



T.C.
MEHMET AKİF ERSOY ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**JWH-200 UYGULANAN RATLARIN KARACİĞER, BÖBREK ve
BEYİN DOKULARINDA TOTAL ANTİOKSİDAN (TAS) ve
TOTAL OKSİDAN (TOS) PARAMETRELERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

İsmail ÇETİNKAYA

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**LABORATUVAR VE DENEY HAYVANLARI (DİSİPLİNLERARASI)
ANABİLİM DALI**

**Danışman
Yrd. Doç. Dr. Mümin POLAT**

BURDUR -2018

T.C.
MEHMET AKİF ERSOY ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**JWH-200 UYGULANAN RATLARIN KARACİĞER,
BÖBREK ve BEYİN DOKULARINDA TOTAL ANTİOKSİDAN
(TAS) ve TOTAL OKSİDAN (TOS) PARAMETRELERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

İsmail ÇETİNKAYA

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**LABORATUVAR VE DENEY HAYVANLARI (DİSİPLİNLERARASI)
ANABİLİM DALI**

Danışman

Yrd. Doç. Dr. Mümin POLAT

Bu Araştırma Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 0415-YL-17 proje numarası ile desteklenmiştir.

BURDUR -2018

TEZİN KABUL ve ONAY SAYFASI
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜ MÜDÜRLÜĞÜ'NE

İsmail ÇETİNKAYA tarafından Yrd. Doç. Dr. Mümin POLAT yönetiminde hazırlanan “JWH-200 Uygulanan Ratların Karaciğer, Böbrek ve Beyin Dokularında Total Antioksidan (TAS) ve Total Oksidan (TOS) Parametrelerinin Değerlendirilmesi” başlıklı tez çalışması jüri üyeleri olarak tarafımızdan okunmuş; kapsamı ve niteliği açısından **Laboratuvar Ve Deney Hayvanları (Disiplinlerarası) Anabilim Dalında Yüksek Lisans Tezi** olarak oy birliği / oy çokluğu ile kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi
16/02/2018

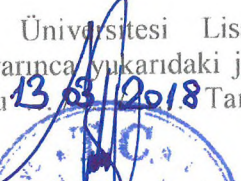

Yrd. Doç. Dr. Dilek
ULUSOY KARATOPUK
Süleyman Demirel
Üniversitesi
Başkan


Yrd. Doç. Dr. Mümin
POLAT
Mehmet Akif Ersoy
Üniversitesi
Jüri


Yrd. Doç. Dr. Murat
Abdülgani KUŞ
Mehmet Akif Ersoy
Üniversitesi
Jüri

ONAY

Bu tez, Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Lisans Üstü Eğitim-Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu **13.02.2018** Tarih ve **.11**.... sayılı kararı ile kabul edilmiştir.



Prof. Dr. M. Doga
TEMİZSOYLU
Müdür
Sağlık Bilimleri Enstitüsü



TEŞEKKÜR

Bu çalıőmanın yűrűtűlmesi sırasında desteęini esirgemeyen danıőmanım Műmin Polat'a, yoęun laboratuvar çalıőmalarımızın her aőamasında destek veren Sayın Serkan Kűksoy'a, laboratuvar çalıőmalarımıza katılan yűksek lisans arkadaőlarım, her zaman manevi desteęini esirgemeyen aileme, yapmıő olduęumuz tez çalıőmasına vermiő olduęu maddi desteęinden dolayı Mehmet Akif Ersoy Őniversitesi Bilimsel Araőtırma Projeleri Koordinatűrlűęű (BAP)'ne teőekkűrű bir borç bilirim.

İsmail ÇETİNKAYA



BEYAN

“JWH-200 Uygulanan Ratların Karaciğer, Böbrek ve Beyin Dokularında Total Antioksidan (TAS) ve Total Oksidan (TOS) Parametrelerinin Değerlendirilmesi” başlıklı tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

16/ 02 /2018

İsmail ÇETİNKAYA

ONAY

Yrd. Doç. Dr. Mümin POLAT
Danışman

İÇİNDEKİLER

TEZİN KABUL VE ONAY SAYFASI.....	i
TEŞEKKÜR	ii
BEYAN.....	iii
İÇİNDEKİLER	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
TABLolar DİZİNİ	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	viii
ÖZET.....	ix
ABSTRACT	xi
1.GİRİŞ	1
2. SENTETİK KANNABİNOİD	2
2.1.Sentetik Kannabinoid Epidemiyolojisi.....	2
2.2.Sentetik Kannabinoidlerin Merkezi Sinir Sistemi Üzerine Etkisi	4
2.3.Kalp-Damar Sistemi Üzerine Olan Etkileri.....	6
2.4.Sentetik Kannabinoidlerin Boşaltım Sistemi Üzerine Etkisi	8
2.5. Sentetik Kannabinoidlerin Sindirim Sistemi Üzerine Etkisi	8
2.6.Deney Hayvanları İle Yapılan Çalışmalar.....	9
3.GEREÇ VE YÖNTEM	10
3.1.Etik İzin	10
3.2. İstatistik Analiz:	10
4. BULGULAR	11
4.1. Deney ve Kontrol Gruplarında Beyin TAS Değerlendirmesi	12
4.2. Deney ve Kontrol Gruplarında Böbrek TAS Değerlendirmesi	13
4.3. Deney ve Kontrol Gruplarında Karaciğer TAS Değerlendirmesi	14
4.4. Deney ve Kontrol Gruplarında Beyin TOS Değerlendirmesi	15
4.5. Deney ve Kontrol Gruplarında Böbrek TOS Değerlendirmesi	16
4.6. Deney ve Kontrol Gruplarında Karaciğer TOS Değerlendirmesi	17
5. TARTIŞMA	18
6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	21
7. KAYNAKLAR	22
8.ÖZGEÇMİŞ.....	27



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 4.1. Deney ve Kontrol Gruplarında Beyin TAS Değerlendirmesi.....	12
Şekil 4.2. Deney ve Kontrol Gruplarında Böbrek TAS Değerlendirmesi.....	13
Şekil 4.3. Deney ve Kontrol Gruplarında Karaciğer TAS Değerlendirmesi.....	14
Şekil 4.4. Deney ve Kontrol Gruplarında Beyin TOS Değerlendirmesi.....	15
Şekil 4.5. Deney ve Kontrol Gruplarında Böbrek TOS Değerlendirmesi.....	16
Şekil 4.6. Deney ve Kontrol Gruplarında Karaciğer TOS Değerlendirmesi.....	17



TABLolar DİZİNİ

Tablo 4.1. Deney ve kontrol gruplarının ağırlık dağılımları	11
Tablo 4.2. Deney ve Kontrol TOS-TAS Değerlendirmesi	11



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

▲9-THC	: Delta Dokuz Tetra Hidro Kannabinol
BAP	: Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü
CB1	: Cannabinoid Reseptör Tip 1
CB2	: Cannabinoid Reseptör Tip 2
İ.P	: İntra Peritonal
SE Mean	: Standart Hatanın Ortalaması
SK	: Sentetik Kannabinoid
St Dev	: Standart Sapma
TAS	: Total Antioksidan Seviyesi
TOS	: Total Oksidan Seviyesi

T.C.
MEHMET AKİF ERSOY ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Yüksek Lisans Tezi

JWH-200 Uygulanan Ratların Karaciğer, Böbrek ve Beyin Dokularında Total Antioksidan (TAS) ve Total Oksidan (TOS) Parametrelerinin Değerlendirilmesi

İsmail Çetinkaya

Laboratuvar ve Deney Hayvanları Anabilim Dalı

Tez Danışmanı
“Yrd. Doç. Dr. Mümin POLAT”

BURDUR – 2018

ÖZET

Sentetik kannabinoidler son zamanlarda genç ve erişkinler arasında kötüye kullanılan bir madde olarak adını duyurmuştur. Ciddi toksikasyon oluşturması nedeni ile ölüm sık görülmektedir. Oluşan bu etkiler sıklıkla merkezi sinir sistemi hasarlarına neden olmaktadır. Sentetik kannabinoidlerin kullanımı sonunda en büyük zararı merkezi sinir sisteminin yanında dolaşım ve solunum sistemi görmektedir. Solunum hızında ani değişimler, kalp atım hızında yükselme ve kan damarlarında genişleme önemli belirtileridir. Bu çalışmanın amacı, sentetik uyuşturucuların doku ve organlarda meydana getirdiği öngörülen hasarlar hakkında bilgilere ulaşmak için karaciğer, böbrek ve beyin dokularında Total Antioksidan Seviyesi (TAS) ve Total Oksidan Seviyesi (TOS) parametrelerindeki değişikliklerin ortaya konulmasıdır. Çalışmamızda en az 8'er haftalık erişkin 20 adet Wistar albino cinsi erkek rat kullanıldı. Deney grubu ratlara 0,5 ml/kg Etanol, 4,5 ml/kg Dekstroz, 5 mg/kg JWH-200 karıştırılarak İ.P olarak uygulandı. Kontrol grubuna herhangi bir uygulama yapılmadı. Bu uygulamadan 8 saat sonra genel anestezi altında dekapitasyon işlemi uygulandı. Her iki grubun karaciğer, böbrek ve beyinleri alınıp hazırlanarak TAS ve TOS parametreleri çalışıldı. Her iki grubun deskriptif parametrelerinin yanı sıra gruplar arasındaki farkın önem kontrolü için iki bağımsız örneklem t testi uygulanmıştır. İstatistiksel analiz SPSS 24.0 ile yapılmıştır. Çalışmamızda deney grubu TAS seviyesi kontrol grubuna göre düşük çıkmıştır. Karaciğer TOS seviyesi ise

deney grubunda kontrol grubuna göre yüksek çıkmıştır. Bağımlılık yapıcı maddelerin çoğu üriner sistem aracılığıyla bertaraf edilmektedir. Dolayısıyla bu sistemin organlarına da zarar verebilmektedir. Bu sistemin ana organı ise böbrektir. Araştırmamızda böbrek TAS bulgusu deney grubunda kontrol grubuna göre düşük çıkmıştır. TOS bulgusunda ise deney gruplarında yüksek kontrol grubunda düşük çıkmıştır. Çalışmamızda böbrek antioksidan seviyesinin oksidan seviyesine yüksek çıkması oksidatif stresin şekillendiğini göstermektedir. Doza bağlı olarak sentetik kannabinoidlerin kullanımının farklı sistemlerde gösterdiği etki aynı zamanda üriner sistemi ve böbrekleri de etkileyebileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: TAS, TOS, Sentetik Kannabinoid, Rat

T.C.
MEHMET AKİF ERSOY UNIVERSITY
INSTITUTE OF HEALTH SCIENCE
Master of Science Thesis

**JWH-200 Applied Rats Evaluated in Liver, Kidney and Brain Tissues of Total
Antioxidant Status and Total Oxidant Status Parameters**

İsmail Çetinkaya

Laboratory and Experimental Animals Department

Supervisor

Asst. Prof. Dr. Mümin POLAT

BURDUR – 2018

ABSTRACT

Synthetic cannabinoids have recently announced their name as an abused substance among young adults. Death are common, as they cause serious toxicity. These effects often cause central nervous system damage. The end result of the use of synthetic cannabinoids is the circulatory and respiratory system beside the central nervous system. Sudden changes in respiratory rate, elevation in heart rate and expansion in blood vessels are important indications. The aim of this study is to reveal changes in Total Antioxidant Level (TAS) and Total Oxidant Level (TOS) parameters in liver, kidney and brain tissues in order to gain insight into the predicted damages caused by synthetic drugs in tissues and organs. Twenty male Wistar albino male rats were used at least 8 weeks of age in our study. Experimental group rats were administered IP with 0.5 ml / kg Ethanol, 4.5 ml / kg Dextrose, 5 mg / kg JWH-200. No control was applied to the control group. Decapitation was performed under general anesthesia 8 hours after this administration. TAS and TOS parameters were studied by taking liver, kidney and brains of both groups and preparing them. Two independent sample

t tests were used to control the significance of the difference between the groups, as well as the descriptive parameters of both groups. Statistical analysis was performed with SPSS 24.0. In our study, the experimental group was lower than the TAS level control group. Liver TOS level was higher in the experimental group than in the control group. Most of the addictive substances are eliminated through the urinary system. Therefore, it can harm the organs of this system. The main organ of this system is the kidney. In our study, renal TAS findings were lower in the experimental group than in the control group. TOS was found to be low in experimental group and high in control group. In our study, high level of oxidant level of renal antioxidant level indicates that oxidative stress is formed. It is thought that the use of synthetic cannabinoids in different systems, depending on the dose, can also affect the urinary system and the kidneys at the same time.

Key words: TAS, TOS, Synthetic Cannabinoid, Rat

1.GİRİŞ

Sentetik kannabinoidler (SK) son zamanlarda genç ve erişkinler arasında kötüye kullanılan bir madde olarak adını duyurmuştur. Ciddi toksikasyon oluşturması nedeni ile ölüm sık görülmektedir. Dünyada ne kadar üretildiği ve tüketildiği konusunda sunulan bilgiler ise net değildir. Piyasada çok kolay bulunuyor olması ve diğer kötüye kullanılan maddelere göre fiyatının ucuz olması gibi nedenlerle kullanım miktarının arttığı düşünülmektedir. Özellikle Almanya, Avusturya, Hollanda başta olmak üzere birçok ülkede yasaklanmış veya kontrol altına alınmaya çalışılmıştır. Ülkemizde sentetik kannabinoidler ile ilgili çeşitli çalışmalar yapılmış ve satışı yasaklı maddeler arasında yerini almıştır. 07.01.2011 tarihli ve 2011/1310 sayılı Bakanlar Kurulu kararı (13 Şubat 2011 tarih ve 27845 sayılı Resmi Gazete) ile yasaklı maddeler kapsamına alınmıştır.

Sentetik kannabinoidlerin uzun süreli kullanımı diğer bağımlılık yapıcı maddelerin oluşturduğu etkilerin benzerini oluşturmaktadır. Oluşan bu etkiler sıklıkla merkezi sinir sistemi hasarlarına neden olmaktadır (46). Sentetik kannabinoidlerin kullanımı sonunda en büyük zararı merkezi sinir sisteminin yanında dolaşım ve solunum sistemi görmektedir. Solunum hızında ani değişimler, kalp atım hızında yükselme ve kan damarlarında genişleme önemli belirtileridir. Bazı bağımlılarda yapılan araştırmalara göre böbrek yetmezliği ile sentetik uyuşturucu kullanımı arasında ilişki bulunduğu saptanmıştır (42).

Bu çalışmanın amacı, sentetik uyuşturucuların doku ve organlarda meydana getirdiği öngörülen hasarlar hakkında bilgilere ulaşmak için karaciğer, böbrek ve beyin dokularında Total Antioksidan Seviyesi (TAS) ve Total Oksidan Seviyesi (TOS) parametrelerindeki değişikliklerin ortaya konulmasıdır.

2. SENTETİK KANNABİNOİD

Sentetik kannabinoidler, yapısında *Cannabis sativa* ve *Cannabis indica*'nın içeriğinde bulunan Delta 9-Tetrahidrokannabinol (Δ 9-THC)'den sentezlenen farklı maddelerin farklı bitkiler üzerinde çözdürülmesi sonucunda elde edilmektedir. Bunların içindeki en meşhur maddeler JWH ismi ile isimlendirilmiştir. JWH ismini Dr. John W. Huffman'dan almaktadır. Bu maddeler diğer eski bilinenlere göre kolay üretilen ve yasal yollardan kaçabilen maddelerdir. Bu yönüyle diğer kötüye kullanılan maddelere alternatif olmuştur. 2004 yılından itibaren de piyasada oldukça kolay bulunabilir hale gelmiştir. Sentetik kannabinoid içeren maddeler Avrupa'da ve Amerika'da "Spice" yada "K2" olarak tanınmaktadır. Türkiye'de ise "Bonzai ve Jamaika" olarak bilinmektedir. Bonzai, ot karışımı, tütsü vb. olarak ortaya çıkmış, bu karışımların tamamen otlardan oluştuğu ifade edilmiştir. Ancak bu karışımların sentetik kannabinoid içermekte olduğu uzun bir süre sonra anlaşılmıştır (2). 2009-2013 yılları arasında dünyada yeni psikoaktif madde sayısı iki kat artmıştır. Ağustos 2012-Aralık 2013 tarihleri arasında bu maddelerdeki artışın sebebi yeni çıkan sentetik kannabinoidlerden kaynaklandığı düşünülmektedir (10).

2.1.Sentetik Kannabinoid Epidemiyolojisi

Günümüzde yeni nesil sentetik kannabinoid kullanımı özellikle gençlerde ve maalesef çocuklarda giderek artmaktadır (16).Sentetik uyuşturucuların insan sağlığı üzerindeki olumsuz etkileri çağımızın çok önemli bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Zehirlenme nedeniyle hastanelere başvuran olgular her geçen gün artmakta ve ölümlerle sonuçlanan olgulara da rastlanmaktadır. Acil servislere sentetik uyuşturucu kullanımına bağlı başvuranların çoğunluğu çocuk ve gençlerden oluşmaktadır (2). Amerika'da yapılan bir araştırmaya göre 2009 yılında sentetik uyuşturucu zehirlenmesinden 53 vaka başvuru yapmışken, bu sayı 2011 yılında 13 bine ulaşmıştır (16,46). Amerika'da 2010 yılında madde kullanımı nedeni ile acile başvuran vakaların dörtte üçünün 12-19 yaş arası çocukların olduğu görülmüştür (14). Özellikle internette ve bazı satış noktalarında "bitkisel tütsü ürünleri" ve "potpuri"adı altında herhangi bir yaş sınırı olmadan satılmaktadır. Bu maddelerin tehlikeli olmadığı algısı ve kolay ulaşılması gençlerin bonzai'ye başlamasını kolaylaştırdığı düşünülmektedir. İnternette alış veriş yasa dışı madde ticaretinin ve

kimyasalların satışında araç olarak kullanılabilir (15). Sentetik kannabinoidlerin madde bağımlısı insanlar tarafından kullanılma sebepleri, birçoğunun hala uyuşturucu madde kapsamına alınmamış olması, kokusuz olmaları nedeni ile fark edilemeden kullanabilmeleri ve kolay elde edilmeleridir (14). JWH-200 son dönemde tüm dünyada ve ülkemizde ölümlere neden olan Sentetik kannabinoidlerin (Bonzai, Jamaica, Spice, Spice Gold, K2 vb.) içeriğinde bulunmakla birlikte yapımında da kullanılmaktadır. Şuan piyasada satılan 130 çeşit yasa dışı sentetik kannabinoid olduğu bilinmektedir. Cannabis sativa ve Cannabis indica'nın yasal olarak kullanımı söz konusu olmadığı için bu bitkilerden elde edilen JWH-200, JWH-018 ve JWH-073 isimli maddeler yasaların getirdiği bazı zorunlulukları tolere etmişlerdir. Esrarın getirdiği yasal kısıtlama neticesinde sentetik kannabinoidler üretilmiş ve insanların kullanımına ise daha çok “yasal esrar tütsüsü” olarak sunulmuştur. Her yıl Avrupa’da Uyuşturucu Bağımlılığı İzleme Merkezi (EMCDDA) tarafından düzenli olarak yayınlanan raporda sentetik kannabinoidlerin sağlık üzerindeki olumsuz etkilerinin, ölüm de dâhil olmak üzere ciddi etkileri olabileceğini belirtmektedir (15). Aynı raporda 2015 yılında yapılan bir değerlendirme, sentetik kannabinoidlerle ilişkili olarak sağlık üzerinde görülen en yaygın olumsuz etkilerin taşikardi, aşırı ajitasyon ve halüsinasyonlar olduğunu rapor etmiştir (2,16). HU-210 ilk kez 1988 yılında İsrail’de sentezi yapılan uyuşturucudur. Esrarı meydana getiren kimyasal bileşenlere benzer bir yapı gösterir. Sentetik uyuşturuculardan JWH grubuna göre etkisinin 100-800 kat daha fazla olduğu yapılan çalışmalarla kanıtlanmıştır. Sentezlenmesi ve yapımı oldukça zordur. JWH grubunun yaptığı etkiye benzer olarak beyindeki CB1 ve CB2 reseptörlerini eşit bir şekilde etkilemektedir. Bu etkilerinin yanında HU-210 maddesinin anestezi özelliği de vardır. Birçok ilaç üreticisi firma bu maddeyi cerrahi işlemlerde kullanılmak üzere üretmiştir (7). 1200 bitkisel bileşenin analizi yapılmış ve bu bitkisel bileşimlerin %98,3’ünün sentetik uyuşturucu içerdiği ve içeriklerinin %99,4’ünün JWH-018 olduğu, %65,9’unun JWH-081 olduğu görülmüştür (13). 2010 yılında bazı Avrupa ülkelerinde yasaklanmış ve yerini benzer kimyasal özelliklere sahip olan JWH-073 almıştır. Laboratuvar koşullarında yapılan çalışmalar sonucunda düşük dozda alınması halinde de yüksek etkisi olduğu gözlenmiştir. JWH-200 ile kıyaslandığında etki süresi daha kısadır (31,42). Sentetik uyuşturucu kullanım yaşı her geçen gün

düşmektedir. Avrupa ülkeleri başta olmak üzere Amerika ve Türkiye’de de yapılan araştırmalar sonucu sentetik uyuşturuculara başlama yaşınının 14-17 yaş aralığı olduğu bildirilmiştir (7). Bu yaş aralığındaki gençlerin esrar, bonzai, jameika maddelerinden en az birini kullandığı bilinmektedir. Bu uyuşturucular Amerika’da K2 ismi ile Avrupa’da spice ismi ile satışa sunulmaktadır (17).

2.2.Sentetik Kannabinoidlerin Merkezi Sinir Sistemi Üzerine Etkisi

$\Delta 9$ -THC ve sentetik uyuşturucular temel olarak CB1 ve CB2 reseptörleri üzerine etki etseler de kimyasal ve farmakolojik etkileri bakımından birbirinden ayrılırlar. $\Delta 9$ -THC’de kullanılan madde artışı etkide fark yaratmaz. Sentetik kannabinoidler beyinde ve diğer organlarda $\Delta 9$ -THC’ün bağlandığı aynı reseptörlere bağlanırlar. Beyindeki etkilerini CB1 reseptörleri aracılığı ile yaparlar. Sentetik kannabinoidler reseptörlere yüksek afinite gösterirler. Bu nedenle dozdaki artışa bağlı olarak etkide de artış meydana gelir. Sentetik kannabinoidlerin psikoaktif etkileri $\Delta 9$ -THC’e benzemesine rağmen doğada varolan kannabinoidlere göre etkileri daha güçlüdür (39). Sentetik uyuşturucuların psikolojik etkileri, psikoaktif etkileri coşku ile tedirginlik hali, ani öfke, çabuk tahrik olma ve bilişsel becerilerde ani değişimler olarak belirtilirken (5,34,44). CP 47-497 maddesi diğer uyuşturucular gibi sentetik yollarla elde edilmiş bir kimyasaldır. Üretileme amacı analjezik (ağrı kesici) tedaviler içindir. İlk kez 1980 yılında Amerika da üretilmiştir. Yapısal olarak $\Delta 9$ -THC ile benzerdir. Sentezlenmesi HU-210’a göre daha kolaydır. $\Delta 9$ -THC’den yaklaşık olarak 28 kat daha etkilidir. Epilepsi krizine benzer belirtilerin yanında vücut sıcaklığında normalin altına düşmesi (hipotermi) gibi etkiler yaratır. Ratlarla yapılan çalışmalarda denge bozuklukları ve hareket uyumsuzluğu gibi belirtiler gözlenmiştir. Bu bileşiklerin çoğunluğu CB2 reseptörü için seçicilik gösterirler (22, 23). Piyasadaki bonzai ya da bonzai benzeri ürünlerin içeriğinde bulunan kimyasal maddelerin karışım miktarlarının değişkenlik gösterdiği bilinmektedir. Kimyasal olarak farklı yapıda olduklarından uyuşturucu madde tarama testlerinde saptanamazlar. Yoğun etki göstermeleri, kolay ulaşılabilir olmaları ve testlerde saptanamaması bu kimyasalları ideal madde yapmaktadır. Asıl önemli sorun ise bu maddelerin değişken içerikli olmalarıdır. Bu kimyasalların içerisinde sıklıkla bulunan etken maddeler JWH-018, JWH-200, JWH-073, JWH-398, JWH-250, HU-210’dır.

Bu etken maddeler yağda çözünebilen ve tipik olarak 20-26 karbon atomu içeren uçucu moleküllerdir (6). Kimyasal maddelerin karışım oranlarının farklı olması ve çok sayıda çeşidinin olması uyuşturucu bağımlısı kişilerin bu kimyasalları yanlışlıkla yüksek miktarda kullanma ihtimalini arttırmaktadır (22). Yaygın olarak kullanılan sentetik uyuşturucu JWH- 018'dir. JWH-018 sentezlenmesi kolay olmasından dolayı kötüye kullanımı oldukça fazla olan ve bağımlılar tarafından çok tercih edilen uyuşturucular arasındadır (17). HU-210 maddesi kimyasal yapı olarak JWH- 200'e çok benzerdir, ancak JWH-200'den daha güçlü etki gösterir. HU-210'un sentezlenmesi oldukça pahalı ve zordur. Sentetik uyuşturucuların toksik özellikleri günümüzde tam olarak bilinmemektedir. Bu maddelerin toksik etkileri üzerine yeni çalışmalar yapılması gerektiği sıklıkla belirtilmektedir (34). Sentetik uyuşturucularla elde edilen maddeler hint kenevirinden elde edilen doğal uyuşturucuları içermezler. Hint kenevirinden elde edilen kimyasal uyuşturucular akıl ve ruh hastalıkları riskini azaltmaktadır. Sentetik uyuşturucular ise yapısında oleamid adlı yağ asidi içerirler. Bu madde beyindeki CB1 reseptörünü aktive ederek akıl hastalığı ve ruhsal bozuklukları tetiklemektedir (9). Sentetik uyuşturucular bağımlılar tarafından pipo tütününe karıştırılarak, nargile kullanarak ya da sigara kâğıdına sarılarak içilmektedir. Demlenerek içilebildiği ve oral yoldan da kullanıldığı yapılan araştırmalar sonucunda görülmüştür (31). Damar yolu ile yada kas dokusu içine enjeksiyon yöntemiyle kullanımı henüz bilinmemektedir. Vücuttaki emilimi, dağılımı, metabolik etkileri ve vücuttan nasıl atıldığı ile ilgili fazla çalışma bulunmamaktadır. Sentetik uyuşturucular solunum yoluyla vücuda alındıktan sonra akciğerler tarafından hemen emilir ve birkaç dakika sonunda beyin ve diğer organlara yayılır. Etkisini genellikle dakikalar içinde gösterirler. Oral yoldan kullanımda ise sindirim sisteminin metabolik aktivitesine göre etkisinin görülme süresi uzayabilir. Sürekli kullanım sonucunda vücuttaki yağ dokuda birikimi meydana gelir (10). Etki süreleri değişiklik göstermekle birlikte genel olarak saatlerce sürmektedir. JWH-018'in etki süresi 1-2 saat, CP-47,497-C8'in etki süresi ise 5-6 saat olduğu gözlemlenmiştir. JWH-018'in CB-1 reseptörüne yüksek afinitesinin olduğu bildirilmektedir (22). Genellikle JWH-200'e göre yarılanma süreleri daha uzundur ve toksik etkileri daha fazladır (21). Sentetik uyuşturucuların çoğunun CB1 reseptörünün uyarılmasını devam ettirdiği ve birden fazla yan etkiye neden olduğu bilinmektedir (13,32).

Klinik çalışmaların sonucunda sentetik uyuşturucuların sürekli kullanımı esrar kullanımındaki benzer sonuçların ortaya çıktığını göstermiştir. Bu belirtiler aşırı bağımlılık, yoksunluk hissi, davranış bozuklukları ve psikiyatrik bozukluklardır. Akut uyuşturucu zehirlenmelerinde esrarın etkisinden farklı olarak daha fazla uyarıcı etkiye sahiptirler (38). Piyasada satılan uyuşturucu karışımların içinde farklı oranlarda sentetik uyuşturucu olması nedeniyle klinik etkilerini belirlemek oldukça zordur (5). Kullanıma bağlı olarak halk arasındaki adıyla havale geçirme (nöbet) vakası da yapılan araştırmalar sonucu ortaya çıkmıştır. Bu vakalardaki nöbetler tıpkı epilepsi nöbetlerine benzerdir ancak bağımlı kişide herhangi bir doku işlevinde bozukluk veya hastalık kalıntısı bırakmazlar. Hastaneye başvuru yapan ve bu tip nöbet geçiren erkeklerde sentetik uyuşturucuların kötüye kullanımını teşhis ve tedavide değerlendirilmesi gerektiği uzmanlar tarafından sık sık vurgulanmaktadır (33). Son yıllarda bu etkilere bağlı olarak intihar sayılarında ciddi artış meydana gelmiştir (46). Sürekli uyuşturucu kullanımının sonunda kişide intihar etme düşüncesi, çevresine zarar verme gibi davranışlar görülür (8,18,25,34). Bir defadan fazla sentetik uyuşturucu kullanan sağlıklı 10 erkekte yapılan araştırma sonucunda düşünce ve duyunun ciddi oranda bozulduğu görülmüştür (18). Kullanım yatkınlığı olan kişilerde düşünce ve duyu sistemini kötüleştirdiği ya da geliştirdiği bildirilmiştir (8,15). Sürekli kullanımı sonunda tolerans miktarında artış ve yoksunluk belirtilerine rastlandığı görülmüştür. Tolerans değerinin hızlı bir şekilde arttığı, yoksunluk belirtileri olarak ta huzursuzluk, sürekli terleme, uyuşturucu madde isteği, baş ağrısı, kâbusgörme, uykusuzluk gibi etkileri bildirilmiştir (5,15).

2.3.Kalp-Damar Sistemi Üzerine Olan Etkileri

Sentetik uyuşturucu kullanım yaşı her geçen gün düşmektedir. Avrupa ülkeleri başta olmak üzere Amerika ve Türkiye’de de yapılan araştırmalar sonucu sentetik uyuşturuculara başlama yaşının 14-17 yaş aralığı olduğu bildirilmiştir (7). Bu yaş aralığındaki gençlerin esrar, bonzai, jameika maddelerinden en az birini kullandığı bilinmektedir. Bu uyuşturucular Amerika’da K2 ismi ile Avrupa’da spice ismi ile satışa sunulmaktadır (17). Satışa sunulan bu uyuşturucuların genelinde bulunan etken maddeler JWH-18, JWH-073, JWH-200, CP 47,497 ve HU-210’dur. Sentetik uyuşturucuların diğer uyuşturucular gibi (esrar, eroin, kokain) bilinen bir

geçmişi olmadığı için kalp-damar sistemi üzerine verdiği zararlar tam olarak bilinmemektedir. En yaygın görülen etkiler kaburga kemiklerinin altından başlayan göğüs ağrısı, nefes darlığı, kalp atışında yükselme veya düşme, yüksek tansiyon ve kalp krizidir (47). Sentetik uyuşturucular çevresel ve merkezi sinir sistemini uyararak esrar benzeri etki gösterirler. Araştırmacılar kalp-damar sisteminde oluşabilecek tahribatı tam olarak bilmemektedir. Bunun sebebi ise bu konu hakkında çok fazla araştırma yapılmamış olmasıdır. Uzun yıllardır kullanılan esrar ve kokainin kalp-damar sistemine olan etkisi net olarak bilinmemektedir. Esrar, beyindeki sempatik ve parasempatik sinirleri uyararak kalp atışında artışına sebep olmaktadır (3). Kokain, kalbe giden damarların ani kasılmasına ve daralmasına sebep olur. Fakat sentetik uyuşturuculardan bonzai'nin yapısında bulunan hangi maddeden dolayı ani kalp krizine neden olduğu net olarak bilinmemektedir. Sentetik uyuşturucu kullanımına bağlı olarak şiddetli göğüs ağrısı şikâyetiyle hastanelere başvuran kişilere yapılan kalp anjiyosunda normal damar yapısına rastlanmıştır. Elektro kalp grafileri incelendiğinde ise sinirlerin dalga boyunda değişim ve kalp enzimlerinde (CK, CK- mb, Troponin-I, Troponin-T, Myoglobin) yükselme olduğu saptanmıştır (19,29). Sentetik uyuşturucu kullanan yetişkinlerde sıklıkla göğüs ağrısı şikâyeti görülürken gençlerde nadir olarak rastlanmaktadır. Sentetik uyuşturucular damarda sinirsel iletimi sağlayan yapılar (sodyum ve potasyum) aracılığı ile kalp kasının kasılmasında azalmaya ve ritim bozukluklarına sebep olmaktadır. Hayvanlarla yapılan deneylerde sentetik uyuşturucuların kalp atım hızında azalmaya (60/dk'dan az) ve kalp kasının düzenli bir şekilde çalışmasına engel olduğu görülmüştür. Sentetik uyuşturucu kullanımına bağlı olarak genellikle yüksek kalp atışı ve yüksek tansiyon görülmektedir. Sentetik uyuşturucuların bileşiminin farklı olmasından dolayı bağımlı kişilerin kalp grafilerinde değişiklik sonuçlar elde edilmekte ve farklı reseptörleri etkileyebilmektedirler (27). Sentetik uyuşturucu kullandığı tespit edilen kişilerin şuur ve solunum durumu izlenmelidir. Bağımlı kişi monitörize edilmeli sık sık tansiyon, nabız değerleri izlenerek kayıt altına alınmalıdır. Zehirlenme tehlikesine karşı kan parametreleri kontrol edilmelidir. Kalp-damar sisteminde meydana getirdiği zararlar hakkında daha çok araştırma ve çalışma yapılması şarttır (35).Hastanelerin acil servisine göğüs ağrısı şikâyeti ile başvuran kişilerin bonzai kullanma ihtimali daima düşünülmelidir (1). Fiziksel etkileri ise terleme, bulantı,

kusma, iştahta azalma veya artma, hipertansiyon, hipotansiyon, göğüs ağrısı, yüksek nabız, solunum depresyonu, zihin bulanıklığı, bilinç bozukluğu, reflekslerde anormallik olarak bildirilmektedir (5,8,14,34). Sentetik uyuşturucu kullanan kişilerde genellikle hafif etkiler görülmektedir. Ancak bazı bağımlılarda kalp krizine de rastlanmıştır (5,14,20).

2.4.Sentetik Kannabinoidlerin Boşaltım Sistemi Üzerine Etkisi

Ayrıca sentetik uyuşturucu zehirlenmesi belirtisi görüldüğü halde yapılan idrar testlerinde negatif sonuç görülen bağımlı kişilerde uyuşturucu maddeyi kullandığından şüphe edilmesi gerektiği bildirilmektedir. Uzun süreli sentetik uyuşturucu kullanımının böbrek yetmezliği, görme kaybı, hafıza kaybı gibi ciddi sağlık sorunlarına da yol açabileceği kanıtlanmıştır. Halüsinasyon ve hayal görme gibi etkilerinden dolayı bağımlı kişiyi hayati tehlikeye sokabilmektedir (33).

2.5. Sentetik Kannabinoidlerin Sindirim Sistemi Üzerine Etkisi

Oral yoldan kullanımda ise sindirim sisteminin metabolik aktivitesine göre etkisinin görülme süresi uzayabilir. Sürekli kullanım sonucunda vücuttaki yağ dokuda birikimi meydana gelir (10). Sentetik uyuşturucuların vücuttaki dönüşümünü karaciğer enzimleri yaparlar. Sentetik uyuşturucuların bazılarının yarılanma süreleri uzundur. JWH-018 kullanıldıktan sonra 24 saat sonra kanda,12 saat sonra da tükürükte varlığı tespit edilebilir. Bu saptamanın yapılabilmesi için kullanılan dozun 0.5-5 mg olması yeterlidir. Sentetik uyuşturucular farklı maddelerle karıştırılarak kullanılmakta olup karışımın içerisinde az miktarda bulunmaktadır. Bu sebeple sentetik uyuşturucuları tespit edebilmek için yapılan ölçümlerin hassas olmasına dikkat edilmelidir. Sentetik uyuşturucular vücutta hızlı bir şekilde yapısı bilinmeyen maddelere dönüştüğü için varlığını idrar testleri ile tespit etmek yeterli ve güvenilir değildir. Ayrıca birden çok sentetik kimyasal olduğundan ve bu uyuşturucuların farklı maddelere dönüşmesinden dolayı idrar testleri sonuçları bağımlı kişinin hangi sentetik uyuşturucuyu kullandığını göstermemektedir (40). Sentetik uyuşturucu kullanımı sonrası bazı bağımlılarda da bulantı, sıcak basması, gözlerde yanma, ağız kuruluğu gibi belirtilerde görülmüştür (5,30).

2.6.Deney Hayvanları İle Yapılan Çalışmalar

Hayvanlarla yapılan deneylerde sentetik uyuşturucuların tıpkı insanlarda olduğu gibi CB1 reseptörüne etki göstererek duygu durum değişikliğine (korku, panik, hafıza kaybına, görsel ve işitsel algı bozuklukları) neden olduğu görülmüştür (12). Bu bulgulara ek olarak hayvanda vücut sıcaklığının normalin altına düşmesi (hipotermi), duyuusal bozukluklar, hareketlerde ve organların çalışmasında yavaşlama gibi etkilerinde ortaya çıktığı görülmüştür (24). Farelerde yapılan çalışmalarda JWH-200'ün dörtlü etki gösterdiği kanıtlanmıştır. Bu etkiler acıya tepki vermeme, kasların düzensiz ya da istemsiz kasılması, hareket yetersizliği, vücut sıcaklığının normalin altına düşmesidir. Verilen uyuşturucu maddenin miktarına bağlı olarak 0.009 mg dozda acıya tepki vermeme, 1.4 mg dozda vücut sıcaklığının normalin altına düşmesi gibi etkilerin ortaya çıktığı görülmüştür (46). JWH- 200'ün farelere tekrarlanan miktarlarda verilmesi sonucunda (0.1mg-10mg) farelerde verilmesi sonrasında (0,1-10 mg/kg) farelerde derin ve sürekli uyku durumu, uzun süre hareket etmeden donup kalma gibi belirtilerin ortaya çıktığı bazı farelerin ise solunum depresyonu veya kalp krizi geçirerek öldüğü bildirilmiştir (43). Verilen sentetik uyuşturucu (JWH-200) miktarının 1.5 mg üzerinde olması halinde farelerin sosyal davranışlarında bozukluklar meydana geldiği saptanmıştır. Farelerde JWH-018 ve JWH-073 sentetik uyuşturucularının JWH-200 benzeri etkileri daha düşük dozlarda gösterdiği yapılan çalışmalarla kanıtlanmıştır. 0.03mg JWH-018 veya JWH-073 0.1mg JWH-200'e eşdeğer olduğu bildirilmiştir.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Deneysel Hayvanları Üretim ve Deneysel Araştırma Laboratuvarından alınan en az 8'er haftalık erişkin 20 adet Wistar albino cinsi erkek rat kullanıldı. Ratlar üzerinde yapılan tüm uygulamalar aynı laboratuvarında yapıldı. 12 saat karanlık, 12 saat aydınlık ortam otomatik olarak sağlandı. Herhangi bir beslenme kesintisi veya stres yaratıcı herhangi bir kısıtlama uygulanmadı. Yiyecekleri ve suları *ad libitum* olarak verildi. Araştırma süresince toplam 20 adet rat kullanıldı. Ratlar deney ve kontrol grubu olmak üzere 2'ye bölünürken ratların ağırlıkları arasındaki fark iki örnek t testi ile istatistiki olarak önemsiz ($p=0,231$) hale gelecek şekilde ayarlandı. Deney grubu ratlara 0,5 ml/kg Etanol, 4,5 ml/kg Dekstroz, 5 mg/kg JWH-200 (Cayman Chemical Company, Sigma) karıştırılarak İ.P olarak uygulandı. Kontrol grubuna herhangi bir uygulama yapılmadı. Bu uygulamadan 8 saat sonra genel anestezi altında dekapitasyon işlemi uygulandı. Her iki grubun karaciğer, böbrek ve beyinleri alınıp hazırlanarak TAS ve TOS parametreleri çalışıldı. Deney ve kontrol grubundan alınan organlardan total oksidan seviyesi (TOS) ve total antioksidan seviyesi (TAS) Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Bilimsel ve Teknoloji Uygulama ve Araştırma Merkezi'ndeki spektrofotometre (Perkin Elmer UV/Vis spectrophotometer model lambda 20) ile ölçülerek oksidatif stres indeksleri belirlendi.

3.1.Etik İzin

Çalışmanın gerçekleştirilebilmesi için gerekli Etik Kurul izni, Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Hayvan Deneyleleri Yerel Etik Kurulu'ndan 26.10.2016 tarih ve 221 numaralı karar ile alınmıştır.

3.2. İstatistiki Analiz:

Her iki grubun deskriptif parametrelerinin (ortalama ve standart sapma,) yanı sıra gruplar arasındaki farkın önem kontrolü için iki bağımsız örneklem t testi uygulanmıştır. İstatistiki analiz SPSS 24.0 ile yapılmıştır.

4. BULGULAR

Deney ve kontrol gruplarının ağırlıklarına ilişkin ölçüm değerleri aşağıdaki tabloda verilmiştir (Tablo 4.1).

Tablo 4.1.Deney ve kontrol gruplarının ağırlık dağılımları

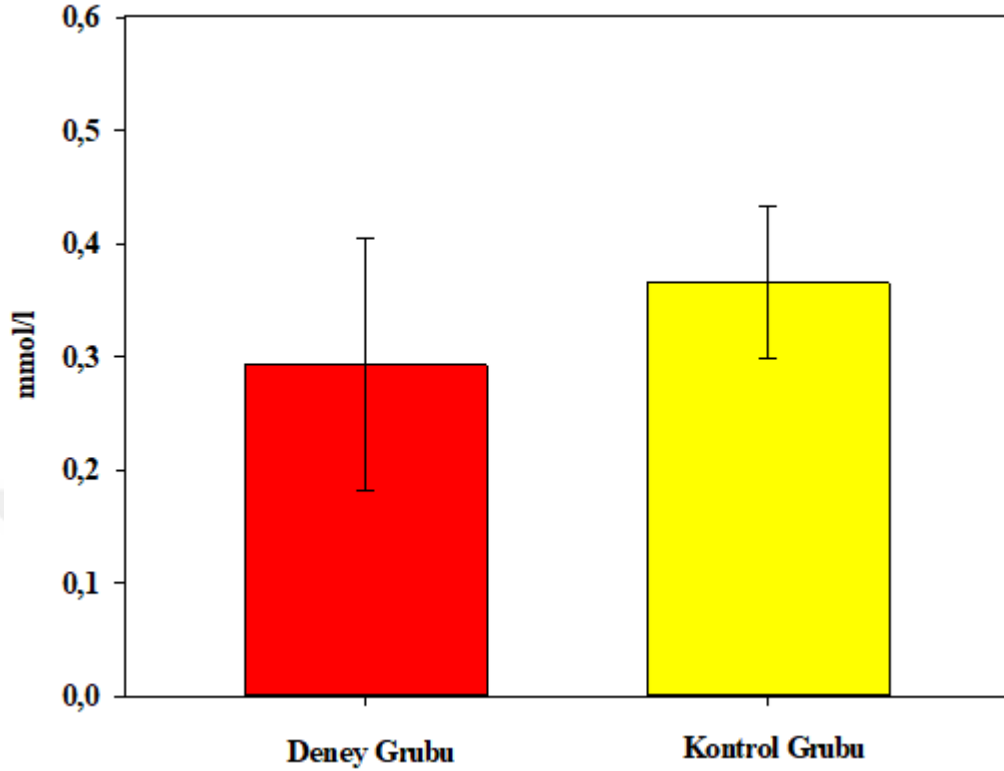
Gruplar	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Deney Grubu	10	284,00	472,00	375,00	66,24198
Kontrol grubu	10	327,00	477,00	414,10	40,13713

Deney grubunun ağırlıkları $375,25 \pm 66,04$ gr olarak ölçülmüştür. Kontrol grubunun ağırlıkları $414,20 \pm 40,06$ gr olarak ölçülmüştür. Her iki grup arasında yapılan t testi sonucunda aralarındaki fark istatistiki olarak önemsiz bulunmuştur ($p > 0,05$).

Tablo 4.2.Deney ve Kontrol TOS-TAS Değerlendirmesi

Organlar	Deney Grubu				Kontrol Grubu			
	TAS		TOS		TAS		TOS	
	Mean	St Dev	Mean	St Dev	Mean	St Dev	Mean	St Dev
Karaciğer	0,572	0,124	17,495	6,678	0,777	0,147	15,795	5,344
Böbrek	0,449	0,096	16,868	7,264	0,518	0,147	14,710	5,739
Beyin	0,293	0,112	15,586	3,991	0,365	0,067	16,424	4,552

4.1. Deney ve Kontrol Gruplarında Beyin TAS Değerlendirmesi



Şekil 4.1. Deney ve Kontrol Gruplarında Beyin TAS Değerlendirmesi

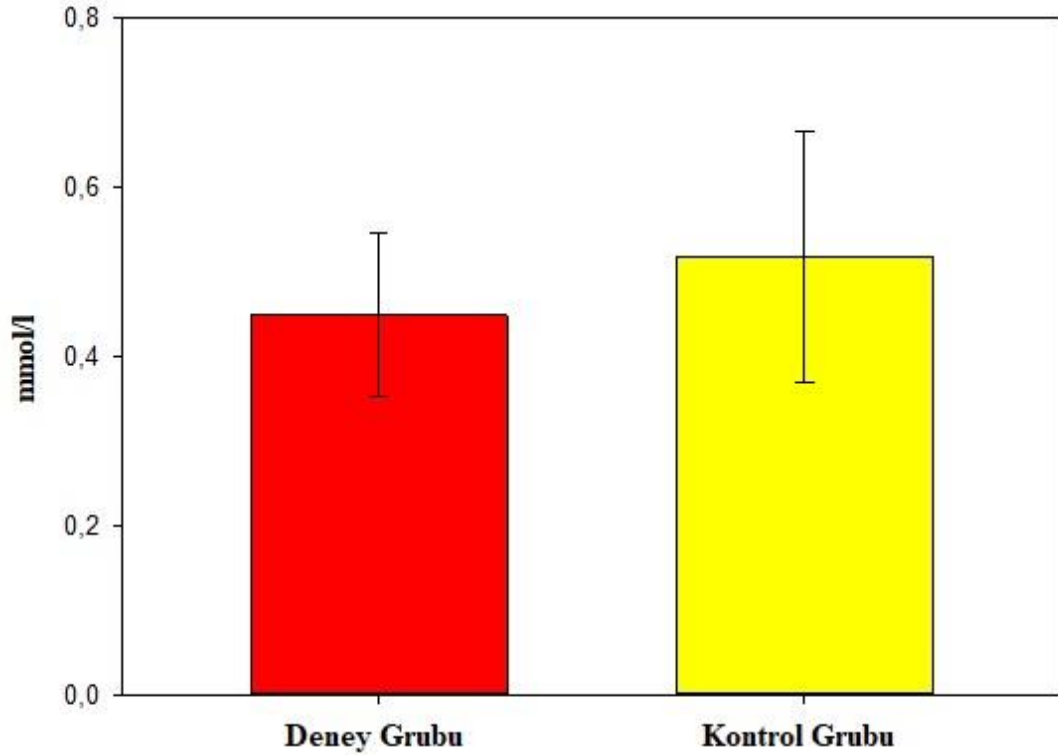
Not: Değerler $X \pm SE$ olarak verildi, ayrıca her grupta SE Mean ve St Dev verileri eklendi

Deney Grubu (Mean:0,293 SE Mean:0,354 StDev:0,112): Ratlara haftada bir olmak üzere 4 hafta süre ile JWH-200 (1 mg/kg); 0,5ml/kg Etanol ve 4,5 ml/kg %5 dextroz içerisinde hazırlanarak İ.P olarak verildi

Kontrol Grubu (Mean:0,365 SE Mean:0,021 StDev:0,067): Ratlara haftada bir olmak üzere 4 hafta süre ile deney gruplarındaki verilen sıvı miktarına eşit olacak şekilde 5 ml/kg serum fizyolojik İ.P olarak verildi

Deney gruplarının Beyin TAS düzeyleri kontrol gruplarıyla kıyaslandığında aralarındaki fark ($p=0,000$) istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$).

4.2. Deney ve Kontrol Gruplarında Böbrek TAS Değerlendirmesi



Şekil 4.2. Deney ve Kontrol Gruplarında Böbrek TAS Değerlendirmesi

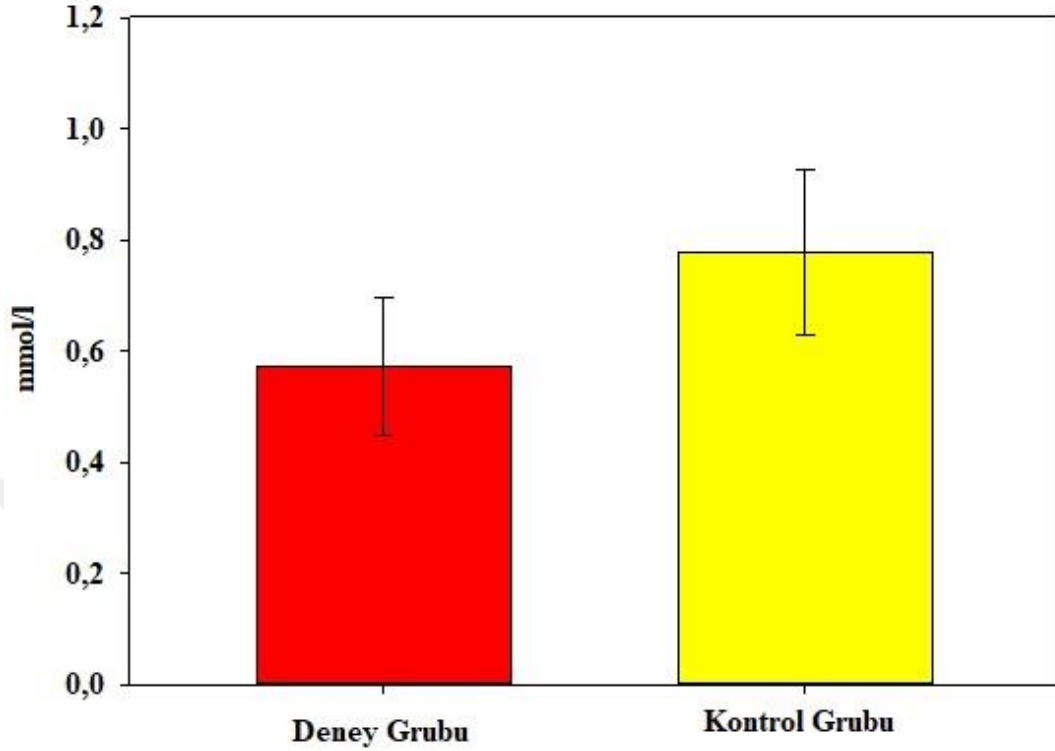
Not: Değerler $X \pm SE$ olarak verildi, ayrıca her grupta SE Mean ve St Dev verileri de eklendi

Deney Grubu (Mean:0,449 SE Mean:0,030 StDev:0,096): Ratlara haftada bir olmak üzere 4 hafta süre ile JWH-200 (1 mg/kg); 0,5ml/kg Etanol ve 4,5 ml/kg %5 dextroz içerisinde hazırlanarak İ.P olarak verildi

Kontrol Grubu (Mean:0,518 SE Mean:0,046 StDev:0,147): Ratlara haftada bir olmak üzere 4 hafta süre ile deney gruplarındaki verilen sıvı miktarına eşit olacak şekilde 5 ml/kg serum fizyolojik İ.P olarak verildi

Deney gruplarının Böbrek TAS düzeyleri kontrol gruplarıyla kıyaslandığında aralarındaki fark ($p=0,000$) istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$).

4.3. Deney ve Kontrol Gruplarında Karaciğer TAS Değerlendirmesi



Şekil 4.3. Deney ve Kontrol Gruplarında Karaciğer TAS Değerlendirmesi

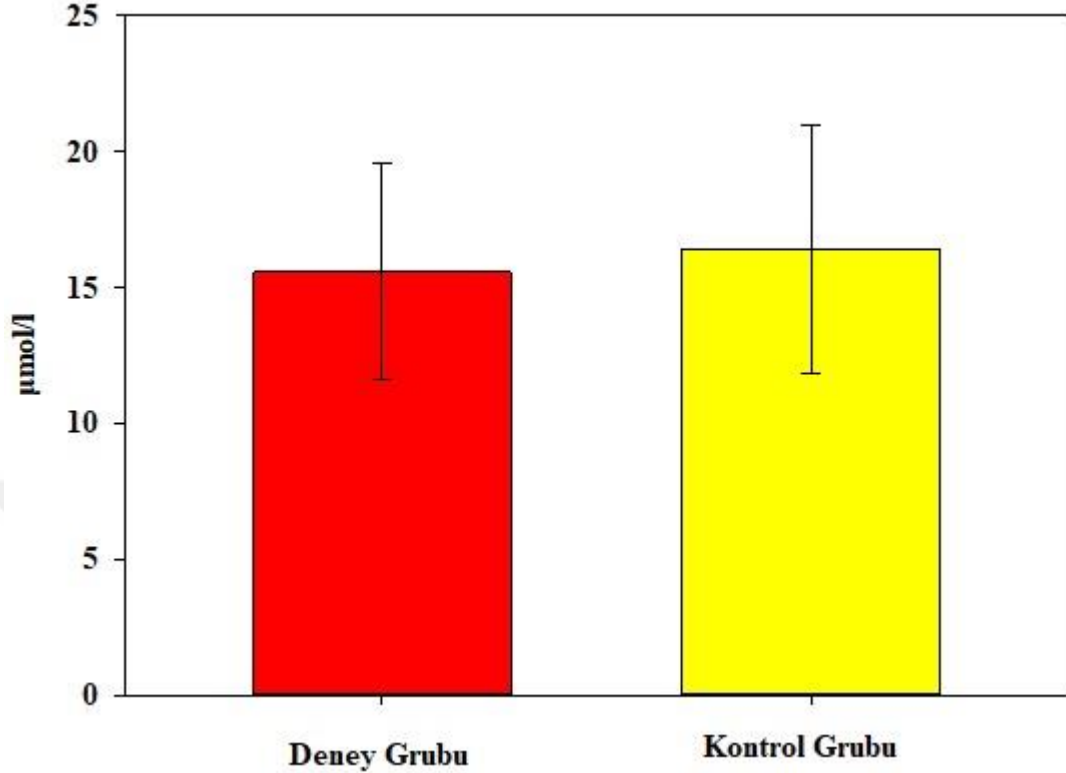
Not: Değerler $X \pm SE$ olarak verildi, ayrıca her grupta SE Mean ve St Dev verileri eklendi

Deney Grubu (Mean:0,572 SE Mean:0,039 StDev:0,124): Ratlara haftada bir olmak üzere 4 hafta süre ile JWH-200 (1 mg/kg); 0,5ml/kg Etanol ve 4,5 ml/kg %5 dextroz içerisinde hazırlanarak İ.P olarak verildi

Kontrol Grubu (Mean:0,777 SE Mean:0,046 StDev:0,147): Ratlara haftada bir olmak üzere 4 hafta süre ile deney gruplarındaki verilen sıvı miktarına eşit olacak şekilde 5 ml/kg serum fizyolojik İ.P olarak verildi

Deney gruplarının Karaciğer TAS düzeyleri kontrol gruplarıyla kıyaslandığında aralarındaki fark ($p=0,000$) istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$).

4.4. Deney ve Kontrol Gruplarında Beyin TOS Değerlendirmesi



Şekil 4.4. Deney ve Kontrol Gruplarında Beyin TOS Değerlendirmesi

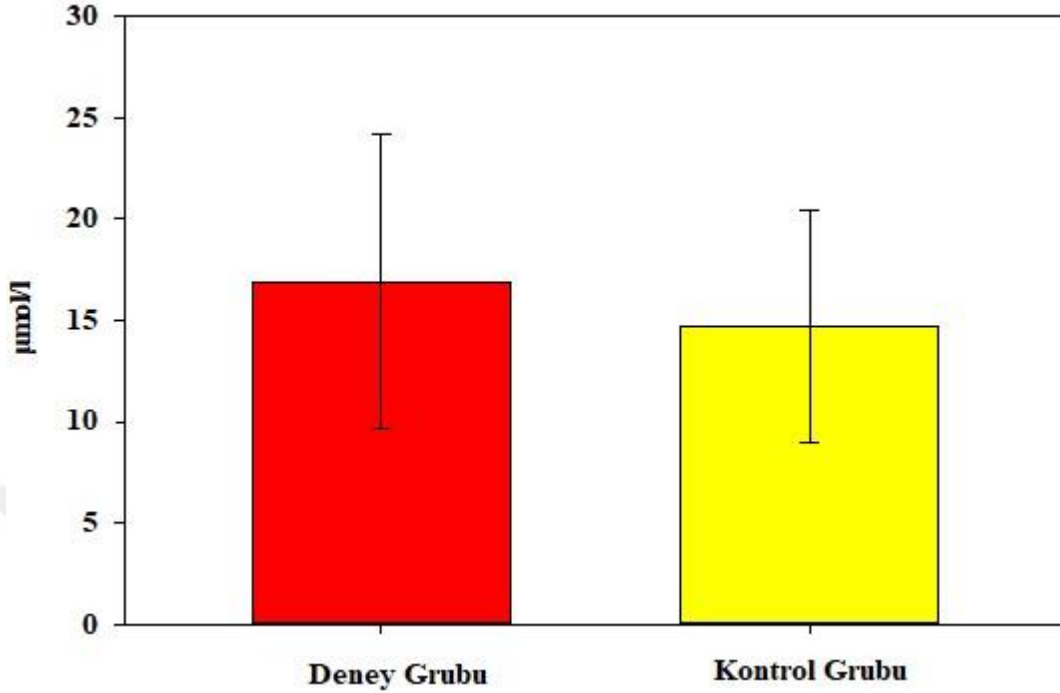
Not: Değerler $X \pm SE$ olarak verildi, ayrıca her grupta SE Mean ve St Dev verileri eklendi

Deney Grubu (Mean:15,586 SE Mean:1,262 StDev:3,991): Ratlara haftada bir olmak üzere 4 hafta süre ile JWH-200 (1 mg/kg); 0,5ml/kg Etanol ve 4,5 ml/kg %5 dextroz içerisinde hazırlanarak İ.P olarak verildi

Kontrol Grubu (Mean:16,424 SE Mean:1,439 StDev:4,552): Ratlara haftada bir olmak üzere 4 hafta süre ile deney gruplarındaki verilen sıvı miktarına eşit olacak şekilde 5 ml/kg serum fizyolojik İ.P olarak verildi

Deney gruplarının Beyin TOS düzeyleri kontrol gruplarıyla kıyaslandığında aralarındaki fark ($p=0,000$) istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$).

4.5. Deney ve Kontrol Gruplarında Böbrek TOS Değerlendirmesi



Şekil 4.5. Deney ve Kontrol Gruplarında Böbrek TOS Değerlendirmesi

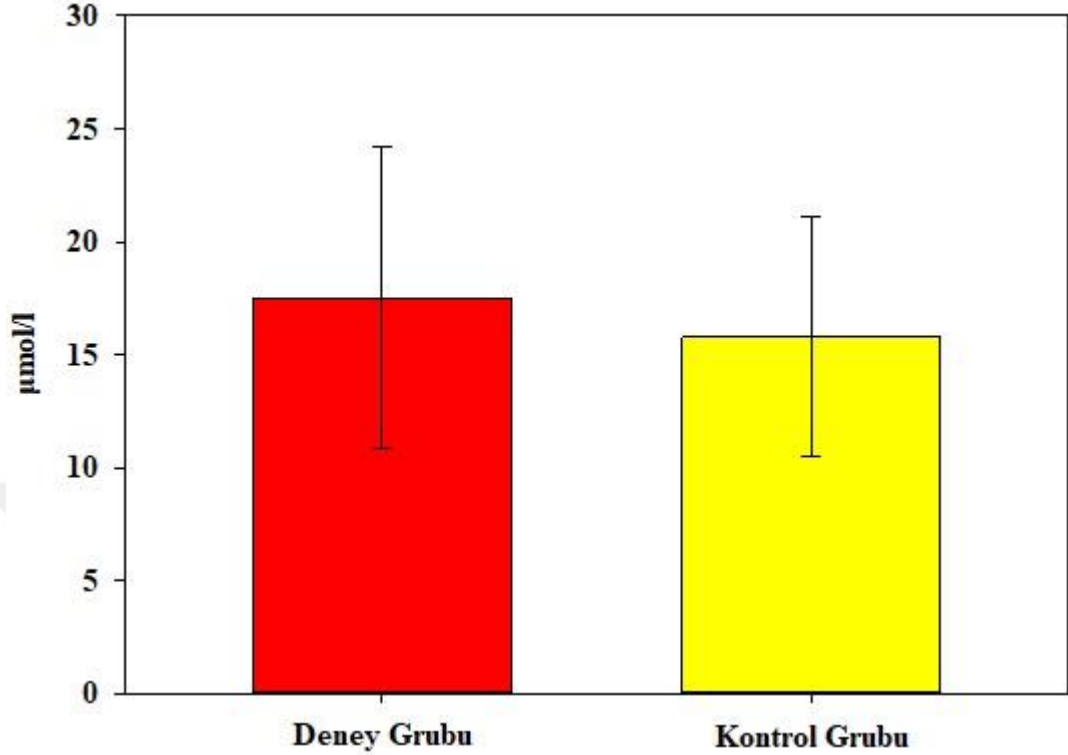
Not: Değerler $X \pm SE$ olarak verildi, ayrıca her grupta SE Mean ve St Dev verileri de eklendi

Deney Grubu (Mean:16,868 SE Mean:2,297 StDev:7,264): Ratlara haftada bir olmak üzere 4 hafta süre ile JWH-200 (1 mg/kg); 0,5ml/kg Etanol ve 4,5 ml/kg %5 dextroz içerisinde hazırlanarak İ.P olarak verildi

Kontrol Grubu (Mean:14,710 SE Mean:1,815 StDev:5,739): Ratlara haftada bir olmak üzere 4 hafta süre ile deney gruplarındaki verilen sıvı miktarına eşit olacak şekilde 5 ml/kg serum fizyolojik İ.P olarak verildi

Deney gruplarının Böbrek TOS düzeyleri kontrol gruplarıyla kıyaslandığında aralarındaki fark ($p=0,000$) istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$).

4.6. Deney ve Kontrol Gruplarında Karaciğer TOS Değerlendirmesi



Şekil 4.6. Deney ve Kontrol Gruplarında Karaciğer TOS Değerlendirmesi

Not: Değerler $X \pm SE$ olarak verildi, ayrıca her grupta SE Mean ve St Dev verileri de eklendi

Deney Grubu (Mean:17,495 SE Mean:2,111 StDev:6,678): Ratlara haftada bir olmak üzere 4 hafta süre ile JWH-200 (1 mg/kg); 0,5ml/kg Etanol ve 4,5 ml/kg %5 dextroz içerisinde hazırlanarak İ.P olarak verildi

Kontrol Grubu (Mean:15,795 SE Mean:1,689 StDev:5,344): Ratlara haftada bir olmak üzere 4 hafta süre ile deney gruplarındaki verilen sıvı miktarına eşit olacak şekilde 5 ml/kg serum fizyolojik İ.P olarak verildi

Deney gruplarının Karaciğer TOS düzeyleri kontrol gruplarıyla kıyaslandığında aralarındaki fark ($p=0,000$) istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$).

5. TARTIŞMA

Günümüzde yeni nesil sentetik kannabinoid kullanımı özellikle gençlerde ve hatta çocuklarda giderek artarak görülmeye başlanmıştır (16). Yasadışı satış şekli genellikle “*bitkisel tütsü ürünleri*” ve “*potpuri*” şeklinde kendini maskeleymektedir. Bilişim çağı ile birlikte bu tarz maddelerin satışı sanal ortamda oldukça kolay ve kontolsüz bir şekilde yapılabilmektedir (15). Bu tarz “desingner drug” sınıfı maddeler eski bilinen maddelerin benzeri özelliklerini göstermesi ve sanal ortamlarda satılabilmesi gibi nedenlerle genç nüfus arasında kullanımı yaygınlaşmıştır. Avrupa ülkeleri başta olmak üzere Amerika ve Türkiye’de de yapılan araştırmalar sonucu sentetik uyuşturuculara başlama yaşının 14-17 yaş aralığı olduğu bildirilmiştir (7). Özellikle sağlık kuruluşlarına zehirlenme, yan etki vb gibi nedenlerle sıklıkla gençler başvurmaktadır (2). Amerika’da 2010 yılında madde kullanımı nedeni ile acile başvuran vakaların dörtte üçünün 12-19 yaş arası çocukların olduğu görülmüştür (14). Bu tarz maddelerin insanlar tarafından kullanılma sebepleri, birçoğunun hala uyuşturucu madde kapsamına alınmamış olması, kokusuz olmaları, kolaytemin edilmeleri ve diğer maddelerin oluşturduğu yasal sorunlar ile genç yaşta karşılaşmak istememeleri sayılabilmektedir (16). Esrarın getirdiği yasal kısıtlama neticesinde esrar bitkisinin içeriğinde bulunan Δ^9 -THC maddesinde değişik sayıda madde sentezlenmiştir. Çalışmamızda kullandığımız JWH-200 sentetik kannabinoidler içerisinde en sık karşılaşılanlardan biridir. JWH-200 son dönemde tüm dünyada ve ülkemizde ölümlere neden olan sentetik kannabinoidlerin (Bonzai, Jamaica, Spice, Spice Gold, K2 vb.) içeriğinde diğer maddeler gibi bulunabilmektedir. 1200 numunenin yapılan analizinde bu maddelerin %98,3 sentetik kannabinoid içerdiği tespit edilmiştir (12). 2015 yılında yapılan bir çalışmada, sentetik kannabinoidlerin insan sağlığı üzerinde görülen en olumsuz etkileri taşikardi, aşırı ajitasyon ve halüsinasyon şeklinde sıralanmıştır (1,16). Sentetik kannabinoidler genellikle bu etkilerini düşük dozlarda gösterebilmektedir (31).

Sentetik kannabinoidler değişik doku, organ ve sistemleri etkileyebilmektedir. Bu etkilenen sistemlerden birisi de şüphesiz merkezi sinir sistemidir. Bu sistem üzerine oluşturduğu ana etki bağımlılıktır. Bu duruma ek olarak halüsinasyon,

psikiyatrik bozukluklar vb gibi durumlar da ortaya çıkabilmektedir (38). Çalışmamızda verilen JWH-200'ün merkezi sinir sistemi üzerindeki etkisini anlayabilmek amacıyla TAS ve TOS parametlerine bakılmıştır. Araştırmamızda kontrol grubunun TAS seviyesi deney gruplarına göre yüksek çıkmıştır. Selly ve ark. (2012), Brents ve ark (2012) ve Wood ve ark (2012) yaptığı çalışmalarda sentetik kannabinoidlerin merkezi sinir sistemi üzerine değişik dozlarda depresyon ve stimülasyon gösterdiğini göstermişlerdir...Bu çalışmaların verileri bizim çalışmamızdaki deney gruplarında TAS seviyesinin düşük çıkmasını destekler niteliktedir. Deney grubunun TOS seviyesi kontrol grubuna oranla düşük çıkmıştır. Bu durum sentetik kannabinoidlerin farklı dozlarda gösterdiği etki olarak açıklanabilir. Yapılan bir çalışmada sentetik kannabinoidlerdeğişik dozlarda antienflamatuvar etki gösterdiği iddia edilmiştir (26). Sentetik kannabinoidlerin ana maddesi olan esrar bitkisinin değişik dozlarda kronik bazı hastalıkların tedavisinde de kullanılabileceği yönünde çalışmalar da bulunmaktadır (28). Tüm bu yönleriyle sentetik kannabinoidlerin merkezi sinir sistemi üzerine değişik dozlarda terapötik-toksik etki edebildiğini göstermektedir.

Çoğu besin gibi bağımlılık yapıcı maddelerin de bir kısmı karaciğer tarafından metebolize edilmektedir. Sheikh ve ark (2014) tarafından sunulan bir vaka raporunda karaciğer toksisitesinin geliştiği gözlemlenmiştir (36). Çalışmamızda deney grubu TAS seviyesi kontrol grubuna göre düşük çıkmıştır. Karaciğer TOS seviyesi ise deney grubunda kontrol grubuna göre yüksek çıkmıştır. Çalışmamızdan elde ettiğimiz veriler Sheikh ve ark (2014) yaptığı çalışmayı destekler niteliktedir. Değişik dozlarda uygulanan cannabinoid içeriği maddelerinin karaciğer hepatoselüller karsinoma için tedavi edici bir ajan olabileceği iddia edilmiştir (41).

Bağımlılık yapıcı maddelerin çoğu üriner sistem aracılığıyla bertaraf edilmektedir. Dolayısıyla bu sistemin organlarına da zarar verebilmektedir. Bu sistemin ana organı ise böbrektir. Araştırmamızda böbrek TAS bulgusu deney grubunda kontrol grubuna göre düşük çıkmıştır. TOS bulgusunda ise deney gruplarında yüksek kontrol grubunda düşük çıkmıştır. Bağlı (2017) yaptığı bir çalışmada sentetik kannabinoid kullanımının sonucunda böbrek yetmezliği ve rabdomiyoliz şekillenebileceğini iddia etmişlerdir (4). Rabdomiyoliz iskelet

kaslarının yıkımı anlamında kullanılmaktadır. SK kullanımı sonrası rabdomyoliz gösteren çalışmalar mevcuttur (11,37). Çalışmamızda böbrek antioksidan seviyesinin oksidan seviyesine yüksek çıkması oksidatif stresin şekillendiğini göstermektedir. Doza bağlı olarak sentetik kannabinoidlerin kullanımının farklı sistemlerde gösterdiği etki aynı zamanda üriner sistemi ve böbrekleri de etkileyebileceği düşünülmektedir. Zhao ve ark (2015) yaptığı bir çalışmada kannabinoid kullanımının akut böbrek yetmezliğine neden olabileceği üzerine çalışma yapmışlardır (45). Klinik olarak acil müdahale edilmesi gereken bir durum olan akut böbrek yetmezliği müdahalenin gecikmesi veya müdahale edilememesi sonucu ölümlerle sonuçlanabilmektedir.



6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Ülkemizde yapılan sentetik kannabinoid çalışmalarında, yeni bitkisel kaynaklı psikoaktif maddelerde hızlı bir şekilde artış meydana gelmiştir. Sentetik Kannabinoidler hızla artan uyuşturucu pazarında önemli bir yer kaplamaktadır. Sentetik Kannabinoidler, başlangıçta Avrupa'da ilgi bulmuş, fakat günümüzde Sentetik Kannabinoidler kötüye kullanımı Türkiye'de dünyada hızlı bir şekilde artmıştır ve artmaya da devam etmektedir.

Türkiye'de 2010 yılından bu yana sentetik kannabinoid yakalamalarında artma meydana geldiği; yakalamalarda ise 2012 yılında, bir önceki yıla göre 9 katlık artma olduğu ve güvenlik güçlerince, satış yapıp yakalanan il sayısının 21'den 47'ye yükseldiği raporlara geçmiştir. Türkiye'de 2012 yılında 3.401 sentetik kannabinoid olayında 4.784 Adli Tıp Bülteni 201 şüpheli yakalanmıştır. 2012 yılında olay sayısında bir önceki yıla göre yaklaşık 19 kat, şüpheli sayısında ise yaklaşık 57 kat artış gerçekleşmiştir.

Son yıllarda işlenen suç olaylarının hızlı bir şekilde artmasında, uyuşturucu ve sentetik kannabinoid kullanımının yaygınlaşmasının etkisi inkâr edilemez. Uyuşturucunun, başka suçların işlenmesinde de öncü olduğu bilinmektedir. Aynı zamanda, uyuşturucu üretim ve pazarlanmasının yasa dışı terör örgütleri açısından da önemli bir parasal kaynak olduğu da unutulmamalıdır. Bütün bu ön bilgiler dikkate alınarak, öncelikle çocuklarımızın ve gençlerimizin geleceği, çocuklarımız ve gençlerimiz arasında uyuşturucu kullanımının neden ve nasıl yaygınlaştığı olmak üzere toplum sağlığımız için neler yapılması gerektiği hususlarının tespiti ve bu tespitlerin toplum kesimlerinde bilinç uyandırması ve gerekli önlemlerin alınabilmesi için, Türkiye Büyük Millet Meclisi başta olmak üzere, tüm emniyet ve güvenlik ekiplerinin çok ciddi bir biçimde araştırma yapıp, bunların engellenmesi amacıyla her türlü önlemin alınması için, gerekli tüm tedbirleri almaları gerekmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. **Alhadi S, Tiwari A, Vohra R, Gerona R, Acharya J, Bilello K** (2013): High times, low sats: diffuse pulmonary infiltrates associated with chronic synthetic cannabinoid use. *J Med Toxicol.*, **9** (2), 199-206.
2. **Auwärter V, Dresen S, Weinmann W, Müller M, Pütz M, Ferreirós N** (2009): ‘Spice’ and other herbal blends: harmless incense or cannabinoid designer drugs? *J Mass Spectrom.*, **44** (5), 832-837.
3. **Bachs L, Mørland H.** (2001): Acute cardiovascular fatalities following cannabis use. *Forensic Sci Int.*, **124** (2-3), 200-203.
4. **Bağlı SKİ** (2017): Rhabdomyolysis and Renal Insufficiency Due to Synthetic Cannabinoid Intoxication, *Turk J Intense Care.*, **15**, 141-4
5. **Brents LK, Gallus-Zawada A, Radomska-Pandya A, Vasiljevik T, Prisinzano TE, Fantegrossi WE, Prather PL** (2012): Monohydroxylated metabolites of the K2 synthetic cannabinoid JWH-073 retain intermediate to high cannabinoid 1 receptor (CB1R) affinity and exhibit neutral antagonist to partial agonist activity. *Biochem Pharmacol.*, **83** (7), 952-961.
6. **Brents LK, Prather PL** (2014): The K2/Spice phenomenon: emergence, identification, legislation and metabolic characterization of synthetic cannabinoids in herbal incense products. *Drug Metab Rev.*, **46** (1), 72-85.
7. **Castaneto MS, Gorelick DA, Desrosiers NA, Hartman RL, Pirard S, Huestis MA** (2014): Synthetic cannabinoids: epidemiology, pharmacodynamics, and clinical implications. *Drug Alcohol Depend.*, **144**, 12-41.
8. **Castellanos D, Singh S, Thornton G, Avila M, Moreno A** (2011): Synthetic cannabinoid use: a case series of adolescents. *J Adolesc Health.*, **49** (4), 347-349.
9. **Degenhardt L, Bucello C, Calabria B, Nelson P, Roberts A, Hall W, Wiessing L** (2011): What data are available on the extent of illicit drug use and dependence globally? Results of four systematic reviews. *Drug Alcohol Depend.*, **117** (2), 85-101.

10. **EMCDDA** Poisin Control Centre, Mainz, (2009). Understanding the ‘Spice’phenomenon. Via mass media and personal communication. (www.aldp.ie/resources/EMCDDA_Spice_phenomenon.pdf)
Eriřim Tarihi: 20.03.2017
11. **Ergül DF, Ekemen S, Yelken BB** (2015): Synthetic cannabinoid ‘bonzai’ intoxication: six case series. *Turk J Anaesthesiol Reanim.*, **43 (5)**, 347
12. **Every-Palmer S** (2011): Synthetic cannabinoid JWH-018 and psychosis: an explorative study. *Drug Alcohol Depend.*, **117 (2)**, 152-157.
13. **Every-Palmer S** (2010): Warning: legal synthetic cannabinoid-receptor agonists such as JWH-018 may precipitate psychosis in vulnerable individuals. *Addiction.*, **105 (10)**, 1859-1860.
14. **Evren C, Bozkurt M** (2013): Sentetik kannabinoidler: son yılların krizi. *Düşünen Adam: Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Dergisi.*, **26**, 1-11.
15. **Fattore L, Fratta W** (2011): Beyond THC: the new generation of cannabinoid designer drugs. *Front Behav Neurosci.*, **5**, 60.
16. **Gunderson EW, Haughey HM, Ait-Daoud N, Joshi AS, Hart CL** (2012): “Spice” and “K2” herbal highs: a case series and systematic review of the clinical effects and biopsychosocial implications of synthetic cannabinoid use in humans. *Am J addict.*, **21 (4)**, 320-326.
17. **Gurdal F, Asirdizer M, Aker RG, Korkut S, Gocer Y, Kucukbrahimoglu EE, Ince CH** (2013): Review of detection frequency and type of synthetic cannabinoids in herbal compounds analyzed by Istanbul Narcotic Department of the Council of Forensic Medicine, Turkey. *J Forensic Leg Med.*, **20 (6)**, 667-672.
18. **Harris CR, Brown A** (2013): Synthetic cannabinoid intoxication: a case series and review. *J Emerg Med.*, **44 (2)**, 360-366.
19. **Hermanns-Clausen M, Kneisel S, Szabo B, Auwärter V** (2013): Acute toxicity due to the confirmed consumption of synthetic cannabinoids: clinical and laboratory findings. *Addiction*, **108 (3)**, 534-544.
20. **Hoyte CO, Jacob J, Monte AA, Al-Jumaan M, Bronstein AC, Heard KJ** (2012): A characterization of synthetic cannabinoid exposures reported to the National Poison Data System in 2010. *Ann Emerg Med.*, **60 (4)**, 435-438.

21. **Huffman JW, Dai D, Martin BR, Compton DR** (1994): Design, synthesis and pharmacology of cannabimimetic indoles. *Bioorganic Med Chemist Lett.*, **4** (4), 563-566.
22. **Huffman JW, Mabon R, Wu MJ, Lu J, Hart R, Hurst DP, Martin BR** (2003): 3-Indolyl-1-naphthylmethanes: new cannabimimetic indoles provide evidence for aromatic stacking interactions with the CB1 cannabinoid receptor. *Bioorg Med Chem.*, **11** (4), 539-549.
23. **Huffman JW, Padgett LW** (2005): Recent developments in the medicinal chemistry of cannabimimetic indoles, pyrroles and indenenes. *Curr Med Chem.*, **12** (12), 1395-1411.
24. **Hurst D, Loeffler G, McLay R** (2011): Psychosis associated with synthetic cannabinoid agonists: a case series. *Am J Psychiatry.*, **168** (10), 1119-1119.
25. **Jerry J, Collins G, Strem D** (2012): Synthetic legal intoxicating drugs: the emerging 'incense' and 'bath salt' phenomenon. *Cleve Clin J Med.*, **79** (4), 258-64.
26. **Juknat A, Kozela E, Kaushansky N, Mechoulam R, Vogel Z** (2016): Anti-inflammatory effects of the cannabidiol derivative dimethylheptyl-cannabidiol—studies in BV-2 microglia and encephalitogenic T cells. *J Basic Clin Physiol Pharmacol.*, **27** (3), 289-296
27. **Krylatov AV, Maslov LN, Ermakov SY, Lasukova OV, Barzakh EI, Crawford D, Pertwee RG** (2007): Significance of cardiac cannabinoid receptors in regulation of cardiac rhythm, myocardial contractility, and electrophysiologic processes in heart. *Izv Akad Nauk Ser Biol.*, **34** (1), 28-35.
28. **Liu CS, Chau SA, Ruthirakuhan M, Lancôt KL, Herrmann N** (2015): Cannabinoids for the treatment of agitation and aggression in Alzheimer's disease. *CNS Drugs.*, **29** (8), 615-623.
29. **Mir A, Obafemi A, Young A, Kane C** (2011): Myocardial infarction associated with use of the synthetic cannabinoid K2. *Pediatrics.*, **128** (6), e1622-e1627.
30. **Müller H, Sperling W, Köhrmann M, Huttner HB, Kornhuber J, Maler JM** (2010): The synthetic cannabinoid Spice as a trigger for an acute exacerbation of cannabis induced recurrent psychotic episodes. *Schizophr Res.*, **118** (1-3), 309-310.

31. **Nakajima JI, Takahashi M, Seto T, Kanai C, Suzuki J, Yoshida M, Hamano T** (2011): Identification and quantitation of two benzoylindoles AM-694 and (4-methoxyphenyl)(1-pentyl-1H-indol-3-yl) methanone, and three cannabimimetic naphthoylindoles JWH-210, JWH-122, and JWH-019 as adulterants in illegal products obtained via the Internet. *Forensic Toxicol.*, **29** (2), 95-110.
32. **Pertwee RG** (1999): Pharmacology of cannabinoid receptor ligands. *Curr Med Chem.*, **6**, 635-664.
33. **Schneir AB, Cullen J, Ly BT** (2011): “Spice” girls: synthetic cannabinoid intoxication. *J Emerg Med.*, **40** (3), 296-299.
34. **Seely KA, Lapoint J, Moran JH, Fattore L** (2012): Spice drugs are more than harmless herbal blends: a review of the pharmacology and toxicology of synthetic cannabinoids. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.*, **39** (2), 234-243.
35. **Sheikh IA, Lukšič M, Ferstenberg R, Culpepper-Morgan JA** (2014): Spice/K2 synthetic marijuana-induced toxic hepatitis treated with N-acetylcysteine. *Am J Case Rep.*, **15**, 584.
36. **Sheikh I, Luksic M, Ferstenberg R, Culpeper-Morgan JA.** (2014): SPICE/K2 synthetic marijuana-induced toxic hepatitis treated with N-acetylcysteine. *Am J Case Rep.*, **15**, 584-588
37. **Sherpa D, Paudel BM, Subedi BH, Chow RD** (2015): Synthetic cannabinoids: the multi-organ failure and metabolic derangements associated with getting high. *J Community Hosp Intern Med Perspect.*, **5** (4), 27540
38. **Teske J, Weller JP, Fieguth A, Rothämel T, Schulz Y, Tröger HD** (2010): Sensitive and rapid quantification of the cannabinoid receptor agonist naphthalen-1-yl-(1-pentylindol-3-yl) methanone (JWH-018) in human serum by liquid chromatography–tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.*, **878** (27), 2659-2663.
39. **Tomiyama K, Funada M** (2011): Cytotoxicity of synthetic cannabinoids found in “Spice” products: The role of cannabinoid receptors and the caspase cascade in the NG 108-15 cell line. *Toxicol Lett.*, **207** (1), 12-17.

40. **Vandrey R, Dunn KE, Fry JA, Girling ER** (2012): A survey study to characterize use of Spice products (synthetic cannabinoids). *Drug Alcohol Depend.*, **120** (1), 238-241.
41. **Vara D, Salazar M, Olea-Herrero N, Guzman M, Velasco G, Diaz-Laviada I** (2011): Anti-tumoral action of cannabinoids on hepatocellular carcinoma: role of AMPK-dependent activation of autophagy. *Cell Death Differ.*, **18** (7), 1099
42. **Vardakou I, Pistos C, Spiliopoulou C** (2010): Spice drugs as a new trend: mode of action, identification and legislation. *Toxicol Lett.*, **197** (3), 157-162.
43. **Wiley JL, Compton DR, Dai D, Lainton JA, Phillips M, Huffman JW, Martin BR** (1998): Structure-activity relationships of indole-and pyrrole-derived cannabinoids. *J Pharmacol Exp Ther.*, **285** (3), 995-1004.
44. **Wood DM, Dargan PI** (2012): Novel psychoactive substances: how to understand the acute toxicity associated with the use of these substances. *Ther Drug Monit.*, **34** (4), 363-367.
45. **Zhao A, Tan M, Maung A, Salifu M, Mallappallil M** (2015): Rhabdomyolysis and acute kidney injury requiring dialysis as a result of concomitant use of atypical neuroleptics and synthetic cannabinoids. *Case Rep Nephro.*, **2015**, 2015:235982
46. **Zimmermann US, Winkelmann PR, Pilhatsch M, Nees JA, Spanagel R, Schulz K** (2009): Withdrawal phenomena and dependence syndrome after the consumption of "spice gold". *Dtsch Arztebt Int.*, **106** (27), 464.
47. **Zubrzycki M, Liebold A, Janecka A, Zubrzycka M** (2014): A new face of endocannabinoids in pharmacotherapy. Part I: protective role of endocannabinoids in hypertension and myocardial infarction. *J Physiol Pharmacol.*, **65** (2), 171-181.

8.ÖZGEÇMİŞ

Adı ve Soyadı : İsmail ÇETİNKAYA

Doğum Yeri : ISPARTA/1983
ve Yılı

Medeni Hali : Bekâr

Yabancı Dili : İngilizce

Uyruđu : T.C.

Telefon No : 05063570071

Elektronik : radtek32@hotmail.com

Posta

İletişim : Uluborlu İlçe Devlet
Adresi Hastanesi

ULUBORLU/ISPARTA



Eğitim Durumu (Kurum ve Yıl):Atatürk Üniversitesi SHMYO Radyoloji 2008

Lisans:Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Sağlık Yüksekokulu/Hemşirelik 2015

Yüksek Lisans: Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Laboratuvar ve Deney Hayvanları AnaBilim Dalı

Çalıştığı Kurum/Kurumlar ve Yıl (Mesleki Deneyim):

1. Kars Devlet Hastanesi(2005-2012)
2. Isparta Halk Sağlığı Kurumu(2012-....)

9.EKLER

EK 1.



T.C.
MEHMET AKIF ERSOY ÜNİVERSİTESİ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Başkanlığı

SAYI : 93773921-
KONU: Etik Kurul Kararı

26/10/2016

Yrd. Doç. Dr. Mümin POLAT
(MAKÜ Sağlık Bilimleri Fakültesi)

“JWH-200 Uygulanan Ratların Karaciğer, Böbrek ve Beyin Dokularında Total Antioksidan (TAS) ve Total Oksidan (TOS) Parametrelerinin Değerlendirilmesi” konulu projeniz Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından 26.10.2016 tarih ve 221 sayılı karar ile uygun bulunmuştur. Kararın bir örneği ekte sunulmuştur. Bilgilerinize rica ederim.


Prof. Dr. Özlem ÖZMEN
MAKÜ-HADYEK Başkanı



DENEY HAYVANLARI KULLANIM SERTİFİKASI

Sayın **İsmail ÇETİNKAYA**

Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu ile
Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Deneysel Hayvanları Üretim ve
Deneysel Araştırma Laboratuvarı tarafından ortaklaşa düzenlenen 80 saatlik
"IV. Bilimsel Araştırmalarda Deneysel Hayvanları Kullanım Kursu"nu
ve sınavını başarıyla tamamlayarak bu belgeyi almaya hak kazanmıştır.

4-13 ARALIK 2015

Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu BURDUR


Prof. Dr. Adem KORKMAZ
Rektör


Prof. Dr. Özlem ÖZMEN
HADYEK Başkanı