



T.C.
MEHMET AKİF ERSOY ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**SENTETİK KANNABİNOİDLERİN (JWH-200) RATLARIN
HEMATOLOJİK PARAMETRELERİNE ETKİLERİNİN
BELİRLENMESİ**

Hüseyin BAYRAMER

YÜKSEK LİSANS TEZİ

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

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

BURDUR -2017

T.C.
MEHMET AKİF ERSOY ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**SENTETİK KANNABİNOİDLERİN (JWH-200) RATLARIN
HEMATOLOJİK PARAMETRELERİNE ETKİLERİNİN
BELİRLENMESİ**

Hüseyin BAYRAMER

YÜKSEK LİSANS TEZİ

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

Danışman
Yrd. Doç. Dr. Mümin POLAT

Bu Araştırma Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 0373-YL-16 proje numarası ile desteklenmiştir.

BURDUR-2017

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜ MÜDÜRLÜĞÜ'NE

Hüseyin Bayramer tarafından *Yrd. Doç. Dr. Mümin POLAT* yönetiminde hazırlanan “**Sentetik Kannabinoidlerin (JWH-200) Ratların Hematolojik Parametrelerine Etkilerinin Belirlenmesi**” başlıklı tez çalışması jüri üyeleri olarak tarafımızdan okunmuş; kapsamı ve niteliği açısından Laboratuvar ve Deney Hayvanları Anabilim Dalında *Yüksek Lisans Tezi* olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi 01/03/2017



Doç. Dr. Serdal ÖĞÜT
Başkan



Yrd. Doç. Dr. Mümin POLAT
Jüri



Yrd. Doç. Dr. Murat A. KUŞ
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 15 / 03 / 2017 Tarih ve 2017/13 sayılı kararı ile kabul edilmiştir.

Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Prof. Dr. M. Doga  SÖYLU
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü



TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın yürütülmesi sırasında desteğini esirgemeyen danışmanım Yrd. Doç. Dr. Mümin Polat'a, yoğun laboratuvar çalışmalarımızın her aşamasında destek veren Öğretim Görevlisi Sayın Serkan Köksoy'a, laboratuvar çalışmalarımıza katılan yüksek lisans arkadaşlarıma, her zaman manevi desteğini esirgemeyen aileme, yapmış olduğumuz tez çalışmasına vermiş olduğu maddi desteğinden dolayı Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü (BAP)'ne teşekkürü bir borç bilirim.

Hüseyin BAYRAMER




BEYAN

"Sentetik Kannabinoidlerin (JWH-200) Ratsların Hematolojik Parametrelerine Etkilerinin Belirlenmesi" başlıklı tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdaki 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.

01/03/2017

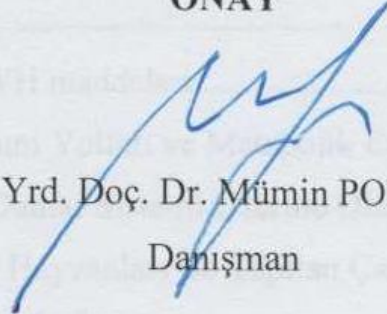
Hüseyin BAYRAMER



ONAY

Yrd. Doç. Dr. Mümin POLAT

Danışman



İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	
TEŞEKKÜR.....	iv
BEYAN	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
TABLolar DİZİNİ	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT	x
GİRİŞ.....	1
1. SENTETİK UYUŞTURUCU	3
1.1. Farmakolojik Özellikler.....	5
1.1.1. Klasik kannabinoidler (HU-210)	6
1.1.2. Klasik olmayan kannabinoidler (Sikloheksilfenoller CP 47-497)	
.....	7
1.1.3. JWH maddeleri	7
1.2. Kullanım Yolları ve Metabolik Etkileri.....	9
1.3. Kalp-Damar Sistemi Üzerine Olan Etkileri.....	11
1.4. Deney Hayvanları İle Yapılan Çalışmalar	12
2. GEREÇ VE YÖNTEM	14
2.1. Uygulanan Yöntem/Yöntemler.....	14
2.2. Verilerin Analizinde Uygulanan Yöntem/Yöntemler.....	15
3. BULGULAR	16
3.1. Deney ve Kontrol Gruplarında AST Değerlendirmesi	18
3.2. Deney ve Kontrol Gruplarında ALT Değerlendirmesi.....	19
3.3. Deney ve Kontrol Gruplarında Kreatinin Değerlendirmesi.....	20
3.4. Deney ve Kontrol Gruplarında LDH Değerlendirmesi	21
3.5. Deney ve Kontrol Gruplarında GGT Değerlendirmesi	22
3.6. Deney ve Kontrol Gruplarında WBC Değerlendirmesi	23
3.7. Deney ve Kontrol Gruplarında LYM Değerlendirmesi.....	24
3.8. Deney ve Kontrol Gruplarında RBC Değerlendirmesi.....	25
3.9. Deney ve Kontrol Gruplarında HB Değerlendirmesi	26

3.10. Deney ve Kontrol Gruplarında HCT Değerlendirme	27
3.11. Deney ve Kontrol Gruplarında PLT Değerlendirmesi	28
3.12. Deney ve Kontrol Gruplarında TAS Değerlendirmesi	29
3.13. Deney ve Kontrol Gruplarında Total Oksidan Seviyesi Değerlendirmesi	30
4. TARTIŞMA VE SONUÇ	31
KAYNAKLAR.....	37
ÖZGEÇMİŞ	43
EK 1 - ETİK KURUL FORMU	44
EK 2 - DENEY HAYVANLARI KULLANIM SERTİFİKASI	45

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1. Hint keneviri	4
Şekil 1.2. Bonzai	4
Şekil 1.3. HU-210 yapısı	7
Şekil 1.4. CP 47-497 yapısı.....	7
Şekil 1.5. Çalışmalarımızda kullanılan Wistar Albino cinsi Rat.....	13
Şekil 3.1. Deney ve kontrol gruplarında AST değerlendirmesi	18
Şekil 3.2. Deney ve kontrol gruplarında ALT değerlendirmesi	19
Şekil 3.3. Deney ve kontrol gruplarında Creatinine değerlendirmesi	20
Şekil 3.4. Deney ve kontrol gruplarında LDH-P değerlendirmesi	21
Şekil 3.5. Deney ve kontrol gruplarında GGT değerlendirmesi.....	22
Şekil 3.6. Deney ve kontrol gruplarında WBC değerlendirmesi.....	23
Şekil 3.7. Deney ve kontrol gruplarında LYM değerlendirmesi	24
Şekil 3.8. Deney ve kontrol gruplarında RBC değerlendirmesi.....	25
Şekil 3.9. Deney ve kontrol gruplarında HGB değerlendirmesi	26
Şekil 3.10. Deney ve kontrol gruplarında HCT değerlendirme	27
Şekil 3.11. Deney ve kontrol gruplarında PLT değerlendirmesi.....	28
Şekil 3.12. Deney ve kontrol gruplarında TAS değerlendirmesi	29
Şekil 3.13. Deney ve kontrol gruplarında Total Oksidan Seviyesi değerlendirmesi	30

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. Tam kan sayımı referans değerleri.....	15
Tablo 2.2. Biyokimya referans değerleri.....	15
Tablo 3.1. Deney grubu tam kan sayımı test sonuçları	16
Tablo 3.2. Kontrol grubu tam kan sayımı test sonuçları	16
Tablo 3.3. Deney grubu biyokimya test sonuçları	16
Tablo 3.4. Kontrol grubu biyokimya test sonuçları	17



T.C.
MEHMET AKİF ERSOY ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Yüksek Lisans Tezi

**Sentetik Kannabinoidlerin (JWH-200) Ratların Hematolojik
Parametrelerine Etkilerinin Belirlenmesi**

“Hüseyin Bayramer”

Laboratuvar ve Deney Hayvanları Anabilim Dalı

Tez Danışmanı

“Yrd. Doç. Dr. Mümin POLAT”

BURDUR – 2017

ÖZET

Sentetik Kannabinoidler (SK), *Cannabis sativa* (esrar, hint keneviri) içeriğinde bulunan Delta 9-Tetrahidrokannabinolün (Δ 9-THC) farklı yollarla sentezlenmesi sonucu elde edilen kimyasal maddenin (JWH, HU, AM vb), farklı bitkilerle karıştırılarak piyasaya sürülen ve kötüye kullanılan maddelere verilen genel isimdir. John W. Huffman (JWH) ve Raphael Mecheulam gibi ünlü bilim insanları tarafından sentezlenen bu maddelerin kötüye kullanıldığı çok geç anlaşılmıştır. Son zamanlarda tüm dünyada ve ülkemizde kullanımı yaygınlaşan SK'ler; kötüye kullanımı, bağımlılık yapıcı vb. özelliklerinin yanında sistem ve organlar üzerinde olumsuz etkiler oluşturduğu rapor edilmektedir. SK'lerin yapısında en sık rastlanılan maddelerden birisi JWH-200'dür. Fareler üzerinde yapılan çalışmalarda JWH-200'ün; SK'lerin gösterdiği tipik tetrad etkiyi (analjezi, hipotermi, hipomobilitate ve katelepsi) gösterdiği bilinmektedir. Çalışmamızda SK'lerin yapısında sık kullanılan JWH-200'ün, ratların hematolojik, biyokimyasal ve oksidatif sistem parametreleri üzerine oluşturduğu etkinin araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmanın gerçekleştirilebilmesi için gerekli etik izinler alınmıştır. Yapılan istatistiki analizler sonucunda deney gruplarının RBC, WBC, Lym düzeyleri kontrol gruplarıyla kıyaslandığında aralarındaki fark istatistiki olarak önemsiz bulunurken (Sırasıyla; $p=0,013$; $p=0,596$; $p=0,260$); Hgb, Hct ve Plt düzeyleri; kontrol gruplarıyla kıyaslandığında aralarındaki fark istatistiki olarak önemli bulunmuştur (Sırasıyla; $p=0,003$; $p=0,003$; $p=0,000$). Deney gruplarının kanlarındaki Total Antioksidan Seviyesi (TAS) ve Total Oksidan Seviyeleri (TOS) düzeyleri kontrol gruplarıyla kıyaslandığında aralarındaki fark istatistiki olarak önemli bulunmuştur (Sırasıyla; $p=0,003$, $p=0,004$). Araştırmamızda elde edilen verilere göre; Hgb, Hct ve Plt gibi klinikte önem arz eden hematolojik parametreler ile TAS, TOS gibi antioksidan belirteçlerinin seviyelerindeki değişimler, organ hasarları oluşturabileceğini düşündürmektedir. Sonuç olarak; çalışmamız sentetik kannabinoid kullanımı sonrası gelişen dolaşım sistemi problemlerinin anlaşılmasına katkıda bulunabileceği kanaatindeyiz.

Anahtar kelimeler: Sentetik Kannabinoid, Hematoloji, TAS, TOS

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

**Synthetic Cannabinoids (JWH-200) to Determine the Effect on
Hematological Parameters Of The Rats.**

Hüseyin Bayramer
Laboratory and Experimental Animals Department

Supervisor
Asst. Prof. Dr. Mümin POLAT

BURDUR – 2017

ABSTRACT

Synthetic Cannabinoids (SC) is the general name given to the substances that are abusive and launched to the market by mixing chemical substance (JWH, HU, AM etc.) obtained by synthesizing Delta 9-Tetrahydrocannabinol (Δ 9-THC) found in *Cannabis sativa* (hashish, cannabis sativa) using different ways with different plants. It is understood too late that these substances synthesized by famous scientists such as John W. Huffman (JWH) and Raphael Mecheulam have been abused. It has been reported that the abuse of SCs, which have become widespread throughout the world and our country recently, creates negative effects on systems and organs in addition to its characteristics such as being addictive etc. JWH-200 is one of the most common substances found in SC's structure. Studies conducted on rats show that JWH-200 exhibits typical tetrad effect (analgesia, hypothermia, hypothermia, and catalepsia) demonstrated by SCs. It is aimed to search the effect of JWH-200, which is frequently used in the structure of SCs, on the hematological, biochemical and oxidative system parameters of the rats. Necessary ethical approvals were obtained to conduct the study. As a result of the analysis performed, it was found out that there was a statistically significant difference in the Hbb, Hct and Plt levels between the experimental group and the control group ($p=0,003$; $p=0,003$; $p=0,000$ respectively) while there was no statistically significant difference in the RBC, WBC and Lym levels between the experimental group and the control group ($p=0,013$; $p=0,596$; $p=0,260$ respectively). Total antioxidant levels (TAL) and total oxidant levels (TOL) in the blood of the experimental groups were found to be statistically significant

when compared to the control groups ($p=0,003$, $p=0,004$ respectively). It was also found out that there was a statistically significant difference between Total Antioxidant Level (TAS) and Total Oxidant Level (TOS) of the experimental group and the control group ($p=0,003$, $p=0,004$ respectively).

According to the data obtained in our study, changes in clinically significant haematological parameters such as Hgb, Hct and Plt and in the levels of antioxidant indicators such as TAS, TOS suggest that organ damage may occur. As a result, we think that our study may contribute to understanding the circulatory system problems that develop after the use of synthetic cannabinoids.

Key words: Synthetic Cannabinoid, Hematology, TAS, TOS



GİRİŞ

Sentetik kannabinoidler, kannabinollerin bir alt grubu olup, son yıllarda uyuşturucu kullanımında çok fazla ön planda yer almaya başlamıştır. Bu maddelerin kullanımı günümüzde özellikle gençlerde ve genç erişkinlerde artmaktadır. Zehirlenmeler nedeni ile acil servislere başvuran olgular her geçen gün artmakta ve buna bağlı ölümlerle sonuçlanan olgularla sıklıkla karşılaşmaktadır.

Sentetik uyuşturucuların uzun süreli kullanımı esrar kullanımına benzer şekilde bağımlılık sendromuna, yoksunluk belirtilerine merkezi sinir sistemi hasarlarına neden olmaktadır. Son yıllardaki kullanım miktarı her geçen gün artan ve bütün dünyanın kaygı ile izlediği Bonzai, çağımızın en önemli sentetik uyuşturucu sorunlarından birisidir. Bonzai, çok sayıdaki bitkilerin toplanarak kimyasal madde uygulanmasıyla meydana getirilen sentetik bir uyuşturucudur (1).

Sentetik uyuşturucuların dünyada ne kadar tüketildiği konusunda henüz kesin bir veri yoktur. Piyasada çok kolay bulunuyor olması ve diğer uyuşturucu maddelere göre fiyatının ucuz olması gibi etkenlerde kullanım miktarını arttırdığı düşünülmektedir. Sentetik uyuşturucu kullanımının hızlı tırmanışı Avrupa ülkelerini harekete geçirmiş, Almanya, Avusturya, Hollanda gibi Avrupa ülkeleri başta olmak üzere birçok ülkede yasaklanmış veya kontrol altına alınmaya çalışılmıştır (1).

Ülkemizde bu konu ile ilgili 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) (2). Bilim adamları sentetik uyuşturucuların esrar kullanımını sonucu ortaya çıkan etkilerin büyük oranda aynı olduğunu ancak sentetik uyuşturucu kullanımının esrar kullanımına göre daha tehlikeli olduğunu bildirmişlerdir. Sentetik uyuşturucuların kullanımı sonunda en büyük zararı vücutta kalp-damar ve akciğer sistemi görmektedir. Solunum hızında ani değişimler, kalp atım hızında yükselme ve kan damarlarında genişleme önemli belirtileridir (3).

Bu belirtiler sonucunda genç yaşta solunum durması veya ani kalp krizi sonucunu hayatını kaybeden bağımlı sayısı giderek artmaktadır. Bazı bağımlılarda yapılan araştırmalara göre böbrek yetmezliği ile sentetik uyuşturucu kullanımı arasında ilişki bulunduğu saptanmıştır (3). Bu etkilerin yanında ağızda sürekli kuruluk, göz çevresinde kızarıklıklar, halüsinasyon görme, geçici hafıza kaybı gibi

etkilere de sebep olduğu bilinmektedir. Bütün bu etkilerin sentetik uyuşturu cu kullanımına bağlı olarak meydana geldiğini teşhis etmek bağımlı kişinin kendisi tarafından belirtilmediği sũrece veya yakın çevresi tarafından gũzlenmediđi takdirde tahmin edilmesi çok zordur (3). Bu çalışmanın amacı, sentetik uyuşturu cuların doku ve organlarda meydana getirdiği ngũrũlen hasarlar hakkında bilgilere ulaşmak için hematolojik ve biyokimyasal parametrelerinin ortaya konmasıdır.



1. SENTETİK UYUŞTURUCU

Sentetik kannabinoidler, yapısında JWH etken maddesi bulunduran yapay yollarla üretilen kimyasallardır. JWH ismini Dr. John W. Huffman tarafından bulunduğu için bu isimle anılmaktadır. Sentetik kimyasallar esrara alternatif olarak üretilmeye başlanmış ve 2004 yılından bu yana piyasada oldukça kolay bulunabilir hale gelmiştir. Sentetik uyuşturucu içeren maddeler Avrupa’da ve Amerika’da “Spice” yada “K2” olarak tanınmaktadır. Türkiye’de ise bu maddeler bonzai ya da jamaika olarak bilinmektedir. Bonzai, “ot karışımı” olarak ortaya çıkmış, bu karışımların tamamen otlardan oluştuğu ifade edilmiştir. Ancak bu karışımlar sentetik uyuşturucu içermekte olup, kullanıldıktan sonra sentetik uyuşturucu etkilerini göstermektedirler (4).

Yeni psikoaktif maddelerin kullanımı dünya çapında artmaktadır. 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 uyuşturuculardan kaynaklandığı bildirilmiştir (5). Doğal kannabis (esrar) (Δ^9 -tetrahidrokannabinol) hint keneviri bitkisinden elde edilen dünyada yasadışı olarak sıklıkla kullanılan bir maddedir. Santral sinir sistemini etkileyen etken madde Δ^9 -tetrahidrokannabinoldür. Sentetik kannabinoidler kannabinollerin bir alt grubu olup, son yıllarda uyuşturucu madde ticaretinde piyasada çok miktarda bulunan psikoaktif etkili yeni maddeler içinde yer almaktadır. Günümüzde yeni jenerasyon sentetik kannabinoid kullanımı özellikle gençlerde ve hatta çocuklarda giderek artarak görülmeye başlanmıştır (6).

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 gençlerdir (4,5). Amerika’da yapılan araştırmalara göre 2009 yılında sentetik uyuşturucu zehirlenmesinden 53 vaka başvuru yapmışken, bu sayı 2011 yılında 13 bine ulaşmıştır (6,7). Amerika’da 2010 yılında madde kullanımı nedeni ile acile başvuran vakaların dörtte üçününün 12-19 yaş arası çocukların olduğu

görülmüştür (8). Yasal kafa yapıcı maddeler (bitkisel kaynaklı maddeler) olarak bilinen bu yeni nesil maddeler 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. İnternet ortamı yasa dışı madde ticaretinin ve kimyasalların satışında araç olarak kullanılmaktadır (9).

Bu maddelerin farklı isimler altında pazarlanması, paketlerinin üzerinde yasal amaçlar için kullanılabilir fikri uyandıran yazıların bulunması, bu maddelerin tedarik edilmesinde görev alan kişilerin bilgi eksikliğinin olması kullanımı kolaylaştırmaktadır. Ayrıca bu maddelerin bitkisel kaynaklı oldukları ve sağlık açısından zararlı olmadığı imajı yaratılmaktadır. Sentetik uyuşturucuların, madde bağımlısı insanlar tarafından kullanılma sebepleri, birçoğunun hala uyuşturucu madde kapsamına alınmamış olması, kokusuz olmaları nedeni ile fark edilemeden kullanabilmeleri ve kolay elde edilmeleridir (10).



Şekil 1.1. Hint keneviri (51)



Şekil 1.2. Bonzai (51)

1.1. Farmakolojik Özellikler

Doğal uyuşturucularda merkezi sinir sistemini etkileyen etken madde Δ 9-THC'dür. Dr. John W. Huffman tarafından bulunan JWH-200 (1-2-morpholin-4-ylethylindol-3-yl-naphthalen-1-ylmethanone) isimli madde, Cannabis sativa ve Cannabis indica (Halk arasında esrar veya hint keneviri olarak adlandırılır)'nın içeriğinde bulunan Delta 9-Tetrahidrokannabinol (Δ 9-THC)'den elde edilir. Naphthoylindole ailesinin üyeleri olan bu madde CB1 ve CB2 üzerine tam agonist etki ederler. CB1 yoğunlukla merkezi ve perifer sinir sisteminde bulunan bir reseptördür. Vücutta CNR2 isimli gen tarafından kodlanan CB2 sinir sistemi yanında diğer sistem organlarında da bulunmaktadır. 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. C. sativa ve C.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. 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 (4). Özellikle ülkemizden olgu sunumu şeklinde sunulan yayınlara baktığımızda bir sentetik uyuşturucu olan Bonzai'nin myokard infarktüsünün (kalp krizi) geliştirebileceği iddia edilmiştir (5). Yapılan bazı çalışmalardan da anlaşılacağı üzere dolaşım sistemi üzerine olumsuz etkisi olduğu görülmüştür (6). Duyusal bozukluklar, öğrenmede

güçlük, hafıza bozuklukları, halüsinasyonlar ve uyku bozuklukları da görülen diğer etkilerdir.

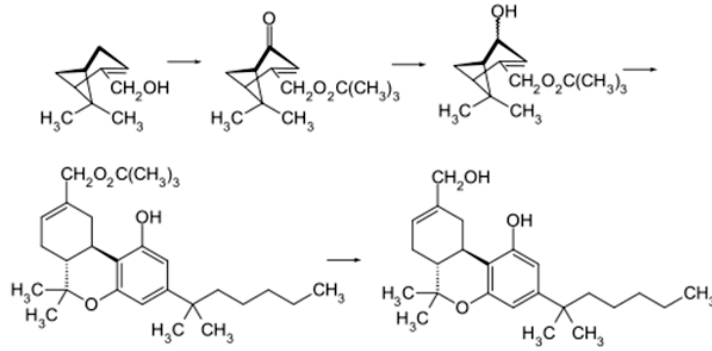
$\Delta 9$ -THC ve sentetik uyuşturucular temel olarak CB1 ve CB2 reseptörleri üzerine etki etseler de kimyasal ve farmakolojik etkiler bakımından birbirinden ayrılırlar. $\Delta 9$ -THC’de kullanılan madde artışı etkide fark yaratmaz. Sentetik kannabinoidler beyinde ve diğer organlarda $\Delta 9$ -THC’ün 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 (13). Ayrıca etkisinin de $\Delta 9$ -THC’den daha uzun olduğu belirtilmiştir (14).

Sentetik kannabinoidler saf halde, katı halde veya yağ olarak bulunabilmektedirler. Sentetik kannabinoidler bir solventte çözüldükten sonra, bitkisel karışıma püskürtülmektedir. Solvent buharlaştıktan ve bitkisel karışım tekrar kuruduktan sonra paketlenmektedir (16). Sentetik uyuşturucuları aşağıdaki gibi gruplandırabilir.

1.1.1. Klasik kannabinoidler (HU-210)

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. HU-210, genellikle hidroksi- $\Delta 8$ -tetrahidrokannabinol 1,1-dimetilheptil olarak adlandırılır. Sentezlenmesi ve yapımı oldukça zordur. HU kısa adının anlamı İbrani üniversitesi anlamına gelmektedir. JWH grubunun yaptığı etkiye benzer olarak beyindeki CB1ve CB2 reseptörlerini eşit bir şekilde etkilemektedir (17).

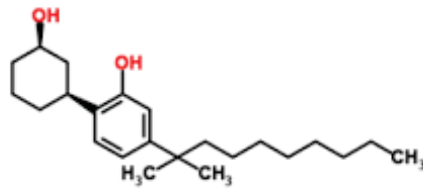
Bu etkilerinin yanında HU-210 maddesinin anestezi özelliği de vardır. Birçok ilaç üreticisi firma bu maddeyi cerrahi işlemlerde kullanılmak üzere üretmiştir. Ancak son yıllarda özellikle gençler arasında artan sentetik uyuşturucu madde kullanımı bu kimyasalların kullanım amacının sapmasına sebep olmuştur(17).



Şekil 1.3. HU-210 yapısı

1.1.2. Klasik olmayan kannabinoidler (Sikloheksilfenoller CP 47-497)

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 Δ^9 -THC ile benzerdir. Sentezlenmesi HU-210'a göre daha kolaydır. Δ^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(18).



Şekil 1.4. CP 47-497 yapısı

1.1.3. JWH maddeleri

Kimyasal yapıları Δ^9 -THC'ün den farklı olmasına rağmen CB1 ve CB2 reseptörlerine bağlanmaya yatkındırlar. Δ^9 -THC'den daha fazla etki gösterirler. JWH

maddeleri 1990'lı yıllarda kimyager J. W. Huffman tarafından keşfedilmiştir. İsimlerini bu kimyagerin isminden almışlardır (17, 18, 19). 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'dir. Bu etken maddeler yağda çözünebilir ve tipik olarak 20-26 karbon atomu içeren uçucu moleküllerdir (20).

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'ünün JWH-081 olduğu görülmüştür (21). Bu kimyasalların kullanım dozları genellikle 1mg'dan azdır (22, 23). Kimyasal maddelerin karışım oranlarının farklı olması ve çok sayıda çeşidinin olması uyuşturucu bağımlısı kişilerin bu kimyasalları yanlışlıkla yüksek miktarda kullanma ihtimalini arttırmaktadır (18). 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 (24). 2010 yılında bazı Avrupa ülkelerinde yasaklanmış ve yerini benzer kimyasal özelliklere sahip olan JWH-073 almıştır (25).

Laboratuvar koşullarında yapılan çalışmalar sonucunda düşük dozda alınması halinde de yüksek etkisi olduğu gözlenmiştir. JWH- 200 ile kıyaslandığında etki süresi daha kısadır (1-2 saat) (22, 23). HU-210 maddesi kimyasal yapı olarak JWH-200'e çok benzerdir, ancak JWH-200'den daha güçlü etki gösterir. HU-210'un sentezlemesi oldukça pahalı ve zordur. Sentetik uyuşturucuların toksik özellikleri günümüzde tam olarak bilinmemektedir. Bu maddelerin toksik etkileri üzerine yeni çalışmalar yapılması gerektiği sıklıkla belirtilmektedir (11). 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 (12).

1.2. Kullanım Yolları ve Metabolik Etkileri

Sentetik uyuşturucular bağımlılar tarafından pipo tütününe karıştırarak, nargile kullanarak ya da sigara kağıdına sarılarak içilmektedir. Demlenerek içilebildiği ve oral yoldan da kullanıldığı yapılan araştırmalar sonucunda görülmüştür (22). 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 (26). Oral yoldan kullanımda ise sindirim sisteminin metabolik aktivitesine göre etkisinin görülme süresi uzayabilir. Sürekli kullanım sonucunda vücuttaki yağ dokuda birikimi meydana gelir (26).

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 (18). Genellikle JWH-200'e göre yarılanma süreleri daha uzundur ve toksik etkileri daha fazladır (27).

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 (28). 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 (29).

Sentetik uyuşturucuların çoğunun CB1 reseptörünün uyarılmasını devam ettirdiği ve birden fazla yan etkiye neden olduğu bilinmektedir (30, 31). 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 (20, 32). Akut uyuşturucu zehirlenmelerinde esrarın etkisinden farklı olarak daha fazla uyarıcı etkiye sahiptirler (32). Piyasada satılan uyuşturucu karışımların içinde farklı oranlarda sentetik uyuşturucu olması nedeniyle klinik etkilerini belirlemek oldukça zordur (33).

Sentetik uyuşturucuların psikolojik etkileri, psikoaktif etkileri coşku ile tedirginlik hali, ani öfke, çabuk tahrik olma ve bilişsel becerilerde ani değişmeler olarak belirtilirken (20, 33, 34, 35), 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. (28, 33, 34, 36, 37). Sentetik uyuşturucu kullanımı sonrası bazı bağımlılarda da bulantı, sıcak basması, gözlerde yanma, ağız kuruluğu gibi belirtilerde görölmüştür (33, 38).

Sentetik uyuşturucu kullanan kişilerde genellikle hafif etkiler görölmektedir. Ancak bazı bağımlılarda kalp krizine de rastlanmıştır (33, 36, 39). 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 (40).

Ayrıca sentetik uyuşturucu zehirlenmesi belirtisi göröldüğü halde yapılan idrar testlerinde negatif sonuç görölen bağımlı kişilerde uyuşturucu maddeyi kullandığından şüphede edilmesi gerektiği bildirilmektedir (40). 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 (40).

Son yıllarda bu etkilere bağılı olarak intihar sayılarında ciddi artış meydana gelmiştir (7). Sürekli uyuşturucu kullanımının sonunda kişide intihar etme düşüncesi, çevresine zarar verme gibi davranışlar görülür (28, 34, 37, 41, 42). Bir defadan fazla sentetik uyuşturucu kullanan sağlıklı 10 erkekte yapılan araştırma sonucunda düşünce ve duyunun ciddi oranda bozulduğu görülmüştür (42).

Kullanım yatkınlığı olan kişilerde düşünce ve duyu sistemini kötüleştirdiği ya da geliştirdiği bildirilmiştir (28, 37). 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, kâbus görme, uykusuzluk gibi etkileri bildirilmiştir (33, 43).

1.3. 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 (52). 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 (53). 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 (54).

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 bilinmektedir. Esrar, beyindeki sempatik ve parasempatik sinirleri uyararak kalp atışında artışına sebep olmaktadır (55).

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 (56, 57).

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 (58). 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 (59). Hastanelerin acil servisine göğüs ağrısı şikâyeti ile başvuran kişilerin bonzai kullanma ihtimali daima düşünülmelidir (60).

1.4. Deney Hayvanları İle Yapılan Çalışmalar

Hayvanlarla yapılan deneylerde sentetik uyuşturucuların tıpkı insanlarda olduğu gibi CB1 reseptörüne etki göstererek hayvanını duygu durum değişikliğine (korku, panik), hafıza kaybına, görsel ve işitsel algı bozukluklarına neden olduğu görülmüştür (44). Bu bulgulara ek olarak hayvanda vücut sıcaklığının normalin altına düşmesi (hipotermi), duyuusal bozukluklar, hareketlerde ve organların çalışmasında yavaşlama gibi etkilerinde ortaya çıktığı görülmüştür (45).

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, 1.4mg dozda vücut sıcaklığının normalin altına düşmesi gibi etkilerin ortaya çıktığı görülmüştür (7).

JWH- 200'ün farelere tekrarlanan miktarlarda verilmesi sonucunda (0.1mg-10mg) farelerde verilmesi sonrasında (0,1-10mg/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 (48). Verilen sentetik uyuşturucu (JWH-200) miktarının 1.5mg 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.



Şekil 1.5. Çalışmalarımızda kullanılan Wistar Albino cinsi Rat (40)

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Uygulanan Yöntemler

Çalışmamızda Deney Hayvanları Üretim ve Deneysel Araştırma Laboratuvarından alınan en az 8'er haftalık erişkin erkek cins rat kullanıldı. Aynı laboratuvarında bakım, enjeksiyon, kan alımı çalışmaları yapıldı. Ratlar laboratuvar dışına çıkarılmadı. Ratlara 12 saat karanlık, 12 saat aydınlık ortam, laboratuvarında otomatik olarak sağlandı. Ratlara herhangi bir beslenme kesintisi veya stres yaratıcı herhangi bir kısıtlama uygulanmadı, yiyecekleri ve suları *ad libitum* olarak verildi. Araştırma süresince toplam 32 adet rat kullanıldı. Ratlar deney ve kontrol grubu olmak üzere 2'ye bölünürken ratların ağırlıkları arasındaki fark *two sample t* testi ile istatistiki olarak önemsiz ($p>0.05$) hale gelecek şekilde ayarlandı.

JWH-200 uygulaması sonucunda kaybedilen iki adet deney grubu rat yenilendi. Deney grubu ratlara 0,5 mg Etanol, 4,5 mg Dekstroz, 0,23 mg JWH-200 (Cayman Chemical Company; Kat. No: 13171, Sigma) karıştırılarak uygulandı. Anestezik etki için 0,3 mg Ketamin insülin iğnesi ile enjekte edildi. Uygulanan ketamin bir saatlik etki gösterdi. Uygulamadan bir saat sonra ratlardan insülin iğnesi yardımıyla kuyruk kısmında bulunan venden kan alındı. Alınan kanlar sitratlı hemogram tüpüne ve jelli biyokimya tüplerine aktarıldı. Hemogram tüpüne alınan kanlar Abacus Junior Vet Hematology Analyzer marka tam kan sayımı cihazında çalışıldı. Tam kan sayımındaki referans değerler tablo 2.1'de verildi. Uygulamadan bir saat sonra ratlardan tam kan sayımı ve biyokimya parametreleri (AST, ALT, KREATİN, LDH, GGT) için kuyruk veninden insülin iğnesi yardımıyla kan alındı. Biyokimya parametreleri için jelli tüpe alınan kanlar, 4000 devirde 10 dakika santrifüj edildi. Elde edilen serumlardan AST, ALT, KREATİN, LDH ve GGT parametreleri Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Deney Hayvanları Laboratuvarında Gesan Chem 200 marka Biyokimya Cihazında çalışıldı. Biyokimya sayımında referans alınan değerler Tablo 2.2'de verildi. Deney ve kontrol grubundan alınan kanlardan; malondialdehit (MDA), toplam oksidan (TOS) ve toplam antioksidan

seviyeleri (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.

Tablo 2.1. Tam kan sayımı (Hemogram) referans değerleri

WBC	2,1 - 19,5
LYM	2 - 14,1
MID	0 - 0,98
GRA	0,1 - 5,4
LY%	55 - 97
MI%	0 - 5
GR%	2,0 - 31
RBC	5,3 - 10
HGB	14 - 18
HCT	35 - 52
MCV	50 - 62
MCH	16 - 23
MCHC	31- 40
RDWc	
PLT	500 – 1370
PCT	
MPV	
PDWc	

Tablo 2.2. Biyokimya referans değerleri

AST	90-345
ALT	59-160
CREATİN	0,3-0,5
LDH	364-1706
GGT	0-0

Çalışmanın gerçekleştirilebilmesi için gerekli izin, Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Hayvan Deneyleeri Yerel Etik Kurulu'ndan 09.03.2016 tarih ve 178 numaralı karar ile alınmıştır (EK 1).

2.2. Verilerin Analizinde Uygulanan Yöntem/Yöntemler

Çalışmanın sonunda elde edilen parametre verilerinin karşılaştırılması için One Way ANOVA testinden yararlanılmıştır. Deney grubu ile kontrol grubu arasındaki farklılığı belirlemek amacıyla “Duncan” ve “Tukey” analizi kullanılmıştır.

Grup içerisinde, uygulama öncesi ve sonrasında elde edilen sonuçların farklı olup olmadığı ise “paired sample t test” ile kontrol edilmiştir. İstatistiksel analizler SPSS Statistics 16 programında yapılmıştır.

3. BULGULAR

Deney grubu ratların tam kan parametre sonuçları aşağıdaki tabloda gösterilmiştir.

Tablo 3.1. Deney grubu tam kan sayımı test sonuçları

RAT	WBC	LYM	RBC	HGB	HCT	PLT
1	5.29	3.51	8.81	14.8	52.53	653
2	4.3	2.49	8.1	13.5	46.37	873
3	2.23	1.44	10.41	17.9	59.85	965
4	4.09	2.36	8.06	14.6	47.66	941
5	5.29	3.51	8.81	14.8	52.53	653
6	4.28	2.89	8.83	15.94	53.69	850
7	3.66	3.01	8.74	15.6	49.87	876
8	3.87	2.98	8.69	14.9	51.44	901
9	5.11	3.01	8.31	15.01	49.87	845
10	4.23	3.11	9.01	15.8	49.35	799
11	3.99	2.09	8.98	15.2	53.19	854
12	3.25	2.59	8.01	13.9	52.31	659
13	4.56	1.89	8.33	14.1	50.14	805
14	5.19	2.13	9.07	15.1	52.21	802
15	4.29	2.49	8.66	12.9	46.06	775

Kontrol grubu ratların tam kan sonuçları aşağıdaki tabloda gösterilmiştir.

Tablo 3.2. Kontrol grubu tam kan sayımı test sonuçları

RAT	WBC	LYM	RBC	HGB	HCT	PLT
1	4.2	3.35	8.78	14.5	43.92	499
2	2.88	1.22	8.17	14.1	46.77	495
3	4.39	2.75	7.73	12.79	43.67	428
4	2.56	1.57	7.72	13.29	48.39	157
5	3.44	2.24	8.21	12.06	45.95	460
6	4.01	2.33	7.99	13.05	48.61	523
7	3.09	2.09	7.85	13.96	44.71	443
8	3.84	2.15	8.77	11.98	46.21	422
9	3.55	2.5	7.12	14.25	45.96	401
10	3.61	2.39	7.95	13.97	46.32	486
11	3.84	2.29	8.65	14.05	45.25	467
12	3.66	2.21	7.66	13.65	47.69	521
13	3.44	2.15	7.91	14.52	48.65	436
14	4.41	2.66	7.88	13.02	47.25	479
15	3.12	2.01	8.01	14.02	44.36	452

Deney grubu ratların biyokimya sonuçları aşağıdaki tabloda gösterilmiştir.

Tablo 3.3. Deney grubu biyokimya test sonuçları

RAT	AST	ALT	KREATİNİN	LDH-P	GGT
1	84.5	125	0.71	710	5
2	11.3	87	0.68	3355	4
3	30.9	194	0.74	3073	3
4	73.4	104	0.67	1902	4
5	57.5	94	0.66	2109	3
6	51.3	101	0.75	2109	4
7	45.7	125	0.71	2113	5
8	56.4	93	0.72	2434	4
9	54.5	117	0.69	1905	4
10	55.6	119	0.68	2405	5
11	46.2	110	0.71	1960	3
12	43.5	131	0.75	2203	3
13	47.9	127	0.67	2854	4
14	50.7	123	0.72	2321	4
15	41.6	124	0.77	2451	5

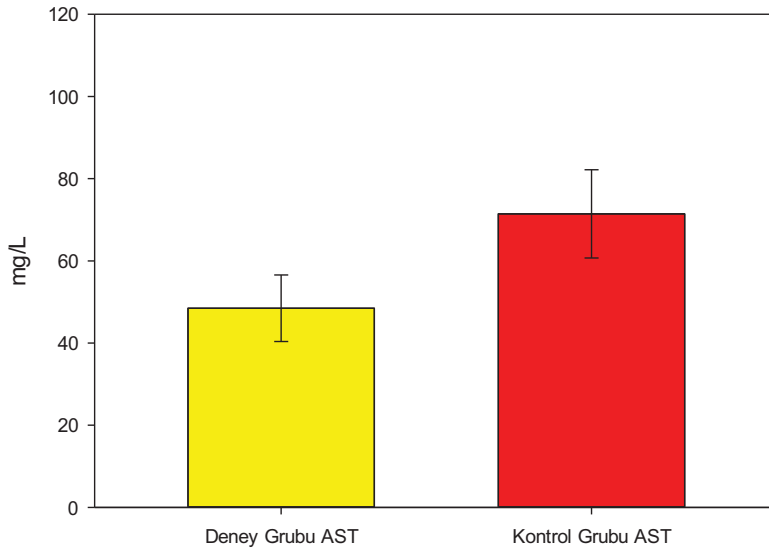
Kontrol grubu ratların biyokimya sonuçları aşağıdaki tabloda gösterilmiştir.

Tablo 3.4. Kontrol grubu biyokimya test sonuçları

RAT	AST	ALT	KREATİNİN	LDH-P	GGT
1	12.7	118	0.6	1160	4
2	95.4	103	0.57	874	6
3	16.9	116	0.62	1557	6
4	106.1	114	0.54	294	5
5	12.7	118	0.6	1160	7
6	52.24	120	0.8	887	9
7	62.43	121	0.57	965	8
8	39.65	117	0.69	1056	8
9	81.23	116	0.61	1023	6
10	27.3	109	0.56	994	5
11	31.1	105	0.55	995	7
12	40.33	110	0.53	896	3
13	35.6	115	0.67	1013	4
14	67.3	117	0.58	998	5
15	51.1	109	0.59	954	8

3.1. Deney ve Kontrol Gruplarında Aspartat Aminotransferaz (AST) Değerlendirmesi

Deney gruplarının kan AST düzeyleri kontrol gruplarıyla kıyaslandığında aralarındaki fark ($P=0.100$) istatistiki olarak önemsiz bulunmuştur ($p>0.05$). Ancak kontrol gruplarındaki AST seviyesi deney gruplarına oranla yüksek bulunmuştur. (Şekil 3.1.)



Şekil 3.1. Deney ve kontrol gruplarında AST değerlendirilmesi

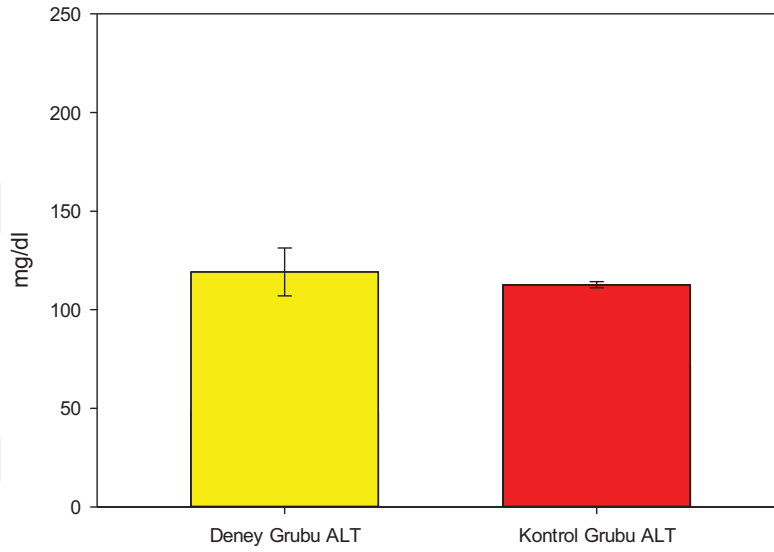
Not: Değerler $X \pm SD$ olarak verildi, ayrıca her grupta ortalama ve standart sapma verileri de eklendi.

Deney Grubu (Mean:48.47-SE Mean:8.11-StDev: 31.42): 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 intraperitoneal olarak verildi.

Kontrol Grubu (Mean:54.6-SE Mean:11.4-StDev: 44.2): Ratlara haftada bir olmak üzere 4 hafta süre ile deney gruplarındaki verilen sıvı miktarına eşit olacak şekilde 5 ml/kg serum fizyolojik intraperitoneal olarak verildi.

3.2. Deney ve Kontrol Gruplarında Alanin Aminotransferaz (ALT) Değerlendirmesi

Deney gruplarının kan ALT düzeyleri kontrol gruplarıyla kıyaslandığında aralarındaki fark ($p=0.603$) istatistiki olarak önemsiz bulunmuştur ($p>0.05$). Ancak kontrol gruplarındaki ALT seviyesi deney gruplarına oranla yüksek bulunmuştur (Şekil 3.2)



Şekil 3.2. Deney ve kontrol gruplarında ALT değerlendirilmesi

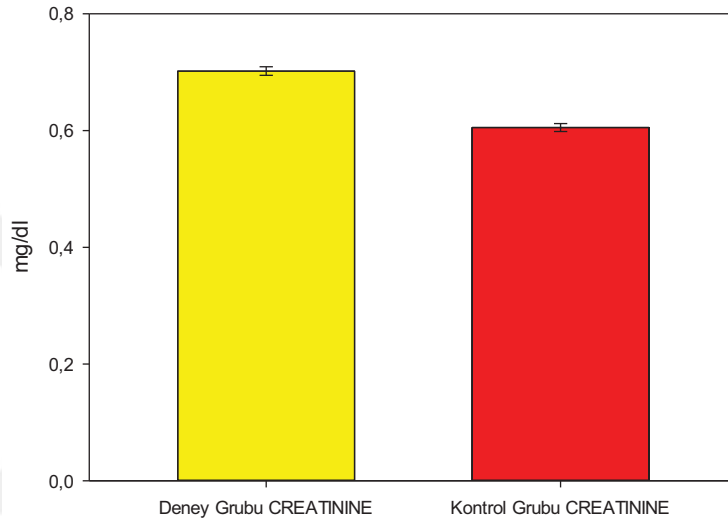
Not: Değerler $X \pm SD$ olarak verildi, ayrıca her grupta ortalama ve standart sapma verileri de eklendi.

Deney Grubu (Mean:119.2-SE Mean:12.2-StDev: 47.1): 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 intraperitoneal olarak verildi.

Kontrol Grubu (Mean:54.6-SE Mean:11.4-StDev: 44.2): Ratlara haftada bir olmak üzere 4 hafta süre ile deney gruplarındaki verilen sıvı miktarına eşit olacak şekilde 5 ml/kg serum fizyolojik intraperitoneal olarak verildi.

3.3. Deney ve Kontrol Gruplarında Kreatinin Değerlendirmesi

Deney gruplarının kan Kreatinin düzeyleri kontrol gruplarıyla kıyaslandığında aralarındaki fark ($p=0.000$) istatistiki olarak ileri düzeyde anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). Kontrol gruplarındaki Kreatinin seviyesi deney gruplarına oranla düşük bulunmuştur (Şekil 3.3)



Şekil 3.3. Deney ve kontrol gruplarında Kreatinin değerlendirilmesi

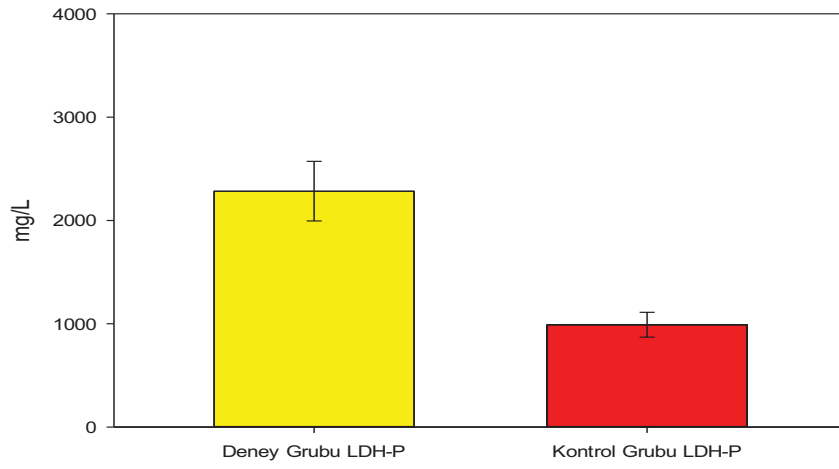
Not: Değerler $X \pm SD$ olarak verildi, ayrıca her grupta ortalama ve standart sapma verileri de eklendi.

Deney Grubu (Mean:0.702-SE Mean:0.00725-StDev:0.02808): 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 intraperitoneal olarak verildi.

Kontrol Grubu (Mean:0.60533-SE Mean:0.00675-StDev:0.02615): Ratlara haftada bir olmak üzere 4 hafta süre ile deney gruplarındaki verilen sıvı miktarına eşit olacak şekilde 5 ml/kg serum fizyolojik intraperitoneal olarak verildi.

3.4. Deney ve Kontrol Gruplarında Laktat Dehidrogenaz (LDH-P) Değerlendirmesi

Deney gruplarının kan LDH-P düzeyleri kontrol gruplarıyla kıyaslandığında aralarındaki fark ($p=0.001$) istatistiki olarak önemli bulunmuştur ($p<0.05$). Kontrol gruplarındaki LDH-P seviyesi deney gruplarına oranla düşük bulunmuştur. (Şekil 3.4)



Şekil 3.4. Deney ve kontrol gruplarında LDH-P değerlendirilmesi

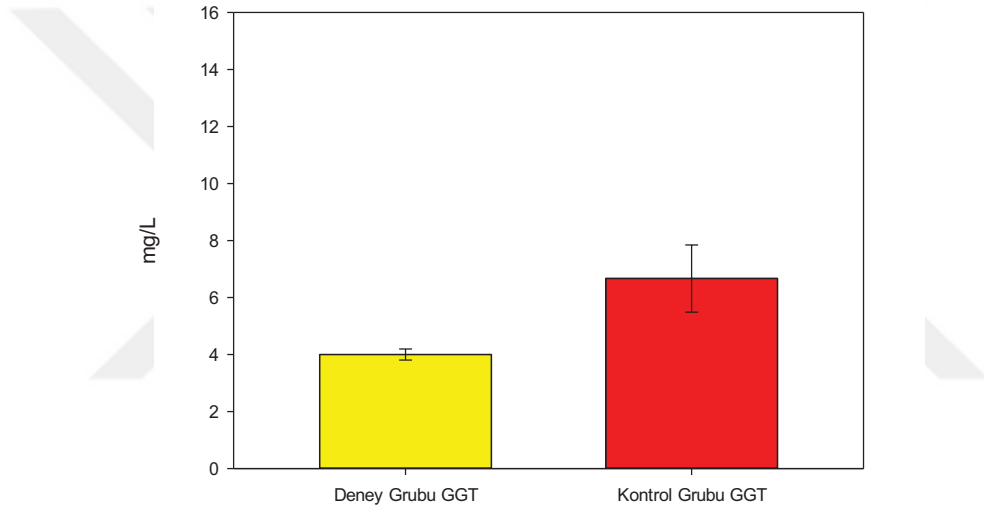
Not: Değerler $X \pm SD$ olarak verildi, ayrıca her grupta ortalama ve standart sapma verileri de eklendi.

Deney Grubu (Mean:2284-SE Mean:288-StDev:1116): 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 intraperitoneal olarak verildi.

Kontrol Grubu (Mean:990-SE Mean:120-StDev:466): Ratlara haftada bir olmak üzere 4 hafta süre ile deney gruplarındaki verilen sıvı miktarına eşit olacak şekilde 5 ml/kg serum fizyolojik intraperitoneal olarak verildi.

3.5. Deney ve Kontrol Gruplarında Gama Glutamil Transferaz (GGT) Değerlendirmesi

Deney gruplarının kan GGT düzeyleri kontrol gruplarıyla kıyaslandığında aralarındaki fark ($p=0.043$) istatistiki olarak önemli bulunmuştur ($p<0.05$). Kontrol gruplarındaki GGT seviyesi deney gruplarına oranla yüksek bulunmuştur. (Şekil 3.5)



Şekil 3.5. Deney ve kontrol gruplarında GGT değerlendirilmesi

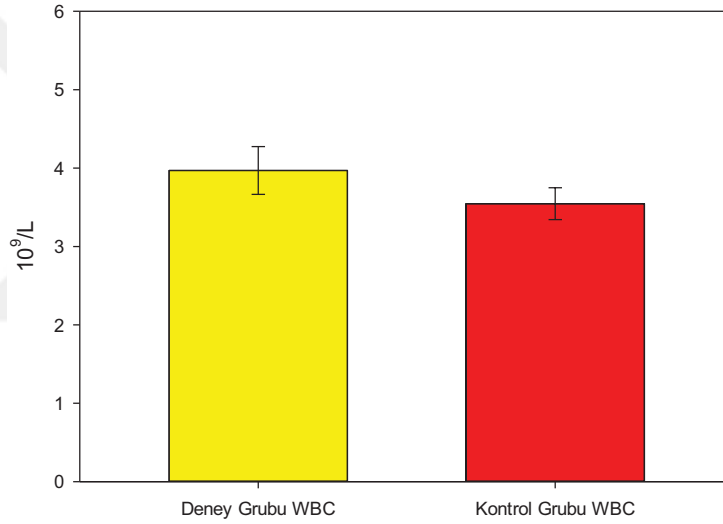
Not: Değerler $X\pm SD$ olarak verildi, ayrıca her grupta ortalama ve standart sapma verileri de eklendi.

Deney Grubu (Mean:4-SE Mean:0.195-StDev:0.756): 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 intraperitoneal olarak verildi.

Kontrol Grubu (Mean:6.67-SE Mean:1.18-StDev:4.58): Ratlara haftada bir olmak üzere 4 hafta süre ile deney gruplarındaki verilen sıvı miktarına eşit olacak şekilde 5 ml/kg serum fizyolojik intraperitoneal olarak verildi.

3.6. Deney ve Kontrol Gruplarında Beyaz Küre Hücreleri (WBC) Değerlendirmesi

Deney gruplarının kan WBC düzeyleri kontrol gruplarıyla kıyaslandığında aralarındaki fark ($p=0.260$) istatistiki olarak önemsiz bulunmuştur ($p>0.05$). Kontrol gruplarındaki WBC seviyesi deney gruplarına oranla düşük bulunmuştur (Şekil 3.6)



Şekil 3.6. Deney ve kontrol gruplarında WBC değerlendirilmesi

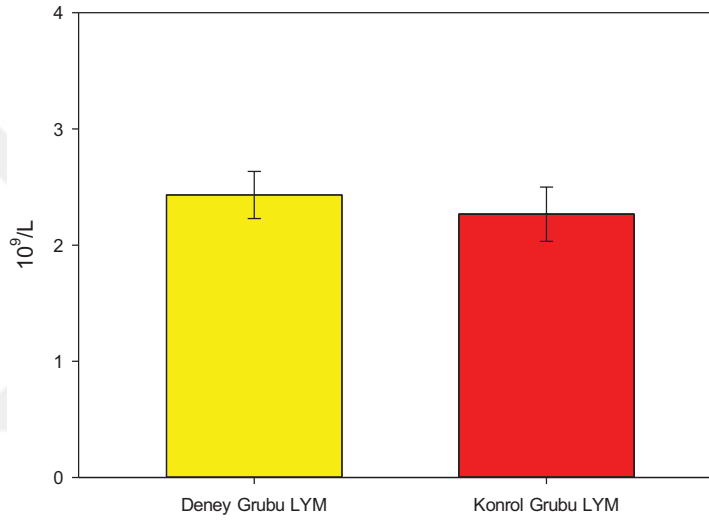
Not: Değerler $X \pm SD$ olarak verildi, ayrıca her grupta ortalama ve standart sapma verileri de eklendi.

Deney Grubu (Mean:3.97-SE Mean:0.305-StDev:1.182): 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 intraperitoneal olarak verildi.

Kontrol Grubu (Mean:3.547-SE Mean:0.03-StDev:0.787): Ratlara haftada bir olmak üzere 4 hafta süre ile deney gruplarındaki verilen sıvı miktarına eşit olacak şekilde 5 ml/kg serum fizyolojik intraperitoneal olarak verildi.

3.7. Deney ve Kontrol Gruplarında Lenfosit (LYM) Değerlendirmesi

Deney gruplarının kan Lenfosit (LYM) düzeyleri kontrol gruplarıyla kıyaslandığında aralarındaki fark ($p=0.596$) istatistiki olarak önemsiz bulunmuştur ($p>0.05$). Kontrol gruplarındaki lenfosit seviyesi deney gruplarına oranla düşük bulunmuştur (Şekil 3.7)



Şekil 3.7. Deney ve kontrol gruplarında LYM değerlendirilmesi

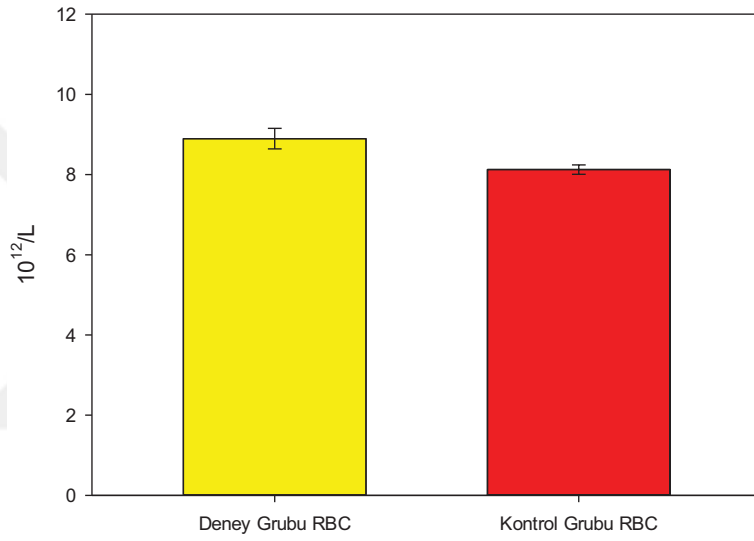
Not: Değerler $X \pm SD$ olarak verildi, ayrıca her grupta ortalama ve standart sapma verileri de eklendi.

Deney Grubu (Mean:2.432-SE Mean:0.202-StDev:0.784): 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 intraperitoneal olarak verildi.

Kontrol Grubu (Mean:2.266-SE Mean:0.234-StDev:0.905): Ratlara haftada bir olmak üzere 4 hafta süre ile deney gruplarındaki verilen sıvı miktarına eşit olacak şekilde 5 ml/kg serum fizyolojik intraperitoneal olarak verildi.

3.8. Deney ve Kontrol Gruplarında Kırmızı Küre Hücreleri (RBC) Değerlendirmesi

Deney gruplarının kan RBC düzeyleri kontrol gruplarıyla kıyaslandığında aralarındaki fark ($p=0.013$) istatistiki olarak önemsiz bulunmuştur ($p<0.05$). Kontrol gruplarındaki RBC seviyesi deney gruplarına oranla düşük bulunmuştur (Şekil 3.8)



Şekil 3.8. Deney ve kontrol gruplarında RBC değerlendirilmesi

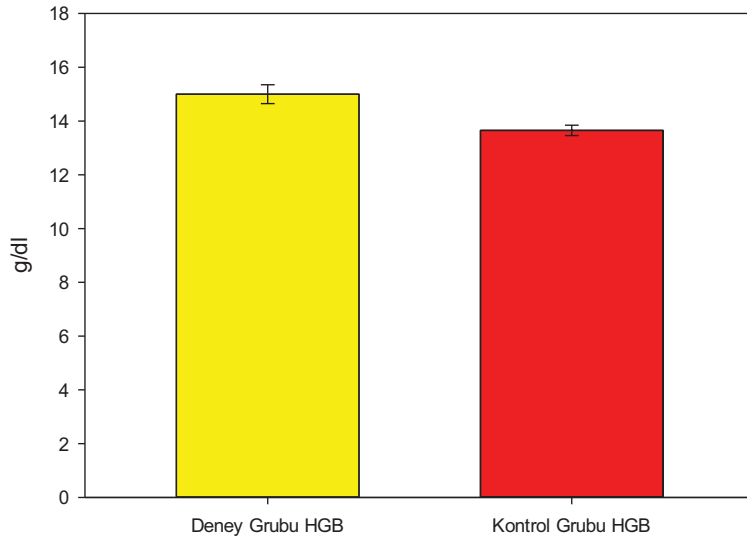
Not: Değerler $X\pm SD$ olarak verildi, ayrıca her grupta ortalama ve standart sapma verileri de eklendi.

Deney Grubu (Mean:8.897-SE Mean:0.257-StDev:0.994): 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 intraperitoneal olarak verildi.

Kontrol Grubu (Mean:8.125-SE Mean:0.116-StDev:0.450): Ratlara haftada bir olmak üzere 4 hafta süre ile deney gruplarındaki verilen sıvı miktarına eşit olacak şekilde 5 ml/kg serum fizyolojik intraperitoneal olarak verildi.

3.9. Deney ve Kontrol Gruplarında Hemoglobin (HGB) Değerlendirmesi

Deney gruplarının hemoglobin (HGB) düzeyleri kontrol gruplarıyla kıyaslandığında aralarındaki fark ($p=0.003$) istatistiki olarak önemli bulunmuştur ($p<0.05$). Kontrol gruplarındaki hemoglobin seviyesi deney gruplarına oranla düşük bulunmuştur (Şekil 3.9)



Şekil 3.9. Deney ve kontrol gruplarında Hgb değerlendirilmesi

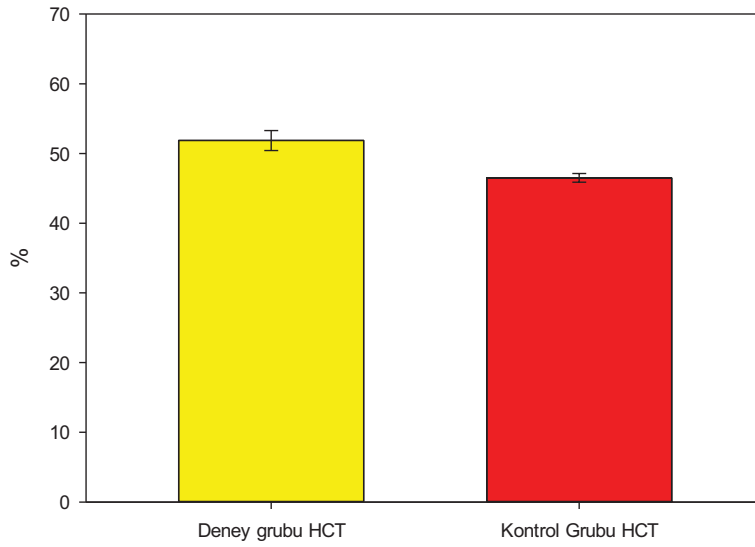
Not: Değerler $X\pm SD$ olarak verildi, ayrıca her grupta ortalama ve standart sapma verileri de eklendi.

Deney Grubu (Mean:15-SE Mean:0.349-StDev:1.353): 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 intraperitoneal olarak verildi.

Kontrol Grubu (Mean:13.653-SE Mean:0.194-StDev:0.752): Ratlara haftada bir olmak üzere 4 hafta süre ile deney gruplarındaki verilen sıvı miktarına eşit olacak şekilde 5 ml/kg serum fizyolojik intraperitoneal olarak verildi.

3.10. Deney ve Kontrol Gruplarında Hematokrit (HCT) Değerlendirme

Deney gruplarının hematokrit düzeyleri kontrol gruplarıyla kıyaslandığında aralarındaki fark ($p=0.003$) istatistiki olarak önemli bulunmuştur ($p<0.05$). Kontrol gruplarındaki HCT seviyesi deney gruplarına oranla düşük bulunmuştur (Şekil 3.10)



Şekil 3.10. Deney ve kontrol gruplarında HCT değerlendirme

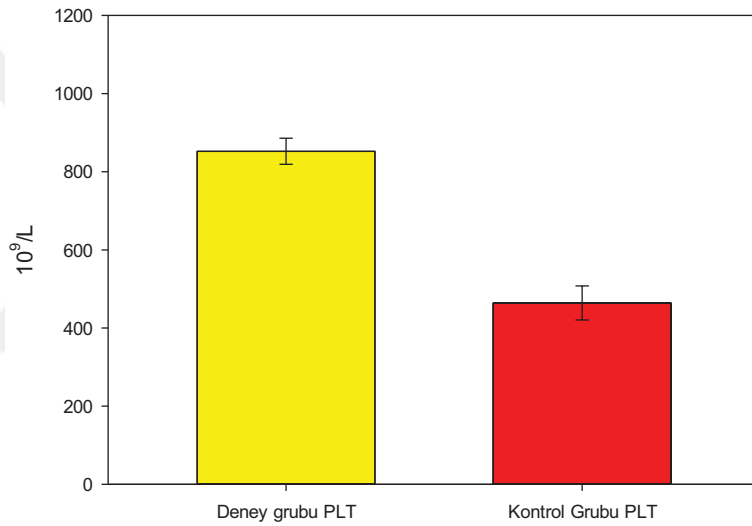
Not: Değerler $X\pm SD$ olarak verildi, ayrıca her grupta ortalama ve standart sapma verileri de eklendi.

Deney Grubu (Mean:51.87-SE Mean:1.43-StDev:5.55): 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 intraperitoneal olarak verildi.

Kontrol Grubu (Mean:46.507-SE Mean:0.628-StDev:2.432): Ratlara haftada bir olmak üzere 4 hafta süre ile deney gruplarındaki verilen sıvı miktarına eşit olacak şekilde 5 ml/kg serum fizyolojik intraperitoneal olarak verildi.

3.11. Deney ve Kontrol Gruplarında Platelet/Trombosit (PLT) Değerlendirmesi

Deney gruplarının trombosit düzeyleri kontrol gruplarıyla kıyaslandığında aralarındaki fark ($p=0.000$) istatistiki olarak önemli bulunmuştur ($p<0.05$). Kontrol gruplarındaki PLT seviyesi deney gruplarına oranla düşük bulunmuştur (Şekil 3.11)



Şekil 3.11. Deney ve kontrol gruplarında PLT değerlendirilmesi

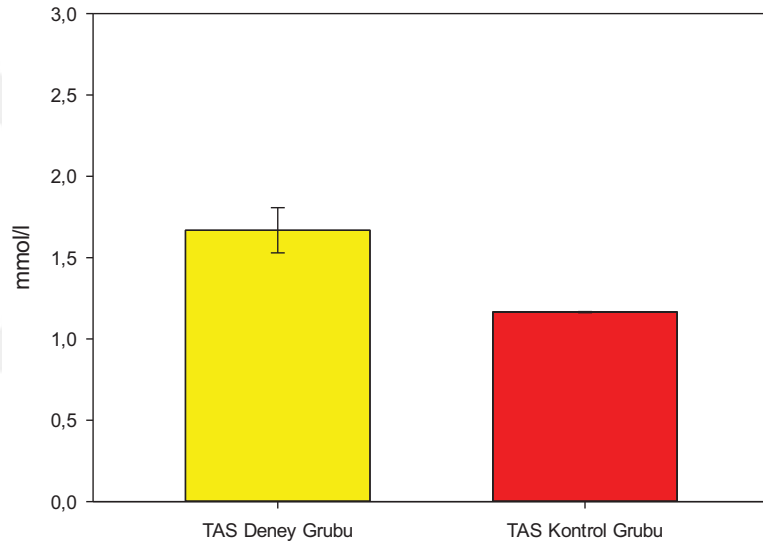
Not: Değerler $X\pm SD$ olarak verildi, ayrıca her grupta ortalama ve standart sapma verileri de eklendi.

Deney Grubu (Mean:852.5-SE Mean:33.5-StDev:129.6): 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 intraperitoneal olarak verildi.

Kontrol Grubu (Mean:463.9-SE Mean:43.6-StDev:168.8): Ratlara haftada bir olmak üzere 4 hafta süre ile deney gruplarındaki verilen sıvı miktarına eşit olacak şekilde 5 ml/kg serum fizyolojik intraperitoneal olarak verildi.

3.12. Deney ve Kontrol Gruplarında Total Antioksidan Seviyesi (TAS) Değerlendirmesi

Deney gruplarının kanlarındaki Total Antioksidan Seviyesi (TAS) düzeyleri kontrol gruplarıyla kıyaslandığında aralarındaki fark ($p=0.003$) istatistiki olarak önemli bulunmuştur ($p<0.05$). Kontrol gruplarındaki TAS seviyesi deney gruplarına oranla düşük bulunmuştur (Şekil 3.12)



Şekil 3.12. Deney ve kontrol gruplarında TAS değerlendirilmesi

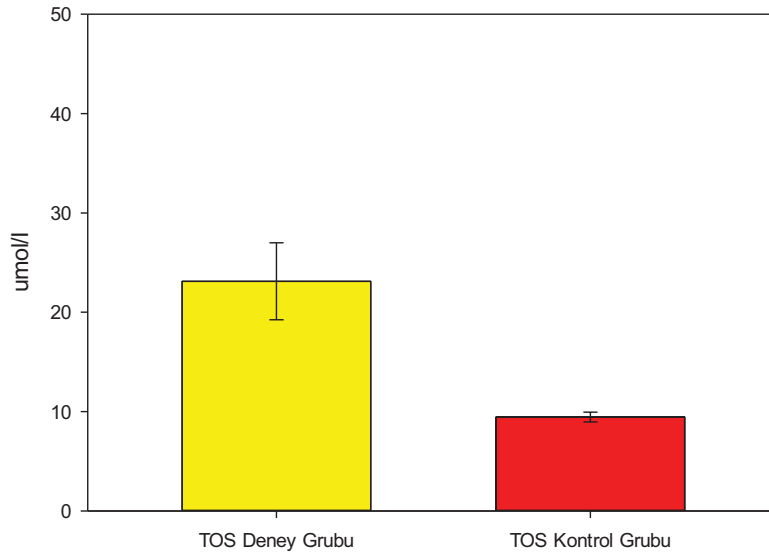
Not: Değerler $X \pm SD$ olarak verildi, ayrıca her grupta ortalama ve standart sapma verileri de eklendi.

Deney Grubu (Mean:1.669-SE Mean:0.139-StDev:0.538): 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 intraperitoneal olarak verildi.

Kontrol Grubu (Mean:1.1650-SE Mean:0.00343-StDev:0.0133): Ratlara haftada bir olmak üzere 4 hafta süre ile deney gruplarındaki verilen sıvı miktarına eşit olacak şekilde 5 ml/kg serum fizyolojik intraperitoneal olarak verildi.

3.13. Deney ve Kontrol Gruplarında Total Oksidan Seviyesi (TOS) Değerlendirmesi

Deney gruplarının kandaki TOS düzeyleri kontrol gruplarıyla kıyaslandığında aralarındaki fark ($p=0.004$) istatistiki olarak önemli bulunmuştur ($p<0.05$). Kontrol gruplarındaki TOS seviyesi deney gruplarına oranla düşük bulunmuştur (Şekil 3.13)



Şekil 3.13. Deney ve kontrol gruplarında TOS değerlendirilmesi

Not: Değerler $X \pm SD$ olarak verildi, ayrıca her grupta ortalama ve standart sapma verileri de eklendi.

Deney Grubu (Mean:23.12-SE Mean:3.88-StDev:15.02): 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 intraperitoneal olarak verildi.

Kontrol Grubu (Mean:9.451-SE Mean:0.497-StDev:1.926): Ratlara haftada bir olmak üzere 4 hafta süre ile deney gruplarındaki verilen sıvı miktarına eşit olacak şekilde 5 ml/kg serum fizyolojik intraperitoneal olarak verildi.

4. TARTIŞMA VE SONUÇ

Madde bağımlılığı ve maddeyi kötüye kullanım küresel bir halk sağlığı sorunudur. Morfin, Eroin, LSD vb. gibi eski bilinen maddelerin yanında günümüzde farklı kimyasal yapılara sahip maddelerin kullanımı yaygınlaşmaktadır. Bu maddelerin en yenisi ve en sık kullanılanı sentetik kannabinoidlerdir. Her türlü kanuni mücadelelere rağmen yasaların boşluğundan faydalanılarak üretimi ve kullanımı yaygınlaşmaktadır. Ülkemizde her yıl yayınlanan TUBİM (Türkiye Uyuşturucu ve Uyuşturucu Bağımlılığı İzleme Merkezi) raporlarında; sentetik kannabinoid yakalanma ve kullanım sıklığının artışı dikkate değer hale gelmiştir. Şu ana kadar bildirilen 130 çeşit sentetik kannabinoid bulunmaktadır. Yeni üretilen her yeni SK kimyasal olarak birbirlerine benzemekte olup vücutta farklı organ ve sistemleri etkilemektedir.

Deney hayvanlarıyla yapılan çalışmalarda, sentetik uyuşturucuların tıpkı insanlarda olduğu gibi CB1 reseptörüne etki göstererek duygu durum değişikliğine (korku, panik), hafıza kaybına, görsel ve işitsel algı bozukluklarına neden olduğu görülmüştür (45). Bu bulgulara ek olarak hayvanda vücut sıcaklığının normalin altına düşmesi (hipotermi), duyuusal bozukluklar, hareketlerde ve organların çalışmasında yavaşlama gibi etkilerinde ortaya çıktığı görülmüştür (46).

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, 1.4mg dozda vücut sıcaklığının normalin altına düşmesi gibi etkilerin ortaya çıktığı görülmüştür (7).

JWH- 200'ün farelere tekrarlanan miktarlarda verilmesi sonucunda (0.1mg-10mg) farelerde verilmesi sonrasında (0.1-10mg/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 (46). Verilen sentetik uyuşturucu (JWH-200) miktarının 1.5mg 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.

Çalışmamızda deney gruplarına yapılan kan sayımı sonucu elde edilen Aspartat Aminotransferaz (AST) düzeyleri; kontrol gruplarıyla kıyaslandığında aralarındaki fark ($p=0.1$) istatistiki olarak önemsiz bulunmuştur ($p>0.05$). Ancak kontrol gruplarındaki AST seviyesi deney gruplarına oranla yüksek bulunmuştur. Bununla birlikte deney gruplarının kan Alanin Aminotransferaz (ALT) düzeyleri kontrol gruplarıyla kıyaslandığında aralarındaki fark ($p=0.603$) istatistiki olarak önemsiz bulunmuştur ($p>0.05$). Kontrol gruplarındaki ALT seviyesi deney gruplarına oranla yüksek bulunmuştur. AST ve ALT enzimleri karaciğerde hepatositlerde bulunurlar. Karaciğerde meydana gelen hasarlarda kana karışmakta ve kandaki seviyeleri artmaktadır. Çalışmamızda deney gruplarının AST-ALT seviyelerindeki değişimler istatistiksel olarak önemli bulunmamıştır. Bu da JWH-200'ün çalışmamızda verilen doz aralığı ile karaciğere belirgin bir hasar vermediğini düşündürmektedir. Literatürde sentetik kannabinoidlerin karaciğere etkisi hakkında bilgiler oldukça sınırlıdır. Skeikh ve arkadaşlarının (2014) sunduğu vaka raporuna göre 45 yaşındaki erkek bir bireyde yapılan testler sonucunda karaciğer toksisitesi gözlenmiştir (59). Gözlenen bu karaciğer hasarının sentetik kannabinoid kullanımına direkt bağlı olup olmadığı bilinmemektedir. Çalışmada daha çok histopatolojik değerlendirmeler kullanılmıştır. Kandan karaciğer parametrelerine bakılmamıştır. Skeikh ve arkadaşları sentetik kannabinoidlerin karaciğere etkilerini ortaya koyabilmek için daha fazla sayıda vakanın değerlendirilmesinin aydınlatıcı olacağını belirtmektedirler. Alhadi ve arkadaşlarının yine tek bir vaka üzerinden sundukları çalışmada; AST ve ALT düzeylerinde anormal bir değer gözlemediklerini bildirmişlerdir (60). Deney gruplarının kandaki GGT (Gama Glutamil Transferaz), düzeyleri kontrol gruplarıyla kıyaslandığında aralarındaki fark ($p=0.043$) istatistiki olarak önemli bulunmuştur ($p<0.05$). Kontrol gruplarındaki GGT seviyesi deney gruplarına oranla yüksek bulunmuştur. Gama Glutamil Transferaz (GGT) özellikle karaciğer hastalıklarının tanısında kullanılan duyarlı bir testtir. Karaciğer yağlanması da yükselmektedir. GGT testi birçok durumda yüksek çıkabilmektedir. Tek başına GGT yüksekliğinde şeker hastalığı varlığı veya yatkınlığı ve alkol ya da uyuşturucu kullanımı ilk olarak akla gelmektedir.

Kreatinin, kas metabolizması sonucu ortaya çıkan önemli bir metabolizma artığıdır. Böbrek yetmezliğinin değerlendirilmesinde en önemli laboratuvar bulgularından biri olmakla birlikte, böbrek hasarının ne derecede olduğunu bilmekte yetersiz kalmaktadır. Kaslardan kaynaklandığı için vücut kas kitlesi oranından etkilenebilmektedir. Kreatinin seviyesinin normalden düşük çıkmasının belirgin bir nedeni bulunmamaktadır. Böbreğin işlevinin bozulması ile renal perfüzyonun düşmesine sebep olan kalp yetmezliği, sıvı kaybı, kanama, yükselmiş olan protein katabolizması, akut MI, stres ve yanıklarda, akut veya kronik böbrek hastalıklarında kreatinin değeri yükselmektedir. Çalışmamızda deney gruplarının kan kreatinin düzeyleri kontrol gruplarıyla kıyaslandığında aralarındaki fark ($p=0.000$) istatistiki olarak önemli bulunmuştur ($p<0.05$). Kontrol gruplarındaki Kreatinin seviyesi deney gruplarına oranla düşük bulunmuştur. Bu veriler sentetik kannabinoidlerin böbreklere zarar verici olabileceği konusuna işaret etmektedir. Sentetik kannabinoidlerin böbreklere karşı olası toksik etkileri ile ilgili çoğu klinik bilgi; küçük vaka serileri, sınırlı sayıda vaka takdimleri ve deney hayvan çalışmaları ile karşımıza çıkmaktadır. Kontrol gruplarındaki Kreatinin seviyesi deney gruplarına oranla düşük bulunmuştur. Bu veriler sentetik kannabinoidlerin böbreklere zarar verici olabileceği konusuna işaret etmektedir (61).

Çalışmamızda deney gruplarının kan laktat dehidrogenaz (LDH) düzeyleri, kontrol gruplarıyla kıyaslandığında aralarındaki fark ($p=0.001$) istatistiki olarak önemli bulunmuştur ($p<0.05$). Kontrol gruplarındaki LDH seviyesi deney gruplarına oranla düşük bulunmuştur. Laktat dehidrogenaz (LDH) vücudun enerji üretiminde rol alan bir enzimdir. Laktat dehidrogenaz (LDH) iskelet kasları, kırmızı kan hücreleri, kalp, karaciğer, beyin, böbrekler ve akciğer gibi vücudun birçok yerinde bulunur. Genelde hücre veya dokular zarar gördüğünde, LDH buralardan kana karışır. Laktat dehidrogenaz (LDH) miktarındaki yükseliş dokularda bir hasar olduğu anlamına gelebilir. Çalışmamızda deney grubunun LDH seviyesindeki yükseliş sentetik kannabinoidlerin çeşitli organlarda doku hasırına sebep olduğunu düşündürmektedir.

White Blood Cell/Beyaz Küre (WBC) bağışıklık sisteminin en önemli hücrelerindedir. Vücudun savunma sistemi hücrelerinin yani lökositlerin toplamını göstermektedir. Beyaz kan hücresi miktarı enfeksiyonlar, kemik iliği bozuklukları

ve enfeksiyon hastalıkları gibi birçok sağlık probleminin teşhisini kolaylaştırmada çok önemli bir faktördür. White Blood Cell/Beyaz Küre (WBC) miktarı birçok durumdan etkilenebilir. White Blood Cell/Beyaz Küre (WBC) miktarı kemik iliği işlevini değerlendirirken de iyi bir ölçüttür. White Blood Cell/Beyaz Küre (WBC) miktarı lökositlerin toplam sayısını ve farklı lökositlerin miktarını oluşturur. Farklı miktarda, her çeşit lökositin oranı hesaplanır. Çalışmamızda deney gruplarının WBC düzeyleri kontrol gruplarıyla kıyaslandığında aralarındaki fark ($p=0.260$) istatistiki olarak önemsiz bulunmuştur ($p>0.05$). Kontrol gruplarındaki WBC seviyesi deney gruplarına oranla düşük bulunmuştur. Bununla birlikte deney grubunun Lenfosit (LYM) düzeyleri kontrol gruplarıyla kıyaslandığında aralarındaki fark ($p=0.596$) istatistiki olarak önemsiz bulunmuştur ($p>0.05$). Kontrol gruplarındaki LYM seviyesi deney gruplarına oranla düşük bulunmuştur. Altmışık ve arkadaşlarının 12 olgu üzerinden sundukları çalışmada bonzai kullanan hastaların kan sayımlarına bakıldığında; gerek WBC gerekse lenfosit düzeylerinde az bir artış gözlenmiştir. Göz ardı edilebilecek seviye olan bu artışlar klinik için de herhangi bir önem arz etmediğini bildirmişlerdir (62).

Çalışmamızda deney gruplarının kan Red Blood Cell/Kırmızı Küre (RBC) düzeyleri kontrol gruplarıyla kıyaslandığında aralarındaki fark ($p=0.013$) istatistiki olarak önemsiz bulunmuştur ($p<0.05$). Kontrol gruplarındaki RBC seviyesi deney gruplarına oranla düşük bulunmuştur. Ayrıca deney gruplarının hemoglobin (Hgb) düzeyleri kontrol gruplarıyla karşılaştırıldığında aralarındaki fark ($p=0.003$) istatistiki olarak önemli bulunmuştur ($p<0.05$). Kontrol gruplarındaki Hb seviyesi deney gruplarına oranla düşük bulunmuştur. Deney gruplarının Hematokrit (HCT) düzeyleri kontrol gruplarıyla kıyaslandığında aralarındaki fark ($p=0.003$) istatistiki olarak önemli bulunmuştur ($p<0.05$). Kontrol gruplarındaki HCT seviyesi deney gruplarına oranla düşük bulunmuştur. Eritrositler kanda sayıca en fazla olan hücreler olup ana görevi kanda gaz değişimidir. Oksijeni akciğerden dokulara taşır ve dokulardaki karbondioksiti ise dışarı atılmak üzere akciğerlere getirmektedir. Çekirdeksiz bir yapıya sahip olan eritrositlerin içeriğinde hemoglobin molekülü önemli yer kaplamaktadır. Eritrosit düzeyinin tayininde hemoglobin, hematokrit gibi parametreler kullanılmaktadır. Hematokrit eritrosit hacminin toplam kan hacmine oranıdır ve yüzde ile ifade edilmektedir. Çalışmamızda kırmızı küre

sayımları yapıldığında deney ve kontrol grupları arasında fark gözlenmemiştir. Buna karşın hemoglobin ve hematokrit seviyeleri kontrol gruplarına nazaran deney gruplarında daha yüksek bulunmuştur. Bu fark istatistiksel olarak farklı olarak belirlenmiş olsa da klinik olarak çok önem arz etmemektedir. Literatürdeki sınırlı sayıdaki çalışmada özellikle kırmızı kürelerde ve hemoglobin – hematokrit seviyelerinde çok anlamlı farklılıklar gözlenmemiştir (61-63).

Çalışmamızda deney gruplarının PLT (Platelet/Trombosit) düzeyleri kontrol gruplarıyla kıyaslandığında aralarındaki fark ($p=0,000$) istatistiki olarak önemli bulunmuştur ($p<0.05$). Kontrol gruplarındaki PLT seviyesi deney gruplarına oranla düşük bulunmuştur. Çapları sadece 1-2 mikron olan ve kanın en küçük hücreleri olan trombositler, pıhtılaşmada önemli rol oynarlar. PLT, damar yaralanmalarında damarın iç yüzüne yapışarak tıkarlar. Salgıladıkları trombokinaz enzimiyle pıhtılaşmada rol oynarlar. Pıhtı meydana geldiğinde katılarak yaranın ağzını bürerler ve kanamayı durdururlar (64). Çalışmamızda elde edilen PLT değerlerindeki farklılık literatürle uyum göstermektedir. Yapılan çalışmalarda özellikle kardiyolojik sorunlar gözlenen serilerde trombosit düzeylerinde anlamlı artışlar gözlenmektedir. Akut miyokard infarktüsü vakalarında da bu düzeyin arttığı belirtilmektedir (53, 56-60).

Çalışmamızda deney gruplarının kanlarındaki Total Antioksidan Seviyesi (TAS) düzeyleri kontrol gruplarıyla kıyaslandığında aralarındaki fark ($p=0.003$) istatistiki olarak önemli bulunmuştur ($p<0.05$). Kontrol gruplarındaki TAS seviyesi deney gruplarına oranla düşük bulunmuştur. Deney gruplarının kandaki TOS düzeyleri kontrol gruplarıyla kıyaslandığında aralarındaki fark ($p=0.004$) istatistiki olarak önemli bulunmuştur ($p<0.05$). Kontrol gruplarındaki TOS seviyesi deney gruplarına oranla düşük bulunmuştur. Vücudumuzda normal metabolizmanın işleyişi sırasında veya çeşitli dış etkenler yoluyla üretilen serbest radikal türleri kanser ve kalp-damar hastalıkları başta olmak üzere birçok dejeneratif hastalığın oluşmasında önemli bir rol oynamakta metabolizmamızda sürekli olarak oksidasyon olayları meydana gelmektedir. Canlı sistemlerde serbest radikallerin belirli süreçler sonucu oluşabileceği gibi, radyasyon, ilaçlar, zehirli kimyasallar gibi maddelerin etkisi sonucu da oluşabilirler. Hücre içinde diğer moleküller ile hızlı reaksiyona girerek onların yapısını bozar ve zincirleme reaksiyonları başlatırlar. Bu

da vücudumuz için oksidatif strese neden olur. Oksidatif stres; yaşlanma, kanser, kalp hastalıkları, diyabet ve diyabetin komplikasyonları ve pek çok patolojik tablonun ve de yaşlanmayla yakından ilişkilidir. Kaliteli ve uzun yaşam, organizmanın bakım ve onarım mekanizmalarının doğru ve etkin çalışmasını gerektirmektedir. Düzenli fiziksel aktivitenin modern yaşlılık ve yaşlanma sürecinde pek çok hastalıkta tedavi edici ve koruyucu olduğu fiziksel aktivitenin antioksidan savunmayı kuvvetlendirdiği gözlemlenmiştir. Aynı zamanda düzenli ve antioksidanlarca zengin gıdaların tüketimi, alkol ve sigara tüketiminin azalması ve stresten uzak durulması oksidatif strese karşı alınabilecek önemli tedbirler olarak değerlendirilmelidir. Serbest radikallerle doğrudan ilişkili olan bu hastalıkların önlenmesi için oksidan maddelerin antioksidanlarla dengede olması sağlanmalıdır. Dengeli beslenme ve yeterli miktarda antioksidan alımı serbest radikallerin olumsuz etkilerinden kurtulmak için yeterlidir. Dolayısıyla oksidan kaynaklı hastalıkların görülme riskini en aza indirmek, daha kaliteli ve uzun yaşam için antioksidanlar önemli bir savunma mekanizması olarak tavsiye edilir. Antioksidan gıdaların çeşidi oldukça fazla olup her biri koruyucu ve tedavi edici özelliktedir. Serbest radikallerin zararlarına karşı savunma sistemine sahip antioksidanlar, gerek metabolizma işleyişi sırasında gerekse dışardan alınan antioksidan özelliğindeki gıdalarla serbest radikallerin meydana getirdiği zararların oluşmasını önlemekte ve oluşan zararları da tedavi etmektedir.

Ülkemizde her geçen gün yeni bir ölüm vakasına sebep olan bu habis zehir özellikle genç yaşamları hedef almaktadır. Bilinmeli ki sentetik kannabinoidler başta olmak üzere her türlü bağımlılık yapıcı madde ile mücadelede sorumluluk sadece devlet yetkililerinde olmamalıdır. Sentetik kannabinoidler konusunda bilgi ve bilinç düzeyinin artırılması gerekmektedir. Bu konuya eğitim müfredatında geniş yer vererek bilinçlendirme faaliyetlerini artırılmalıdır. Literatürde sentetik kannabinoidlerin vücutta hematolojik ve biyokimyasal etkileri hakkında bilgiler oldukça sınırlıdır. Bu tez çalışmasının ileride gerçekleştirilecek yeni çalışmalarla desteklenmesi ve sentetik uyuşturuculara karşı toplumu bilinçlendirmede önemli yer alacağı kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

1. **Zimmermann US, Wilkelmann PR, Pilhatsch M, Nees JA, Spanegel R, Schulz K** (2009): Withdrawal Phenomena and Dependence Syndrome After the Consumption of Spice Gold. *Dtsch Arztebl Int* 106: 464-7.
2. <http://www.google.com.tr/bonzai> 12.04.2016.
3. **Vardakou I, Pistos C, Spiliopoulou C** (2010): Spice drugs as a new trend: mode of action, identification and legislation; *Toxicol Lett* 197: 157.
4. **Auwärter V, Dresen S, Weinmann W, Mueller M, Puetz M, Ferreiros N** (2009): Spice and other herbal blends: Harmless incense or cannabinoid designer drugs *J Mass Spectrom* 44: 832-37.
5. United Nations Office on Drugs and Crime, World Drug Report 2014 (United Nations Publication), Sales No. E.14.XI.7 21.03.2016.
6. **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: 320-6.
7. **Moosmann B, Kneisel S, Girreser U, Brecht V, Westphal F, Auwärter V** (2009): Withdrawal phenomena and dependence syndrome after the consumption of spice gold. *Dtsch Arztebl Int* 106: 464-67.
8. **Evren C, Bozkurt M** (2013): Senteteik Kannabinoidler: Son yılların krizi. *Düşünen Adam The Journal of Psychiatry and Neurological Sciences* 26: 1-11.
9. **Fattore L, Fratta W** (2011): Beyond THC: The new generation of cannabinoid designer drugs. *Front Behav Neurosci* 5: 60-6.
10. <http://www.aapcc.org/press/2/AAPCC> Issues Statement on the Synthetic Drug Abuse Prevention Act. American Association of Poison Control Centre, 10.03.2016.
11. <http://www.samhsa.gov/data/sites/default/files/DAWN105/DAWN105/SR105-synthetic-marijuana.pdf> United States, Department of Health and Human Services, Substance Abuse and Mental Health Services Administration, "The DAWN report: drug-related emergency department visits involving synthetic cannabinoids" (Rockville, Maryland, 4 December 2012) 21.03.2016.

12. UNODC, World Drug Report 2013 (United Nations publication, Sales No. E.13.XI.69) 21.03.2016.
13. www.atk.gov.tr/Pdf/psikoaktifmaddeler.pdf Yeni Nesil Psiko-aktif Maddeler Sempozyumu 26 Kasım 2013 İstanbul. 22.03.2016.
14. **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. *Toxicology Lett.* 10: 207: 12-7.
15. **Grotenhermen F** (2003): Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cannabinoids. *Clin Pharmacokinet* 42: 327-60.
16. **Geller T** (2007): Cannabinoids: a Secret History, *Chem, Herit, Newsmagazine*, 25 (2).
17. **Castaneto MS, Gorelick DA, Desrosiers NA, Hartman RL, Pirard S, Huestis MA** (2014): Synthetic cannabinoids: epidemiology, pharmacodynamics and clinical implications. *Drug Alcohol Depend* 1;144: 12-41.
18. **Huffman JW, Mabon R, Wu MJ, Lu J, Hart R, Hurst DP, Reggio PH, Wiley JL, Martin BR** (2003): 3-Indolyl-1-naphthylmethanes: new cannabimimetic indoles provide evidence for aromatic stacking interactions with the CB(1) cannabinoid receptor. *Bioorg Med Chem.*20; 11: 539-49.
19. **Huffman JW, Padgett LW** (2005): Recent developments in the medicinal chemistry of cannabimimetic indoles, pyrroles and indenes. *Curr Med Chem.*12: 1395-411.
20. www.emcdda.europa.eu/attachements.cfm/att EMCDDA. Understanding the 'Spice' phenomenon version.pdf. 15.03.2016.
21. **Every-Palmer S** (2010): Warning: legal synthetic cannabinoid receptor agonists suchlike as JWH-018 feb precipitate psychosis in vulnerable individuals. *Addiction* 105: 1859-60.
22. **Nakajima J, Takahashi M, Seto T** (2011): et al. Identification and quantitation of two benzoylindoles AM-694 and (4-methoxyphenyl) (1-pentyl-1Hindole-3-yl) methanone, and three cannabimimetic naphthoylindoles JWH-210, JWH-122, JWH-019 and as adulterants in illicit products obtained via the Internet. *Forensic Toxicology* 29: 95-110.

23. **Vardakou I, Pistos C, Spiliopoulou Ch** (2010): Spice drugs as a new trend: mode of action, identification and legislation. *Toxicol Lett.* 1;197: 157-62.
24. **Gurdal F, Asirdizer M, Aker RG** (2013): et al. 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: 667-72.
25. **EMCDDA**, (2009) a. Early-warning system. Understanding the 'Spice' phenomenon. 20.03.2016.
26. **EMCDDA Poisin Control Centre, Mainz**, (2009)b. Understanding the 'Spice' phenomenon. Via mass media and personal communication. 20.03.2016.
27. **Huffman JW, Dai D, Martin BR, Compton DR** (1994): Design, synthesis and pharmacology of cannabimimetic indoles. *Bioorg Med Chem Lett* 4: 563-66.
28. United States National Institute on Drug Abuse, DrugFacts Spice (synthetic marijuana) 20.03.2016.
29. http://www.unodc.org/documents/scientific/Synthetic_Cannabinoids.pdf. UNDOC, Synthetic cannabinoids in herbal products. United Nations Office on Drugs and Crime, 21.03.2016.
30. **Pertwee RG** (1999): Pharmacology of cannabinoid receptor ligands. *Curr Med Chem.* 6: 635-64.
31. **Every-Palmer S** (2010): Warning: legal synthetic cannabinoid receptor agonists suchlike as JWH-018 feb precipitate psychosis in vulnerable individuals. *Addiction* 105: 1859-60.
32. **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 (JWH018) in human serum by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 1; 878: 2659-63.
33. **Brents LK, Gallus-Zawada A, Radomska-Pandya A, Vasiljevik T, Prisinzano TE, Fantegrossi WE, Moran JH, 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.* 1;83: 952-61.
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.* 3; 39: 234-43.
 35. **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: 363-7.
 36. **Evren C, Bozkurt M** (2013): Senteteik Kannabinoidler: Son yılların krizi. *Düşünen Adam The Journal of Psychiatry and Neurological Sciences;* 26:1-11.
 37. **Castellanos D, Singh S, Thornton G, Avila M, Moreno A** (2011): Synthetic cannabinoid use: a case series of adolescents. *J Adolesc Health.* 49: 347-9.
 38. **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: 309-10.
 39. **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: 435-8.
 40. **Schneir AB, Cullen J, Ly BT** (2011): “Spice” girls : synthetic cannabinoid intoxication. *J Emerg Med.* 40: 296-9.
 41. **Jerry J, Collins G, Stroom D** (2012): Synthetic legal intoxicating drugs: the emerging ‘incense’ and ‘bath salt’ phenomenon. *Cleve Clin J Med.* 79: 258-64.
 42. **Harris CR, Brown A** (2012): Synthetic cannabinoid intoxication: a case series and review. *J Emerg Med.* 44: 360-6.
 43. **Fattore L, Fratta W** (2011): Beyond THC: The New Generation of Cannabinoid Designer Drugs. *Front Behav Neurosci.* 21; 5: 60.

44. **Every-Palmer S** (2011): Synthetic cannabinoid JWH-018 and psychosis: an explorative study. *Drug Alcohol Depend.* 1; 117: 152-7.
45. **Hurst D, Loeffler G, McLay R** (2011): Psychosis associated with synthetic cannabinoid agonists: a case series. *Am J Psychiatry.* 168: 1119.
46. **Oluwabusi OO, Lobach L, Akhtar U, Youngman B, Ambrosini PJ** (2012): Synthetic cannabinoid-induced psychosis: two adolescent cases. *J Child Adol Psychop* 22: 393.
47. **Wiley JL, Marusich JA, Martin BR, Huffman JW** (2012): 1-Pentyl-3-phenylacetylindoles and JWH-018 share in vivo cannabinoid profiles in mice. *Drug Alcohol Depend* 123: 48.
48. **Wiley J, Compton D, Dai D, Lainton J, Phillips M, Huffman J, Martin B** (1999): Structure-activity relationships of indole- and pyrrole-derived cannabinoids; *J Pharmacol Exp Ther* 285: 995.
49. **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: 72-85.
50. **Sedefov R, Gallegos A, King L** (2009): Understanding the “spice” phenomenon. Thematic papers, European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction.
51. **O’Malley PM, Bachman JG, Schulenberg JE, Arbor A** (2012): MI Institute for Social Research, The University of Michigan. Monitoring the future national results on adolescent drug use: overview of key findings.
52. **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.
53. **Gurdal F, Asirdizer M, Aker RG** (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: 667-72.
54. **Zubrzycki M, Liebold A, Janecka A, Zubrzycka M** (2014): A new face of endocannabinoids in pharmacotherapy. Part 1: protective role of

- endocannabinoids in hypertension and myocardial infarction. *J Physiol Pharmacol* 65: 171-81.
55. **Bachs L, Morland H** (2001): Acute cardiovascular fatalities following cannabis use. *Forensic Sci Int* 124: 200-3.
56. **Mir A, Obafemi A, Young A, Kane C** (2011): Myocardial infarction associated with use of the synthetic cannabinoid K2. *Pediatrics* 128: 1622-7.
57. **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: 534-44.
58. **Krylatov AV, Maslov LN, Ermakov SI** (2007): Significance of cardiac cannabinoid receptors in regulation of cardiac rhythm, myocardial contractility, and electrophysiologic processes in heart. *Izv Akad Nauk Ser Biol* 1: 35-44.
59. **Sheikh I, Luksic M, Ferstenberg R and Culpeper-Morgan JA.** (2014): SPICE/K2 synthetic marijuana-induced toxic hepatitis treated with *N*-acetylcysteine. *Am J Case Rep*,; 15: 584-588.
60. **Alhadi S, Tiwari A, Vohra R, Gerona R, Acharya J and Bilello K.** (2013): High Times, Low Sats: Diffuse Pulmonary Infiltrates Associated with Chronic Synthetic Cannabinoid Use. *J. Med. Toxicol.* 9:199–206.
61. **Ergül DF, Ekemen S, Yelken BB.** (2015): Sentetik Kannabinoid ‘Bonzai’ İntoksikasyonu: Altı Olgu Serisi. *Turk J Anaesth Reanim*; 43: 347-51.
62. **Altınışik U, Altınışik HB, Şimşek T, Doğu T, Şimşek E, Aydın H.** (2015): Yoğun Bakım Ünitesinde Takip Edilen Sentetik Kannabinoid (Bonzai) Zehirlenmesi Olgularının Klinik Özellikleri, *J Turk Soc Intens Care*; 13: 117-21.
63. **Yeakel KJ, Logan BK.** (2013): “Blood Synthetic Cannabinoid Concentrations in Cases of Suspected Impaired Driving” *Journal of Analytical Toxicology*; 37: 547–551.
64. **Polat M, Gülay MŞ.** (2015): “Kan Hastalıkları”, *Hastalıklar Bilgisi Kitabı; Dünya Tıp Kitabevi, ISBN: 978-605-64848-6-5. Ankara.*



ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgileri

Adı ve Soyadı: Hüseyin BAYRAMER

Doğum Yeri ve Yılı: Antalya, 1985

Medeni Hali: Bekâr

Yabancı Dili: İngilizce

Uyruğu: Türkiye Cumhuriyeti

Telefon No: 0555 570 5145

Elektronik Posta: bayramer_07@hotmail.com

İletişim Adresi: bayramer_07@hotmail.com

Eğitim Bilgileri

Lisans: Süleyman Demirel Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji
Bölümü Isparta 2005-2009

Yüksek Lisans: Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Sağlık Bilimleri
Enstitüsü Laboratuvar ve Deney Hayvanları Ana Bilim Dalı,
Burdur, 2015-



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

SAYI : 93773921-
KONU: Etik Kurul Kararı

09/03/2016

Yrd. Doç.Dr. Mümin POLAT
(MAKÜ Sağlık Yüksek Okulu)

“Sentetik Kannabinoidlerin (JWH-200) Ratların Hematolojik Parametrelerine Etkilerinin Belirlenmesi” konulu projeniz Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından **09.03.2016** tarih ve **178** sayılı kararı ile uygun bulunmuştur. Kararın bir örneği ekte sunulmuştur.

Bilgilerinize rica ederim.

Prof. Dr. Özlem ÖZMEN
MAKÜ-HADYЕК Başkanı



DENEY HAYVANLARI KULLANIM SERTİFİKASI

Sayın **Hüseyin BAYRAMER**

Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu ile
Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Deneysel Hayvanlar Üretim ve
Deneysel Araştırma Laboratuvarı tarafından ortaklaşa düzenlenen 80 saatlik
“**IV. Bilimsel Araştırmalarda Deneysel Hayvanlar 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