

T.C.  
İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ  
PSİKİYATRİ KLİNİĞİ

SENTETİK KANNABİNOİD KULLANIM BOZUKLUĞU  
OLAN OLGULARIN DİFFÜZYON TENSÖR  
GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMİ İLE BEYAZ CEVHER  
BÜTÜNLÜĞÜ AÇISINDAN SAĞLIKLI KONTROLLERLE  
KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ  
Dr. Çiğdem ÇOLAK KALAYCI

TEZ DANIŞMANI  
Uzm. Dr. Nabi ZORLU

İZMİR  
ARALIK - 2015



**T.C.  
İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ  
PSİKİYATRİ KLİNİĞİ**

**SENTETİK KANNABİNOİD KULLANIM BOZUKLUĞU  
OLAN OLGULARIN DİFFÜZYON TENSÖR  
GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMİ İLE BEYAZ CEVHER  
BÜTÜNLÜĞÜ AÇISINDAN SAĞLIKLI KONTROLLERLE  
KARŞILAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Çiğdem ÇOLAK KALAYCI**

**TEZ DANIŞMANI**

**Uzm. Dr. Nabi ZORLU**

Bu tez Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi Bilimsel Araştırma Fonu tarafından desteklenmiştir.

**İZMİR  
ARALIK - 2015**



T.C.  
Sağlık Bakanlığı İzmir Katip Çelebi Üniversitesi  
Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği  
**TEZ SINAV TUTANAĞI**



**I-UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN**

<b>Adı Soyadı</b> : Dr.Çiğdem ÇOLAK KALAYCI	<b>Tarih</b> 01 / 12 / 2015
<b>Anabilim / Bilim Dalı</b> : Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	
<b>Tez Danışmanı</b> : Uzm.Dr.Nabi ZORLU	

**II-TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER**

<b>Tezin Başlığı:</b> "Sentetik Kannabinoid Kullanım Bozukluğu Olan Olguların Diffüzyon Tensör Görüntüleme Yöntemi ile Beyaz Cevher Bütünlüğü Açısından Sağlıklı Kontrollerle Karşılaştırılması"	
<b>Tezin Niteliği:</b>	<input checked="" type="checkbox"/> Ana Dal Uzmanlık Tezi <input type="checkbox"/> Yan Dal Uzmanlık Tezi
<b>Kaçıncı tez sınavı olduğu:</b>	<input type="checkbox"/> 1 <input checked="" type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3
<b>1- Sayfa Sayısı</b>	: 72
<b>2- Tablo Sayısı</b>	: 4
<b>3- Şekil Sayısı</b>	: 12
<b>4- İstatistik Sayısı</b>	: 4 tezi
<b>5- Literatür Sayısı ve Faydalanma Durumu</b>	: 4 tezi
<b>6- Yazı Tertibi</b>	: 4 tezi
<b>7- Konuyu Anlatma ve Konuya Hakimiyet</b>	: 4 tezi
<b>8- İncelemenin Bilimsel Bakımdan Tutumu</b>	: 4 tezi
<b>9- Orijinal Olup Olmadığı</b>	: 4 tezi

**III-KARAR**

Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak <input checked="" type="checkbox"/> Kabulüne <input type="checkbox"/> Reddine Düzeltilmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine Oy birliği / oy çokluğu ile karar verilmiştir.
---

**IV-AÇIKLAMALAR**

Lütfen tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız
--

**TEZ DEĞERLENDİRME JÜRİSİ**

Jüri Başkanı  
Prof.Dr.Lutfullah BEŞİROĞLU  
İzmir Katip Çelebi Üniv.  
Atatürk Eğit.Araş.Hast.  
Ruh Sağ.Hast.Kln.Eğt.Sor.

Jüri Üyesi  
Doç.Dr.A.Şeref GÜLSEREN  
İzmir Katip Çelebi Üniv.  
Atatürk Eğit.Araş.Hast.  
Ruh Sağ.Hast.Kln.Eğt.Görv.

Jüri Üyesi  
Prof.Dr.A.Ender ALTINTOPRAK  
İzmir Ege Üniv.Tıp.Fak.  
Ruh Sağ. Hast.ABD Öğrt.Üyesi

ONAY  
... / 2015  
Prof.Dr.M.Ali MALAS  
Tıp Fakültesi Dekanı

## I. TEŞEKKÜR

İhtisasım süresince eğitim alma şansına sahip olduğum, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım değerli hocalarım idari sorumlumuz Doç. Dr. Levent Mete'ye ve eğitim sorumlumuz Prof. Dr. Lütfullah Beşiroğlu'na,

Uzmanlık eğitimim süresince farklı bakış açılarıyla yeni yollar bulmamı sağlayan, tez çalışmamın her aşamasında desteği ile yanımda olan danışman hocam Uzm. Dr. Nabi Zorlu'ya,

Asistanlık sürecim bitmeden ilk bilimsel çalışmamı yapmamı sağlayan, ruhsal-toplumsal süreçler üzerine çalışmamı destekleyen saygıdeğer hocalarım Doç. Dr. Leyla Gülseren ve Doç. Dr. Şeref Gülseren'e,

Uzmanlık eğitimim boyunca beraber çalışma fırsatı bulduğum bilgi, birikim ve tecrübelerinden çok şey öğrendiğim Doç. Dr. Almıla Erol'a, Doç. Dr. Demet Gülpek'e, Doç. Dr. Mustafa Güleç'e, Yard. Doç. Dr. Aybala Sarıççek Aydoğan'a, Uzm. Dr. Serhan Işıklı'ya,

Tez hazırlama sürecinde kendisiyle çalışma fırsatı bulduğum radyoloji kliniği öğretim üyesi Doç. Dr. Fazıl Gelal'a, çalışmanın görüntüleme aşamasındaki sabırlı katkılarından dolayı teknisyen arkadaşlarımız Sn. Özlem Durgut, Sn. Nagihan Eyigün, Sn. Tuğçe Honca ve Sn. Begüm Keskin'e,

Süreç içerisinde birlikte çalıştığım tüm uzman doktor, psikolog, hemşire, teknisyen ve personel arkadaşlarıma,

Yaşamı paylaştığım tüm dostlarıma ve tez çalışmama katkılarından dolayı Songül Gün'e ayrıca,

Asistanlık süresince birçok nöbeti, yoğunluğu birlikte göğüslediğimiz, bolca keyifli anı biriktirdiğimiz, bir daha bu kadar güzel iş arkadaşlarım olamayacağını bana düşündürten sevgili asistan hekim dostlarıma,

Tüm yaşamım boyunca sevgi ve desteklerini hep yanımda hissettiğim canım annem Emsal Çolak ve canım babam Ali Çolak'a, paylaşmayı birlikte yeniden şekillendirdiğimiz güzel kardeşlerim Erdem ve Canberk'e,

Varlığıyla yaşama direncimi ve umudumu arttıran dünya güzeli insan, canım eşim İlker Kalaycı'ya,

Sonsuz Teşekkürler...

Dr. Çiğdem Çolak Kalaycı

## II. İÇİNDEKİLER

I. TEŞEKKÜR.....	i
II. İÇİNDEKİLER.....	ii
III. KISALTMALAR.....	iv
IV. TABLO LİSTESİ.....	v
V. ŞEKİL LİSTESİ.....	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Madde Bağımlılığı ve Sentetik Kannabinoidler.....	3
2.1.1 Madde Kullanımının Tarihçesi.....	3
2.1.2 Kannabis Kullanımının Tarihçesi.....	3
2.1.3 Sentetik Kannabinoidlerin Ortaya Çıkışı.....	4
2.1.4 Sentetik Kannabinoidlerin Sınıflama Sistemlerindeki Yeri.....	4
2.1.5 Sentetik Kannabinoidlerin Adlandırılması ve Kimyasal Yapıları.....	7
2.1.6 Sentetik Kannabinoidlerin Sınıflandırılması.....	8
2.1.7 Sentetik Kannabinoidlerin Farmakolojisi.....	12
2.1.8 Sentetik Kannabinoidlerin Tıbbi Kullanımları.....	15
2.1.9 Sentetik Kannabinoidlerin Klinik Etkileri.....	15
2.1.10 Sentetik Kannabinoid Kullanımına Bağlı Gelişen Tolerans ve Yoksunluk.....	17
2.1.11 Laboratuvar Tetkikleri.....	17
2.1.12 Yasal Konular.....	18
2.1.13 Tedavi.....	19
2.2 Manyetik Rezonans Görüntüleme.....	20
2.2.1 Diffüzyon Tensör Görüntüleme.....	21
2.2.2 DTG Tarihçe.....	22

2.2.3	DTG Çalışma Prensipleri .....	22
2.2.4	DTG Veri Analizleri.....	25
<b>3.</b>	<b>GEREÇ VE YÖNTEMLER .....</b>	<b>26</b>
3.1	Çalışma Örnekleme.....	26
3.1.1	Veri Toplama Araçları.....	27
<b>4.</b>	<b>BULGULAR.....</b>	<b>29</b>
4.1	Sentetik Kannabinoid Kullanım Bozukluğu ile İlgili Özellikler.....	31
4.2	DTG Sonuçları .....	31
<b>5.</b>	<b>TARTIŞMA VE SONUÇ .....</b>	<b>36</b>
<b>6.</b>	<b>ÖZET .....</b>	<b>41</b>
<b>7.</b>	<b>SUMMARY .....</b>	<b>43</b>
<b>8.</b>	<b>KAYNAKÇA.....</b>	<b>45</b>
<b>9.</b>	<b>EKLER .....</b>	<b>55</b>

### III. KISALTMALAR

<b>AAPCC</b>	: The American Association of Poison Control Centres
<b>AD</b>	: Aksiyel Difüzivite/Difüzyon
<b>BOS</b>	: Beyin Omurilik Sıvısı
<b>DART-MS</b>	: Direct Analysis in Real Time Mass Spectrometry
<b>DEA</b>	: Drug Enforcement Administration
<b>DSM</b>	: Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı
<b>DTG</b>	: Diffüzyon Tensör Manyetik Rezonans Görüntüleme
<b>EUS</b>	: Erken Uyarı Sistemi
<b>FA</b>	: Fraksiyonel Anizotropi
<b>FMRIB</b>	: Oxford Centre for Functional MRI of the Brain
<b>FSL</b>	: FMRIB's Software Library
<b>GC / MS</b>	: Gaz Kromatografisi / Kütle Spektrometrisi
<b>ICD</b>	: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
<b>IFOF</b>	: İnförior Fronto-Oksipital Fasikül
<b>ILF</b>	: İnförior Longitudinal Fasikül
<b>LC-MS / MS</b>	: Sıvı Kromatografisi-tandem Kütle Spektrometresi
<b>MALDI-TOF-MS</b>	: Matriks Destekli Lazer Desorpsiyon İyonizasyonu Yöntemi
<b>MR</b>	: Manyetik Rezonans
<b>MRG</b>	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
<b>Nano-LC</b>	: Nano-liquid Kromatografi
<b>NMR</b>	: Nükleer Manyetik Resonans
<b>OFK</b>	: Orbitofrontal korteks
<b>RD</b>	: Radyal Difüzivite/Difüzyon
<b>SK</b>	: Sentetik Kannabinoid
<b>THC</b>	: Tetrahidrokannabinol
<b>TBSS</b>	: Tract-Based Spatial Statistics
<b>VBA</b>	: Voxel Based Analysis



#### IV. TABLO LİSTESİ

<b>Tablo 1</b> Sentetik Kannabinoid Kullanımı Sonrası En Sık Görülen 10 Semptom.....	16
<b>Tablo 2</b> Sentetik Kannabinoid İçeren Ürünlerin Piyasa Adları.....	19
<b>Tablo 3</b> Katılımcıların Sosyodemografik Özellikleri .....	30
<b>Tablo 4</b> TBSS analiziyle sentetik kannabinoid kullanım bozukluğu olan grupta kontrol grubuna göre anlamlı aksiyel diffüzyon hızı yüksekliği gösteren kümeler ve ortalama değerleri.....	32

## V. ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1	Sentetik Kannabinoidlerin Kimyasal Yapılarına Göre Adlandırılması.....	8
Şekil 2	Sentetik Kannabinoid Yıllık Kullanım ve Risk Eğilimleri.....	10
Şekil 3	Kullanımı Rapor Edilen Yeni Psikoaktif Maddeler ve Yüzdeleri.....	11
Şekil 4	Kannabinoid Reseptörleri ve Substratları.....	14
Şekil 5	Anizotropi Düzeyleri .....	23
Şekil 6	Aksonal Difüzyon.....	23
Şekil 7	Aksiyel ve Radyal Difüzyon.....	24
Şekil 8	Anterior Talamik Radyasyon.....	33
Şekil 9	İnferior Fronto-occipital Fasikül .....	33
Şekil 10	Korpus Kallosum (Splenum-Gövde-Dirsek) .....	34
Şekil 11	İnferior Longitudinal Fasikül.....	35
Şekil 12	İnferior Fronto-Oksipital Fasikül ve Korpus Kallosum (Splenum) .....	35

# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kannabis sativa bitkisinden elde edilen esrar (kannabis), dünyada en çok kullanılan yasadışı madde iken kannabinoidler ise doğal, sentetik ve endojen olmak üzere 3 grupta toplanan ve vücuttaki kannabinoid tip 1 ve 2 reseptörleri üzerinden etki gösteren maddelerdir (1,2). Esrarın en potent psikoaktif bileşeni olan  $\Delta$ 9-tetrahidrokannabinol ( $\Delta$ 9-THC ya da THC) doğal kannabinoidler grubunda yer alır (2). Sentetik Kannabinoidler (SK), önceleri tıbbi tedavilerde kullanılmak üzere laboratuvar ortamında üretilmişlerse de kötüye kullanımları son yıllarda belirgin artış göstermiştir. 1980'lerde kannabinoid reseptörleri (CB1 ve CB2) keşfedilmiş ve sonrasında antiemetik, analjezik, iştah düzenleme gibi etkileri nedeniyle terapötik amaçlarla kullanılmak üzere kannabinoid reseptör agonistleri sentez edilmiştir (3). 1990'larda JW Huffman ve arkadaşları, "JWH maddeleri" olarak bilinen çok sayıda naftoilindoller, naftoilpiroller ve kannabinoid reseptör aktivitesiyle bağlantılı bileşikler sentezlemişlerdir (4). Sentetik kannabinoid agonistleri, kannabisin aktif bileşeni olan tetrahidrokannabinolün (THC) CB1 reseptörleri aracılığıyla beyinde yaptığı psikoaktif etkiyi taklit ederler (5). Bu psikoaktif madde grubu "yasal uyuşturucular", "tasarım maddeler" (*designer drugs*), "bitkisel kafa yapıcı maddeler" (*herbal highs*) adlarıyla da bilinmektedir (6). İsviçre, Avusturya, Almanya ve birçok Avrupa ülkesinde 2004 yılından itibaren internet üzerinden satışı başlayan bu maddeler bitki karışımları şeklinde pazarlanmaktadır. Sipariş edilmelerine de herhangi bir yaş sınırlaması getirilmemiştir. Bitki karışımları şeklinde piyasaya sürülen bu maddeler içlerine karıştırılan sentetik türevler nedeniyle güçlü farmakolojik etkiler göstermektedirler (7). Bu ürünlerin birçoğunun analizinde, ambalajda içerik olarak belirtilen bitkilerin bulunmadığı, bunun yerine yüksek miktarda tokoferol (E vitamini) bulunduğu saptanmıştır. E vitamininin aktif kannabinoidlerin analizlerde saptanmasını önlemek amacıyla karışımlara eklendiği düşünülmektedir (5).

2008-2012 yılları arasında naftoilindoller, sikloheksilfenoller, trisiklik terpenoidler, fenilasetilindoller, benzoilindoller, naftoilpiroller, naftoilnaftelenler, adamantilindoller, kinonlar ve siklopropilindoller olarak adlandırılan farklı kimyasal gruplara ait sentetik kannabinoidler tespit edilmiştir (8).

Sentetik kannabinoid içeren maddeler ABD'de "K2", Avrupa'da "Spice", Avustralya'da "Kronik", Türkiye'de ise "Bonzai" ya da "Jamaika" adlarıyla

bilinmektedir. Almanya’da “Rüya, Jamaika İspirtosu”, Rusya’da “Enigma, Kamikadze, Napalm, Çernobil” gibi isimlerle de satışı olmaktadır (9). Bu maddeler genellikle toz halinde üretildikten sonra aseton ya da metanol gibi sıvılarda çözündürülüp, melisa otu, yavşan otu gibi bitkilerin üzerine püskürtüldükten sonra kurutularak satışı hazır hale getirilmektedir. Bu karışım genellikle sigara gibi sarılarak, inhalasyon yoluyla tüketilmektedir. 2011’de yeni saptanan maddelerin 2/3’ünü sentetik kannabinoidler ve katinonların oluşturduğu belirtilmektedir (8). Amerikan Zehir Kontrol Merkezleri Derneği’ne göre (AAPCC) “Spice” adıyla satılmakta olan ürünlere maruz kalanların sayısı 2009’da 53 iken, 2011’de 13.000 olmuştur (10). Avrupa Madde Bağımlılığı İzleme Merkezi’nin (*European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction*) Erken Uyarı Sistemi (*EUS-Early Warning System*) verilerine göre yeni psikoaktif maddelerin en büyük grubunu sentetik kannabinoidler oluşturmaktadır (11). Sentetik kannabinoid kullanımının bu denli yaygınlaşması nedeniyle etkilerinin daha iyi anlaşılabilmesi, tüketim hızının azaltılabilmesi, yarattığı olumsuz etkilerin giderilmesinin kolaylaştırılabilmesi için birçok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Doğal kannabinoidlerin beyinde yarattığı değişiklikler birçok çalışmada incelenmiştir. Medial ve dorsal pariyetal korteks, dorsolateral prefrontal korteks, serebellum, presantral girus, singulat girus, süperior frontal girus, inferior frontal girus gibi bölgelerde ve korpus kallosum, süperior-inferior longitudinal fasikül gibi beyaz cevher alanlarında kannabis kullanıcıları ile sağlıklı kontroller arasında farklılıklar saptanmıştır (12,13). Bu veriler sentetik kannabinoid kullanıcılarında da beyin görüntüleme yöntemleriyle araştırmalar yapılması gerektiğini düşündürmektedir.

Çalışmamız, bir halk sağlığı sorunu haline gelen sentetik kannabinoid kullanımına dair görüntüleme alanında veri olmaması nedeniyle planlanmıştır. Bu maddelerin beyin beyaz cevherinde oluşturduğu değişikliklerin gösterilebilmesine katkıda bulunmak amaçlanmaktadır. Bu amaçla sentetik kannabinoid kullanım bozukluğu olan olgularla, sağlıklı kontroller difüzyon tensör görüntüleme yöntemi kullanılarak beyaz cevher bütünlüğü açısından karşılaştırılmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 Madde Bağımlılığı ve Sentetik Kannabinoidler

#### 2.1.1 Madde Kullanımının Tarihçesi

Madde kullanımının binlerce yıllık tarihi olduğu bilinmektedir. Alkolün meyvelerin fermentasyonu yoluyla doğada oluşabilmesi nedeniyle, kullanımının neredeyse insanlık tarihi kadar eski olduğu düşünülmektedir. Tarih boyunca dini törenlerde kullanımı olduğu hatta bazı dinlerde kutsal sayıldığı da bilinmektedir. Opiyum maddesinin tıbbi gerekçelerle 3500 yıl kadardır kullanıldığı, kannabis (esrar) ile ilgili kaynakların ise antik Çin (M.Ö 2737) dönemine dayandığı belirtilmektedir. 19. yüzyılın ortalarına doğru madde kullanımının sorun haline gelmeye başladığı düşünülmüştür. Önceleri opium içiciliği sorun haline gelmiş daha sonra morfinin izole edilmesiyle birçok başka sorun baş göstermiştir. Koka bitkisinden kokainin ayrıştırılması da bu dönemlere denk gelmektedir. Yine 19. yüzyılın ortalarında cilt altı iğnelerin bulunması sonrası kötüye kullanım yollarına bir yenisini daha eklenmiş ve ilerleyen süreçte intravenöz kullanım da başlamıştır. Buna rağmen 20. yüzyılın başlarına kadar ruhsal sorunların giderilmesinde hekimler tarafından opiyum reçete edildiği bilinmektedir. Tütün kullanımının tarihi de çok eski olmakla beraber sağlık sorunlarına daha yoğunlukla yol açması sigaranın keşfi ile ortaya çıkmıştır. Yirminci yüzyılın ortalarında sigara içmenin yoğun olarak artması sonucu akciğer kanseri görülme oranlarının belirgin şekilde arttığı görülmüştür (14-17).

Madde kullanım sıklığının artmasıyla beraber görülmeye başlayan sorunların önlenmesi amacıyla ondokuzuncu yüzyılın başlarından itibaren dernekler kurulmaya başlanmışsa da uluslararası madde trafiğinin kesilmesi ve alkol-madde kullanımına kısıtlamalar getirilmesi yirminci yüzyılın başlarını bulmuştur (14).

#### 2.1.2 Kannabis Kullanımının Tarihçesi

Kannabis dünyanın birçok yerinde yaklaşık 8-10.000 yıldır liflerinin esnekliği ve dayanıklılığı nedeniyle kullanılan bir bitkidir. Yine yaklaşık aynı dönemlerde ağrı kesici ve uyku verici etkileri nedeniyle tıbbi amaçlı kullanımı başlamıştır. M.S. ikinci yüzyılda Çin'de ağrısız cerrahi için kullanılan reçinelerin kannabisten elde edildiği belirtilmektedir (18). Kannabis sativa bitkisinden elde edilen esrar günümüzde

dünyanın en çok kullanılan yasadışı maddesidir. Esrarın keyif verici olarak kullanımının yaygınlaşması ise ondokuzuncu yüzyıl sonları ile yirminci yüzyıl başlarına denk gelmektedir. Esrar, yirminci yüzyılın ortalarına doğru başta Amerika olmak üzere birçok ülkede yasaklanmıştır. Şu an hala birçok ülkede yasa dışı kabul edilmesine rağmen kullanımının artmakta olduğu ve kullanım yaşının giderek düştüğü bildirilmektedir (14,19).

### **2.1.3 Sentetik Kannabinoidlerin Ortaya Çıkışı**

Sentetik kannabinoidler 1990'larda laboratuvar ortamında tıbbi amaçlı kullanılmak üzere sentez edilmiş ancak yan etkilerinin fazlalığı nedeniyle tıbbi kullanıma yeterince girmemiş olan maddelerdir (16). 2004 yılında “*Spice*” adı verilen bitki karışımları içinde Avrupa'nın birçok ülkesinde “*head shop*” olarak bilinen dükkânlarda ve internette satışa çıkmıştır. Başlangıçta küçük bir grup tarafından deneysel amaçlarla kullanılan bu ürünlerin 2008 yılında “yasal” esrar alternatifleri olduklarına dair bilgiler Avrupa'da bazı gazetelerde ve internet ortamında yayılmaya başlamıştır. 2008 yılından sonraki hızlı kullanım artışının bu nedenle olduğu düşünülmektedir. Aynı yıl içinde Almanya ve Avusturya'da araştırmacılar “*Spice*” içinde bir sentetik kannabinoid türeviden olan JWH-018 saptamışlardır (9,11). Daha sonra birçok farklı sentetik kannabinoid türevinin bu bitki karışımları içinde bulunduğu tespit edilmiştir. Kolay ulaşılabilir ve diğer maddelere göre ucuz olması nedeniyle de kullanım yaygınlığının gün be gün arttığı bildirilmektedir.

### **2.1.4 Sentetik Kannabinoidlerin Sınıflama Sistemlerindeki Yeri**

DSM 5 ve ICD 10 gibi sınıflama sistemlerinde sentetik kannabinoidler şu an için ayrı bir kategori olarak tanımlanmamıştır. Bu nedenle şu an için sentetik kannabinoid kullanım bozukluğu “diğer madde kullanım bozuklukları” başlığı altında incelenebilir.

DSM 5'te alkol, kafein, kenevir (kannabis), varsandıranlar (halüsinojenler - fensiklidin ve diğer varsandıranlar), uçucular (inhalanlar), opiyatlar, dindinleştirici, uyutucu ve kaygı gidericiler (sedatif-hipnotik ve anksiyolitikler), uyarıcılar (amfetamin türü maddeler, kokain ve diğer uyarıcılar), tütün ve diğer (ya da bilinmeyen) maddeler olmak üzere 10 ayrı kategoriye yer verilmiştir. Madde ile ilişkili bozukluklar da iki ana başlık altında incelenmiştir:

- 1) Madde kullanım bozuklukları
- 2) Maddenin yol açtığı bozukluklar

DSM 5'te diğer maddeler başlığı altında "diğer ya da bilinmeyen madde kullanım bozukluğu" ölçütleri belirtilmiştir (20). Sentetik kannabinodilerin oluşturduğu belirti ve bulgular bu kapsamda incelenebilir. Buna göre:

A. On iki aylık bir süre içinde, aşağıdakilerden en az ikisi ile kendisi gösteren, klinik açıdan belirgin bir sıkıntıya ya da işlevsellikte düşmeye yol açan, sorunlu, alkol, kafein, kenevir, varsandıran (fensiklidin ve diğerleri) uçucu, opiyat, dinginleştirici, uyutucu ve kaygı giderici, uyarıcı ya da tütün kategorilerine sokulamayan, esriklik yapan (entoksikan) bir madde kullanım örüntüsü:

1. Çoğu kez, istendiğinden daha büyük ölçüde ya da daha uzun süreli olarak diğer (ya da bilinmeyen) bir madde alınır.

2. Diğer (ya da bilinmeyen) bir maddeyi kullanmayı bırakmak ya da denetim altında tutmak için sürekli bir istek ya da bir sonuç vermeyen çabalar vardır.

3. Diğer (ya da bilinmeyen) bir maddeyi elde etmek, diğer (ya da bilinmeyen) bir madde kullanmak ya da yarattığı etkilerden kurtulmak için gerekli etkinliklere çok zaman ayrılır.

4. Diğer (ya da bilinmeyen) bir maddeyi kullanmaya içinin gitmesi ya da diğer (ya da bilinmeyen) bir maddeyi kullanmak için çok büyük bir istek duyma ya da kendini zorlanmış hissetme.

5. İşte, okulda ya da evdeki konumunun gereği olan başlıca yükümlülüklerini yerine getirememeye ile sonuçlanan, yineleyici diğer (ya da bilinmeyen) bir madde kullanımı.

6. Diğer (ya da bilinmeyen) bir maddenin etkilerinin neden olduğu ya da alevlendirdiği, sürekli ya da yineleyici toplumsal ya da kişilerarası sorunlar olmasına karşın, diğer (ya da bilinmeyen) bir madde kullanımını sürdürme.

7. Diğer (ya da bilinmeyen) bir madde kullanımından ötürü önemli bir takım toplumsal, işle ilgili etkinliklerin ya da eğlenme-dinlenme etkinliklerinin bırakılması ya da azaltılması.

8. Yineleyici bir biçimde, tehlikeli olabilecek durumlarda diğer (ya da bilinmeyen) bir maddeyi kullanma.

9. Büyük bir olasılıkla diğer (ya da bilinmeyen) bir maddenin neden olduğu ya da alevlendirdiği, sürekli ya da yineleyici bedensel ya da ruhsal bir sorunu olduğu bilgisine karşın diğer (ya da bilinmeyen) bir madde kullanımını sürdürülür.

10. Aşağıdakilerden biriyle tanımlandığı üzere, dayanıklılık (tolerans) gelişmiş olması:

a. Esrikliği ya da istenen etkiyi sağlamak için belirgin olarak artan ölçülerde diğer (ya da bilinmeyen) bir maddeyi kullanma gereksinimi.

b. Aynı ölçüde diğer (ya da bilinmeyen) bir madde kullanımının sürdürülmesine karşın belirgin olarak daha az etki sağlanması.

11. Aşağıdakilerden biri ile tanımlandığı üzere, yoksunluk gelişmiş olması:

a. Diğer (ya da bilinmeyen) bir maddeye özgü yoksunluk sendromu

b. Yoksunluk belirtilerinden kurtulmak ya da kaçınmak için diğer (ya da bilinmeyen) bir madde (ya da yakından ilişkili bir madde) alınır.

Varsa belirtiniz:

Erken yatışma evresinde

Sürekli yatışma ile giden

Denetimli çevrede

O sıradaki ağırlığına göre:

305.90 (F19.10) Ağır olmayan

304.90 (F19.20) Orta derecede

304.90 (F19.20) Ağır

ICD 10'da ise "psikoaktif madde kullanımına bağlı zihin ve davranış bozuklukları" başlığı altında "zararlı kullanım" ve "bağımlılık sendromu" tanımlanmıştır (21).

**Zararlı Kullanım:** Psikoaktif maddenin sağlığa zarar verecek şekilde kullanılmasıdır. Hasar; fiziksel (psikoaktif maddelerin enjeksiyonla kullanımına bağlı hepatit vakaları gibi) veya zihinsel (alkol aşırı tüketimine sekonder depresif epizotlar gibi olabilir)

**Bağımlılık Sendromu:** Tekrar eden uyuşturucu kullanımından sonrası gelişen ve tipik olarak ilacı almaya aşırı istek, kullanımını kontrol da zorluk, zararlı sonuçlarına rağmen kullanmada ısrar ve diğer aktivite ve zorluklara rağmen ilacı kullanmaya



öncelik verme, artmış tolerans ve bazen fiziksel yoksunluk durumu ile kendini gösteren davranış, biliş ve fizyolojik fenomenleri kümesidir.

### **2.1.5 Sentetik Kannabinoidlerin Adlandırılması ve Kimyasal Yapıları**

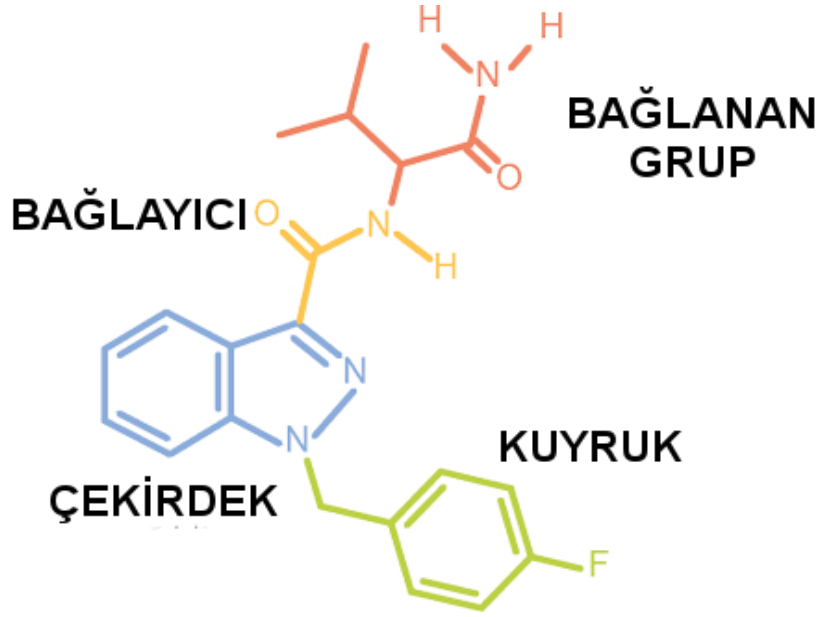
Yeni geliştirilen birçok bileşiğin adlandırılmasının keşfediliş süreçleriyle ilişkili olduğu bilinmektedir. Sentetik kannabinoidlerden John W. Huffman tarafından bulunanlar JWH bileşikler, Alexandros Markiyannis tarafından bulunanlar AM bileşikler, Carl Pfizer tarafından geliştirilenler CP bileşikler olarak adlandırılırken, Hebrew Üniversitesi'nde sentez edilenler HU serisi olarak adlandırılmıştır (11).

Özellikle yasadışı maddelerde piyasa isimlerinin ürünlerin pazarlanmasını arttırmaya yönelik tasarlandığı bilinmektedir. AKB-48 ve 2NE1 gibi uzak doğulu müzik gruplarının ya da uçaklarda kullanılmak üzere geliştirilen ilk sıvı akaryakıt roketi XLR-11 gibi isimlerin sentetik kannabinoid türevi içeren karışımlara verilmesi, bu kullanımlara örnek teşkil edebilir. Bu isimlerin, maddelerin yüksek etkili olduklarına dair çağrışımlar oluşturacağı düşünülmektedir (11).

Sentetik kannabinoid bileşiklerinin adlandırılması ise kimyasal yapılarını belirten grup isimlerinden oluşturulan kısaltmalarla yapılmaktadır.

Örneğin, APICA N-(1-adamantil)-1-pentil-1H-indol- 3-karboksamid'in kısaltmasıdır. Sentetik kannabinoidlerin kimyasal yapıları çekirdek, kuyruk, bağlayıcı ve bağlanan grup olmak üzere 4 ana bölümde incelenebilir (11) (Şekil 1).

Uzun kimyasal isimler yerine bu bölümlerin adlandırılması kimyasal tanımlamayı kolaylaştırmıştır. Örneğin bağlanan grupta A, amini tanımlarken; CA, karboksamidi tanımlar. Kuyruk kısmının yerine geçen bir grup eklendiğinde bileşiğin başında, bağlayıcı grubun yerine geçen bir grup eklendiğinde o grubun başında gösterilir. Çekirdek yerine geçen gruplar adlandırmada en sonda yer alır (11).



*Şekil 1 Sentetik Kannabinoidlerin Kimyasal Yapılarına Göre Adlandırılması (11)*

### 2.1.6 Sentetik Kannabinoidlerin Sınıflandırılması

Howlet ve arkadaşları kannabinoid reseptör agonistlerini kimyasal yapılarına göre sınıflamışlardır (3).

**1. Klasik Kannabinoidler:** 1960'larda THC'nin izole edilmesi sonrası birçok eksojen kannabinoid sentez edilmiştir. THC'ye yapısal olarak benzer sentetik analoglar olmaları nedeniyle "klasik" olarak adlandırılmışlardır. Bu grup HU-210 (THC'den 100 kat daha potent olduğu bildirilmiştir), AM-906, AM-411, O-1184 ve Nabilon, Dronabinol gibi tıbbi kullanımı olan kannabinoidleri içerir. Kimyasal olarak "dibenzopiran halkası" taşırlar.

**2. Klasik Olmayan Kannabinoidler:** Sikloheksilfenoller (Pfizer tarafından sentez edilen ve CP olarak bilinen bileşikler) ve 3-arilsikloheksanolleri içeren gruptur. Örnek olarak CP-47,497-C8, CP-55,940, CP-55,244 verilebilir.

**3. Hibrid Kannabinoidler:** Klasik ve klasik olmayan kannabinoidlerin yapısal özelliklerinin kombinasyonu olanlar, örneğin AM-4030.

**4. Aminoalkilindoller (AAI'ler):** J.W. Huffman tarafından Clemson Üniversitesi'nde sentez edilmiş olan JWH bileşikleri de bu gruba dâhildir. Kimyasal olarak naftoilindoller (ör. JWH-018, JWH-073, JWH-398, JWH-015, JWH-122, JWH-

210, JWH-081, JWH-200, WIN-55,212); fenilasetilindoller (ör. JWH-250, JWH-251); naftilmetilindoller ve benzolindolleri (ör. pravadolın, AM-694, RSC-4) içerir.

**5. Eikasanoidler:** Anandamid gibi endojen kannabinoidler ve onların sentetik analogları, örneğin metanandamid.

**6. Diğerleri:** Diarilpirazoller (selektif CB1 antagonist Rimonabant®) naftoilpiroller (JWH-307), naftilmetilindenler.

Madde Kötüye Kullanım Danışma Konseyi (Advisory Council on the Misuse of Drugs) ise sentetik kannabinoidleri 7 grupta incelemektedir.

- (1) Naftoilindoller;
- (2) Naftilmetilindoller;
- (3) Naftoilpiroller;
- (4) Naftilmetilindenler;
- (5) Fenilasetilindoller (örnek: benzoilindoller);
- (6) Sikloheksilfenoller;
- (7) Klasik kannabinoidler (örnek: dibenzopiranlar)

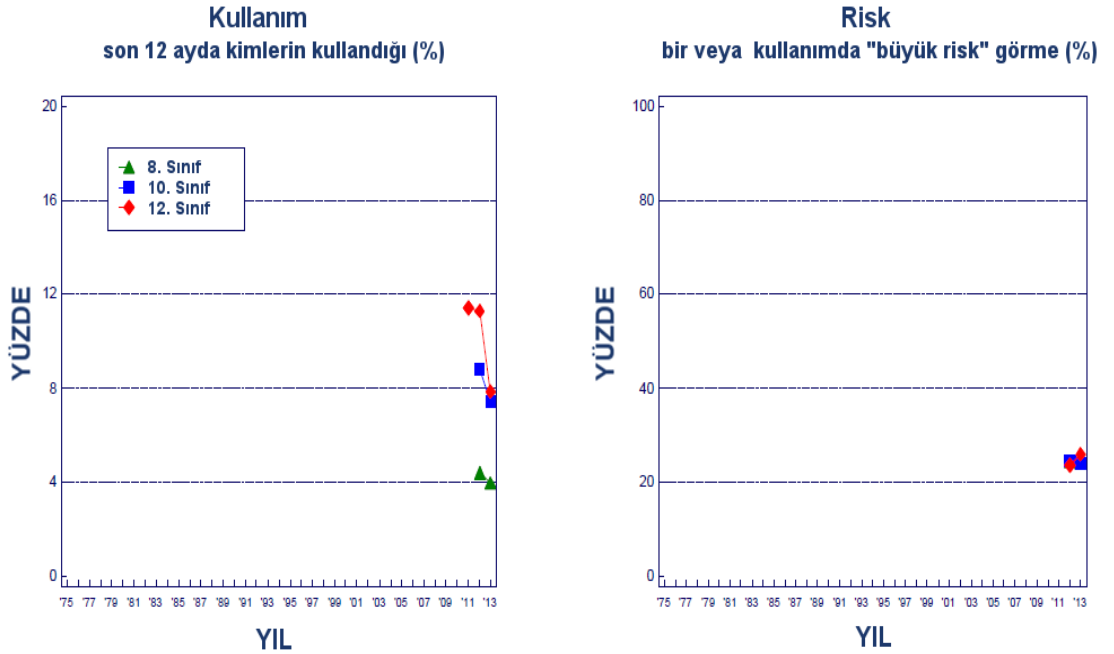
Bu sınıflamadaki ilk 5 grup bileşik çoğunlukla Huffman ve ekibi tarafından Clemson Üniversitesi'nde 1990'da sentez edilmiş olan ve JWH bileşikleri olarak bilinen bileşiklerdir (5).

JWH-018, JWH-073, JWH-398, JWH-250; HU-210; CP-47,497 homologları ve oleamid gibi Avrupa'da en sık karşılaşılan sentetik kannabinoid türevlerinin yağda çözünen, non-polar ve 20-26 arası karbon atomu içeren bileşikler olduğu ve uçucu da olabildikleri bildirilmiştir (22,23).

“*Spice*” içinde saptanan ilk jenerasyon bileşikler arasında klasik olmayan kannabinoidlerin C8 homologları olan CP-47,497 ve güçlü kannabomimetik etkili aminoalkilindol olan JWH-018 (kimyasal adıyla: 1-Pentil-3-(1-naftoil)indol) bulunur (7,24). Bu maddelerin birçok ülkede yasal kontrol altına alınmasının akabinde, aminoalkilindol ailesinden çok sayıda benzer bileşik piyasada görülmeye başlanmıştır (25). Sonrasında “*Spice*” adıyla satılan ürünlerin çeşitliliğinde devamlı artış olduğu gözlenmiştir.

### 2.1.5 Sentetik Kannabinoid Kullanımının Epidemiyolojisi

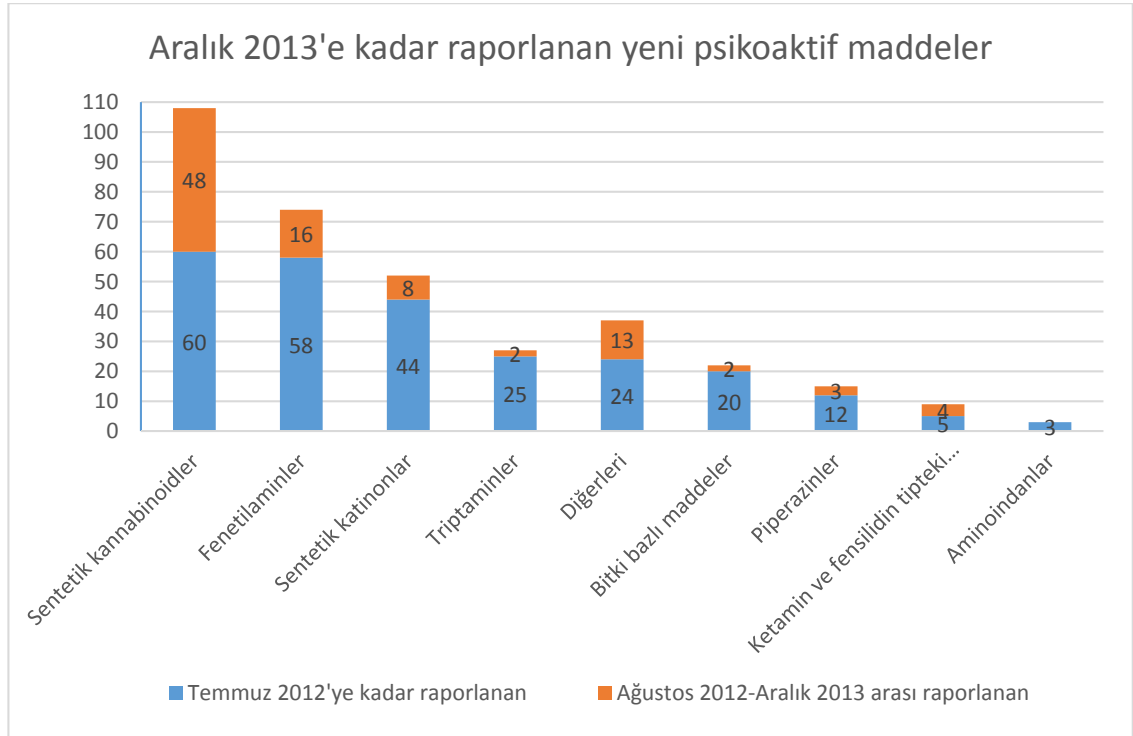
Yaygınlık konusunda kesin veriler olmamakla birlikte sentetik kannabinoidlerin kullanımındaki artışın gözlenebilir seviyede olması nedeniyle bu konudaki çalışmalar artmaktadır. Çoğunlukla Uzak Doğu Asya'da üretildikleri ve dünyaya oradan yayıldıkları belirtilse de bununla ilgili kesin kanıtlar olmadığı ve her geçen gün dünyanın farklı yerlerinde farklı bitki karışımları içine eklendikleri düşünülmektedir. Amerika'da 40,000-50,000 arası öğrenci 1991 yılından itibaren yıllık olarak madde kullanımları açısından gözlenmiştir. Çalışmanın 2012 yılı verilerine göre 12. sınıf öğrencilerinde sentetik kannabinoid kullanımı % 11,3, 10. sınıf öğrencilerinde %8,8 ve 8. sınıf öğrencilerinde ise %4,4 olarak belirtilmiştir. 10 ve 12. sınıf öğrencileri arasında esrardan sonra en sık kullanılan 2. madde olduğu, 8. sınıflar arasında da esrar ve inhalanlardan sonra 3. sırada olduğu ifade edilmiştir. Aynı çalışmada 2013 yılı oranları ise sırasıyla %7,9, %7,4, %4 bulunmuştur ( Şekil 2). 2012 ile 2013 arasında kullanım oranları açısından belirgin düşüş saptandığı bildirilmiş olup bu sonucun meydana gelmesinde sentetik kannabinoid kullanımını önlemeye yönelik girişimlerin etkili olduğu düşünülmektedir (26).



Şekil 2 Sentetik Kannabinoid Yıllık Kullanım ve Risk Eğilimleri (26)

14.966 katılımcının tarandığı bir çalışmada sentetik kannabinoid kullanma oranı %17 olarak bulunurken, bu kullanıcıların neredeyse tamamı (%99) öncesinde doğal kannabis kullandıklarını ifade etmişlerdir (27).

Birleşmiş Milletler'e bağlı suç ve madde biriminin her yıl yenilerek yayınladığı raporun 2014 baskısında sentetik kannabinoid kullanımının dünyanın birçok yerinde özellikle gençler arasında yaygınlaşmaya devam ettiği bildirilmiştir. Aynı rapora göre 2012 ortalarından 2013 sonlarına kadar rapor edilen yeni psikoaktif maddelerin %50'ye yakını sentetik kannabinoidler oluştururken daha az bir payını yeni fenetilaminler ve sentetik kantinonlar oluşturmaktadır (Şekil 3). Yeni psikoaktif maddelerle ilgili kontrollerin arttığı yerlerde (Amerika Birleşik Devletleri gibi) lise öğrencileri arasında, yıllık kullanım oranlarında %30'a yakın azalmanın da gözlemlendiği bildirilmiştir (28). Bu veri alınabilecek önlemlerin gençleri sentetik kannabinoidlerin zararlı etkilerinden uzak tutabileceğine dair önemli bir göstergedir.



**Şekil 3** Kullanımı Rapor Edilen Yeni Psikoaktif Maddeler ve Yüzdeleri (28)

Genel popülasyon taramasına dayanarak yapılan iki çalışmada sentetik kannabinoid kullanan grubun çoğunlukla 20'li yaşlarda, erkek, çalışan ya da okuyan gençler olduğu ve çoğunluğunun yardım arayışı olmadığı bildirilmiştir (29,30).

Sentetik kannabinoid kullanımının özelliklerini tanımlanmak için ABD'de yapılan bir çalışmada kişilerin öncelikle madde tarama teslerinde saptanmayan ve rahatlama hissi veren bir bileşiği merak ederek SK denedikleri belirtilmiştir. Aynı çalışmada sentetik kannabinoidlerin genellikle sigara/nargile şeklinde inhale edilerek tüketildiği, oral ve rektal yolla da kullanımları olduğu bildirilmiştir (30).

### **2.1.7 Sentetik Kannabinoidlerin Farmakolojisi**

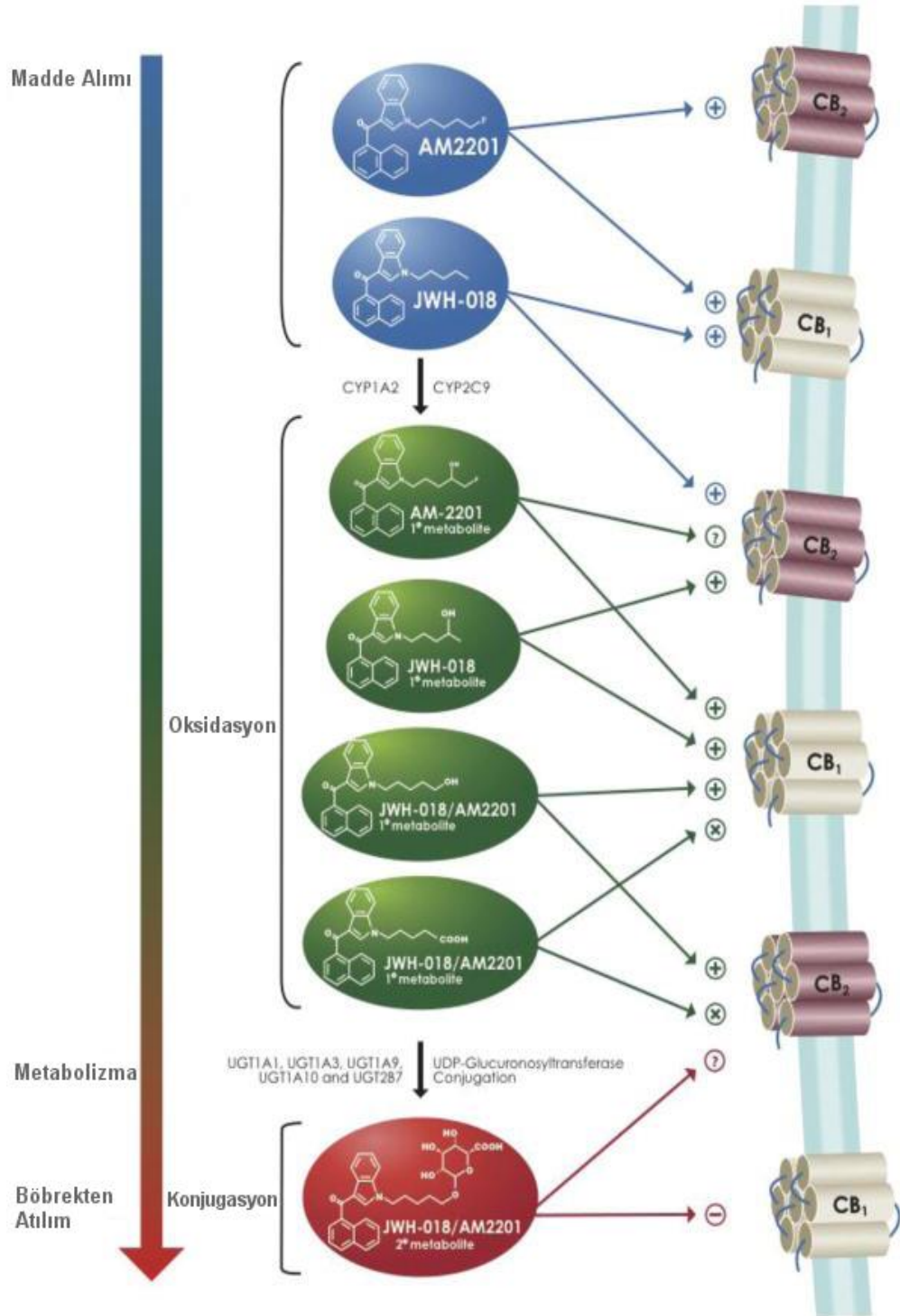
2014 yılında Avrupa Uyuşturucu ve Madde Bağımlılığı İzleme Merkezi'nin erken uyarı sistemine bildirilen 101 yeni psikoaktif maddenin 30'unun sentetik kannabinoidlerden oluşmakta olduğu bildirilmiş. Şubat 2015 itibariyle aynı merkez tarafından takip edilmekte olan 137 sentetik kannabinoid türevidir ve bu bileşiklerin tanımlanmış 14 farklı kimyasal gruba ait olduğu belirtilmiştir (31,11).

Memeli dokularından şimdiye kadar her ikisi de G protein bağımlı olan CB1 ve CB2 olmak üzere iki tip kannabinoid reseptörü izole edilebilmiştir. Endokannabinoid sistemin parçası olan bu reseptörler adenilat siklaz inhibisyonu yaparken mitojen aktive edici protein kinazı artırırlar. CB1 reseptörleri daha çok nörotransmitter salınım inhibisyonuna aracılık eden sinir hücre terminallerinde, periferik sinir hücrelerinin ağrı duyusunu taşıyan bölümlerinde, beyin kortikal - subkortikal bölgelerinde ve omurilikte dorsal kök ganglionlarında bulunurlar. Akson terminallerinde CB1 reseptör aktivasyonu presinaptik GABA salınımını azaltır ve nöron uyarılabilirliğini artırır (32). Bu nedenle CB1 reseptörleri kannabinoidlerin öfori, anksiyete ve panik gibi duyguların tetiklenmesi, görsel ve işitsel algılamada değişiklik, motor fonksiyonda azalma, zaman algısında bozulma gibi etkilerinden de sorumlu tutulmaktadır (33,34). CB2 reseptörleri ise çoğunlukla dalakta ve bağışıklık sistemi hücrelerinde sitokin salınımının düzenlenmesinde görev alır. Sitokin salınımında ve monosit, T-lenfosit, polimorfonükleer nötrofil gibi immun sistem hücrelerinin migrasyonunu düzenlemede görev aldıkları belirtilmiştir (34). CB1 reseptörlerinin üreme hücrelerinde, CB2 reseptörlerinin de santral sinir sisteminde bulunduğu gösterilmiştir. Beyinde bulunan CB2 reseptörlerinin de CB1 gibi bağımlılık ve

depresyonla ilişkili olabileceğini öne süren çalışmalar vardır (31,35). CB2 reseptörlerinin mikroglialarda, astrositlerde ve bazı nöronlarda bulunduğu gösterilmesi bu reseptörlerin proliferasyon, sağ kalım gibi süreçlerde etkili olabileceğini düşündürmüştür (36).

Kannabinoid reseptör agonistlerinin birçok farklı etkisi olduğu farklı çalışmalarla gösterilmektedir. CB1 reseptör agonistlerinin spinal kord yaralanmalarına ve multipl skleroza bağlı kas spazmlarının tedavisinde kullanımlarının olası olduğu belirtilmiştir (37).

Yine kannabinoid reseptör agonistlerinin siklooksijenaz 2/prostaglandin E2 aracılığıyla apoptozisi tetikleyerek meme kanseri metastazını ve tümör büyümesini inhibe ettiği öne sürülmüştür (38). Kannabinoid reseptörlerinin bazı başka reseptörlerle kompleks oluşturabileceği bildirilmiştir. Opiod reseptörleri ile arasındaki etkileşimin, ağrı kontrolü açısından farmakolojinin araştırma alanlarından biri olabileceği ifade edilmiştir (39). Sentetik kannabinoidlerin farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri tam olarak bilinmemekle birlikte, JWH-018 ve AM2201'in metabolizmalarının araştırıldığı bir çalışmadan oksidasyondan sorumlu karaciğer enzimlerin CYP2C9 ve CYP1A2 olduğu saptanmıştır (40,41). Bu gibi aminoalkilindollerin metabolitleri idrarın yanı sıra bilinmeyen bir oranda da gaitayla atıldığından, bu maddelerin saptanmasında idrar tahlili standart bir yöntem olarak kullanılamamaktadır (9) (Şekil 4).



Şekil 4 Kannabinoid Reseptörleri ve Substratları (41)



Kannabis içindeki etken bileşik olan  $\Delta^9$  Tetrahidrokannabinolün ( $\Delta^9$ -THC) metaboliti 11-hidroksi- $\Delta^9$ -THC'nin, kannabinoid reseptör afinitesi düşüktür. Oysa sentetik kannabinoidlerin birçok metaboliti kannabinoid reseptörlerine yüksek afinite göstermektedir. Sentetik kannabinoidlerin yarı ömürleri kannabise göre de genel olarak daha yüksektir, bu nedenle SK maruziyeti kannabise göre daha uzun ve daha toksiktir. Kannabis, kannabinoid reseptörlerine parsiyel agonistken sentetik kannabinoidler tam agonisttir ve 1 mg'ın altındaki dozlarda bile psikoaktif etkinlikleri olabildiği gösterilmiştir (41,22).

### **2.1.8 Sentetik Kannabinoidlerin Tıbbi Kullanımları**

- Rimonabant (Acomplia® ): Obezite tedavisinde kullanılan selektif CB1 reseptör antagonisti. Çok yan etkili olması nedeniyle piyasadan çekilmiştir.
- Nabilone (Cesamet® ) : Antiemetik etkisi nedeniyle kemoterapi ve anoreksi tedavisinde kullanılan sentetik kannabinoidtir. Kimyasal yapısı THC'ye benzer.
- Dronabinol (Marinol®) Multipl skleroz hastalarına uygulanan sentetik THC'dir.

Bazı medikal ürünler doğal kannabinoidleri içerir:

- THC ve Kannabidiol : (Sativex®) Kannabis bitkisinden elde edilen, multipl skleroz ve ağrı hastaları için geliştirilen oral mukoza sprevidir.
- Kenevir çiçekleri (Bediol®Bedrobinol®, Bedrocan®): Standart miktarda THC içeren kannabis çiçekleridir (9).

### **2.1.9 Sentetik Kannabinoidlerin Klinik Etkileri**

Sentetik kannabinoid reseptör agonistleri insan vücudunda kannabise kısmen benzer öznel etkiler oluştursa da yapısal olarak kannabisin etkin bileşiği olan THC'den farklıdır (27). Sentetik kannabinoidlerin akut psikoaktif etkileri arasında duygudurumda, algılamada, düşünmede ve bellekte değişiklikler sayılabilirken yan etkileri arasında da anksiyete, ajitasyon, disfori, panik, semptomimetik aktivitede artış ve psikotik bulgular olduğu belirtilmektedir (41). İçinde buldukları bitki karışımlarında psikoaktif özelliği olabilecek olan birçok başka madde de saptanmıştır. Bu maddeler arasında harmin, harmonil, kratom, saliva divinorum gibi maddeler bulunmaktadır. Ayrıca semptomimetik etkilerden sorumlu olabilecek klenbuterol gibi  $\beta_2$  agonistler de bu karışımların içinde tespit edilmiştir (42,43). Aynı bitki

karışımı içinde birden çok sentetik kannabinoid türevi olabildiği (özellikle JWH-018 ve JWH-073) ve bu durumun analjezi ve hipotermi gibi etkiler açısından sinerjistik ya da additif etkisi olduğu belirtilmiştir (44).

Doğal kannabis ile sentetik türevleri karşılaştıran çalışmalarda sentetik kannabinoidlerin, doğal kannabise göre daha hızlı etkili oldukları ve etkilerin pik yapma süresinin daha kısa olduğu gösterilmiştir. Hastalar kullanım sonrası işlevsellik açısından değerlendirildiklerinde, sentetik kannabinod kullanıcılarında işlevselliğin daha kötü olduğunu bildirilmiştir. Yine sentetik kannabinoidlerin olumsuz etkilerle daha çok ilişkili olduğu, daha fazla mahmurluk yaptığı ve paranoid düşünceleri daha yoğun yaşattığı ifade edilmiştir. Sentetik kannabinoid intoksikasyonunda taşikardi, hipertansiyon, ajitasyon, irrtabilite, psikotik bulgular (sanrılar-varsanılar), konfüzyon, bulantı-kusma, panik benzeri bulgular ve epileptik nöbet gibi birçok bulgu bildirilmiştir (27,45-48) (Tablo 1).

**Tablo 1** Sentetik Kannabinoid Kullanımı Sonrası En Sık Görülen 10 Semptom (47)

Semptomlar	N=1353 (%)
<b>Taşikardi</b>	541 (40)
<b>Ajitasyon/İrritabilite</b>	317 (23,4)
<b>Kusma</b>	207 (15,3)
<b>Sersemlik/Letarji</b>	183 (13,5)
<b>Konfüzyon</b>	164 (12)
<b>Bulantı</b>	139 (10)
<b>Halusinasyon/Delüzyon</b>	127 (9,4)
<b>Hiptansiyon</b>	110 (8,1)
<b>Baş dönmesi</b>	99 (7,3)
<b>Göğüs Ağrısı</b>	99 (7,3)

Bu etkilerin bir çoğunun başka madde kullanımlarında da görüldüğü ancak ajitasyon, hipertansiyon, bulantı-kusma ve epileptik nöbetlerin sentetik kannabinoid kullanımında daha fazla olduğu ve CB1 reseptörlerine daha güçlü bağlanmayla ilişkili olduğu öne sürülmüştür (49).

Sentetik kannabinoid kullanımının yaşamı tehdit edici yan etkileri olduğu, kardiyak arreste yol açabildiği ve ölümlere neden olduğunu belirten olgu bildirimleri mevcuttur ancak ölümlerin madde kullanımıyla birebir ilişkisi kurulamamıştır (47,50,51). Kardiyak yan etkilerin sentetik kannabinoidlere mi yoksa bitki karışımı içindeki diğer maddelere mi bağlı olduğu açık değildir. Ayrıca sempatik sistem stimülasyonu sonucu olduğu düşünülen pupil dilatasyonu, ağız kuruluğu, hipertermi, asidoz ve miyokloniler de bildirilmiştir. Laboratuvar bulgusu olarak da hipokalemi ve rabdomiyolize bağlı kreatin kinaz yüksekliği saptanmıştır (52,53,22). Bu bulguların böbrek yetmezliği için risk oluşturduğu belirtilmiştir (22). Daha önceden böbrek hastalığı öyküsü olmayan olgularda sentetik kannabinoid kullanımı sonrası akut böbrek yetmezliği görülmesi bu hipotezi desteklemiştir. Böbrek yetmezliği gelişen olguların idrar analizlerinde çoğunlukla XLR-11 saptandığı belirtilmiştir (54).

Kannabinoid reseptör agonsitlerinin hipokampusla ilişkili öğrenme ve bellek süreçlerini bozduğu gösterilmiştir. Hem doğal hem de sentetik kannabinoidlerin bilişsel bozukluklara neden olduğu, emosyonel öğrenmeyi ve sinaptik plastisiteyi etkilediği öne sürülmüştür (55,56).

#### **2.1.10 Sentetik Kannabinoid Kullanımına Bağlı Gelişen Tolerans ve Yoksunluk**

Sentetik kannabinoidlerin yüksek potensli, görece uzun yarı ömürlü ve tam agonsit olmalarından kaynaklı olarak toleransın hızlı geliştiği düşünülmektedir. Kullanıcıların çoğu kısa süreler içinde doz arttırdıklarını ifade etmektedir. SK'lara bağlı yoksunluk uzun süreli kullanım sonrası huzursuzluk, aşırme, kâbuslar, aşırı terleme, baş ağrısı, bulantı ve tremor olarak tanımlanmıştır (57). Ancak bu bulgular sentetik kannabinoid yoksunluğuna özgün değildir.

#### **2.1.11 Laboratuvar Tetkikleri**

Sentetik kannabinoidlerin laboratuvar teknikleriyle tespit edilmesinde birçok güçlük vardır. Bu maddelere karşı alınan yasal önlemleri aşabilmek için sürekli yeni türevlerinin piyasa sürülmesi ve sayıca çok farklı kimyasal çeşit bulunuyor olması, aynı bitki karışımı içinde birden fazla farklı türevin bulunabilmesi, analizlerin zorlaşması için karışımlara E vitamin (tokoferol) eklenmesi bunlardan bazılarıdır (41,5). Bu nedenle farklı kimyasal gruplara ait sentetik kannabinoidleri ve

metabolitlerini bir arada tarayabilecek bataryalar geliştirilmeye başlanmıştır. Özellikle son 5 yılda sentetik kannabinodilerin vücut sıvılarında (oral sıvı, idrar, serum) ve saç örneklerinde tespit edilmesinde önemli adımlar atılmıştır.

JWH-018'in de içinde bulunduğu birçok sentetik kannabinoid, sıvı kromatografisi-tandem kütle spektrometresi (LC-MS / MS) ve gaz kromatografisi-kütle spektrometresi (GC / MS) yoluyla serumda ve idrarda tespit edilebilmektedir (58,59). Ancak bu yöntemlerin uygulanması uzun zaman alabilmektedir. Hızlı ve direk tarama için matris destekli lazer desorpsiyon iyonizasyonu yöntemi (MALDI-TOF-MS) geliştirilmiş ve GC/MS ile aynı sonuçlara daha hızlı bir şekilde ulaşabilmektedir (58). Kan ya da idrar örneği almanın mümkün olmadığı durumlarda katı-faz ekstraksiyonu ve LC-MS/MS yöntemleriyle oral sıvıdan analizlerin yapılabilmesi de gelecekte noninvaziv ve pratik yöntemlerin gelişebileceği göstermesi açısından önemlidir (60,61). Ayrıca gerçek zamanlı direk analiz yapabilen kütle spektrometresi (DART-MS), nano-liquid kromatografi (nano-LC) ve nükleer manyetik rezonans (NMR) de analizler için kullanılmaktadır (62).

### **2.1.12 Yasal Konular**

Yoğun kullanımı ve yan etkileri günden güne daha da görünür hale gelen sentetik kannabinoid içeren bitki karışımları 2010'dan itibaren Avusturya başta olmak üzere birçok Avrupa ülkesinde yasaklanmış ya da kontrole tabi maddeler listesine eklenmiştir (sırasıyla Avusturya, Almanya, Fransa, Lüksemburg, Polonya, Litvanya, İsviçre ve Estonya). Avrupa ve Rusya'da "*Spice*" ve diğer sentetik kannabinoidlerin yasaklanması sonrası, Spice ve marka adı K2 olan diğer bitkisel marijuana alternatifleri Amerika'da yoğun olarak görülmeye başlanmıştır (43,63). ABD Uyuşturucuyla Mücadele Dairesi (DEA) JWH-018, JWH-073, JWH-200, CP 47-497 gibi birçok sentetik kannabinoidi kontrole tabi maddeler listesinde ilk sıraya almıştır (64). Daha sonra listeyi güncelleyerek yeni saptanan sentetik kannabinoidlerin bir kısmını daha listeye eklemiştir (65). 2011'de de ülkemizde Bakanlar Kurulu kararı ile uyuşturucu ve uyarıcı maddeler listesine eklenmiştir (66).

Yapılan bir çalışma kullanıcıların çoğunlukla merak nedeniyle sentetik kannabinoidleri tercih ettiklerini, ayrıca maddelerin yasal sanılıyor olmasının ve rutin madde tarama testlerinde saptanmıyor olmasının da bu seçimde etkili olduğunu

göstermiştir. Kullanıcıların birçoğu bu maddelerin kendi ülkelerinde yasaklanmasından sonra da tüketmeye devam ettiklerini bildirmişlerdir (30,27).

Dünyanın birçok ülkesinde bu maddelerin üretimi ve satışına dair yasal düzenlemeler geliştirilmiş olmasına rağmen bitkisel marijuana alternatifleri hala internette ve bazı “head shop”larda (tütsü, nargile vb satılan dükkânlar) çok farklı isimlerle bulunabilmekte (Tablo 2) ve kullanımlarında artış olduğu belirtilmektedir. Yeni sentetik kannabinoid türevleri de hemen her gün piyasaya sunulmaya devam etmektedir (43). Bu durum sentetik kannabinoid kötüye kullanımı ile ilgili sorunun yalnızca yasal düzenlemelerle çözülemeyeceğini düşündürmektedir.

**Tablo 2** Sentetik Kannabinoid İçeren Ürünlerin Piyasa Adları (22,67)

Albino Rhino Buds	Galaxy	Smoke
Aroma	Galaxy Gold	Solar Flare
Barely legal	Genie	Space
Black Mamba	Gorilla	Space Truckin'
Bliss	Gorillaz	Spice
Blue Lotus	Herb Dream	Spice Arctic Synergy
Bombay Blue	Herbal incense	Spice Tropical Synergy
Caneff 5 star	Highdi's Almdröhner	Spice Diamond
ChillX	Ice Bud Extra Cold	Spice Gold
Chillin XXX	K2	Spice Gold Spirit
D-Raw	K3	Spice Silver
Dark Matter	K3 Legal	Spicey XXX
Dream	Kronic	SpiceWorld420
Earth Impact	Krypto Buds	Spice99 (Ultra)
Everlast	Magic	Spike99
Ex-ses (Platinum)	Mojo	Smoke
Experience: Chill	Moon Rocks	Splice Platinum
Experience: Ignite	Pep Spice	Star Fire
Experience: Red Ball	Red Magic	Syn
Fake marijuana	Scope	Yucatan Fire
Fake Weed	Sence	Zohai
Fusion	Skunk	Zohai SX

### 2.1.13 Tedavi

Sentetik kannabinoid intoksikasyonu birçok farklı klinik görüntüde ortaya çıkabileceği için, her vakada rutin kan tetkiklerinin yanısıra madde paneli, böbrek

fonksiyon testleri, kardiyak enzimler ve EKG özellikle istenmesi gerektiği bildirilmektedir. Bugün için bilinen bir sentetik kannabinoid antidotu olmadığından elde edilen bulgularla semptomatik ve destekleyici tedaviye başlanması önerilmektedir. Hastaları böbrek yetmezliğinden korumak ve maddenin itirahını arttırmak için sıvı desteği sağlanması, psikomotor ajitasyon durumunda benzodiazepinlerin, distoni ve kas rijiditesi durumlarında difenhidraminin kullanımı önerilmektedir. Aktif kömür kullanımının işe yaramadığı bilinmektedir (22,68,69)

Ek madde kullanımlarının da göz önünde bulundurulması gerektiği, psikotik bulgular için de olanzapin ve haloperidol kullanılabileceği belirtilmiş, yoksunluk durumunda benzodiazepinlerin öncelikli tercih edilmesi gerektiği, ketiapinin de yararı olabileceği öne sürülmüştür (70,71).

## 2.2 Manyetik Rezonans Görüntüleme

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), güçlü bir mıknatıs ve radyo dalgaları yardımıyla canlıların iç yapısının görüntülenmesinde kullanılan bir görüntüleme yöntemidir. Bilgisayarlı tomografiyle kıyaslandığında iyonizan radyasyon içermemesi ve farklı düzlemlerde kesit alabilmesi gibi üstünlükleri vardır. MR görüntüsü dokulardaki hidrojen atomlarının yoğunluğuna göre oluşur. Su ve yağ içerisinde hidrojen atomu oranının fazla olması nedeniyle beyin, kas-iskelet sistemi ve batin gibi bölgeleri değerlendirmede MR görüntüleri etkin şekilde kullanılmaktadır (72,73). Günümüzde nörolojik hastalıkların tanısında kullanılan esas görüntüleme yöntemidir (72).

Fourier dönüşümünü bulan ve bu sayede nükleer manyetik rezonans sinyallerinin sıklığının hesaplanıp görüntü rekonstrüksiyonun yapılmasını sağlayan Jean Baptiste Joseph Fourier, manyetizma alanındaki çalışmaları ve rotasyon yapan manyetik alanları keşfetmesiyle günümüze ışık tutan Nicola Tesla ve spektrum çizgilerinin manyetik alan tarafından bölünmesini açıklayan Sir Joseph Larmor manyetik rezonans görüntülemenin temellerini oluşturacak teorik adımları atmışlardır (74). Daha sonra Walter Gerlach ve Otto Stern adlı araştırmacılar, manyetik döngüdeki gümüş atomlarının kuatumunu homojen olmayan manyetik alanda moleküler ışın saptırmayla açıklayan bir makale yazmışlardır. Bu tarihsel teorik birikimin üzerine Kolombiya Üniversitesi Fizik Bölümü öğretim üyesi İsidor Robi

1930'larda bu alan üzerine yoğunlaşmış ve atom çekirdeklerinin güçlü bir manyetik alanda radyo dalgalarını absorbe ettiğini ya da yansıttığını keşfetmiştir. Bu keşfi ile 1944'te Nobel Fizik Ödülü'nü almıştır. O zamandan sonra İsdor Robi ve atom çekirdeklerine ithafen “nükleer manyetik rezonans” terimi kullanılmaya başlanmıştır (74,75).

1946'da Standford Üniversitesi'nden Felix Bloch ve Harvard Üniversitesi'nden Edward Purcell periyodik cetveldeki belirli atomların manyetik özelliklerine dayanan bir fizikokimyasal fenomen tanımlamışlardır. Buna göre belirli atom çekirdekleri güçlü manyetik alan içinde elektomanyetik enerjiyi absorbe ediyor ve eski konumlarına döndüklerinde bu enerjiyi yansıtıyorlardı. Bunu suda ve parafin içinde test ederek ölçebilmelerinden dolayı 1952'de Nobel Fizik Ödülü'ne layık görülmüşlerdir (74,76).

1940'lardan 70'lere kadar nükleer manyetik rezonans alanında kan, plazma ve doku örnekleriyle birçok çalışma yapılmıştır. 1970'lerde New York State Üniversitesi'ne bağlı Brooklyn Downstate Tıp Merkezi'nde çalışan Raymond Damadian kanserli sıçan dokularında T1 ve T2 relaksasyon sürelerini ölçerek, kanserli dokuların daha uzun relaksasyon süresi olduğunu göstermeyi başarmıştır. 1959'da Kaliforniya Üniversitesi'nde çalışan Jay Singer farelerdeki kan akımını NMR yöntemiyle göstermiştir. 1974'te New York State Üniversitesi'nden Paul C. Lauterbur ve Nottingham Üniversitesi'nden Peter Mansfield manyetik alan gradientinin NMR sinyallerinin uzamsal lokalizasyonlarını tanımlamışlardır. Ve bu buluşla manyetik rezonans görüntülemenin temellerini atılmıştır. 1977'de ilk defa canlı insan vücudu MRI ile görüntülenebilmiştir (74-77).

Manyetik rezonans görüntüleme o günden bu yana birçok yeni gelişen teknikle beraber tıp dünyasının vazgeçilmezleri arasındadır.

### **2.2.1 Diffüzyon Tensör Görüntüleme**

Diffüzyon Tensör Görüntüleme (DTG), su molekülünün hareket ölçümüne dayanan bir manyetik rezonans görüntüleme tekniğidir. Beyinde suyun difüzyonu sinir yollarının çapı, yoğunluğu, miyelin kılıfın durumu gibi mikroyapısal özelliklerinden etkilenmektedir. Bu nedenle DTG beyin beyaz cevheriyle ilgili ayrıntılı bilgi sunan bir görüntüleme yöntemidir (78).

### **2.2.2 DTG Tarihçe**

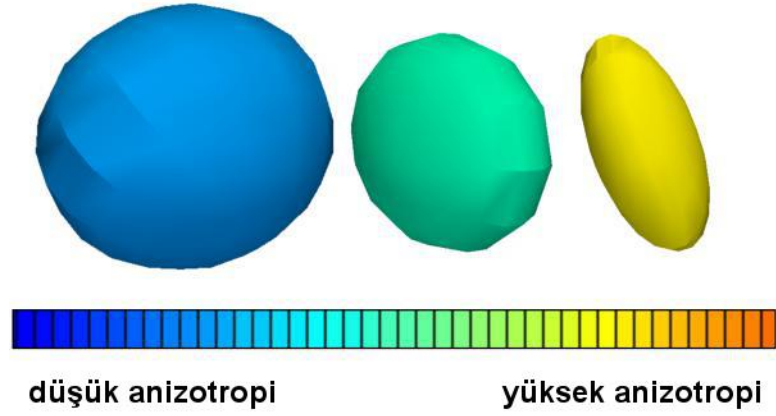
1985 yılında Bushell ve Taylor nükleer manyetik rezonans ile manyetik rezonans görüntüleme tekniklerini biraraya getirerek difüzyon ağırlıklı görüntülemeyi elde etmişlerdir (79). Bassler ve ark. 1994'te difüzyon verilerini farklı yönlerde ölçebilen bir görüntüleme tekniği geliştirmişlerdir (80). 1996'da da Pierpaoli ve ark. insan beyninin görüntülenmesinde difüzyon tensör yöntemini kullanarak bir çalışma gerçekleştirmişlerdir (81).

O zamandan sonra giderek gelişen ve yenilenen teknolojik süreçlerin de eklenmesiyle DTG şizofreniden kafa travmalarına, multipl sklerozdan otizme kadar birçok farklı beyin hastalığında en ayrıntılı görüntüleme tekniklerinden biri olarak tercih edilmeye başlanmıştır (82). Günümüzde de özellikle beyin beyaz cevher mikroyapısal özelliklerini değerlendirmede artan sıklıkta ve yaygınlıkta kullanılmaktadır (83).

### **2.2.3 DTG Çalışma Prensipleri**

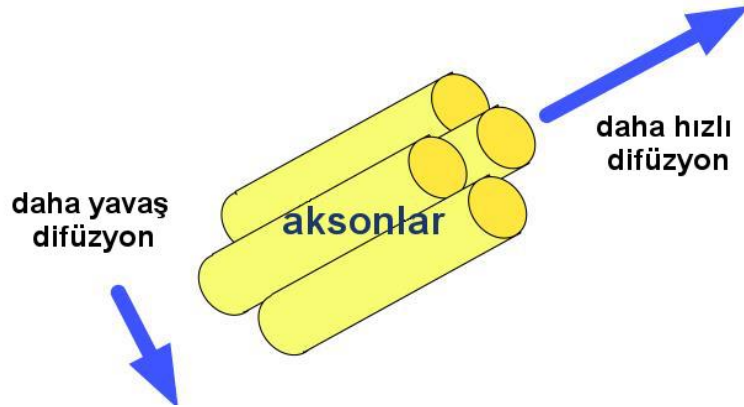
DTG su moleküllerinin hareket ölçümüne dayanmaktadır. Beyinde suyun difüzyonu dokuların mikroyapısal özelliklerinden etkilenmektedir. Moleküllerin kinetik enerjilerine bağlı olarak rastlantısal olarak her yönde oluşabilen hareketlerine difüzyon denir. Brownian hareket ise bir sıvıda yüzen ya da asılı duran parçacıkların rastantısal hareketidir. Manyetik rezonans çalışma prensipleri bu temel hareketlere etki manyetizmanın etkisine dayanır. Difüzyonun gerçekleşmesi ortam yoğunluklarının farklı olmasına bağlıdır. Bir maddenin her yanında aynı özelliği göstermesi (özelliklerin yönden bağımsız olma durumu) izotropi olarak tanımlanır. Anizotropide ise her yönde aynı özellikler görülmez (Şekil 5). Sınırlayıcı bir yapı olmadığı sürece moleküller izotropik şekilde difüze olurlar. Vücut içinde belirli yapılar (hücre zarı, miyelin kılıf, kan damarı vb.) içinde hareket eden moleküller ise bir yönde diğer yönlere göre daha fazla (anizotropik şekilde) hareket ederler (84,85).





Şekil 5 Anizotropi Düzeyleri

Beyin-omurilik sıvısı (BOS) moleküllerin her yöne hareket edebilmeleri nedeniyle izotropik harekete örnek olabilir. Miyelin kılıfın olduğu beyaz cevherde ise difüzyon akson boyunca olduğu için anizotropik difüzyon gözlenir ve beyindeki bu anizotropiden faydalanarak belirli bir aks boyunca difüzyon ölçümleri yapılabilir (84) (Şekil 6).

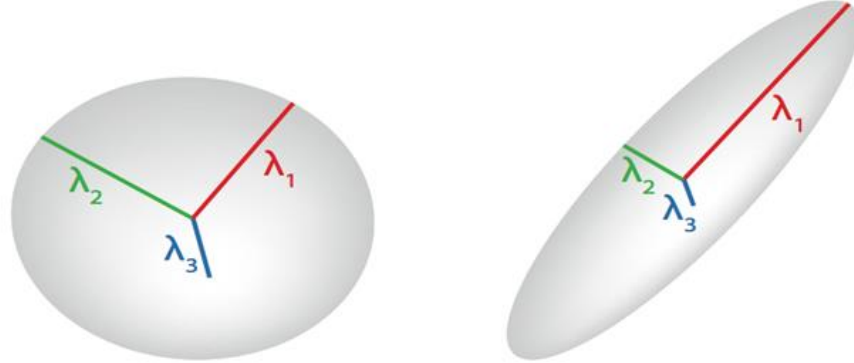


Şekil 6 Aksonal Difüzyon

Anizotropi derecelerini belirlemek ya da anizotropideki değişiklikleri gösterebilmek için farklı ölçekler kullanılabilir. Bunlardan biri olan fraksiyonel anizotropi (FA), beyinde su difüzyonunun kısıtlanma derecesinin değeri olarak kullanılmaktadır. Aksonal bütünlüğün değerlendirilmesinde indeks değeri olarak kabul edilmiştir (86,87). FA değeri 0 (izotropik) ile 1 (tamamen anizotropik) arasında değişir.

Sıfıra yaklaşma, izotropik difüzyonun arttığını gösterir. Gri cevherin FA değerleri ortalama 0,1-0,2 arasında değişmektedir. Elde edilen görüntülerde gri cevheri beyaz cevherden ayıklayabilmek için tipik FA sınır değeri 0,2'dir. Böylece 0,2'nin üzerindeki değerler beyaz cevher için değerlendirilebilir. Aksonal hasar ya da miyelin kılıf hasarında suyun anizotropisi dolayısıyla FA değeri azalacaktır. FA değerindeki azalmanın miyelin yapısındaki bozulmaya bağlı olabileceği gibi aksonal hasara ya da lokal ödeme de bağlı olabileceği bildirilmiştir (88-90). Ayrıca tetrodoksine gibi sodyum kanal blokerlerinin de sıçan beyrinde anizotropiyi düşürdüğü bildirilmiştir (91).

FA değerinin elde edilmesini sağlayan özgün değerler (eigenvalues :  $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$ ), hasarın nereden kaynaklandığı konusunda bilgi edinmesine yardımcı olur. Aksonun birincil eksenine paralel ( $\lambda_1$ ) ve dik ( $\lambda_2, \lambda_3$ ) difüzyon verileriyle, aksiyel difüzyon (AD)  $\lambda_{II} = \lambda_1$  ve radyal difüzyon (RD)  $\lambda^{\perp} = (\lambda_2 + \lambda_3) / 2$  da saptanabilmektedir.  $\lambda^{\perp}$  (RD) değerlerindeki yükselme daha çok demyelinizasyon/dismyelinizasyon gibi süreçleri düşündürürken,  $\lambda_{II}$  (AD) değerlerindeki azalma ise aksonal hasarı daha ön planda düşündürmektedir (92) (Şekil 7).



**İzotropik**

**Anizotropik**

$\lambda_1 =$  Aksiyel Difüzyon (AD)

$(\lambda_2 + \lambda_3) / 2 =$  Radyal Difüzyon (RD)

$(\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3) / 3 =$  Ortalama Difüzyon (OD)

*Şekil 7 Aksiyel ve Radyal Difüzyon (93)*

#### 2.2.4 DTG Veri Analizleri

Bugün birçok görüntüleme çalışmasında FA verilerinin değerlendirilmesi için voksel tabanlı analizler kullanılmaktadır (93). Ancak bu analizlerde FA görüntülerinin eşleştirilmesi, uzamsal düzleştirmenin (*spatial smoothing*) derecesinin net olmaması gibi sorunlar mevcuttur. Çalışmamızda bu sorunları azaltmak üzere Traktus-Tabanlı Uzamsal İstatistik (*Tract-Based Spatial Statistics- TBSS*) kullanılmıştır. TBSS birçok hastanın çekiminin yapıldığı difüzyon tensör görüntüleme çalışmalarında nesnelliği, duyarlılığı ve yorumlanabilirliği arttırmak için tercih edilmektedir (93).

Çalışmamızda DTG verileri FMRIB'nin (Oxford Centre for Functional MRI of the Brain) Diffusion Toolbox yazılımı ile analiz edilmiştir. FMRIB, FSL (FMRIB's Software Library) program paketinin bir parçasıdır (94). Çekim sırasında oluşan hareket artefaktının düzeltilmesi için FSL EDDY CORRECT kullanılmıştır. FSL Brain Extraction Tool kullanılarak difüzyon ağırlıklı olmayan görüntünün maskesi oluşturulmuştur (1). Daha sonra FSL DTIFIT kullanılarak tüm beyin için FA,  $\lambda_1$  ( $\lambda_1$ ) ve  $\lambda^\perp$  ( $(\lambda_2 + \lambda_3)/2$ ) haritaları çıkartılarak TBSS analizinde kullanılmıştır. Voksel karşılaştırmalı istatistik analizler için TBSS kullanılmıştır. Kişilerin FA verileri doğrusal olmayan regresyon algoritması kullanılarak (FSL FNIRT) Montreal Neurological Institute (MNI) kalıbının (space) içindeki FA şablonuna normalize edilmiştir. Her katılımcının normalize edilmiş görüntülerinden ortalama FA görüntüleri elde edilip ve tüm katılımcılarda ortak olan yolakların iskeleti çıkarılmıştır. Sonrasında ortalama FA iskeletindeki FA eşik seviyesi, katılımcılar arasında anlamlı değişkenlik gösteren periferik yolakların ve gri cevhere ait voksellerin dışlanması amacıyla 0.2'nin üstüne yükseltilmiştir. Son olarak da her katılımcının FA görüntüleri ortalama FA iskeleti üzerine yansıtılmıştır (93).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

#### 3.1 Çalışma Örneklemi

Çalışmaya sentetik kannabinoid kullanım bozukluğu olan olgular (n=21) ile yaş, cinsiyet, eğitim durumu, sağ el dominansı ve sigara kullanımını açısından eşleştirilen sağlıklı kontroller (n=18) olmak üzere 2 grup alındı. Sentetik kannabinoid kullanım bozukluğu olan katılımcılar Mart 2015-Ekim 2015 tarihleri arasında İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi AMATEM polikliniğine tedavi amacıyla başvuran olgular arasından seçildi. Olguların bir kısmı AMATEM servisinde yatarak tedavi gördükleri süreçte çalışmaya dâhil edildiler.

Tüm katılımcılara çalışmayla ilgili ayrıntılı bilgi verildi, kişisel bilgilerin gizli kalacağı belirtildi ve bilgilendirilmiş gönüllü onam formu imzalatıldı. Tüm katılımcılara Sosyodemografik Veri Formu ve DTG işlemi uygulandı.

Gruplara göre dâhil edilme ve dışlama kriterleri aşağıdaki gibidir.

#### **Çalışmaya Dâhil Edilme Kriterleri:**

##### **Olgular için;**

18-65 yaş arasında olmak,

Çalışmaya katılmayı kabul ediyor olmak,

Sadece sağ elini kullanıyor olmak,

Erkek cinsiyet,

Haftada en az 1 (bir) defa ve 1 (bir) yıldan uzun süredir sentetik kannabinoid kullanıyor olmak.

##### **Kontroller için;**

18-65 yaş arasında olmak,

Çalışmaya katılmayı kabul ediyor olmak,

Sadece sağ elini kullanıyor olmak,

Erkek cinsiyet,

Madde kullanım öyküsü olmaması

Ciddi medikal hastalık ya da DSM 4'e göre Eksen 1 hastalık tanısı almamış olmak,

Psikotrop kullanmıyor olmak

### **Dışlama Kriterleri:**

Çalışmaya katılmayı kabul etmemiş olma,

Solak olma,

Nörolojik hastalık ya da 2 (iki) dakikadan uzun süren bilinç kaybına neden olan kafa travması öyküsü,

Öğrenme güçlüğü ya da mental retardasyon tanısı almış olma,

Ciddi medikal hastalık ya da DSM 4'e göre Eksen 1 hastalık tanısı almış olma,

Psikotik bozukluk veya Bipolar bozukluk öyküsü,

Psikotrop kullanıyor olma,

MR'a girmenin kontrendike olduğu durumlar ve

Nöroradyolog tarafından tanımlanmış anormal beyin anatomisine sahip olma

### **3.1.1 Veri Toplama Araçları**

#### **Sosyodemografik Veri Formu**

Tüm katılımcılara tarafımızca hazırlanan sosyodemografik veri formu uygulandı. Bu form ile yaş, cinsiyet, eğitim durumu bilgilerin yanı sıra sentetik kannabinoid kullanımına başlama yaşı, toplam kullanım süresi, ek madde kullanımları, Eksen 1 ve 3 hastalık olup olmadığı gibi bilgiler elde edildi.

#### **Difüzyon Tensor MR Görüntüleme İşlemi**

İnceleme General Electric 1.5 tessa Signa HDXT cihazında yapıldı. Rutin kranyal MR sekansları dışında yüksek rezolüsyonlu T1 yapısal görüntüler elde etmek amacıyla SPGR (spoiled gradient recalled echo) sekansı uygulandı. Bu sekansda voksel boyutu 1mmx1mmx1mm olacak, izotropik vokseller elde edildi (TR\_1900 ms, TE=2.26 ms, matrix=256x256, kesit sayısı=176, FOV=256x256mm<sup>2</sup>). Daha sonra single shot eko planar yöntem ile difüzyon tensor görüntüler elde edildi. b=100 s/mm<sup>2</sup> ve difüzyona hassaslaştıran gradyanlar 30 yönde çalıştırıldı. İnceleme parametreleri şöyledir: TR=6800ms, TE=93ms, matrix=128x128, FOV=240x240 mm<sup>2</sup>, kesit kalınlığı 3 mm, kesit sayısı 45, NEX=2.

### **İstatistiksel İşlemler**

Tüm istatistiksel değerlendirmeler “*SPSS for Windows 16.0*” paket programı kullanılarak yapıldı. Yapılan tüm istatistiksel analizler için anlamlılık düzeyi “ $p < 0.05$ ” olarak kabul edildi.

Diffüzyon tensör görüntüleme sonuçlarının değerlendirilmesinde FMRIB (*Functional MRI of the brain*) grubu tarafından geliştirilmiş FSL programı kullanılmıştır. Her katılımcı için ayrı ayrı FA görüntüleri elde edilerek karşılaştırılmıştır.

## 4. BULGULAR

Bu çalışma için sentetik kannabinoid kullanım bozukluğu olduğu AMATEM poliklinik başvurusunda tespit edilen 41 olgu ile görüşme yapılmıştır. 41 olgudan 6'sına yeniden ulaşılamadığından, 9'u MR randevusuna gelmediği için, 2'si ise MR çekimini tamamlayamadığından çalışma dışı kalmışlardır. 2 hasta olası kafa travması nedeniyle, 1 hasta da okur-yazar olmadığı için çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışmaya kriterlere uygun 21 hasta dâhil edilmiştir. Sağlıklı kontrol grubu için görüşme yapılan 23 kişiden 4'ü geçmişte alkol-madde kullanımı olması, 1'i kranial cerrahi öyküsü nedeniyle çalışma dışı kalmıştır. Çalışmaya kriterlere uygun 18 sağlıklı kontrol alınmıştır.

Çalışmamızda sentetik kannabinoid kullanım bozukluğu olan olgular (n=21) ile sağlıklı kontroller (n=18), beyin beyaz cevher bütünlüğü açısından DTG yöntemiyle karşılaştırılmıştır.

### **Katılımcıların Sosyodemografik Özellikleri**

Hastaların ve sağlıklı kontrollerin sosyodemografik verileri *Tablo 3*'te sunulmuştur. Hastalarda ve sağlıklı kontrollerde yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi ve sigara içme durumu eşleştirilmiştir. Gruplar arasında bu özellikler bakımından anlamlı fark saptanmamıştır. Hasta ve kontrol grubunun değerlendirilmesi sonucunda hasta grubunun yaş ortalaması  $26,61 \pm 5,25$ , kontrol grubunun yaş ortalaması ise  $26,88 \pm 5,44$  yıl olarak saptanmış olup aradaki fark anlamlı değildir ( $p = 0,43$ ).

Hasta grubunun ortalama eğitim süresi  $8,47 \pm 2,24$ , kontrol grubunun ortalama eğitim süresi  $9,5 \pm 2,33$  yıl olarak saptanmış olup aradaki fark anlamlı değildir ( $p = 0,08$ ).

Sigara kullanımları açısından da eşleştirilmiş olan iki gruptan hasta grubunda ortalama sigara kullanımı  $11,33 \pm 6,88$  paket yılı iken, kontrol grubunda  $10,11 \pm 4,87$  paket yılı olarak bulunmuş olup aradaki fark anlamlı değildir ( $p = 0,26$ ).

İş/Meslek durumu açısından bakıldığında hasta grubunun %38'inin (8/21) işsiz olduğu, yine %38 (8/21) kadarının düzensiz işlerde çalıştığı, yalnızca %24'ünün düzenli bir işe sahip olduğu görülmüştür. Kontrol grubundaki katılımcıların ise yaklaşık %17'sinin (3/18) düzensiz işlerde çalıştığı, %83'ünün (15/18) düzenli iş sahibi olduğu belirlenmiştir.

Medeni durum açısından bakıldığında hasta grubunun %38'i evli, %62'si bekâr iken, sağlıklı kontrol grubunun evli-bekâr oranı yarı yarıya (%50-%50) olduğu görülmüştür.

Haftalık alkol kullanımını açısından hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Hasta grubunun %57'si, kontrol grubunun %44'ü hiç alkol almadıklarını belirtirken, alkol aldığını belirten kişilerin haftalık alkol tüketiminin 2 standart içkiyi geçmediği görülmüştür. Hasta ve kontrollerin tamamı sağ ellerini baskın olarak kullandıklarını ifade etmişlerdir.

**Tablo 3 Katılımcıların Sosyodemografik Özellikleri**

	Hasta	Sağlıklı Kontrol	İstatistik
<b>Yaş (ort., SD)</b>	26,61 ± 5,25	26,88 ± 5,44	t = 0,15 p= 0,43
<b>Eğitim Yılı</b>	8,47 ± 2,24	9,5 ± 2,33	t = 1,39 p = 0,08
<b>Medeni Durum</b>	%38 evli %62 bekâr	%50 evli %50 bekar	
<b>Sigara: içiyor/içmiyor ( paket yıl)</b>	11,33 ± 6,88	10,11 ± 4,87	t = 0,62 p = 0,26
<b>SK kullanım sıklığı (haftada)</b>	7 gün		
<b>Başlama yaşı</b>	23,78 ± 5,63		
<b>SK kullanım süresi (ay)</b>	32,47 ± 16,69		
<b>En son ne zaman kullanmış (gün)</b>	9, 76 ± 21,03		



#### 4.1 Sentetik Kannabinoid Kullanım Bozukluğu ile İlgili Özellikler

Hasta grubunda herhangi bir maddeye başlama yaşı ortalama olarak  $16,2 \pm 3.89$  saptanmış olup, sentetik kannabinoid kullanımına başlama yaşının ortalaması  $23,78 \pm 5,63$  olarak tespit edilmiştir. Hastaların %80,9'u (n = 17) ilk kullandıkları maddenin esrar olduğunu bildirmişlerdir. 2 hasta (%9,5) madde kullanımına bali ile başladığını belirtirken, 2 hasta da ilk olarak sentetik kannabinoid kullandığını ifade etmiştir. Çalışmaya dâhil edilme kriteri olarak en az 1 yıl süreyle haftada en az 1 defa SK kullanmış olmak belirlenmişti ancak hasta grubundaki tüm olguların haftanın 7 günü de SK kullandıkları belirlendi. Hastaların tamamı sentetik kannabinoid kullanımına başladıktan sonra, madde alım sıklıklarının ve kullanım miktarlarının hızla arttığını belirtmişlerdir. Hasta grubunun %85,7'si (n =18) SK kullanımına başladıktan sonra diğer maddeleri hiç içmediklerini ifade ederken, 2 hasta (%9.5) ayda bir defa extacy kullanımının, 1 hasta (%4.8) da nadiren esrar kullanımının devam ettiğini belirtmiştir.

Örnekleme, madde kullanımını bırakmak amacıyla AMATEM polikliniğine başvuran hastalar arasından seçildiğinden ilaç kullanımı olan hastalar da bulunmaktadır. En uzun süre ilaç tedavi kullanmış olan hasta 3 ay süreyle Ketiapin 200 mg ve Sertralin 100 mg tedavisi almıştı. Bu hasta aynı zamanda sentetik kannabinoidi son kullanımı ile MR çekimi arasında en uzun süre olan olgudur (90 gün). Daha önce maddeyi bırakma girişimi olmuş olan hastalar (n=9, %43) 15-30 gün süreyle düzensiz olarak Ketiapin, Risperidon ve Karbamezapin kullanımları olduğunu belirtmişlerdir.

#### 4.2 DTG Sonuçları

Sentetik kannabinoid kullanım bozukluğu olan grup ile sağlıklı kontrol grubu farklı beyaz cevher bölgeleri açısından karşılaştırıldığında, gruplar arasında fraksiyonel anizotropi ve radyal difüzyon değerleri açısından fark saptanmamıştır. Aksiyel difüzyon değerlerinin ise iki ayrı kümede toplandığı görülmüştür.

Küme 1: 4162 vokselden oluşmaktadır. Sol Anterior Talamik Radyasyon, Sol Inferior Fronto-Oksipital Fasikül (Frontal kısmı), Korpus Kallosum (Splenium-gövde-dirsek kısımları) bölgelerini içermektedir.

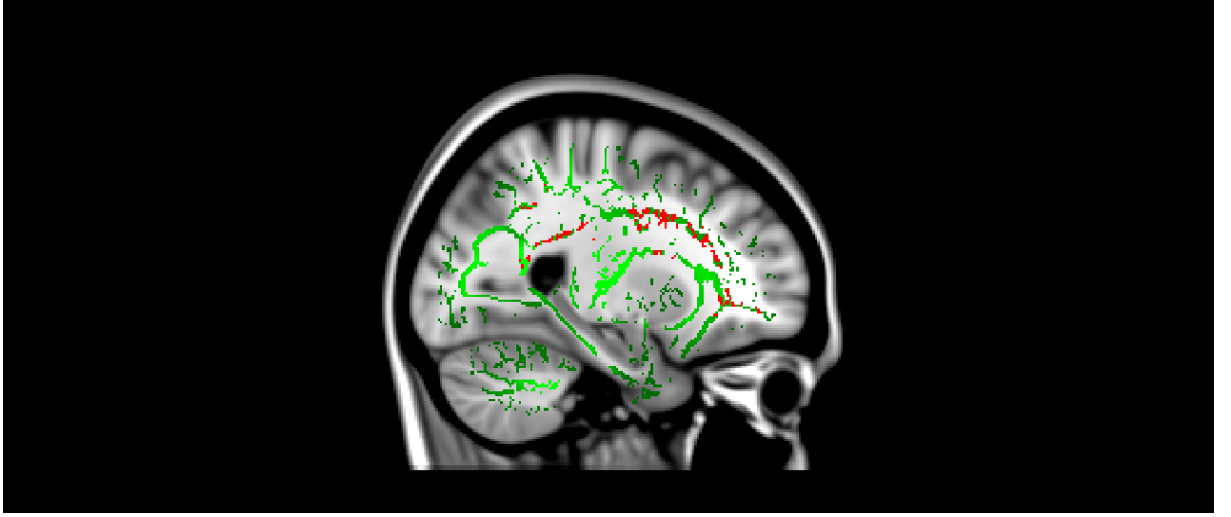
Küme 2: 1751 vokselde oluşmaktadır. Sağ İ inferior Longitudinal Fasikul, Sağ İ inferior Fronto-Oksipital Fasikul (Oksipital kısmı) ve Korpus Kallosum (Splenum bölgesi) bölgelerini içermektedir.

Kümlere ayrılarak incelenen aksiyel difüzivite değerleri her iki kümede de hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek saptanmıştır (p = 0.020, p = 0.022). Kümelerin değerleri ile demografik ve klinik veriler arasında korelasyon saptanmamıştır.

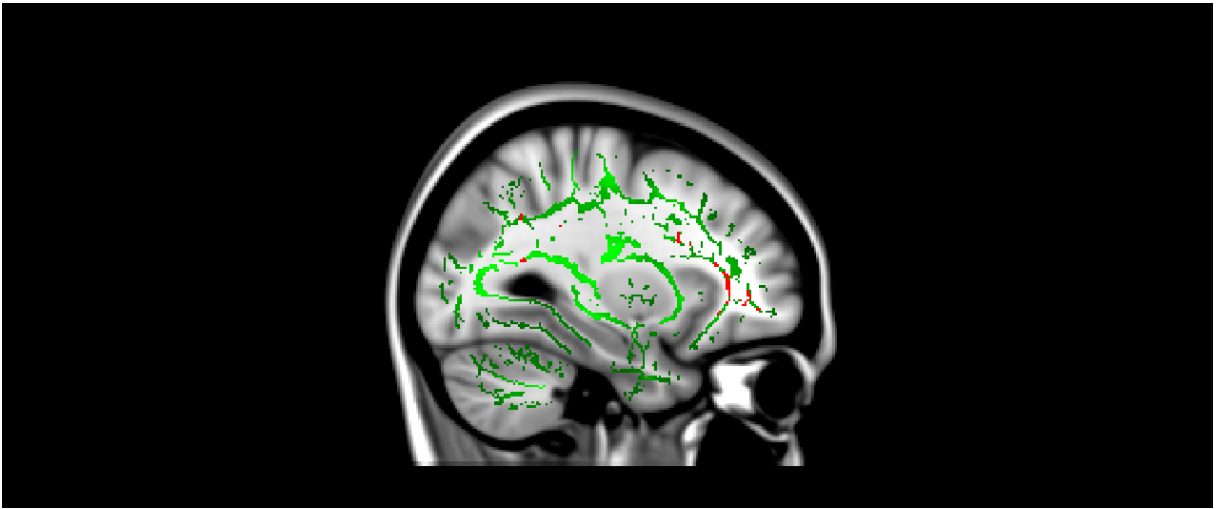
**Tablo 4** TBSS analiziyle sentetik kannabinoid kullanım bozukluğu olan grupta kontrol grubuna göre anlamlı aksiyel difüzite yüksekliği gösteren kümeler ve ortalama değerleri.

Küme 1 Bölge	Yolak	Küme Boyutu (voksel)	SK Kullanım Bozukluğu Grubu (n=21)	Kontrol Grubu (n=18)	P	X (mm)	Y (mm)	Z (mm)
Frontal	Sol inferior fronto-oksipital fasikul	4162	1.46 ± 0.04	1.34 ± 0.04	0.020	102	88	92
	Sol anterior talamik radyasyon							
	<b>Korpus Kallozum (Splenum, gövde, dirsek)</b>							
<b>Küme 2 Bölge</b>								
Oksipital Temporal	Sağ inferior fronto-oksipital fasikul	1751	1.59 ± 0.05	1.47 ± 0.04	0.022	88	90	81
	Sağ inferior longitudinal fasikul							
	<b>Korpus Kallosum (splenium)</b>							

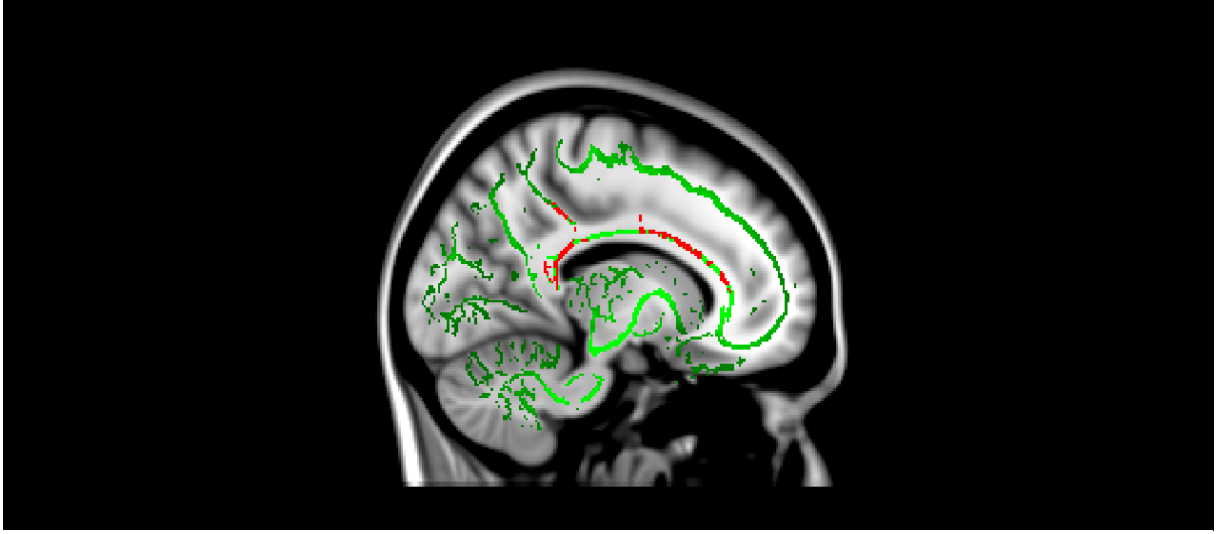
**Küme 1 : Frontal Bölge (Şekil 8, 9, 10)**



*Şekil 8 Anterior Talamik Radyasyon*

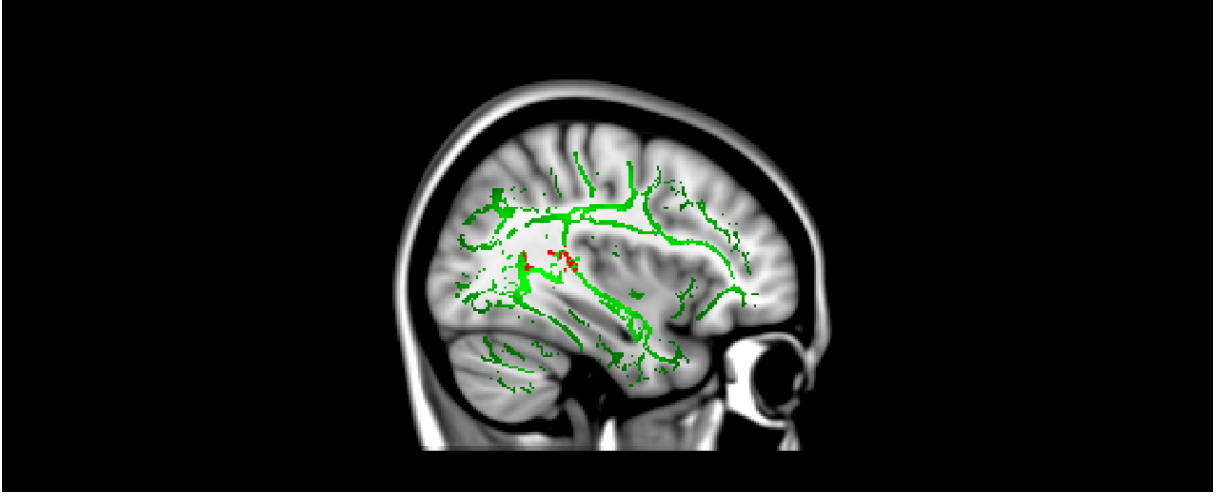


*Şekil 9 Inferior Fronto-occipital Fasikül*

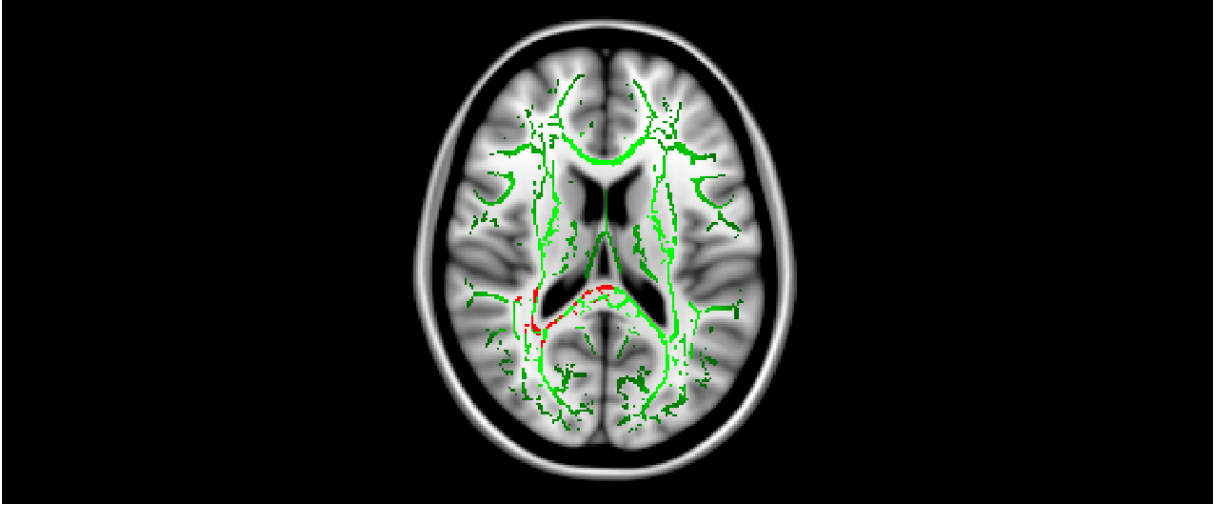


*Şekil 10 Korpus Kallosum (Splenium-Gövde-Dirsek)*

**Küme 2: Oksipital-Temporal Bölge (Şekil 11, 12)**



*Şekil 11 Inferior Longitudinal Fasikül*



*Şekil 12 Inferior Fronto-Oksipital Fasikül ve Korpus Kallosum (Splenium)*

## 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Beynin beyaz cevheriyle ilgili yapısal özelliklerin tanımlanabilmesi, hastalıkların (madde kullanımı, ruhsal-nörolojik hastalık vb.) yarattığı etkilerin belirlenebilmesi için birçok çalışmada DTG kullanılmaktadır. DTG beyaz cevher yolaklarının mikroyapısını ortaya koyabilmesi nedeniyle traktusların incelenmesinde diğer görüntüleme tekniklerine göre ön plana geçmiştir.

Alkolün, doğal kannabinoidler ve birçok diğer maddenin beyin beyaz cevherinde meydana getirdiği değişiklikler farklı çalışmalarda gösterilmiştir. Ancak sentetik kannabinoidler için bildiğimiz kadarıyla henüz böyle bir çalışma mevcut değildir. Çalışmamızda daha önceki DTG çalışmalarında farklılıklara neden olduğu gösterilmiş olan yaş, cinsiyet, eğitim durumu, el dominansı ve sigara kullanımı eşlenmiştir. Böylece sentetik kannabinoidlerin meydana getirdiği değişiklikler varsa, bunların gözlenmesi hedeflenmiştir.

Bu çalışmada SK kullanıcıları ile sağlıklı kontroller arasında FA ve RD değerleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır. AD değerleri ise SK kullanıcılarında sol inferior fronto-okspital fasikul, sol anterior talamik radyasyon, korpus kallosum, sağ inferior fronto-okspital fasikul, sağ inferior longitudinal fasikul bölgelerinde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek saptanmıştır.

Çalışmamızda SK kullanıcılarında yüksek AD değerlerinin saptanması özellikle genç bağımlılarda yapılan çalışmaların bir kısmıyla benzerlik göstermektedir. Alkol kullanım bozukluğu olan ergenlerde yapılan iki çalışmada, sağlıklı kontrollere göre limbik sistemde ve korpus kallozumda daha yüksek FA değerleri saptandığı bildirilmiştir (95,96). Uçucu madde bağımlısı olan gençlerde yapılan bir çalışmada da (97) sol parietal, oksipital ve temporal lobda süperior-inferior longitudinal fasikul, inferior fronto-okspital fasikul ve forseps major bölgelerinde kontrol grubuna göre daha yüksek AD değerleri saptanmış olması, bizim çalışmamızla uyumludur. Alkol ve kannabisi birlikte kullanan gençlerin incelendiği farklı çalışmalarda; internal kapsül, inferior longitudinal fasikul ve inferior fronto-okspital fasikulda FA artışı saptandığı belirtilmiş olup, gözlenen FA artışının nöroadaptif mekanizmalar yoluyla gelişmiş olabileceği ileri sürülmüştür (98,99).

En az 6 aydır remisyonda olan alkol bağımlılarında yapılan bir DTG çalışmasında, sağlıklı kontrollerle hasta grubu arasında FA değerleri açısından fark

saptanmazken hem AD ve hem RD değerleri hasta grupta anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (100). Bizim çalışmamızdan farklı olarak uçucu madde kullanıcılarıyla yapılan ve madde kullanım süresinin önceki çalışmaya (97) göre daha uzun olduğu başka bir çalışmada FA değerleri hasta grupta daha düşük saptanmıştır (101). Ancak bu çalışmada hastaların %78 kadarının komorbid olarak doğal kannabinoid kullanmış olmasının düşük FA değerlerinin nedeni olabileceği düşünülmüştür. Yine adolesanlarda yapılan başka bir çalışmada da kannabis kullananlarda bilateral posterior internal kapsül/talamik yolaklar, sol orta temporal girus ve sağ süperior temporal girus alanlarında, kullanmayanlara göre daha düşük FA değerleri elde edilmiştir (102). Çalışmalarda birbirinden farklı sonuçlara ulaşılmış olması metodolojik farklılıklar nedeniyle meydana gelmiş olabilir. FA ve AD değerlerinin daha düşük saptandığı çalışmaların bazılarında sigara kullanımının eşlenmediği, ek madde kullanımının ve komorbid Eksen I hastalıkların dışlanmadığı görülmektedir. Ayrıca alkol bağımlılarıyla yapılan çalışmaların bir kısmında yaş ortalamasının çalışmamıza göre yüksek olduğu göze çarpmaktadır.

Çalışmamızda ve bizimle benzer bulgulara ulaşan diğer çalışmalarda saptanan yüksek AD değerleri farklı nedenlere bağlı olarak gelişmiş olabilir. İlk olarak, madde etkisiyle meydana gelmiş olan aksonal hasara karşı beyin kompanzatuvar onarım süreçlerini başlatmış olduğu düşünülebilir. İnsanlarda ve hayvanlarda beyin hasarının akut evresinde FA ve AD değerlerinde azalma görüldüğünü ancak kronik evrede kompanzatuvar mekanizmaların devreye girmesiyle bu değerlerin artabildiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (103,104). İkinci olarak, çalışmamızdaki hasta grubu, genç erişkinlerden oluşuyor olması nedeniyle, örneklem yaşı daha büyük olan gruplardan çok ergenlerle benzer özellik gösteriyor olabilir. Ergenlerde riskli davranışların frontal lobda özellikle korona radiata süperior ve korpus kallosumun dirsek bölgesindeki FA artışlarıyla bağlantılı olduğu öne sürülmüştür. Madde kullanımı gibi riskli davranışları olan gençlerde artmış FA düzeylerinin saptanabileceği bildirilmektedir (105). Üçüncü olarak, beyaz cevherde çaprazlaşan lifler nedeniyle hasar gören bölgelerde RD değerlerindeki değişikliğin “gerçek olmayan” AD değişikliklerine neden olabileceği bildirilmiştir (106).

Çalışmamızda kontrol grubuna göre anlamlı fark bulduğumuz beyaz cevher yolaklarından inferior fronto-okspital fasikül (IFOF) ve inferior longitudinal fasikül

(ILF) anatomik olarak yanyana seyreden asosiasyon lifleridir. IFOF oksipital lob ile orbitofrontal korteks (OFK) arasındaki major bağlantı yoludur ve bu devrenin insan beynine özgü olduğu kabul edilmektedir (107). Orbitofrontal korteksin karar verme süreçlerinde etkin olduğu ve dürtüsellikle ilişkili olduğu bilinmektedir. OFK hasarında kişilerin, zarar görmelerine rağmen riskli davranışlara devam ettikleri, doğru karar alamadıkları bildirilmiştir (108,109). ILF ise ipsilateral temporal ve oksipital loblar arasında bağlantıyı sağlar. Sosyal biliş, yüz ve nesne temsilleri oluşturma gibi yüksek kognitif işlevlerle bağlantılı olduğu düşünülmektedir (110). Korpus kallozum, her iki beyin hemisferini bağlayan esas beyaz cevher yolağıdır. Madde kullanıcılarında yapılan çalışmalarda etkilenmiş olarak bulunan beyin bölgeleri zaman zaman farklılık gösterse de korpus kallozum değişiklikleri birçok çalışmada ortak olarak gösterilmiştir (100,102,111,112). Anterior Talamik Radyasyo da internal kapsülün bir parçası olup anterior talamik nükleus ile anterior singulat korteks arasında bağlantıyı sağlar (113). Anterior singulat korteksin inhibitör süreçlerin düzenlenmesinde rol aldığı bildirilmiştir (114). Alkol-madde kullanıcılarında yapılan DTG çalışmalarında bu dört yolakta da çalışmamızla uyumlu ya da farklı değişiklikler saptanmıştır (99,100,115,113).

Çalışmamız bildiğimiz kadarıyla sentetik kannabinoid kullanım bozukluğu olanlarda yapılan ilk DTG çalışması olma özelliğini taşımaktadır. Önceki madde kullanım çalışmalarının bir kısmında çalışmamızdan farklı olarak yaş, cinsiyet, eğitim seviyesi, el dominansı, sigara kullanımı gibi faktörlerin tamamı birarada eşlenmemiştir. Karıştırıcı faktör olabilecek bu parametrelerin eşlenmiş olması çalışmanın gücünü arttırmakta ve bulguların yorumlanmasını kolaylaştırmaktadır.

Çalışmamızda sigara etkisini ortadan kaldırabilmek amacıyla hasta ve kontrol grubu sigara paket yılı açısından da eşleştirilmiştir çünkü sigara ile beyaz cevher ilişkisinin değerlendirildiği DTG çalışmalarının bir kısmında sigara içenlerde içmeyenlere göre FA değerlerinde artış saptandığı bildirilmiştir (116,117,118). Yine kronik tütün kullanıcılarında yapılan başka bir çalışmada süperior longitudinal fasikula bağlı bilateral fronto-parietal traktuslarda tütün kullanmayanlara göre FA değeri daha yüksek saptanmıştır (119). Buna karşın korpus kallosum anteriorunda, bilateral internal kapsülde, nükleus akumbensten frontal kortekse gelen beyaz cevher yolaklarında düşük FA değerleri saptandığını bildiren çalışmalar da mevcuttur



(120,121). Madde bağımlılığı çalışmalarının birçoğunda, en sık kullanılan madde ön plana alınmakta ve çoklu madde bağımlılığı göz ardı edilmektedir. Çalışmamızda bu durumlar göz önünde bulundurulmuş ve çoklu madde bağımlılığı ile Eksen 1 psikiyatrik hastalığı olan SK kullanıcıları da çalışmaya alınmamıştır.

Çalışmamızın sonuçları değerlendirilirken, kısıtlılıklarını da göz önünde bulundurmak gerekmektedir. Sentetik kannabinoidlerin çok sayıda türevi olması nedeniyle vücut sıvılarında tespit edilebilen kısmı sınırlıdır. Her geçen gün yeni çeşitlerin ortaya çıkıyor olmasının analizleri zorlaştıran faktörlerden biri olduğu bilinmektedir. Sıvı kromatografisi-tandem kütle spektrometresi (LC-MS / MS) ve gaz kromatografisi-kütle spektrometrisi (GC / MS) yoluyla serumda ve idrarda sentetik kannabinoidler tespit edilebilmektedir ancak bu yöntemler henüz rutin uygulamaya girecek kadar yaygınlaşmamıştır (58,59). Tarama testi olarak kullanılabilen testlerle JWH-018, JWH-073, AM-2201 gibi kullanımı sık olan sentetik kannabinoid türevleri tespit edilebilmektedir (122). Ancak tarama testlerinin de henüz ülkemizde yaygın olarak kullanılmıyor olması nedeniyle, çalışmamızdaki veriler hastaların kendi beyanatlarına göre yapılmıştır. Sentetik kannabinoid türevlerinin birbirinden çok farklı etkileri olabileceği bilindiğinden, hastaların hangi türevi kullanmış olduklarının bilinemesi, kullanım süresi ve sıklığının hastaların ifadesine göre kaydedilmiş olması çalışmamızın en önemli kısıtlılıklardan biridir. Çalışmaya katılan olguların tamamı haftanın her günü SK kullanmaktaydı; ancak hasta grubunun geçmişteki madde kullanımlarının heterojen olması da sonuçları etkilemiş olabilir. Hasta ve kontrol grubunun tamamen erkeklerden oluşması, cinsiyetler arası mevcut olan yapısal farklılıkların çalışma sonuçlarını etkilememesi için tercih edildi. Ancak kadınların sentetik kannabinod kullanımına dair herhangi bir verimiz bulunmadığından sonuçların tüm sentetik kannabinoid kullanıcılarına genellenmesi mümkün değildir. Çalışmanın kesitsel olması sebebiyle neden-sonuç ilişkisi kurulamıyor olması ve örneklemin küçük bir gruptan oluşuyor olması, çalışmanın diğer sınırlılıkları olarak sayılabilir.

Özet olarak bu çalışmada sentetik kannabinoid kullanım bozukluğu olan olgular ile sağlıklı kontrol grubu arasında FA ve RD değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. AD değerleri ise sol inferior fronto-okspital fasikül, sol anterior talamik radyasyon, korpus kallosum, sağ Inferior fronto-okspital

fasikul, sağ inferior longitudinal fasikul bölgelerinde hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Genel olarak AD değeri yüksekliğinin beyaz cevher maturasyonunda artış anlamına geldiği düşünülse de, beynin hasar gören bölgelerinde adaptif mekanizmaların harekete geçtiği anlamına da gelebildiği bildirilmektedir. Önceki madde kullanım çalışmalarında yaş ortalamasının yüksek olduğu örneklem gruplarında AD değerlerinin düşük saptanması, yaşla birlikte kompanzatuvar mekanizmaların azalıyor olabileceğini düşündürmektedir. Bizim örneklem grubumuzun da genç erişkinlerden oluşuyor olması bu bulgularla uyumlu bulunmuştur. Ayrıca birçok çalışmada hasta-kontrol grupları arasında FA değerlerinde farklılık saptanmazken bizim çalışmamızda olduğu gibi AD ya da RD değerlerinde değışiklikler olduğunun gösterilmiş olması, bu parametrelerin de incelenmesi gerektiğini düşündürmektedir. Maddelerin beyaz cevher üzerinde yarattıkları değışikliklerin geniş örneklemlilerle çalışmalarıyla incelenmesine ihtiyaç vardır.

## 6. ÖZET

SENTETİK KANNABİNOİD KULLANIM BOZUKLUĞU OLAN OLGULARIN DİFFÜZYON TENSÖR GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMİ İLE BEYAZ CEVHER BÜTÜNLÜĞÜ AÇISINDAN SAĞLIKLI KONTROLLERLE KARŞILAŞTIRILMASI

Sentetik kannabinoid kullanımı tüm dünyada giderek artmaktadır. Doğal kannabionidler ve diğer maddelerin beyinde yol açtığı değişiklikler birçok çalışmada gösterilmiş olup sentetik kanabonidlerle ilgili böyle bir çalışma mevcut değildir. Çalışmamız, bir halk sağlığı sorunu haline gelmiş olan sentetik kannabinod kullanım bozukluğunun beyaz cevher bütünlüğüne olan etkisini difüzyon tensör görüntüleme yöntemiyle (DTG) araştırmak amacıyla planlanmıştır.

Çalışmaya İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi AMATEM polikliniğine başvuran ve sentetik kannabinoid kullanım bozukluğu olduğu saptanan olgular (n =21) ile yaş, cinsiyet, eğitim seviyesi, el dominansı ve sigara kullanımı bakımından eşleştirilmiş sağlıklı kontroller (n=18) alındı. Tüm olgulardan, çalışmaya katılmaya gönüllü olduklarını belirten bilgilendirilmiş onam alındı. Katılımcılara sosyodemografik veri formu ve DTG uygulandı. DTG sonrası elde edilen görüntülerin analizleri Tract-Based Spatial Statistics (TBSS) ile yapıldı.

Analizler sonucunda iki grupta fraksiyonel anizotropi ve radyal difüzivite değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Aksiyel difüzivite (AD) değerlerinin ise iki kümede toplandığı görülmüştür. Küme 1: Sol anterior talamik radyasyon, sol inferior fronto-okspital fasikul (frontal kısmı), korpus kallosum (splenium-gövde-dirsek kısımları) bölgelerini, küme 2: Sağ inferior longitudinal fasikul, sağ inferior fronto-okspital fasikul (okspital kısmı) ve korpus kallosum (splenium bölgesi) bölgelerini içermektedir. Bu bölgelerde AD değerleri hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek saptanmıştır.

Yüksek saptanan AD değerlerinin beyin kompanzuar mekanizmalarıyla ilişkili olabileceği düşünülmüş olup genç hastalarla yapılan başka çalışmalarda da benzer bulguların saptandığı görülmüştür. Sentetik kannabinoidlerle ilgili bu ilk beyin görüntüleme çalışmasında elde edilen sonuçlar sonraki çalışmalara öncü olabilir.

Maddelerin beyaz cevher üzerinde yarattıkları değişikliklerin geniş örneklemlerle çalışmaları incelenmesine ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Sentetik kannabinoid, beyaz cevher bütünlüğü, difüzyon tensör görüntüleme, aksiyel difüzivite, fraksiyonel anizotropi

## 7. SUMMARY

### COMPARISON THE WHITE MATTER INTEGRITY BETWEEN SYNTHETIC CANNABINOID USE DISORDERS CASES AND HEALTHY CONTROLS BY DIFFUSION TENSOR IMAGING

Use of synthetic cannabinoids is gradually increasing in all over the world. The changes of the brain's white matter that are caused by natural cannabinoids and other substances are shown in many studies, however there isn't any such an available study about synthetic cannabinoids. Our study is planned to research the effect of the synthetic cannabinoids use disorders on the white matter integrity by the method of the diffusion tensor imaging (DTI).

The cases who applied to İzmir Katip Celebi University Atatürk Training and Research Hospital polyclinic to quit the substance abuse and detected synthetic cannabinoids use disorders (n=21), and healthy controls who are matched in terms of age, sex, educational level, hand dominance and smoking (n=18) are taken to the study. Two groups are compared in terms of white matter integrity by diffusion tensor imaging. The informed consents were taken from all the cases, indicating in written that they joined the study voluntarily. Sociodemographic data form and DTI are applied to participants. The analyses of the images obtained after DTI made by Tract-Based Spatial Statistics (TBSS).

As a result of analyses, no statistically significant difference is determined between fractional anisotropy and radial diffusivity values of two groups. Whereas, it was seen that axial diffusivity (AD) values are concentrated in two clusters. Cluster 1: 4162 voxels. It consists of left anterior thalamic radiation, left inferior fronto-occipital fasciculus (frontal section), corpus callosum (splenium-body-genu). Cluster 2: 1751 voxels. It consists of right inferior longitudinal fasciculus, right inferior fronto-occipital fasciculus (occipital section) and corpus callosum (splenium). AD values that inspected separating into clusters, determined statistically significantly high in patients with respect to control group.

Highly determined AD values are considered to be related with brain's compensator mechanisms and in other studies that had made on young patients, similar findings are determined. The results obtained from this brain imaging study that is the first one related to synthetic cannabinoids, may be leading the next studies. The

changes in white matter that are made by substances should be inspected with extensively sampled studies.

**Key Words:** Synthetic cannabinoids, white matter integrity, diffusion tensor imaging, axial diffusivity, fractional anisotropy.

## 8. KAYNAKÇA

1. United Nation Office on Drugs and Crime. UNODC, World Drug Report 2011. ; 2011.
2. Ashton CH. Pharmacology and effects of cannabis: a brief review. The British Journal of Psychiatry : the journal of mental science. 2001; 178: p. 101-106.
3. AC H, F B, TI B, G C, P C, WA D, et al. International union of pharmacology. XXVII. Classification of cannabinoid receptors. Pharmacological Reviews. 2002; 54(2): p. 161-202.
4. Huffman J, Dai D, Martin B, Compton D. Design, synthesis and pharmacology of cannabimimetic indoles. Bioorg Med Chem Lett. 1994; 4: p. 563-566.
5. Advisory Council on the Misuse of Drugs. Advisory Council on the Misuse of Drugs (ACMD) report on the major cannabinoid agonist : Consideration of the major cannabinoid agonists. ; 2009.
6. Davidson C. New psychoactive substances. Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry. 2012; 39: p. 219-220.
7. Auwärter V, Dresen S, Weinmann W, Mueller M, Puetz M, Ferreiros N. 'Spice' and other herbal blends: Harmless incense or cannabinoid designer drugs? Journal of Mass Spectrometry. 2009; 44(5): p. 832-837.
8. The European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. EMCDDA–Europol 2011 Annual Report on the implementation of Council Decision 2005/387/JHA. ; 2012.
9. United Nations Office on Drugs and Crime. Synthetic cannabinoids in herbal products. ; 2011.
10. The American Association of Poison Control Centers. AAPCC Issues Statement on the Synthetic Drug Abuse Prevention Act. ; 2012.
11. The European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. Perspectives on drugs: Synthetic cannabinoids in Europe. ; 2015.
12. H Cheng PSBPMBJVDFBOWHaSN. Resting state functional magnetic resonance imaging reveals distinct brain activity in heavy cannabis users – a multi-voxel pattern analysis. Journal of Psychopharmacology. 2014; 24(11): p. 1030-1040.
13. Elofson J, Gongvatana W, Carey KB. Alcohol Use and Cerebral White Matter Compromise in Adolescence. Addictive Behaviors. 2013; 38(7): p. 2295–2305.
14. Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P, Kaplan HI. Kaplan&Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry: Güneş Kitapevi Ltd.Şti Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
15. Evren C, Bozkurt M. Sentetik Kannabinoider : Son Yılların Krizi. Düşünen Adam The Journal of Psychiatry and Neurological Sciences. 2013 March; 26(1).
16. Öztürk O, Uluşahin A. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları Ankara; 2015.
17. Uzbay T. Madde bağımlılığının tarihçesi, tanımı, genel bilgiler ve bağımlılık yapan maddeler. Türk Eczacıları Birliği Meslek İçi Sürekli Eğitim Dergisi. 2009 December; 21-22.

18. Abel EL. Marijuana - The First Twelve Thousand Years; 1980.
19. Tellioglu T, Tellioglu Z. Tıbbi Esrar Psikiyatrik Bozuklukların Tedavisinde Kullanılabilir mi? Klinik Psikofarmakoloji Bülteni. 2012.
20. Amerikan Psikiyatri Birliği. Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı (DSM-5). 5th ed. Ankara: Hekimler Yayın Birliği; 2013.
21. Dünya Sağlık Örgütü. ICD-10 Ruhsal ve Davranışsal Bozukluklar Sınıflandırması Cenevre: Dünya Sağlık Örgütü; 1992.
22. Harris CR, Brown A. Synthetic cannabinoid intoxication: a case series and review. *The Journal of emergency medicine*. 2013; 44(2): p. 360-366.
23. Vardakou I, Pistos C, Spiliopoulou C. Spice drugs as a new trend: mode of action, identification and legislation. *Toxicology letters*. 2010; 197(3): p. 157-162.
24. Uchiyama N, Kikura-Hanajiri R, Kawahara N, Haishima Y, Goda Y. Identification of a cannabinoid analog as a new type of designer drug in a herbal product. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. 2009; 57(4): p. 439-441.
25. Dresen S, Ferreir, P, Westphal F, Zimmermann R, Auw. Monitoring of herbal mixtures potentially containing synthetic cannabinoids as psychoactive compounds. *Journal of Mass Spectrometry*. 2010; 45(10): p. 1186-1194.
26. Johnston LD, O'Malley PM, Bachman JG, Schulenberg JE. American teens more cautious about using synthetic drugs. *Ann Arbor, MI: University of Michigan News Service*. Retrieved July. 2013; 23: p. 2014.
27. Winstock AR, Barratt MJ. Synthetic cannabis: a comparison of patterns of use and effect profile with natural cannabis in a large global sample. *Drug and alcohol dependence*. 2013; 131(1): p. 106-111.
28. United Nation Office on Drugs and Crime. UNODC, World Drug Report. ; 2014.
29. Barratt MJ, Cakic V, Lenton S. Patterns of synthetic cannabinoid use in Australia. *Drug and alcohol review*. 2013; 32(2): p. 141-146.
30. Vandrey R, Dunn KE, Fry JA, Girling ER. A survey study to characterize use of Spice products (synthetic cannabinoids). *Drug and alcohol dependence*. 2012; 120(1): p. 238-241.
31. Pertwee R. The pharmacology of cannabinoid receptors and their ligands: an overview. *International journal of obesity*. 2006; 30: p. S13--S18.
32. Hajos N, Freund TF. Distinct cannabinoid sensitive receptors regulate hippocampal excitation and inhibition. *Chemistry and physics of lipids*. 2002; 121(1): p. 73-82.
33. Ashton JC, Wright JL, McPartland JM, Tyndall JD. Cannabinoid CB1 and CB2 receptor ligand specificity and the development of CB2-selective agonists. *Current medicinal chemistry*. 2008; 15(14): p. 1428-1443.



34. Wintermeyer A, Möller I, Thevis M, J, Beike J, Rothschild MA, et al. In vitro phase I metabolism of the synthetic cannabimimetic JWH-018. *Analytical and bioanalytical chemistry*. 2010; 398(5): p. 2141-2153.
35. Onaivi ES, Ishiguro H, Gong JP, Patel S, Meozzi PA, Myers L, et al. Brain neuronal CB2 cannabinoid receptors in drug abuse and depression: from mice to human subjects. *PLoS One*. 2008; 3(2): p. e1640.
36. Fern, Romero J, Velasco G, Tol, Ramos JA, Guzm. Cannabinoid CB 2 receptor: a new target for controlling neural cell survival? *Trends in pharmacological sciences*. 2007; 28(1): p. 39-45.
37. Pertwee RG. Pharmacology of cannabinoid receptor ligands. *Current medicinal chemistry*. 1999; 6: p. 635-664.
38. Qamri Z, Preet A, Nasser MW, Bass CE, Leone G, Barsky SH, et al. Synthetic cannabinoid receptor agonists inhibit tumor growth and metastasis of breast cancer. *Molecular cancer therapeutics*. 2009; 8(11): p. 3117-3129.
39. Seely KA, Lapoint J, Moran JH, Fattore L. Spice drugs are more than harmless herbal blends: a review of the pharmacology and toxicology of synthetic cannabinoids. *Progress in Neuro-psychopharmacology and biological psychiatry*. 2012; 39(2): p. 234-243.
40. Chimalakonda KC, Seely KA, Bratton SM, Brents LK, Moran CL, Endres GW, et al. Cytochrome P450-mediated oxidative metabolism of abused synthetic cannabinoids found in K2/Spice: identification of novel cannabinoid receptor ligands. *Drug Metabolism and Disposition*. 2012; 40(11): p. 2174-2184.
41. Spaderna M, Addy PH, D'Souza DC. Spicing things up: synthetic cannabinoids. *Psychopharmacology*. 2013; 228(4): p. 525-540.
42. Uchiyama N, Kikura-Hanajiri R, Ogata J, Goda Y. Chemical analysis of synthetic cannabinoids as designer drugs in herbal products. *Forensic Science International*. 2010; 198(1): p. 31-38.
43. Rosenbaum CD, Carreiro SP, Babu KM. Here today, gone tomorrow... and back again? A review of herbal marijuana alternatives (K2, Spice), synthetic cathinones (bath salts), kratom, *Salvia divinorum*, methoxetamine, and piperazines. *Journal of Medical Toxicology*. 2012; 8(1): p. 15-32.
44. Brents LK, Zimmerman SM, Saffell AR, Prather PL, Fantegrossi WE. Differential drug--drug interactions of the synthetic cannabinoids JWH-018 and JWH-073: implications for drug abuse liability and pain therapy. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2013; 346(3): p. 350-361.
45. Castellanos D, Thornton G. Synthetic cannabinoid use: recognition and management. *Journal of Psychiatric Practice*
46. Fattore L, Fratta W. Beyond THC: the new generation of cannabinoid designer drugs. *Frontiers in behavioral neuroscience*. 2011; 5.

47. Hoyte CO, Jacob J, Monte AA, Al-Jumaan M, Bronstein AC, Heard KJ. A characterization of synthetic cannabinoid exposures reported to the National Poison Data System in 2010. *Annals of emergency medicine*. 2012; 60(4): p. 435-438.
48. Wells DL, Ott CA. The “new” marijuana. *Annals of Pharmacotherapy*. 2011; 45(3): p. 414-417.
49. Musshoff F, Madea B, Kernbach-Wighton G, Bicker W, Kneisel S, Hutter M, et al. Driving under the influence of synthetic cannabinoids (“Spice”): a case series. *International journal of legal medicine*. 2014; 128(1): p. 59-64.
50. Ibrahim S, Al-Saffar F, Wannenburg T. A unique case of cardiac arrest following K2 abuse. *Case reports in cardiology*. 2014; 2014.
51. Shanks KG, Winston D, Heidingsfelder J, Behonick G. Case reports of synthetic cannabinoid XLR-11 associated fatalities. *Forensic science international*. 2015.
52. Simmons JR, Skinner CG, Williams J, Kang CS, Schwartz MD, Wills BK. Intoxication from smoking “spice”. *Annals of emergency medicine*. 2011; 57(2): p. 187-188.
53. Hermanns-Clausen M, Kneisel S, Szabo B, Auw. Acute toxicity due to the confirmed consumption of synthetic cannabinoids: clinical and laboratory findings. *Addiction*. 2013; 108(3): p. 534-544.
54. Centers for Disease Control and Prevention. Acute kidney injury associated with synthetic cannabinoid use--multiple states, 2012. *Morbidity and mortality weekly report*. ; 2013.
55. Akirav I. The role of cannabinoids in modulating emotional and non-emotional memory processes in the hippocampus. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*. 2011; 5.
56. JK B. *Front Psychiatry*. Pathways from cannabis to psychosis: a review of the evidence. 2013.
57. Zimmermann US, Winkelmann PR, Pilhatsch M, Nees JA, Spanagel R, Schulz K, et al. Withdrawal phenomena and dependence syndrome after the consumption of “spice gold”. *Dtsch Arztebl Int*. 2009; 106(27): p. 464-7.
58. Gottardo R, Chiarini A, Dal Pr, Seri C, Rimondo C, Serpelloni G, et al. Direct screening of herbal blends for new synthetic cannabinoids by MALDI-TOF MS. *Journal of Mass Spectrometry*. 2012; 47(1): p. 141-146.
59. Moran CL, Le VH, Chimalakonda KC, Smedley AL, Lackey FD, Owen SN, et al. Quantitative measurement of JWH-018 and JWH-073 metabolites excreted in human urine. *Analytical chemistry*. 2011; 83(11): p. 4228-4236.
60. Coulter C, Garnier M, Moore C. Synthetic cannabinoids in oral fluid. *Journal of analytical toxicology*. 2011; 35(7): p. 424-430.
61. Kneisel S, Auw, Kempf J. Analysis of 30 synthetic cannabinoids in oral fluid using liquid chromatography-electrospray ionization tandem mass spectrometry. *Drug testing and analysis*. 2013; 5(8): p. 657-669.

62. ElSohly MA, Gul W, Wanas AS, Radwan MM. Synthetic cannabinoids: analysis and metabolites. *Life sciences*. 2014; 97(1): p. 78-90.
63. McLachlan G. Taking the spice out of legal smoking mixtures. *The Lancet*. 2009; 374(9690): p. 600.
64. Drug Enforcement Administration. Schedules of Controlled Substances: Temporary Placement of Five Synthetic Cannabinoids Into Schedule I , U.S. Department of Justice; 2011.
65. Drug Enforcement Administration. Microgram Bulletin. , U.S. Department of Justice; 2012 Oct.
66. Akgül A, Aşıcıoğlu F. Uyuşturucu Maddelerde Yeni Trendler ve Erken Uyarı Sistemi. In Örgütlü Suçlar ve Yeni Trendler: Uluslararası Terörizm ve Sınırşan Suçlar Sempozyumu; 2011 Örgütlü Suçlar ve Yeni Trendler. ; 2011. 29-56; Ankara: Polis Akademisi Yayınları.
67. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. EMCDDA 2009 Thematic paper — Understanding the ‘Spice’ phenomenon. ; 2009.
68. Cohen J, Morrison S, Greenberg J, Saidinejad M. Clinical presentation of intoxication due to synthetic cannabinoids. *Pediatrics*. 2012; 129(4): p. e1064--e1067.
69. P. L, T. E. Synthetic Cannabinoids. *Emergency Physicians Monthly*. .
70. Melville NA. *Medscape Medical News*. [Online].; 2013. Available from: <http://www.medscape.com/viewarticle/817745>.
71. Nacca N, Vatti D, Sullivan R, Sud P, Su M, Marraffa J. The synthetic cannabinoid withdrawal syndrome. *Journal of addiction medicine*. 2013; 7(4): p. 296-298.
72. Riederer SJ. MR Imaging: Its Development and the Recent Nobel Prize 1. *Radiology*. 2004; 231(3): p. 628-631.
73. HEREK D, KARABULUT N. Manyetik Rezonans Görüntüleme. *TTD Toraks Cerrahisi Bülteni*. 2010 Eylül: p. 214-222.
74. Geva T. Magnetic resonance imaging: historical perspective. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2006; 8(4): p. 573-580.
75. Tesla Memorial Society of New York. Tesla Memorial Society of New York. [Online].
76. American Physical Society. July, 1977: MRI Uses Fundamental Physics for Clinical Diagnosis. *American Physical Society News*. 2006 July; 15(7).
77. Ai T, Morelli JN, Hu X, Hao D, Goerner FL, Ager B, et al. A historical overview of magnetic resonance imaging, focusing on technological innovations. *Investigative radiology*. 2012; 47(12): p. 725-741.
78. Basser PJ, Jones DK. Diffusion-tensor MRI: theory, experimental design and data analysis--a technical review. *NMR in Biomedicine*. 2002; 15(7-8): p. 456-467.
79. Taylor D, Bushell M. The spatial mapping of translational diffusion coefficients by the NMR imaging technique. *Physics in medicine and biology*. 1985; 30(4): p. 345.

80. Basser PJ, Mattiello J, LeBihan D. Estimation of the effective self-diffusion tensor from the NMR spin echo. *Journal of Magnetic Resonance, Series B*. 1994; 103(3): p. 247-254.
81. Pierpaoli C, Jezzard P, Basser PJ, Barnett A, Di Chiro G. Diffusion tensor MR imaging of the human brain. *Radiology*. 1996; 201(3): p. 637-648.
82. O'Donnell LJ, Westin CF. An introduction to diffusion tensor image analysis. *Neurosurgery clinics of North America*. 2011; 22(2): p. 185-196.
83. Chanraud S, Reynaud M, Wessa M, Penttil, Kostogianni N, Cachia A, et al. Diffusion tensor tractography in mesencephalic bundles: relation to mental flexibility in detoxified alcohol-dependent subjects. *Neuropsychopharmacology*. 2009; 34(5): p. 1223-1232.
84. Sorensen AG, Wu O, Copen WA, Davis TL, Gonzalez RG, Koroshetz WJ, et al. Human Acute Cerebral Ischemia: Detection of Changes in Water Diffusion Anisotropy by Using MR Imaging 1. *Radiology*. 1999; 212(3): p. 785-792.
85. Oğuz KK. Difüzyon Tensör Görüntüleme: Temel Prensipler ve Klinik Uygulamalar. In *Türk Manyetik Rezonans Derneği 17. Yıllık Toplantısı*; 2012.
86. Hasan KM, Alexander AL, Narayana PA. Does fractional anisotropy have better noise immunity characteristics than relative anisotropy in diffusion tensor MRI? An analytical approach. *Magnetic Resonance in Medicine*. 2004; 51(2): p. 413-417.
87. Kubicki M, Westin CF, Maier SE, Mamata H, Frumin M, Ersner-Hershfield H, et al. Diffusion tensor imaging and its application to neuropsychiatric disorders. *Harvard review of psychiatry*. 2002; 10(6): p. 324-336.
88. Mukherjee P, Miller JH, Shimony JS, Philip JV, Nehra D, Snyder AZ, et al. Diffusion-tensor MR imaging of gray and white matter development during normal human brain maturation. *American Journal of Neuroradiology*. 2002; 23(9): p. 1445-1456.
89. Arfanakis K, Haughton VM, Carew JD, Rogers BP, Dempsey RJ, Meyerand ME. Diffusion tensor MR imaging in diffuse axonal injury. *American Journal of Neuroradiology*. 2002; 23(5): p. 794-802.
90. Concha L, Beaulieu C, Gross DW. Bilateral limbic diffusion abnormalities in unilateral temporal lobe epilepsy. *Annals of neurology*. 2005; 57(2): p. 188-196.
91. Prayer D, Barkovich AJ, Kirschner DA, Prayer LM, Roberts TP, Kucharczyk J, et al. Visualization of nonstructural changes in early white matter development on diffusion-weighted MR images: evidence supporting premyelination anisotropy. *American journal of neuroradiology*. 2001; 22(8): p. 1572-1576.
92. Harsan LA, Poulet P, Guignard B, Steibel J, Parizel N, Loureiro de Sousa P, et al. Brain dysmyelination and recovery assessment by noninvasive in vivo diffusion tensor magnetic resonance imaging. *Journal of neuroscience research*. 2006; 83(3): p. 392-402.

93. Smith SM, Jenkinson M, Johansen-Berg H, Rueckert D, Nichols TE, Mackay CE, et al. Tract-based spatial statistics: voxelwise analysis of multi-subject diffusion data. *Neuroimage*. 2006; 31(4): p. 1487-1505.
94. Smith SM, Jenkinson M, Woolrich MW, Beckmann CF, Behrens TE, Johansen-Berg H, et al. Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *Neuroimage*. 2004; 23: p. S208--S219.
95. Cardenas VA, Greenstein D, Fouche JP, Ferrett H, Cuzen N, Stein DJ, et al. Not lesser but Greater fractional anisotropy in adolescents with alcohol use disorders. *NeuroImage: Clinical*. 2013; 2: p. 804-809.
96. De Bellis MD, Van Voorhees E, Hooper SR, Gibler N, Nelson L, Hege SG, et al. Diffusion tensor measures of the corpus callosum in adolescents with adolescent onset alcohol use disorders. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 2008; 32(3): p. 395-404.
97. Yuncu Z, Zorlu N, Saatcioglu H, Basay B, Basay O, Zorlu PK, et al. Abnormal white matter integrity and impairment of cognitive abilities in adolescent inhalant abusers. *Neurotoxicology and teratology*. 2015; 47: p. 89-95.
98. Bava S, Frank LR, McQueeney T, Schweinsburg BC, Schweinsburg AD, Tapert SF. Altered white matter microstructure in adolescent substance users. *Psychiatry Research: Neuroimaging*. 2009; 173(3): p. 228-237.
99. Jacobus J, McQueeney T, Bava S, Schweinsburg B, Frank L, Yang Tea, et al. White matter integrity in adolescents with histories of marijuana use and binge drinking. *Neurotoxicology and teratology*. 2009; 31(6): p. 349-355.
100. Zorlu N, Uzman TK, Gelal F, Kalayci CC, Polat S, Saricicek A, et al. Abnormal white matter integrity in long-term abstinent alcohol dependent patients. *Psychiatry Research: Neuroimaging*. 2014; 224(1): p. 42-48.
101. Yucel M, Zalesky A, Takagi M, Bora E, Fornito A, Ditchfield M, et al. White-matter abnormalities in long-term inhalant abusing adolescents. *J Psychiatry Neurosci*. 2010; 35: p. 409-412.
102. Ashtari M, Cervellione K, Cottone J, Ardekani BA, Kumra S. Diffusion abnormalities in adolescents and young adults with a history of heavy cannabis use. *Journal of psychiatric research*. 2009; 43(3): p. 189-204.
103. Thomas B, Eyssen M, Peeters R, Molenaers G, Van Hecke P, De Cock P, et al. Quantitative diffusion tensor imaging in cerebral palsy due to periventricular white matter injury. *Brain*. 2005; 128(11): p. 2562-2577.
104. Budde MD, Janes L, Gold E, Turtzo LC, Frank JA. The contribution of gliosis to diffusion tensor anisotropy and tractography following traumatic brain injury: validation in the rat using Fourier analysis of stained tissue sections. *Brain*. 2011; 134(8): p. 2248-2260.

105. Berns GS, Moore S, Capra CM. Adolescent engagement in dangerous behaviors is associated with increased white matter maturity of frontal cortex. *PloS one*. 2009; 4(8): p. e6773.
106. Wheeler-Kingshott CA, Cercignani M. About “axial” and “radial” diffusivities. *Magnetic Resonance in Medicine*. 2009; 61(5): p. 1255-1260.
107. Catani M AMHMPLMMMR. Symmetries in human brain language pathways predict verbal recall. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2007; 104: p. 17163–17168.
108. Winstanley CA, Eagle DM, Robbins TW. Behavioral models of impulsivity in relation to ADHD: translation between clinical and preclinical studies. *Clinical psychology review*. 2006; 26(4): p. 379-395.
109. Hornak J, O'Doherty JE, Bramham J, Rolls ET, Morris RG, Bullock P, et al. Reward-related reversal learning after surgical excisions in orbito-frontal or dorsolateral prefrontal cortex in humans. *Cognitive Neuroscience, Journal of*. 2004; 16(3): p. 463-478.
110. Hill SY, Terwilliger R, McDermott M. White matter microstructure, alcohol exposure, and familial risk for alcohol dependence. *Psychiatry Research: Neuroimaging*. 2013; 212(1): p. 43-53.
111. Zalesky A, Solowij N, Y, Lubman DI, Takagi M, Harding IH, et al. Effect of long-term cannabis use on axonal fibre connectivity. *Brain*. 2012; 135(7): p. 2245-2255.
112. Gruber SA, Dahlgren MK, Sagar KA, G, Lukas SE. Worth the wait: effects of age of onset of marijuana use on white matter and impulsivity. *Psychopharmacology*. 2014; 231(8): p. 1455-1465.
113. Mamah D, Conturo TE, Harms MP, Akbudak E, Wang L, McMichael AR, et al. Anterior thalamic radiation integrity in schizophrenia: a diffusion-tensor imaging study. *Psychiatry Research: Neuroimaging*. 2010; 183(2): p. 144-150.
114. Yazıcı K, Yazıcı AE. Neuroanatomical and Neurochemical Basis of Impulsivity. *Psikiyatride Guncel Yaklasimler - Current Approaches in Psychiatry*. 2010; 2(2): p. 254-280.
115. Seigneurie A, Gu, Limosin F. Cognitive vulnerability to alcohol dependence: related neuroanatomic endophenotypes. *L'Encephale*. 2013; 39(5): p. 320-325.
116. Hudkins M, O'Neill J, Tobias MC, Bartzokis G, London ED. Cigarette smoking and white matter microstructure. *Psychopharmacology*. 2012; 221(2): p. 285-295.
117. Jacobsen LK, Picciotto MR, Heath CJ, Frost SJ, Tsou KA, Dwan RA, et al. Prenatal and adolescent exposure to tobacco smoke modulates the development of white matter microstructure. *The Journal of Neuroscience*. 2007; 27(49): p. 13491-13498.
118. Paul RH, Grieve SM, Niaura R, David SP, Laidlaw DH, Cohen R, et al. Chronic cigarette smoking and the microstructural integrity of white matter in healthy adults: a diffusion tensor imaging study. *Nicotine & tobacco research*. 2008; 10(1): p. 137-147.

119. Liao Y, Tang J, Deng Q, Deng Y, Luo T, Wang X, et al. Bilateral fronto-parietal integrity in young chronic cigarette smokers: a diffusion tensor imaging study. *PloS one*. 2011; 6(11): p. e26460.
120. Lin F, Wu G, Zhu L, Lei H. Heavy smokers show abnormal microstructural integrity in the anterior corpus callosum: a diffusion tensor imaging study with tract-based spatial statistics. *Drug and alcohol dependence*. 2013; 129(1): p. 82-87.
121. Savjani RR, Velasquez KM, Thompson-Lake DGY, Baldwin PR, Eagleman DM, De La Garza II R, et al. Characterizing white matter changes in cigarette smokers via diffusion tensor imaging. *Drug and alcohol dependence*. 2014; 145: p. 134-142.
122. Bozkurt M UGECKV. Sentetik kannabinoid kullanımı nedeniyle polikliniğe başvuran hastaların klinik özellikleri ve laboratuvar sonuçları. *Düşünen Adam The Journal of Psychiatry and Neurological Sciences*. 2014; 27: p. 328-334.
123. Hudson S, Ramsey J, King L, Timbers S, Maynard S, Dargan PI, et al. Use of high-resolution accurate mass spectrometry to detect reported and previously unreported cannabinomimetics in “herbal high” products. *Journal of analytical toxicology*. 2010; 34(5): p. 252-260.
124. Sedefov R, Gallegos A, King L, Lopez D, Auw, Hughes B, et al. Understanding the ‘Spice’ phenomenon. Thematic papers, European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. 2009.
125. Yeh PH, Simpson K, Durazzo TC, Gazdzinski S, Meyerhoff DJ. Tract-Based Spatial Statistics (TBSS) of diffusion tensor imaging data in alcohol dependence: abnormalities of the motivational neurocircuitry. *Psychiatry Research: Neuroimaging*. 2009; 173(1): p. 22-30.
126. Zorlu N, Gelal F, Kuserli A, Cenk E, Durmaz E, Saricicek A, et al. Abnormal white matter integrity and decision-making deficits in alcohol dependence. *Psychiatry Research: Neuroimaging*. 2013; 214(3): p. 382-388.
127. Qiu D, Tan LH, Zhou K, Khong PL. Diffusion tensor imaging of normal white matter maturation from late childhood to young adulthood: voxel-wise evaluation of mean diffusivity, fractional anisotropy, radial and axial diffusivities, and correlation with reading development. *Neuroimage*. 2008; 41(2): p. 223-232.
128. Moeller FG, Steinberg JL, Lane SD, Buzby M, Swann AC, Hasan KM, et al. Diffusion tensor imaging in MDMA users and controls: association with decision making. *The American journal of drug and alcohol abuse*. 2007; 33(6): p. 777-789.
129. Lane SD, Steinberg JL, Ma L, Hasan KM, Kramer LA, Zuniga EA, et al. Diffusion tensor imaging and decision making in cocaine dependence. *PLoS One*. 2010; 5(7): p. e11591.
130. Liu J, Lewohl JM, Dodd PR, Randall PK, Harris RA, Mayfield RD. Gene expression profiling of individual cases reveals consistent transcriptional changes in alcoholic human brain. *Journal of neurochemistry*. 2004; 90(5): p. 1050-1058.

131. Lebel C, Walker L, Leemans A, Phillips L, Beaulieu C. Microstructural maturation of the human brain from childhood to adulthood. *Neuroimage*. 2008; 40(3): p. 1044-1055.
132. Benes FM. Myelination of cortical-hippocampal relays during late adolescence. *Schizophrenia bulletin*. 1989; 15(4): p. 585.
133. Zammit C, Muscat R, Di Giovanni G, Pierucci M, Valentino M. Vulnerability of white matter to ischemia varies during development. 2011.
134. DTI Processing - Voxel-based versus tract-based diffusion imaging. [Online].; 2012. Available from: <http://www.diffusion-imaging.com/2012/10/voxel-based-versus-track-based.html>.
135. Fantegrossi WE, Moran JH, Radomska-Pandya A, Prathera PL. Distinct pharmacology and metabolism of K2 synthetic cannabinoids compared to  $\Delta^9$ -THC: Mechanism underlying greater toxicity? *Life Sciences*. 2014 Feb; 97(1): p. 45-54.



## 9. EKLER

### Ek 1: Etik Kurul Onayı

**İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU  
KARAR FORMU**

<b>ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI</b>	Sentetik Kannabinoid Kullanım Bozukluğu Olan Olgularda Diffüzyon Tensör Görüntüleme Yöntemi ile Beyaz Cevher Bütünlüğü Açısından Sağlıkli Kontrollerle Karşılaştırılması
<b>VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU</b>	-

<b>YILLIK BİLDİRİM</b>	<input type="checkbox"/>
<b>SONUÇ RAPORU</b>	<input type="checkbox"/>
<b>GÜVENLİLİK BİLDİRİMİ FRI</b>	<input type="checkbox"/>
<b>DİĞER:</b>	<input type="checkbox"/>

<b>KARAR BİLGİLERİ</b>	<b>Karar No:</b> 203	<b>Tarih:</b> 24.12.2014
Izmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atanlık Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri Kliniği Hekimlerinden Uzm. Dr. Nabi ZORLU sorumluğunda yürütülmesi planlanan ve yukarıda bilgileri verilen "Sentetik Kannabinoid Kullanım Bozukluğu Olan Olgularda Diffüzyon Tensör Görüntüleme Yöntemi ile Beyaz Cevher Bütünlüğü Açısından Sağlıkli Kontrollerle Karşılaştırılması" adlı araştırma başvuru dosyası ile ilgili belgeler çalışmanın gerekeceği, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup, çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıda katılan etik kurul üyelerinin <b>oy birliği</b> ile karar verilmiştir.		
<b>*Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.</b>		

**KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU**

<b>ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI</b>	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
<b>BASKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:</b>	

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Prof. Dr. Bumin N.DÜNDAR /Başkan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	İKÇÜTF	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. H. Sabiha TÜRE / Başkan Yrd.	Nöroloji	İKÇÜTF	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Barış KARADAŞ / Raportör	Tıbbi Farmakoloji	İKÇÜTF	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Mehmet ÖZEREN	Kadın Hastalıkları ve Doğum	Tepecik EAH	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Katılmadı
Doç. Dr. Abdi SAĞCAN	Kardiyoloji	Kent Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. M. İsa KARA	Ağız-Diş ve Çene Cerrahi	İKÇÜDHF	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Sibel AYIK (ÖKTEM)	Göğüs Hastalıkları	İKÇÜTF	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Uzm. Dr. Mehmet DEMİREL	Deontoloji	İKÇÜTF	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Ünlü Kürşat ERCAN	Biyomedikal Mühendisliği	İKÇÜMMF	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Melih Kaan SÖZMEN	Halk Sağlığı	İKÇÜTF	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Katılmadı
Yrd. Doç. Dr. Nebahat KAYAER	Hukuk	İKÇÜİBF	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Katılmadı
Ömür AKYILDIZ	Sivil	İKÇÜAEAH	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Katılmadı

\* Toplantıda Bulunma

2

## Ek 2: Sosyodemografik Veri Formu

Ad-Soyad:

Yaş:

Eğitim yılı:

Medeni Durum :

Meslek / İş durumu :

Sigara: içiyor içmiyor ( paket yıl)

**Sentetik Kannabinoid için;**

Haftada kaç sarma :

Haftada kaç kez

En son ne zaman içmiş (gün)

Başlama yaşı

Haftalık kullanım ne zaman başlamış :

Kullanım süresi (ay)

Haftalık alkol kullanım sıklığı:

Diğer madde kullanımları :

İlaç Kullanımı :

Eksen 1 Hastalık :

Eksen 3 Hastalık :

Kafa travması/ Bilinç kaybı öyküsü :

### Ek 3: Bilgilendirilmiş Onam Formu

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU (FORM 15)

**Araştırmanın Adı:** Sentetik Kannabinoid Kullanım Bozukluğu Olan Olguların Diffüzyon Tensör Görüntüleme Yöntemi ile Beyaz Cevher Bütünlüğü Açısından Sağlıkli Kontrollerle Karşılaştırılması

**Tarih:** 18/12/14

#### LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ!...

Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme sonrasında özgür iradenizle vermeniz gerekmektedir.

#### ÇALIŞMANIN AMACI NEDİR?

Sentetik kannabinoid kullanımının beynin beyaz cevherinde ne gibi değişikliklere yol açtığı ve beyaz cevher bütünlüğüne olan etkisinin görüntülenebilmesi amaçlanmaktadır.

#### KATILMA KOŞULLARI NEDİR?

Bu çalışmaya dâhil edilebilmeniz için en az bir yıldır ve en az haftada 1 kere sentetik kannabinoid (Jamaika-bonzai) kullanıyor olmanız, MR'a girmenize engel olacak bir rahatsızlığınızın olmaması, sağ elinizi kullanıyor olmanız ve daha önceden tanımlanmış bir beyin hastalığınızın olmaması gerekir.

#### NASIL BİR UYGULAMA YAPILACAKTIR?

*(Araştırmada gönüllüye uygulanacak tedaviler/(varsa invaziv girişimler belirtilerek) yöntemler hastanın anlayabileceği şekilde anlatılmalıdır.)*

Gönüllülere beyin MR çekilecektir. Yaklaşık 10-15 dakika süren radyasyon riski olmayan bir işlemdir. Diğer madde kullanımlarını dışlamak için idrar testi yapılacaktır. Herhangi bir ilaç ya da başka işlem uygulanmayacaktır.

## **SORUMLULUKLARIM NEDİR?**

Araştırma ile ilgili olarak MR çekilirken hareket etmemek sizin sorumluluğunuzdadır. *(örn. uygulama süresi boyunca hiçbir ilaç kullanmama ancak zorunlu olarak ilaç almak durumunda kalındığında mutlaka sorumlu araştırmacıyı bilgilendirme, uygulanan araştırma şemasına özen gösterme, araştırmacının önerilerine uyma vb.)*. Bu koşullara uymadığınız durumlarda araştırmacı sizi uygulama dışı bırakabilme yetkisine sahiptir.

## **KATILIMCI SAYISI NEDİR?**

Araştırmada yer alacak gönüllülerin sayısı 40 'tır.

## **KATILIMIM NE KADAR SÜRECEKTİR?**

**Bu araştırmada yer almanız için öngörülen süre MR çekim süresi kadardır (15-20 dakika).**

## **ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI YARAR NEDİR?**

Bu araştırmada sizin için beklenen yararlar sentetik kannabinoid (Jamaika-bonzai gibi maddeleri) kullanmanın beyinde yarattığı değişikliklerin gösterilebilmesidir.

## **ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI RİSKLER NEDİR?**

Çalışmaya bağlı istenmeyen hiçbir yan etki yoktur. Ancak çalışmaya katılan gönüllülerin klostrofobisinin (kapalı alanda bulunma korkusu) olması durumunda kalp hızının artması, terleme ve benzeri durumlar ortaya çıkabilir. Böyle bir durumda çekim sonlandırılacaktır. Ayrıca hastanın 120 kg'ın üzerinde olması durumunda hasta MR çekimine alınmayacaktır. Olası bir soruna karşı gerekli tedbirler tarafımızdan karşılanacaktır.

## **GEBELİK**

Çalışmaya sadece erkek hastalar alınacaktır.

## **ARAŞTIRMA SÜRECİNDE BİRLİKTE KULLANILMASININ SAKINCALI OLDUĞU BİLİNEREN İLAÇLAR/BESİNLER NELERDİR?**

Beyin görüntüleme açısından sakınca oluşturabilecek olan psikotrop (psikiyatri ve nöroloji ilaçlarının bir kısmı) kullanıyor olma dışlama kriterleri arasında olduğundan çalışma sırasında alınacak diğer ilaçlar sakıncalı değildir. Çalışmayı etikeyecek sakıncalı besinler bulunmamaktadır.

## **HANGİ KOŞULLARDA ARAŞTIRMA DIŞI BIRAKILABİLİRİM?**

*Uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, çalışma programını aksatmanız, gebe kalmanız veya bir yan etkiye maruz kalmanız vb. nedenlerle doktorunuz sizin izniniz olmadan sizi çalışmadan çıkarabilir.*

## **DiĞER TEDAVİLER NELERDİR?**

Çalışma süresinde herhangi bir tedavi uygulanmayacaktır.

## **HERHANGİ BİR ZARARLANMA DURUMUNDA YÜKÜMLÜLÜK/SORUMLULUK KİMDEDİR VE NE YAPILACAKTIR?**

Bu çalışmaya katıldığım için zarar göreceğim olursam, gerekli olan tıbbi bakımın sorumlu araştırmacı / doktor tarafından yerine getirileceği, çalışma ilacı ya da uygulanan işleme bağlı olarak gelişebilecek her tür hasara (sakatlanma ve ölüm dâhil) karşı güvencede olduğum, masraflarımın araştırmacılar karşılanacağı bana bildirildi.

## **ARAŞTIRMA SÜRESİNCE ÇIKABİLECEK SORUNLAR İÇİN KİMİ ARAMALIYIM?**

Uygulama süresi boyunca araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için ya da araştırma dışı bir ilaç almak durumunda kaldığınızda aşağıdaki doktor ile irtibat kurabilirsiniz.

Uzm.Dr. .Nabi Zorlu

- 1.Telefon:. 0232 244 44 44 – 1581
2. Telefon : 0232 244 44 44 – 2620

As. Dr. Çiğdem Çolak Kalaycı

1. Telefon : 0232 244 44 44 - 2620
2. Telefon : 0232 244 44 44 - 2541

### **ÇALIŞMA KAPSAMINDAKİ GİDERLER KARŞILANACAK MIDIR?**

Yapılacak her tür tetkik, fizik muayene ve diğer araştırma masrafları size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşa ödetilmeyecektir.

### **ÇALIŞMAYI DESTEKLEYEN KURUM VAR MIDIR ?**

Çalışmayı destekleyen kurum İzmir Katip Çelebi Üniversitesi'dir.

### **ÇALIŞMAYA KATILMAM NEDENİYLE HERHANGİ BİR ÖDEME YAPILACAK MIDIR?**

Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır.

### **ARAŞTIRMAYA KATILMAYI KABUL ETMEMEM VEYA ARAŞTIRMADAN AYRILMAM DURUMUNDA NE YAPMAM GEREKİR?**

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; reddetme veya vazgeçme durumunda bile sonraki bakımınız garanti altına alınacaktır. Araştırmacı, uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, çalışma programını aksatmanız veya tedavinin etkinliğini artırmak vb. nedenlerle isteğiniz dışında ancak bilginiz dahilinde sizi araştırmadan çıkarabilir. Bu durumda da sonraki bakımınız garanti altına alınacaktır.



Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir.

### **KATILMAMA İLİŞKİN BİLGİLER KONUSUNDA GİZLİLİK SAĞLANABİLECEK MİDİR?**

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayımlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz (*tedavinin gizli olması durumunda, gönüllüye kendine ait tıbbi bilgilere ancak verilerin analizinden sonra ulaşabileceği bildirilmelidir*).

### **ÇOCUKLARA YÖNELİK BİLGİLENDİRME**

Çalışmaya 18 yaş üstü gönüllüler kabul edilecektir.

#### **Çalışmaya Katılma Onayı:**

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren 4 sayfalık metni okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyorum ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. Bu formu imzalamakla yerel yasaların bana sağladığı hakları kaybetmeyeceğimi biliyorum.

Bu formun imzalı ve tarihli bir kopyası bana verildi.

<b>GÖNÜLLÜNÜN</b>		<b>İMZASI</b>
<b>ADI ve SOYADI</b>		
<b>ADRESİ</b>		
<b>TEL. veya FAKS</b>		
<b>TARİH</b>		

<b>VELAYET VEYA VESAYET ALTINDA BULUNANLAR İÇİN VELİ VEYA VASININ</b>		<b>İMZASI</b>
<b>ADI ve SOYADI</b>		
<b>ADRESİ</b>		
<b>TEL. veya FAKS</b>		
<b>TARİH</b>		

<b>ARAŞTIRMA EKİBİNDE YER ALAN VE YETKİN BİR ARAŞTIRMACININ</b>		<b>İMZASI</b>
<b>ADI ve SOYADI</b>		
<b>TARİH</b>		

<b>GEREKTİĞİ DURUMLARDA TANIK</b>		<b>İMZASI</b>
<b>ADI ve SOYADI</b>		
<b>GÖREVİ</b>		
<b>TARİH</b>		