



T.C.
BURDUR MEHMET AKİF ERSOY ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**SENTETİK KANNABİNOİDLERİN HBV AŞILAMALARINDA
ANTİKOR YANITI ÜZERİNE ETKİLERİNİN İNCELENMESİ**

Serkan KÖKSOY

YÜKSEK LİSANS TEZİ

LABORATUVAR VE DENEY HAYVANLARI
(DİSİPLİNLERARASI) ANABİLİM DALI

Danışman
Prof. Dr. Aynur BAŞALP

BURDUR-2019

T.C.
BURDUR MEHMET AKİF ERSOY ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**SENTETİK KANNABİNOİDLERİN HBV AŞILAMALARINDA
ANTİKOR YANITI ÜZERİNE ETKİLERİNİN İNCELENMESİ**

Serkan KÖKSOY

YÜKSEK LİSANS TEZİ

LABORATUVAR VE DENEY HAYVANLARI
(DİSİPLİNLERARASI) ANABİLİM DALI

Danışman
Prof. Dr. Aynur BAŞALP

Bu Araştırma Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 0423-YL-17 proje numarası ile desteklenmiştir.

BURDUR-2019

KABUL ve ONAY
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜ MÜDÜRLÜĞÜ'NE

Serkan KÖKSOY tarafından *Prof. Dr. Aynur BAŞALP* yönetiminde hazırlanan “Sentetik Kannabinoidlerin HBV Aşılımlarında Antikor Yanıtı Üzerine Etkilerinin İncelenmesi” başlıklı tez çalışması jüri üyeleri olarak tarafımızdan okunmuş; kapsamı ve niteliği açısından Laboratuvar ve Deney Hayvanları Anabilim Dalında *Yüksek Lisans* olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tez Savunma Sınavı Tarihi 24/04/2019



Prof. Dr. Aynur BAŞALP

Burdur Mehmet Akif
Ersoy Üniversitesi

Başkan

Prof. Dr. Özlem ÖZMEN

Burdur Mehmet Akif
Ersoy Üniversitesi

Jüri

Doç. Dr. Serdal ÖĞÜT

Aydın Adnan Menderes
Üniversitesi

Jüri

ONAY

Bu tez, Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Lisans Üstü Eğitim-Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu **28/06** / 2019 Tarih ve **10**.. sayılı kararı ile kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Mustafa Doğa TEMİZSOYEU

Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Müdürü



TEŞEKKÜR

Öğrenimim ve tez dönemim süresince bana her konuda destek veren, yardım ve tavsiyelerini esirgemeyen danışman hocam Sayın Prof. Dr. Aynur BAŞALP'e, yine bu süreç boyunca yardımlarını benden esirgemeyen Yasin KIZILYER ve İsmail ÇETİNKAYA'ya, Deney Hayvanları Ünitesi çalışanlarına, Merkez Laboratuvar Çalışanlarına ve Sağlık Bilimleri Enstitüsü çalışanlarına teşekkür ederim. Ayrıca bu süreçte bana maddi ve manevi desteğini esirgemeyen sevgili eşim *Elif* ve oğlum *Göktürk*'e teşekkürlerimi sunarım.



ETİK BEYAN

“Sentetik Kannabinoidlerin HBV Aşılamaında Antikor Yanıtı Üzerine Etkilerinin İncelenmesi” başlıklı tez çalışmamdaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında özgün olduğunu, Prof. Dr. Aynur BAŞALP danışmanlığında Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kılavuzuna göre yazıldığını beyan ederim

Öğrencinin Adı Soyadı: Serkan KÖKSOY

Tarih :24.04.2019

İmza : 

İÇİNDEKİLER

İÇ KAPAK	i
KABUL ve ONAY	ii
TEŞEKKÜR	iii
ETİK BEYAN	iv
İÇİNDEKİLER	v
ŞEKİLLER	vii
TABLolar	viii
SİMGELER ve KISALTMALAR	ix
TÜRKÇE ÖZET	ix
ABSTRACT	x
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Hepatit	3
2.2. Hepatit B	3
2.3. Hepatit B Epidemiyolojisi	4
2.4. Aşı tarihi ve Hepatit B Aşısı	5
2.5. Cannabis Bitkisi (Hint keneviri) ve Tarihçesi	7
2.6. Delta-9-Tetrahidrokannabinol (Δ^9 -THC)	10
2.7. Δ^9 -THC Sistemik Etkileri ve Kullanım Alanları	11
2.8. Sentetik Kannabinoid Sınıflandırılması	12
2.9. JWH-018	13
3. GEREÇ ve YÖNTEM	16
3.1. Gereç	16
3.1.1. Hayvan Modeli	16
3.1.2. Hayvan Gruplarının Oluşturulması ve Uygulamalar	16
3.1.3. Su ve Yem Materyali	17
3.1.4. Çalışmada Kullanılan Aletler:	18
3.1.5. Çalışmada Kullanılan Kimyasal ve Sarf Maddeler:	18
3.1.6. PBS Tamponu (Phosphate Buffered Saline pH:7.2)	19
3.1.7. Sodyum Sitrata	19
3.1.8. PBS-Tween 20	19
3.1.9. Substrat Tamponu	19
3.1.10. JWH-018 Hazırlanışı	20
3.1.11. Engerix B 20 mcg 1 ml Hepatit B Aşısı	20
3.2. Yöntem	20
3.2.1. ELISA Pleytlerin Antijen ile Kaplanması	20
3.2.2. Farelerden Kan Alınması	20
3.2.3. ELISA	21
3.2.4. Etik İzin	21
3.2.5. İstatistik Analiz	21
4. BULGULAR	22
4.1. Grup İçi Karşılaştırmalar	22
4.1.1. Kontrol Grubu Farelerin Anti-HBsAg Parametresi	22
4.1.2. Deney Grubu 1 Farelerin Anti-HBsAg Parametresi	23
4.1.3. Deney Grubu 2 Farelerin Anti-HBsAg Parametresi	24
4.2. Kontrol Gruplarının Deney Grupları ile Karşılaştırma	26

4.3. Deneş Grularının Birbiriyle Karşılaştırılması	26
4.4. Gruların Anti-Hbs Dağılımının Karşılaştırılması	27
5. TARTIŞMA	29
6. SONUÇ	35
KAYNAKLAR	36
ÖZGEÇMİŞ	43



ŞEKİLLER

Şekil 2.1.	Hepatit B'nin risk yüzdeleri ve bölgesel dağılımı	4
Şekil 2.2.	Aşıların bulunma yılı ve keşfeden bilim insanları	5
Şekil 2.3.	Çocukluk dönemi rutin aşı takvimi	7
Şekil 2.4.	Cannabis sativa L. morfolojik yapısı	7
Şekil 2.5.	Cannabis cinsi bitki	8
Şekil 2.6.	Cannabis'in ilaç olarak kullanıldığı kıtalar ve kullanım zamanı	9
Şekil 2.7.	Bitki içeriğindeki aktif materyaller	10
Şekil 4.1.	Kontrol Grubu Farelerin Anti-HBsAg Parametresinin Karşılaştırması	23
Şekil 4.2.	Deney Grubu 1 Farelerin Anti-HBsAg Deskriptif Parametresi	24
Şekil 4.3.	Deney Grubu 2 Farelerin Anti-HBsAg Deskriptif Parametresi	25
Şekil 4.4.	Kontrol ve Deney Gruplarının Karşılaştırılması	28

TABLÖLAR

Tablo 3.1.	Hayvan Grublarının Oluşturulması	17
Tablo 4.1.	Kontrol Grubu Farelerin Anti-HBsAg Deskriptif Parametresi	22
Tablo 4.1.	Deney Grubu 1 Farelerin Anti-HBsAg Deskriptif Parametresi	23
Tablo 4.3.	Deney Grubu 2 Farelerin Anti-HBsAg Deskriptif Parametresi	24
Tablo 4.4.	Deney Grubu 2 Farelerin Anti-HBsAg Eşleştirilmiş Analizi	25
Tablo 4.5.	Kontrol ve Deney Grublarının Karőılařtırılmalđ Analizi	26
Tablo 4.6.	Deney Grublarının Karőılařtırılmalđ Analizi	26
Tablo 4.7.	Deney ve Kontrol Grublarının Deskriptif Parametreleri	27



SİMGELER ve KISALTMALAR

Δ^9-THC	Delta 9 Tetrahidrokannabinol
BCG	Tüberküloz Aşısı
CB₁	Cannabinoid Receptor Type 1
CB₂	Cannabinoid Receptor Type 2
DNA	Dezoksiribonükleik Asit
ELISA	Enzyme Linked Immunosorbent Assay
HBcAg	Hepatit B Virüsü c Antijeni
HBeAg	Hepatit B Virüsü e Antijeni
HBsAg	Hepatit B Virüsü Yüzey Antijeni
HBV	Hepatit B Virüsü
HIV	Human İmmüne Deficiency Virüs
I.P	İntraperitonal
IUPAC	Uluslararası Temel ve Uygulamalı Kimya Birliği
MAPK	Mitojen Aktivated Protein Kinaz
PBS	Phosphate-buffered saline
UNODC	Birleşmiş Milletler Uyuşturucu ve Suç Ofisi

ÖZET

SENTETİK KANNABİNOİDLERİN HBV AŞILAMALARINDA ANTİKOR YANITI ÜZERİNE ETKİLERİNİN İNCELENMESİ

Giriş ve Amaç: Hepatit B ve Sentetik Kannabinoidler önemli bir halk sağlığı sorunudur ve her iki sorunda önlenabilir halk sağlığı sorunları arasındadır. Alkol, sigara, eroin vb. materyallerin şekillendirdiği kronik bağımlılık immün sisteme hasar vererek hem yapay hem de doğal aktif bağışıklığı baskılayabilmektedir. Bu çalışmanın temel amacı THC'ye benzer etki oluşturan JWH-018'in Hepatit B aşısı öncesinde veya sonrasında antikor titresindeki değişimlerine olası etkisini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Araştırmada 25 adet C57BL/6 fare kullanılmıştır. Fareler 3 gruba bölünmüştür. Deney grubu farelere JWH-018 ve Hepatit B aşısı uygulanmıştır. Kontrol grubu farelere ise sadece Hepatit B aşısı uygulanmıştır. Farelerden alınan kanlar ELISA okuyucusunda 405 nm'de okutulmuştur.

Bulgular: Kontrol grubu ile Deney Grubu 1 ölçümleri arasında 1. ve 3. ölçümleri arasında istatistikî fark istatistikî olarak önemlidir ($p<0.05$). Kontrol grubu ile Deney Grubu 2 ölçümleri arasında sadece 3. ölçümü arasında istatistikî fark oluşmuştur ($p<0.05$).

Sonuç: Yapılan bu çalışmada JWH-018 kullanımının anti-HBs parametresinin üzerine etkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca bu çalışmanın JWH-018'in Hepatit B aşısının antikor titresini nasıl arttırdığı üzerine yapılacak bilimsel çalışmalara da ışık tutabileceği kanaatindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Aşı, Fare, İmmün Yanıt, JWH-018

Bu Araştırma Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 0423-YL-17 proje numarası ile desteklenmiştir.

ABSTRACT

INVESTIGATION OF EFFECT OF SYNTHETIC CANNABINOIDS ON ANTIBODY RESPONSE IN HBV VACCINATION

Background and Objectives: Hepatitis B and Synthetic Cannabinoids are important public health problems and are preventable public health problems. Alcohol, cigarettes, heroin etc. dependence on materials can suppress both acquired and natural immun response by damaging the immune system. The main aim of this study was to investigate the possible effect of JWH-018 on antibody titer changes before or after Hepatitis B vaccination.

Materials and Methods: 25 mice (C57BL6) were used in the study. Mice were divided into 3 groups. JWH-018 and Hepatitis B vaccine were administered to the experimental group. Control group mice received only Hepatitis B vaccine. Blood from mice was read at 405 nm in the ELISA reader.

Results: The statistical difference was statistically significant between the control group and Experimental Group 1 measurements between 1st and 3rd measurements ($p<0.05$).

There was a statistical difference between the control group and Experiment Group 2 measurements only among the 3th measurements ($p<0.05$).

Conclusion: In this study, the use of JWH-018 has been shown to be effective on the anti-HBs parameter. In addition, we believe that this study may shed light on the scientific studies on how JWH-018 increases the antibody titer of Hepatitis B vaccine.

Keywords: Immune Response, JWH-018, Mice, Vaccine

This study was supported by Burdur Mehmet Akif Ersoy University Scientific Research Projects Unit Project Number: 0423-YL-17

1. GİRİŞ

Bağımlılık yapıcı materyaller modern insanın tarihsel sürecinde hep var olmuştur. Toplumlar çevresindeki bitkilerin özlerinden elde ettikleri yapıları zaman içerisinde işlemeyi öğrenmiş ve daha sonraları bu maddeleri kullanmış ve ticaretini gerçekleştirmişlerdir. İnsanoğlu zamanla bulunduğu ortamda var olan meyvelerden (üzüm, incir, tütün, mısır, arpa vb.) ürünlerin hem tarımını hem de içeriğindeki alkaloidleri elde etmeyi öğrenmişlerdir.

Bilimsel verilerin elde edilip yorumlanabildiği günlerden günümüze kadar her rasyonel hekim bağımlılık yapıcı ürünlerin insan sağlığına olan zararından söz etmişlerdir. Ancak bu ürünler her türlü uyarıya rağmen kullanılmaya ve duruma göre yasa dışı satılmaya devam edilmiştir. Yakın zamana kadar bağımlılığın bir hastalık olduğu bilimsel olarak kabul edilmemiştir. Bu maddeler ilişkili ya da ilişkisiz gibi görünen pek çok hastalık için de risk faktörü olabilmektedir. Günümüzde bile hala tanı ölçütlerinin sübjektif olması nedeniyle pek çok bağımlı ve bağımlılık tipi atlanmaktadır. Son bilimsel gelişmelerle *Cannabis sativa* L. içeriğinde bulunan Δ^9 -THC'ye yapısal olarak benzeyen ve aynı reseptörleri uyaran veya bloke eden çok sayıda yeni nesil sentetik madde (JWH-018 vb.) üretilmiştir. Bu yeni nesil maddeler küresel boyutta bir halk sağlığı sorununa neden olmuştur.

Hepatit B Virüsü (HBV) insandan insana kolaylıkla geçen ve hastalık oluşturabilen bir virüstür. Yapılan bazı çalışmalarda Demir veya Tunç çağında bile bu hastalığın bir sorun olduğu gösterilmiştir (Mühlemann ve ark., 2018). Hepatit B enfeksiyonu bulaşıcı bir hastalık olması nedeniyle hala önemini korumaktadır. Philippe MAUPAS (1939-1981) ve Maurice Ralph HILLEMANN (1919-2005) tarafından aşı üzerine çalışılması, aşı teknolojisinde rekombinant tekniklerin kullanılması (Hilleman ve ark., 1984), güvenilir aşının elde edilmesi ve son zamanlarda yapılan rutin aşılama programları ile küresel olarak kontrol altına alınmış bir hastalık olarak kabul edilmektedir.

Sentetik kannabinoidler genel olarak immün sistem üzerine doğrudan olmasa da dolaylı olarak etki etmektedir. Kullanılan madde kişinin tüm hayati organlarını

etkilediği gibi immün sistemini de baskılayabilmektedir. Bu konuda verilebilecek en iyi örnek eroin bağımlılarının ortak enjektör kullanarak kendilerine HIV'i bulaştırmaları ve bağımlı BCG ile aşılı olsa bile tüberküloz gelişme olasılığı kabul edilebilir.

Araştırmamızda deney hayvanı modelinde JWH-018 uygulamasından önce ve sonra yapılan Hepatit B aşısının antikor yanıtını incelemek amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hepatit

Hepatit karaciğerde biyolojik, kimyasal veya fiziksel nedenlerle şekillenen inflamasyon olarak tanımlanabilir. İnsandan insana bulaşma özelliği gösteren HBV biyolojik kaynaklı bir durumdur. Çok sayıda biyolojik etken hepatite neden olabilmektedir. Bunlardan en önemlilerinden birisi ise virüs kaynaklı olanlardır ve viral hepatitler denilmektedir. Hepatit virüsleri türleri A, B, C, D, E, G ve H olarak bilinmektedir. Bunlar;

A genotipi: (Aa, Ae) Avrupadaki Beyaz Kafkaslar, Amerikadaki Siyah Amerikanlar (Ae), Siyah Afrikalılar, Güney Afrika (Aa), Asia (Aa), Hindistan.

B genotipi: (Ba, Bj) Güney Çin (Ba), Taiwan (Ba), Vietnam (Ba), Amerikadaki Asyalılar, Japonya (Bj).

C genotipi: Çin (Mainland ve Taiwan), Japonya, Thailand, Amerikadaki Asyalılar.

D Genotipi: Beyaz Kafkaslar (Güney Avrupa), Araplar (Kuzey Afrika ve Ortadoğu), Hindistan.

E genotipi: Batı Afrika.

F genotipi: Merkez ve Güney Amerika.

G genotipi: Amerika Birleşik Devletleri, Fransa.

H genotipi: Orta Amerika da yayılım göstermektedir (Hou ve ark., 2005).

Ayrıca Sitomegalo Virüs, Epstein Barr Virüsü, Herpes Simpleks Virüsü, Varicella Zoster Virüsü vb. virüslerde karaciğerde enfeksiyon oluşturabilmektedir. Viral hepatit oluşturanlar arasında epidemiyolojik özelliklerinden dolayı en önemlilerinden birisi Hepatit B virüsüdür.

2.2. Hepatit B

HBV *Hepadnaviridae* ailesinde bulunan zarflı ve kısmi çift sarmallı bir DNA virüsüdür. HBV genetik yapısı gereği primat ve insanların karaciğer hücrelerini enfekte edebilmektedir (Akarca, 2010).

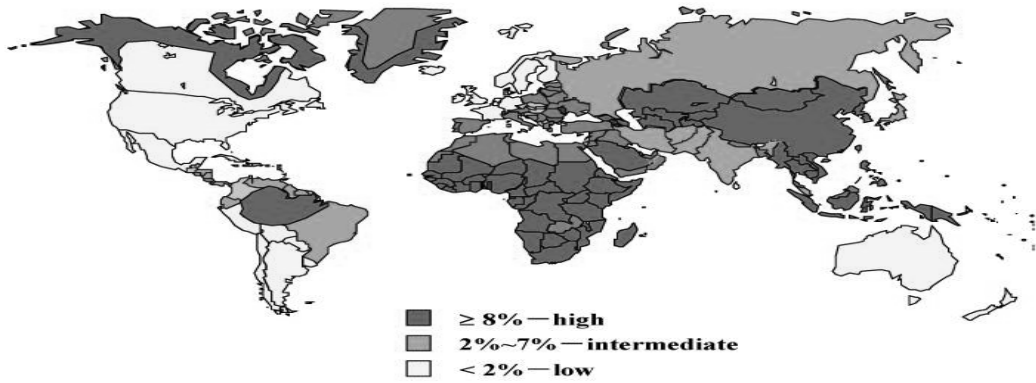
Virüs ilk olarak 1964 yılında Blumberg ve arkadaşları tarafından keşfedilmiştir. Bu çalışmada Avustralya antijeni ile Hepatit B arasındaki ilişki ortaya konulmuştur (Blumberg, 2002).

HBV vücutta kompleks bir etki oluşturabilmektedir. Oluşan bu etki ile hastalık akut, kronik, fulminant ve bazı durumlarda ise karsinoma olarak şekillenebilmektedir. HBV'nin HBsAg, HBcAg, HBeAg gibi antijenleri bulunmaktadır ve bu antijenler hastalığın varlığı ve klinik seyri hakkında fikir vermektedir.

HBeAg virüs ile enfekte bir kişide replikasyonun durumu hakkında fikir vermektedir. Pozitifliği devam ediyorsa çevresindeki kişilere bulaştırma olasılığı aklı gelmektedir. HBsAg virüs ile temas sağlandığı anda ortaya çıkan ve hastalığın bulaşıp bulaşmadığı hakkında fikir veren bir antijendir. HBcAg, HBsAg'nin pozitifleşmesinden sonra ortaya çıkmaktadır ve hastalığın kronikleşebileceği hakkında fikir vermektedir (Güçlü 2012; Kara 2008).

2.3. Hepatit B Epidemiyolojisi

Hepatit B hastalığı önemli bir halk sağlığı sorunudur. Dünyada yaklaşık 2 milyar insan ya geçmişinde ya da günümüzde bu hastalık ile karşılaşmıştır ve yaklaşık 350 milyon insanın bu hastalığı taşıdığı tahmin edilmektedir (Hou ve ark 2005).



Şekil 2.1. Hepatit B'nin risk yüzdeleri ve bölgesel dağılımı (Lavanchy, 2004)

Ülkemizde 2005 yılından itibaren, viral hepatitler serolojik tanıya göre bildirimine geçilmiştir. Ülkemizde yapılan epidemiyolojik bir çalışmanın verilerine göre HBsAg %4, Anti-HBc Total %30,6 ve Anti-HBs %32 prevalansında pozitif bulunmuştur (Tozun ve ark., 2010).

Viral Hepatitle Savaşım Derneği'nin yaptığı bir çalışmada ise ülke genelinde dağılımın en fazla olduğu bölgeler Güneydoğu Anadolu, Doğu Anadolu ve İç Anadolu şeklindedir (Tabak ve ark., 2012).

2.4. Aşı tarihi ve Hepatit B Aşısı

Aşı ile ilgili yazılı kaynaklara göre Sung Hanedanlığında (M.Ö 590) aşımın uygulandığı bilinmektedir. Bilimsel ve modern yöntemlerle ilk keşfedilen aşı ise Çiçek aşısıdır (Steward ve Devlin, 2006).

1796, 1798 *	Çiçek	Jenner
1855	Kuduz	Pasteur
1882	Kolera	Haffkine
1897	Lepra	Wright
1897	İnaktif tifo	Wright
1897	Yeba	Haffkine
1903	Yeba (canlı)	Strong
1904	DTB	Castellani
1918	Difteri(toksoid)	Behring
1918	Tifo	Regal Rıza ve Teflik Sallım
1921	BCG	Calmette ve Guerin
1923	Difteri(toksoid)	Ramon ve Glenny
1923, 1926 *	Boğmaca	Madsen
1927	Tetanoz (toksoid)	Ramon ve Zoeller
1932	Sarı humma	Sollard ve Laigret
1937	Sarı humma 17 D	Tholler
1937	İnaktif influ enza	Salk
1949	Kabakulak(canlı)	Smorodintsev
1954, 1955 *	İnaktif polio (IPV)	Salk
1962	Oral polio (OPV)(3 tipli)	Sabin
1960, 1961 *	Kızamık	Edmonston(Enders), Schwarz
1966	Kabakulak	Welbel, Buynach, Hillemann, Takahashi
1967		Jery Linn
1967, 1970*	Kızamıkçık	Weller, Neva, Parkman
1976, 1981 *	Hepatit B	Moupar, Hillemann
1968	Meningokok C	Gotschlich
1971	Meningokok A	Gotschlich
1978	Prömokok	
1979	Hepatit A	Provoost, Hilleman
1980	H.influenza tip B	
1984	VI poliovakantid tifo	

Şekil 2.2. Aşıların bulunma yılı ve keşfeden bilim insanları (*Farklı kaynaklarda farklı tarihler elde edilmiştir.) Türk Tabipler Birliği (2018) http://www.ttb.org.tr/eweb/asi_brosur/tarih.htm (Erişim Tarihi:17.12.2018)

Türk Tıp Tarihi'nde ise Tifüs aşısının geliştirildiği bilinmektedir. Bu aşığı bulan bilim insanları ise Reşat Rıza KOR (1877-1941) ve Tevfik Salim SAĞLAM (1882-1963)'dır. Hepatit B aşısı Philippe MAUPAS (1939-1981) ve Maurice Ralph HILLEMANN'ın (1919-2005) katkılarıyla geliştirilmiştir (Türk Tabipler Birliği, 2018)

Hepatit B aşısı dünyada güvenli bir şekilde kullanılan ve etkinliği ispatlanmış aşılarından birisidir. Aşı bulunduğu tarihten itibaren 1981 yılında plazmadan elde edilerek, 1986 yılında ise rekombinant DNA teknolojisiyle üretilerek kullanılmıştır (Hilleman ve ark., 1984).

Plazmadan elde edilen aşılar birinci nesil Hepatit B aşısı olarak tanımlanmaktadır. Bu aşı-taşıyıcılardan elde edilen HBsAg'nin saflaştırılması ile elde edilmekteydi. Daha sonraları bu uygulama HIV gibi hastalıkların bulaşmasına yol açabileceğinden yasaklanmıştır (Szmunn ve ark., 1980).

Maya hücrelerinden (*Saccharomyces cerevisiae*) elde edilerek hazırlanan rekombinant aşılar ise ikinci nesil Hepatit B aşısı olarak tanımlanmaktadır ve bu aşı ülkemizde kullanılmaktadır (McAleer ve ark., 1984).

Üçüncü nesil Hepatit B aşısı ise memeli hücre hattından alınıp in vitro şartlarda üretilen HBsAg'de glikozillenme olmadığından daha güvenilir bulunmaktadır (Diminsky ve ark., 1997). Hepatit B'de farklı bir nesil olarak nazal aşı çalışmaları da yapılmaktadır. Burada HBsAg ve HBcAg bir arada bulunmaktadır (Betancourt ve ark., 2007).

Hepatit B üzerine yapılan aşı çalışmaları farklı metotlarla da (anti-idyotip aşılar, yenilebilir aşılar, oral aşılar vb.) denenmektedir (Kong ve ark.,2001; Thanavala ve ark 2005).

Hepatit B aşısı teknolojisindeki kayda değer ilerleme ile aşı toplum nezdinde güvenilir bulunmuştur. Sağlık Bakanlığı tarafından uygulanan bu aşı takvimindeki

tüm aşılar ücretsiz olmakla birlikte Hepatit B aşısı yeni doğana doğumhanede yapılmaktadır (Sağlık Bakanlığı, 2018)

AŞILAR	DOĞUMDA	1. AYIN SONU	2. AYIN SONU	4. AYIN SONU	6. AYIN SONU	12. AYIN SONU	18. AYIN SONU	24. AYIN SONU	İLKÖĞRETİM 1. SINIF	İLKÖĞRETİM 8. SINIF
Hepatit B	I	II			III					
BCG (Verem)			I							
DaBT - İPA - Hib			I	II	III		R			
KPA			I	II	III	R				
KKK						I			R	
DaBT - İPA									R	
OPA					I		II			
Td										R
Hepatit A							I	II		
Suçiçeği						I				

DaBT - İPA - Hib: Difteri, Aşelüler, Boğmaca, Tetanoz, İnaktif Polio, Hemofilus Influenza Tıp b Aşısı (Beşli Karma Aşı)
KPA: Konjuge Pnömonokok Aşısı
KKK: Kızamık, Kızamıkçık, Kabakulak Aşısı
DaBT - İPA: Difteri, Aşelüler Boğmaca, Tetanoz, İnaktif Polio Aşısı (Dörtlü Karma Aşı)
OPA: Oral Polio Aşısı (Çocuk Felci Aşısı)
Td: Erişkin Tipi Difteri - Tetanoz Aşısı
R: Rapel (Pekleştirme)

Şekil 2.3. Çocukluk dönemi rutin aşı takvimi Sağlık Bakanlığı (2018) <https://www.saglik.gov.tr/TR,21088/sagliga-asilanin.html> (Erişim Tarihi:18.12.2018)

2.5. Cannabis Bitkisi (Hint keneviri) ve Tarihçesi

Cannabis sativa L. (Linnaeus) *Cannabaceae* ailesinden bir bitkidir. Alt türler arasında *C. sativa*, *C. indica*, *C. ruderalis*, *C. spontanea*, *C. kafiristanca* vb. gibi isimlerde değişik türleri bulunmaktadır (Żuk-Gołaszewska ve Gołaszewski, 2018).



Şekil 2.4. *Cannabis sativa* L. morfolojik yapısı (United Nations Office on Drugs & Crime, 2009).

Bitkinin morfolojik yapısı başka bazı bitkilerle de karıştırılmaktadır. Bu durum hem mücadeleyi hem de korunmayı zorlaştırmaktadır. Benzer bitkilerden bazıları *Hibiscus cannabicus*, *Acer palmatum*, *Urtica cannabina*, *Dizygotheca elegatissima*, *Potentilla recta*, *Datisca cannabina*'dır. Tohumun morfolojik yapısı ise *Humulus lupulus* ve *Humulus japonicus* ile karıştırılabilmektedir (UNODC, 2009).

Cannabis cinsi bitkiler halk dilinde “*hemp, marihuana, marijuana, pot, gandia, grass, chanvre, esrar*” vb. pek çok isim ile bilinmektedir. Dünya çapında en sık dolaşımda bulunan bir üründür. 2006 Yılında yasadışı madde ticaretinin % 65'i (1,65 milyon vaka) bu ürün üzerinden gerçekleştirilmiştir. Aynı zamanda yaklaşık 166 milyon insan bu ürünün bağımlısıdır. 15-64 Yaş aralığında bu durumun karşılığı % 4'e karşılık gelmektedir (UNODC, 2009).

Kenevir bitkisinin geniş bir tarihçesi bulunmaktadır. İnsanoğlu uzunca bir süre bu bitkiyi tedavi amaçlı kullanmıştır. Ancak kanıta dayalı tıbbın ilerlemesi, hastalıkların kanıtlanabilir hale gelmesi ile bu bitkinin oluşturduğu merkezi sinir sistemi veya psikiyatrik bozuklukların anlaşılması ile kenevir bitkisinin kullanımı yasaklanmıştır.



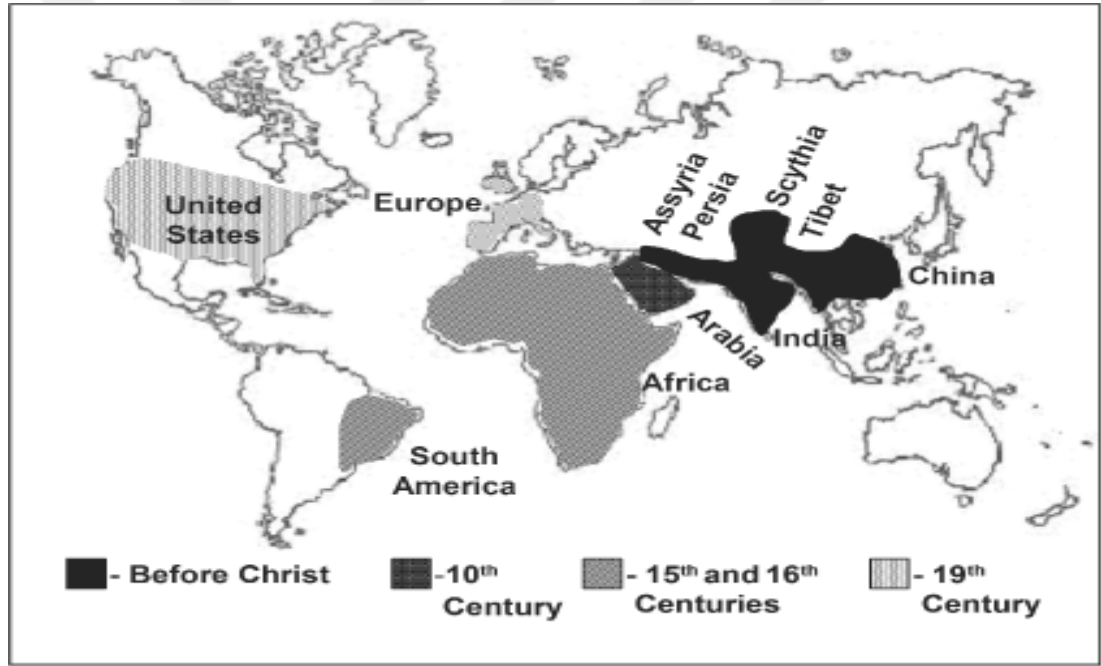
Şekil 2.5. Cannabis cinsi bitki (Naz ve ark., 2017)

Esrar ile ilgili en eski tarihsel tanımlamalar Çin Halk Cumhuriyeti'ndeki kazılarda elde edilmiştir. Bu kazılardan elde edilen bitkinin fiber yapısına göre M.Ö 4000 yılı olduğu düşünülmektedir. Bu dönemlerde bile sadece uyuşturucu amaçlı kullanıldığı düşünülmemelidir. Çünkü yapılan kazılarda Han Hanedanlığının

imparatoru Wu'nun (M.Ö 104-87) mezarındaki bulgulara göre boya, halat, tekstil ürünleri hatta kâğıdın hammaddesi olduğu gösterilmiştir (Li, 1973).

İmparator Shen-Nung (M.Ö 2700) döneminde romatoid artrit, malaria, konstipasyon, jinekolojik hastalıklar vb. durumlar için de kullanıldığı bilinmektedir (Touw, 1981).

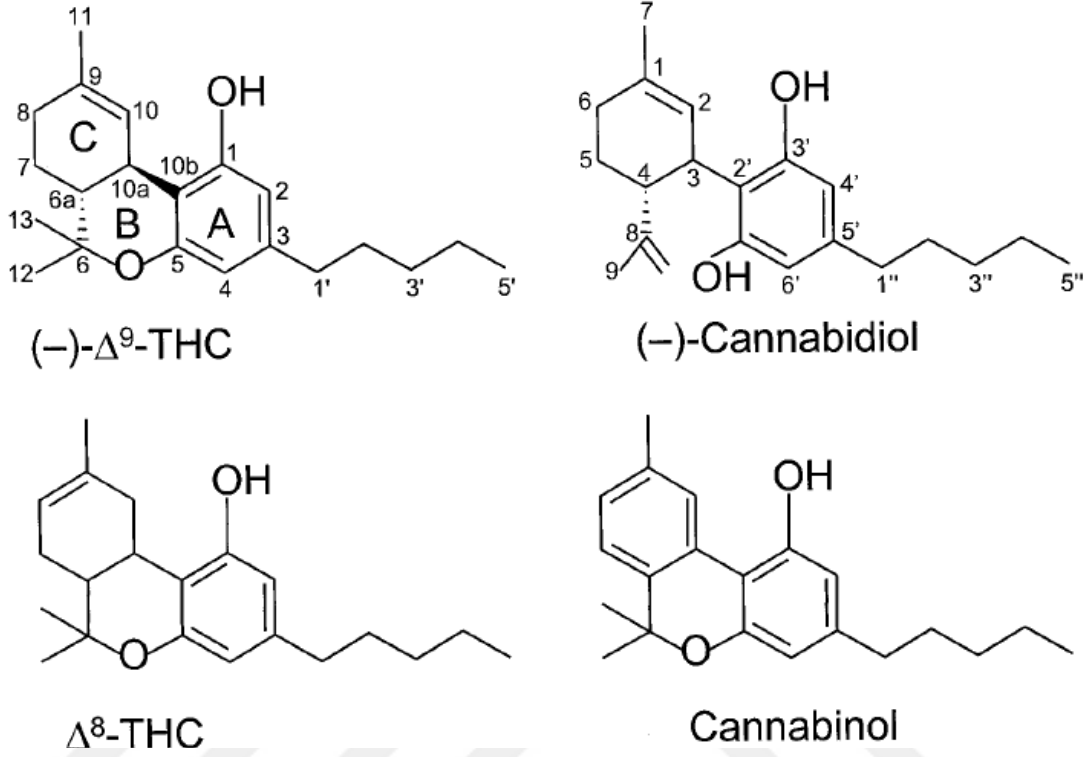
Kenevir bitkisinin İskitler aracılığıyla Avrupa kıtasına taşındığı düşünülmektedir. Tarihçi Herodot'a göre M.Ö. 450'lili yıllarda İskit ritüellerinde bitkinin kullanıldığı yazılmıştır. Arkeologlar Sibiry'a ve Almanya'da yaptıkları mezar kazılarında bu bitkinin kalıntılarına rastlamışlardır (Aldrich, 1997).



Şekil 2.6. Cannabis'in ilaç olarak kullanıldığı kıtalar ve kullanım zamanı (Zuardi., 2006)

Bitkinin içeriğindeki alkaloidlerin sentezlenmesi kimya biliminin ilerlemesi ile ancak mümkün olmuştur. Hint keneviri kötüye kullanan ve bağımlılık yapabilen bir bitki olmasına rağmen bunun hangi alkaloidten kaynaklandığı uzun süre tespit edilememiştir. Zira bitkide kannabinoid, flavonoid, terpenoid vb. sekonder yapılar bulunmaktadır (Flores-Sanchez ve Verpoote, 2008). 1964 Yılına gelindiğinde

Gaoni ve Mecheulam isimli bilim insanları Delta-9-Tetrahidrokannabinol'ü (Δ^9 -THC) keşfetmişlerdir (Gaoni ve Mechoulam, 1964).



Şekil 2.7. Bitki içeriğindeki aktif materyaller (Howlett ve ark., 2002)

Bitki endüstriyel olarak üretimi yapılarak sanayide kullanılmaktadır. Ancak kötüye kullanımı ise sanayi kullanımından daha yaygındır. Kötüye kullanımları genel olarak ifade eden durum ev yapımı bitkisel kannabis şeklindedir. 1980'li yıllarda ev yapımı içerikteki Δ^9 -THC miktarı %1,5 iken, 1990'lı yıllarda %4'e yükselmiştir. Son 5 yıl içerisinde ise %10 civarı olduğu tahmin edilmektedir (Elsohly, 2007). Bazı Avrupa ülkelerinde ise Δ^9 -THC konsantrasyonunun %20'nin üzerinde olduğu örneklere rastlanılmıştır (Potter ve ark., 2008).

2.6. Delta-9-Tetrahidrokannabinol (Δ^9 -THC)

Cannabis cinsi bitki içeriğinde bağımlılık yönünden en önemli materyal Δ^9 -THC olduğu kabul edilmektedir. Bitkinin köklerinden çiçeğine doğru Δ^9 -THC miktarı da artmaktadır. Köklerinde <0.003 , saplarında %0.1-0.3, yapraklarında %1-2 ve dişilerin çiçeğinde %10-12 oranında Δ^9 -THC bulunmaktadır (Fritschi ve ark

2006). Aynı zamanda yapılan bazı operasyonlarla elde edilen materyallerde (resin vb.) de değişik oranlarda (max: %21) Δ^9 -THC olduğu bildirilmiştir (UNODC, 2009).

Δ^9 -THC Farmakolojik olarak öförizan, antiinflamatuvar, analjezik ve antiemetik etkilere sahipken, Δ^9 -THCA (Acid) ise antibakteriyel ve antibiyotik özelliklerine sahiptir (UNODC, 2009).

2.7. Δ^9 -THC Sistemik Etkileri ve Kullanım Alanları

Δ^9 -THC keşfedildiği tarihten itibaren üzerine çok fazla bilimsel bilgi üretilmiş bir maddedir ve bu bilginin büyük bir bölümü çeşitli akut ve kronik hastalıkların tedavisine yöneliktir. Δ^9 -THC temel olarak Cannabinoid Receptor Type 1 (CB₁) ve Cannabinoid Receptor Type 2 (CB₂) olmak üzere iki reseptöre bağlanabilmektedir. Bu reseptörler endojen kannabinoid sistemin ana kısmını oluşturmaktadır. CB₁ reseptörleri çoğunlukla merkezi sinir sisteminde (özellikle bazal gangliyon ve limbik sistem) (Matsuda ve ark., 1990), CB₂ ise çoğunlukla immün sistemde bulunmaktadır (Munro ve ark., 1993). Hem CB₁ hem de CB₂ adenilat siklazı inhibe eden G proteinlerine ve Mitojen Aktivated Protein Kinaza (MAPK) bağlı olarak işlev gören reseptörlerdir (Pertwee ve ark., 1997).

Anoreksiya nevroza hastalığında kaybolan iştahın yerine konulabilmesi için Δ^9 -THC uygulandığı bir çalışmada, iştah mekanizmasında herhangi bir artışın olmadığı ve yeterli derecede etkin olmadığı gösterilmiştir (Gross ve ark., 1983). Yapılan başka bir çalışmada ise hiperfaji durumunu arttırabildiği gösterilmiştir. Aynı zamanda bazı opium bağımlılarında kapanan iştah mekanizmasını dengeleyebileceği iddia edilmiştir (Williams ve ark., 2002).

Kannabinoidlerin Multipl Skleroz hastalığında veya dejeneratif diğer hastalıklarda ortaya çıkan semptomların yönetiminde ve hastalık prognozunun kötüleşme sürecini yavaşlatabilme potansiyeli olduğu gösterilmiştir (Pryce ve ark., 2003). Ratlarda deneysel olarak oluşturulan serebral iskemiye karşı kannabinoidlerin nöroprotektif bir rolü olabileceği iddia edilmiştir (Nagayama ve ark., 1999).

Hem *in vivo* hem de *in vitro* çalışmalar Parkinson Hastalığında kannabinoidlerin koruyucu bir rolü olabileceği, bu durum ise onların antioksidan özelliğinden ileri gelebileceği ileriye sürülmüştür (Garcia-Arancibia ve ark., 2007). Glia hücreleri üzerine yapılan bir çalışmada hücre aktivasyonuna yol açabildiği ve bu yönüyle nöroprotektif bir rolü olabileceği gösterilmiştir (Luvone ve ark., 2007).

Kannabinoid reseptörlerinin hem merkezi hem de perifer sinir sistemindeki yoğun dağılımı, onları bazı akut ve kronik hastalıkların patogeneğinde ve belki de tedavisinde önemli kılmaktadır.

2.8. Sentetik Kannabinoid Sınıflandırılması

Sentetik Kannabinoid Δ^9 -THC'ye yapısal olarak benzeyen ve onun kullandığı yolları kullanan, laboratuvar ortamında kimyasal olarak sentezlenen maddeler için verilen genel isimdir.

Sınıflama kannabinoid reseptörlerine göre yapılmıştır. Bu reseptörler üzerine agonist veya antagonist etki göstermesi ise, sınıflamayı iki ana kısma ayırmaktadır. Sınıflamada genel kabul gören bilimsel görüş Uluslararası Farmakoloji Birliğinin gösterdiği sınıflamadır (Howlett ve ark., 2002)

Kannabinoid Reseptörlerine Agonist Etki Gösterenler;

Klasik Kannabinoidler: Strüktürel olarak cannabis yapısına benzeyenler: Δ^9 -THC, Δ^8 -THC, 11-hydroxy- Δ^8 -THC-dimethylheptyl (HU-210) ve desacetyl-L-nantradol. Bu grupta yer alan yapılar cannabisin psikotropik etkilerini oluşturmaktadırlar.

None-klasik Kannabinoidler: THC'nin dihidropyran halkasını barındırmayanlar bu grupta toplanmışlardır. Siklohekzilfenoller, 3-arilsiklohekzanoller.

Aminoalkylindoles: Burada sentezlenen ürünler kannabimimetik etki gösterenler ve yapısal olarak THC'den türetilmiş olanlardır. Naftolindoller,

Fenilasetilindoller, Benzolindoller, Naftilmetilindoller, Siklopropolindoller, Adamantolindoller, İndol karboksamidler gibi çeşitleri bulunmaktadır. Çoğu kannabinoid agonist etki eden materyaller bu gruptan hazırlanmaktadır. JWH-018 bu grupta yer almaktadır.

Eicosanoidler: Kannabinoid reseptör agonistlerinin Eicosanoidlerin prototipik bir üyesi ise anandamid ve 2-arachidonoylglyceroldür. Bu endojen kannabinoid sistemin bir parçasıdır.

Kannabinoid Reseptörüne Antagonist Etki Edenler (Inverse Agonists);

Diarylpyrazoles: Naftoilpiroller. Naftilmetilindenler veya Naphthalene-1-Yl-(4-Pentyloxynaphthalen-1-Yl) Methanone, İndazol Karboksamid gibi materyaller bu grupta sınıflandırılmaktadır.

Diğer Kimyasal Seriler: Benzofuran ve Aminoalkylindole, 6-iodopravadoline gibi materyaller bu gruptadır.

2.9. JWH-018

JWH-018 veya AM-678 ismiyle bilinen bu kimyasal materyal sentetik kannabinoid yapımında kullanılan malzemelerden biridir. Kimyasal adı Naphthalene-1-yl(1-pentyl-1H-indol-3-yl) methanon (IUPAC) olarak bilinmektedir. Aminalkylindoles çeşitleri için tanımlanan sentez yöntemleri ile sentezlenebilmektedir (Huffman ve ark., 1994). Esrarın benzer özelliklerini (hatta daha fazla) gösterebilen bu ürünler “*spice, K2, legal weed, syntetic cannabis ve herbal incense*” isimleriyle yasadışı olarak satılabilmektedir.

Analitik profili LC-MS (Shanks ve ark., 2012), GC-EI-MS (Uchiyama ve ark., 2009) gibi yöntemlerle serumda (Teske ve ark., 2010), hemogramda (Yeakel ve ark., 2013), tükürükte (Kneisel ve ark., 2013), saçta (Kim ve ark., 2013) ve idrarda (Moran ve ark., 20011) tanımlanabilmektedir (WHO, 2014).

JWH-018, CB₁'e yüksek bağlanma kapasitesine sahiptir. Aynı zamanda CB₂ reseptörüne de bağlanmaktadır (Aung ve ark., 2000). Bağlanma kapasitesi Δ^9 -THC ile karşılaştırıldığında ise daha düşük kalmaktadır (Showalter ve ark., 1996). Klinik göstergelere göre CB₁ üzerine agonist etkisi sonucunda sedasyon, kognitif disfonksiyon, taşikardi ve postural hipotansiyon, kuru ağız, immünoşüpresyon ve psikotropik etkiler oluşabilmektedir (Every-Palmer, 2011). Hayvan modelleriyle yapılan farklı çalışmalardan elde edilen ortak bulgulara göre hipomobilité, antinosisepsiyon, katalepsi ve hipotermi gibi belirtilerin şekillendiği gösterilmiştir (Wiebelhaus ve ark., 2012; Wiley ve ark., 2012). Ratlar üzerine yapılan bir çalışmada ise letharji, katatoni oluştuğu, doz arttırıldığında ise (10mg/kg) ratlardan birisinin öldüğu gösterilmiştir (Vardakou ve ark., 2010).

JWH-018 bitkisel karışımlara karıştırılarak insanlar tarafından kötüye kullanılmaktadır. Bu deneyimler kişiyi bağımlı hale getirmektedir. Elde edilen vaka raporlarında ise genellikle fiziksel bulgular sunulmaktadır. Bu bulgular arasında en önemlilerinden birisi ise taşikardidir (Schneir ve ark., 2011). İnsana ilişkin bildirilen bir vaka raporunda supraventriküler taşikardi ve nöbet şekillendiği gösterilmiştir (Lapoint ve ark., 2011). Farklı bir vaka raporunda (n=7) en fazla taşikardi görülmüştür. Bu vaka raporunda ayrıca midriyazis, huzursuzluk, kuru ağız, tremor, algı değişiklikleri vb. belirtilerde gözlemlenmiştir.

Acil yardım gerektiren vakalar arasında ölümlü vakalar da yaşanmıştır. Almanya'dan bildirilen bir vaka raporunda (36 yaş) değişik sayıda bağımlılık yapıcı materyaller tarafından oluşan bir toksikasyon olduğu ve JWH-018'in ölüme en fazla katkıyı sağladığı iddia edilmiştir (Schaefer ve ark., 2013). 19 Yaşındaki bir öğrencinin basketbol sahasındaki ölümüne ilişkin bildirilen vaka raporunda neden olarak JWH-018'e bağlı toksikasyon ve organ yetmezliği teşhisi konulmuştur (Harris ve Brown, 2013). Rutin trafik kontrollerinde madde kullandığından şüphe edilenlerden alınan kanlardan elde edilen serum analiz sonuçlarına göre özellikle genç yaşta bireylerin (19-21 yaş aralığı) sentetik kannabinoid kullandığı ve bunlarda sedasyon ve motor hareketlerde bozulma bildirilmiştir (Musshoff ve ark., 2013).

Sentetik kannabinoidlerin ilk materyallerinin sentezlenmesinden yaklaşık 20 yıl sonra kullanımı yaygınlaşmış ve ölümler şekillenmiştir. Kimya bilimindeki hızlı ilerlemeler ve elde edilen bilimsel kazanımlar maalesef ilerleyen zamanlarda kontrol edilemez sağlık sorunlarının şekillenmesine neden olmuştur. Materyallerin metabolitlerinin keşfinden önce ise kaç kişinin bu materyallerden dolayı öldüğü sorusu ise elimizdeki verilere göre cevaplanması mümkün görünmemektedir.

Bu tez çalışmasında JWH-018 uygulanan C57BL/6 farelerinde Hepatit B aşısına karşı gelişen antikor titresindeki değişikliklerin araştırılması amaçlanmıştır.



3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Gereç

3.1.1. Hayvan Modeli

Araştırmamızda Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi Deneysel Hayvanlar Üretim ve Deneysel Araştırma Laboratuvarından alınan 8'er haftalık erişkin C57BL/6 cinsi fareler kullanılmıştır.

C57BL/6 fareleri Clarence Cook LITTLE (1888-1971) tarafından geliştirilmiş bir fare modelidir. Bu farelerin genel olarak immünoloji, obezite, alkol ve opium gibi araştırmalar için ideal hayvan modeli olduğu bilinmektedir. Bu tez çalışması hem immünoloji hem de bağımlılık deneylerini içerdiğinden dolayı bu fare modelinin kullanılması uygun görülmüştür.

Fareler firmadan alındıktan sonra laboratuvar ortamına adaptasyonunu sağlanmıştır. Fareler için laboratuvar ortamında bulunan standart plastik, üstü çelik ve suluklu kafesler kullanılmış ve 12 saat karanlık, 12 saat aydınlık ortam (fotoperiyot) laboratuvarda otomatik olarak gerçekleştirilmiştir. Deneysel süresince laboratuvar ortamında sabit ısı (22°C) ve nem uygulaması (%50) yapılmıştır. Farelere herhangi bir beslenme kesintisi veya strese yaratıcı herhangi bir kısıtlama uygulanmamış, yiyecekleri ve suları *ad libitum* olarak verilmiştir.

3.1.2. Hayvan Gruplarının Oluşturulması ve Uygulamalar

Araştırma süresince toplam 25 adet fare kullanıldı ve bu fareler 3 gruba bölündü. 3 Gruba bölünen farelerin ağırlıkları arasındaki fark ANOVA testi ile istatistiksel olarak önemsiz ($p>0,05$) hale gelecek şekilde ayarlanmış ve hayvanlar Kontrol Grubu ($n=7$), Deneysel 1 Grubu ($n=9$) ve Deneysel 2 Grubu ($n=9$) olarak adlandırılmıştır.

Tablo 3.1. Hayvan Gruplarının Oluşturulması

Gruplar		Ortalama		Std. Hata	p	TukeyHSD
		Gruplararası	Farkı			
Kontrol Grubu	Deney Grubu 1		0,12	0,62	0,98	
	Deney Grubu 2		-0,21	0,62	0,94	
Deney Grubu 1	Kontrol Grubu	f=0.139	-0,11	0,62	0,98	p=0.86
	Deney Grubu 2	p=0.87	-0,33	0,64	0,86	
Deney Grubu 2	Kontrol Grubu		0,21	0,62	0,94	
	Deney Grubu 2		0,33	0,64	0,86	

Kontrol Grubundaki farelere (n=7) deney süresince 3 hafta aralıklar ile 3 kez sadece 2 µg Engerix B (20 µg / 1 ml) Hepatit B Aşısı uygulandı. Bu uygulama sonrası farelerden 2 hafta aralıklar ile 4 kez kan alınarak serumda HBV aşısına karşı gelişen antikor yanıt ELISA ile izlendi. Bu grup aynı zamanda her iki deney grubunun (Deney 1 ve Deney 2) ortak kontrol grubu olarak kullanıldı.

Deney Grubu 1'deki farelere (n=9) 4 hafta süre ile haftada bir JWH-018 (1 mg/kg/I.P.) uygulandı. Bu sürenin sonunda 3 hafta aralıklar ile 3 kez 2 µg Engerix B (20 µg / 1 ml) Hepatit B Aşısı ile bağışıklandı. Bu uygulama sonrası farelerden 2 hafta aralıklar ile 4 kez kan alınarak serumda HBV aşısına karşı gelişen antikor yanıt ELISA ile izlendi.

Deney Grubu 2 farelere (n=9) deney süresince 3 hafta aralıklar ile 3 kez 2 µg Engerix B (20 mcg/1 ml) Hepatit B aşısı ile bağışıklandı ve bu sürenin sonunda aynı farelere 4 hafta süre ile haftada bir JWH-018 (1 mg/kg/I.P) verildi. Bu uygulama sonrası farelerden 2 hafta aralıklar ile 4 kez kan alınarak serumda HBV aşısına karşı gelişen antikor yanıt ELISA ile izlendi.

3.1.3. Su ve Yem Materyali

Farelerin beslenmesinde su kaynağı için standart olarak deney hayvanları ünitesinin şebeke suyu ve yem olarak ise Yem Fabrikası'ndan temin edilen pellet fare yemi kullanıldı. Farelere yem ve su “*ad libitum*” olarak verildi. Yem materyali içerik olarak Buğday (%10), Mısır (%22), Arpa (%15), Kepek (%8), Soya Küspesi (%26), Balık Unu (%8), Et -Kemik Unu (%5), Melas (%5), Tuz (%5), Vitamin

Karması (%3) (Vitamin A (12.000.000 IU), D3 Vitamini (2.400.000 IU), K3 Vitamini (2.500 mg), E vitamini (30.000 mg), B1 Vitamini (3.000 mg), B2 Vitamini (7.000 mg), B6 Vitamini (4.000 mg), B12 Vitamini (15 mg) ile Nikotinamid (40.000 mg), Folik Asit (1000 mg), Biotin (15 mg) ve Kolinklorid'den (125.000 mg), Mineral Karması (%3) (Zinc Basitrasin (100.000 mg), Mangan (80.000 mg), Demir (80.000 mg), Çinko (60.000 mg), Bakır (8.000 mg), İyot (500 mg), Kobalt (200 mg), Selenyum (150 mg), Kalsiyum (8.000 mg) Antioksidant (10.000 mg) ürünleri içermektedir.

3.1.4. Çalışmada Kullanılan Aletler:

- Otomatik Pipet (20-100-200µl)
- Manyetik Karıştırıcı
- ELISA Reader
- pH metre
- Distile Su Cihazı
- Vortex
- Etüv
- Santrifüj

3.1.5. Çalışmada Kullanılan Kimyasal ve Sarf Maddeler:

- C57BL/6 fare
- HBsAg proteini, Fitzgerald
- Nunc-İmmüno Microwell 96 well
- Hepatit B Aşısı, Glaxo Smith Kline İlaçları San.ve Tic. A.Ş
- JWH-018 (25mg), Cayman Chemical
- Anti-mouse Polyvalen Alkalane Fosfataz konjugatı (1/1000)
- Sodyum Sitrat, Merck
- Citric Acid Monohydrate, Merck
- Bovine Serum Albumin, Sigma
- Ependorf Tüpü, İsolab

- Pipet Ucu, İsolab (20-100-1000 µl)
- İnsülin Enjektörü, Hayat
- Falkon Tüp, İsolab
- KCL, Sigma
- NaCl, Sigma
- Na₂HPO₄, Sigma
- KH₂PO₄, Sigma
- pNPP, Sigma

3.1.6. PBS Tamponu (Phosphate Buffered Saline pH:7.2)

PBS, *in vivo* ve *in vitro* çalışmalarda kullanılabilen bir tampon çözeltilidir. Alınan numunelerdeki pH dengesini sağlayabilmek için kullanılan bir tampondur. 500 ml PBS tampon hazırlamak için 490 ml steril distile su alınarak üzerine hassas terazide tartılan NaCl:8.0g/L, K₂HPO₄:1.44g/L ve KH₂PO₄:0,24g/L kimyasalları eklendi ve 500 ml'ye tamamlandı. Hazırlanan bu tampon manyetik karıştırıcıda (600 rpm) homojen bir şekilde olana kadar karıştırıldı.

3.1.7. Sodyum Sitrat

3.51 g (16.7 mmol) sitrik asit bir miktar saf su içerisinde çözüldü ve üzerine 0.97 g (3.3 mmol) sodyum sitrat eklenerek son hacim 1 L'ye tamamlandı.

3.1.8. PBS-Tween 20

1 Litre fosfat tamponuna %0.05 Tween-20 eklendi ve bir süre vorteks ile karıştırılarak hazırlandı.

3.1.9. Substrat Tamponu

1 mM ZnCl₂, 1 mM MgCl₂, 0,1 M Glisin eklendi. KOH kullanılarak pH 10,4 olarak ayarlandı.

3.1.10. JWH-018 Hazırlanışı

1 mg/kg JWH-018, 4,5 ml Dextroz ve 0,5 ml etanol içerisinde çözülerek hazırlandı. Hazırlanan bu doz kilogram dozu olup her farenin ağırlığına göre ayrı ayrı hesaplanarak verildi.

3.1.11. Engerix B 20 mcg 1 ml Hepatit B Aşısı

Piyasada hazır olarak bulunan aşı erişkin ve tek doz olarak satılmaktadır. Bu konuda daha önce optimize edilen doz olarak fare başına 2 µg uygulanmıştır.

3.2. Yöntem

3.2.1. ELISA Pleytlerin Antijen ile Kaplanması

Bir adet falkon tüp alınarak içine 11 ml PBS ve 3.22 µl HBsAg protein eklendi. Bu yapı her kuyucuğa otomatik pipet ile ELISA pleytlerinin ilgili kuyucuklarına 100 µl eklendi ve üzeri alüminyum folyo ile kapatılarak +4°C'de bir gece beklemeye bırakıldı.

Ertesi gün pleyt PBS+Tween ile 3 kez yıkandı. Falkon tüpe 22 ml PBS ve 110 mg BSA alındı ve her kuyucuğa 200 µl ilave edilerek 37°C'de 1 saat inkübe edildi. Sonrasında pleyt PBS+Tween ile 3 kez yıkandı ve plazma eklenecek aşamaya hazırlandı.

3.2.2. Farelerden Kan Alınması

Fareler 22°C ortamından ayrılmadan restrainer içine alınarak kuyruk antisepsisi sağlanmıştır. Kuyrukların uçlarına bistüri aracılığıyla kesi atılmıştır. İlk alınan kan silinerek 20 µl kan alınmıştır. Alınan kanlar, daha önceden eppendorf tüplere konulan 20 µl sitrat tamponu üzerine eklenmiştir. Daha sonra 3000 rpm de 3 dakika santrifüj edilerek plazmalar elde edilmiştir.

3.2.3. ELISA

HBsAg ile kaplanmış ve daha sonra boşlukları BSA ile doyurulmuş ELISA pleytlerine bloklama ve yıkama sonrasında kuyucuklara farklı seyreltme oranlarında (1/100) deney grubundaki farelerden alınan plazma (anti-HBV) ilave edildi ve 37°C'de 1 saat inkübe edildikten sonra 3 kez yıkama tamponu ile yıkandı. Bir sonraki aşamada her kuyuya 1:1000 oranında seyreltilmiş 100µl alkalın fosfataz işaretli polyvalen eklendi 37°C'de 1 saat inkübe edildi. İnkübasyon sonrası ELISA pleytleri yıkama tamponu ile 4-5 kez yıkanarak her kuyuya substrat tamponu içinde hazırlanmış 100µl pNPP (para nitro fenil fosfat) ilave edildi ve etüvde 30 dakika bekleme sonrası kuyucuklarda oluşan renk değişimi 405nm'de ELISA okuyucusunda ölçüldü.

3.2.4. Etik İzin

Çalışmamızın Etik Kurul izni Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Deney Hayvanları biriminden alınan 01/02/2017 tarih ve 268 sayılı izinle gerçekleştirilmiştir.

3.2.5. İstatistik Analiz

Farelerin gruplara ayrılması için ANOVA, gruplardan alınan ölçümler, grup içi ve gruplar arası istatistik farkı test edebilmek için repeated measures ANOVA testi (Bonferroni) uygulanmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmanın gerçekleştirildiği süreç boyunca kontrol grubundan herhangi bir fare ex olmamıştır. Ancak 1. Deney grubundan 3 fare ve 2. Deney grubundan ise 2 fare JWH-018 enjekte edilmesiyle şekillenen “hipotermi, katalepsi ve analjezi ve bradikardi nedeniyle exitus olmuştur. Toplamda deney grubundan 5 adet fare exitus olmuştur. Bu hayvanlar incelenmek üzere Patoloji AD’na gönderilmiştir.

Deney hayvanlarına aşı ve JWH-018 uygulamalarının tamamlanmasından sonra 15 gün aralıklarla farelerden 4 defa kan örneği alınmıştır. Bu kan numunelerinden 3. alınan numunenin ölçümü yöntemlerdeki bir hata nedeniyle çalışılmamıştır. Çalışma 3 tekrarlı ölçüm şeklinde sonuçlandırılmıştır.

4.1. Grup İçi Karşılaştırmalar

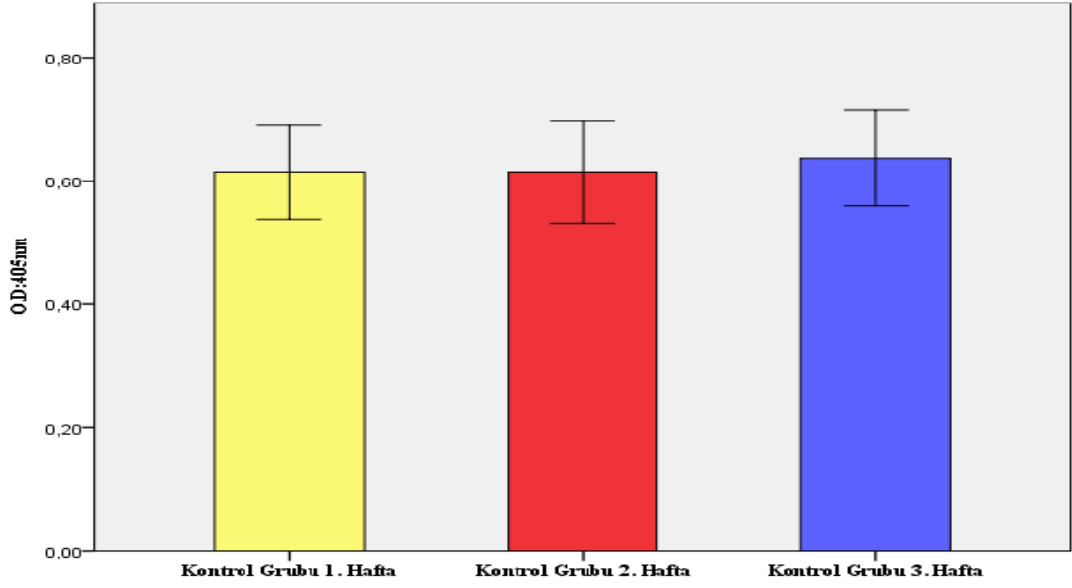
4.1.1. Kontrol Grubu Farelerin Anti-HBsAg Parametresi

Kontrol gruplarının tanımlayıcı istatistikleri ve küresellik değeri (Mauchly's Test of Sphericity) aşağıda gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Kontrol Grubu Farelerin Anti-HBsAg Deskriptif Parametresi

Grup	Ölçüm	N	Ortalama	St. Sap.	Küresellik Değeri	Küresellik Değerlendirildi
Kontrol	1	7	0,61	0,10	p=0.17	p=0.22
	2	7	0,61	0,11		
	3	7	0,63	0,10		

Kontrol grupların 15 gün aralıklarla 3 defa ölçümünden elde edilen veriler arasında istatistiki olarak fark bulunmamıştır ($p>0.05$).



Şekil 4.1. Kontrol Grubu Farelerin Anti-HBsAg Parametresinin Karşılaştırması

Uygulama: Bu gruptaki farelere (n=7) deney süresince 3 hafta aralıklar ile 3 kez sadece 2 µg Engerix B (20 mcg, 1 ml Hepatit B Aşısı) uygulandı. Bu uygulama sonrası farelerden 2 hafta aralıklar ile HBV aşısına karşı gelişen antikor yanıt ELISA ile izlendi.

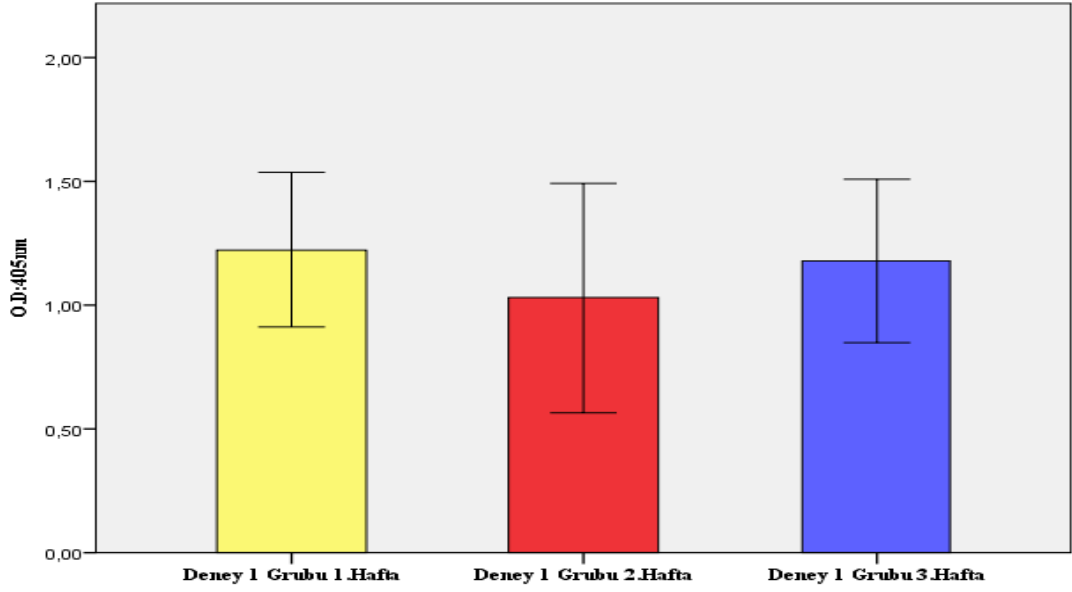
4.1.2. Deney Grubu 1 Farelerin Anti-HBsAg Parametresi

Deney 1 grubunun tanımlayıcı istatistikleri, küresellik değeri ve Greenhouse-Geisser değeri aşağıda gösterilmiştir.

Tablo 4.2. Deney Grubu 1 Farelerin Anti-HBsAg Deskriptif Parametresi

Grup	Ölçüm	N	Ortalama	St. Sap	Küresellik Değeri	Greenhouse-Geisser
Deney 1	1	6	1,23	0,38	p=0.01	p=0.34
	2	6	1,03	0,57		
	3	6	1,18	0,40		

Deney 1 grubunun 15 gün aralıklarla 3 defa ölçümünden elde edilen veriler arasında istatistiki olarak fark bulunmamıştır ($p>0.05$).



Şekil 4.2. Deney Grubu 1 Farelerin Anti-HBsAg Deskriptif Parametresi

Bu gruptaki farelere (n=6) 4 hafta süre ile haftada bir JWH-018 (1 mg/kg/I.P) uygulandı. Bu sürenin sonunda 3 hafta aralıklar ile 3 kez 2 µg Engerix B (20 mcg, 1 ml Hepatit B Aşısı) uygulandı. Bu uygulama sonrası farelerden 2 hafta aralıklar ile HBV aşısına karşı gelişen antikor yanıt ELISA ile izlendi.

4.1.3. Deney Grubu 2 Farelerin Anti-HBsAg Parametresi

Deney 2 grubunun tanımlayıcı istatistikleri, Mauchly's Test of Sphericity ve Greenhouse-Geisser değeri aşağıda gösterilmiştir.

Tablo 4.3. Deney Grubu 2 Farelerin Anti-HBsAg Deskriptif Parametresi

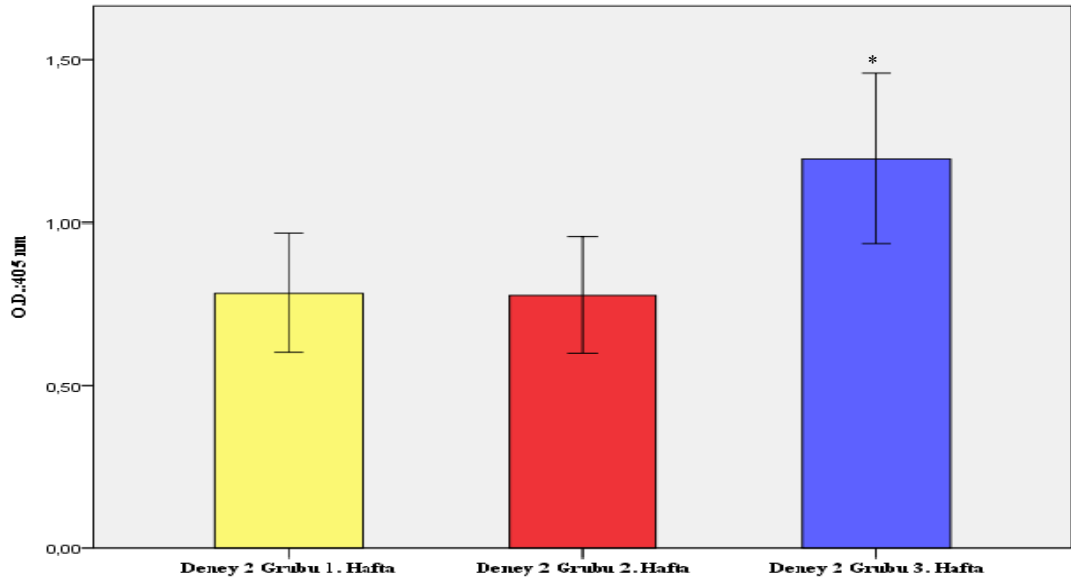
Grup	Ölçüm	N	Ortalama	St.Sap	Küresellik Değeri	Greenhouse-Geisser
Deney 2	1	7	0,78	0,24	p<0.001	p<0.001
	2	7	0,78	0,24		
	3	7	1,20	0,35		

Deney 2 grubunda küresellik değeri ve Greenhouse-Geisser değeri p<0,05 olarak bulunduğu için ayrıca Paired t testi uygulanmıştır. Deney 2 grubunun 15 gün aralıklarla 3 defa ölçümünden elde edilen veriler arasında istatistiki olarak fark bulunmuştur (p<0.001).

Tablo 4.4. Deney Grubu 2 Farelerin Anti-HBsAg Eşleştirilmiş Analizi

Grup	Ölçüm	Ortalama Farkı	Std. Hata	p	95% CI		
					Alt Sınır	Üst Sınır	
Deney 2 Grubu	1	2	0,01	0,00	0,42	-0,01	0,02
		3	-0,41	0,04	0,001	-0,55	-0,27
	2	1	0,01	0,00	0,42	-0,02	0,01
		3	-0,42	0,04	0,001	-0,56	-0,28
	3	1	0,41	0,04	0,001	0,27	0,55
		2	0,42	0,04	0,001	0,28	0,56

Deney 2 grubunda 1. ölçüm ile 2. ölçüm arasında istatistiki olarak fark bulunmazken (ortalamalar yakın ve $p>0.05$), 1. ölçüm ile 3. ölçüm arasındaki fark istatistiki olarak önemli bulunmuştur (3. ölçüm ortalama olarak yüksek ve $p<0.001$). 2. ölçüm verisi ile 3. ölçüm verisi arasındaki fark istatistiki olarak önemli bulunmuştur (3. ölçüm ortalama olarak yüksek ve $p<0.001$).



Şekil 4.3. Deney Grubu 2 Farelerin Anti-HBsAg Deskriptif Parametresi

Bu gruptaki farelere (n=9) deney süresince 3 hafta aralıklar ile 3 kez 2 µg Engerix B (20 mcg, 1 ml Hepatit B Aşısı) uygulandı. Bu sürenin sonunda 4 hafta süre ile haftada bir JWH-018 (1mg/kg/I.P) uygulandı. Bu uygulama sonrası farelerden 2 hafta aralıklar ile HBV aşısına karşı gelişen antikor yanıt ELISA ile izlendi.

4.2. Kontrol Gruplarının Deney Grupları ile Karşılaştırma

Kontrol grubunun deney gruplarının her bir ölçümleri birbiriyle karşılaştırılmıştır. Elde edilen veriler aşağıdaki tabloda sunulmuştur.

Tablo 4.5. Kontrol ve Deney Gruplarının Karşılaştırmalı Analizi

Grup/Ölçüm	Deney Grubu 1			Deney Grubu 2		
	1	2	3	1	2	3
Kontrol Grubu	1	*	*			***
	2	**	**			***
	3	**	**			**

*p<0.05 **p<0.01 ***p<0.001

Kontrol grubunun tekrarlayan ölçümleri ile Deney Grubu 1 ölçümleri arasında 1. ve 3. ölçümleri arasında istatistiki fark oluşmuştur (ortalamada Deney Grubu 1 yüksek ve p<0.05). Kontrol grubunun tekrarlayan ölçümleri ile Deney Grubu 2 ölçümleri arasında sadece 3. ölçümü arasında istatistiki fark oluşmuştur (ortalamada Deney Grubu 1 yüksek ve p<0.05).

4.3. Deney Gruplarının Birbiriyle Karşılaştırılması

Deney gruplarının ölçümleri birbiriyle karşılaştırılmıştır. Elde edilen veriler aşağıdaki tabloda sunulmuştur.

Tablo 4.6. Deney Gruplarının Karşılaştırmalı Analizi

Grup/Ölçüm	Deney 2 Grubu		
	1	2	3
Deney 1 Grubu	1	*	*
	2		
	3		*

*p<0.05

Deney grupları değerlendirildiğinde Deney Grubu 1 grubunun 1. ölçümü ile Deney Grubu 2 grubunun 1. ve 2. ölçümleri arasında istatistiki fark gözlemlenmiştir (p<0.05) ve Deney Grubu 1 grubunun 3. ölçümü ile Deney Grubu 2 grubunun 2. ölçümü arasında istatistiki fark gözlemlenmiştir (p<0.05).

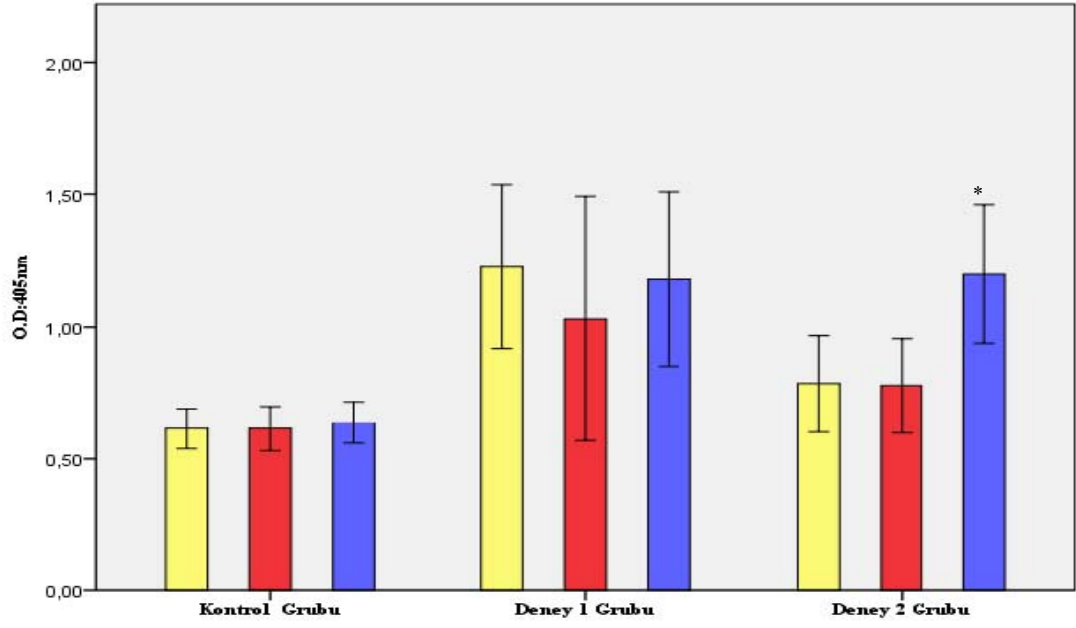
4.4. Grupların Anti-Hbs Dağılımının Karşılaştırılması

Kontrol grubundaki farelerden elde edilen verilerin ortalama, min ve max verilerinin birbirine yakın olduğu ölçülmüştür. Deney Grubu 1 farelerden elde edilen veriler arasında 2. haftada tüm gruplar ve ölçümler arasındaki min değeri tespit edilmiştir (min=0,2). Aynı zamanda max değerlerin birbirine eşit olduğu gözlemlenmiştir. Deney Grubu 2 farelerden elde edilen veriler arasında 3. ölçümde tüm gruplar ve ölçümler arasında max değerine ulaşılmıştır (max:1,9).

Tablo 4.7. Deney ve Kontrol Gruplarının Deskriptif Parametreleri

	Ölçüm	N	Min	Max	Ortalama	St. Hata	Std. Sapma
Kontrol Grubu	1	7	0,5	0,8	0,6	0,0	0,1
	2	7	0,5	0,8	0,6	0,0	0,1
	3	7	0,5	0,8	0,6	0,0	0,1
Deney Grubu 1	1	6	0,7	1,8	1,2	0,2	0,4
	2	6	0,2	1,8	1,0	0,2	0,6
	3	6	0,6	1,8	1,2	0,2	0,4
Deney Grubu 2	1	7	0,6	1,3	0,8	0,1	0,2
	2	7	0,6	1,3	0,8	0,1	0,2
	3	7	0,9	1,9	1,2	0,1	0,3

Kontrol grubundan elde edilen verilerin ortalaması, Deney 1 Grubu ve Deney 2 Grubu verilerinin ortalamasına göre düşük çıkmıştır. Deney Grubu 1 ise Deney Grubu 2 ortalamasından yüksek çıkmıştır.



Şekil 4.4. Kontrol ve Deney Gruplarının Karşılaştırılması

Gruplara yapılan uygulamalar diğer grafik bilgilendirmesinde verilmiştir.

5. TARTIŞMA

Hepatit B ve bağımlılık önemli bir halk sağlığı sorunudur ve her iki sorunda önlenebilir halk sağlığı sorunları arasındadır. Ancak her ikisinin önlenmesi farklı yaklaşımları gerektirmektedir. Hepatit B için aşılama gerekirken, bağımlılık için daha çok çevresel farkındalıklar gerekmektedir. Ancak birbirinden farklı gibi görünen bu iki durum aynı zamanda birbiri ile korelasyon gösterebilir. Alkol, sigara, eroin vb. materyallerin şekillendirdiği kronik bağımlılık immün sisteme hasar vererek immün sistemde hasar oluşturmakta ve hem yapay hem de doğal aktif bağışıklığı baskılayabilmektedir (Sopori, 2002).

Dünyada yaklaşık 2 milyar insan Hepatit B ile karşılaşmıştır. Halen 350 milyon insanın bu hastalığı taşıdığı tahmin edilmektedir (Hou ve ark. 2005). Hepatit B için güncel aşının son derece güvenilir olduğu bilinmektedir. Özellikle 1. nesil maya hücrelerinden elde edilen (Assad ve Francis, 1999; McAleer ve ark., 1984) ve 2. nesil (Diminsky ve ark., 1997) memeli hücre hattından oluşturulan aşılarda virüse karşı etkin bir koruma sağlayabilmektedir.

Aşının hastalıktan koruyucu etki gösterebilmesi için yeterli miktarda antikor oluşturması gerekmektedir ve >10 mIU/ml serokonversiyon olarak kabul edilmektedir (Floriani ve ark., 2004). Aşıya ilişkin oluşan antikor titresi ise değişkenlik gösterebilir (Peces ve ark., 1997). Değişkenliğin ana nedenleri arasında yaş, cinsiyet, immünsüpresif hastalıklar veya yaşlanma gösterilebilir (Averhoff ve ark., 1998; Marsland ve ark., 2001). Hepatit B virüsüne karşı yeterli antikor oluşturabilmesi için aşının 3 doz tekrar edilmesi gerekmektedir.

Hepatit B hastalığı kontrol altına alınamadığı durumlarda enfeksiyon hayati organlarda hastalık (ensefalopati, sarılık, siroz, palmar eritem, splenomegaly, jinekomasti, fetor hepaticus vb.) oluşturabilmektedir (Liang, 2009).

Cannabis kullanımı en sık kullanılan bağımlılık yapıcı ajanlardan birisidir. Yapılan araştırmalar genel olarak toplumun her kesiminden insanların bu maddeyi kullanabildiğini bildirmektedir (Anthony ve ark., 2016). Bazı çalışmalarda ise

yüksek gelir gruplarında daha sıklıkla kullandığını göstermektedir (Degenhardt ve ark., 2013). Doz-yanıt ilişkisi ve kullanım sıklığına da bağlı olarak vücutta bağımlılık şekillenirken bir taraftan da bazı hastalıkların şekillenmesine neden olabilmektedir. Bu hastalıkların başında merkezi sinir sistemine ilişkin hastalıklar (psikiyatrik bozukluklar vb.) gelmektedir (Moore ve ark., 2007).

Bağımlılık yapıcı ajanların hayatın herhangi bir döneminde kullanılması vücut açısından zararlı olabilmektedir. Her ne kadar klinik olarak bağımlılık üzerine durulsa da aslında bu ajanların gözle görülmeyen etkileri de mevcuttur. Öyle ki etkiler farklı hastalıklara risk faktörü olması yönünden tehlikeli olarak kabul edilmektedir. Örneğin opium ve sigara bağımlılarında temel olan bağımlılıktır. Ancak her iki bağımlılık türünün hematolojik, kardiyovasküler ve immün sistem parametrelerini değiştirme potansiyeli vardır (Shahabinejad ve ark., 2016).

Bu tez çalışmasının temel amacı THC'ye benzer etki oluşturan JWH-018'in Hepatit B aşısı öncesinde veya sonrasında antikor titresindeki değişimlerine olası etkisini araştırmaktır.

Literatürü genel olarak tarandığında Hepatit B aşısı antikor yanıtı izlemi ve JWH-018 üzerine yapılmış çalışmaların son derece kısıtlı olduğu görülmektedir. Ancak her iki konu üzerine ayrı ayrı kapsamlı araştırmalar yapılmıştır.

İnsanda endojen olarak çalışan kannabinoid bir sistem mevcuttur. Bu sistemin temel olarak Cannabinoid Receptor Type 1 (CB₁) ve Cannabinoid Receptor Type 2 (CB₂) olmak üzere iki reseptörü bulunmaktadır. CB₁ reseptörleri çoğunlukla merkezi sinir sisteminde (özellikle bazal gangliyon ve limbik sistem) (Matsuda ve ark., 1990) bulunurken, CB₂ ise çoğunlukla immün sistemde bulunmaktadır (Munro ve ark., 1993).

Hem CB₁ hem de CB₂ adenilat siklazı inhibe eden G proteinlerine ve Mitojen Aktivated Protein Kinaza (MAPK) bağlı olarak işlev gören reseptörlerdir (Pertwee ve ark., 1997).

JWH-018 kannabinoid reseptörlerine agonist etki gösteren bir *aminoalkylindoles* ailesi üyesidir. Bu aile üyesi materyaller Δ^9 -THC'ye yapısal olarak benzedikleri için kannabimimetik etki göstermektedirler ve CB₁, CB₂ reseptörlerini uyarabilmektedirler. JWH-018, CB₁'e yüksek bağlanma kapasitesine sahiptir ve aynı zamanda CB₂ reseptörüne de bağlanmaktadır (Aung ve ark., 2000). Δ^9 -THC ile karşılaştırıldığında ise bu etki daha düşük kalmaktadır (Showalter ve ark., 1996).

Çalışmadan elde edilen veriler değerlendirildiğinde Deney Grubu 1 grubundan 3 fare ve Deney Grubu 2'den ise 2 fare farklı nedenlerle (hipotermi, katalepsi, analjezi, bradikardi vb.) exitus olmuştur. Kontrol grubunda aynı kayıp yaşanmamıştır. Literatürde JWH-018'den kaynaklanan toksikasyon ve ölüm bildiren vaka raporları mevcuttur (Hermanns-Clausen ve ark., 2013; Mir ve ark., 2011). Dolayısıyla ölümlerin JWH-018'den kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Her ne kadar ölümlere JWH-018'in neden olabileceği gösterilse de sebebinin tam olarak anlaşılabilmesi için Veteriner Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'na otopsi için gönderilmesi uygun görülmüştür.

Endokannabinoid sistem çok sayıda faaliyetin düzenlenmesini gerçekleştirmektedir. Bunların arasında başlıca iştah, vücut ısısı düzeni, ağrı ve immün sistem düzeni gelmektedir. Kannabise benzer olan sentetik yapılar da endokannabinoid sistemin gösterdiği etkiyi gösterebilmektedir (Klein ve Cabral 2006). Sentetik Kannabinoidler ile ilgili yapılan bilimsel araştırmalarda B hücreleri, Doğal Katil Hücreler (NK) ve nötrofiller üzerine proliferatif bir etkinin olduğu gösterilmiştir (Lee ve ark., 2001). Ancak B lenfositleri üzerine direkt ya da indirekt etkinin nasıl olduğu halen çözülememiştir. Farklı dozlarda ise farklı etkiler (bifazik) gözlemlenmektedir. Yapılan farklı araştırmalarda ise proliferasyon değil süpresyon gözlemlenmiştir (Do ve ark., 2004; Samson ve ark., 2003). Örneğin THC ve CP55,940 verildiğinde B lenfosit proliferasyonu (Derok ve ark., 1995), THC verildiğinde ise interferon süpresyonu gözlemlenmiştir. *In vitro* çalışmalarda ise TNF, IL-1, IL-2 ve IL-2R artışına neden olmuştur (Rieder ve ark., 2010). Kannabinoidler aynı zamanda inflamatuvar süreçteki immün yanıtı da düzenlemektedir. Pek çok hastalıkta (Multipl skleroz, romatois artrit, alerjik astım

vb.) immünsüpresif etki göstermektedir (Croxford ve Yamamura, 2005). Oluşan bu etki genel olarak 4 başlıkta toparlanabilmektedir. İndüklenen apoptozis, hücre proliferasyonunun inhibisyonu, sitokin ve kemokin yapımına inhibitör etki ve T regülâtör (T_{regs}) hücrelerinde artış (Rieder ve ark., 2010).

Hepatit B virüsü vücuda girdiği andan itibaren (infektif doz) ilk immün yanıtın NK hücreleri tarafından verildiği bilinmektedir. Bu hücreler gamma interferon ($IFN-\gamma$) salgılayarak T_h1 (T Helper 1) ve T_c (T sitotoksik) hücrelerini uyarmaktadır. Buradan başlayan yanıt eğer yeterli seviyede olmaz ise veya yüksek miktarda doz (virüs yükü) ile karşılaşmış ise HBV kronikleşme eğilimi gösterebilmektedir (Kakimi ve ark., 2002).

Hepatit B aşısı uygulanarak kazanılmış bir bağışıklık sağlandığında ise antijen sunucu hücrelerden biri olan Dendritik Hücreler (DC) vücuda giren virüsü T_h ve T_c 'lere sunarak immün yanıtı başlatırlar. T_h hücreler salgıladıkları sitokinlerle (IL-4, IL-10, $TNF\alpha$ vb.) birlikte B lenfositlerini aktive ederek immün yanıtın oluşmasını sağlarlar. T_c hücreleri ise enfekte olmuş hepatositlerde apoptozis şekillendirir (Chen ve ark., 2018; Misalle ve ark., 1993; Salfeld ve ark., 1989).

Antijene karşı verilen immün yanıtta B lenfositlerinin ise ayrı bir önemi vardır. Yeterli miktarda proliferasyonunun gerçekleşmesi virüse karşı verilecek yanıtı ve antikor titresini belirlemektedir. Genel olarak B lenfositleri bu yanıtı belli başlı bazı yolları (epitopa bağlanma, reseptörde yapısal bozulma ve antijene bağlanma) gözeterek vermektedir (Salfeld ve ark., 1989).

Bu araştırmada yapılan deneyler sonucunda grup içi karşılaştırmalarda Kontrol ve Deney 1 gruplarının 15 gün aralıklarla 3 defa serumdaki antikor miktarının ölçümünden elde edilen veriler arasında istatistiki olarak fark bulunmamıştır ($p>0.05$). Deney 2 grubunun 15 gün aralıklarla 3 defa ölçümünden elde edilen veriler arasında ise istatistiki olarak fark bulunmuştur (antikor miktarı 3. hafta 1. ve 2. haftaya göre yüksek bulunmuştur) ($p<0.001$). Deney 2 grubundaki farelere önce Hepatit B aşısı sonrasında JWH-018 enjekte edilmiştir.

Çalışmamızdan elde ettiğimiz verileri gruplar arası karşılaştırdığımızda ise Kontrol grubunun tekrarlayan ölçümleri ile Deney Grubu 1 ölçümleri arasında 1. ve 3. ölçümleri arasında istatistiki fark oluşmuştur (ortalamada Deney Grubu 1 yüksek ve $p<0.05$). Kontrol grubunun tekrarlayan ölçümleri ile Deney Grubu 2 ölçümleri arasında sadece 3. ölçümü arasında istatistiki fark oluşmuştur (ortalamada Deney Grubu 1 yüksek ve $p<0.05$).

Deney grupları değerlendirildiğinde Deney Grubu 1 grubunun 1. ölçümü ile Deney Grubu 2 grubunun 1. ve 2. ölçümleri arasında istatistiki fark gözlemlenmiştir ($p<0.05$) ve Deney Grubu 1 grubunun 3. ölçümü ile Deney Grubu 2 grubunun 2. ölçümü arasında istatistiki fark gözlemlenmiştir ($p<0.05$). Deney gruplarının ortalama antikor titresi her iki grubun üç ölçümünde de ortalama olarak kontrol gruplarından yüksek bulunmuştur.

Genel olarak endojen kannabinoid reseptörlerini uyaran ajanların (JWH-018 vb.) immün sistem hücreleri üzerine farklı etkileri mevcuttur. Bu etkiler bazen immün süpresyon bazen de immün proliferasyon şeklindedir. Yapılan bir çalışmada endojen kannabinoid sistemin B hücreleri, (NK) ve nötrofiller üzerine etkili olduğunu göstermiştir (Lee ve ark., 2001). Başka bir çalışmada ise kannabinoid reseptörlerini uyaran ajanların B lenfositlerinin IgM'den IgE'ye geçişini indükledikleri gösterilmiştir (Aguelo ve ark., 2008).

THC ve diğer kannabinoidlerin hem in vivo hem de invitro çalışmalarda NK, DC, makrofaj, mast hücreleri B lenfositleri, T lenfositleri üzerine immün süpresif etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (Do ve ark., 2004; Samson ve ark., 2003). B lenfositleri ve DC Hepatit B'ye karşı oluşan antikor yanıtın ana öğelerden birisidir (Chen ve ark., 2018; Do ve ark., 2004; Misalle ve ark., 1993). Bu tez çalışmasında da Hepatit B aşısı öncesi ve sonrası uygulanan JWH-018 endojen kannabinoid sistemin ya da klasik kannabinoidlerin bağlandığı veya uyardığı yollarla antikor artışına neden olmuş olabilir. Aynı zamanda JWH-018 farklı hastalıkların patogenezinde immün modülatör rolü olması, aşı-antikor yanıtın artmasına neden olmuş olabilir (Berdyshev, 2000; Buckley ve ark., 2000; Croxford ve Yamamura, 2005; Rieder ve ark., 2010). Kannabinoid reseptörlerini uyaran ajanların literatürde yayınlanan

çalışmalarda immün sistem hücrelerinin yanıtı ve immün modölatör rolü üzerine etkileri ile çalışmamızdan elde edilen veriler birbirini destekler niteliktedir.

Deney 1 grubunda önce JWH-018 sonrasında ise Hepatit B aşısı uygulanmıştır. Anti-HBs titresindeki yüksekliğin ise uygulanan JWH-018'in CB₂ reseptörü üzerindeki etkisi ile açıklanabilir. Yapılan çalışmalar JWH-018'in CB₂ reseptörünü uyarabildiğini (Aung ve ark., 2000) ve bu reseptörün immün sistem için önemli bir yapı olduğunu göstermektedir (Munro ve ark., 1993).



6. SONUÇ

Bağımlılık hem anatomik hem de fizyolojik olarak insan doğasında mevcuttur. Her sağlıklı insan, vücudundaki var olan sistemler (endokannabinoid, opioid, limbik sistem vb.) aracılığıyla bağımlılığa aday olarak doğmaktadır. Kişinin doğup büyüdüğü ortamda bağımlılık yapıcı materyallerin bulunuyor ve kullanılıyor olması, onu bağımlı kişi olmaya aday haline getirebilir. Modern insanlık tarihinde alkol, sigara, haşhaş, esrar, koka vb. gibi bağımlılık yapıcı maddeler insanlık tarihi boyunca kullanılmıştır. Ancak bilimsel araştırmaların hızlanması ve daha fazla keşfin yapılması neticesinde çok fazla sentetik materyal sentezlenmiş ve bir şekilde madde ticaretinde kullanılmaya başlanmıştır. 2000'li Yılların başlamasıyla kannabis cinsi bitkinin ana materyaline (Δ^9 -THC) yapısal olarak benzeyen maddeler ölümlere neden olmaya başlamıştır. Yapılan önleme faaliyetleri ile günümüzde bu durum tedrici olarak azalmış görülmektedir. Dünyada yaklaşık 2 milyar insan ya geçmişinde ya da günümüzde Hepatit B ile karşılaşmıştır. Bu hastalık için mevcut aşilar genel olarak antikor oluşturmaktadır ve vücuda girebilecek infektif dozlara karşı savunma sistemi hücrelerini aktive edebilmektedir. Hepatit B aşısı üç kez tekrarlanan bir aşıdır. Çalışmamızdan elde ettiğimiz verilere bakıldığında kannabinoid reseptörlerini uyaran ajanların kullanılmasının aşının antikor titresinin kontrol gruplarına göre daha fazla artmasına neden olduğu gözlemlenmektedir.

Yapılan bu çalışmada JWH-018 kullanımının anti-HBs parametresinin üzerine etkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca bu çalışmanın JWH-018'in Hepatit B aşısının antikor titresini nasıl arttırdığı üzerine yapılacak bilimsel çalışmalara da ışık tutabileceği kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

- Agudelo M, Newton C, Widen R, Sherwood T, Nong L, Friedman H, Klein TW, (2008).** Cannabinoid receptor 2 (CB2) mediates immunoglobulin class switching from IgM to IgE in cultures of murine-purified B lymphocytes. *J. Neuroimmune Pharmacol.* **3**, 35–42.
- Akarca US, (2010).** Hepatit B Virusu Yapısı ve Moleküler Biyolojisi, Doğal Mutant ve Varyantları. *Turkiye Klinikleri J Gastroenterohepatol-Special Topics*, **3(1)**, 16-23.
- Anthony JC, Lopez-Quintero C, Alshaarawy O, (2016).** Cannabis Epidemiology: A Selective Review. *Curr Pharm Des*, **22(42)**, 6340-6352.
- Assad S, Francis A, (1999).** Over a decade of experience with a yeast recombinant hepatitis B vaccine. *Vaccine*, **18(1-2)**, 57-67.
- Aung MM, Griffin G, Huffman JW, Wu MJ, Keel C, Yang B, Martin BR, (2000).** Influence of the N-1 alkyl chain length of cannabimimetic indoles upon CB1 and CB2 receptor binding. *Drug Alcohol Depend*, **60(2)**, 133-140.
- Averhoff F, Mahoney F, Coleman P, Schatz G, Hurwitz E, Margolis H, (1998).** Immunogenicity of hepatitis B vaccines: implications for persons at occupational risk of hepatitis B virus infection. *Am J Prev Med*, **15(1)**, 1-8.
- Berdyshev EV, (2000).** Cannabinoid receptors and the regulation of immune response. *Chem Phys Lipids*, **108(1-2)**, 169-190.
- Betancourt AA, Delgado CG, Estévez ZC, Martínez JC, Ríos GV, Aureoles-Roselló SM, Ruano LO, (2007).** Phase I clinical trial in healthy adults of a nasal vaccine candidate containing recombinant hepatitis B surface and core antigens. *Int J Infect Dis*, **11(5)**, 394-401.
- Blumberg BS, (2002).** “The discovery of Australia Antigen,” *Hepatitis B: The Hunt for Killer Virus*, (Ed: Elworthy, S.) Princcenton University Pres, New Jersey, A.B.D., 72-83
- Buckley NE, McCoy KL, Mezey É, Bonner T, Zimmer A, Felder CC, Zimmer A, (2000).** Immunomodulation by cannabinoids is absent in mice deficient for the cannabinoid CB2 receptor. *Eur J Pharmacol*, **396(2-3)**, 141-149.
- Chen L, Zhang Y, Zhang S, Chen Y, Shu X, Lai J, Huang Y, (2018).** A novel T-cell epitope in the transmembrane region of the hepatitis B virus envelope protein responds upon dendritic cell expansion. *Arch Virol*, 1-13.
- Croxford JL, Yamamura T, (2005).** Cannabinoids and the immune system: potential for the treatment of inflammatory diseases? *J Neuroimmunol*, **166(1-2)**, 3-18.

Degenhardt L, Ferrari AJ, Calabria B, Hall WD, Norman RE, McGrath J, Vos T, (2013). The global epidemiology and contribution of cannabis use and dependence to the global burden of disease: results from the GBD 2010 study. *Plos One*, **8(10)**, e76635.

Derocq JM, Segui M, Marchand J, Le Fur G, Casellas P, (1995). Cannabinoids enhance human b-cell growth at low nanomolar concentrations. *FEBS Lett*, **369(2-3)**:177-182.

Diminsky D, Schirmbeck R, Reimann J, Barenholz Y, (1997). Comparison between hepatitis B surface antigen (HBsAg) particles derived from mammalian cells (CHO) and yeast cells (*Hansenula polymorpha*): composition, structure and immunogenicity. *Vaccine*, **15(6-7)**, 637-647.

Do Y, McKallip RJ, Nagarkatti M, Nagarkatti PS, (2004). Activation through cannabinoid receptors 1 and 2 on dendritic cells triggers NF- κ B-dependent apoptosis: novel role for endogenous and exogenous cannabinoids in immunoregulation. *J Neuroimmunol*, **173(4)**, 2373-2382.

ElSohly MA, (2007). *Marihuana and the Cannabinoids*, Human Press, ISBN 1-59745-947-8

Every-Palmer S, (2011). Synthetic cannabinoid JWH-018 and psychosis: an explorative study. *Drug Alcohol Depend*, **117(2-3)**, 152-157.

Floreani A, Baldo V, Cristofolletti M, Renzulli G, Valeri A, Zanetti C, Trivello R, (2004). Long-term persistence of anti-HBs after vaccination against HBV: an 18 year experience in health care workers. *Vaccine*, **22(5-6)**, 607-610.

Flores-Sanchez IJ, Verpoorte R, (2008). Secondary metabolism in cannabis. *Phytochem Rev*, **7(3)**, 615-639.

Fritschi G, Klein B, Szilluweit WV, (2006). der THC-Gehalte in Marihuanapflanzen. *Toxichem+ Krimtech*, **73 (2)**: 55

Gaoni Y, Mechoulam R, (1964). Isolation, structure, and partial synthesis of an active constituent of hashish. *J Am Chem Soc*, **86(8)**, 1646-1647.

Garcia Arencibia M, Gonzalez S, deLago E, Ramos JA, Mechoulam R, Fernandez Ruiz J, (2007). Evaluation of the neuroprotective effect of cannabinoids in a rat model of Parkinson's disease: importance of antioxidant and cannabinoid receptor-independent properties. *Brain Res*, **1134**: 162-170

Gross H, Ebert MH, Faden VB, Goldberg SC, Kaye WH, Caine ED, Zinberg N, (1983). A double-blind trial of Δ 9-tetrahydrocannabinol in primary anorexia nervosa. *J Clin Psychopharmacol*, **3(3)**, 165-171.

Güçlü E, (2012). Hepatit B enfeksiyonu ve korunma. *Konuralp Tıp Dergisi*, **(2)**, 54-58.

Harris CR, Brown A (2013). Synthetic cannabinoid intoxication: a case series and review. *J Emerg Med*, **44(2)**, 360-366.

Hermanns Clausen M, Kneisel S, Szabo B, Auwärter V, (2013). Acute toxicity due to the confirmed consumption of synthetic cannabinoids: clinical and laboratory findings. *Addiction*, **108(3)**, 534-544.

Hou J, Liu Z, Gu F, (2005). Epidemiology and Prevention of Hepatitis B Virus Infection. *Int. J. Med. Sci.*, **2(1)**, 50-57.

Howlett AC, Barth F, Bonner TI, Cabral G, Casellas P, Devane WA, Mechoulam R, (2002). International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of cannabinoid receptors. *Pharmacol Rev*, **54(2)**, 161-202.

Huffman JW, Dai D, Martin BR, Compton DR, (1994). Design, synthesis and pharmacology of cannabimimetic indoles. *Bioorg Med Chem Lett*, **4(4)**, 563-566.

Iuvone T, Esposito G, De Filippis D, Bisogno T, Petrosino S, Scuderi C, Di Marzo V, Steardo L, (2007). Cannabinoid CB1 receptor stimulation affords neuroprotection in MPTP induced neurotoxicity by attenuating S100B upregulation in vitro. *J Mol Med*, **85**: 1379–92

Kakimi K, Guidotti LG, Koezuka Y, Chisari FV, (2000). Natural killer T cell activation inhibits hepatitis B virus replication in vivo. *J Exp Med*, **192(7)**, 921-930.

Kara IH (2008). Acute viral hepatitis B. *J Family Med Prim Care*, **12(1)**, 39-43.

Kim J, In S, Park Y, Park M, Kim E, Lee S, (2013). Deposition of JWH-018, JWH-073 and their metabolites in hair and effect of hair pigmentation. *Anal Bioanal Chem*, **405(30)**, 9769-9778.

Klein TW, Cabral GA, (2006). Cannabinoid-induced immune suppression and modulation of antigen-presenting cells. *J Neuroimmune Pharmacol*, **1(1)**, 50.

Klein TW, Newton C, Zhu W, Daaka Y, Friedman H, (1995). Δ^9 -Tetrahydrocannabinol, Cytokines, and Immunity to *Legionella pneumophila*. *Proc Soc Exp Biol Med*, **209(3)**, 205–212.

Kneisel S, Speck M, Moosmann B, Corneillie TM, Butlin NG, Auwärter V, (2013). LC/ESI-MS/MS method for quantification of 28 synthetic cannabinoids in neat oral fluid and its application to preliminary studies on their detection windows. *Anal Bioanal Chem*, **405(14)**, 4691-4706.

Lapoint J, James LP, Moran CL, Nelson LS, Hoffman RS Moran JH (2011). Severe toxicity following synthetic cannabinoid ingestion. *Clin Toxicol (Phila)*, **49(8)**, 760-764.

Lavanchy D, (2004). Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. *J Viral Hepat*, **11(2)**, 97-107.

Lee SF, Newton C, Widen R, Friedman H, Klein TW, (2001). Differential expression of cannabinoid CB2 receptor mRNA in mouse immune cell subpopulations and following B cell stimulation. *Eur J Pharmacol*, **423(2-3)**, 235-241.

Li HL, (1973). An archaeological and historical account of cannabis in China. *Econ Bot*, **28(4)**, 437-448.

Liang TJ, (2009). Hepatitis B: the virus and disease. *Hepatology*, **49**,(S5).

Marsland AL, Cohen S, Rabin BS, Manuck SB, (2001). Associations between stress, trait negative affect, acute immune reactivity, and antibody response to hepatitis B injection in healthy young adults. *Health Psychol*, **20(1)**, 4.

Alrich M (1997). Historical of medical Marihuana In: Mathre ML (Eds), *Cannabis in medical practice: a legal, historical, and pharmacological overview of the therapeutic use of marijuana*, McFarland & Co, Jefferson, N.C p:35-37

Matsuda LA, Lolait SJ, Brownstein MJ, Young AC, Bonner TI, (1990). Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature*, 346: 561-4

McAleer WJ, Buynak EB, Maigetter RZ, Wampler DE, Miller WJ, Hilleman MR, (1984). Human hepatitis B vaccine from recombinant yeast. *Nature*, **307(5947)**, 178.

Mir A, Obafemi A, Young A, Kane C, (2011). Myocardial infarction associated with use of the synthetic cannabinoid K2. *Pediatrics*, peds-2010.

Missale G, Redeker A, Person J, Fowler P, Guilhot S, Schlicht HJ, Chisari FV (1993). HLA-A31-and HLA-Aw68-restricted cytotoxic T cell responses to a single hepatitis B virus nucleocapsid epitope during acute viral hepatitis. *J Exp Med*, **177(3)**, 751-762.

Moore TH, Zammit S, Lingford-Hughes A, Barnes TR, Jones PB, Burke M, Lewis G, (2007). Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. *The Lancet*, **370(9584)**, 319-328.

Moran CL, Le V-H, Chimalakonda KC, (2011). Quantitative Measurement of JWH-018 and JWH073 Metabolites Excreted in Human Urine. *Anal Chem*, **83**:4228-4236

Munro S, Thomas KL, Abushaar M, (1993). Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature*, **365**: 61-65

Musshoff F, Madea B, Kernbach-Wighton G, (2013). Driving under the influence of synthetic cannabinoids ("Spice"): a case series. *Int J Legal Med*, **128(1)**, 59-64

Mühlemann B, Jones TC, de Barros Damgaard P, Allentoft ME, Shevnina I, Logvin A, Tashbaeva K, (2018). Ancient hepatitis B viruses from the Bronze Age to the Medieval period. *Nature*, 1.

Nagayama T, Sinor AD, Simon RP, Chen J, Graham SH, Jin KL, Greenberg DA, (1999). Cannabinoids and neuroprotection in global and focal cerebral ischemia and in neuronal cultures. *J Neurosci*; 19: 2987–95

Naz S, Hanif MA, Bhatti HN, Ansari TM, (2017). Impact of Supercritical Fluid Extraction and Traditional Distillation on the Isolation of Aromatic Compounds from *Cannabis indica* and *Cannabis sativa*. *J Essent Oil Bear Pl*, 20(1), 175-184.

Ong Q, Richter L, Yang YF, Arntzen CJ, Mason HS, Thanavala Y, (2001). Oral immunization with hepatitis B surface antigen expressed in transgenic plants. *Proc Natl Acad Sci*, 98(20), 11539-11544.

Peces R, de la Torre M, Alcázar R, Urra J, (1997). Prospective analysis of the factors influencing the antibody response to hepatitis B vaccine in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*, 29(2), 239-245.

Pertwee RG, (1997). Pharmacology of cannabinoid CB1 and CB2 receptors. *Pharmacol Ther*, 74: 129–180

Potter DJ, Clark P, Brown MB, (2008). Potency of Δ^9 -THC and other cannabinoids in cannabis in England in 2005: Implications for psychoactivity and pharmacology. *J Forensic Sci*, 53(1), 90-94.

Pryce G, Ahmed Z, Hankey DJ, Jackson SJ, Croxford JL, Pocock JM, Cuzner ML, (2003). Cannabinoids inhibit neurodegeneration in models of multiple sclerosis. *Brain*, 126(10), 2191-2202.

Rieder SA, Chauhan A, Singh U, Nagarkatti M, Nagarkatti P, (2010). Cannabinoid-induced apoptosis in immune cells as a pathway to immunosuppression. *Immunobiology*, 215(8), 598-605.

Sağlık Bakanlığı, 2018. <https://www.saglik.gov.tr/TR,21088/sagliga-asilanin.html>
Erişim Tarihi:18.12.2018

Salfeld J, Pfaff E, Noah M, Schaller H, (1989). Antigenic determinants and functional domains in core antigen and e antigen from hepatitis B virus. *J Virol*, 63(2), 798-808.

Samson MT, Small-Howard A, Shimoda LM, Koblan-Huberson M, Stokes AJ, Turner H, (2003). Differential roles of CB1 and CB2 cannabinoid receptors in mast cells. *J Immunol*, 170(10), 4953-4962.

Schaefer N, Peters B, Bregel D, Kneisel S, Auwärter V, Schmidt PH, Ewald AH, (2013). A fatal case involving several synthetic cannabinoids. *Toxicchem Krimtech*, 80(Spec Iss), 248-251.

Schneir AB, Cullen J, Ly BT, (2011). “Spice” girls: Synthetic cannabinoid intoxication, *J. Emerg. Med.*, **40**, 296-299.

Shahabinejad G, Sirati-Sabet M, Kazemi-Arababadi M, Nabati S, Asadikaram G, (2016). Effects of opium addiction and cigarette smoking on hematological parameters. *Addict Health*, **8(3)**, 179.

Shanks KG, Dahn T, Behonick G, Terrell A, (2012). Analysis of first and second generation legal highs for synthetic cannabinoids and synthetic stimulants by ultra-performance liquid chromatography and time of flight mass spectrometry. *J Anal Toxicol*, **36(6)**, 360-371.

Showalter VM, Compton DR, Martin BR, Abood ME, (1996). Evaluation of binding in a transfected cell line expressing a peripheral cannabinoid receptor (CB2): identification of cannabinoid receptor subtype selective ligands. *J Pharmacol Exp Ther*, **278(3)**, 989-999.

Sopori M, (2002). Effects of cigarette smoke on the immune system. *Nat Rev Immunol*, **2(5)**, 372.

Stewart AJ, Devlin PM, (2006). The history of the smallpox vaccine. *J Infect*, **52(5)**, 329-334.

Szmunes W, Stevens CE, Harley EJ, Zang EA, Oleszko WR, William DC, Kellner A, (1980). Hepatitis B vaccine: demonstration of efficacy in a controlled clinical trial in a high-risk population in the United States. *N Engl J Med*, **303(15)**, 833-841.

Tabak F, Tosun S, Balık İ, Saltoğlu N, Örmeci N, Şencan İ, Güner R, Öztoprak N, Gürbüz Y, (2012). Ülkemizde HBV ve HCV Seroprevalansı Değişiyor mu? XI. *Ulusal Viral Hepatit Kongresi*, s.69, P01- 29, Antalya

Teske J, Weller J-P, Fieguth A, (2010). Sensitive and rapid quantification of the cannabinoid receptor agonist naphthalen-1-yl-(1-pentylindol-3-yl) methanone (JWH-018) in human serum by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Chromatogr A*, **878**, 2659-2663

Thanavala Y, Mahoney M, Pal S, Scott A, Richter L, Natarajan N, Mason HS, (2005). Immunogenicity in humans of an edible vaccine for hepatitis B. *Proc Natl Acad Sci*, **102(9)**, 3378-3382.

Touw M, (1981). The religious and medicinal uses of Cannabis in China, India and Tibet. *J Psychoactive Drugs*, **13(1)**, 23-34.

Tozun N, Ozdogan OC, Cakaloglu Y, Idilman R, Karasu Z, Akarca US, Ergonul O, (2010). A nationwide prevalence study and risk factors for hepatitis A, B, C and D infections in Turkey. In *Hepatology*, Vol. 52, No. 4, pp. 697A-697A

Türk Tabipler Birliği, 2018. http://www.ttb.org.tr/eweb/asi_brosur_tarih.htm
Erişim Tarihi:17.12.2018

Uchiyama N, Kikura-Hanajiri R, Kawahara N, Goda Y, (2009). Identification of a cannabimimetic indole as a designer drug in a herbal product. *Forensic Toxicol*, **27(2)**, 61-66.

United Nations Office on Drugs and Crime, (2009) Annual World Drug Reports (www.unodc.org/unodc/en/data-and-analysis/WDR.html)

United Nations Office on Drugs, & Crime (2009). *Recommended methods for the identification and analysis of cannabis and cannabis products*. United Nations Publications.

Vardakou I, Pistos C, Spiliopoulou C, (2010). Spice drugs as a new trend: mode of action, identification and legislation. *Toxicol Lett*, **197**, 157-162

Wiebelhaus JM, Poklis JL, Poklis A, Vann RE, Lichtman AH, Wise LE, (2012). Inhalation exposure to smoke from synthetic “marijuana” produces potent cannabimimetic effects in mice. *Drug Alcohol Depend*, **126(3)**, 316-323.

Wiley JL, Marusich JA, Martin BR, Huffman JW, (2012). 1-Pentyl-3-phenylacetylindoles and JWH-018 share in vivo cannabinoid profiles in mice. *Drug Alcohol Depend*, **123(1-3)**, 148-153.

Williams CM, Kirkham TC, (2002). Reversal of Δ^9 -THC hyperphagia by SR141716 and naloxone but not dexfenfluramine. *Pharmacol Biochem Behav*, **71(1-2)**, 333-340.

World Health Organization (WHO) (2014). JWH-018 critical review report agenda item 4.5. In *Expert Committee on Drug Dependence Thirty sixth Meeting* (pp. 1-3).

Yeakel JK, Logan BK, (2013). Blood synthetic cannabinoid concentrations in cases of suspected impaired driving. *J Anal Toxicol*, **37(8)**, 547-551.

Zuardi AW, (2006). História da cannabis como medicamento: uma revisão. *Braz J Psychiatry*, **28(2)**, 153-157.

Żuk-Golaszewska K, Golaszewski J, (2018). Cannabis Sativa L.-Cultivation And Quality Of Raw Material. *J Elem*, **23(3)**.

ÖZGEÇMİŞ

Adı ve Soyadı : Serkan KÖKSOY
Doğum Yeri ve Yılı : Mahmudiye/1983
Medeni Hali : Evli
Yabancı Dili : İngilizce
Uyuşuğu : Türkiye Cumhuriyeti
Telefon No : 05434037500
Elektronik Posta : skoksoy@mehmetakif.edu.tr
İletişim Adresi : MAKÜ Sağlık Bilimleri Fakültesi



Eğitim Durumu (Kurum ve Yıl):

Lisans: Kafkas Üniversitesi Sağlık Yüksekokulu, 2005

Yüksek Lisans: Kafkas Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Fizyoloji, 2008

Doktora: Selçuk Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Halk Sağlığı, Halen

Çalıştığı Kurum/Kurumlar ve Yıl (Mesleki Deneyim):

1. Sağlık Bakanlığı, 10 yıl
2. Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, 5 yıl

Yayınları (SCI ve diğer makaleler):

1. Köksoy, S., & Beytut, E. (2018) The Protective Role of Lycopene Against Oxidative Damage in the Liver, Heart and Kidney Tissues of Mice Exposed to CoCL₂. International Journal of Disabilities Sports & Health Sciences, 1(2), 24-31.
2. Polat, M., & Köksoy, S. (2015). Gastrointestinal Sistemde Tip 1 Kanserojen Bir Bakteri; Helicobacter pylori. Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi, 3(2), 84-96.
3. Barutcu, C. D., Cakmak, O., Koksoy, S., & Polat, M. (2017). Level of knowledge and factors affecting first aid in vocational high school students. International Journal of Caring Sciences, 10(3), 1563-1569.
4. Köksoy, S., Barutcu, C. D., & Polat, M. (2018). The effects of body mass index (BMI) on the acceptance and future of profession. Turkish Journal of Health Science and Life, 1(1), 14-18.