

T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

OKSİDAN ANTİOKSİDAN VE SİTOKİN SEVİYELERİNİN
KANNABİNOİD BAĞIMLILARINDA
DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. Hüseyin BAYAZIT

TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. İ. Fatih KARABABA

ŞANLIURFA

2015

T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

OKSİDAN ANTİOKSİDAN VE SİTOKİN SEVİYELERİNİN
KANNABİNOİD BAĞIMLILARINDA
DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. Hüseyin BAYAZIT

TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. İ. Fatih KARABABA

Bu tez, Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından 14118 proje numarası ile desteklenmiştir.

ŞANLIURFA

2015

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve becerilerimin gelişmesinde katkılarından dolayı değerli tez hocam Yrd. Doç. Dr. İ. Fatih KARABABA'ya, her türlü desteği benden esirgemeyen değerli hocam Doç. Dr. Salih SELEK'e, eğitimim süresince değerli katkılarından dolayı diğer hocalarım Yrd. Doç. Dr. Mahmut KATI, Yrd. Doç. Dr. Mehmet ASOĞLU'na, ve tez sürecinde büyük desteği olan Prof. Dr. Nurten AKSOY'a ve rotasyonum süresince ve sonrasında engin bilgilerinden yararlandığım Doç. Dr. Hasan KANDEMİR'e teşekkür ederim.

Asistanlık sürem boyunca birlikte çalıştığım psikiyatri, çocuk ve ergen psikiyatri kliniklerindeki asistan, psikolog ve hemşire arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Her zaman bana destek olan, eğitim hayatımın en zor günlerinde maddi ve manevi destekleri ile yanımda olan aileme sonsuz sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Hüseyin BAYAZIT

İÇİNDEKİLER

SAYFA NO

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
ŞEKİLLER DİZİNİ	IV
TABLolar DİZİNİ	V
SİMGELER ve KISALTMALAR	VI
ÖZET	VIII
ABSTRACT	IX
1.GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tarihçe	3
2.2. Tanımlar	4
2.2.1. Bağımlılık	4
2.2.2. Epidemiyoloji	5
2.3. Tanı	7
2.3.1. DSM 5: Madde ile İlgili Bozukluklar ve Bağımlılık Bozuklukları	7
2.3.2. DSM-5 Kannabis Kullanım Bozukluğu	8
2.3.3. DSM-5 Kannabis Yoksunluğu	9
2.3.4. DSM-5 Kannabis Entoksikasyonu	10
2.3.5. DSM-5 Kannabisin Yol Açtığı Diğer Bozukluklar	10
2.3.6. ICD-10'a Göre Esrar Bağımlılığı	11
2.4. Kannabinoidler	11
2.4.1. Kannabinoidlerin Etkileri	13
2.5. Madde Bağımlılığı Nörobiyolojisi	14
2.5.1. Nöral Devreler: Nörotransmitter ve Beyin Yapıları	15
2.6. Sitokinler	18
2.7. Oksidatif Metabolizma ve Serbest Radikaller	21
2.7.1. Serbest Radikallerin Kaynağı	21
2.7.2. Antikoksidan Savunma Sistemleri	23
2.7.3. Beyinde ROT Oluşum Mekanizmaları	25

2.7.4. Beynin Serbest Radikal Hasarına Karşı Hassasiyeti	26
2.7.5. Oksidatif Stresle İlişkili Tıbbi Hastalıklar	26
2.7.6. Psikiyatrik Bozukluklar ve Oksidatif Stres	27
3. GEREÇ ve YÖNTEM	29
3.1. Araştırmanın Tipi	29
3.2. Araştırmanın Yürütülmesi ve Katılımcılar	29
3.3. Değişkenlerin Ölçümü ve Hesaplanması	30
3.3.1. Toplam Oksidan Status (TOS) Düzeyi Ölçümü	30
3.3.2. Toplam Antioksidan Status (TAS) Düzeyi Ölçümü	30
3.3.3. Oksidatif Stres İndeksi Ölçümü	30
3.3.4. Serum IL-12 p70 Düzeyinin Ölçülmesi	31
3.3.5. Serum IFN- γ Düzeyinin Ölçülmesi	31
3.3.6. Serum IL-6 Düzeyinin Ölçülmesi	31
3.4. Verilerin İstatistiksel Değerlendirilmesi	32
4. BULGULAR	33
5. TARTIŞMA	37
6. SONUÇLAR	43
KAYNAKLAR	44

ŞEKİLLER DİZİNİ

SAYFA NO

Şekil-1: Hastalarla kontrollerin TOS değerlerinin kutu grafiği ile karşılaştırılması	34
Şekil-2: Hastalarla kontrollerin OSI değerlerinin kutu grafiği ile karşılaştırılması	35
Şekil-3: Hastalarla kontrollerin IL-6 değerlerinin kutu grafiği ile karşılaştırılması	36

TABLolar DİZİNİ

SAYFA NO

Tablo-1: Madde kesilme etkilerinden sorumlu nörotransmitter ve etkileri	16
Tablo-2: Bağımlılığın evrelerine özgü nöral devreler	17
Tablo-3: Sitokinler ve Başlıca Etkileri	19
Tablo-4 : Serbest Radikal Kaynakları	22
Tablo-5 : Önemli Reaktif Oksijen ve Nitrojenler Türevleri ile Özellikleri	22
Tablo-6 : Birincil/Enzimatik antioksidan sistemler	23
Tablo-7 : İkincil/Non-enzimatik antioksidan sistemler	24
Tablo-8 : Üçüncül antioksidan sistemler	25
Tablo-9 : Tablo-: Oksidatif stresin yol açtığı hasarlar	26
Tablo-10: Grupların Cinsiyet ve Yaş Dağılımı	33
Tablo-11: Hasta ve Kontrollerin Ölçülen ve Hesaplanan Değerleri	33

KISALTMALAR

DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
Δ9-THC	: Δ 9- Tetrahidrokannabinol
TAS	: Toplam Antioksidan Seviye
TOS	: Toplam Oksidan Seviye
OSI	: Oksidatif Stres İndeksi
CB1	: Kannabinoid Reseptör tip 1
CB2	: Kannabinoid Reseptör tip 2
DSM	: Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı
LSD	: Liserjik asid dietilamid
NHANES	: Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırma Anketleri
ESPAD	: Alkol ve Diğer Uyuşturucu Kullanımına Yönelik Avrupa Okul Anketi Projesi
UNODC	: Birleşmiş Milletler Uyuşturucu ve Suç Ofisi
ICD	: Uluslararası Hastalık Sınıflandırması
CBN	: Kanabinol
CBD	: Kanabidiol
AEA	: araşidoniletanolamid
2-AG	: 2-araşidonilgliserol
SR141716	: Rimonabant
ACEA	: Arasidonyl-2- chloroethylamide hydrate
VTA	: Ventral tegmental Alan
NA	: Akumbens Çekirdeği
GABA	: Gamma Aminobutirik Asit
HPA	: Hipotalamo-Pitüiter-Adrenal
CRF	: Kortikotropin salınım faktörü
ACTH	: Adrenokortikotropik Hormon
MPFC	: Medial Prefrontal Korteks
VP	: Ventral Pallidum
IL	: İnterlökin
IFN-γ	: İnterferon Gama

TNF-α	: Tumor Nekroz factor Alfa
TGF-β	: Tumor Büyüme Faktörü-Beta
LT	: lenfotoksin
MIF	: Migrasyon inhibe edici factor
GM-CSF	: Granülosit-makrofaj koloni stimüle edici factor
M-CSF	: Monosit-makrofaj stimüle edici factor
G-CSF	: Granülosit koloni stimüle edici faktör
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
ICAM	: Intersellüler Adezyon Molekülü
VCAM	: Vazküler Hüce Adezyon Molekülü
PECAM	: Platelet Endotelyal Hücre Adezyon Molekülü
NK	: Doğal Katil Hücreleri
APC	: Antijen Sunucu Hücreler
CRP	: C-reaktif protein
ROT	: Reaktif oksijen türevleri
SOD	: Süperoksit Dismutaz

ÖZET

OKSİDAN, ANTIOKSİDAN VE SİTOKİN SEVİYELERİNİN KANNABİNOİD BAĞIMLILARINDA DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Hüseyin BAYAZIT

Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi

Amaç: Esrar Dünyadan en yaygın kullanılan uyuşturucu maddedir. Esrarın birçok istenmeyen etkisi bulunmaktadır. Bu çalışmamızda kannabinoid bağımlılarında oksidan, antioksidan ve sitokin düzeylerinin ve kannabinoidin oluşturduğu etkilerde bunların rolünün değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmaya dâhil edilen olgulardan ve sağlıklı kontrollerden usulüne uygun olarak alınan serum örneklerinde toplam antioksidan seviyesi (TAS), toplam oksidan seviyesi (TOS) ve Oksidatif stres indeksi (OSİ) ve sitokin çalışıldı. Sonuçlar gruplar arasında kıyaslandı.

Bulgular: Kannabinoid bağımlılarında, sağlıklı kontrollere göre artmış toplam oksidan seviye (TOS), oksidatif stres indeksi (OSİ) ve IL-6 seviyesi bulundu. Toplam antioksidan seviye (TAS), IL-12p70 ve IFN- γ seviyelerinde bir farklılık bulunmamıştır. IL-6 ile TOS ve OSİ seviyeleri arasında pozitif korelasyon bulunmuştur.

Sonuç: Esrar kullananlarda oksidatif denge bozulmuştur. Ayrıca pro-inflamatuvar sitokin olan IL-6 seviyesi artması vücutta artmış inflamatuvar sürece işaret etmektedir. Artmış inflamasyon ve bozulmuş oksidatif metabolizma birlikte esrar kullananlarda ortaya çıkan beyin hasarının nedeni olabilir.

Anahtar kelimeler: Kannabis kullanım bozukluğu, oksidan, antioksidan, sitokin, IL-6

ABSTRACT

EVALUATION OF OXIDANT ANTIOXIDANT AND CYTOKINE LEVELS IN CANNABINOID ADDICTION

Hüseyin BAYAZIT, MD

Specialty Thesis, Department of Psychiatry

Aim: Cannabis is the most commonly used illegal drug in the world and has too much adverse effect. In this study, we aimed to evaluate oxidant, anti-oxidant and cytokine levels in individuals with cannabis use disorder and whether it was associated with adverse effect of cannabis.

Method: Blood samples were taken from enrolled subjects in appropriate way and Total Antioxidant Status (TAS), Total Oxidant Status (TOS), Oxidative Stress Index (OSI) and Cytokine were studied. Results were compared between the groups.

Results: We found increased levels of TOS, OSI and IL-6 in individuals with cannabis use disorder compared to healthy people. When we compare TAS, IL-12p70 and IFN- γ levels, there was not difference in both groups. There was positive correlation between IL-6 and TAS, OSI levels.

Conclusion: Oxidative balance was impaired in individuals with cannabis use disorder. High level of IL-6, which is a pro-inflammatory cytokine, indicates increased inflammation in body. Increased inflammation and impaired oxidative imbalance may be the reason of brain damage that seems in cannabis addicts.

Key words: Cannabis use disorder, Oxidant, Anti-oxidant, Cytokine, IL-6

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Uyuşturucu madde kullanımı Dünyadaki en büyük halk sağlığı sorunlarından biridir. Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) tahminlerine göre esrar tüm Dünya'da hala en çok kullanılan uyuşturucu maddedir ve 147 milyon insanın yani Dünya nüfusunun %2.5'i esrar kullanmaktadır (1). Ülkemizde yapılan bir çalışmada lise öğrencileri (15-17 yaş) arasında en az bir kez madde kullanım sıklığı %3 bulunmuştur (2). Psikoaktif maddelerin kullanımı, kullanan kişi ve aileleri etkilemekte ve toplum için önemli derecede sağlık ve sosyal sorunlara yol açmaktadır (3). Ebeveynlerden en az birinin uyuşturucu madde kullanımının tek başına daha yüksek oranda psikiyatrik sorunlarla ilişkili olduğu tespit edilmiştir (4). Çocukluk ve ergenlik döneminde başlayan madde kullanımı yaşamın ileriki dönemlerinde madde bağımlılığı riskini arttırmaktadır (5). Madde kullanımı fiziksel, duygusal, hayat kalitesi ve okul başarısı alanlarında belirgin derecede düşmelere neden olmaktadır (6). Uyuşturucu madde kullanımının, gençler arasında ölüm, motorlu araç yaralanmaları, etrafa ve kendine zarar verme ile ilişkili olduğu bulunmuştur (7). Esrar birçok bağımlılık için geçiş ve ara basamak gibi olarak görülmektedir. Bu nedenle esrara giriş kapısı denmektedir. İnsanlar esrarın bağımlılık yapmayacağını düşünerek çok kolay bir şekilde kullanmaya başlamaktadır.

Esrar, psikotrop ve keyif verici etkisini, %0.5–5 oranında içerdiği, yağda eriyebilirliği yüksek olan Δ^9 - tetrahidrokannabinol (THC) ile ortaya çıkarır (8). Esrarın etkileri; alınan doza, vücuda alınıp sekline, kişinin daha önce bu maddeyi alıp almamış olmasına, duygu durumuna ve kullanılan ortama göre değişir (9). Birçok genç insanın esrar kullanmasındaki ana nedenler; hafif öfori oluşturan “yüksek” halini yaşamak, gevşemek ve zaman algısında bozulmayı içeren değişiklikler ve müzik dinleme, film izleme gibi günlük deneyimleri yoğun hissedebilmektir (10). Sosyal ortamda kullanıldığında aşırı gülme, çok konuşma ve artan sosyallik esrar içiminden 30 dakika sonra ortaya çıkar ve 1-2 saat sürer (11). Kaygıyı azaltma, duygudurumu iyileştirme ve iştahı açma, esrarın psikoaktif etkilerinden bazılarıdır. Ayrıca yargılamayı, problem çözmeyi ve öğrenmeyi bozar, zaman algısını saptırabilir ve görsel, işitsel algı bozukluklarına neden olabilir (12). Kognitif yan etkileri en geç 3 hafta içinde düzelse de; 18 yaşından önce kullanıldığı takdirde bu yan etkileri kalıcı olabilir (13). Bu durum gelişmekte olan nörolojik sistemle alakalı olabilir. Yapılan çalışmalarda esrar kullanımı ve psikoz gelişimi arasında ilişki olduğu bulunmuştur (14,15). İsveç'te yapılan retrospektif bir çalışmada 50 bin İsveçli erkek taranmış ve düzenli esrar içiminin sigarayı

dışladıktan sonra akciğer kanseri riskini iki kat arttırdığı bulunmuştur (16). Ayrıca, bir derlemede düzenli esrar içimi ile artmış bronşit, nefes darlığı riski arasında ilişki olduğu tespit edilmiştir (17). Esrar içiminin erken dönemde anjina ve kalp krizini hızlandıracağı iddia edilmektedir (18). Bunların yanında esrarın psikoaktif olmayan komponenti olan kannabidiolün, anksiyolitik, antipsikotik, nöroprotektif ve antikonvülzan etkilerinin yanında güçlü bir antioksidan ve antienflamatuvar ve immünmodülatör etkisi olduğu iddia edilmiştir (19). Diğer taraftan 5 yıllık takip çalışmasında esrar kullanan kişilerin beyin gri cevherindeki kannabinoid reseptörlerinden zengin bölgelerinde inceleme tespit etmişlerdir (20). Kannabinoidlerin merkezi sinir sisteminde bulunan CB1 ve periferde immün sistem hücrelerinde bulunan CB2 olmak üzere iki tane reseptörü bulunmaktadır (21).

Çok hücreli canlıların çoğu yaşamak için oksijene gereksinim duyarlar ama kimi yer ve durumlarda oksijen canlılar için bir zehir olabilmektedir. Bu çelişki “oksijen paradoksu” olarak bilinir (22). Enerji üretmek için oluşan indirgenme tepkimeleri sonucunda oksidan denilen zararlı atıklar ortaya çıkar ve bunların zararları, antioksidan işleyişlerin yardımıyla yok edilir. Oksidanların faydalı işlevleri bulunsada genel olarak yıkım ürünlerinin yol açtıkları biyolojik hasarlar için “oksidatif stres” tanımı kullanılmaktadır (23). Bugüne kadar değişik tıbbi hastalıklarda oksidatif metabolizmanın bozulduğu gösterildi. Son yıllarda şizofreni, ikiüçlü bozukluk, erişkin dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu ve anksiyete bozuklukları gibi psikiyatrik bozukluklardaki oksidatif metabolizma dengesizliklerine dair bilimsel kanıtlar birikmektedir (24–26).

Esrar kullananlarda oksidatif metabolizma ve sitokin düzeyleri ile ilgili bugüne değin yapılmış çalışmalar pek yoktur. Daha önceki çalışmalar özgül bileşikler düzeyindedir ve bu çalışmadaki gibi toplam bir değerlendirme bugüne değin yapılmamıştır. Ayrıca esrarın etkileri genellikle in vitro ortamda veya hayvan deneyleriyle gösterilmeye çalışılmıştır. Bu çalışmanın amacı kannabinoid bağımlılarında oksidan, antioksidan ve sitokin seviyelerinin bütüncül olarak incelenmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tarihçe

Keyif verici madde kullanımını insanlık tarihi kadar eskidir. Opiyumun en az 3500 yıldır medikal amaçlarla kullanıldığı, Amerika yerlilerinin nesiller boyu tütün içtiği, koka yaprağı çiğnediği bilinmektedir. Kökeninin Doğu Asya, Anadolu ya da Mezopotamya olduğu tam olarak bilinmemekle birlikte haşhaş bu yörelerde hem öksürük giderici, ağrı kesici bir ilaç hem de keyif verici bir madde olarak kullanım alan bulmuştur (27). Antik yazıtlardan, esrar ve opiyumun Çin’de de ilaç olarak kullanıldığı, Antik Yunan ve Roma’da da keyif verici maddelerin kullanım ve etkilerinin bilindiği öğrenilmiştir.

En eskilerden biri olduğu bilinen esrarın ilk çıkış noktasının 10.000 yıl kadar önce Orta Asya olduğu tahmin edilmektedir (28). Sarıkız, kuru, ot, joint, derman olarakta halk arasında bilinen esrar işleniş biçimine göre marihuana, gubar, ganja gibi farklı isimler alır. Tabiatta doğal olarak bulunan uyuşturucu ve uyarıcı maddeler genel olarak tıbbi alanlarda ağrı kesici ve narkoz amaçlı kullanılırken zamanla maddelerin kötü amaçlı kullanımları söz konusu olmuştur. Esrar (Marihuana, Kannabis), Cannabis Sativa (Hint Keneviri) adlı bitkinin çiçek tohumundan ve kurutulmuş yapraklarından elde edilir ve keyif verici etkisi için yaygın olarak kullanılır (29) ve yaklaşık 4000 yıldır medikal ve dini amaçlarla kullanılmıştır (30). Esrar yenilerek, içilerek ve dumanı veya buharı içe çekilerek tüketilir.

Madde bağımlılığı ve bağımlılık yapıcı maddeler 19. yy ortalarına kadar ciddi bir sağlık problemi olarak görülmemiştir. Bu yıllarda, afyon ve esrar başta olmak üzere alkol ve diğer maddelerin bağımlılığı ve bu maddelerin kötüye kullanımının bir davranış bozukluğu olduğu tıp literatürüne girmiştir. Fakat bunun nedenleri, tedavisi ve önlenmesine yönelik ciddi çalışmaların 1980’lerden itibaren giderek arttığını görmekteyiz. Bunun en önemli nedenlerinden biri Amerika Birleşik Devletleri’nin Vietnam Savaşı sonrası ülkesine dönen 200 binden fazla opiyoid bağımlısı gazi ile uğraşmak zorunda kalmasıdır. Bunun sebebi, savaş sırasında askerlerin ağır yaralanma durumlarında kullanılması amacıyla harp paketlerinde bulunan morfin ampullerinin öforizan etkisi nedeniyle kötüye kullanılması ve Vietnam’da askerlerin birçok bağımlılık yapıcı maddeye rahatça ulaşabilmeleridir. 1960’ların sonlarında özellikle Batı Avrupa’da yaygın olan Hippi Akımı başlangıçtaki hoşgörülü yaklaşımlardan da

beslenerek kısa sürede gençler arasında bağımlılık yapan maddelerin kötüye kullanılmalarını içeren bir alt kültür oluşturmuş ve madde kötüye kullanımı ve bağımlılığının yayılmasına da önemli bir katkı sağlamıştır (31).

Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı (DSM)'nin 1952 de yayınlanan ilk baskısından bu yana olan değişiklikler değerlendirildiğinde; alkol/madde kullanım bozukluklarına ayrılan bölümlerin oranında artış dikkat çekmektedir. Buda konuya olan ilginin arttığını işaret etmektedir. DSM'nin ilk baskısında madde kullanımına ilişkin bilgiler sadece bir sayfayla sınırlı kalmış ve sosyopatik kişilik bozukluğu altında sınıflanmıştır. DSM III'te ilk kez madde kötüye kullanımı ve bağımlılık arasında ayırım yapılmıştır. Burada bağımlılık tanısı için fizyolojik bağımlılık belirtileri olan tolerans ve yoksunluk göstermesi gerektiği vurgulanmıştır. DSM IV'te ise kötüye kullanım ve bağımlılık arasındaki fark vurgulanmış olup, bağımlılık kriteri için yoksunluk ve tolerans şart olmaktan çıkarılmıştır. Yakın zamanda yayınlanan DSM 5'te ise madde kötüye kullanımı ve madde bağımlılığı tanıları tek bir tanıda birleştirilmiş ve "Madde Kullanım Bozuklukları" denilmiştir. Daha önce madde kötüye kullanımı için gerekli olan bir kriter şartı yerine, yeni tanı için 2 kriter şartı konmuştur. Ayrıca "Esrar Yoksunluğu" şeklinde yeni bir tanı eklenmiştir (32).

2.2.Tanımlar

2.2.1. Bağımlılık

Madde bağımlılığı; santral sinir sistemini etkileyen ilaç niteliğine sahip bir maddenin keyif verici etkilerini duyumsamak veya yokluğundan kaynaklanabilecek huzursuzluktan sakınmak için, maddeyi devamlı ya da periyodik olarak alma arzusu ile kendisini gösteren psişik ve somatik bir sendrom olarak tanımlanmaktadır (33). Edwards ve Gross'un 1976 yılında yayınladığı makalede alkol bağımlılığının özelliklerini şöyle açıklamıştır; içme repertuarının stereotipik hale gelmesi, içki arama davranışının aşikar hale gelmesi, alkole karşı artmış tolerans, tekrarlayan yoksunluk belirtileri, yoksunluk belirtilerinin alkol alınması ile ortadan kaybolması, içme kompulsiyonuna karşı kontrol kaybı, bıraktıktan sonra tekrar başlama (34). DSÖ bağımlılığı psikotrop bir madde ile merkezi sinir sistemi arasındaki etkileşmeden doğan ve keyif oluşturucu etkiyi sağlamak veya yoksunluğun vereceği

huzursuzluktan sakınmak için devamlı veya aralıklı olarak bir maddenin alındığı, psişik ve bazen de fiziksel nitelikli bir durum olarak tanımlanmaktadır. Madde kullanımı sonrası maddenin etkilerine tolerans gelişmesi ve madde kesildiğinde yoksunluk ortaya çıkması ve kişinin sosyal işlevselliğinin olumsuz etkilenmesidir. Psikoaktif madde; merkezi sinir sistemini etkileyen, kötüye kullanım ve bağımlılığa yol açan, halk arasında uyuşturucu diye bilinen her türlü maddedir. Bu tanımda, psikotrop madde kapsamına başta morfin ve diğer opioidler olmak üzere, barbitüratlar, benzodiazepinler ve benzeri ilaçlar ile kokain, alkol, nikotin ve esrar gibi farmakolojik etkinliği olan maddeler girmektedir.

Psikoaktif maddeler türlerine göre dört başlık altında toplanır: opiyatlar, stimulanlar, depresanlar, ve halusinojenler. Opiyatların etkileri, zihinsel işlevlerde azalma, sersemlik hali ve duygudurumda değişiklik olarak sıralanabilir. Opiyat çeşitlerine örnek olarak kodein, eroin ve morfin verilebilir. Stimulanlara örnek olarak ise, kokain, amfetamin ve nikotin verilebilir. Genel olarak stimulanların fizyolojik uyarılmaya ve aşırı neşe haline sebep olduğu bilinmektedir. Depresanlar grubunda ise alkol, benzodiazepinler ve barbitüratlar sayılabilir. Depresanların sakinleştirici etkisi vardır ve yüksek dozda alınması ölüme yol açabilir. Halusinojenler grubunda ise liserjikasiddetilamid (LSD), esrar, fenksilidin ve ekstazi sayılabilir. Bağımlılık yapma etkisi olan maddeler merkezi sinir sisteminde belirgin uyarı veya depresyon yaratarak algılama, duygu, mental durum, davranış ve motor fonksiyonlarında bozukluğa neden olmaktadır (35). Bağımlılığın tipik özellikleri; maddeyi arayışı ve kullanımı için güçlü bir istek, maddenin kontrolsüz şekilde kullanımı ve maddeye ulaşım engellendiğinde negatif duygusal durumların (disfori, anksiyete, çabuk öfkelenme) ortaya çıkması olarak sıralanabilir (36,37). Madde bağımlılığı veya madde kullanım bozukluğu terimleri genellikle aynı anlamda kullanılmaktadır (37).

2.2.2. Epidemiyoloji

Epidemiyoloji çalışmalarında madde ve maddeyi kullanan kişiler hakkında edineceğimiz bilgiler, bu sorunla mücadele etmemizde bize büyük faydası olacaktır. Bu tür çalışmaların tekrarlanması kullanım yaygınlığının gidişatı hakkında bilgi edinmemizi sağlar. Madde kullanım sıklığının arttığı durumları tespit edip ona göre tedbirimizi alabilmemizi sağlayacaktır. Esrar tüm Dünyada en yaygın kullanılan uyuşturucu maddedir. DSÖ tahminlerine göre tüm dünyada 129-191 milyon insan en az bir kez esrar kullanmıştır (1). Bu

rakam 15-64 yaş arası dünya nüfusunun %3.3-4.4'üne denk gelmektedir. Ülkemizde bu alanda yapılmış çalışmalar kısıtlıdır. ABD'de yapılan Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırma Anketleri (NHANES) raporuna göre, 12-17 yaş arasındaki ergenlerin yaklaşık %21 esrarı denemiştir. Genele bakıldığında kullananlarda cinsiyetler arasında istatistiksel olarak bir farklılık görülmeyip erkekler %23 ve kızlar %20 oranında bulunmuştur (38). Meksika'dan gelen Amerikalı ergenlerde esrar kullanım oranlarının daha yüksek olduğu tespit edilmiş; 12-17 yaş arasındaki ergenlerin %13'ü, 15 yaşına geldiğinde esrarı denemiş olduğu bulunmuştur (38). Marihuana kullanan ergenlerin ise %63'ü 15 yaşından önce başlamış ve kullananların %32'si 20'den daha fazla kez kullanmıştır (38).

Ülkemizde Sivas'ta 476 lise öğrencisi ile yapılan çalışmada son bir ay içinde esrar kullanma oranı %1.3 olarak tespit edilmiştir (39). Alkol ve Diğer Uyuşturucu Kullanımına Yönelik Avrupa Okul Anketi Projesi (ESPAD) kapsamında İstanbul'da 15 ayrı okulda 2800 öğrenci ile yürütülen çalışmada herhangi bir maddeyi hayatında en az bir kez kullanan gençlerin oranı %7, esrar kullanım oranı %4, uçucu madde kullanım oranı ise %4, ekstazi %1, sedatif hipnotik %7 ve eroin kullanım yaygınlığı ise %1 olarak saptanmıştır (40). İstanbul'da 62 okulda 5823 lise 2 öğrencisi ile yapılan çalışmada yaşam boyu esrar kullanım oranı %4.2, uçucu madde kullanım oranı ise %4, ekstazi %0.9, sedatif hipnotik %5 ve eroin kullanım yaygınlığı ise %0.7 olarak saptanmıştır (41). Ögel ve arkadaşlarının 15 ilde yaptığı araştırmada, yaşam boyu esrar kullanım yaygınlığı %3.5-%8.6 olarak bulunmuştur (42). Yaşam boyu esrar kullanımının en sık görüldüğü iller İzmir (%4), İstanbul (%3.6) ve Diyarbakır (%3.6), Muğla (%3.4), Antalya (%3.2), Adana (%3.1) olduğu, kullanımının en az görüldüğü illerin ise Malatya (%0.5), Sivas ve Van (%1.9) olduğu görülmektedir (42). Yine Ögel ve arkadaşlarının 2001 yılında 9 ayrı ilde, ilköğretim (10-12 yaş) ve ortaöğretim öğrencilerinde (15-17 yaş) gerçekleştirmiş oldukları araştırmada, yaşam boyu esrar kullanım yaygınlığını ilköğretim grubunda %0.4, ortaöğretim öğrencilerinde %3 olarak bulmuşlardır (2). Aynı araştırmada, ilköğretim çağında erkeklerde kızlara göre esrar kullanım riski 3.3 kat, ortaöğretim çağında erkeklerde kızlara göre esrar kullanım riski 3.7 kat daha fazladır. İlköğretim çağında gelir düzeyine göre esrar kullanım arasında bir ilişki bulunmamıştır. Ortaöğretim çağında ise özel okullarda okuyanlarda devlet okulunda okuyanlara göre esrar kullanım riski 2.6 kat daha fazladır(2).

Birleşmiş Milletler Uyuşturucu ve Suç Ofisi (UNODC) tarafından öğrencilerle yapılan başka bir araştırmada yaşam boyu en az bir kez esrar kullanım yaygınlığı %5.1 olarak bulunmuştur; bu çalışmada iller bazında baktığımızda yaşam boyu en az bir kez esrar

kullanım yaygınlığı Adana’da %3.3, Ankara’da %2.9, Diyarbakır’da %5.1, İzmir’de 6.1 ve Samsun’da 3.8 bulunmuştur (43). 2004 yılında 3483 lise öğrencisi ile İstanbul’da yapılan araştırmada esrar kullanım yaygınlığı %5.8 olarak bulunmuştur (44). 2005 yılında yayınlanan ve 2001 ile 2004 yılında yapılan çalışmaları da kıyaslayan yayında; uyuşturucu madde kullanımının arttığı, mutlak değişim değeri en fazla artan maddenin esrar olduğu görülmektedir (45). Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Psikiyatri Anabilim Dalı Alkol ve Madde Kullanım Bozuklukları Birimi’ne 2001-2005 tarihleri arasında başvuran 126 hastada; alkol %46.8, eroin %42.1 ve esrar %7.1 oranında kullanıldığı bulunmuştur (46).

Ülkemizde yapılan epidemiyolojik çalışmalar daha çok küçük çaplı yerel çalışmalardır. Bazı çalışmalarda bölgeden bölgeye farklılıklar ortaya çıkabilmektedir. Yapım kolaylığı açısından çalışmaların daha çok öğrencilerde yapıldığını görmekteyiz. Bu konuda yapılan genel toplum örneklemelerine dayalı, çok merkezli, geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.

2.3. Tanı

2.3.1 DSM 5: Madde ile İlgili Bozukluklar ve Bağımlılık Bozuklukları

Yakın zamanda DSM IV-TR’den DSM 5’e geçiş yapılmıştır. Her bölümde olduğu gibi madde ile ilgili bozukluklarda da değişiklikler yapıldı. DSM 5’te Madde ile ilişkili bozukluklar 10 ayrı kategoriden oluşmaktadır; Alkol, Kafein, Kannabis, Halüsinojenler, İnhalanlar, Opiyatlar, Kaygı Gidericiler, Uyarıcılar, Tütün ve diğer maddeler. Daha önce madde bağımlılığı ve madde kötüye kullanımı şeklinde olan tanımlar “Madde Kullanım Bozukluğu” şeklinde tek bir başlık altında birleştirildi. Bu iki teşhisin DSM IV-TR’de olan kriterleri bir kaç istisna dışında tek başlık altında toplandı. Bunlardan biri madde kötüye kullanım kriterlerinden olan “yineleyici bir biçimde ortaya çıkan yasal sorunlar” kaldırıldı ve “madde kullanmak için büyük istek duyma” kriteri eklendi. Tanı koymak için gerekli eşik kriter sayısı iki olarak belirlendi. DSM IV-TR de yer alan fizyolojik bağımlılık belirteci kaldırıldı. DSM 5 kitapçığına göre madde kullanım bozukluğunun şiddeti kriter sayısına göre belirlenmektedir; 2-3 kriter ağır olmayan, 4-5 kriter orta derece ve 6 veya fazlası ağır. DSM 5’e göre erken remisyon demek için kriterlerin karşılanmadığı (maddeye karşı güçlü istek duyma hariç) en az 3 ay en fazla 12 ay olması gerektiği belirtildi. 12 aydan daha uzun bir süre

geçmiş ise bu durumda sürekli remisyon ile giden denilmiştir. Ayrıca “denetimli çevrede” ve “idame tedavide” şeklinde tanımlayıcılar bulunmaktadır.

2.3.2. DSM-5 Kannabis Kullanım Bozukluğu

A. On iki aylık süre içinde, aşağıdakilerden en az ikisi ile kendini gösteren, klinik açıdan belirgin bir sıkıntıya ya da işlevsellikte düşmeye yol açan sorunlu bir kannabis kullanım örüntüsü:

1. Çoğu kez istendiğinden daha büyük ölçüde ya da daha uzun süreli olarak kannabis alınır.
2. Kannabis kullanmayı bırakmak ya da denetim altında tutmak için sürekli bir istek ya da bir sonuç vermeyen çabalar vardır.
3. Kannabis elde etmek, kannabis kullanmak ya da yarattığı etkilerden kurtulmak için gerekli etkinliklere çok zaman ayrılır.
4. Kannabis kullanmaya içinin gitmesi ya da kannabis kullanmak için çok büyük bir istek duyma ya da kendini zorlanmış hissetme.
5. İşte, okulda ya da evdeki konumunun gereği olan başlıca yükümlülüklerini yerine getirememeye ile sonuçlanan, yineleyici kannabis kullanımı.
6. Kannabis etkilerinin neden olduğu ya da alevlendirdiği, sürekli ya da yineleyici toplumsal ya da kişilerarası sorunlar olmasına karşın kannabis kullanımını sürdürme.
7. Kannabis kullanımından ötürü önemli birtakım toplumsal, işle ilgili etkinliklerin ya da eğlenme-dinlenme etkinliklerinin bırakılması ya da azaltılması.
8. Yineleyici bir biçimde, tehlikeli olabilecek durumlarda kannabis kullanma.
9. Büyük bir olasılıkla kannabisin neden olduğu ya da alevlendirdiği, sürekli ya da yineleyici bedensel ya da ruhsal bir sorunu olduğu bilgisine karşın kannabis kullanımını sürdürülür.
10. Aşağıdakilerden biriyle tanımlandığı üzere, tolerans gelişmiş olması:
 - a. Entoksikasyon ya da istenen etkiyi sağlamak için belirgin olarak artan ölçülerde kannabis kullanma gereksinimi.
 - b. Aynı ölçüde kannabis kullanımının sürdürülmesine karşılık belirgin olarak daha az etki sağlaması.

11. Aşağıdakilerden biriyle tanımlandığı üzere, yoksunluk gelişmiş olması:

- a. Kannabise özgü yoksunluk sendromu
- b. Yoksunluk belirtilerinden kurtulmak ya da kaçınmak için kannabis alınır

2.3.3. DSM-5 Kannabis Yoksunluğu

DSM IV-TR kitabında esrar yoksunluğu olmadığı belirtilirken, DSM 5'te Esrar Yoksunluğu tanısı eklenmiştir.

- A. Aşırı ölçüde ve uzun süreli (genellikle, en az birkaç ay süresince, her gün ya da neredeyse her gün kullanım) kannabis kullanımının bırakılması
- B. A tanı ölçütünde tanımlanan kannabis kullanımının bırakılmasının ardından, yaklaşık bir hafta geçtikten sonra, aşağıdaki üç (ya da daha çok) belirti ya da bulgunun gelişmesi:
 1. Kolay kızma, öfke ya da saldırganlık
 2. Sinirlilik ya da bunaltı
 3. Uyku sorunu
 4. Yeme isteğinde azalma ya da kilo verme
 5. Huzursuzluk
 6. Çökkün duygudurum
 7. Belirgin rahatsızlığa neden olan, şu bedensel belirtilerden en az biri karın ağrısı, sarsılma/titremeler. terleme. ateş, ürperme ya da baş ağrısı.
- C. B tanı ölçütündeki belirti ve bulgular klinik belirgin bir sıkıntı ya da toplumsal, işle ilgili alanlarda ya da önemli diğer işlevsellik alanlarında işlevsellikte düşmeye neden olur.
- D. Bu belirti ve bulgular başka bir sağlık durumuna bağlanamaz ve bir madde entoksikasyonu ya da yoksunluğu da içinde olmak üzere, başka bir ruhsal bozuklukla daha iyi açıklanamaz.

Yoksunluk uzun süre tekrarlayan bir şekilde yoğun madde kullanan kişilerde, maddenin azaltılması veya bırakılması sonrası kan ve dokularda madde konsantrasyonu düştüğü zaman ortaya çıkan, fizyolojik ve bilişsel belirtilerle birlikte görülen davranış bozukluklarıdır. Bu durum her zaman olmasada bağımlılık sendromuna çoğunlukla eşlik eder. Yoksunluk belirtileri maddeyi kullanım süresi ve miktarı ile ilişkili olarak hafif veya şiddetli olabilir.

Yoksunluk sendromu sadece maddenin alınmasının durdurulduğu durumlarda değil maddenin azaltıldığı, metabolizmasının değiştiği, antagonist madde verildiğinde de gözlenir (47). Fiziksel ve ruhsal belirtiler kullanılan maddenin türüne göre değişir. Kişi bu hoş olmayan belirtilerden kaçınmak veya bu belirtileri düzeltmek için madde alır. Yoksunluk sendromu klinik olarak belirgin bir rahatsızlığa ve beraberinde sosyal, mesleki ya da diğer önemli alanlarda işlev bozukluklarına sebep olur.

2.3.4. DSM-5 Kannabis Entoksikasyonu

- A. Yakın bir geçmişte kannabis kullanmış olma
- B. Kannabis kullanımı sırasında ya da kısa bir süre sonrasında gelişen, klinik açıdan önemli, sorunlu davranışsal ya da ruhsal değişiklikler
- C. Kannabis kullanımı sırasında ya da kısa bir süre sonrasında gelişen, aşağıdaki belirti ya da bulgulardan biri ya da daha çoğu:
 - 1. Konjunktivaya kan oturması.
 - 2. Yeme isteğinin artması.
 - 3. Ağız kuruluğu.
 - 4. Taşikardi.
- D. Bu belirtiler ya da bulgular başka bir sağlık durumuna bağlanamaz ve başka bir madde entoksikasyonu da içinde olmak üzere başka bir ruhsal bozuklukla daha iyi açıklanamaz

2.3.5. DSM-5 Kannabisin Yol Açtığı Diğer Bozukluklar

Kannabisin yol açtığı diğer bozukluklar diğer başlıklar altında sınıflandırılmıştır. Bunlar; kannabisin yol açtığı psikozla giden bozukluk, kannabisin yol açtığı kaygı bozukluğu, kannabisin yol açtığı uyku bozukluğu, kannabis entoksikasyon deliryumu, kannabis yoksunluğu deliryumu.

2.3.6. ICD-10'a Göre Esrar Bağımlılığı

Dünya Sağlık Örgütüne (ICD-10'a) göre esrar ile ilişkili ortaya çıkabilecek bozukluklar, kannabis kullanımına bağlı ruhsal ve davranışsal bozukluklar adı altında incelenmektedir.

Kannabis kullanım bozuklukları:

1. Akut zehirlenme
2. Deliryumla birlikte akut zehirlenme
3. Bağımlılık sendromu
4. Zararlı kullanım
5. Psikotik bozukluk (sanrılı varsanlı psikotik bozukluk)
6. Başka ruhsal ve davranışsal bozukluklar (anksiyete bozukluğu)

DSÖ tanı ölçütlerine göre (ICD-10) aşağıdakilerden üç ya da daha fazlası son bir yıl içinde kişide bulunuyorsa o zaman o kişi esrar bağımlısı kabul edilir.

1. Esrar ile gerekli iyilik halini elde etmek için (rahatlık, sarhoşluk, keyif) gittikçe artan miktarlarda esrara gereksinim duyma (tolerans)
2. Esrar kullanımı azaltıldığında ya da bırakıldığında tipik yoksunluk belirtilerinin ortaya çıkması
3. Esrar alma davranışını denetlemede güçlük (alınan esrar miktarını ayarlayamama, kullanım süresini ayarlayamama, başarısız bırakma girişimleri)
4. Esrarı elde etmek, kullanmak ve etkilerini gizlemek için harcanan zaman ve çabanın diğer ilgi ve uğraşılara yer veremeyecek şekilde giderek artması
5. Aşırı esrar kullanımı nedeni ile ruhsal, sosyal, fiziksel zararlar ortaya çıkmasına rağmen esrar kullanımını sürdürme
6. Esrar içmek için güçlü bir istek olması

2.4. Kannabinoidler

Kanabinol'ün esrar (Cannabis sativa) reçinesinden 1899 yılında izole edilmesinden sonra, 1964'de delta-9-tetrahidrokanabinol'un (Δ^9 -THC) kimyasal yapısının aydınlatılması, araştırmacıları fitokanabinoidlerin etki mekanizmalarını araştırmaya yönlendirmiştir. Esrarın

ana etken maddelerinden olan tetrahidrokanabinol'ün sıçan beyinde bir bağlanma bölgesinin olduğunun keşfedilmesi, beyindeki reseptörün varlığını işaret etmiş ve ilk kanabinoid reseptörü olan kanabinoid reseptör tip 1 (CB1) klonlanmıştır (48). Kenevir bitkisinin 480 tane komponenti vardır, bunlardan 66 tanesi “kannabinoid” olarak sınıflandırılmıştır (49). Bunlardan en iyi bilineni kannabisin primer psikoaktif bileşeni olan THC'dir (50). Esrar (THC içeriği %5±0.5) kurutulmuş çiçek ve yapraklardan, hashiş (THC içeriği %20±2) kurutulmuş kannabis reçinesinden oluşur (51).

Kanabinoidler fitokanabinoidler, endokanabinoidler ve sentetik kanabinoidler olmak üzere üç ana gruptan oluşur. Fitokanabinoidler; aynı zamanda doğal kanabinoidler olarak da bilinirler. Kanabinoid 21 karbonlu bir alkoloiddir. En çok bilinen ve en fazla miktarda elde edilen kanabinoidler; delta-9-tetrahidrokanabinol (Δ^9 -THC), kanabinol (CBN) ve kanabidiol (CBD)'dur. THC yüksek oranda lipofilik bir moleküldür ve bu özelliği sayesinde kolayca kan-beyin bariyerini geçip reseptörlerine bağlanarak santral etkilerin oluşmasını sağlar. Kanabinoidlerin etkinliği içerdikleri Δ^9 -THC miktarı ile alakalıdır.

Kanabinoid reseptörlerinin keşfinden kısa bir süre sonra da endokanabinoidler tanımlanmıştır. Bunların keşfi, son 15 yılda gerçekleşmiş ve bu keşifler önemli endojen sinyal sistemi olan endokanabinoid sistemin temel özelliklerinin bulunmasına olanak tanımıştır (52). Endokanabinoidler kanabinoid reseptörlerine bağlanma ve onları aktive etme yeteneğine sahip bileşiklerdir. İzole edilen önemli endokanabinoidler, araşidoniletanolamid (AEA, anandamid) ve 2-araşidonilgliserol (2-AG)'dür. Endokanabinoid sistemin fonksiyonu tam olarak açıklanamamakla birlikte, şu ana kadar yapılan çalışmalar bu sistemin ağrının azaltılmasında, iştahın artmasında, emzirmede, işleyen hafızanın zayıflamasında, kardiyovasküler düzenlemede, embriyonun implantasyonu ve gelişmesinde, psikomotor kontrolde ve immün cevabın düzenlenmesinde fonksiyonları olduğunu göstermektedir (53).

Sentetik kanabinoidlerden dronabinol iştahın uyarılması, antiemetik ve analjezik olarak kullanılmaktadır. Rimonabant (SR141716) CB1 reseptör antagonisittir ve obezite tedavisi ve sigaranın bırakılmasında kullanılmıştır (54). Fakat nöropsikiyatrik yan etkileri olunca piyasadan kaldırılmıştır. ACEA (Arasidonyl-2-chloroethylamide hydrate), selektif CB1 reseptör agonisti olan sentetik bir bileşiktir ve CB1 reseptörlerine CB2'ye oranla 1400 kat yüksek afinite gösterir (54).

2.4.1. Kannabinoidlerin Etkileri

Esrarın etkileri alınan doza, vücuda alınış sekline, kişinin daha önce bu maddeyi alıp almamış olmasına, duygu durumuna ve kullanılan ortama göre değişir (9), tahmin edilen ölümcül dozu 15-70 g'dır (50). Birçok genç insanın esrar kullanmasındaki ana nedenleri; hafif öfori oluşturan sözde “yüksek” halini yaşamak, gevşemek ve zaman bozulmasını içeren algısal değişiklikler ve müzik dinlemek, film izlemek, yemek gibi günlük deneyimleri yoğun hissetmektir (10).

THC beyinde en az iki çeşit kannabinoid reseptörleri (CB1 ve CB2) üzerinden çalışır (50), ve esrarın tüm farmakolojik etkilerinden sorumludur (55).CB1 reseptör olarak beyinde bulunurken, CB2 reseptör olarak periferik dokularda ve immun sistemde bulunmaktadır (56). CB1 reseptörü biliş, hafıza, ödül, ağrı reseptörü ve motor koordinasyonu içeren beyin bölgelerinde geniş bir şekilde dağılmıştır (57). Bu nedenle kanabinoidlerin santral etkilerinden yalnızca CB1 reseptörün, periferik etkilerinden ise daha çok CB2 reseptörün sorumlu olduğu düşünülmektedir (58). Ayrıca endojen ligand olan anandamid, THC'nin etkisine benzer fakat daha zayıf ve kısa etki ortaya çıkarmaktadır (50). Beyin görüntüleme çalışmaları; THC'nin insan beyninin frontal ve paralimbik bölge ve serebellumda aktivite artışı yaptığını göstermiştir (59). Nöronlar dışında beyinde astrositlerde de bulunurlar. Astrositlerde CB1 reseptör aktivasyonu beyne enerji sağlayan glukoz oksidasyonu ve ketogenezin artmasıyla sonuçlanır (52). CB2 reseptörü ise kan hücreleri ve immün sistemde (B lenfosit, mast hücreleri, T4-T8 hücreleri, doğal katil hücreler, makrofajlar) bulunur (60).

THC'nin akut etkilerine bakacak olursak en yaygın etkileri; anksiyete, panik ve psikotik semptomlardır (9). THC doza bağımlı olarak etkileri değişir; reaksiyon zamanında, bilgi işlemede, algı motor koordinasyonunda, motor performansta ve dikkatte bozulmalar ortaya çıkarır (61).

Yüksek doz esrar hayvanlarda malformasyon ve büyüme geriliğine neden olmaktadır (62). Fakat bunu tam olarak açığa kavuşturmak zordur çünkü esrar kullanan kişiler aynı zamanda sigara, alkol ve diğer uyuşturucu madde kullanma eğilimindedirler (63). Kronik esrar kullanıcıları daha sık bronşit bildirmişlerdir (17). Sadece esrar kullanan kişilerde immünolojik kapasite düşük bulunmuştur (64). Esrar içmek sigarada olduğu gibi birçok aynı karsinojen içermektedir (65). Kronik esrar kullanımı sigara içenlerdekine benzer şekilde

akciğer hücrelerinde patolojik değişikliğe neden olur (66). Çalışmalar zeka fonksiyonları esrar kullanım öncesinde aynı olan iki gruptan daha sonra esrar kullanan bir grupta kognitif fonksiyonlarda bozulma bulunmuştur (67). Ağır içicilerde ise öğrenme, hafıza ve dikkatte bozulmalar tesbit edildi (68). Bir çalışmada kronik esrar içicilerde yapılan görüntüleme, dinlenme halinde iken beyin posterior serebellum ve prefrontal korteks bölgesinde kan akımında azalma olduğu (69), diğer bir çalışmada ise hafıza ve dikkat ile ilgili beyin bölgelerinde kan akımında azalma tespit edilmiştir (70). Yücel ve arkadaşları yaptıkları çalışmada 10 yıldan daha uzun süredir esrar kullanan kişilerin hipokampus ve amigdala hacimlerinde azalma tespit etmişlerdir (71).

2.5. Madde Bağımlılığı Nörobiyolojisi

Madde bağımlılığı kronik tekrarlayıcı karakterde bir hastalık olup; maddeyi arama ve kullanma kompulsiyonu, aldığı miktarı kontrol edememe, madde alımı önlendiğinde olumsuz duygusal durumların (disfori, kaygı, irritabilite) ortaya çıkması ile karakterizedir (72). Madde bağımlılığının patofizyolojisinde nörobiyolojik süreçler çok önemli bir rol oynamaktadır. Bu hastalıkta kişi, ileri derecede olumsuz sonuçlarına karşı madde kullanımını durduramaz. Tedaviye rağmen, hastaların madde kullanımını tamamen bırakması oldukça güç olmakta, bırakabilenlerin birçoğu tekrar madde kullanımına başlamaktadır. Bu nedenle hastanın maddeyi bıraktıktan sonra tekrar başlamasını önlemek için maddeye karşı duyulan isteğin azaltılması büyük önem taşımaktadır. Bağımlılığın mekanizmasını anlamak için hayvan deneyi çalışması yapılmaktadır. Hayvan modelleri tam olarak insanı yansıtmasa da, bağımlılığın özel süreçleri hakkında araştırmaya izin vermektedir. Bağımlılıkla ilgili nöral devreler aydınlatılmış, hayvan modelleri ve moleküler biyolojiden elde edilen bilgiler daha etkili tedavilerin geliştirilmesine yardımcı olmuştur (73).

Bağımlılığın nörobiyolojisindeki temel kavramlardan biri bağımlılık gelişmesi ile birlikte beyin ödül sisteminin nasıl değiştiğidir. Bağımlılık gelişmesi sürecindeki değişiklikleri anlamak isteyen biri ödül sisteminin nörobiyolojik temelini anlaması gerekir (72). Organizmada ödül etkisi yapan uyaranlar haz verici, dolayısıyla beğenilen, istenilen ve peşinden gidilen şeylerdir (74). Olumlu ödüller (organizmanın hayatta kalmasını, türünün devamını sağlayan ödüller) arasında yiyecek, içecek kaynakları, cinsellik ve sosyal

etkileşimler sayılabilir. Bu doğal ödüllerin yanısıra bağımlılığa sebep olan kokain, amfetamin, opiatlar, nikotin, etil alkol, kannabinoidler de potansiyel olarak ödüllendiricidirler. Bağımlılığın nörobiyolojisindeki temel kavramlardan diğeri pekişmedir. Herhangi bir uyarana karşılama durumunda o uyarının tekrar istenmesi ve o uyarana arama davranışının gelişmesi olarak tanımlanır. Olumlu pekiştirme, haz verici istenen etkiler nedeniyle kullanımın sürmesi, olumsuz pekiştirme ise rahatsızlık verici bir durumdan (sıkıntı, huzursuzluk, yoksunluk sendromu gibi) çıkmak, kurtulmak için madde kullanımının sürmesidir. Ayrıca madde bağımlılığı gelişen bireylerde maddeye karşı çok güçlü bir istek, arzu (craving) gelişir. Bu istek uzun sürebilir hatta yoksunluk dönemi sonrasında devam edip hastanın maddeyi bırakma sürecinde tekrar madde kullanımına başlamasına neden olabilir. Bazen istek, maddeyi bulmak ve kullanmak için karşı konulamayacak şiddette bir kompulsiyon olarak ortaya çıkabilir.

Madde kullanma davranışı üç evreyi kapsayan bir döngü ile dürtüsellikten kompulsiviteye doğru ilerlemektedir. Bunlar; madde kullanımı sırasında kontrol kaybı ve yüksek miktarda madde alımı, yoksunluk sendromunun yol açtığı huzursuzluk ve disforik duygudurum, madde kullanımına karşı istek ve olumlu beklentilerdir. Bu süreçte, madde kullanma dürtüsünün temeli “olumlu pekiştirici süreçler”den (impulsif davranış) “olumsuz pekiştirici süreçler”e (kompulsif kullanım) doğru kayar (75).

Esrar kullanımı ve artmış psikiyatrik bozukluğun ilişkili olduğu düşünülmektedir. 15 yıl süren 50465 isveçli ile yapılan bir çalışmada 18 yaşında kannabis kullanan kişilerin kontrollere göre 2.4 kat artmış psikiyatrik rahatsızlık riskine sahip olduğu bulundu (76). Aynı çalışmanın 27 yıllık takibinde anlaşıldı ki şizofreni gelişme riski ve esrar kullanım sıklığı arasında bir bağlantı vardır ve kannabis kullanımı önlenbilseydi bu hastaların %13’ü şizofreni olmayacaktı (77).

2.5.1. Nöral Devreler: Nörotransmitter ve Beyin Yapıları

Beynin ödül sistemi mezokortikolimbik dopamin yolağıdır. Buraya birincil keyif merkezi, dopamine de birincil keyif nörotransmitteri denilebilir. Bu yolak beyinde pek çok uyum gerektiren davranışın (yeme, içme..) pekişmesi için doğal olarak çalışır ve sonucunda doğal keyif yükselmeleri oluşur. Ödül sistemine giren bu nörotransmitterlere beynin kendi morfini (endorfin), kendi esrarı (anandamid), kendi nikotini (asetilkolin) ve

kokaini/amfetamini (dopaminin kendisi) dahildir. Psikotrop maddeler nörotransmitteri atlayarak ve reseptörleri doğrudan etkileyerek anormal yükselmeler oluşturup mezolimbik dopaminerjik sistemi aktive ederler (78). Ventral tegmental Alan (VTA)'dan Akumbens Çekirdeğine (NA) uzanan dopaminerjik yol aynı zamanda dopaminden bağımsız nörotransmitter ve nöropeptidlerle de etkileşim halindedir. Dopamin saliverilmesi birçok olayla gerçekleşebilir; bilimsel başarı, atletik başarı gibi. Psikotrop ilaçlar mezolimbik yoldan dopamin saliverilmesine neden olabilir ve bu saliverilme normale göre daha patlayıcı ve sonuç olarak daha keyif vericidir (79). Maddeyle tetiklenen ödül, postsinaptik limbik dopamin reseptörlerini çok fazla dopaminle doyurması ilacın etkisinin bitimini takiben daha da şiddetli biçimde dopamin arzusu olarak ortaya çıkmaktadır.

Görüntüleme çalışmalarında, dopaminerjik fonksiyonda düşüş bağımlılığın temel taşı olduğu tanımlandı (80). Son dönemlerde frontal kortekste fonksiyon azalması da popüler araştırma alanlarından biri haline gelmiştir. Maddelerin olumlu pekiştirici etkilerinde rol oynayan nörotransmitterler mezolimbik dopamin, opioid peptid, GABA ve serotonin olarak tanımlanmaktadır. Ödül etkisinden sorumlu olan nöroanatamik yapılar ise NA ve Amigdaladır. Amigdalanın santral çekirdeği, Stria Terminalis'in Bed Nukleus'u Akumbens Çekirdeğin medial çekirdeği ile oluşturulan bağlantılarla oluşan nöral devreye "geniş Amigdala" denmektedir (81).

Tablo-1: Madde kesilme etkilerinden sorumlu nörotransmitter ve etkileri (37)

Nörotransmitter	Etki
Dopamin ↓	Disfori
Serotonin ↓	Disfori
GABA ↓	Anksiyete
Glutamat ↑	Uyarılmışlık, Anksiyete
Nöropeptid ↓	Stres
Dinorfin ↑	Disfori
Norepinefrin ↑	Stres, Anksiyete
Kortikotropin Salınım Faktörü ↑	Stres

Kesilme sendromunda NA’de dopaminerjik serotonerjik iletimde azalma gösterilmiştir. Opiat kesilme sendromunda NA’da opioid reseptör iletim mekanizmalarında duyarlılık artmıştır. Ödül nörotransmitterlerdeki azalmanın uzamış yoksunluğa yol açacak şekilde uzun dönemli biyokimyasal değişiklikleri de tetiklediği düşünülmektedir. Burada bir “sistem içi nöroadaptasyon”dan söz edilebilir (75). Maddeye karşı hücrenin birincil cevabı, maddenin etkisine karşıt bir tepkide bulunarak etkiyi nötralize etme şeklindedir. Bu, uyuma yönelik bir karşıt tepkidir ve maddenin alınmadığı zamanda sürmesi, kesilme belirtilerine yol açmaktadır (82). Ödül devreleri ve iletimindeki bozulmanın yanısıra başka nörokimyasal sistemler rol oynamaktadır. Bu durumda “sistemler arası nöroadaptasyon”dan söz edilebilmektedir. Maddelerin uzun süreli kullanım sonucu hipotalamo-pitüiter-adrenal (HPA) eksen ve kortikotropin salınım faktörün’ün (CRF) rol oynadığı beyin stres sisteminde bozukluklar olmaktadır. Madde kesilme sendromunda HPA’nın strese karşı yanıtı etkinleşmekte, ACTH ve kortikostreoidler artmakta ve Amigdaladaki CRF’nin aktive olması yoluyla beyin stres sistemi etkinleşmektedir (73).

İstek ile ilgili nörobiyolojik mekanizmalar hayvan modellerinde çalışılmış; bağımlılık geliştiren hayvanların, madde verilmesinin terki sonrasında sönmüş pedala basma davranışının tekrar gözlenmesi hayvanın madde isteğinin bir işareti olarak kabul edilmiştir. Burada maddenin kendi alımını başlatıcı etkisinden sorumlu tutulan nöral devre Medial Prefrontal Korteks (MPFC)-NA-Ventral Pallidum (VP) yapıları arasındaki glutamaterjik sistemdir (83).

Tablo-2: Bağımlılığın evrelerine özgü nöral devreler

Ödül etkisi/ Kontrol Kaybı	<ul style="list-style-type: none"> • NA-Amigdala ödül sistemi • VTA’dan dopaminerjik salınım • Bölgesel opioid peptid devreleri • Hipotalamusun Arkuat Çekirdeğine opioid peptid etkileri
Kesilme/Disfori	<ul style="list-style-type: none"> • Ödül sistemlerinin işlevinde bozulma • Beyin stres devreleri
İstek/Beklenti	<ul style="list-style-type: none"> • Geniş Amigdala ve NA’ya gelen yollar • Prefrontal korteks • Bazolateral Amigdala

Kompulsif madde arama ve kullanma davranışında ise Ventral Striatum-Ventral Pallidum-Talamik-Kortikal yolun rol oynadığı düşünülmektedir (75).

2.6. Sitokinler

Sitokinler, hücreler arası iletişimi sağlayan çözünebilir proteinlerdir. Bu proteinler birçok değişik hücrelerde özellikle makrofaj ve lenfositlerde üretilmekte ve hemen hemen tüm doku ve organ sistemleri üzerine etki etmektedir. Birçok immün, inflamatuvar ve enfeksiyöz hastalık durumunda görev alan immün fonksiyon için önemli mediatörlerdir. Sitokinler immün sistem hücrelerinin büyüme gelişme ve aktivasyonunun düzenlenmesinde ve inflamatuvar yanıtın oluşumunda rol alırlar. Farklı sitokinler benzer fonksiyonlara sahip olabileceği gibi bir sitokin birçok farklı hücre üzerinde etki gösterme yeteneğine sahip olabilir. Bu özellik sitokin reseptörünün birçok hücre tarafından içerilmesiyle mümkündür ve sitokin ağlarının oluşmasına yol açar (84). Sitokinler; interlekin-1 (IL-1), tümör nekrozis faktör- α ve β (TNF- α ve - β), interferon-gamma (IFN- γ) ve kemokinler başta olmak üzere inflamatuvar yanıt oluşumunda etkilidir (85,86). Ayrıca hücrel aktivasyon, büyüme, farklılaşma, fonksiyonel hücre yüzeyi molekül ekspresyonu ve hücrel efektör fonksiyona yol açan gen aktivasyonu üzerinden etkilerini gösterirler. Bu bağlamda sitokinlerin immün yanıtlarının düzenlenmesinde ve birçok hastalığın patogeneğinde büyük önemli etkileri vardır (84). Sitokinler, üretildikleri hücreler üzerine (otokrin etki) ve yakınındaki diğer hücreler üzerine (parakrin etki) etkili oldukları gibi, dolaşma katıldığında ve kaynağından uzakta etki ettiğinde (endokrin etki) sistemik etki de gösterebilirler (84).

Hematopoezin kontrolünde de sitokinlerin rolü vardır (85,86). Sitokinler lenfositler yanında, granülosit ve mast hücresi gibi inflamatuvar hücrelerce de sentezlenebilir. İnterlökin adı verilen lökositlerce üretilen sitokinlerin ana hedefi T ve B lenfositler olabileceği gibi fibroblast ve endotel hücreleri de olabilir (86).

Sitokinler fonksiyonlarına göre dört gruba ayrılır (85,87):

1. Mononükleer fagositler tarafından salınıp bağışıklıkta etkili olanlar; tip 1 interferon, TNF, IL-1, IL-6 ve IL-8.

2. Lenfosit aktivasyonu, gelişimi ve farklılaşmasında etkili olanlar; IL-2, IL-4, transforme edici büyüme faktörü-beta (TGF- β).

3. Enflamatuvar hücreleri aktive edenler; IFN- γ , lenfotoksin (LT), IL-5, migrasyon inhibe edici faktör (MIF).

4. Hematopoezi uyaranlar; IL-3, granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF), monosit-makrofaj stimüle edici faktör (M-CSF), granülosit koloni stimüle edici faktör (G-CSF) ve IL-7.

IL-1 β santral sinir sisteminde mikroglial hücreler, astrositler, nöronlar ve endotelial hücreler tarafından sentezlenir. Nöronal hasar olduğu zaman üretimi artar. Beyinde üretilen IL-1'in iskemisi sonrası akut nörodejenerasyonda ve eksitotoksik hasarda aracılık ettiği gösterilmekle birlikte, belirleyici seviye halen bilinmemektedir (88).

IL-6 inflamatuvar uyarıya, başlangıçta çok hızlı değişikliklerle ve CRP'den daha fazla oranda yanıt verebilir. Akut ve kronik inflamasyon ve travma, IL-6 düzeylerinde artma ile birlikte hastalığın seyri ve şiddeti ile uyumludur. Farklı hastalıklarda değişik şekilde sitokin cevaplarının saptanması nedeni ile sitokinlerin tanısal değeri olabileceği ileri sürülmektedir (89). IL-6 immünregülatuvar, trofik ve proinflamatuvar özellikler taşıyan bir sitokindir. BOS'ta IL-6'nın Merkezi Sinir Sistemi (MSS) tutulumlu vaskülitlerde önemli olduğu kanıtlanmıştır. IL-6 aktivitesi ile, MSS hastalık aktivitesi paralellik göstermektedir. IL-8 seviyeleride BOS'ta yüksek bulunmuştur. BOS'ta iskemik serebral lezyonlu hastalarda ICAM-1, VCAM-1, E- selektin ve PECAM-1 (platelet endotelial hücre adezyon molekülü) düzeyleride yüksek bulunmuştur (88). Kemokin terimi ise, sitokinlerin, hücreler arasında kemotaksiye aracılık eden özgün bir grubu için kullanılmaktadır. IL-8 interlökin olarak isimlendirilmiş tek kemokindir.

Sitokinlerin primer biyolojik etkileri "proinflamatuvar" ve "antiinflamatuvar" olarak iki grupta toplanır. Proinflamatuvar grupta; TNF, IL-1, IL-6, IL-8, IL-9, Makrofaj inflamatuvar protein (MIP), Granülosit-Makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF) yer alır. Antiinflamatuvar grupta; transforme edici büyüme faktör-beta (TGF- β), IL-4, IL-10 bulunur (90).

Tablo-3: Sitokinler ve Başlıca Etkileri (91)

İnterlökin ve diğer sitokinler	Başlıca Kaynakları	Başlıca Etkinlikleri
IL-1 α ve β	Makrofajlar, diğer antijen sunucu hücreler, diğer somatik hücreler	APC ve T lenfositlerini uyarmak B lenfositlerinin çoğalmasını ve Ig yapmalarını etkilemek Karaciğerde akut faz yanıtı sağlamak Fagosit aktivasyonu Yangısal tepkime ve ateş oluşturmak Hematopoezis

IL-2	Aktif Th1, Tc ve NK hücreler	Aktif T hücrelerinin çoğalması NK veTc fonksiyonlarını arttırmak B lenfosit çoğalmasını ve Ig G2 oluşturmalarını arttırmak
IL-3	T lenfositler	Erken hematopoetik ana hücreleri geliştirmek
IL-4	Th2 hücreler, Mast hücreler	B lefositlerin çoğalmasını, Ig E ve MHC-2 oluşturmalarını sağlamak Th2 veTc çoğalması ve fonksiyonları Eozinofil ve Mast hücrelerinin gelişmesi ve fonksiyonları Monokin üretimini baskılama
IL-5	Th2 ve Mast hücreleri	Eozinofil gelişmesi
IL-6	Aktif Th2, APC ve diğer somatik hücreler	T hücre stimülasyonu için IL-1 ve TNF ile sinerjik etki B hücre çoğalması ve Ig oluşturmalarını arttırmak
IL-7	Timus ve stroma hücreleri	Trombopoezis T ve B lenfopoezi ve Tc fonksiyonlarına etki
IL-8	Makrofaj ve diğer somatik hücreler	Nötrofil ve T hücreleri için kemotaktik etki
IL-9	Kültür hücreleri	Bazı hematopoetik ve timopoetik etki
IL-10	Aktif Th2, CD8 T ve B lenfosit, Makrofaj	Th1, NK ve APs'lerin sitokin üretimini inhibe etmek B hücre çoğalmasını ve antikor yapmalarını kamçulamak Hücresele bağışıklığı baskılamak
IL-11	Stroma hücreleri	Hematopoez ve Trombopoez üzerine sinerjik etki
IL-12	B hücreleri ve Makrofajlar	Aktif Tc ve NK proliferasyon ve fonksiyonu INF- γ üretimi Th1 indüksiyonu, Th2 fonksiyon inhibisyonu Hücresele bağışıklık yanıtını ilerletmek
IL-13	Th2 hücreleri	IL-4 benzeri etkinlikler
TNF- α	Aktif makrofajlar, diğer somatik hücreler	IL-1 benzeri etkiler Vasküler tromboz ve tümör nekrozu
TNF- β	Aktif Th1 hücreler	IL-1 benzeri etkiler Vasküler tromboz ve tümör nekrozu
IFN α ve β	Makrofajlar, Nötrofiller, diğer somatik hücreler	Antiviral etki Tüm hücrelerde MHC-1 oluşumunu teşvik etmek Makrofaj ve NK aktivasyonu
IFN- γ	Aktif Th1 ve NK hücreleri	Tüm hücrelerde MHC-1 oluşumunu teşvik etmek APC ve diğer hücrelerde MHC-2 oluşumunu teşvik etmek Makrofaj, Nötrofil ve NK aktivasyonu Hücresele bağışıklık yanıtını ilerletmek Antiviral etki
TGF- β	Aktif T lenfositler, plateletler, makrofajlar ve diğer hücreler	Anti enflamatuvar etki (Sitokin ve MHC-2 oluşumunu baskılayarak) Makrofaj ve lenfositler için antiproliferatif B hücrelerinin Ig A oluşturmalarını ilerletmek Fibroblast çoğalmasını ve yara iyileşmesini ilerletmek

Son yıllarda psikiyatrik hastalıklarla sitokinlerin bir ilişkisi olup olmadığı araştırılmaya başlandı ve popüler araştırma konularından biri haline gelmiştir. Depresyon hastalarında

yapılan çalışmada IL-1, IL-6, TNF- α , C-reaktif protein (CRP) seviyeleri arttığı (92) ve yüksekliklerinin depresyon şiddeti ile ilişkili olduğu tesbit edilmiş (93). Yapılan bazı çalışmalarda iştahın azalmasının nedenini sitokinlerin artması olarak bulunmuş ve psikiyatrik hastalıklarda iştahsızlığa bunun neden olabileceği düşünülmüştür (94). Kannabinoidlerin özellikleri arasında; ağrı kesici, kas gevşetici, immün sistem baskılanması, antiinflamasyon, antilaerjik, sedasyon, iştah açıcı, anti-emezis, intraoküler basıncı düşürmesi, bronkodilatasyon, nöron koruyucu ve antineoplastik etki vardır (55). Kannabinoidlerin inflamasyonu baskılayıcı etkisi başka çalışmalarda da gösterilmiştir.

2.7. Oksidatif Metabolizma ve Serbest Radikaller

Molekül içine atmosferik oksijeni sokarak veya birleştirerek bir maddeyi daha suda kolay çözünebilir (polar) şekle çevirme işlemi oksidatif metabolizma olarak adlandırılmaktadır. Serbest radikaller kararlı olmayan bir atom veya molekülden bir elektron çıkmasıyla veya kararlı olmayan bir atom veya moleküle bir elektron ilavesiyle oluşurlar. Serbest radikaller organizmada normal olarak meydana gelen yükseltgenme ve indirgenme tepkimeleri sırasında olduğu gibi çeşitli dış kaynaklı etkilerle de oluşabilir. Aerobik organizmalar için serbest radikallerin başlıca kaynağı oksijendir.

Yaşam enerjisi için oksijenin de içinde bulunduğu indirgenme tepkimeleri sonucunda oksidan denilen zararlı atıklar ortaya çıkar ve bunların zararları, antioksidan işleyişlerin yardımıyla yok edilir. Ortaya çıkan yıkım ürünlerinin (oksidanlar) yararlı işlevleri bulunsa bile genel olarak yıkım ürünlerinin yol açtıkları biyolojik hasarlar için “oksidatif stres” tanımı kullanılmaktadır (23). Biyolojik sistemlerde oksidanların kaynağı genelde oksijendir ve genel olarak reaktif oksijen türevleri (ROT) olarak isimlendirilirler (95).

2.7.1. Serbest Radikallerin Kaynağı

Erbest radikaller çok kısa yarı ömürlü, ancak yapılarındaki dengesizlik nedeniyle çok reaktif olan serbest radikaller, tüm hücre bileşenleri ile etkileşebilme özelliği göstermektedir ve yararlı biyo-moleküllerin fonksiyonlarını yitirmesine neden olmaktadır (95).

Tablo-4: Serbest Radikal Kaynakları (95,96)

Endojen kaynaklar	Eksojen Kaynaklar
<ul style="list-style-type: none">• Mitokondrial elektron transport zinciri• Endoplazmik retikulum• Redoks döngüsü• Araşidonik asit metabolizması• Fagositik hücreler (monosit ve makrofajlar vs.) ve endotelyal hücrelerdeki oksidatif reaksiyonlar<ul style="list-style-type: none">• Ksantin Oksidaz, NADPH Oksidaz vs. enzimler• Otooksidasyon reaksiyonları	<ul style="list-style-type: none">• Diyet faktörleri• Çevresel faktörler (hava kirliliği)• İlaçlar, ksenobiyotikler• Zararlı ışınlar (x-ray, U.V.)

Tablo-5: Önemli Reaktif Oksijen ve Nitrojenler Türevleri ile Özellikleri (96)

ROT ve Özellikleri		
O_2^-	Superoksit anyonu	Organizmada çeşitli kaynaklardan oluşur. Oluşum yerinden fazla uzağa difüze olmaz ve ROT oluşur.
H_2O_2	Hidrojen Peroksid	Serbest radikal değildir. Fe, Cu gibi geçiş metalleri ile serbest radikal oluşturup, hücre membranını içe ve dışa geçebilir.
$OH\cdot$	Hidroksil radikali	Biyolojik moleküllere en kuvvetli atak yapan ve H_2O_2 ile metal iyonu varlığında oluşan radikallerdir.
$RO\cdot$, $R\cdot$, $R-S\cdot$	Organik radikaller	Sırasıyla ROH, RH, RSH gibi yapıları moleküllerden köken alırlar.
$RCOO\cdot$	Peroksil radikali	$LOO\cdot$ olarak da gösterilen örneğin lipid yıkımında oluşan organik peroksil radikali
$HOCl$	Hipoklor asidi	Zararlı mikroorganizmaları yıkan, nötrofil oksidatif patlama reaksiyonunda üretilir. OCL halojenizasyon ve oksidasyon reaksiyonları için toksiktir.
$O_2 \downarrow \uparrow$	Singlet Oksijen	Yüksek oksijen basıncında UV ışını in vivo toksik etkisi yoktur.
NO	Nitrik Oksit	NO sentaz ile endojen iyonlarına bağlanır. O_2 ve diğer O_2 içeren radikallere farklı ROT'ler üretir.
$ONOO^-$	Peroksinitrit	Serbest radikal olmayan ROT, fakat güçlü okside ajan olarak, radikal olan NO_2 (nitrojendioksid) oluşturabilir.

2.7.2. Antioksidan Savunma Sistemleri

Canlıdaki bütün özümleyici (anabolik) ve yadımlayıcı (katabolik) tepkimelerde sürekli değişik oksidanlar üretilmekte ve bunların zararlı etkileri antioksidan adı verilen bileşikler tarafından ortadan kaldırılmaktadır.

Antioksidanlar 3 alt gruba ayrılabilir:

Birincil Antioksidanlar: Yeni serbest radikal oluşumunu önlerler. (Süperoksit dizmutaz, transferrin, seruloplazmin gibi)

Tablo-6: Birincil/Enzimatik antioksidan sistemler

Enzimatik Antioksidan Savunma Sistemleri	
Süperoksit Dismutaz (SOD)	O_2^- 'yi H_2O_2 'ye katalizler. SOD ile O_2^- 'nin dismutasyonu ile H_2O_2 çıkarılması hücre için biyolojik avantaj sağlar (97).
Katalaz	H_2O_2 'yi suya dönüştürerek ortamdan uzaklaştırır (98).
Glutasyon Peroksidaz (G-Px)	Birbirine kenetli enzim sistemi G-Px ve G-Rd glutasyon harcayarak H_2O_2 'nin redüksiyonunu katalizler. Kofaktör olarak Selenyum elementini kullanır. Fosfolipid hidroperoksid glutasyon peroksidaz da (PLG-Px) membran fosfolipid hidroperoksidlerini, alkollere indirger. Vitamin E yetersiz olduğu zaman PLGSH-Px membranın peroksidasyona karşı korunmasını sağlar (99).
Glutasyon-S-Transferazlar (GST)	Organizmaya giren ksenobiyotiklerin biyotransformasyonunda görev almaktadırlar. Başta araşidonik asit ve linoleat hidroperoksidleri olmak üzere lipit hidroperoksidlere karşı aktivite göstermektedirler. Selenyumdan bağımsız etki gösterir (100).
Glutasyon Redüktaz (G-Rd)	Oksidasyona uğramış glutasyonu -ki H_2O_2 ve lipid peroksidlerin eliminasyonu sırasında yükseltgenir- tekrar kullanmak için redükte eden enzimdir (100).
Mitokondrial Oksidaz Sitokrom	Süperoksit radikalini suya çevirerek etkinlik gösterir (100).

İkincil Antioksidanlar: Yeni oluşan serbest radikalleri ortamdaki uzaklaştırırlar ve radikallerle ilgili tepkimelerin uzamasını engellerler. (C, E vitaminleri, β - karoten, ürik asit, bilirubin, albumin gibi)

Tablo-7: İkincil/Non-enzimatik antioksidan sistemler

Nonenzimatik Antioksidan Savunma Sistemleri	
Glutasyon (GSH)	Önemli bir intraselüler antioksidandır. OH^- , O_2^- , gibi reaktif oksijen türevlerinin temizleyicisidir. Serbest radikal ve peroksitlerle reaksiyona girerek hücreleri oksidatif hasara karşı korur (100).
Vitamin C (Askorbik Asit)	Lipit peroksidasyonunu başlatan radikallerin etkilerini yok ederek, lipitleri oksidasyona karşı korur (101).
Vitamin E (Tokoferol)	Çok güçlü bir antioksidan olan alfa tokoferol hücre membran fosfolipitlerinde bulunan çoklu doymamış yağ asitlerini serbest radikal ataklarına karşı korur, oluşan radikalleri temizler, lipit peroksidasyonunu inhibe eder (102).
Vitamin A (Beta Karoten)	Son derece güçlü oksijen temizleyicisidir. Serbest radikaller biyolojik hedeflerle interaksiyona singlet girmeden önce direkt olarak onları yakalayabilir ve aynı zamanda zincir kıran bir antioksidan olarak etki ederek de peroksit radikalleri oluşumunu engeller (101).
Seruloplazmin	Plazma antioksidan aktivitesinin önemli bir kısmı bu akut faz proteininden kaynaklanır. Oksijen radikal ara ürünleri salınmaksızın Fe^{+2} 'yi Fe^{+3} 'e oksitler. Demir ve bakır bağımlı lipit peroksidasyonu inhibe eder. Daha az önemli olmakla birlikte süperoksit radikali ile reaksiyona da girer (103).
Polifenoller	Fenoller, aromatik halkaya bağlı OH grubu içeren etkili antioksidanlardır, çünkü bu bileşiklerden oluşan radikaller, rezonans kararlılığına sahiptir, bu nedenle diğer radikallere göre etkin olmayan radikallerdir (104).
Transferin ve Laktoferrin	Demiri bağlayarak lipid peroksidasyonu ve demir katalizli Haber-Weiss reaksiyonlarına katılımını durdurur veya yavaşlatır (104).
Albümin	Kuvvetli şekilde bakır ve zayıf olarak da demiri bağlar. Aynı zamanda myeloperoksidaz türevi bir oksidan olan HOCl'i hızlı bir şekilde temizler (104).
Ürik Asit	Kuvvetli olarak demir ve bakır bağlama yeteneği, antioksidatif rolünün önemli bir parçasıdır. Lipit peroksidasyonunu inhibe etme ve radikalleri temizleme

	görevine sahiptir (104).
Bilirubin	Kuvvetli olarak demir ve bakır bağlama yeteneği, antioksidatif rolünün önemli bir parçasıdır. Lipit peroksidasyonunu inhibe etme ve radikalleri temizleme görevine sahiptir (104).
Melatonin	En zararlı serbest radikal olan hidroksil serbest radikalini (OH•) ortadan kaldıran çok güçlü bir antioksidandır, günümüze kadar bilinen antioksidanların en güçlüsü olarak kabul edilmektedir (105).

Üçüncül Antioksidanlar: Serbest radikaller tarafından oluşturulan hücre hasarını onarırlar. (metiyonin, sülfoksit redüktaz ve DNA onarım enzimleri gibi) (95).

Tablo-8: Üçüncül antioksidan sistemler

Üçüncül Antioksidan Savunma Sistemleri	
Metiyonin	Metiyonin gibi tiyol içeren bileşikler (taurin, sistein, lipoik asit vs.), çeşitli oksidanları indirgeyerek ve temizleyerek biyolojik sistemleri oksidatif strese karşı korurlar (106).
Sülfoksil Redüktaz	Tiyol içeren bileşiklerin indirgenmesini sağlayarak oksidanlar tarafından oluşturulan hücre hasarının onarılmasına zemin hazırlar (107).
DNA onarım enzimleri	Serbest radikaller tarafından oluşturulan hücre hasarını onarırlar.

Sağlıklı organizmalarda oksidan üretimi ve antioksidanların bunları etkisizleştirme yeteneği denge halindedir (homeostazis) ancak bazı durumlarda bu denge bozulur ve oksidatif stresin zararlı etkileri ortaya çıkar.

2.7.3.Beyinde ROT Oluşum Mekanizmaları

Katekolaminler ve özellikle de dopaminin monoamin oksidaz tarafından katalizlenen oksidasyonu sonucu oluşan metabolitleri, serbest radikal oluşumu yoluyla beyindeki birçok patolojik sürecin başlamasında büyük role sahiptir. Şizofrenide ve Parkinson hastalığında nigrostriyal ve mezolimbik yollardaki dopaminerjik nöronların dejenerasyon söz konusudur; bu

dejenerasyonun sebebi olarak anormal miktarda üretilen serbest radikaller gösterilmektedir. Ayrıca prostaglandin metabolizması yoluyla, fenton reaksiyonuyla serbest radikaller oluşturulabilir. Makrofaj fonksiyonu gören mikroglial hücrelerin aktivasyonu sonucu oluşabilir. Beyin endoteli ve nöronlarında nitrik oksit üretimi gerçekleşir (108).

2.7.4. Beynin Serbest Radikal Hasarına Karşı Hassasiyeti

Merkezi sinir sistemi fizyolojik, biyokimyasal, anatomik ve diğer birçok sebepten dolayı ROT hasarına vücudun diğer dokularından daha yatkındır. Bu yatkınlığın sebepleri şunlardır (109).

Oksidatif metabolik aktivite hızının çok yüksek olması, poliansatüre yağ asitleri gibi kolayca okside olabilen membran lipidlerinin beyinde oldukça yüksek konsantrasyonlarda bulunmasıdır. Dopamin oksidasyonu gibi bazı spesifik nörokimyasal reaksiyonlarla aşırı serbest radikal üretilmesi, akson morfolojisinin periferal hasara oldukça yatkın olması, nöronların çoğalma özelliklerinin olmaması ve bu nedenle hasar gören hücrelerin yenilenememesi, insan beyninin bazı bölgelerinin demir, bakır, manganez gibi elementlerden zengin olması gibi nedenler sayılabilir.

2.7.5. Oksidatif Stresle İlişkili Tıbbi Hastalıklar

Geri dönüşümsüz oksidatif hasarın birikimi ile önce hücre, daha sonra doku ve organ sistemlerinde yapısal ve işlevsel bozukluklar ortaya çıkabilir.

Tablo-9: Oksidatif stresin yol açtığı hasarlar (26)

Hasar Tipi	Mekanizması	Sonucu
DNA/RNA	Deoksiriboz halkası yarılmaması, baz hasarı, zincir kırılmaları	Mutasyonlar, translasyonel hatalar, protein sentezi inhibisyonu
Proteinler	Agregasyon ve çapraz bağlanma, parçalanma ve kırılma, tiyol gruplarının değişmesi	Enzim etkinliklerinde değişimler, iyon taşımada değişimleri, hücre içine Ca ²⁺

		girişinde artış
Çoklu doymamış yağ asitleri	Lipid peroksidasyon ürünleri	Hücre zar akışkanlığında azalma, geçişkenlik değişiklikleri, hücre zarına bağlı enzim etkinliklerinde değişiklikler
Karbohidratlar	Monosakkaritlerin otooksidasyonu	Antimitotik etki, karsinojenez

2.7.6. Psikiyatrik Bozukluklar ve Oksidatif Stres

Psikiyatrik bozukluklarda oksidatif stresle ilgili olan çalışmalar gitgide artmaktadır. Son yıllarda Türkiye'deki merkezlerin de bulunduğu pek çok yerde çalışmalar yapılmıştır ve halen yapılmaktadır.

Bu araştırmalarda özgül oksidan ve antioksidan moleküllerin dışında ayrıca toplam oksidan ve antioksidan seviyeleri de değerlendirilmiştir. Bugüne kadar psikiyatrik bozukluklarda oksidatif stresin rolü ile ilgili araştırmalar; şizofreni, otizm spektrum bozukluğu, ikiüçlü bozukluk, depresyon, panik bozukluk ve erişkin dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunda oksidatif dengenin bozulduğunu, bazı hastalıklarda remisyon zamanında bile bu dengesizliğin sebat ettiği, bir kısım özgül belirtilerle ilişkili olduğu, bazılarında ise tedavi ile düzeldiğine işaret etmektedir (25,26,110–112). Ayrıca sigaranın da oksidatif denge üzerine olumsuz etkileri bildirilmiştir (113). Buradaki bozuk işleyişin nasıl olabileceği ile ilgili değişik varsayımlar bulunmaktadır. Örneğin, oksidanlar zarla ilişkili proteinlerle tepkimeye girerek doğal işleyişteki enzimler veya nörotransmitterlerin alımını engelleyerek hastalığa yatkınlaştırıcı bir etmen olabilirler. Çünkü oksidanlar merkezi sinir sisteminde zar patolojileriyle ilişkilidir ve nöropsikiyatrik bozukluklarda önemli rol oynayabilirler (114).

Bunlara göre, sonuç olarak psikiyatrik bozukluklarda bozulmuş bir oksidatif denge söz konusudur. Bazı hastalıklarda tedaviye klinik yanıtla birlikte bu dengesizlik düzelebilirken, orta veya ağır psikiyatrik bozukluklarda oksidatif dengesizlik sebat edebilmektedir. Oksidatif dengesizlikle ilgili veriler halen psikiyatrik tabloların tamamını açıklamaktan uzaktır ancak

alternatif tedavilerin bulunması, tedavi yanıtının biyolojik işaretçilerle daha özgül olarak izlenmesi, özgül belirtilerin serum örnekleriyle taranması gibi konulara ışık tutmaktadır. Psikiyatrik bozukluklarda oksidatif stresle ilgili veriler giderek artarken esrar bağımlılarında çalışmalar çok azdır.

Esrar bağımlılarında oksidatif metabolizma ve sitokin düzeyleri ile ilgili bugüne değin yapılmış çalışmalar pek azdır. Daha önceki çalışmalar özgül bileşikler düzeyindedir ve bu çalışmadaki gibi toplam bir değerlendirme bugüne değin yapılmamıştır. Bu çalışmanın amacı esrar bağımlılarında oksidan, antioksidan ve sitokin düzeylerinin bütüncül olarak incelenmesidir.

3.GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Tipi

Bu çalışma, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı Genel Psikiyatri Poliklinik Birimine başvuran Esrar Bağımlılığı tanısı almış hastalarla sağlıklı kontrol grubu arasındaki total oksidan, antioksidan ve sitokin düzeylerinin karşılaştırılmasını amaçlayan kesitsel bir vaka-kontrol araştırmasıdır.

3.2.Araştırmanın Yürütülmesi ve Katılımcılar

Çalışmamıza, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Polikliniğine ardışık sıra ile başvuran, DSM-5'e göre Esrar Kullanım Bozukluğu tanısı almış, idrarda toksik tarama sonucunda sadece kanabinoid pozitif olanlar, 18-65 yaşları arasında ve çalışmaya katılmaya rıza gösteren (yazılı bilgilendirilmiş olur veren) 34 katılımcı dahil edildi. Çalışma için yerel etik kurul (Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi) onayı alındı. Hastaların önceki tıbbi kayıtları ve izlem notları incelendi; yaş, cinsiyet gibi sosyodemografik değişkenler, eş hastalıklar, kullandığı ilaçlar ile sigara içip içmediği not edildi. Dışlama kriteri olarak; gebelik, ağır sistemik hastalık, epilepsi, demans, esrar dışında başka madde kullanım bozuklukları, depresyon, panik bozukluk, obsesif kompulsif bozukluk, şizofreni, bipolar bozukluk olanlar, orta ve ağır derecede zeka geriliği olanlar, ağır kafa travması öyküsü olanlar çalışmaya dahil edilmedi. Katılımcılara serum örneklerinin alındığı gün araştırma için hazırlanmış; boy, kilo, sigara kullanıp kullanmadığı ve laboratuvar verilerinin kaydedildiği araştırma için hazırlanmış sosyodemografik form uygulandı. Hastalara ilişkin veriler bu araçla taranıp kaydedilmiştir.

Kontrol grubu sağlıklı ve gönüllü 34 kişiden oluşturuldu. Gönüllülerin de yaş, cinsiyet gibi sosyodemografik değişkenleri not edildi. Tüm hastaların sigara içmesi ve sigaranın oksidatif metabolizmayı etkilemesi dolayısıyla tüm kontroller sigara içen kişilerden seçilmiştir. Yetersiz örneklem alımı dışlama ölçütü olarak kabul edildi. Kan örnekleri 12 saatlik açlığı takiben antekubital venden alındı. Alınan kanlar heparinli tüplere aktarılarak buzlu ortamda en geç altı saat içinde işleme tabi tutulmak üzere 3000 rpm de beş dakika santrifüj edilerek plazmaları ayrıldı. Ayrılan plazmalar Total Antioksidan Seviyesi (TAS) ve

Total Oksidan Seviyesi (TOS) ve sitokin çalışılmak üzere -80 oC'de saklandı. Harran Üniversitesi Biyokimya laboratuvarlarında plazmada TAS ile TOS ölçülüp Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) hesaplandı. Kontrol grubuyla hastalar cinsiyet açısından eşleştirildi.

3.3.Değişkenlerin Ölçümü ve Hesaplanması

3.3.1. Toplam Oksidan Status (TOS) Düzeyi Ölçümü

Örneklerin toplam oksidan status (TOS) düzeyi, Rel Assay marka ticari kitler kullanılarak ölçülmüştür. Ölçüm testin çalışma prensibinde ifade edildiği üzere örneklerin içerdiği oksidan moleküllerin ferroz iyonu ferrik iyonla kümülatif olarak oksitlemesine dayanan, kolorimetrik yöntem kullanıldı. Sonuçlar $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equivalent/ L olarak ifade edildi (115).

3.3.2. Toplam Antioksidan Status (TAS) Düzeyi Ölçümü

Örneklerin total antioksidan seviye (TAS) düzeyi, Rel Assay marka ticari kitler kullanılarak ölçülmüştür. Ölçüm yöntemi örnekteki tüm antioksidan moleküllerin renkli ABTS* katyonik radikalini redüklemesi sonucu renkli radikal antioksidan moleküllerin toplam konsantrasyonlarıyla orantılı olarak dekolorize olması esasına dayanır. Kalibratör olarak E vitamininin suda çözünür bir analogu olan Trolox kullanılır. Sonuçlar $\text{mmol Trolox Equivalent/L}$ olarak ifade edildi (116).

3.3.3. Oksidatif Stres İndeksi Ölçümü

Oksidatif Stresin bir göstergesi olarak gösterilen Oksidatif Stres İndeksi (OSİ), Toplam Oksidan Status/Seviye (TOS) düzeylerinin Toplam Antioksidan Status/Seviye (TAS) düzeylerine oranının yüzde derecesi olarak ifade edilir. Örneklerin Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) hesaplanırken TAS düzeyinin birimi ile TOS düzeyinin birimleri eşitlenir(117,118). Sonuçlar Arbitrary Units (AU) olarak ifade edildi.

$$\text{OSİ} = \frac{\text{TOS, } \mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ Equiv. / L.}}{\text{TAS, } \mu\text{mol trolox Equiv. / L.}} \times 100$$

3.3.4. Serum IL-12 p70 Düzeyinin Ölçülmesi

Serum IL-12 p70 (İnterlökin 12 p70) düzeyi eBioscience marka ELISA ticari kiti ile ölçülmüştür. Testin prensibinde de ifade edildiği gibi; anti-insan IL-12 p70 kaplanmış pleyt üzerine metod'da belirtildiği volümde serum, standart, blank ve kontroller eklenip bu karışım üzerine Biotin-Konjugat kompleksi ilavesiyle beraber 2 saat inkübe edilmiştir. İnkübasyonu takiben yıkama işleminden sonra Streptavidin-HRP kompleksi bütün kuyucuklara ilave edilmiş ve tekrar 1 saatlik inkübasyon işlemi gerçekleştirilmiştir. İkinci yıkama işleminden sonra substrat ve stop solüsyonu ilavesini takiben ELISA Pleyt okuyucu'da 450 nm dalga boyunda optik dansiteler ölçülmüştür. Standart ve blank örneklerinin absorbanslarından kalibrasyon eğrisi oluşturularak sonuçlar hesaplanmıştır. Sonuçlar pg/mL olarak ifade edilmiştir.

3.3.5. Serum IFN- γ Düzeyinin Ölçülmesi

Serum IFN- γ (İnterferon gama) düzeyi DİA Source marka ELISA ticari kiti ile ölçülmüştür. Testin prensibinde de ifade edildiği gibi, sandviç ELISA yöntemi kullanılmıştır. Pleyt yüzeyine kaplanmış IFN- γ Monoklonal antikor 1 (Mab1) üzerine serum, standart ve kontrol örnekleri + HRP ile işaretli anti-IFN- γ Monoklonal antikor 2 (Mab 2) eklendi ve 2 saat oda ısısında inkübe edildi. İnkübasyonu takiben yıkama işlemi gerçekleştirildi ve daha sonra her bir kuyucuğun üzerine kromojenik TMB substrat solüsyonu, 15 dakikalık inkübasyon ve Stop solüsyonu eklenmiş, renk değişimini takiben ELISA Pleyt okuyucu'da 450 nm dalga boyunda optik dansiteler ölçülmüştür. Standart ve blank örneklerinin absorbanslarından kalibrasyon eğrisi oluşturularak sonuçlar hesaplanmıştır. Sonuçlar IU/mL olarak ifade edilmiştir.

3.3.6. Serum IL-6 Düzeyinin ölçülmesi

Serum IL-6 DİA Source marka ELISA ticari kiti ile ölçülmüştür. Testin prensibinde de ifade edildiği gibi ELISA sandviç formasyonu kullanılmıştır. Pleyt yüzeyine kaplanmış IL-6 Monoklonal antikor 1 (Mab1) üzerine serum, standart ve kontrol örnekleri eklendi ve 1 saat inkübasyonu sağlandı. İnkübasyon sonrası yıkama işlemini takiben HRP-anti IL-6 konjugatı bütün kuyucuklara eklendi ve tekrar 1 saat inkübasyon işlemi uygulandı. İkinci bir yıkama

işleminde sonra kromojenik solüsyon, 15 dakika inkübasyon ve stop solüsyonunun ilavesiyle ELISA Pleyt okuyucu'da 450 nm dalga boyunda optik dansiteler ölçülmüştür. Standart ve blank örneklerinin absorbanslarından kalibrasyon eğrisi oluşturularak sonuçlar hesaplanmıştır. Sonuçlar pg/mL olarak ifade edilmiştir.

3.4.Verilerin İstatistiksel Değerlendirilmesi

İstatistiksel analizler "Windows için SPSS 15.0" programı ile yapıldı. Tanımlayıcı istatistiğin ardından araştırılan değerlerin dağılımını incelemek için Kolmogorov Smirnov testi kullanıldı. Normal dağılımı sağlayan veriler için parametrik testler, sağlamayan veriler için non-parametrik testler uygulandı. İkili grup karşılaştırması için parametrik testlerden student t testi, non-parametrik testlerden Mann Whitney U testi, oranların kıyaslanması için Ki-kare testi uygulandı. Korelasyon için Pearson Korelasyon testi yapıldı. $P < 0.05$ için değerler anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 34 hasta ve 34 sağlıklı gönüllüden oluşan toplam 68 kişi dâhil edildi. Olguların yaş ve cinsiyet dağılımı Tablo-10'da sunulmuştur. Hasta grubu ile kontrol grubu arasında cinsiyet ve sigara birebir eşleştirildi ve yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu

Tablo-10: Grupların Cinsiyet ve Yaş Dağılımı

	Hasta (n=34)	Kontrol (n=34)	P
Cinsiyet (Erkek/kadın)	34/0	34/0	
Yaş (Yıl±Standart Sapma)	26±9	26±8	p = 0,989
	Ortalama (ay)		
Madde kullanım süresi	55±7		

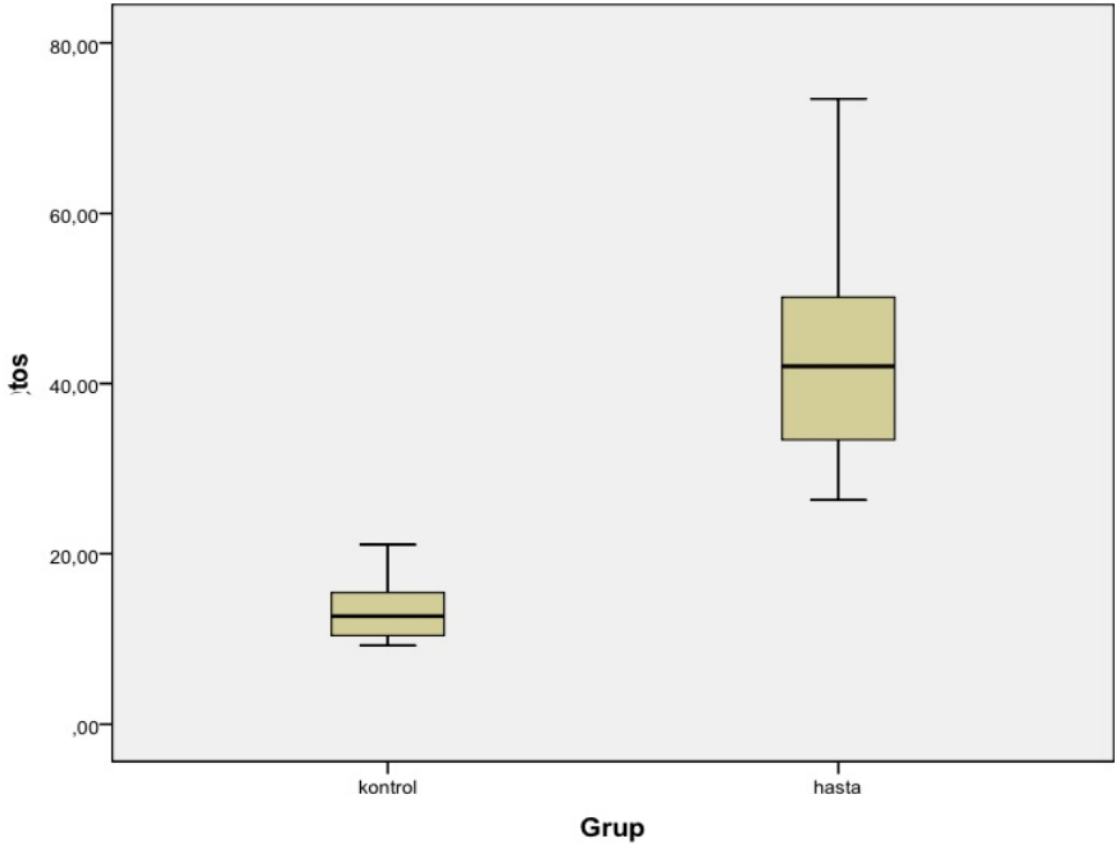
TOS, OSI, IL-6 değerleri için hastalar ve kontroller arasında anlamlı farklılık vardı ve hastalarda yüksek bulunmuştur. TAS, IL-12, IFN-Gama seviyeleri için hasta ve kontroller arasında istatistiksel bir farklılık bulunmamıştır. IL-6 ile TOS arasında (p:0.001) ve OSI arasında (p:0.001) korelasyon bulundu. Hasta ve kontrollerin TAS, TOS, OSI ve IL-6, IL-12 ve IFN-Gama değerleri Tablo 11'de verilmiştir. TOS, OSI ve IL-6 sonuçları ayrıca kutu yöntemiyle şekil 1, 2, 3'te gösterilmiştir.

Tablo-11: Hasta ve Kontrollerin Ölçülen ve Hesaplanan Değerleri

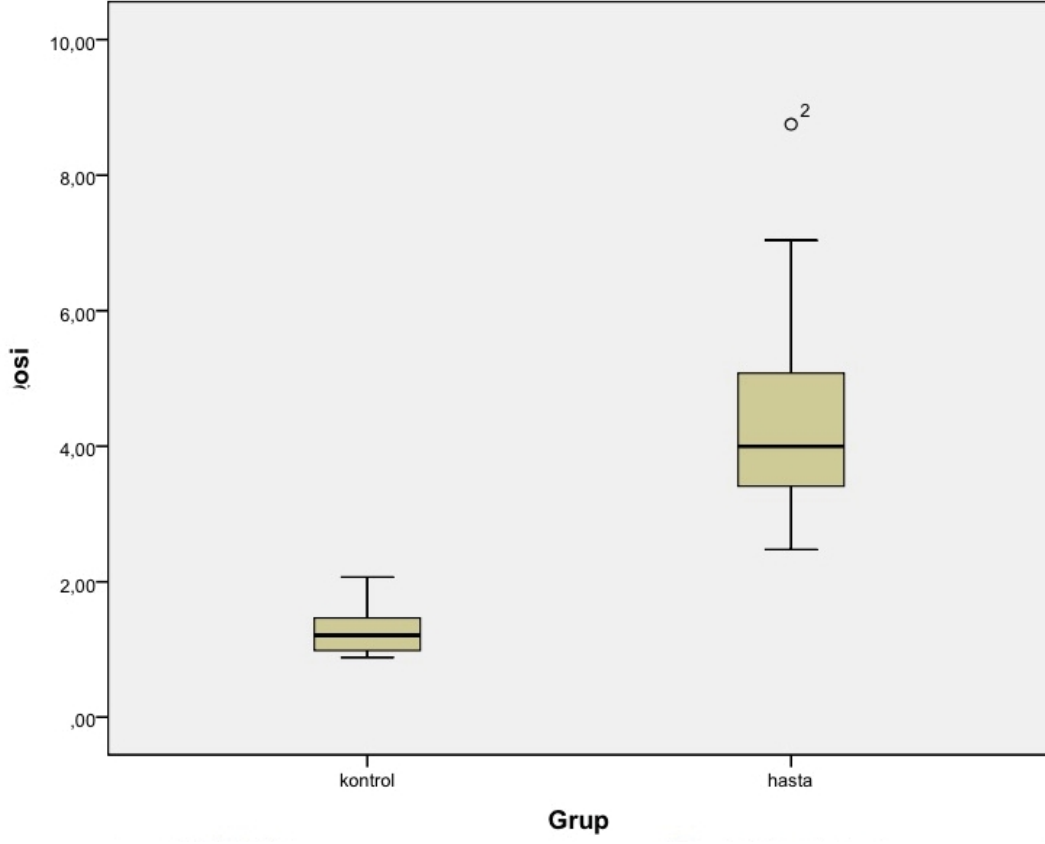
	Hasta (n:34)	Kontrol (n:34)	P değeri
TAS ($\mu\text{molTroloxEqv./L}$)	0.996 ± 0.127	1.023 ± 0.112	0.352
*TOS ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Eqv./L)	42.105 ± 16.79	12.71 ± 5.26	<0.001
*OSI	4.00 ± 1.72	1.213 ± 0.49	<0.001
IL-6	17.75±5.17	12.15±3.48	0000
*IL-12	7.37 ± 1.51	7.31 ± 1.69	0.917
*IFN Gama	0.411 ± 0.07	0.404 ± 0.05	0.149

*Non-parametrik testler için "Ortanca ± İnterquartile Range" kullanılmıştır. Geri kalan parametrik testler için ise "Ortalama ± Standart Sapma" değeri kullanılmıştır.

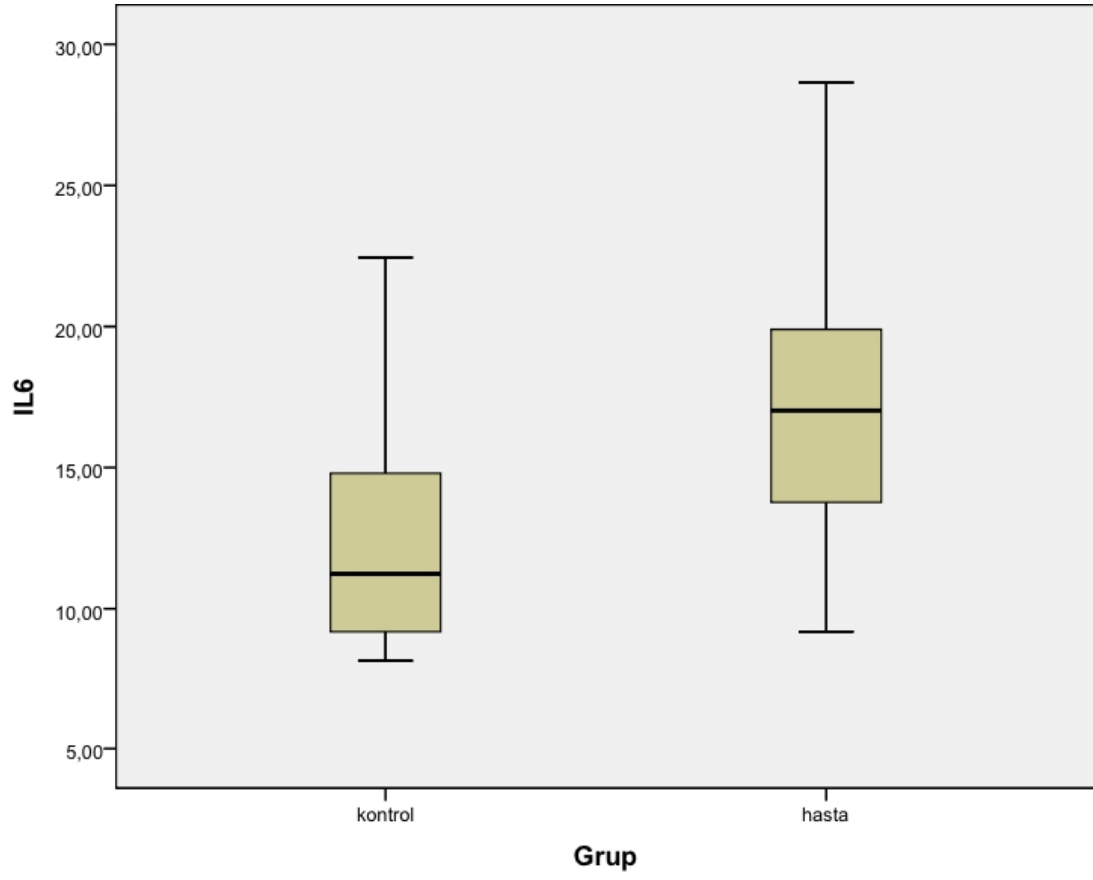
Şekil-1: Hastalarla kontrollerin TOS değerlerinin kutu grafiği ile karşılaştırılması



Şekil-2: Hastalarla kontrollerin OSI değerlerinin kutu grafiği ile karşılaştırılması



Şekil-3: Hastalarla kontrollerin IL-6 değerlerinin kutu grafiği ile karşılaştırılması



5. TARTIŞMA

Çalışmamızda esrar bağımlılarında TOS, OSI ve IL-6 seviyelerinin artmış olduğunu bulduk. IL-12p70 ve IFN- γ seviyelerinde bir değişiklik bulunmadı. Ayrıca IL-6 ile TOS ve OSI düzeyleri arasında pozitif korelasyon tespit ettik. Bu çalışmamızın ilk bulgusu esrar bağımlılarında artmış TOS düzeyleridir. Bugüne kadar psikiyatrik bozukluklarda yapılan bir çok çalışmada oksidan seviyesinin artmış olduğu tespit edilmiştir. Selek ve arkadaşları yapmış olduğu çalışmada, erişkin dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu olan hastalarda yükselmiş oksidan seviyesi tespit etmişlerdir (26). Bipolar bozuklukta yapılan çalışmalarda remisyon ve atak dönemlerinde bir oksidan olan Nitrik Oksit (NO) artmış bulunmuştur (25,110,119). Başka bir çalışmada şizofreninin başlangıç ve ileri dönemlerinde oksidatif stres değerlendirilmiş ve her iki dönemde de bozulmuş olduğunu bulunmuştur (120). Şizoaffektif hastalarında şizofreni ve bipolar bozukluğu olanlara göre daha yüksek oksidatif stres tespit edilmiştir (121). Bir oksidan olan lipid peroksidasyon ürünü olan malondialdehidin sosyal anksiyete bozukluğu olan kişilerde daha yüksek seviyede olduğu gösterilmiştir (122). Çocuklarda yapılan bir çalışmada obsesif-kompulsif bozukluğu olan hastalarda oksidan seviyesinde artma tespit edilmiştir (123). Diğer bir çalışmada ise obsesif-kompulsif bozukluğuna major depresyon eşlik eden ve etmeyen hasta grupları kıyaslanmış ve her iki gruptaki hastaların kontrollere göre bozulmuş oksidatif metabolizma tespit edilmiş ve major depresyon eşlik eden grupta daha yüksek seviyede oksidatif stres bulunmuştur (114). Bunların yanı sıra; major depresyon (124) ve panik bozuklukta da (112) oksidan seviyesinin arttığı gösterilmiştir.

Oksidatif stres birçok nörodejeneratif hastalığın etyopatogenezinde önemli rol oynamaktadır (125,126). Parkinson hastalarında dopaminerjik nöronlarda artmış oksidatif stres sonucu hasar görme olduğu iddia edilmiştir (127). Psikiyatrik rahatsızlıklarda oksidatif metabolizma araştırmalarının yanında bağımlılığın ve kannabinoidin oksidatif metabolizma üzerine olan etkisi çok fazla araştırılmamıştır. Kokain yoksunluk döneminde TOS 4 kata kadar artmıştır ve oksidatif stres hasarı tespit edilmiş olup, detoksifikasyon tamamlandığında TOS düştüğü ve TAS arttığı görülmüştür (128). Bizim çalışmamız ise esrar bağımlılarında yapılmıştır. Çalışmamız sonucunda yüksek bulunan TOS dışında OSI indeksinin bozulduğu ve kontrollere göre 4 kat artmış olduğu bulundu. TAS'de ise kontrollerle aynı olduğu yani düşük olmadığı görüldü. Literatüre baktığımızda, yapılan hücre kültürü çalışmasında

kannabinoidlerin astrositleri CB1 aracılığı ile H₂O₂ den koruduğu (129) başka bir çalışmada ise kannabinoidlerin nöroprotektif etkilerinin antioksidan yapıda olmalarına bağlı olduğu söylenmiştir (130,131). Bu farklılığın olası nedenlerinden bazıları; esrarın tek seferde vücutta oluşturduğu etki ile uzun dönem kullanım sonrası bağımlılarda oluşturduğu etki farklı olabilir. Esrarın günlük kullanım miktarı ve sıklığı etkilerini değiştirmektedir. Psikoz gelişen kannabis kullanıcılarının diğerlerine göre daha sık ve daha yoğun bir şekilde esrar tükettiği tespit edilmiştir (132). Dopamin özellikle oksidatif stres halinde otooksidasyona duyarlıdır (24). Beyin ödül sisteminde dopaminin rolünü düşündüğümüzde oksidatif stresin ne kadar önemli olabileceği anlaşılmaktadır. Ayrıca THC tarafından tetiklenen psikozda beyin sapından striatuma olan dopaminerjik projeksiyonları module eden GABAerjik ve Glumataterjik terminallerdeki CB1 reseptörünün aşırı uyarımının önemli rolü olduğu kabul edilmektedir (133). Esrarın birçok kullanım şekli bulunmaktadır ve genelde sigara şeklinde içilmektedir. Sigara olarak inhalasyon yolu ile içilen sigaranın etkisi hızlı başlamakta ve diğer kullanım yollarına nazaran daha yüksek oranda THC vücuda alınmaktadır. Birçok çalışmada psikoaktif olmayan doğal kannabinoid olan kannabidiol veya CB1 reseptörüne tam agonist olan sentetik kannabinoidlerle ile yürütülmüş olup THC parsiyel agonist ve psikoaktiftir ya da bu çalışmalarda farklı doz THC kullanılmıştır (134). Bu durumlar kannabinoid bağımlılarında farklı sonuçlar çıkmasını açıklayabilir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada epileptik farelerde kannabinoidlerin etkisi araştırılmış ve düşük dozda oksidan etki ortaya çıkardıkları ve yüksek dozda antioksidan etki çıkardıkları gösterilmiştir (135).

Vücutta ROS üretimi enerji üretimi ile yakından ilişkilidir ve bu durum mitokondri aktivitesiyle alakalıdır (136). Beyin insan vücudunda enerjiye en fazla ihtiyacı olan organ olması dolayısıyla mitokondriyal ROS üretimi ve anti-oksidan sistem arasındaki denge beyin yaşlanmasında büyük etkiye sahiptir (137). Bir rahatsızlıkta ilgili bölgenin çok çalışması ve bunun içinde daha çok enerji ihtiyacı olması sonucunda oksidatif stres artacaktır. Sağlıklı bireylerde bu dengeyi koruyacak oksidatif metabolizmanın herhangi bir sebepten dolayı bozulması nörodejenerasyona zemin hazırlamaktadır. Astrositlerde CB1 reseptör aktivasyonu beyne enerji sağlayan glukoz oksidasyonu ve ketogenezin artmasıyla sonuçlanır (52). Yapılan bir çalışmada fizyolojik dozda THC verildiğinde lenfositlerde glukoz tüketimini ve oksidasyonu 2-2.5 kat arttığı, doz daha yükseltildiğinde ise nörotoksik etki yaptığı gösterilmiştir (138). Glukoz tüketiminin artması yani mitokondrinin daha çok çalışması daha çok ROS üreteceği anlamına gelmektedir. Beyin hücrelerinin hasarında ROS etkisinin çok büyük olduğu iddia edilmiştir (139). Kannabis kognitif fonksiyonları da bozmaktadır. Bu

duruma artan oksidatif stres neden olmuş olabilir. Beyinde oksidatif stresin artması bilişsel bozulmaya yol açtığı (140) ve farelerde yapılan bir çalışmada oksidatif stresin öğrenme ve hafızada bozulmaya neden olduğu gösterilmiştir (141). Çalışmalar zeka fonksiyonları esrar kullanım öncesinde aynı olan gruplarda daha sonra kannabis kullananlarda kognitif fonksiyonlarda bozulma bulmuştur (67). Ağır içicilerde ise öğrenme, hafıza ve dikkatte bozulmalar tespit edildi (68). Yücel ve arkadaşları yaptıkları çalışmada 10 yıldan daha uzun süredir kannabis kullanan kişilerin hipokampus ve amigdala hacimlerinde azalma gösterildi (71). Antioksidan tedavi veya antioksidan sistemin güçlendirilmesinin beyin fonksiyonlarında iyileşme ve yaşa bağlı değişikliklerde kısmi düzelme yaptığı görülmüş olup (142), anti-oksidatif özellikteki maddelerin oksidatif stresi önleyerek nöroprotektif etki yaptığı gösterilmiştir (143). Nörodejeneratif hastalıklarda bulunan nöron hasarının muhtemel nedeni olarak katekolamin metabolizmasına sonucu artmış ROS üretimi olduğu iddia edilmektedir (144). Kannabis bağımlılığında kannabinoid reseptörlerin fonksiyonunda değişiklik olduğu gösterildi (145). Bulmuş olduğumuz yükselmiş oksidan seviyesi bu sebepten dolayı olabilir. Kannabis kullanımı şizofreni hastalarını daha kötü hale getirmekte hatta bazı hastalarda relapsa neden olmaktadır, bu durum uzun süre kannabis kullanımının daha farklı ve değişmiş bir etkisi sonrası olduğunu destekler niteliktedir (145). Bağımlılık gelişen kişilerde birçok sistem etkilenebilmektedir. THC'nin akut etkilerine bakacak olursak en yaygın etkileri; anksiyete, panik ve psikotik semptomlardır (9). THC doza bağımlı olarak etkileri değişir; reaksiyon zamanında, bilgi işleme, algı motor koordinasyonunda, motor performansta ve dikkatte bozulmalar ortaya çıkarır (61). Esrar bağımlılarında ortaya çıkan oksidatif stres bağımlılıktan sorumlu dopaminerjik devrelere zarar vermiş olabilir. Bağımlılıktaki neden sonuç ilişkisi net değildir. Artmış oksidanların mi bağımlılığı etkilediği, bağımlılık oluştuktan sonra mı oksidanların arttığı kesin bilinmemektedir.

Nöroinflamasyon geleneksel olarak beynin doğal savunma sistemi olarak tanımlanır ve glia hücreleri tarafından oluşturulduğu düşünülebilir. Şimdiye kadar birçok psikiyatrik bozuklukta sitokin düzeyleri araştırılmış ve değişiklikler bulunmuştur. Bunlardan bazıları etyolojide rol oynayabileceği iddia edilmiştir. Şizofreni hastalarında IL-6 seviyesinde artış IL-10 ise seviyesinde düşüş bulunmuştur (120). Farklı bir çalışmada şizofreni hastalarında antipsikotik tedavi sonrası IL-12 seviyesinde belirgin artış ve IL-1- β , IL-6 ve TGF- β seviyelerinde ise düşüş gösterilmiştir (146). Major depresif bozuklukta; TNF- α , IL-6, IL-1- β seviyelerinin arttığı (147), antidepresanların da anti-inflamatuvar etkisi olduğu ve bu inflamatuvar süreci geri döndürdüğü gösterilmiştir (148). İnme sonrası depresyonda anti-

inflamatuvar sitokin seviyesinde düşme bulunmuş ve bunun patofizyolojide rol oynayabileceği iddia edilmiştir (149). Diğer bir çalışmada ise Tip 1 diyabette ortaya çıkan depresif semptomların ortaya çıkmasında sitokinlerin sorumlu olduğunu iddia edilmiştir (150). Başka bir çalışmada sınırda kişilik bozukluğu olan kişilerde, glukoz tolerans testisonrası IL-1- β seviyesi aşırı derecede artmış ve bu durum kendine zarar verme (hostilite) davranışı ile ilişkili bulunmuştur (151). Antipsikotik tedavi sonrası psikopatolojideki düzelme ve IL-6 seviyesindeki düşüş arasında bir korelasyon olduğu, IL-12, TNF- α , IFN-gama seviyeleri yüksek kaldıkça psikotik tabloda kötüleşme ve antipsikotik tedaviye yanıtta azalma olduğu belirtilmiştir (146). Antipsikotik tedavi ile IL-6 seviyesinin düşmesi IL-6'nın psikotik semptomların ortaya çıkmasında önemli rolü olduğunu düşündürmektedir. Bu durum kannabinoid tarafından tetiklenen psikozda IL-6'nın etyopatolojide rol alabileceğini göstermektedir.

Esrar yaygın bir şekilde zararsız bir madde olduğu düşünülerek kullanılsada bir çok zararı bulunmaktadır; bilişsel bozulma (140), anksiyete, paranoya ve psikoz (133). Endokannabinoid sistemin sadece beyin fonksiyonlarını değil immun sistemi de etkilediği son dönemlerde ortaya çıkarıldı. Endokannabinoid sistemin reseptörlerinden CB1 reseptörü beyin ve kan damarları (153), testis (154) immün sistem (155) gibi periferik dokuda; CB2 reseptörü ise genelde immün sistemde (156) bulunmuştur. Kannabinoidin immün sistemi ile üzerine etkisi tam netleşmemiştir. Bazı çalışmalar immün sistemi baskıladığını bazıları ise aktive ettiğini savunmaktadır. Esrar ve immün sistem ile ilgili ilk araştırma da farelere yüksek doz THC verilmesi sonrası Herpes virüsüne direncin azalması ile gösterilmiştir (157). Bizim çalışmamızda esrar bağımlılarında sağlıklı kontrollere göre IL-6 seviyesinde anlamlı bir yükseliş bulunurken, IL-12p70 ve IFN- β seviyesinde herhangi bir farklılık bulunmadı. Farelerde yapılan bir çalışmada kanabidiol enjekte edilen farelerde IL-2, IL-4 ve IFN gama üretiminde azalma gösterilmiştir (158). Dalakta IL-2 üretiminin kannabinol tarafından baskılandığı ve CB1/CB2 aracılığı ile olmadığı, ayrıca sentetik kannabinoidlerin hücre içi kalsiyum yükselmesini önleyerek nöroprotektif etki gösterdiği bulunmuştur (159). Merkezi sinir sistem değerlendirmesinde oto-immün ensefalit geliştirilen farelerde, THC ile tedavi sonrası inflamasyonda azalma olmuş (160), ikinci bir çalışmada THC'nin daha az psikoaktif bir bileşiği kullanılmış ve farelerde nörolojik defisitlerde düzelme bulunmuş (161), üçüncü bir çalışmada sentetik non-psikotik kannabinoid (dexamabinol) kullanılmış ve sonuç olarak hem klinik düzelme hem histolojik düzelme bulunmuştur (162). Fakat tüm bu çalışmalarda bir insanın tolere edebileceğinden çok daha yüksek dozda kannabinoid kullanılmıştır. Bu tür

çalışmalarda kullanılan kannabinoid miktarı ve esrar kullanıcıların kanında tespit edilen kannabinoid seviyesinde arasında 100 ile 1000 kat fark bulunmaktadır (138). Birçok in vitro çalışma yüksek doz kannabinoidin immün sistemi baskıladığını göstermiştir (163–165). Esrarın etkileri; alınan doza, vücuda alınış sekline, kişinin daha önce bu maddeyi alıp almamış olmasına, duygu durumuna ve kullanılan ortama göre değişir (9). Fizyolojik dozda verilen kannabinoid immün sistemi baskılamaktan ziyade stimüle etmekte ve kannabinoidlerin doza bağımlı bu etkilerinin bifazik etki mekanizması olduğu söylenmiştir (163). Yukarda da bahsedilen bir çalışmada fizyolojik dozda THC verildiğinde lenfositlerde glukoz tüketiminin 2-2.5 kat arttığı, doz daha yükseltildiğinde ise nörotoksik etki yaptığı gösterilmiştir (138). Multiple Sklerozis hastalarında yapılan ilk in vivo kannabinoid immün sistem araştırmasında oral olarak kannabinoid alan hastalarda TNF- α ve IL12p40 seviyesinde bir artış tespit edilmiştir (166). Farelere uygulanan THC maruziyeti sonrası mikroglia aktivasyonu ve pro-inflamatuvar sitokin seviyesinde artış bulunmuş (171). TNF- α seviyesindeki düşmenin nedenini araştıran bir çalışma mRNA’da azalma olmadığını üretilen TNF- α ’nın salınmasında problem olduğunu göstermiştir (167). Bu da bize kannabinoidlerin sitokin üretimini baskılamadığını göstermektedir. Dozun önemli olduğunu gösteren farklı bir çalışma ise esrarın günlük kullanım kadınlarda anksiyete ve depresyon oranını 5 kat arttırırken haftalık kullanım 2 kat arttırdığı gösterilmiştir (168). Benzer sonuçlar hayvan çalışmalarında da bulunmuştur (169). Beyindeki inflamasyon esrar kullanımına bağlı defisitinin nedeni olabilir.

Birçok çalışmada psikoaktif olmayan doğal kannabinoid olan kannabidiol veya sentetik kannabinoidler kullanılmıştır. Fakat esrar bağımlıların sigara şeklinde içtiği esrarla vücuda çok fazla ve hızlı bir şekilde psikoaktif olan THC alınmaktadır. Ayrıca yapılan çalışmaların in vitro çalışma olması dolayısıyla hücre üzerindeki etkileri ve bağımlılardaki etkileri arasında farklılık olabilir. Bazı hayvan çalışmaları ise farelerde o hastalık modeli oluşturulup sonradan kannabinoid eklenmiş ve ortamda fazla olan inflamasyonun azaldığı görülmüştür. Croxford ve Miller tarafından yapılan bir çalışmada multipl sklerozis oluşturulan farelerde sentetik CB1 agonistinin ortamdaki artmış olan inflamasyonu azalttığı gösterilmiştir (170). Fakat sağlıklı bireylerin esrar kullanması durumunda farklı sonuçlar çıkacaktır. Kannabinoid parsiyel agonist gibi etki ederek var olan inflamasyonu düşürüyor ve sağlıklı bireylerde pro-inflamatuvar sitokinleri tetikleyebilir. Ayrıca intraperitoneal kannabinoid injeksiyonu sonrası proinflamatuvar sitokin seviyesinde düşme olduğu gösterilmiş (171). Ağız yoluyla alınan esrar vücuda yavaşça emilir ve uzun süreli yüksek kalır fakat sigara şeklinde inhlaasyonla alındığında daha hızlı ve daha büyük oranda vücuda geçmektedir. İnhalasyon

yolu ile alma ve diğer kullanım şekilleri arasında bir farklılık olabilir. Bu durum kullanım şekli ve dozuna bağlı olarak yapılan çalışmalarını etkileyebilir.

Örnekleme kümesinin küçük olması, tüm hastaların erkeklerden oluşması çalışmamızın bir kısıtlılığıdır. Hasta alımı sırasında başvuranların hepsi erkek olması nedeniyle hasta grubu sadece erkeklerden oluşmuştur. Cinsiyetin sonucu etkileyip etkilemediği bilinmemektedir. Bu soruların cevabının bulunması için daha kapsamlı çalışmalar gerekmektedir.

Çalışmamızda IL-6 seviyesi ile TAS ve OSI seviyesi arasında pozitif korelasyon bulundu. Bu da bize oksidatif stres ile inflamasyon arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir. Yapılan bir çalışmada greyfutta bulunan narengin adlı bir maddenin hem anti-oksidan hem anti-inflamatuvar etkili olduğu gösterilmiştir (172). Psikiyatrik rahatsızlıkların ortaya çıkmasında her iki durumun birden etkisi olabilir. Sonuç olarak kannabinoid bağımlılarında oksidatif denge bozulmuş ve immün sistem etkilenmiş, inflamasyon artmıştır.

6. SONUÇLAR

Bu araştırmanın sonucunda aşağıdaki sonuçlara varılmıştır:

1. Esrar Bağımlılarında toplam oksidan seviyesi artmıştır.
2. Esrar Bağımlılarında oksidatif stres artmıştır ve bu hastalıkta oksidatif dengenin bozulduğunun bir göstergesidir.
3. Kannabinoid immün sistemi etkilemektedir ve pro-inflamatuvar sitokin olan IL-6 seviyesini arttırmıştır. Benzer şekilde şizofrenlerde IL-6 artışı saptanmış ve tedaviyle seviyelerinin düştüğü gösterilmiştir. Bu durum esrar kullananlarda IL-6'nın psikotik belirti gelişiminin etyolojisinde rol aldığını düşündürmektedir.
4. Kannabinoidlerin hem oksidatif metabolizma hem de immün sistem üzerine olan etkileri bifazik olabilir.
5. IL-6 ile TOS düzeyleri arasında pozitif korelasyon vardır.
6. Daha geniş çaplı araştırmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

KAYNAKLAR

1. UNODC. World drug report 2008. Vienna: United Nations Office on Drugs and Crime, 2007.
2. Ögel K, Çorapçıoğlu A, Sır A, Tamar M, Tot S, Dogan O, et al. Türkiye’de Dokuz İlde İlk ve Ortaöğretim Öğrencilerinde Tütün, Alkol Ve Madde Kullanım Yaygınlığı. Türk Psikiyatri Derg. 2004; 15 (2): 112–8.
3. WHO | Management of Substance Abuse. Facts and figures. WHO. http://www.who.int/substance_abuse/facts/en/
4. Stevanovic D, Urbán R, Atilola O, Vostanis P, Singh Balhara YP, Avicenna M, et al. Does the Strengths and Difficulties Questionnaire - self report yield invariant measurements across different nations? Data from the International Child Mental Health Study Group. Epidemiol Psychiatr Sci. 2014 Apr 30; 1–12.
5. Winters KC, Lee C-YS. Likelihood of developing an alcohol and cannabis use disorder during youth: association with recent use and age. Drug Alcohol Depend. 2008 Jan 1; 92 (1-3): 239–47.
6. Atilola O, Stevanovic D, Balhara YPS, Avicenna M, Kandemir H, Knez R, et al. Role of personal and family factors in alcohol and substance use among adolescents: an international study with focus on developing countries. J Psychiatr Ment Health Nurs. 2014 Feb 24; 609-17
7. Kann L, Kinchen S, Shanklin SL, Flint KH, Kawkins J, Harris WA, et al. Youth risk behavior surveillance - United States, 2013. Morb Mortal Wkly Rep Surveill Summ Wash DC 2002. 2014 Jun 13; 63 Suppl 4: 1–168.
8. Busto U, Bendayan R, Sellers EM. Clinical pharmacokinetics of non-opiate abused drugs. Clin Pharmacokinet. 1989 Jan; 16 (1): 1–26.
9. Hall W, Pacula R. Cannabis use and dependence: public health and public policy. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 2003: 31-67
10. Green B, Kavanagh D, Young R. Being stoned: a review of self-reported cannabis effects. Drug Alcohol Rev. 2003 Dec; 22 (4): 453–60.
11. Hall W, Degenhardt L. Adverse health effects of non-medical cannabis use. Lancet. 2009 Oct 17; 374 (9698): 1383–91.
12. Turner SD, Spithoff S, Kahan M. Approach to cannabis use disorder in primary care: focus on youth and other high-risk users. Can Fam Physician Médecin Fam Can. 2014 Sep; 60 (9): 801–8.

13. Crean RD, Crane NA, Mason BJ. An evidence based review of acute and long-term effects of cannabis use on executive cognitive functions. *J Addict Med.* 2011 Mar; 5 (1): 1–8.
14. Hall W, Degenhardt L. Cannabis use and the risk of developing a psychotic disorder. *World Psychiatry Off J World Psychiatr Assoc WPA.* 2008; 7 (2): 68–71.
15. Arseneault L, Cannon M, Witton J, Murray RM. Causal association between cannabis and psychosis: examination of the evidence. *Br J Psychiatry J Ment Sci.* 2004 Feb; 184: 110–7.
16. Callaghan RC, Allebeck P, Sidorchuk A. Marijuana use and risk of lung cancer: a 40-year cohort study. *Cancer Causes Control CCC.* 2013 Oct; 24 (10): 1811–20.
17. Tetrault JM, Crothers K, Moore BA, Mehra R, Concato J, Fiellin DA. Effects of marijuana smoking on pulmonary function and respiratory complications: a systematic review. *Arch Intern Med.* 2007 Feb12; 167 (3): 221–8.
18. Singla S, Sachdeva R, Mehta JL. Cannabinoids and atherosclerotic coronary heart disease. *Clin Cardiol.* 2012 Jun; 35 (6): 329–35.
19. Malfait AM, Gallily R, Sumariwalla PF, Malik AS, Andreacos E, Mechoulam R, et al. The nonpsychoactive cannabis constituent cannabidiol is an oral anti-arthritic therapeutic in murine collagen-induced arthritis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000 Aug 15; 97 (17): 9561–6.
20. Rais M, van Haren NEM, Cahn W, Schnack HG, Lepage C, Collins L, et al. Cannabis use and progressive cortical thickness loss in areas rich in CB1 receptors during the first five years of schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol.* 2010 Dec; 20 (12): 855–65.
21. Burstein S. PPAR-gamma: a nuclear receptor with affinity for cannabinoids. *Life Sci.* 2005 Aug 19; 77 (14): 1674–84.
22. Davies KJ. Oxidative stress: the paradox of aerobic life. *Biochem Soc Symp.* 1995; 61: 1–31.
23. Valko M, Rhodes CJ, Moncol J, Izakovic M, Mazur M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chem Biol Interact.* 2006 Mar 10; 160 (1): 1–40.
24. Akyol O, Zoroglu SS, Armutcu F, Sahin S, Gurel A. Nitric oxide as a physiopathological factor in neuropsychiatric disorders. *Vivo Athens Greece.* 2004 Jun; 18 (3): 377–90.
25. Savas HA, Gergerlioglu HS, Armutcu F, Herken H, Yilmaz HR, Kocoglu E, et al. Elevated serum nitric oxide and superoxide dismutase in euthymic bipolar patients: impact of past episodes. *World J Biol Psychiatry Off J World Fed Soc Biol Psychiatry.* 2006; 7 (1): 51–5.

26. Selek S, Bulut M, Ocak AR, Kalenderoğlu A, Savaş HA. Evaluation of total oxidative status in adult attention deficit hyperactivity disorder and its diagnostic implications. *J Psychiatr Res.* 2012 Apr; 46 (4): 451–5.
27. Beyazyürek M, şatır T. Madde Kullanım Bozuklukları. *Psikiyari Dünya.* 2000; 4: 50–6.
28. Shirota O, Watanabe A, Yamazaki M, Saito K, Sekita S, Satake M. Random Amplified Polymorphic DNA and Restriction Fragment Length Polymorphism analyses of *Cannabis sativa*. *Nat Med.* 1998; 52 (2): 160–6.
29. Kumar RN, Chambers WA, Pertwee RG. Pharmacological actions and therapeutic uses of cannabis and cannabinoids. *Anaesthesia.* 2001 Nov; 56 (11): 1059–68.
30. Abel EL. *Marihuana: the first twelve thousand years.* New York: Plenum Press; 1980. 18-42
31. Uzbay İ. Madde bağımlılığı, tarihçesi tanımı, genel bilgiler ve bağımlılık yapıcı maddeler. *Mesl İçi Sürekli Eğitim Derg.* 2011; 5–15.
32. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.).* Washington, DC. 2013. 481-591.
33. Sağlam E, Uzbay İ, Beyazyürek M. Madde bağımlılığının psikofarmakolojik özellikleri. *Bağımlılık Derg.* 2003; 4: 81–7.
34. Edwards G, Gross MM. Alcohol dependence: provisional description of a clinical syndrome. *Br Med J.* 1976 May 1; 1 (6017): 1058–61.
35. Yüksel N, Uzbay İ. Madde kötüye kullanımı ve bağımlılığı. Ankara: Çizgi Tıp Yayönevi; 2003. 485-520.
36. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition, Text Revision.* Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000. 943.
37. Koob GF, Le Moal M. Addiction and the brain antireward system. *Annu Rev Psychol.* 2008; 59: 29–53.
38. Fryar CD, Merino MC, Hirsch R, Porter KS. Smoking, alcohol use, and illicit drug use reported by adolescents aged 12-17 years: United States, 1999-2004. *Natl Health Stat Rep.* 2009 May 20; (15): 1–23.
39. Dogan O. Sivas İlindeki Lise Öğrencilerinde Madde Kullanım Yaygınlığı. *Bağımlılık Derg.* 2001; 2 (2): 53–6.

40. Yazman Ü. Lise Gençliğinin Psikoaktif Maddelere Bakışı ve Kullanım Oranları Türkiye- İstanbul Örneği İncelemesi (tez). İstanbul:Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi; 1995.
41. Ögel K, Tamar D. Uyuşturucu maddeler ve öğrenci Anketi Bulguları. AMATEM- Özel Okullar Derneği Yayını Prive Ltd İstanbul. 1996; 12–23.
42. Ögel K, Tamar D, Evren C, Çakmak D, Çorapçıoğlu A, Sır A, et al. Türkiye’de 15 ilde sigara, alkol ve madde kullanımının yaygınlığı. Türk Psikiyatri Derg. 2001; 12 (1) : 47–52.
43. UNODC, Birleşmiş Milletler Uyuşturucu ve Suç Ofisi (2004). Madde kullanımı üzerine ulusal değerlendirme çalışması: 6 büyük şehirde elde edilen sonuçlar. Türkiye Proje Ofisi, Ankara.
44. Ögel K, Taner S, Eke C, Erol B. İstanbul’da öğrencilerde riskli davranışlar araştırması. İstanb Yeniden Yayın. 2005; 6.
45. Ögel K. Madde Kullanım Bozuklukları Epidemiyolojisi. Türkiye Klin Dahili Tıp İlimleri Derg Psikiyatri. 2005; 1 (47) : 61–4.
46. Bulut M, Savas H, Cansel N, Selek S, Kap O, Yumru M, et al. Gaziantep Üniversitesi alkol ve madde kullanım bozuklukları birimine başvuran hastaların sosyodemografik özellikleri. Bağımlılık Derg. 2006; 7 (2) : 65–70.
47. Evren C, Ögel K, Uluğ B. Alkol ve Madde Bağımlılığı tanı ve Tedavi El Kitabı. Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları; 2012.
48. Mechoulam R, Gaoni Y. A Total Synthesis of DL-Delta-1-Tetrahydrocannabinol, The Active Constituent of Hashish. J Am Chem Soc. 1965 Jul 20; 87 : 3273–5.
49. Maykut MO. Health consequences of acute and chronic marihuana use. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 1985; 9 (3) : 209–38.
50. Iversen L. The science of Marijuana. 2nd edn. Oxford University Press; 2008. 48-56
51. Adams IB, Martin BR. Cannabis: pharmacology and toxicology in animals and humans. Addict Abingdon Engl. 1996 Nov; 91 (11) : 1585–614.
52. Cota D. Role of the endocannabinoid system in energy balance regulation and obesity. Front Horm Res. 2008 ; 36 : 135–45.
53. Pertwee RG. Cannabinoid receptors and pain. Prog Neurobiol. 2001 Apr; 63 (5) : 569–611.
54. Maldonado R, Valverde O, Berrendero F. Involvement of the endocannabinoid system in drug addiction. Trends Neurosci. 2006 Apr; 29 (4) : 225–32.

55. Grotenhermen F. Pharmacology of cannabinoids. *Neuro Endocrinol Lett.* 2004 Apr; 25 (1-2) : 14–23.
56. Herkenham M, Lynn AB, Little MD, Johnson MR, Melvin LS, de Costa BR, et al. Cannabinoid receptor localization in brain. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1990 Mar; 87 (5) : 1932–6.
57. Murray RM, Morrison PD, Henquet C, Di Forti M. Cannabis, the mind and society: the hash realities. *Nat Rev Neurosci.* 2007 Nov; 8 (11) : 885–95.
58. Onaivi ES, Chakrabarti A, Chaudhuri G. Cannabinoid receptor genes. *Prog Neurobiol.* 1996 Apr; 48 (4-5) : 275–305.
59. Chang L, Chronicle EP. Functional imaging studies in cannabis users. *Neurosci Rev J Bringing Neurobiol Neurol Psychiatry.* 2007 Oct; 13 (5) : 422–32.
60. Howlett AC, Breivogel CS, Childers SR, Deadwyler SA, Hampson RE, Porrino LJ. Cannabinoid physiology and pharmacology: 30 years of progress. *Neuropharmacology.* 2004; 47 Suppl 1 : 345–58.
61. Ramaekers JG, Berghaus G, van Laar M, Drummer OH. Dose related risk of motor vehicle crashes after cannabis use. *Drug Alcohol Depend.* 2004 Feb 7 ; 73 (2) : 109–19.
62. Bloch E. Effects of marijuana and cannabinoids on reproduction, endocrine function, development, and chromosomes. In: Fehr K, Kalant H, eds. *Cannabis and health hazards.* Toronto: Addiction Research Foundation. 1983; 355–432.
63. Eyler FD, Behnke M. Early development of infants exposed to drugs prenatally. *Clin Perinatol.* 1999 Mar; 26 (1) : 107–50.
64. Tashkin DP, Baldwin GC, Sarafian T, Dubinett S, Roth MD. Respiratory and immunologic consequences of marijuana smoking. *J Clin Pharmacol.* 2002 Nov; 42 (11 Suppl) : 71 – 81.
65. Moir D, Rickert WS, Levasseur G, Larose Y, Maertens R, White P, et al. A comparison of mainstream and sidestream marijuana and tobacco cigarette smoke produced under two machine smoking conditions. *Chem Res Toxicol.* 2008 Feb; 21 (2) : 494–502.
66. Tashkin D. Effects of cannabis on the respiratory system. In: Kalant H, Corrigall W, Hall WD, Smart R, eds. *The health effects of cannabis.* Toronto: Centre for Addiction and Mental Health. 1999; 311–45.
67. Block RI, O’Leary DS, Hichwa RD, Augustinack JC, Boles Ponto LL, Ghoneim MM, et al. Effects of frequent marijuana use on memory-related regional cerebral blood flow. *Pharmacol Biochem Behav.* 2002 May; 72 (1-2) : 237–50.

68. Solowij N, Stephens RS, Roffman RA, Babor T, Kadden R, Miller M, et al. Cognitive functioning of long-term heavy cannabis users seeking treatment. *JAMA*. 2002 Mar 6; 287 (9) : 1123–31.
69. Block RI, O’Leary DS, Hichwa RD, Augustinack JC, Ponto LL, Ghoneim MM, et al. Cerebellar hypoactivity in frequent marijuana users. *Neuroreport*. 2000 Mar 20; 11 (4) : 749–53.
70. Quickfall J, Crockford D. Brain neuroimaging in cannabis use: a review. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2006; 18 (3) : 318–32.
71. Yücel M, Solowij N, Respondek C, Whittle S, Fornito A, Pantelis C, et al. Regional brain abnormalities associated with long-term heavy cannabis use. *Arch Gen Psychiatry*. 2008 Jun; 65 (6) : 694–701.
72. Koob GF, Le Moal M. Drug abuse: hedonic homeostatic dysregulation. *Science*. 1997 Oct 3; 278 (5335) : 52–8.
73. Koob GF, Simon EJ. The Neurobiology of Addiction: Where We Have Been and Where We Are Going. *J Drug Issues*. 2009 Jan; 39 (1) : 115–32.
74. Berridge KC, Robinson TE. Parsing reward. *Trends Neurosci*. 2003 Sep; 26 (9) : 507–13.
75. Yüksel N. Temel Psikofarmakoloji. Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları; 2010 : 367-376.
76. Andréasson S, Allebeck P, Engström A, Rydberg U. Cannabis and schizophrenia. A longitudinal study of Swedish conscripts. *Lancet*. 1987 Dec 26; 2 (8574) : 1483–6.
77. Zammit S, Allebeck P, Andreasson S, Lundberg I, Lewis G. Self reported cannabis use as a risk factor for schizophrenia in Swedish conscripts of 1969: historical cohort study. *BMJ*. 2002 Nov 23; 325 (7374) : 1199-100
78. Stephen M. Stahl. Stahl’ın Temel Psikofarmakolojisi. 3. Baskı. İstanbul Tıp Kitabevi; 2012 : 943-1012.
79. Koob GF, Le Moal M. Drug addiction, dysregulation of reward, and allostasis. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol*. 2001 Feb; 24 (2) : 97–129.
80. Volkow ND, Fowler JS. Addiction, a disease of compulsion and drive: involvement of the orbitofrontal cortex. *Cereb Cortex N Y N 1991*. 2000 Mar; 10 (3) : 318–25.
81. Koob GF. Neuroadaptive mechanisms of addiction: studies on the extended amygdala. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol*. 2003 Dec; 13 (6) : 442–52.

- 82.** Koob GF, Le Moal M. Plasticity of reward neurocircuitry and the “dark side” of drug addiction. *Nat Neurosci.* 2005 Nov; 8 (11) : 1442–4.
- 83.** Everitt BJ, Wolf ME. Psychomotor stimulant addiction: a neural systems perspective. *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* 2002 May 1; 22 (9) : 3312–20.
- 84.** Canataroğlu A, Güvenç B. İmmün sistem hastalıkları. Çev. Edt Sağlıker Y. Harrison İç Hastalıkları Prensipleri. Nobel tıp kitabevleri. 15. baskı, Adana, 2004, 1805-30.
- 85.** Hakkı B. Temel Mikrobiyoloji ve Bağışıklık Bilimi. İzmir Barış Yayınları; 1999. 81-92.
- 86.** Oppenheim JJ, Ruscetti FW. Cytokines. In: Parslaw TG, Stites OP, Terr AI, Imoden JB (Eds.). *Lange Medical Immunology.* 10th Ed., New York: Lange Medical Books/ McGraw Hill; 2001, pp. 148-67.
- 87.** Gülmezoglu E, Ergüven S. İmmünoloji. Hacettepe Taş Kitapçılık; 1994. 143-50.
- 88.** Öztürk Ş. İnmede biyolojik ve elektrofizyolojik tanı özellikleri. Edt Balkan S. Serebrovasküler Hastalıklar. Güneş Kitapevi, Antalya, 2005, 263-88.
- 89.** Dinçel AS, Sepici V. İnflamasyonun labaratuvar değerlendirilmesi. Çev. Edt. Arasıl T. Kelley Romatoloji. 7. baskı. Güneş Kitabevi, Ankara, 2006, 720-25.
- 90.** Sharpley CF, Agnew LL. Cytokines and depression: findings, issues, and treatment implications. *Rev Neurosci.* 2011; 22 (3) : 295–302.
- 91.** Joost JO, Francis WR, Faltynek CR. In Cytokines, Stites PD, Terr AL, Parslow TG (eds.). *Basic and Clinical Immunology,* 8th ed. Northwalk, Connecticut, California: Appleton and Lange, 1994.
- 92.** Blume J, Douglas SD, Evans DL. Immune suppression and immune activation in depression. *Brain Behav Immun.* 2011 Feb; 25 (2) : 221–9.
- 93.** Kim Y-K, Lee S-W, Kim S-H, Shim S-H, Han S-W, Choi S-H, et al. Differences in cytokines between non-suicidal patients and suicidal patients in major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2008 Feb 15 ; 32 (2) : 356–61.
- 94.** Farooq RK, Isingrini E, Tanti A, Le Guisquet A-M, Arlicot N, Minier F, et al. Is unpredictable chronic mild stress (UCMS) a reliable model to study depression-induced neuroinflammation? *Behav Brain Res.* 2012 May 16; 231 (1) : 130–7.
- 95.** Gutteridge JM, Halliwell B. Free radicals and antioxidants in the year 2000. A historical look to the future. *Ann N Y Acad Sci.* 2000; 899 : 136–47.

- 96.** Gümüřtař K, Atukeren P. Oksidatif ve Nitrozatif Stresin Psikiyatrik Bozukluklarla İlişkisi. İÜ Cerrahpařa Tıp Fakóltesi Sürekli Tıp Eđitimi Etkinlikleri. 2008; 62 : 329–40.
- 97.** Ceballos-Picot I, Trivier JM, Nicole A, Sinet PM, Thevenin M. Age-correlated modifications of copper-zinc superoxide dismutase and glutathione-related enzyme activities in human erythrocytes. Clin Chem. 1992 Jan; 38 (1) : 66–70.
- 98.** Natarajan V. Oxidants and signal transduction in vascular endothelium. J Lab Clin Med. 1995 Jan; 125 (1) : 26–37.
- 99.** Seven A, Inci F, Civelek S, Burcak G, Inci E, Korkut N. Larenks Kanserli Olgularda Lipid Peroksidasyon ve Antioksidan Statü Göstergelerinin Dokuda İncelenmesi. Turk ORL Arsivi. 1998; 36 : 33–6.
- 100.** Akkus I. Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri. Konya Mimoza Yayinlari; 1995. 42-5.
- 101.** Burton GW. Antioxidant action of carotenoids. J Nutr. 1989 Jan; 119 (1) : 109–11.
- 102.** Makarov VG, Makarova MN, Selezneva AI. Studying the mechanism of antioxidant effect of vitamins and flavonoids. Vopr Pitan. 2005 ; 74 (1) : 10–3.
- 103.** Cavdar C, Sifil A, Camsari T. Reaktif oksijen partikülleri ve antioksidan savunma. Turk Nefroloji Diyal Ve Transplant Derg. 1997; 3 (4) : 92–5.
- 104.** Celik H. Malarya hastalarında oksidatif stres ve mononükleer lenfosit DNA hasarının araştırılması. Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi. 2005;
- 105.** García JJ, López-Pingarrón L, Almeida-Souza P, Tres A, Escudero P, García-Gil FA, et al. Protective effects of melatonin in reducing oxidative stress and in preserving the fluidity of biological membranes: a review. J Pineal Res. 2014 Apr; 56 (3) : 225–37.
- 106.** Komarnisky LA, Christopherson RJ, Basu TK. Sulfur: its clinical and toxicologic aspects. Nutr Burbank Los Angel Cty Calif. 2003 Jan; 19 (1) : 54–61.
- 107.** Vogt W. Oxidation of methionyl residues in proteins: tools, targets, and reversal. Free Radic Biol Med. 1995 Jan; 18 (1) : 93–105.
- 108.** Akyol O, Herken H, Uz E, Fadillioğlu E, Unal S, Söğüt S, et al. The indices of endogenous oxidative and antioxidative processes in plasma from schizophrenic patients. The possible role of oxidant/antioxidant imbalance. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2002 Jun; 26 (5): 995–1005.

- 109.** Evans PH. Free radicals in brain metabolism and pathology. *Br Med Bull.* 1993 Jul; 49 (3) : 577–87.
- 110.** Gergerlioglu HS, Savas HA, Bulbul F, Selek S, Uz E, Yumru M. Changes in nitric oxide level and superoxide dismutase activity during antimanic treatment. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2007 Apr 13; 31 (3) : 697–702.
- 111.** Herken H, Gurel A, Selek S, Armutcu F, Ozen ME, Bulut M, et al. Adenosine deaminase, nitric oxide, superoxide dismutase, and xanthine oxidase in patients with major depression: impact of antidepressant treatment. *Arch Med Res.* 2007 Feb; 38 (2) : 247–52.
- 112.** Ersoy MA, Selek S, Celik H, Erel O, Kaya MC, Savas HA, et al. Role of oxidative and antioxidative parameters in etiopathogenesis and prognosis of panic disorder. *Int J Neurosci.* 2008 Jul; 118 (7) : 1025–37.
- 113.** Aycicek A, Erel O, Kocyigit A. Decreased total antioxidant capacity and increased oxidative stress in passive smoker infants and their mothers. *Pediatr Int Off J Jpn Pediatr Soc.* 2005 Dec; 47 (6) : 635–9.
- 114.** Kuloglu M, Atmaca M, Tezcan E, Gecici O, Tunckol H, Ustundag B. Antioxidant enzyme activities and malondialdehyde levels in patients with obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychobiology.* 2002; 46 (1) : 27–32.
- 115.** Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem.* 2005 Dec; 38 (12) : 1103–11.
- 116.** Erel O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clin Biochem.* 2004 Apr; 37 (4) : 277–85.
- 117.** Aycicek A, Erel O, Kocyigit A. Increased oxidative stress in infants exposed to passive smoking. *Eur J Pediatr.* 2005 Dec; 164 (12) : 775–8.
- 118.** Aycicek A, Varma M, Ahmet K, Abdurrahim K, Erel O. Maternal active or passive smoking causes oxidative stress in placental tissue. *Eur J Pediatr.* 2011 May; 170 (5) : 645–51.
- 119.** Machado-Vieira R, Andreazza AC, Viale CI, Zanatto V, Cereser V, da Silva Vargas R, et al. Oxidative stress parameters in unmedicated and treated bipolar subjects during initial manic episode: a possible role for lithium antioxidant effects. *Neurosci Lett.* 2007 Jun 21; 421 (1) : 33–6.
- 120.** Pedrini M, Massuda R, Fries GR, de Bittencourt Pasquali MA, Schnorr CE, Moreira JCF, et al. Similarities in serum oxidative stress markers and inflammatory cytokines in patients with overt schizophrenia at early and late stages of chronicity. *J Psychiatr Res.* 2012 Jun; 46 (6) : 819–24.

- 121.** Bulbul F, Virit O, Alpak G, Unal A, Bulut M, Kaya MC, et al. Are oxidative stress markers useful to distinguish schizoaffective disorder from schizophrenia and bipolar disorder? *Acta Neuropsychiatr.* 2014 Apr; 26 (2) : 120–4.
- 122.** Atmaca M, Kuloglu M, Tezcan E, Ustundag B. Antioxidant enzyme and malondialdehyde levels in patients with social phobia. *Psychiatry Res.* 2008 May 30; 159 (1-2) : 95–100.
- 123.** Kandemir H, Abuhandan M, Aksoy N, Savik E, Kaya C. Oxidative imbalance in child and adolescent patients with obsessive compulsive disorder. *J Psychiatr Res.* 2013 Nov; 47 (11) : 1831–4.
- 124.** Cumurcu BE, Ozyurt H, Etikan I, Demir S, Karlidag R. Total antioxidant capacity and total oxidant status in patients with major depression: impact of antidepressant treatment. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2009 Oct; 63 (5) : 639–45.
- 125.** Floyd RA, Hensley K. Oxidative stress in brain aging. Implications for therapeutics of neurodegenerative diseases. *Neurobiol Aging.* 2002 Oct; 23 (5) : 795–807.
- 126.** Grimm S, Hoehn A, Davies KJ, Grune T. Protein oxidative modifications in the ageing brain: consequence for the onset of neurodegenerative disease. *Free Radic Res.* 2011 Jan; 45 (1) : 73–88.
- 127.** Venkateshappa C, Harish G, Mythri RB, Mahadevan A, Bharath MMS, Shankar SK. Increased oxidative damage and decreased antioxidant function in aging human substantia nigra compared to striatum: implications for Parkinson's disease. *Neurochem Res.* 2012 Feb; 37 (2) : 358–69.
- 128.** Zaparte A, Viola TW, Grassi-Oliveira R, da Silva Morrone M, Moreira JC, Bauer ME. Early abstinence of crack-cocaine is effective to attenuate oxidative stress and to improve antioxidant defences. *Psychopharmacology (Berl).* 2014 Oct 23.
- 129.** Carracedo A, Geelen MJH, Diez M, Hanada K, Guzmán M, Velasco G. Ceramide sensitizes astrocytes to oxidative stress: protective role of cannabinoids. *Biochem J.* 2004 Jun 1; 380 (Pt 2) : 435–40.
- 130.** Bobrov MY, Lizhin AA, Andrianova EL, Gretskaya NM, Frumkina LE, Khaspekov LG, et al. Antioxidant and neuroprotective properties of N-arachidonoyldopamine. *Neurosci Lett.* 2008 Jan 24; 431 (1) : 6–11.
- 131.** Marsicano G, Moosmann B, Hermann H, Lutz B, Behl C. Neuroprotective properties of cannabinoids against oxidative stress: role of the cannabinoid receptor CB1. *J Neurochem.* 2002 Feb; 80 (3) : 448–56.

- 132.** Potter DJ, Clark P, Brown MB. Potency of delta 9-THC and other cannabinoids in cannabis in England in 2005: implications for psychoactivity and pharmacology. *J Forensic Sci.* 2008 Jan; 53 (1) : 90–4.
- 133.** Morrison PD, Murray RM. From real-world events to psychosis: the emerging neuropharmacology of delusions. *Schizophr Bull.* 2009 Jul; 35 (4) : 668–74.
- 134.** Pertwee RG. The diverse CB1 and CB2 receptor pharmacology of three plant cannabinoids: delta9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and delta9-tetrahydrocannabivarin. *Br J Pharmacol.* 2008 Jan; 153 (2) : 199–215.
- 135.** Mesut K. Leptin ve Kannabinoid CB1 Reseptör Agonist ve Antagonistlerinin Penisilinle Oluşturulan Epileptik Siçan beyin Dokularında Oksidan/Antioksidan Mekanizmalar Üzerine Etkilerinin Araştırılması. Yayınlanmamış Uzmanlık Tezi, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Samsun-2014.
- 136.** Gemma C, Vila J, Bachstetter A, Bickford PC. Oxidative Stress and the Aging Brain: From Theory to Prevention. In: Riddle DR, editor. *Brain Aging: Models, Methods, and Mechanisms.* Boca Raton (FL): CRC Press; 2007 : 353-375.
- 137.** Genova ML, Pich MM, Bernacchia A, Bianchi C, Biondi A, Bovina C, et al. The mitochondrial production of reactive oxygen species in relation to aging and pathology. *Ann N Y Acad Sci.* 2004 Apr; 1011 : 86–100.
- 138.** Sánchez C, Velasco G, Guzmán M. Metabolic stimulation of mouse spleen lymphocytes by low doses of delta9-tetrahydrocannabinol. *Life Sci.* 1997; 60 (19) : 1709–17.
- 139.** Bilkei-Gorzo A. The endocannabinoid system in normal and pathological brain ageing. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2012 Dec 5; 367 (1607) : 3326–41.
- 140.** Bishop NA, Lu T, Yankner BA. Neural mechanisms of ageing and cognitive decline. *Nature.* 2010 Mar 25; 464 (7288) : 529–35.
- 141.** Lee H-P, Pancholi N, Esposito L, Previll LA, Wang X, Zhu X, et al. Early induction of oxidative stress in mouse model of Alzheimer disease with reduced mitochondrial superoxide dismutase activity. *PloS One.* 2012; 7 (1) : 28033-4.
- 142.** Haxaire C, Turpin FR, Potier B, Kervern M, Sinet P-M, Barbanel G, et al. Reversal of age-related oxidative stress prevents hippocampal synaptic plasticity deficits by protecting D-serine-dependent NMDA receptor activation. *Aging Cell.* 2012 Apr; 11 (2) : 336–44.

- 143.** Choi H, Park H-H, Koh S-H, Choi N-Y, Yu H-J, Park J, et al. Coenzyme Q10 protects against amyloid beta-induced neuronal cell death by inhibiting oxidative stress and activating the P13K pathway. *Neurotoxicology*. 2012 Jan; 33 (1) : 85–90.
- 144.** Napolitano A, Manini P, d' Ischia M. Oxidation chemistry of catecholamines and neuronal degeneration: an update. *Curr Med Chem*. 2011; 18 (12) : 1832–45.
- 145.** Nutt DJ, Nash J. Cannabis an update. London: Home Office, 2002.
- 146.** Miller BJ, Buckley P, Seabolt W, Mellor A, Kirkpatrick B. Meta-analysis of cytokine alterations in schizophrenia: clinical status and antipsychotic effects. *Biol Psychiatry*. 2011 Oct 1; 70 (7) : 663–71.
- 147.** Hannestad J, DellaGioia N, Bloch M. The effect of antidepressant medication treatment on serum levels of inflammatory cytokines: a meta-analysis. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol*. 2011 Nov; 36 (12) : 2452–9.
- 148.** Hashioka S. Antidepressants and neuroinflammation: Can antidepressants calm glial rage down? *Mini Rev Med Chem*. 2011 Jun; 11 (7) : 555–64.
- 149.** Kim J-M, Stewart R, Kim S-W, Shin I-S, Kim J-T, Park M-S, et al. Associations of cytokine gene polymorphisms with post-stroke depression. *World J Biol Psychiatry Off J World Fed Soc Biol Psychiatry*. 2012 Dec; 13 (8) : 579–87.
- 150.** Korczak DJ, Pereira S, Koulajian K, Matejcek A, Giacca A. Type 1 diabetes mellitus and major depressive disorder: evidence for a biological link. *Diabetologia*. 2011 Oct; 54 (10) : 2483–93.
- 151.** Westling S, Ahrén B, Träskman-Bendz L, Brundin L. Increased IL-1 β reactivity upon a glucose challenge in patients with deliberate self-harm. *Acta Psychiatr Scand*. 2011 Oct; 124 (4) : 301–6.
- 152.** Shelton RC, Miller AH. Inflammation in depression: is adiposity a cause? *Dialogues Clin Neurosci*. 2011; 13 (1) : 41–53.
- 153.** Wagner JA, J rai Z, B tkai S, Kunos G. Hemodynamic effects of cannabinoids: coronary and cerebral vasodilation mediated by cannabinoid CB(1) receptors. *Eur J Pharmacol*. 2001 Jul 6; 423 (2-3) : 203–10.
- 154.** G rard CM, Mollereau C, Vassart G, Parmentier M. Molecular cloning of a human cannabinoid receptor which is also expressed in testis. *Biochem J*. 1991 Oct 1; 279 (Pt 1) : 129–34.

- 155.** Kaminski NE, Abood ME, Kessler FK, Martin BR, Schatz AR. Identification of a functionally relevant cannabinoid receptor on mouse spleen cells that is involved in cannabinoid-mediated immune modulation. *Mol Pharmacol.* 1992 Nov; 42 (5) : 736–42.
- 156.** Galiègue S, Mary S, Marchand J, Dussossoy D, Carrière D, Carayon P, et al. Expression of central and peripheral cannabinoid receptors in human immune tissues and leukocyte subpopulations. *Eur J Biochem FEBS.* 1995 Aug 15; 232 (1) : 54–61.
- 157.** Morahan PS, Klykken PC, Smith SH, Harris LS, Munson AE. Effects of cannabinoids on host resistance to *Listeria monocytogenes* and herpes simplex virus. *Infect Immun.* 1979 Mar; 23 (3) : 670–4.
- 158.** Jan T-R, Su S-T, Wu H-Y, Liao M-H. Suppressive effects of cannabidiol on antigen-specific antibody production and functional activity of splenocytes in ovalbumin-sensitized BALB/c mice. *Int Immunopharmacol.* 2007 Jun; 7 (6) : 773–80.
- 159.** Kaplan BLF, Rockwell CE, Kaminski NE. Evidence for cannabinoid receptor-dependent and -independent mechanisms of action in leukocytes. *J Pharmacol Exp Ther.* 2003 Sep; 306 (3) : 1077–85.
- 160.** Lyman WD, Sonett JR, Brosnan CF, Elkin R, Bornstein MB. Delta 9-tetrahydrocannabinol: a novel treatment for experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Neuroimmunol.* 1989 Jun; 23 (1) : 73–81.
- 161.** Wirguin I, Mechoulam R, Breuer A, Schezen E, Weidenfeld J, Brenner T. Suppression of experimental autoimmune encephalomyelitis by cannabinoids. *Immunopharmacology.* 1994 Dec; 28 (3) : 209–14.
- 162.** Achiron A, Miron S, Lavie V, Margalit R, Biegon A. Dexanabinol (HU-211) effect on experimental autoimmune encephalomyelitis: implications for the treatment of acute relapses of multiple sclerosis. *J Neuroimmunol.* 2000 Jan 3; 102 (1) : 26–31.
- 163.** Berdyshev EV, Boichot E, Germain N, Allain N, Anger JP, Lagente V. Influence of fatty acid ethanolamides and delta9-tetrahydrocannabinol on cytokine and arachidonate release by mononuclear cells. *Eur J Pharmacol.* 1997 Jul 9; 330 (2-3) : 231–40.
- 164.** Klein TW, Newton CA, Nakachi N, Friedman H. Delta 9-tetrahydrocannabinol treatment suppresses immunity and early IFN-gamma, IL-12, and IL-12 receptor beta 2 responses to *Legionella pneumophila* infection. *J Immunol Baltim Md 1950.* 2000 Jun 15; 164 (12) : 6461–6.

- 165.** Zhu LX, Sharma S, Stolina M, Gardner B, Roth MD, Tashkin DP, et al. Delta-9-tetrahydrocannabinol inhibits antitumor immunity by a CB2 receptor-mediated, cytokine-dependent pathway. *J Immunol Baltim Md 1950*. 2000 Jul 1; 165 (1) : 373–80.
- 166.** Killestein J, Hoogervorst ELJ, Reif M, Blauw B, Smits M, Uitdehaag BMJ, et al. Immunomodulatory effects of orally administered cannabinoids in multiple sclerosis. *J Neuroimmunol*. 2003 Apr; 137 (1-2) : 140–3.
- 167.** Zheng ZM, Specter SC. Delta-9-tetrahydrocannabinol suppresses tumor necrosis factor alpha maturation and secretion but not its transcription in mouse macrophages. *Int J Immunopharmacol*. 1996 Jan; 18 (1) : 53–68.
- 168.** Patton GC, Coffey C, Carlin JB, Degenhardt L, Lynskey M, Hall W. Cannabis use and mental health in young people: cohort study. *BMJ*. 2002 Nov 23; 325 (7374) : 1195–8.
- 169.** Bambico FR, Nguyen N-T, Katz N, Gobbi G. Chronic exposure to cannabinoids during adolescence but not during adulthood impairs emotional behaviour and monoaminergic neurotransmission. *Neurobiol Dis*. 2010 Mar; 37 (3) : 641–55.
- 170.** Croxford JL, Miller SD. Immunoregulation of a viral model of multiple sclerosis using the synthetic cannabinoid R+WIN55, 212. *J Clin Invest*. 2003 Apr; 111 (8) : 1231–40.
- 171.** Cutando L, Busquets-García A, Puighermanal E, Gomis-González M, Delgado-García JM, Gruart A, et al. Microglial activation underlies cerebellar deficits produced by repeated cannabis exposure. *J Clin Invest*. 2013 Jul 1; 123 (7) : 2816–31.
- 172.** Golecchha M, Sarangal V, Bhatia J, Chaudhry U, Saluja D, Arya DS. Naringin ameliorates pentylenetetrazol-induced seizures and associated oxidative stress, inflammation and cognitive impairment in rats: Possible mechanism of neuroprotection. *Epilepsy Behav*. 2014 Oct 14; 41C : 98-102