağımlısı bir bireyin nüksedip nüksetmeyeceğinin öngörülebileceğini gösteren önceki çalışmalarla uyumludur. Spontan nüks ve çoklu madde bağımlılığı arasındaki ortak noktalar, daha fazla araştırma gerektiren potansiyel bir genetik yatkınlığa işaret etmektedir.

Çevresel bağlamın yanı sıra, spontan nüks ve çoklu madde bağımlılığını etkileyen genler, özellikle NQO2 ve dopamin reseptörü (DRD2) genleri de buna katkıda bulunmaktadır. Alel II'lerin nüksetme riski daha yüksek olduğu bildirilirken, alel I'in daha yüksek bir duyarlılığa sahip olabileceği belirtilmektedir (26). Genotip II öncelikle çoklu madde kullanıcılarında gözlemlenirken, genotip DD kullanıcı olmayanlarda biraz daha yaygındır. Madde kullanım bozukluklarının genetik temeli karmaşık olup ACE ve dopamin reseptörleri ile ilişkili belirli genlerin bir kişiyi bağımlılığa yatkın hale getirebileceğini vurgulamaktadır (27).

Nüksetme, bağımlılıktan kurtulma yolunda bilinen bir engel olup çoklu madde kullanımının nüks riskini artırdığı bulunmuştur (28). Risk faktörleri arasında benzodiazepin kullanımı, çoklu detoksifikasyon denemesi ve acil servise sık sık başvurma sayılabilir. Öte yandan, yüksek nüks oranları, MTHFR C677>T (29) ve IL28B rs12979860 (30) gibi belirli genetik polimorfizmlerle ilişkilendirilmiştir, ancak metamfetamin bağımlılığı üzerine yapılan bir çalışmada herhangi bir ilişki bulunamamıştır (28). MDR-1 C3435T'nin CT genotipinin kötü tedavi sonuçlarıyla ilişkisi, nüks eğiliminin genetik temelini güçlendirmektedir. Bu genetik etkilerin anlaşılması, daha etkili bağımlılık müdahalelerinin tasarlanmasına yardımcı olabilir.

Genotip (II, ID, DD) ve alel frekanslarının (I, D) MAP hastaları ile kontrol grubu arasında minimum farklar gösterdiği gözlemlenmiş olup p değeri genel olarak anlamlı bir ilişki olmadığını göstermiştir. Hem hastalarda hem de kontrol grubunda alel I baskın olup yalnızca bu polimorfizme dayalı olarak değerlendirildiğinde hastalık duyarlılığı ile güçlü bir korelasyon göstermemektedir.

Bulgularımız, genotip polimorfizmleri (II, ID, DD) ve alel frekansları (I, D) arasında önemli bir ilişki tespit etmeyen önceki çalışmalarla çelişmektedir. Özellikle, Kotaka ve ark. (2008) tarafından metamfetamin bağımlılığı veya psikoza üzerine yapılan araştırmada, metamfetamin bağımlısı hastalar ile kontrol grubu arasında CSNK1E geninin genotip ve alel frekanslarında önemli bir fark olmadığı bildirilmiştir (31). Benzer şekilde, Kobayashi ve ark. (2011) metamfetamin bağımlısı/psikotik hastalar ile kontrol grubu arasında ADORA1 geninin genotip veya alel frekanslarında önemli bir fark bulamamıştır (32). Mevcut bazı çalışmalar belirli genotipler (II, ID, DD) ve alel frekansları (I, D) hakkında ayrıntılı tartışmalar sunmamış olsa da, bu durum belirli genetik varyantların belirli popülasyonlarda metamfetaminle ilişkili bozuklukların riskine önemli ölçüde katkıda bulunmama olasılığına atfedilebilir.

Geçici ve uzun süreli MAP'ı olan bireylerde, her iki durumda da genotip II daha yaygın olarak görülmekte ancak, uzun süreli vakalarda genotip DD sıklığı artmaktadır.

Bu bulgular, farklı bir model ortaya koyan Ezaki ve ark. (2008) tarafından çürütülmüştür. Bu çalışma, MAP'ın gelişiminde serotonin taşıyıcı genindeki (5-HTTLPR) fonksiyonel polimorfizmin rolünü incelemiştir (33). Sonuçlar, 5-HTTLPR polimorfizminin MAP ile, özellikle uzun süreli psikoza hastalarında önemli bir genotip ilişkisi olduğunu göstermektedir (34). Sorudaki iddianın aksine, S alelinin (DD genotipinin değil) sıklığı, kontrol grubuna kıyasla uzun süreli psikoza hastalarında önemli ölçüde daha yüksek olup uzun süreli psikoza ve spontan nüks hastalarında daha da yüksektir (33). Başka bir çalışma, metamfetaminin uzun süreli kullanımı ile 5-HTTLPR'nin S alelinin yüksek sıklığının birleşmesinin, beyindeki serotonin taşıyıcı düzeylerinde ve 5-HT(1A) reseptörlerinin bağlanma potansiyelinde azalmaya yol açabileceğini ortaya koymuştur. Bu, serotoninerjik sistemin işlev bozukluğuna yol açabilmekte ve uzun süreli MAP'ın gelişmesine katkıda bulunabilmektedir (33). Araştırmadaki çelişki, incelenen genetik varyantların geçici ve uzun süreli MAP vakalarında II veya DD genotipinin sıklığı açısından farklılık göstermesinden kaynaklanmaktadır. Öte yandan, başka bir çalışma, uzun süreli MAP'ın gelişiminde 5-HTTLPR polimorfizmini, özellikle S alelini (35, 36) vurgulamıştır; ancak her iki çalışma da MAP'a odaklanmaktadır (33).

Çalışmamızda ayrıca, alel dağılımının, uzun süreli MAP vakalarında alel D'nin sıklığının anlamlı ölçüde daha yüksek olduğunu doğruladığı ve anlamlı Risk Oranları ve p değerleri ile alel D'nin uzun süreli MAP'ın kronikleşmesi veya sürerliğinde potansiyel rolünü gösterdiğini tespit ettik.

Ezaki ve ark. (2008), 5-HTTLPR polimorfizminin S alelinin sıklığının, uzun süreli MAP'ı olan hastalarda kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak daha yüksek olduğunu bildirmiştir. Sıklık, uzun süreli MAP'ı ve spontan nüksü olan hastalarda daha da yüksekti (33). Benzer şekilde, Costa ve ark. (2009) ACE geni ve yüzme performansı ile ilişkili D alelini tartışmışlardır; ancak bu, MAP ile ilişkili değildir. Bu çalışma, D alelinin kontrol grubuna kıyasla elit kısa mesafe yüzücülerde daha sık görüldüğünü ortaya koymuştur. Mevcut çalışma alel psikoza-MAP ilişkisi kanıtını doğrulamakta ve özellikle uzun süreli MAP'ta alel D'nin daha yüksek sıklığını göstermektedir. Buna karşın önceki bulgular, uzun süreli MAP ile ilişkili olarak farklı bir alel, diğer bir deyişle 5-HTTLPR'nin S alelini tanımlamıştır (33, 37).

Bu bulgular, NQO2 genindeki polimorfizmlerin, özellikle D alelinin, uzun süreli MAP'a yakınlık ve spontan nüks olasılığı için genetik belirteçler olarak işlev görebileceğini göstermektedir. Güçlü istatistiksel ilişkiler, bu genlerin psikiyatrik sonuçları, özellikle uzun süreli psikoza ve madde kullanımı içeren olgularda tahmin etmedeki potansiyel rolünü vurgulamaktadır.

Çalışmamız, NQO1 gen polimorfizmlerinin MAP'ın gelişimi, spontan nüks ve çoklu madde bağımlılığı ile ilişkili olabileceğini ve NQO2 gen polimorfizmlerinin, özellikle D alelinin, uzun süreli MAP'a yakınlık için biyobelirteç görevi gördüğünü ortaya koymuştur. Gelecekteki çalışmalar, I/D polimorfizmlerinin riski modüle ettiği mekanizmaları açıklığa kavuşturabilir ve bu durumun yönetiminde kişiselleştirilmiş terapötik yaklaşımlar için genetik bir temel sağlayabilir.

Herhangi bir ampirik çalışmada olduğu gibi, bu araştırmanın da sınırlamaları vardır. Olgu-kontrol tasarımı, metamfetamin bağımlılığı ve ilgili psikoza ile ilişkili genetik yakınlıkların karşılaştırmalı analizine olanak tanır, ancak ilgili faktörlerle ilişkiye tabidir. Demografik değişkenler hastalar ve kontroller arasında eşleştirilmiş olsa da, çevresel ve yaşam tarzı etkileri gibi kontrol edilemeyen ilave faktörler genetik bulguları etkileyebilir. Genetik polimorfizmlerin analizi, bu çalışmada incelenen belirli lokuslar ve bölgelerle sınırlı olup diğer genetik varyasyonlar da metamfetamin bağımlılığıyla ilişkili oksidatif hasara yakınlığa katkıda bulunabilir. Örneklem popülasyonu, Endonezya'nın Makassar bölgesindeki bireylerle sınırlı olduğundan dolayı bulguların diğer bölgelere veya ülkelere genellenebilirliğini sınırlayabilmektedir. Son olarak, bu çalışmada kullanılan hedef odaklı metodoloji, klinik alt gruplar arasındaki farklılıkları belirlemede etkili olmakla birlikte, hastalar ve kontrol grubu arasında var olabilecek diğer önemli farklılıkları gizleyebilir. Bu çalışma, metamfetamin bağımlılığı ve ilgili psikoza bozukluklarla ilişkili genetik faktörler hakkında bilgiler sunmakla birlikte, sonuçları yorumlarken ve bu alandaki gelecekteki araştırmaları değerlendirirken sınırlılıkları dikkate alınmalıdır.

Sonuç olarak bu çalışma, Makassar popülasyonunda NQO1 ve NQO2 gen polimorfizmleri ile MAP arasındaki ilişkiyi araştırmaktadır. NQO1 gen polimorfizmi, MAP'ın süresi ile önemli bir ilişki göstermekte olup TT genotipi ve T aleli, uzun süreli psikoza vakalarında daha sık görülmektedir. CT genotipi, spontan nüks riskinin daha yüksek olmasıyla bağlantılıyken, TT genotipi, çoklu madde bağımlılığı olan hastalar arasında daha yaygındır. NQO2 (I/D) gen polimorfizmi, MAP'ı olan hastalarda farklı genotip dağılımı eğilimi göstermekte olup DD genotipi uzun süreli vakalarda daha sık görülürken, I aleli spontan nüks riskinin artmasıyla ilişkilidir. Bu bulgular, NQO1 ve NQO2 genlerindeki polimorfizmlerin Makassar popülasyonunda MAP duyarlılığına ve klinik belirtilerine katkıda bulunabileceğini göstermektedir.

Etik Kurulu Onayı: Bu araştırmanın metodolojisi, Makassar Sağlık Politeknik Hemşirelik Fakültesi Uyuşturucu Kötüye Kullanımı Etik Komitesi'nin onayıyla başlayarak, en yüksek etik ve bilimsel standartlara uymak üzere titizlikle tasarlanmıştır. Her katılımcı, özellikle DNA analizlerinin hassas doğası göz önüne alındığında, genetik araştırmalarda etik davranışa bağlılıklarını vurgulayan yazılı onay vermiştir.

Hakem Değerlendirmesi: Bağımsız.

Yazar Katkıları: Konsept- D.H.L.; Tasarım- D.H.L.; Süpervizyon- D.H.L.; Kaynak- T.S.; Materyal- T.S.; Veri Toplama ve/veya İşleme- T.S.; Analiz ve/veya Yorum- I.I.; Literatür Taraması- I.I.; Yazım- I.I.; Eleştirel Değerlendirmeler- D.H.L.

Çıkar Çatışması: Yazar(lar) herhangi bir potansiyel çıkar çatışması olmadığını bildirmiştir.

Finansal Açıklama: Yazar, sponsor ya da diğer kurumlardan finansal destek almamıştır.

Yapay Zeka Kullanımı: Yazar yapay zekayı kısmen ya da tamamen kullanmamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Bousman CA, Glatt SJ, Everall IP, Tsuang MT. Genetic association studies of methamphetamine use disorders: a systematic review and synthesis. *Am J Med Genet Part B Neuropsychiatr Genet.* 2009;150(8):1025–1049. [\[Crossref\]](#)
2. Phillips TJ, Shabani S. An animal model of differential genetic risk for methamphetamine intake. *Front Neurosci.* 2015;9:327. [\[Crossref\]](#)
3. Fang T, Liu M-N, Liu M-Q, Tian X-Y, Zhang X-J, Liu F, et al. A preliminary study on the association of single nucleotide polymorphisms and methylation of dopamine system-related genes with psychotic symptoms in patients with methamphetamine use disorder. *Eur J Neurosci.* 2024;59(7):1428–1440. [\[Crossref\]](#)
4. Fang T, Liu M-Q, Liu M-N, Tian X-Y, Zhang X-J, Liu F, et al. Association of single nucleotide polymorphism and methylation of dopamine system-related genes with psychotic symptoms in patients of methamphetamine use disorders. *Authorea Preprints*, 15 Mar 2023]. [\[Crossref\]](#)
5. Guliyev C, Aldemir E, Şimşek M, Ögel K. Factors associated with psychosis in 2098 methamphetamine users admitted to 104 outpatient counseling centers in 80 cities in Turkey. *J Psychoactive Drugs.* 2024;1–9. [\[Crossref\]](#)
6. İmjan Sri-Arun, Thanoi S, Watiktinkorn P, Reynolds GP, Nudmamud-Thanoi S. Genetic variation of GRIA3 gene is associated with vulnerability to methamphetamine dependence and its associated psychosis. *J Psychopharmacol.* 2018;32(3):309–315. [\[Crossref\]](#)
7. Shrestha P, Katila N, Lee S, Seo JH, Jeong JH, Yook S. Methamphetamine induced neurotoxic diseases, molecular mechanism, and current treatment strategies. *Biomed Pharmacother.* 2022;154:113591. [\[Crossref\]](#)
8. Ramkissoon A, Wells PG. Methamphetamine oxidative stress, neurotoxicity, and functional deficits are modulated by nuclear factor-E2-related factor 2. *Free Radic Biol Med.* 2015;89:358–368. [\[Crossref\]](#)
9. Harada S, Tachikawa H, Kawanishi Y. A possible association between an insertion/deletion polymorphism of the NQO2 gene and schizophrenia. *Psychiatr Genet.* 2003;13(4):205–209. [\[Crossref\]](#)
10. Okubo, Takehito, Shoji Harada, Susumu Higuchi, and Sachio Matsushita. 2003. "Association Analyses between Polymorphisms of the Phase II Detoxification Enzymes (GSTM1, NQO1, NQO2) and Alcohol Withdrawal Symptoms." *Alcoholism, Clinical and Experimental Research* 27(8 Suppl):685-715. doi: 10.1097/01.ALC.0000078616.63296.41.
11. Sasaki S, Tozawa T, Sugamoto K, Matsushita Y ichi, Satoh T. A novel di terpene para-hydroquinone compound derived from cryptoquinone protects neuronal cells against oxidative stress and activates the Nrf2/ARE pathway. *Neurosci Lett.* 2013;548:132–136. [\[Crossref\]](#)
12. Sousa ET, Lopes WA, de Andrade JB. Fontes, formação, reatividade e determinação de quinonas na atmosfera. *Quim Nova.* 2016;39(4):486–495. [\[Crossref\]](#)
13. Yockey RA, King KA, Vidourek RA. Past-year methamphetamine use among US young adults: 2015–2018. *J Subst Use.* 2020;25(6):677–682. [\[Crossref\]](#)
14. Bagheri N, Mirzaee M, Jahani Y, Karamouzian M, Sharifi H. Correlates of methamphetamine use among young Iranians: findings of a population-based survey in 2013. *Am J Addict.* 2017;26(7):731–737. [\[Crossref\]](#)
15. Farnia V, Shakeri J, Tafari F, Ahmadijoubary T, Bajoghli H, Golshani S, et al. Demographic and mental history-related data predicted occurrence of psychosis in methamphetamine users. *Psychiatry Res.* 2016;240:431–434. [\[Crossref\]](#)
16. Kittirattanapaiboon P, Mahatnirunkul S, Booncharoen H, Thummawong P, Dumrongchai U, Chutha W. Long-term outcomes in methamphetamine psychosis patients after first hospitalisation. *Drug Alcohol Rev.* 2010;29(4):456–461. [\[Crossref\]](#)
17. Li Q, Yu ZP, Li YG, Tang ZH, Hu YF, Wang MJ, et al. Single-nucleus RNA-sequencing of orbitofrontal cortex in rat model of methamphetamine-induced sensitization. *Neurosci Lett.* 2024;841:137953. [\[Crossref\]](#)
18. Noailles PAH, Becker KG, Wood III WH, Teichberg D, Cadet JL. Methamphetamine-induced gene expression profiles in the striatum of male rat pups exposed to the drug in utero. *Dev Brain Res.* 2003;147(1–2):153–162. [\[Crossref\]](#)
19. Jaehne EJ, Semaan H, Grosman A, Xu X, Schwarz Q, van den Buuse M. Enhanced methamphetamine sensitisation in a rat model of the brain-derived neurotrophic factor Val66Met variant: Sex differences and dopamine receptor gene expression. *Neuropharmacology.* 2023;240:109719. [\[Crossref\]](#)
20. Dang J, Tiwari SK, Agrawal K, Hui H, Qin Y, Rana TM. Glial cell diversity and methamphetamine-induced neuroinflammation in human cerebral organoids. *Mol Psychiatry.* 2021;26(4):1194–1207. [\[Crossref\]](#)
21. Jayanthi S, McCoy MT, Cadet JL. Epigenetic regulatory dynamics in models of methamphetamine-use disorder. *Genes (Basel).* 2021;12(10):1614. [\[Crossref\]](#)
22. Asanova M, Miyazaki I, Higashi Y, Tsuji T, Ogawa N. Specific gene expression and possible involvement of inflammation in methamphetamine-induced neurotoxicity. *Ann N Y Acad Sci.* 2004;1025:69–75. [\[Crossref\]](#)
23. Krasnova I, Justinova Z, Cadet JL. Methamphetamine addiction: involvement of CREB and neuroinflammatory signaling pathways. *Psychopharmacology (Berl).* 2016;233(10):1945–1962. [\[Crossref\]](#)
24. McKetin R, Baker AL, Dawe S, Voce A, Lubman DI. Differences in the symptom profile of methamphetamine-related psychosis and primary psychotic disorders. *Psychiatry Res.* 2017;251:349–354. [\[Crossref\]](#)
25. Hung J, Yang TL, Urrutia TF, Li R, Perry CA, Hata H, et al. Additional food folate derived exclusively from natural sources improves folate status in young women with the MTHFR 677 CC or TT genotype. *J Nutr Biochem.* 2006;17(11):728–734. [\[Crossref\]](#)
26. Kirsch P, Reuter M, Mier D, Lonsdorf T, Stark R, Gallhofer B, et al. Imaging gene-substance interactions: the effect of the DRD2 TaqIA polymorphism and the dopamine agonist bromocriptine on the brain activation during the anticipation of reward. *Neurosci Lett.* 2006;405(3):196–201. [\[Crossref\]](#)
27. Spandole-Dinu S, Radu S, Andone A, Catrina AM, Popescu DM, Haidoiu C, et al. Investigating the Role of Dopamine Signaling Gene Polymorphisms and Prevalence of Human Anelloviruses Infection in Substance Abuse. *Rom Arch Microbiol Immunol.* 2023;82(1):7–15. [\[Crossref\]](#)
28. Ujike H, Kishimoto M, Okahisa Y, Kodama M, Takaki M, Inada T, et al. Association between 5HT1b receptor gene and methamphetamine dependence. *Curr Neuropharmacol.* 2011;9(1):163–168. [\[Crossref\]](#)
29. Lutz UC, Batra A, Kolb W, Machicao F, Maurer S, Köhnke MD. Methylene tetrahydrofolate reductase C677T-polymorphism and its association with alcohol withdrawal seizure. *Alcohol Clin Exp Res.* 2006;30(12):1966–1971. [\[Crossref\]](#)
30. Attallah AM, Omran D, Abdelrazek MA, Hassany M, Saif S, Farid A, et al. IL28B rs12979860 polymorphism and zinc supplementation affect treatment outcome and liver fibrosis after direct-acting antiviral hepatitis C therapy. *J Genet Eng Biotechnol [Internet].* 2021;19(1):150. [\[Crossref\]](#)
31. Kotaka T, Ujike H, Morita Y, Kishimoto M, Okahisa Y, Inada T, et al. Association study between casein kinase 1 epsilon gene and methamphetamine dependence. *Ann N Y Acad Sci.* 2008;1139(1):43–48. [\[Crossref\]](#)
32. Ujike H, Iwata N, Inada T, Yamada M, Sekine Y, Uchimura N, et al. Association analysis of the adenosine A1 receptor gene polymorphisms in patients with methamphetamine dependence/psychosis. *Curr Neuropharmacol.* 2011;9(1):137–142. [\[Crossref\]](#)
33. Ezaki N, Nakamura K, Sekine Y, Hanseem I, Anitha A, Iwata Y, et al. Short allele of 5-HTTLPR as a risk factor for the development of psychosis in Japanese methamphetamine abusers. *Ann N Y Acad Sci.* 2008;1139(1):49–56. [\[Crossref\]](#)
34. Lesch K-P, Bengel D, Heils A, Sabol SZ, Greenberg BD, Petri S, et al. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science* 1996;274(5292):1527–31. [\[Crossref\]](#)
35. Alfimova, M. V. V. E. Golimbet, G. I. Korovaitseva, T. V. Lezheiko, L. I. Abramova, V. G. Kaleda, and A. N. Barkhatova. 2007. "Serotonin Transporter Gene Polymorphism Modulates Psychic Maladaptation in Relatives of Patients with Endogenic Psychoses." *Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii Imeni S.S. Korsakova* 107(1):46–51.
36. Talati A, Odgerel Z, Wickramaratne P J, Norcini Pala A, Skipper JL, Gingrich JA, and Weissman MM. 2017. "Associations between Serotonin Transporter and Behavioral Traits and Diagnoses Related to Anxiety." *Psychiatry Research* 253:211–19. doi: 10.1016/j.psychres.2017.03.033.
37. Chen C-K, Lin S-K, Huang M-C, Su L-W, Hsiao C-C, Chiang Y-L, et al. Analysis of association of clinical correlates and 5-HTTLPR polymorphism with suicidal behavior among Chinese methamphetamine abusers. *Psychiatry Clin Neurosci* 2007;61(5):479–486. [\[Crossref\]](#)