



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**BİR SENTETİK KANNABİNOİD OLAN JWH-018'İN
SIÇANLARDA HEMODİNAMİ VE DAVRANIŞ ÜZERİNE
ETKİSİ**

HAZIRLAYAN
GİZEM ŞEN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

FİZYOLOJİ ANABİLİMDALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. NURAN EKERBİÇER

MANİSA- 2018



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**BİR SENTETİK KANNABİNOİD OLAN JWH-018'İN
SIÇANLARDA HEMODİNAMİ VE DAVRANIŞ ÜZERİNE
ETKİSİ**

HAZIRLAYAN
GİZEM ŞEN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

FİZYOLOJİ ANABİLİMDALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. NURAN EKERBİÇER

TEZ JÜRİSİ:

Prof. Dr. Nuran EKERBİÇER

(Tez Danışmanı)

Prof. Dr. Necip KUTLU

(Fizyoloji AD. Öğretim Üyesi)

Prof. Dr. Ahmet Koyu

(İKÇÜ Fizyoloji AD. Öğretim Üyesi)

Manisa-2018

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

A large, light gray, stylized signature watermark is positioned diagonally across the lower half of the page. It appears to be a calligraphic representation of the author's name, GİZEM ŞEN.

GİZEM ŞEN

İmza

TEŞEKKÜRLER

Tez çalışmam sırasında katkı ve yardımları için tez hocam Prof. Dr. Nuran EKERBİÇER'e,

Tez çalışmamın başından bu yana yardımlarını ve dostluğunu esirgemeyen Dr. Buşra TOZDUMAN'a,

Tezimin hazırlanmasında bana destek olan Prof. Dr. M. İbrahim TUĞLU ve Fatih ÇÖLLÜ'ye,

Bu zorlu ve yorucu dönemde, göstermiş oldukları desteklerden dolayı fizyoloji ailesi fertlerine,

Tüm yaşamımda sevgi destekleriyle yanımda olan, özveri ve sabırla beni yetiştirerek bugünlere gelmemi sağlayan, sevgili annem, babam ve ablama gösterdikleri sabır ve anlayış ve her türlü desteklerinden dolayı;

Sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunuyorum.

Bu çalışma, Manisa Celal Bayar Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 2015-120

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
1.ÖZET	1
2.İNGİLİZCE ÖZET	3
3. GİRİŞ	5
4. GENEL BİLGİLER	6
4.1.Kannabis (Esrar)	6
4.2.Sentetik Kannabinoid	7
4.3.Jwh-018	8
4.3.1. Farmakolojik Özellikleri	9
4.4.Anksiyete (Kaygı)	9
4.5.Sıçanların Davranış Yapısı	10
4.6.Duygusal Davranış Bataryası	11
4.6.1.Açık Alan Testi	11
4.6.1.2.Açık Alan Testinde Kullanılan Ölçütler	12
4.6.1.2. Açık Alan Testinde Davranış Ölçütleri	12
4.6.2.Yükseltilmiş Artı Düzenek Testi	13
4.6.2.1.Yükseltilmiş Artı Düzenek Testinde Kullanılan Zaman Ölçütleri	13
4.6.2.2.Yükseltilmiş Artı Düzenek Testinde Davranış Ölçütleri	13
4.7.Kalbin Mekaniği	14
4.7.1.Kan Basıncı	14
4.7.1.1.Kan Basıncının Bağlı Olduğu Faktörler	14
5. GEREÇ ve YÖNTEM	16
5.1.Deney Hayvanları	16
5.2.Jwh-018'in Hazırlanması	16
5.3.Handling (Ele-İnsana Alıştırma)	17
5.4.Kan Basıncı Kaydı, Kalp Hızı Ölçümü Ve Bulguların Elde Edilmesi	17
5.5.Duygusal Davranış Bataryası	18
5.5.1.Açık Alan Test Düzeneği	18
5.5.1.1.Açık Alan Testi	19
5.5.2.Yükseltilmiş Artı Labirent Test Düzeneği	19

5.5.2.1. Yükseltilmiş Artı Labirent Testi	20
5.6.Cerrahi İşlemler	20
5.6.1.Hayvanların Disseksiyonu ve Histolojik İncelemeler	20
5.6.2.Histopatolojik Değerlendirme	23
5.7.İstatistiksel Analizler	24
6. BULGULAR	25
6.1.Açık Alan Testi Değerlendirmeleri	25
6.1.1.Açık Alan Testi Akut Grup Değerleri	25
6.1.2.Açık Alan Testi Kronik Grup Değerleri	27
6.2.Yükseltilmiş Artı Labirent Testi Değerlendirmeleri	29
6.2.1. Yükseltilmiş Artı Labirent Testi Akut Grup Değerleri	30
6.2.2. Yükseltilmiş Artı Labirent Testi Kronik Grup Değerleri	31
6.3.Kilo Artışı, Kan Basıncı ve Nabız Sonucu Değerlendirmeleri	33
6.3.1. Kilo Artışı, Kan Basıncı ve Nabız Sonucu Akut Grup Değerleri	33
6.3.2. Kilo Artışı, Kan Basıncı ve Nabız Sonucu Kronik Grup Değerleri	33
6.4.Histolojik Değerlendirmeler	34
6.4.1. Akciğer H-E (Hematoksilin ve Eozin) Boyamaları	34
6.4.2. Böbrek H-E (Hematoksilin ve Eozin) Boyamaları	38
6.4.3. Karaciğer H-E (Hematoksilin ve Eozin) boyamaları	44
6.4.4. Böbrek NOS Boyamaları	49
6.4.5. Karaciğer Nos Boyamaları	50
6.4.6. Akciğer NOS Boyamaları	51
6.4.7. TUNEL Boyamaları	52
7. TARTIŞMA	54
7.1.JWH-018'in Hemodinami Ve Davranış Üzerine Etkileri	54
7.1.1. JWH-018'in Lökomotor Etkileri	54
7.1.2. JWH-018'in Hemodinami yani Kan Basıncı ve Kalp Hızı Etkileri	55
7.1.3. JWH-018'in Vücut Sıcaklığı Etkileri	56
7.1.4. JWH-018'in Anksiyolitik etkileri	56
7.1.5. JWH-018'in Kilo Artışı Etkileri	56
7.2. JWH-018'in Yaptığı Histopatolojik Değişiklikler	57
7.2.1.Akciğer Dokusu Bulguları	57

7.2.2. Böbrek Dokusu Bulguları	58
7.2.3. Karaciğer Dokusu Bulguları	59
8. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	61
9. KAYNAKLAR	63
Ek 1. Özgeçmiş	73
Ek.2. Etik Kurul Karar Formu	74
Ek.3. Etik Kurul Karar Formu	75



TABLÖLER DİZİNİ

Tablo 1: Parafin Bloklama	21
Tablo 2: Hematoksilen-Eozin Boyama	22
Tablo 3: İmmünohistokimyasal boyama	23
Tablo 4: Açık alan testinde değerlendirilen parametrelerin akut deney gruplarına göre dağılımı (ortalama $\pm$ SH)	25
Tablo 5: Açık alan testinde değerlendirilen parametrelerin kronik deney gruplarına göre dağılımı (ortalama $\pm$ SH)	27
Tablo 6: Yükseltilmiş artı labirent testinde değerlendirilen parametrelerin akut deney gruplarına göre dağılımı (ortalama $\pm$ SH)	30
Tablo 7: Yükseltilmiş artı labirent testinde değerlendirilen parametrelerin kronik deney gruplarına göre dağılımı (ortalama $\pm$ SH)	31
Tablo 8: Sistolik basınç değerleri ve kalp atım hızının akut deney gruplarına göre dağılımı (ortalama $\pm$ SH).	33
Tablo 9: Kilo artışı, sistolik basınç değerleri ve kalp atım hızının kronik deney gruplarına göre dağılımı (ortalama $\pm$ SH).	33
Tablo 10: Böbrek eNOS ve iNOS immunohistokimya boyama sonuçları	50
Tablo 11: Karaciğer eNOS ve iNOS immunohistokimya boyama sonuçları	51
Tablo 12: Akciğer eNOS ve iNOS immunohistokimya boyama sonuçları	52

ŞEKİLLER ve RESİMLER DİZİNİ

Şekil 1: Δ9-THC (delta-9-tetrahidrokannabinol) kimyasal yapısı	7
Şekil 2: JWH-018'in Kimyasal Yapısı (Naftalen-1-il-(1-pentilindol-3-il)metanon)	9
Şekil 3: Açık alan motor aktivite testinde JWH-018 akut etkisi	26
Şekil 4: Rearing (ayaklar üzerinde doğrulma) JWH-018 akut etkisi	26
Şekil 5: Açık alan testinde merkez ve periferde geçirilen süreye JWH-018 akut etkisi	27
Şekil 6: Açık alan motor aktivite testinde JWH-018 kronik etkisi	28
Şekil 7: Açık alan testinde merkez ve periferde geçirilen süreye JWH-018 kronik etkisi	28
Şekil 8: Rearing (ayaklar üzerinde doğrulma) JWH-018 kronik etkisi	29
Şekil 9: Yükseltilmiş artı labirent testinde JWH-018'in merkezden geçme, rearing ve aşağı bakma üzerine akut etkileri	30
Şekil 10: Yükseltilmiş artı labirent testinde JWH-018'in geçiş süresine akut etkileri	31
Şekil 11: Yükseltilmiş artı labirent testinde JWH-018'in geçiş süresine kronik etkileri	32
Şekil 12: Yükseltilmiş artı labirent testinde JWH-018'in merkezden geçme, rearing ve aşağı bakma üzerine kronik etkileri	32
Şekil 13: JWH-018'in deney gruplarında oluşturduğu akciğer hasar grafiği	38
Şekil 14: JWH-018'in deney gruplarında oluşturduğu böbrek hasar grafiği	44
Şekil 15: JWH-018'in deney gruplarında oluşturduğu karaciğer hasar grafiği	49
Şekil 16: Böbrek dokusu NOS immnohistokimya boyaması	50
Şekil 17: Karaciğer dokusu NOS immnohistokimya boyaması	51
Şekil 18: Akciğer dokusu NOS immnohistokimya boyaması	52
Şekil 19: TUNEL boyama sonuçları	53

Resim 5.4: Kan basıncı ölçüm cihazı	18
Resim 5.5.1: Açık alan testi	19
Resim 5.5.2: Yükseltilmiş artı labirent testi	20
Resim 6.4.1.1: Akut Kontrol grubunun akciğer dokusu	35
Resim 6.4.1.2: Akut İlaç grubunun akciğer dokusu	35
Resim 6.4.1.3: Akut ilaç grubunda akciğer dokusunda alveol içi birikimler	36
Resim 6.4.1.4: Kronik ilaç grubunun alveolar yapısı	36
Resim 6.4.1.5: Kronik ilaç grubu alveol içi hemoraji odakları	37
Resim 6.4.2.1: Kontrol grubunun böbrek dokusu	38
Resim 6.4.2.2: Kontrol grubunun glomerül görüntüsü	39
Resim 6.4.2.3: Akut ilaç grubunun böbrek dokusu	40
Resim 6.4.2.3: Akut ilaç grubunun böbrek glomerülü	40
Resim 6.4.2.4: Akut ilaç grubunun böbrek glomerülü	41
Resim 6.4.2.5: Kronik ilaç grubunun böbrek dokusu genel görüntüsü	42
Resim 6.4.2.6: Kronik ilaç grubunun böbrek dokusu glomerül yapısı	42
Resim 6.4.2.7: Kronik ilaç grubunun böbrek tübülüslerinde yoğun hemoraji odakları	43
Resim 6.4.2.8: Kronik uygulama grubu böbrek tübülüslerinde yoğun kanama odakları	43
Resim 6.4.3.1: Kontrol grubunun karaciğer dokusu	45
Resim 6.4.3.2: Akut ilaç grubunun karaciğer dokusu genel görünümü	46
Resim 6.4.3.3: Akut ilaç grubunun karaciğer dokusu	46
Resim 6.4.3.4: Kronik ilaç grubunun grubunun karaciğer genel görünümü	47
Resim 6.4.3.5: Kronik ilaç grubunun karaciğer dokularında hepatositler arası hemoraji	48
Resim 6.4.3.6: Kronik ilaç grubunun karaciğer dokularında hepatositler arası hemoraji	48

KISALTMALAR DİZİNİ

THC: Tetrahidrokannabinol

SK: Sentetik Kannabinoid

SKB: Sistolik Kan Basıncı

DKB: Diyastolik Kan Basıncı

SF: Serum Fizyolojik

i.p: intraperitoneal

mmHg: milimetre cıva

mg: miligram

kg: kilogram

sn: saniye

dk: dakika

**Tezin Başlığı: BİR SENTETİK KANNABİNOİD OLAN JWH-018'İN
SIÇANLARDA HEMODİNAMİ VE DAVRANIŞ ÜZERİNE ETKİSİ**

Öğrencinin adı: GİZEM ŞEN

Danışman: Prof. Dr. NURAN EKERBİÇER

Anabilim Dalı: Fizyoloji Anabilim Dalı

1.ÖZET

Sentetik kannabinoidler, yeni nesil psikoaktif maddelerdir. Bu çalışmada; sentetik kannabinoidlerden JWH-018 için sağlıklı sıçanlarda akut ve kronik uygulama sonrasında davranış, hemodinami ve histopatolojik etki araştırıldı.

Sağlıklı erişkin sıçanlar (250 ± 50) dört çalışma grubuna ayrılıp, 0.3 mg/kg olacak şekilde JWH-18 içeren ve içermeyen %2 ethanol, %2 tween80 ve %96 serum fizyolojik içeren 100 ml çözücü sıvı içinde i.p. olarak uygulandı. **I. grup (akut kontrol)**; sadece çözdürücü, **II.grup (akut ilaç)**, JWH-18 içeren çözdürücü, **III.grup (kronik kontrol)** 14 gün boyunca hergün bir defa sadece çözdürücü ve **IV.grup (kronik ilaç)** ise JWH-18 içeren çözdürücü olarak oluşturuldu.

Tüm deney gruplarında; uygulamadan 25 dakika sonra kilo, kan basıncı ve kalp atım hızı ölçüldü. Davranış değişimi için Açık Alan Testi ve Yükseltilmiş Artı Labirent Testi kullanıldı. Deneylerin bitiminde histopatoloji için karaciğer, akciğer ve böbrek örnekleri alındı. H&E, iNOS, eNOS ve TUNEL boyamaları gerçekleştirilip istatistiği incelendi.

Açık alan testlerinde lökomotor aktivite akutta azalırken kronikte arttı. Anksiyete göstergelerinden süre değerlendirmelerinde; merkezde geçirilen süre azalırken, çevrede arttı. Yükseltilmiş artı labirent testlerinde ise; kollarda geçirilen süre artarken, merkezde geçirilen süre azaldı. Kilo artışı kronikte anlamlı bulundu. Kan basıncı akut için artarken kronikte azaldı. Histopatolojide anlamlı patolojik değişiklikler saptanıp artan NOS ve TUNEL immünohistokimyası ile paralel olarak ilişkilendirildi.

JWH-018 ile deneysel uygulamada değişen davranış ve hemodinamiye oranla çok daha ciddi patolojik doku değişikliklerinin izlenmesi ayrıca oksidatif stres ve apoptozla ilişkilendirilmesinin önemli olduğu düşünüldü. Yaygın kullanımı olan ve ölümcül hasar yapabilen madde bağımlılığı için bulunan hasarın ve mekanizmaların

daha ileri incelemelerle detaylandırılması oldukça bozulan yaşam kalitesinin ve sosyal etkilerinin azaltılmasını sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: JWH-018, sentetik kannabinoid, hemodinami, davranış, sıçan, histopatoloji, oksidatif stres, apoptoz.



**Title: EFFECT OF A SYNTHETIC CANNABINOID JWH-018 ON
HEMODYNAMICS AND BEHAVIOR IN RATS**

Name: GİZEM ŞEN

Advisor: Prof. Dr. NURAN EKERBİÇER

Department: Physiology

2.SUMMARY

Synthetic cannabinoids (SCs) are a new generation of synthetic psychoactive substances. It was aimed to investigate the effects of systemic acute use of synthetic cannabinoids JWH-018 in healthy rats on hemodynamics and behavior, and after 14 days of application.

Groups were formed as follows after the approval of Manisa CBU Animal Experiments Local Ethics Committee is gained; Group I (acute control) ethanol, tween 80 and saline administered; Group II, 0.3 mg / kg JWH-18 (i.p.); Group III (chronic control group) received 14 days of dissolving (ip) and Group IV (chronic test group) received JWH-018 (ip) group for 14 days (total n = 36 rats).

Blood pressure and heart rate measurement were performed non-invasively by tail blood pressure cuff 25 minutes after administration of the substance in all experimental groups. In all groups the Open Field Test (AAT) and Elevated Plus Maze Test (YALT) were applied. After cervical dislocation, liver, lung and kidney were dissected. Tissues were stained and examined under light microscope.

Statistical analysis was performed using the Mann Whitney U method with the SPSS 15.0 software.

Among the obtained data, statistically significant increase in weight gain were observed. There is no significant difference in other results; in the acute group; blood pressure, heart rate were relatively high, in the chronic group; the heart rate was relatively low. In the open field test, the JWH-018 caused decreased leukomotor activity in the acute group, whereas caused an increase in the chronic group.

Evaluations of anxiety indicators showed that; while the time spent in the center in the acute and chronic group decreased, there was an increase in the time spent in the periphery. In the raised plus maze tests; the time spent in the open and closed cool downs increased in both groups, but a decrease was detected in the time spent in

the center. Histopathologic findings were observed in immunohistochemical staining for all three tissues.

We are convinced that it will be possible to carry out more extensive studies to explain the underlying mechanisms of JWH-018 which is finding widespread use nowadays.

Key words: JWH-018, synthetic cannabinoid, hemodynamics, behavior, rat, histopathology, oxidative stress, apoptosis



3.GİRİŞ

Kannabis kullanımı çok eskilere tarihlere dayanmaktadır. Keyif verici etkisinden ayrı olarak birçok sektörde hammadde olarak kullanılmaktadır (Özkanlı 2017). Kannabinoidler doğal, sentetik ve endojen olmak üzere 3 grupta toplanır. Vücuttaki kannabinoid tip 1 ve 2 reseptörleri üzerinden etki gösteren maddelerdir (Çolak 2015). Kannabinoid reseptörleri olan CB1 ve CB2'nin keşfedilmesinin ardından, terapötik amaçlarla çok sayıda kannabinoid reseptör agonisti üretilirken, diğer taraftan cannabis dünyada en çok üretilen ve tüketilen yasadışı madde haline gelmiştir (Özkanlı 2017).

1990'larda Huffman ve arkadaşları "JWH maddeleri" olarak bilinen kannabinoid reseptör aktivitesi olan benzer maddeleri sentezlemişler. Bu maddeler, sentetik kannabinoid içeren yeni maddelerin ana bileşeni haline gelmiştir (Huffman ve ark. 1994).

Sentetik kannabinoid içeren maddeler genel olarak, Avrupa'da "Spice", ABD'de "K2", Türkiye'de ise "Bonzai" ya da "Jamaika" olarak adlandırılmaktadır. 2004 yılından beri, 'Spice' gibi bitkisel karışımlar başta internet mağazaları olmak üzere İsviçre, Avusturya, Almanya ve diğer Avrupa ülkelerinde satılmaktadır (Auwarter ve ark. 2009).

Doğal cannabisin (Δ^9 -THC, tetrahidrokanabinol) akut etkileri öfori, gevşeme, zaman algısında yavaşlama, analjezi, bellek ve problem çözmede zorluklar, ataksi, taşikardi, sistolik hipertansiyon, postural hipotansiyon, iştah artışı, anksiyete, paranoid düşünceler ve depresyondur (Zimmermann ve ark. 1994).

JWH serisi, sentetik kannabinoidler içinde teşhis edilen tartışmasız en dominant kannabinoidlerdir. JWH-18 (1995 yılında sentezlenmiştir), sentezinin kolay olması ve yüksek farmakolojik aktivitesi nedeniyle, kötüye kullanımı oldukça fazla olan ve tercih edilen kannabinoidler arasındadır (Auwarter ve ark. 2009).

Kannabinoidler günümüzde madde bağımlılığı sorununun önemli bir parçası haline gelmiştir. Bu nedenle bir sentetik kannabinoid türevi olan JWH-018 maddesinin sıçanlar üzerindeki hemodinami, davranış ve histopatolojik etkileri incelenerek madde bağımlılığı üzerine olan çalışmalara katkıda bulunması amaçlanmıştır.

4.GENEL BİLGİLER

4.1.KANNABİS (ESRAR)

Kannabis (esrar) ya da marijuana hint keneviri bitkisinin çiçeklerinden veya tohumundan elde edilen dünyada yasadışı olarak en çok kullanılan psikoaktif maddedir (Pakiş ve Polat 2016).

İnsanlar tarafından 8000 (sekiz bin) yıldır Çin, Hindistan ve Orta Doğu'da ilaç olarak kullanılmaktadır (Çalışkan 2015). Herodot Asurlar, Sümerler ve İskitlerin bitkinin yapraklarını ateşe atarak neşelendiklerini yazmıştır (Açar 2016).

Avrupa'ya ilk kez 19.yüzyılda girmiştir (Çalışkan 2015) ve analjezik etkileri dolayısıyla hekimlerce önerilmiştir (Açar 2016). 1930 yılında ise Amerika'da yayılmıştır. Kullanımı Amerika'da 1938'de, diğer ülkelerde ise kullanımı 1961'de yasaklanmıştır (Çolak 2015).

Kannabis bitkisinin erkek ve dişi şeklinde iki formu vardır (Açar 2016). Cannabis sativa içindeki psikoaktif etkilerinden temel sorumlu Δ 9-tetrahidrokannabinol'dür(THC) (Ermiş 2011). THC, dişi bitkinin çiçeklerinin tepesindeki reçinede ve üst yapraklarda bulunur (Çalışkan 2015).

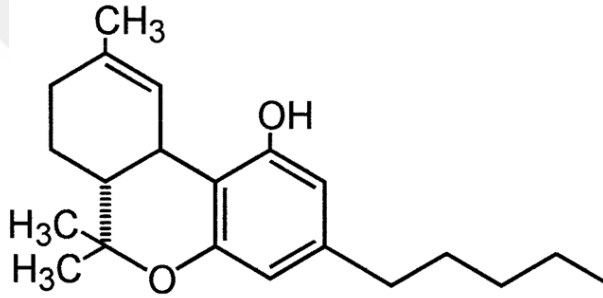
Kannabis bitkisi kesilir, kurutulur ve genellikle sigara şeklinde içilir. Nargile, bong, kova ve kek ile kurabiyelerin içine konularak da tüketilir. Suda çözünmediği için intravenöz kullanımı yoktur (Açar 2016).

Kannabis sativanın etki gücü, bitkinin hangi kısımlarının kullanıldığına, genetik özelliklerine ve büyüme koşullarına göre farklılık göstermektedir (Çalışkan 2015).

Doğal kannabinoidler (Δ 9-THC, tetrahidrokannabinol), endojen kannabinoidler ve sentetik kannabinoidler olarak üç gruba ayrılırlar. Doğal Kannabinoidler genellikle merkezi sinir sistemi üzerinde etki gösterirler. Cannabisin etkileri öfori, gevşeme, zaman algısında yavaşlama, analjezi, taşikardi, sistolik hipertansiyon, postural hipotansiyon, iştah artışı, anksiyete, paranoid düşünceler ve depresyondur (Kayaalp ve ark. 2012; Zimmermann ve ark. 2009).

İleriye dönük çalışmalarda, kannabis kullanımının ilerde şizofreniyle sonuçlanma olasılığı riskini iki katına çıkardığı, adölesans dönemde ise daha yüksek riske sebep olabileceğini göstermiştir (Ermiş 2011).

1980’li yıllarda kannabinoid reseptörleri CB1 ve CB2 keşfedilmesiyle reseptörlerin etkilerini incelemek amacıyla pek çok çalışma yapılmıştır (Tetko ve Bruneau 2014). İnsan ve farelerde kannabinoidler için tanımlanmış olan CB1 ve CB2 reseptörleri bulmaktadır. CB1 ve CB2, G proteinine bağlı olan reseptörlerdir. CB1 reseptörleri, yoğun olarak kortikal bölgelerde, omurilikte dorsal kök ganliyonlarında ve periferdeki organ ve dokulardan ağrı hissini taşıyan periferik sinir sistemi bölgelerinde bulunurlar (Artuç ve ark. 2014). CB2 reseptörleri daha çok bağışıklık sistemine ait hücrelerde bulunmaktadır.



Şekil 1: Δ9-THC (delta-9-tetrahidrokannabinol) kimyasal yapısı

Kannabis (esrar) tıbbi amaçlarla ve psikoaktif etkileri için kullanılır.

Kannabis (esrar) çoğunlukla inhalasyon yoluyla kullanılır. Bu şekilde alındığında etkisi hemen başlar, ortalama 3 saat içinde ortadan kalkar. Sindirim sisteminden daha yavaş emilir. Etkisi 6 – 8 saat sürer (Bolle 2005).

4.2.SENTETİK KANNABİNOİD

Sentetik kannabinoidlerin kullanımı günümüzde önemli uyuşturucu sorunlarından biri olma yolunda hızla ilerlemektedir. Sentetik kannabinoidler sentezleyen kişi ya da kurumların ön ekleri ile isimlendirilmiş dört ana gruptan (JWH, HU, CP, AM) oluşmaktadır (Tetko ve Bruneau 2014).

Sentetik kannabinoidler (SK) Avrupa’da “Spice”, Amerika’da “K2”, Türkiye’de ise “Bonzai” ve “Jamaika” olarak bilinmektedir. SK genellikle internet üzerinden

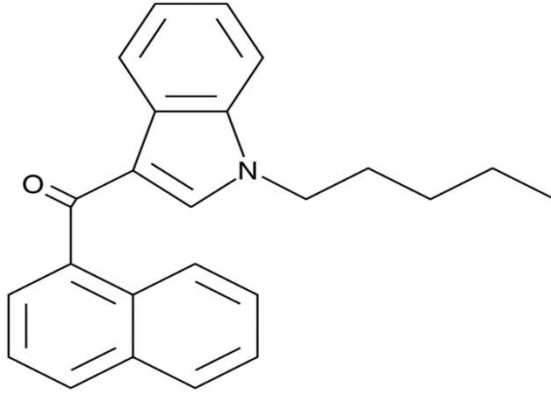
alınır. SK lar çözüldükten sonra bu kimyasal için ortam olan bitkiler üzerine sıkılır. Böylelikle yüksek kazanç ile satılabilmektedir. SK genellikle sigara şeklinde kullanılmaktadır. Türkiye'ye genellikle Çin, ABD, KKTC, Almanya, İspanya, Hollanda, Portekiz, İngiltere ve Macaristan gibi ülkelerden yasa dışı yollarla ithal edilmektedir. Türkiye'de SK üretimi tespit edilememiştir (Artuç ve ark. 2014).

SK'lar da kannabis gibi CB1 ve CB2 reseptörleri üzerinden etki ederler. Fakat kimyasal ve farmakolojik olarak farkları bulunmaktadır. SK'ların kullanımı çok daha tehlikelidir. Çünkü sentetik kanabinoidlerin bağlanma afinitesi diğerine kıyasla 4-5 kat daha fazladır. Δ^9 -THC'in plato etkisi vardır ve madde artışı etkide fark yaratmaz. SK'larda ise plato etkisi olmadığı için madde artışı etkide artışa neden olur (Pakiş ve Polat 2016). Türkiye'de SK (JWH018) ilk defa 2010 yılında ele geçirilmiştir (Artuç ve ark. 2014).

4.3.JWH-018

Kimyager J. W. Huffman ve arkadaşları 1990 yılında "JWH maddeleri" olarak bilinen naftoilindollerini sentezlemiştir. İsimlerini sentezleyen kimyagerlerin baş harflerinden almışlardır (Pakiş ve Polat 2016). Kannabinoidlerin JWH serisi (Δ^9 -THC)'nin yapısının bilgisayar üzerinden geliştirilmesiyle sentezlenmişlerdir (Öztürk 2014). Aminoalkilindolenler en geniş grubu oluşturmaktadırlar (Pakiş ve Polat 2016). Bu maddeler zamanla SK'ların ana bileşeni haline gelmiştir. 2004'ten bu yana piyasada bulunabilmektedirler. Suistimal edilen ilk jenerasyon sentetik maddelerdendir. İlk olarak üretilen "spice" ürünleri JWH-018 ve JWH-073 içermekteydi (Öztürk 2015).

2009 yılı başlarında Avrupa Birliği Ülkelerinde JWH-018 içeren ürünler yasaklanmaya başlanmıştır (Öztürk 2014).



Şekil 2: JWH-018'in Kimyasal Yapısı (Naftalen-1-il-(1-pentilindol-3-il)metanon)

4.3.1. Farmakolojik Özellikleri

Maddelerin farmakolojik etkilerinin anlaşılması nedeniyle genellikle çalışmalar fareler ve ratlar kullanılarak yapılmıştır (Öztürk 2015). SK'ler CB1 ve CB2 reseptörleri üzerinde agonist etki göstermektedirler (Öztürk 2014).

CB1 reseptörleri merkezi ya da perifer sinir sistemi, kemik, kalp, karaciğer, akciğer, vasküler sistem ve üreme sisteminde bulunmaktadır (Öztürk 2015). Bunlar G-protein bağlı reseptörlerdir. γ -amino butirik asit (GABA) ve glutamat nörotransmisyonunun modülasyonu konusunda önemli bir rol oynarlar (Öztürk 2014).

CB2 reseptörleri başlıca immun sistemde bulunmaktadır. (Öztürk 2015) JWH-018 THC ile karşılaştırıldığında CB1 reseptörü için 4, CB2 reseptörü için ise 10 kat daha yüksek bir reseptör afinitesine sahiptir (Öztürk 2014).

JWH-018, voltaj-kapılı iyon kanalları ile etkileşime girerek potasyum, sodyum ve N ve P/Q tip kalsiyum kanallarını inhibe eder ve membran potansiyelini düşürürler (Öztürk 2015).

4.4.ANKSIYETE (KAYGI)

İlk kez Sigmund Freud tarafından ayrı bir sendrom olarak tanımlanmıştır (Acer 2014). Anksiyete, canlının korunma sistemidir. Canlının tehlike algılandığında kendini sakınarak yaşamına devam etmesini sağlar. Farklı olaylar ya da oluşumlar anksiyeteye sebep olabilir. Stres anksiyete oluşumunda etkenlerden biridir (Uzbay 2017).

Anksiyete, korku ve endişe duygusudur. Anksiyete somut bir tehlike yokken ortaya çıkar ve kişinin olağan yaşamını etkiler (Türkçapar 2004). Anksiyetenin 2 tipi mevcuttur. Birincisi; kişinin kendi kontrolü dışında, belirli bir süre ve şiddette ortaya çıkan ve fizyolojik koşullarda beklenen bir yanıttır, ikincisi ise süresi ya da şiddeti bakımından uygun olmayan ve fizyolojik koşullarda beklenmeyen bir yanıttır (Ermiş 2011). Bunlar normal ve anormal anksiyete olarak adlandırılır.

Anksiyete (kaygı), korku benzeri bir duygu durumudur. Bireyi çevresinde olan olaylara hazırlayan veya yanıt vermesini sağlayan bir emisyonudur (Dilbaz 2014).

Anksiyetenin amacı;

- Potansiyel tehlike varlığına uygun, korku yanıtının sergilenmesini sağlamak
- Tehlike olmayan durumlarda uygun duygulanmayı sağlamak
- Uyum davranış yanıtlarını oluşturmaktır (Öztürk 2009).

Anksiyetenin somatik ve psikolojik iki bileşeni vardır. Psikolojik bileşen bireysel değişkenlik gösterir. Somatik bileşenler kas spazmları, baş, sırt ve göğüs ağrıları, taşikardi ve ritim bozuklukları gibi kardiyak belirtiler, midede ağrı, bulantı, kusma gibi gastrointestinal kaynaklı belirtiler gösterilebilir (Acer 2014).

Anksiyete temel olarak santral sinir sisteminden kaynaklanmaktadır. Beyindeki talamus, hipotalamus, hipokampus, pineal bez, hipofiz ve amigdala gibi bölümleri içeren limbik sistem, bellek ve duygu durum değişikliklerinden sorumlu önemli bir bölgedir (Uzbay 2004).

4.5.SIÇANLARIN DAVRANIŞ YAPISI

Sıçanlar, yeni bir ortama konulduklarında alanın kuytu kısımlarında ya da duvar kenarlarında hareket ederler. Korunmasız hissettikleri bu alanı tanımak için nesneleri ve tehlikeleri araştırmaya başlarlar. Çevreyi tanıma davranışı olarak; iki ayağı üzerine kalkma (vertikal aktivite), tırmanma ve havayı koklama hareketi yaparlar. Savunmaya havayı koklama ve tırmanma hareketi ile geçmektedirler. Anksiyete durumu arttıkça zaman zaman çevreyi tanıma davranışlarında azalma meydana gelir (Aykaç ve ark. 2015).

Sıçanların yükseltilmiş ortamda olmaları araştırma davranışlarını etkilemektedir. Yükseltilmiş olması o alandan sakınmasına neden olur. Yükseltilmiş ortam sıçanlarda

ayrıca büyük bir korku uyandırır. Dolayısıyla yükseltilmiş yerde aşağıyı gördüğü yerlerden sakınması beklenir (Montgomery 1958).

Strese bağlı anksiyete ile ilgili hayvan modelleri çeşitlilik göstermektedir. Hayvan modelleri insanlardaki durumlar göz önüne alınarak tasarlanmaya çalışılmıştır (Aykaç ve ark. 2015). İnsandaki anksiyete durumunun tam olarak yansıtıldığı bir model mümkün değildir. Fakat hayvan modellerinde anksiyeteye benzeyen değişiklikler meydana getirilebilir. Maddelerin anksiyojenik etkileri bu şekilde incelenebilmektedir (Acer 2014).

Bu şekilde davranış modellerinin çoğu ikiye ayrılmaktadır. Birinci grupta; ağrı ya da rahatsızlık veren unsurlar olmadan stres oluşturan modellere (aydınlık, yeni çevrede bulunma vb.) verilen doğal cevaplar, ikinci grupta ise; hayvanların ağırlı bir uyarana (ayağından eşelctrik şokuna maruz kalması vb.) verdiği cevapların değerlendirilmesidir (Acer 2014).

4.6.DUYGUSAL DAVRANIŞ BATARYASI

Deney hayvanlarında açık alan, yükseltilmiş artı labirent (elevated plus maze), su tankı (water maze), yükseltilmiş T-labirent, dönen silindir (rotarod) testleri en sık kullanılan davranış testlerindendir. Lokomotor aktivite, anksiyete, otonomik fonksiyonlar ve çevreyi keşif hareketleri bu testlerle gözlenebilir. Bu çalışmada açık alan testi ve yükseltilmiş artı labirent testi kullanılmıştır.

4.6.1.Açık Alan Testi

1934 yılında Hall ve arkadaşları tarafından yuvarlak şekilde tanımlanmış olup 1971 yılında kare şeklinde modifiye edilmiştir (Gökdemir 2016).

Açık alan testi işlem öncesi duygusal durum ile işlem sonrası duygusal durumu karşılaştırmak için çokça kullanılan bir testtir (Akıllıoğlu 2010). Aynı zamanda bu test anksiyeteye bağlı gelişen duyguların, lokomotor aktivite ve sedasyonun tespitinde kullanılan bir testtir (Acer 2014). Boyutları deney hayvanlarının cinsine göre değişmekle birlikte, kare, daire ve dikdörtgen şeklinde olabilirler (Akıllıoğlu 2010).

Kemirgenler agorafobik (açık alan korkusu) canlılardır. Bu nedenle açık ve geniş alanlarda gezinmekten kaçınırlar. Açık alan düzeneği hayvanın yabancı bir ortamda kalması ve geniş-açık alanda bulunması nedeniyle stres oluşturmaktadır (Gökdemir 2016).

4.6.1.1. Açık Alan Testinde Kullanılan Ölçütler

a) Açık Alan Testinde Zaman Ölçütleri

Düzeneğin merkezinde geçirilen süre: Açık alan testi süresince deneğin düzeneğin merkez alanında geçirdiği süre (sn) olarak kayıt edilmiştir.

Düzeneğin periferinde geçirilen süre: Açık alan testi süresince deneğin düzeneğin perifer alanında geçirdiği süre (sn) olarak kayıtlanmıştır.

b) Lökomotor Aktivite Ölçütleri

Geçilen kare sayısı: Test süresince deneğin düzeneğin perifer alan ve merkez alanında geçtiği kare sayısı kayıt edilmiştir.

4.6.1.2. Açık Alan Testinde Davranış Ölçütleri

Ayağa kalkma davranışı: Deneğin üst ekstremiteleri ile vertikal pozisyonda arka ekstremiteleri üzerinde yükselmesi olarak tanımlanan bu davranış düzeneğin duvarına dayanarak (duvara dayalı ayağa kalkma sıklığı) ve üst ekstremiteler (serbest ayağa kalkma sıklığı) olarak ayrı ayrı değerlendirilmiştir.

Merkez karelerde geçirilen sürenin artması, merkez karelere geçiş latansının azalması sıçanın anksiyetesinde azalmayı gösterir. Duvarlara yakın kareler sıçan için güvenli alanlarken, merkezi alan sıçan için anksiyojenik etki yaratmaktadır (Prut 2003, Belzung 1999).

4.6.2.Yükseltilmiş Artı Düzenek Testi

Labirent testlerinin prensibi “Y”, “T”, “+” veya “radial” şekilde yapılmış basit labirentin bir koluna bırakılan kemirgenin bir uyarının yer aldığı bir bölgeden, emniyetli bölgeye geçme performansının ölçülmesine dayanır (Sharma 1992).

1985 yılında File ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır (Dilbaz 2014). Bu labirent ilk olarak hayvanlarda anksiyete ölçümü için geliştirilmiş bir metottur (Sharma 1992). Bu düzenek aracılığı ile deneğin lokomotor aktivitesi de değerlendirilebilmektedir (Gökdemir 2016).

Emosyonel aktiviteyi test ederek ilaçların davranışsal, fizyolojik ve farmakolojik etkilerini araştırmak için kullanılır. Yükseltilmiş olması anksiyete arttırıcı bir etkidir.

Kapalı kolda geçen zamanın, donakalma süresinin artması, açık kola giriş sayısında, merkezi alanda gezinme süresinde azalma ve iki ayağı üzerinde kalkıp havayı koklama sayısındaki ve süresindeki artışlar anksiyeteye işaret eder (O’neill 2013).

4.6.2.1.Yükseltilmiş Artı Düzenek Testinde Kullanılan Zaman Ölçütleri

Açık kolda geçirilen zaman: Deneklerin düzeneğin açık kolunda geçirdikleri süre (sn) kayıtlanmıştır. Toplam test süresinin yüzdesi olarak hesaplanmıştır.

Kapalı kolda geçirilen zaman: Deneklerin düzeneğin kapalı kolunda geçirdikleri süre (sn) kayıtlanmıştır. Toplam test süresinin yüzdesi olarak hesaplanmıştır.

Merkezde geçirilen zaman: Deneklerin düzeneğin merkez alanında geçirdikleri süre (sn) kayıtlanmıştır. Toplam test süresinin yüzdesi olarak hesaplanmıştır.

4.6.2.2.Yükseltilmiş Artı Düzenek Testinde Davranış Ölçütleri

Açık koldan aşağıya baş uzatma sıklığı: Düzeneğin açık kolundan aşağıya baş uzatma sıklığı kayıtlanmıştır.

Açık ve kapalı kollarda farelerin sergiledikleri davranışlar: Düzeneğin açık ve kapalı kollarında sergilenen ayağa kalkma davranış sıklığı test süresince kayıtlanmıştır

4.7.KALBİN MEKANİĞİ

Kalp, kalp kasından oluşan boşluklu bir organdır. Kasıldığı zaman boşlukların çapı azalır ve kan boşluktan boşluğa sonra ise kalbin dışındaki damarlara iletilir (Preston R.R. 2014).

Kalp başlıca üç tip kalp kasından meydana gelir. Bunlar, atriyum kası, ventrikül kası, uyarıcı ve iletici kas lifidir (Guyton A.C. 2006).

Kalbin fonksiyonu arterde basınç yaratmaktır. Basınç, kan akımını sağlamak için gereklidir. Böylelikle tüm hücrelere gerekli oksijen ve besin sağlanmış olur. (Preston R.R. 2014) Dakikada ortalama 60-80 defa kasılır ve gevşer. Bir kez kasılıp gevşemesine kalp atımı denir (Göğebakan 2010).

Dokuların ihtiyacını karşılamak, kalp debisi, kasılma, atım frekansını düzenleyen otonom sinir sistemidir (Preston R.R. 2014).

4.7.1.Kan Basıncı

Kanın damar duvarına birim zamanda uyguladığı basınca kan basıncı denir. Arterlerde sistol esnasında bulunan basınca sistolik kan basıncı (SKB), diyastol esnasında bulunan basınca da diyastolik kan basıncı (DKB) denir (Köylü H. 2014).

Kalp döngüsü değişen kasılma (sistol) ve gevşeme (diyastol) dönemlerinden oluşur (Preston R.R. 2014).

Genç erişkin bir insanda, arterlerdeki basınç her kalp döngüsü esnasında yaklaşık 120 mmHg'lik en yüksek değerine (SKB) yükselir ve 70 mmHg'lik en düşük değere (DKB) düşer (Barret K.E. 2015).

4.7.1.1.Kan Basıncının Bağlı Olduğu Faktörler

Poiseuille kanunu, iç sürtünmeli bir akışkanın borudaki akış debisinin boru uçlarındaki basınç farkı ile orantılı olduğunu göstermiştir. $Q=P/R$ formülünden $P=Q \times R$ bulunur (Q =kan akımı, R =Periferik direnç, P =Basınç). Kalp debisi = kalp atım hızı $\times$ Atım hacmi olduğuna göre; Basınç = kalp hızı $\times$ Atım hacmi $\times$ Periferik

dirençtir. Dolayısıyla kalp hızı, atım hacmi ve periferik direnç değışiklikleri kan basıncında değışikliklere yol açar (Köylü H. 2014).



5.GEREÇ ve YÖNTEM

5.1.Deney Hayvanları

Bu tez çalışmasında, Manisa Celal Bayar Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezinden temin edilen genç erişkin, 36 adet Swiss Albino erkek rat kullanılmıştır.

Projemiz MCBÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonunun 2015-120 numaralı projesi olarak desteklenmiştir. Deneysel çalışma için gerekli Etik Onay; MCBÜ Tıp Fakültesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 77.637.435-42 kararı ile alınmıştır.

Hayvanlar deney gününe kadar 12 saat aydınlık 12 saat karanlık döngüsüne göre bakılmıştır. Sıçanların beslenmesinde standart sıçan pellet yemi kullanıldı. Hayvanlara içme suyu olarak musluk suyu verildi. Hayvanların istedikleri kadar yem ve su içmelerine izin verildi. JWH-018 maddesinin akut etkilerini ve kronik kullanım sonucu oluşacak uzun vadeli etkilerini gözlemlemek amacıyla hayvanlar;

I.gruba (akut kontrol) etanol, tween 80 ve serum fizyolojik (SF),

II.gruba (akut ilaç) 0.3 mg/kg hazırlanan JWH-18 ,

III.gruba (kronik kontrol) 14 gün boyunca etanol, tween 80 ve SF,

IV. gruba (kronik ila.) 14 gün boyunca (0.3 mg/kg) JWH-018 madde uygulaması yapılması için 4 gruba ayrıldı. Hayvanlar 22°C sıcaklıkta kolaylıkla besin ve suya ulaşabilecekleri kafeslerde tutuldu.

Deney öncesinde tüm hayvanlar tek tek tartılıp, ilaç dozları her bir hayvan için ayrı ayrı hesaplandı. Hazırlanan ilaç hayvanlara intra-peritoneal (i.p.) enjeksiyon yöntemiyle uygulandı.

5.2.JWH-018'in Hazırlanması

Toz halde gelen JWH-018 kimyasalı %2 etanol, %2 tween 80, %96'lük serum fizyolojik içerisinde tam olarak çözündürüldü. Tam çözünme gerçekleştikten sonra 0.3

mg/kg oranında akut grubuna tek sefer, kronik ilaç grubuna 14 gün boyunca i.p. yolla enjekte edildi.

Kontrol grubunda bulunan hayvanlara, diğer hayvanlara verilen sıvı miktarı göz ardı edilmemesi için %2 etanol, %2 tween 80, %96'lük serum fizyolojik i.p. yolla enjekte edildi.

5.3.Handling (Ele-İnsana Alıştırma)

Özellikle davranış deneylerinde hayvanın nasıl tutulacağını bilmek çok önemlidir. Doğru bir şekilde hayvanın tutulmaması hayvanlarda aşırı strese bağlı olarak stres hormonları artmasına, kan parametrelerinin değişmesine, kardiyak aritmilerin oluşmasına, kardiyo vasküler yanıtların değişmesine, artan bazal sıcaklığın birkaç saat normal değerlerine inmeyerek hayvanlar stres yanıtı oluşmasına neden olur.

Handling yapılmasının amacı; deney hayvanın, araştırmacının kendisine her dokunuşunu bir stres olarak algılamamasını sağlamaktır.

Handlingte ilk gün sadece 1 dakika kadar elde tutmak veya 15-20 sn süreli birkaç defa ele alıp bırakmak yeterlidir. 5-7 günlük bir zaman dilimi içinde bu bir dakikalık süre 5-10 dakikaya kadar çıkarılmalıdır. 2-3 gün bu şekilde devam edilerek toplam 7-10 günlük bir süre içinde üst düzeyde bir handling sağlanabilir.

Deneye başlamadan önce hayvanlar alınarak 7 gün boyunca handling uygulaması yapıldı.

5.4.Kan Basıncı Kaydı, Kalp Hızı Ölçümü Ve Bulguların Elde Edilmesi

Sıçanlarda kan basıncı çalışırken, arteriyel kateterlerden doğrudan kayıt şüphesiz şu andaki en doğru yöntemdir. Fakat kateterlerin cerrahi implantasyonu büyük ölçüde teknik beceri gerektirir ve deneyin devamındaki davranış testlerinin etkilenmemesi için kuyruktan indirekt tail-cuff yöntemi uygulandı.

Bilinci açık sıçanların sistolik kan basıncı ve kalp hızı ölçümleri kuyruktan indirekt tail-cuff yöntemi ile yapıldı. Sıçanların kuyrukları düzenli sinyal ve pulse (atım) alana kadar 10- 20 dk ısıtıldı.

Kan basıncı ve kalp atım ölçümü Powerlab/sp8 ADInstruments (australia) biyokayıt cihazı ile alındı. Bu cihaza uygun Chart7 bilgisayar programı kullanıldı. JWH-018 uygulamasından 25 dakika sonra kayıtlar alınmaya başlanmış ve 40 dakika kayıt alınmıştır. Ölçümler sessiz ve sakin laboratuvar ortamında deneğin rahat ve sakin olduğu, düzenli sinyalin alındığı anda yapıldı ve değerler bilgisayara kaydedildi. Alınan bu değerlerden en yüksek ve en düşük olanı çıkarılarak geri kalan değerlerin ortalamaları hesaplandı.



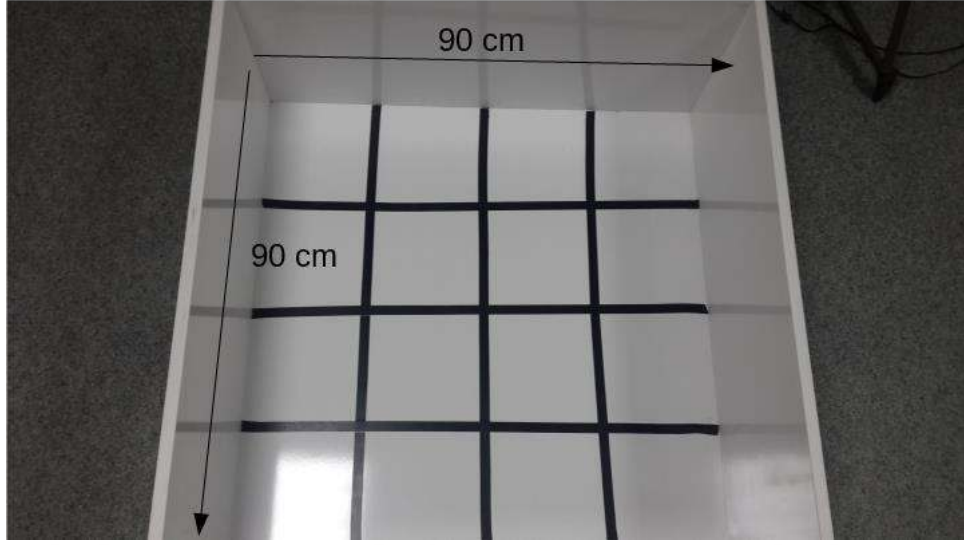
Resim 5.4.: Kan basıncı ölçüm cihazı

5.5.Duygusal Davranış Bataryası

5.5.1.Açık Alan Test Düzeneği

Açık alan düzeneği 90×90×25 cm ölçülerinde, üstü açık, tabanı 16 eşit kareye bölünmüş, kenarları 2 cm kalınlığında duvar ile çevrilmiştir. Düzeneğin duvarına değen kareleri perifer, diğer 4 kare ise merkez alan olarak tanımlanmaktadır.

Açık alan düzeneğinde perifer alanlar denekler için korumalı ve güvenli alanlardır. Merkez alan ise korunmasız anksiyetenin tetiklendiği alandır.



Resim 5.5.1: Açık alan testi

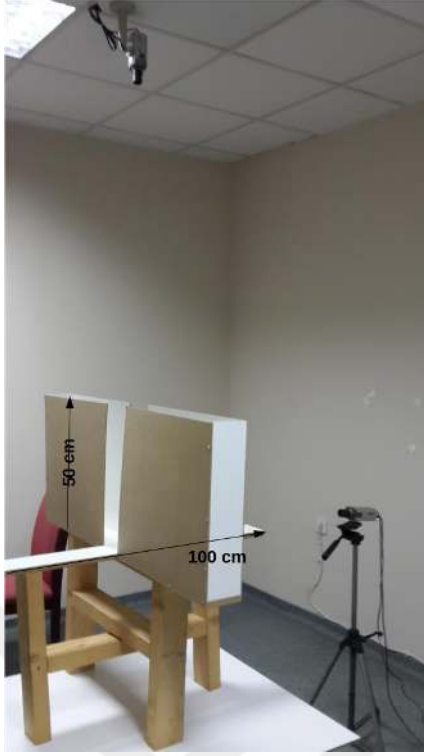
5.5.1.1. Açık Alan Testi

Davranış testi için laboratuvara getirilen fareler 3 dakika ortama alışmaları beklenmiş ve daha sonra teste alınmışlardır. Açık alan düzeneğinin merkez karelerinin tam ortasına tek tek konulan hayvanların davranışı, yapı üzerine yerleştirilen bir video kamera ile 9 dakikalık süre boyunca kaydedildi. Kayıtların ilk 5 dakikası değerlendirildi. Her bir testten sonra düzeneğe %10'luk alkol-su çözeltisi ile temizlendi.

5.5.2. Yükseltilmiş Artı Labirent Test Düzeneği

Düzeneğimiz 100×100×50 cm ölçülerinde, yerden 50 cm yüksekliğinde iki kolu açık ve iki kolu kapalı olan artı şeklinde bir düzeneştir.

Düzeneğe açık kol, kapalı kol ve merkez olmak üzere üç ana bileşen içermektedir. Açık kollar anksiyetenin tetiklendiği, güvenli olmayan ortamdır.



Resim 5.5.2: Yükseltilmiş artı labirent testi

5.5.2.1. Yükseltilmiş Artı Labirent Testi

Bu test, hayvanı labirentin merkez bölümüne yerleştirerek, açık kollardan birine bakacak ve serbestçe hareket edebilecek şekilde tek tek konularak başlatıldı. Hayvan davranışı, aygıtın üzerine yerleştirilen bir video kamera ile 9 dakikalık süre boyunca kaydedildi. Kayıtların ilk 5 dakikası değerlendirildi. Her bir testten sonra düzenek %10'luk alkol-su çözeltisi ile temizlendi.

5.6.Cerrahi İşlemler

5.6.1.Hayvanların Disseksiyonu ve Histolojik İncelemeler

Fizyolojik ölçümleri tamamlanan deney hayvanları yüksek doz ketamin/ksilazin uygulaması ile bayıltılmış ve ardından servikal dislokasyon uygulanmıştır. Servikal dislokasyon sonrası deney hayvanının fiziksel uyarılara tepki vermediğine emin olunduktan sonra disseksiyon işlemi gerçekleştirilmiş ve akciğer,

karaciğer ve böbrek dokusal bütünlüğe zarar verilmeden diseke edilerek, elde edilen dokular fiksasyon amacıyla %10'luk formaldehit çözeltisine aktarılmıştır (Sakr ve ark. 2015).

Minimum iki gün fiksatifte bekletilen dokular histolojik kesit alınabilmesi amacıyla parafin bloklama işleminden geçirilmiştir. Doku içerisindeki suyun uzaklaştırılması için dokular artan alkol serilerinden geçirilmiş ve ardından dokunun şeffaflaştırılması için ksilen ile muamele edilmiştir (Tablo1). Ksilen sonrası parafinden geçirilen ve daha sonra parafin blok haline getirilen dokulardan mikrotom ile 5µm'lik kesitler alınmış ve bu kesitler su banyosunda rodajlı ve lizinli lamlara aktarılmıştır. Alınan bu kesitlerden morfolojik rutin inceleme için hematoksilen-eozin (Tablo2), eNOS (SCBT, sc-654) ve iNOS (SCBT, sc-651) incelenmesi için ise immünohistokimyasal metot (Tablo3) uygulanarak boyamalar yapılmış ve boyanan kesitler ışık mikroskobu altında incelenerek Olympus (DP73) mikroskop kamerası ile fotoğraflanmıştır (Mikuz 1985; Nguyen ve ark. 1999).

Tablo 1: Parafin Bloklama

Madde	Süre
% 10 formalin,	48 saat
% 50 alkol	30 dk
% 60 alkol	30 dk
% 70 alkol	30 dk
% 85 alkol	50 dk
% 96 alkol	60 dk
% 96 alkol	60 dk
Ksilen – Alkol	30 dk
Ksilen	30 dk
Ksilen	30 dk
Ksilen paraffin	30 dk
Parafin 1	60 dk
Parafin 2	60 dk
Parafin 3	60 dk
Bloklama	

Tablo 2: Hematoksilen-Eozin Boyama

Madde	Süre
60°C etüvde	1 gece
Ksilen I	30 dakika
Ksilen II	30 dakika
%95 alkol	2 dakika
% 80 alkol	2 dakika
%70 alkol	2 dakika
% 60 alkol	2 dakika
Akar su	5 dakika
Hematoksilen	5 dakika
Akar su	5 dakika
Asit alkol	2-3 saniye
Eosin	1 dakika
Akar su	5 dakika
% 80 alkol	1 dakika
% 96 alkol	1 dakika
Ksilen çıkış	1 saat
Entellan	Kapatma

Tablo 3: İmmünohistokimyasal boyama

Madde	Süre
60°C etüvde	1 gece
Ksilen	30 dakika
Ksilen	30 dakika
% 95 alkol	2 dakika
% 80 alkol	2 dakika
% 70 alkol	2 dakika
% 60 alkol	2 dakika
Distile su	10 dakika
Dakopen	
PBS	3x5 dakika
%3'lük hidrojen peroksit	5 dakika
PBS	3x5 dakika
Blok solusyonu	1 saat
iNOS, eNOS (1/100 dilüsyon)	1 gece, +4°de
PBS	3x5 dakika
İkincil antikor	30 dakika
Avidin-biotin kompleksi	30 dakika
PBS	3x5 dakika
DAB	5 dk
Distile su	10 dakika
Mayer hematoksilen	5 dakika
%80- %90'lık alkol serileri	2 dakika
Ksilen	30 dakika
Entellan	

5.6.2.Histopatolojik Değerlendirme

Skorlama yapılırken histolojik değişiklikler ise aşağıdaki gibi derecelendirildi.

Derece 1: histopatolojik değişiklik yok veya çok az

Derece 2: tüm alanın %25'den daha az bir alanda hafif histopatolojik değişiklikler

Derece 3: tüm alanın %25 ile %50'si arasındaki alanda meydana gelen orta derecede histopatolojik değişiklikler

Derece 4: tüm alanın %50'den daha fazla bir alanda meydana gelen ağır histopatolojik değişiklikler gruplar arasında histolojik farklılıkların istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığı değerlendirildi.

5.7.İstatistiksel Analizler

Bu çalışmada veriler SPSS 15.0 bilgisayar istatistik paket programı aracılığıyla tanımlayıcı istatistikler (ortalama, ortanca, standart sapma, minimum ve maksimum değerler) gruplar arası karşılaştırmalar Mann Whitney U testi kullanılarak değerlendirilmiştir.

6.BULGULAR

6.1. AÇIK ALAN TESTİ DEĞERLENDİRMELERİ

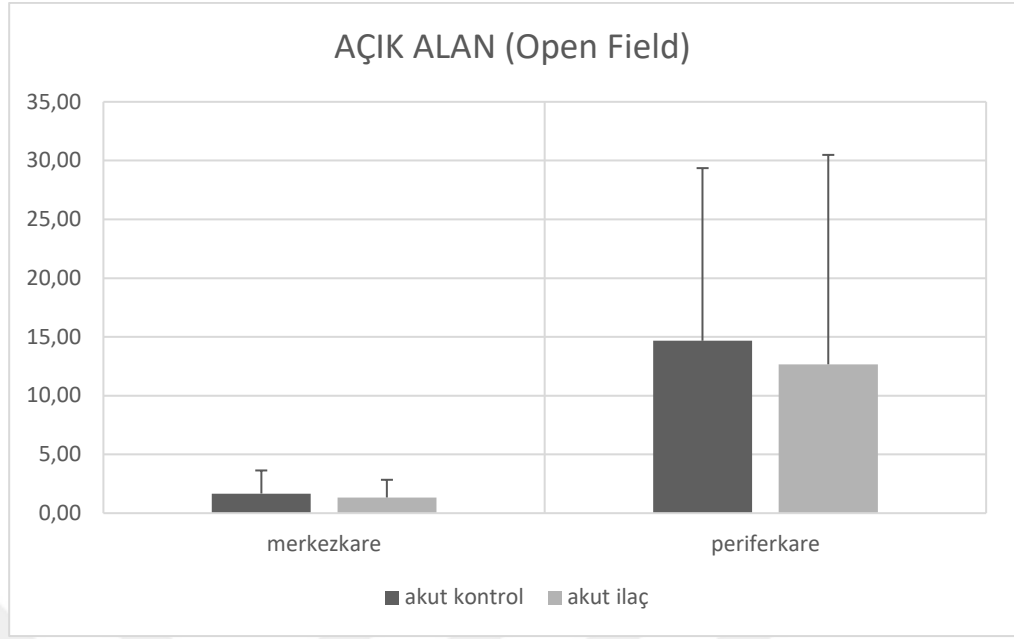
Sıçanlarda JWH-018'in lökomotor aktivite ve anksiyete etkilerini araştırmak amacıyla açık alan testi uygulanmış ve merkez kare geçiş sayısı, perifer kare geçiş sayısı, merkezde bulunma süresi, periferde bulunma süresi, merkezde şahlanma (merkez rearing, serbest ayağa kalkma sıklığı), periferde şahlanma (perifer rearing, duvara dayalı ayağa kalkma sıklığı) istatistiksel olarak hesaplanmıştır.

6.1.1.Açık Alan Testi Akut Grup Değerleri

Tablo 4: Açık alan testinde değerlendirilen parametrelerin akut deney gruplarına göre dağılımını (ortalama $\pm$ SH)

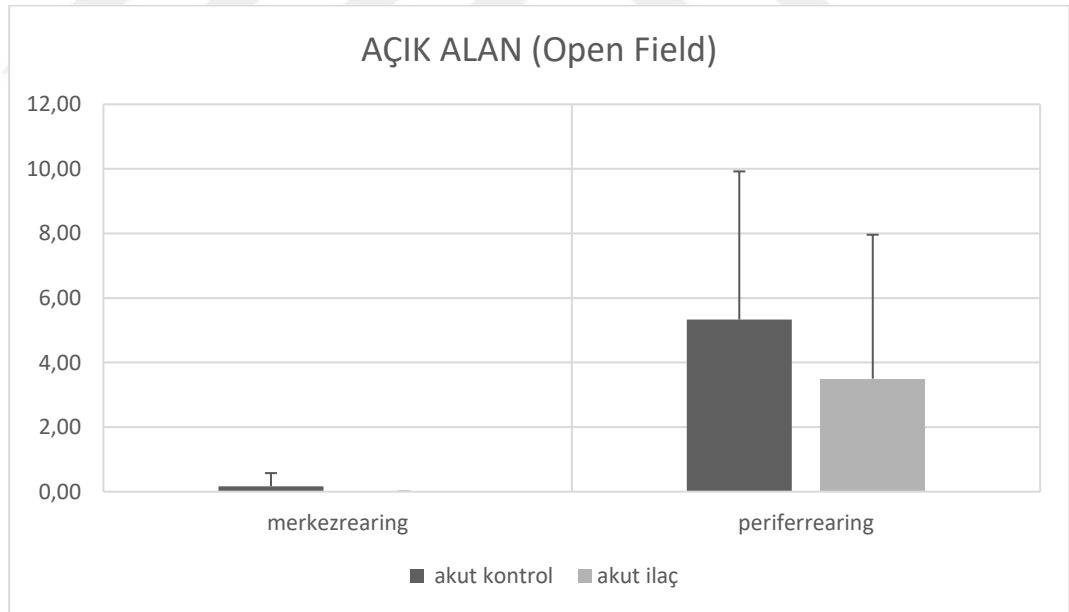
Grup	Merkez kare	Perifer kare	Merkez Süre(sn)	Perifer Süre(sn)	Merkez rearing	Perifer rearing
Akut kontrol	1,67 $\pm$ 1,97	14,67 $\pm$ 14,69	120,83 $\pm$ 140,16	179,167 $\pm$ 140,16	0,167 $\pm$ 0,41	5,33 $\pm$ 4,59
Akut ilaç	1,33 $\pm$ 1,51	12,67 $\pm$ 17,82	110,33 $\pm$ 147,68	189,67 $\pm$ 147,68	0,0	3,5 $\pm$ 4,46

Tablo anlamlılık değeri: *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001



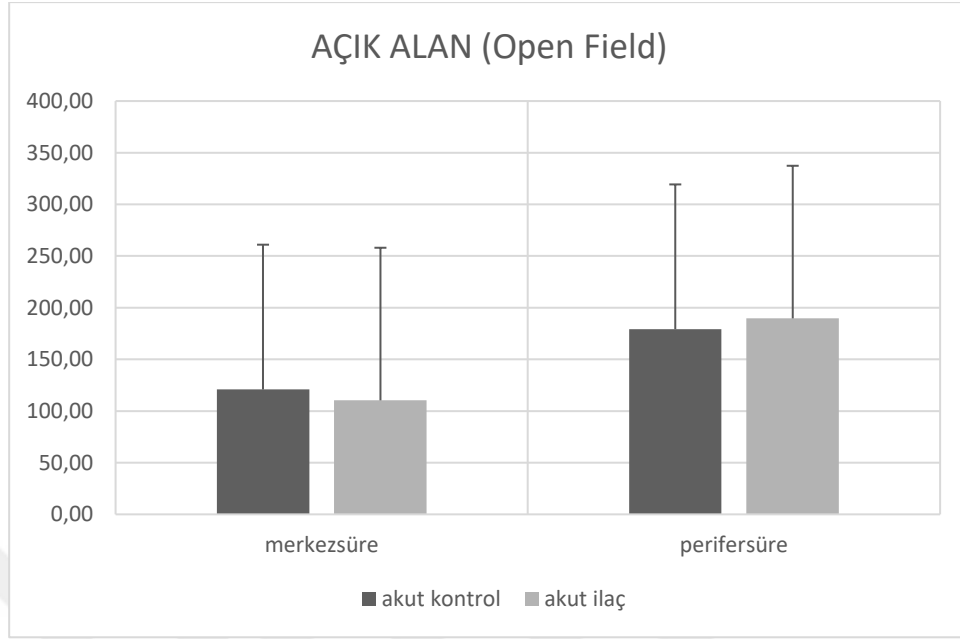
Şekil 3: Açık alan motor aktivite testinde JWH-018 akut etkisi

Açık alan motor aktivite; JWH-018 motor aktiviteyi istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde etkilemese de lökomotor aktivite de azalmaya neden olmuştur.



Şekil 4: Rearing (ayaklar üzerinde doğrulma) JWH-018 akut etkisi

Rearing (ayaklar üzerinde doğrulma); motor aktivite göstergelerinden biridir. JWH-018 motor aktiviteyi istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde etkilemese de ayaklar üzerindeki doğrulma hareketini yani lökomotor aktiviteyi azaltmıştır.



Şekil 5: Açık alan testinde merkez ve periferde geçirilen süreye JWH-018 akut etkisi

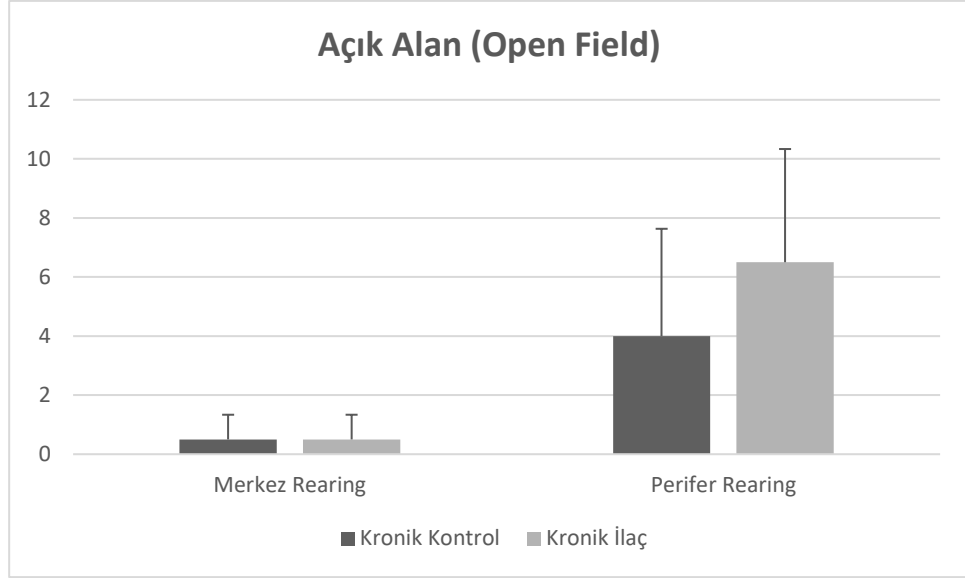
Anksiyete göstergelerinden olan süre değerlendirmelerin de ise merkezde geçirilen süre azalırken periferde geçirilen sürede artış görülmüştür.

6.1.2. Açık Alan Testi Kronik Grup Değerleri

Tablo 5: Açık alan testinde değerlendirilen parametrelerin kronik deney gruplarına göre dağılımını (ortalama $\pm$ SH)

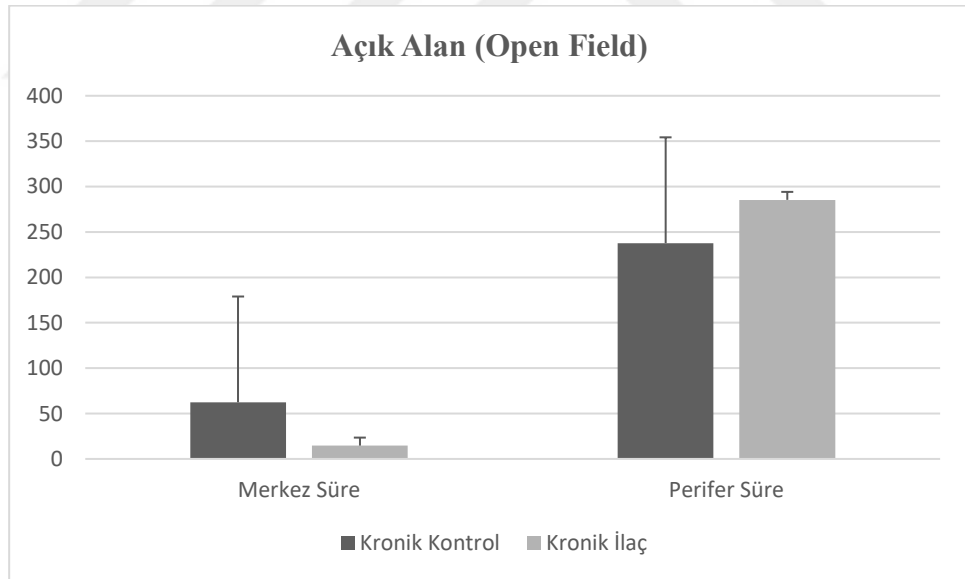
Grup	Merkez kare	Perifer kare	Merkez Süre(sn)	Perifer Süre(sn)	Merkez rearing	Perifer rearing
Kronik kontrol	1,33 $\pm$ 1,21	11,17 $\pm$ 8,52	62,33 $\pm$ 116,56	237,67 $\pm$ 116,56	0,5 $\pm$ 0,84	4 $\pm$ 3,63
Kronik ilaç	1,67 $\pm$ 1,63	14,17 $\pm$ 10,46	14,67 $\pm$ 8,80	285,33 $\pm$ 8,80	0,5 $\pm$ 0,84	6,5 $\pm$ 3,83

Tablo anlamlılık değeri: *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001



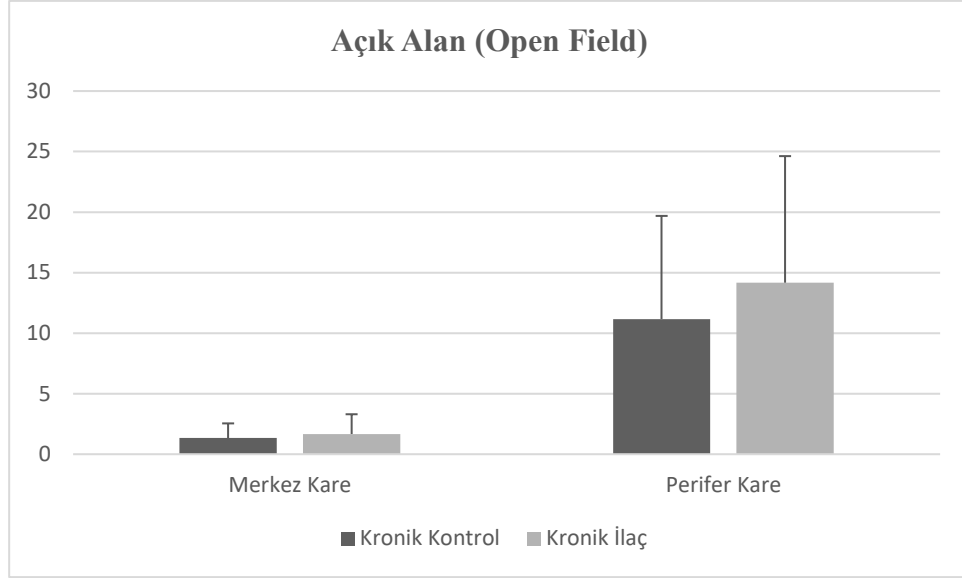
Şekil 6: Açık alan motor aktivite testinde JWH-018 kronik etkisi

Açık alan motor aktivite; JWH-018 motor aktiviteyi istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde etkilemese de lökomotor aktivite de artışa neden olmuştur.



Şekil 7: Açık alan testinde merkez ve periferde geçirilen süreye JWH-018 kronik etkisi

Anksiyete göstergelerinden olan süre değerlendirmelerinde ise merkezde geçirilen süre azalırken periferde geçirilen sürede artış görülmüştür.



Şekil 8: Rearing (ayaklar üzerinde doğrulma) JWH-018 kronik etkisi

Rearing (ayaklar üzerinde doğrulma); JWH-018 motor aktiviteyi istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde etkilemese de ayaklar üzerindeki doğrulma hareketini yani lökomotor aktiviteyi artırmıştır.

6.2.Yükseltilmiş Artı Labirent Testi Değerlendirmeleri

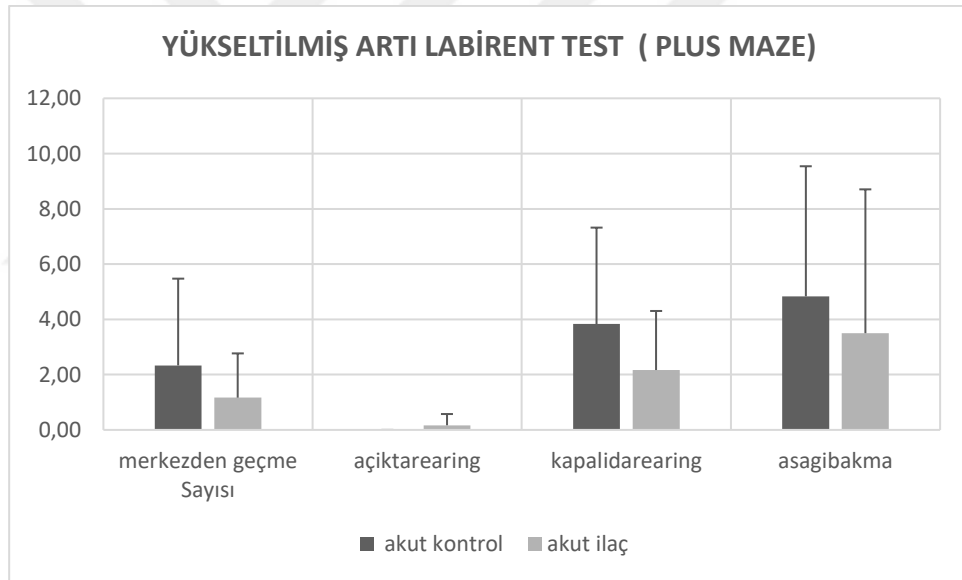
Sıçanlarda JWH-018'in lökomotor aktivite ve anksiyete etkilerini araştırmak amacıyla yükseltilmiş artı labirent testi uygulanmış ve testte açık ve kapalı kolda geçirilen zaman, merkezde geçirilen zaman, merkezden geçme sayısı, açık ve kapalı kolda ayağa kalkma davranışı ve aşağı bakma sayıları istatistiksel olarak incelenmiştir.

6.2.1.Yükseltilmiş Artı Labirent Testi Akut Grup Değerleri

Tablo 6: Yükseltilmiş artı labirent testinde değerlendirilen parametrelerin akut deney gruplarına göre dağılımını (ortalama $\pm$ SH)

Grup	Açık süre(sn)	Kapalı süre(sn)	Orta süre(sn)	Merkezden geçme	Açıkta rearing	Kapalıda rearing	Aşağı bakma
Akut kontrol	17,67 $\pm$ 28,40	176,5 $\pm$ 139,99	105,83 $\pm$ 150,60	2,33 $\pm$ 3,14	0,00	3,83 $\pm$ 3,49	4,83 $\pm$ 4,71
Akut ilaç	82,33 $\pm$ 124,63	200,17 $\pm$ 120,30	17,5 $\pm$ 20,10	1,17 $\pm$ 1,60	0,17 $\pm$ 0,41	2,17 $\pm$ 2,14	3,5 $\pm$ 5,21

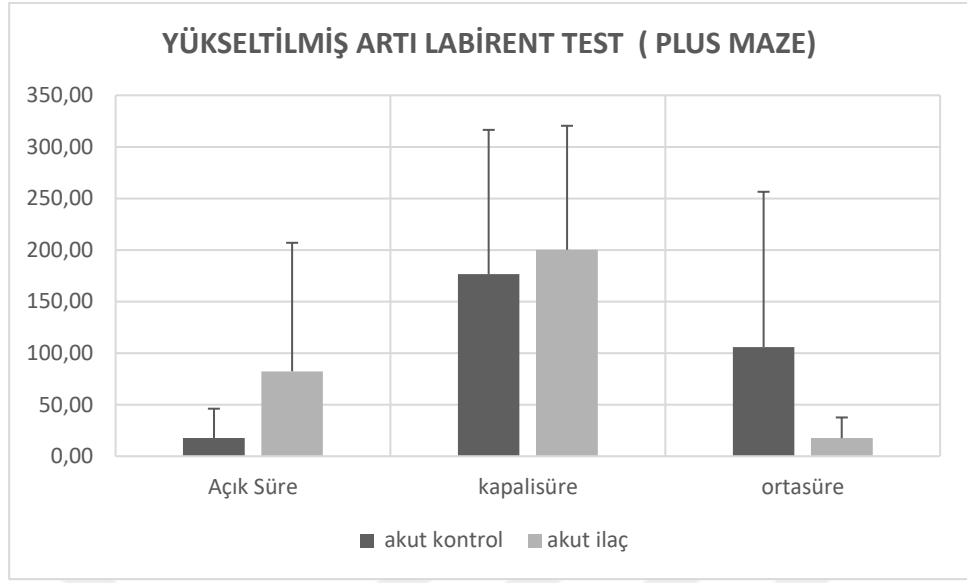
Tablo anlamlılık değeri: *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001



Şekil 9: Yükseltilmiş artı labirent testinde JWH-018'in merkezden geçme, rearing ve aşağı bakma üzerine akut etkileri

Rearing (ayaklar üzerinde doğrulma) hareketi istatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da açık kolda artarken kapalı kolda azalma göstermiştir.

Aşağı bakma hareketinde ise azalma görülmüştür.



Şekil 10: Yükseltilmiş artı labirent testinde JWH-018'in geçiş süresine akut etkileri

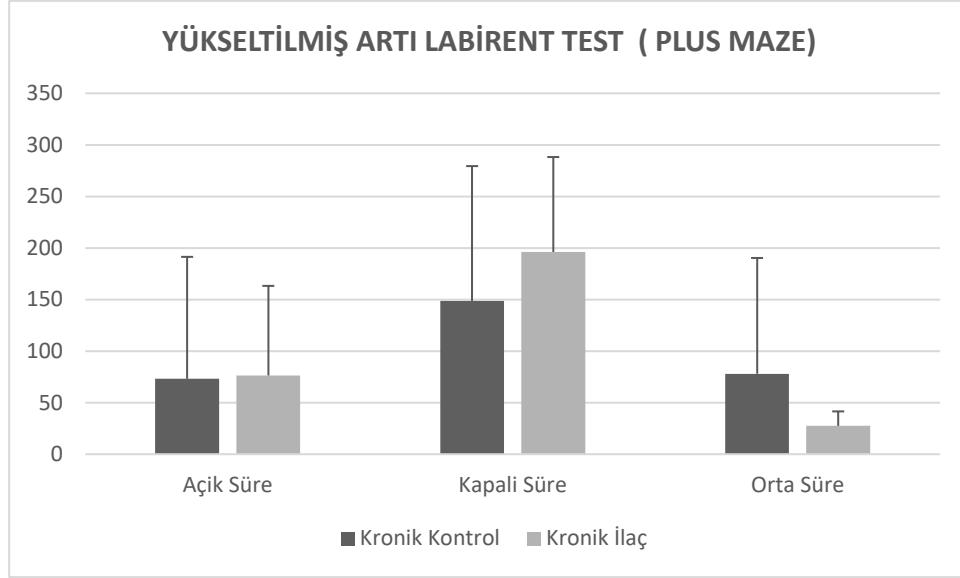
Yükseltilmiş artı labirent testinde JWH-018 istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde etkilemese de açık ve kapalı kolda kalma sürelerini arttırırken merkezde kalma süresini azaltmıştır.

6.2.2.Yükseltilmiş Artı Labirent Testi Kronik Grup Değerleri

Tablo 7: Yükseltilmiş artı labirent testinde değerlendirilen parametrelerin kronik deney gruplarına göre dağılımını (ortalama±SH)

Grup	Açık süre(sn)	Kapalı süre(sn)	Orta süre(sn)	Merkezden geçme	Açıkta rearing	Kapalıda rearing	Aşağı bakma
Kronik kontrol	73,17 ±118,24	148,67 ±130,75	78 ±112,31	1,67 ±1,63	0,83 ±0,98	3 ±4,56	3,83 ±3,37
Kronik ilaç	76,33 ±86,92	196,17 ±92,06	27,5 ±14,01	4,17 ±4,54	1,67 ±2,42	6 ±3,03	5,33 ±5,01

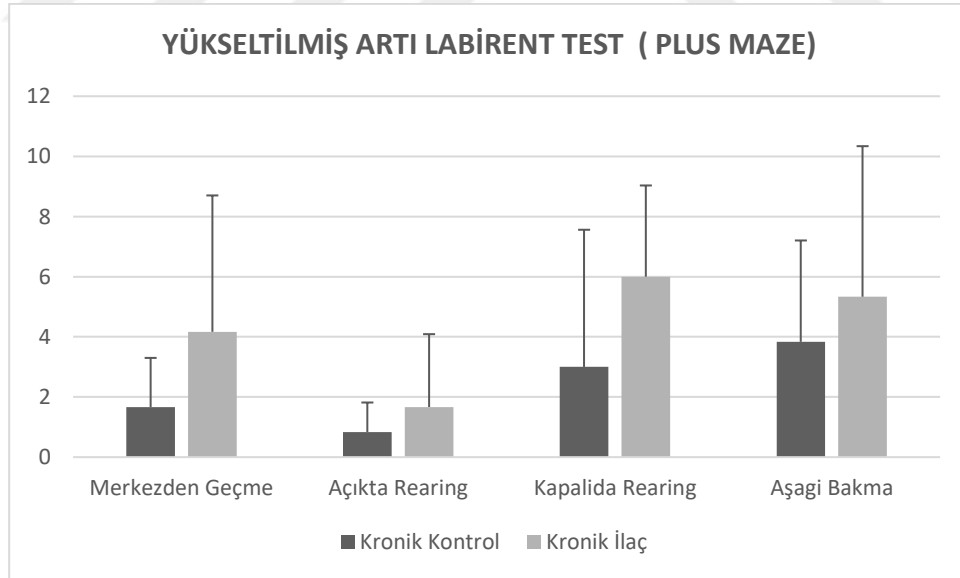
Tablo anlamlılık değeri: *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001



Şekil 11: Yükseltilmiş artı labirent testinde JWH-018'in geçiş süresine kronik etkileri

Rearing (ayaklar üzerinde doğrulma) hareketi istatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da açık ve kapalı kolda artış göstermiştir.

Aşağı bakma hareketinde ise artış görülmüştür



Şekil 12: Yükseltilmiş artı labirent testinde JWH-018'in merkezden geçme, rearing ve aşağı bakma üzerine kronik etkileri

Yükseltilmiş artı labirent testinde JWH-018 istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde etkilemese de açık ve kapalı kolda kalma sürelerini arttırırken merkezde kalma süresini azaltmıştır.

6.3.Kilo Artışı, Kan Basıncı ve Nabız Sonucu Değerlendirmeleri

6.3.1. Kilo Artışı, Kan Basıncı ve Nabız Sonucu Akut Grup Değerleri

Tablo 8: Sistolik basınç değerleri ve kalp atım hızının akut deney gruplarına göre dağılımını (ortalama $\pm$ SH).

Grup	Kan Basıncı (mmHg)	Nabız	Vücut Sıcaklığı (°C)
Akut kontrol	112,67 $\pm$ 7,9	303,5 $\pm$ 23,5	36,32 $\pm$ 0,8
Akut ilaç	115,33 $\pm$ 18,1	319,67 $\pm$ 34,2	35,9 $\pm$ 0,8

Tablo anlamlılık değeri: *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001

Tek uygulama sonucu elde edilen verilerde istatistiksel olarak anlam bulunmamasına rağmen sistolik kan basıncı ve nabız değerlerinde artış olurken, vücut sıcaklığında azalma görülmüştür.

6.3.2.Kilo Artışı, Kan Basıncı ve Nabız Sonucu Kronik Grup Değerleri

Tablo 9: Kilo artışı, sistolik basınç değerleri ve kalp atım hızının kronik deney gruplarına göre dağılımını (ortalama $\pm$ SH).

Grup	Kilo Artışı (gr)	Kan Basıncı (mmHg)	Nabız
kronik kontrol	4,38 $\pm$ 1,67	114,67 $\pm$ 6,6	337,5 $\pm$ 25,1
kronik ilaç	8,74 $\pm$ 2,41**	114,33 $\pm$ 12,1	329,5 $\pm$ 33,1

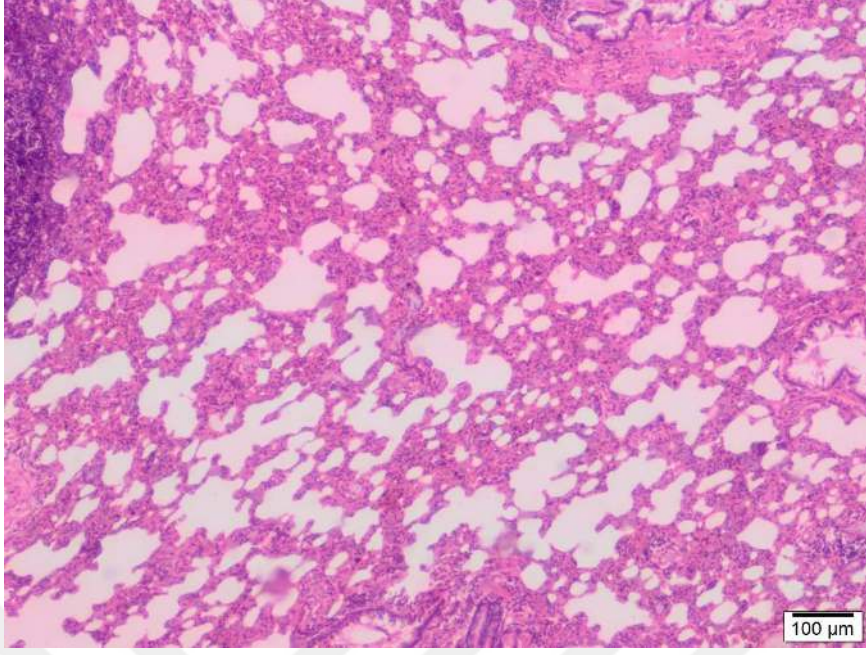
Tablo anlamlılık değeri: *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001

Kronik uygulama sonucu kilo artışı istatistiksel olarak anlamlı çıkmıştır. Sistolik kan basıncında değişiklik olmamıştır.

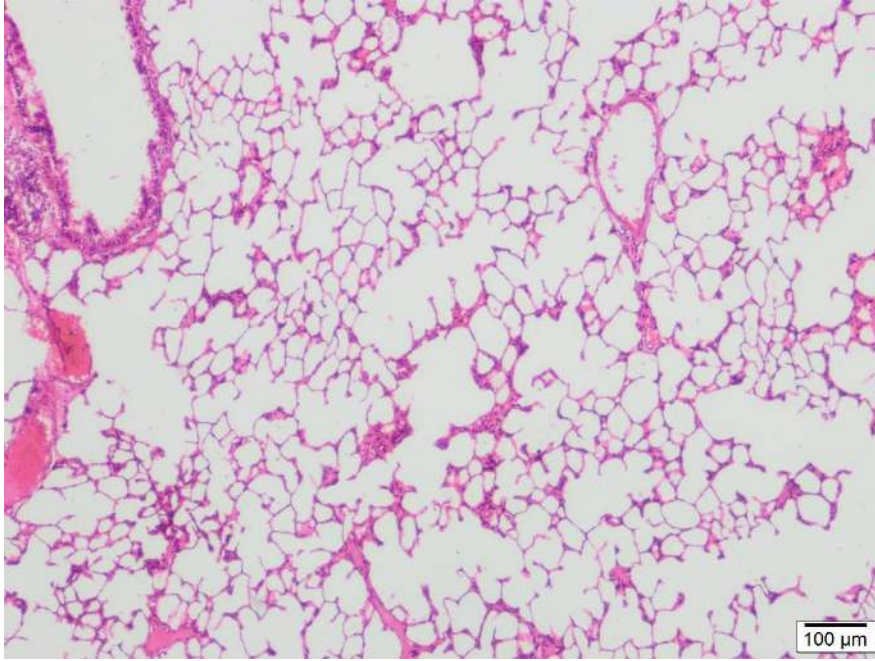
6.4.Histolojik Değerlendirmeler

6.4.1. Akciğer H-E (Hematoksilin ve Eozin) Boyamaları

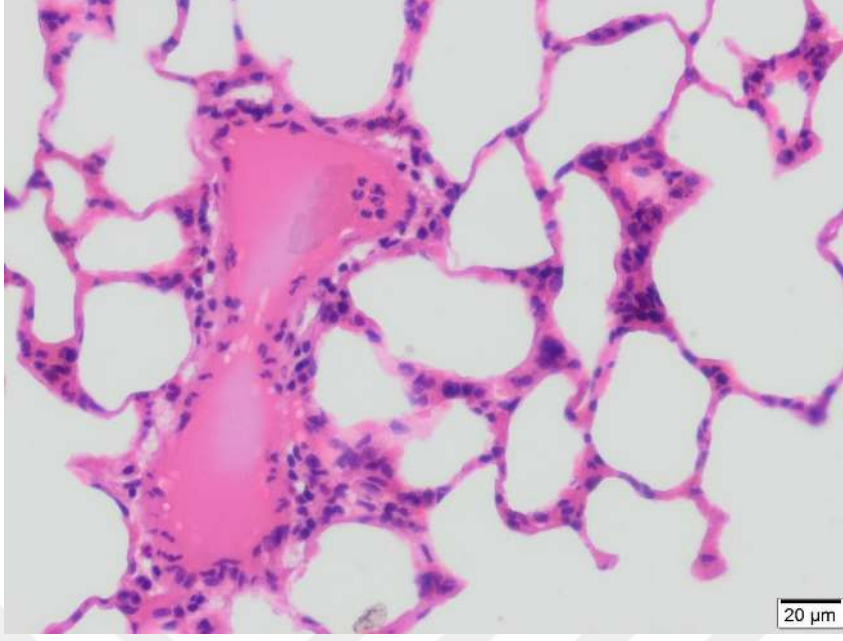
Akciğer dokusunun H-E boyaması ile rutin histopatolojik değerlendirmesinde erişkin sıçanlardan alınan akciğerlerin ışık mikroskopik görünümü, normal akciğer histolojisi ile uyumluydu. Bronşların yüzeyini örten yalancı çok katlı kinosilyalı prizmatik epitel içinde, silli silindirik hücreler arasında goblet hücreleri ve nöroendokrin hücreler gözlendi. Bronş duvarına desteklik sağlayan hiyalin tipte kıkırdak görüldü. Bronşiyollerde epitelin tek katlı prizmatik epitelle döşeli olduğu gözlendi. Epitelin altında elastik liflerden zengin ince lamina propriya ve onun altında sirküler seyreden düz kas tabakasının da olağan yapısında olduğu saptandı. Terminal bronşiyoller tek katlı alçak prizmatik veya kübik epitel ile döşeliydi. Respiratuar bronşiyoller ise tek katlı kübik epitelle döşeli ve buraya açılan alveoller nedeniyle kesintiye uğradı. Ödem, İnflamasyon, Hemoraji ve Total hasarın değerlendirildiği skorlamada kontrol grubuna göre diğer tüm gruplarda Ödem, İnflamasyon, Hemoraji ve Total hasar istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttı.



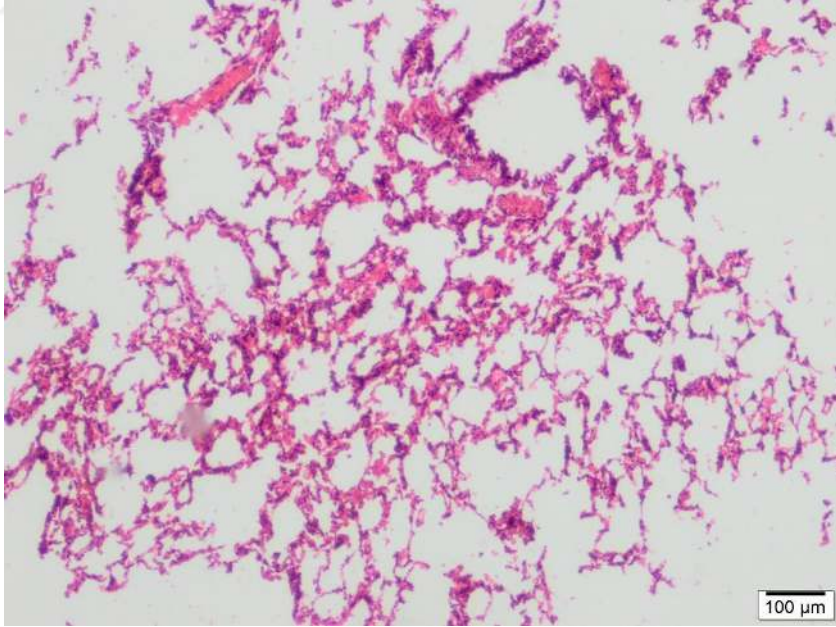
Resim 6.4.1.1: Akut Kontrol grubunun akciğer dokusu. Kontrol grubu akciğerlerinde alveolar yapısının normal olduğu gözükmemektedir.



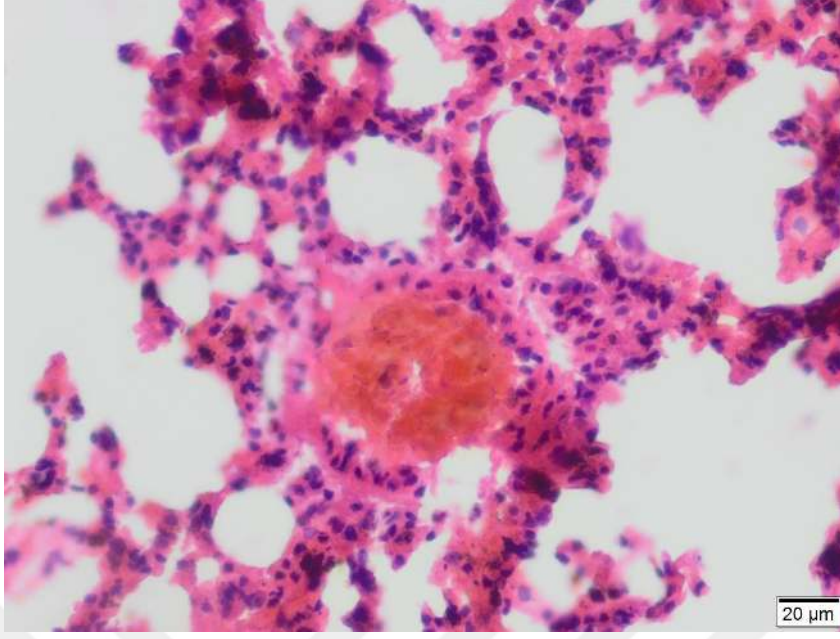
Resim 6.4.1.2: Akut İlaç grubunun akciğer dokusu



Resim 6.4.1.3: Akut ilaç grubunda akciğer dokusunda alveol içi birikimler. Akut grubunda alveolar yapı düzeninde bozulmalar gözlenmiştir. Ayrıca bazı bölgelerde alveol içerisinde eozinofilik birikimlere rastlanmıştır.

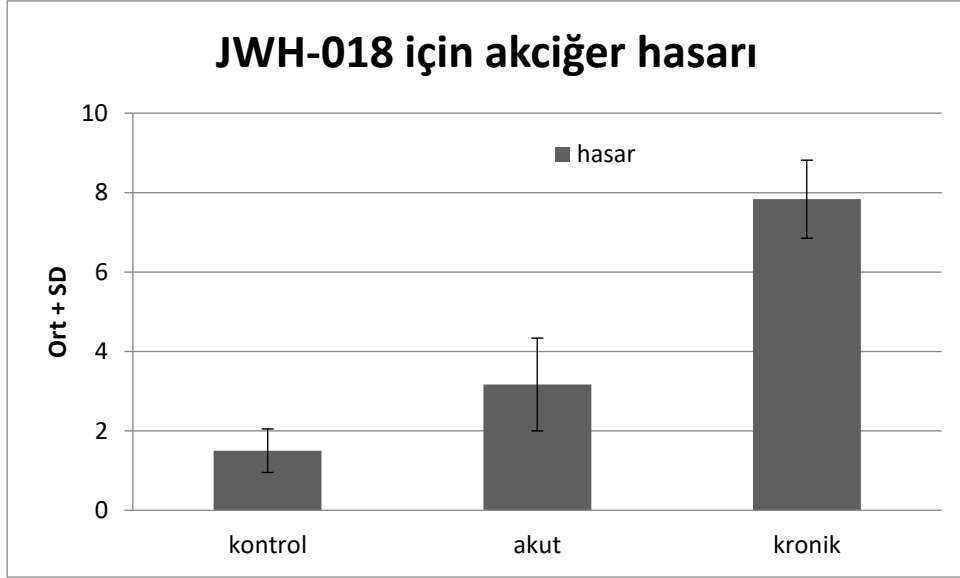


Resim 6.4.1.4: Kronik ilaç grubunun alveolar yapısı. Kontrol ve akut gruplarına oranla büyük ölçüde bozulmuştur.



Resim 6.4.1.5: Kronik ilaç grubu alveol içi hemoraji odakları

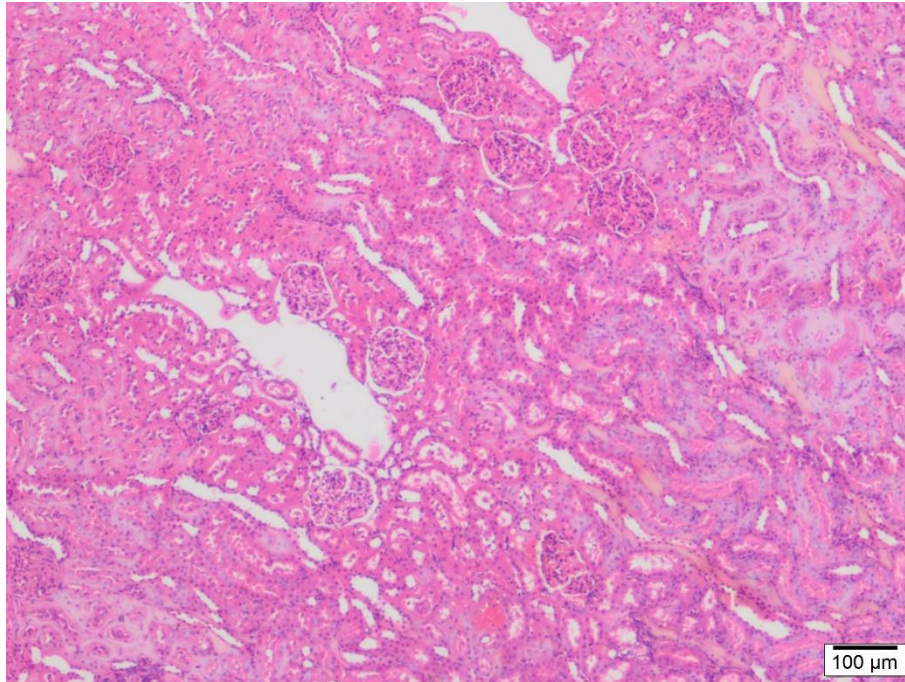
Kontrol ve akut grupları ile karşılaştırdığında kronik uygulamalı grupların akciğer dokularında alveolar bozulma daha fazladır. Ayrıca bazı alveoller içerisinde kanama odaklarına da rastlanmıştır. Çalışmamızda akciğer dokuları histolojik olarak incelendiğinde; kontrol grubu sıçanlarda önemli bir histolojik değişim gözlenmemiştir. Akut gurubunda intra-alveolar makrofaj, nötrofil infiltrasyonu ve alveoler hasar görülmüştür. İntra-alveoler bölgelerde az sayıda eritrosit gözlemlenmiş ve alveoler duvar kalınlaşmıştır. Örneklerin yarısında damar dilatasyonu ve staz görülmektedir. Kronik gurubunda bulgular anlamlı bir şekilde artmıştır.



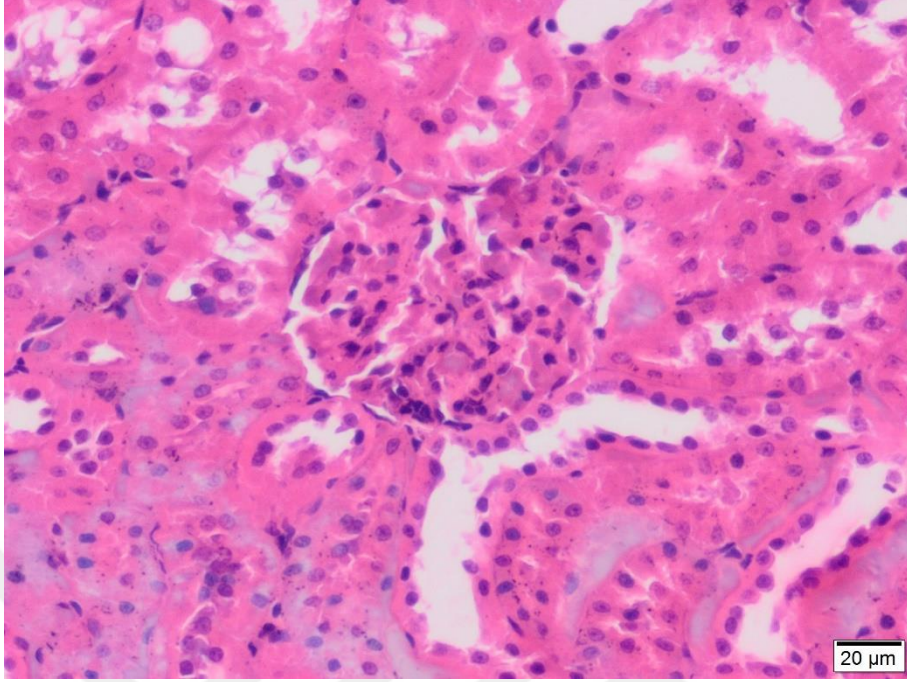
Şekil 13: JWH-018'in Akciğer hasar grafiği. Akut hasar ile karşılaştırıldığında kronik grupta oldukça anlamlı ($p<0,001$) fark görüldü.

6.4.2.Böbrek H-E (Hematoksilin ve Eozin) Boyamaları

Bu grupta böbrek dokusunun genel yapısı normaldi. Genel doku yapısı incelendiğinde glomerüller normal görünümdeydi. Tübül yapıları da normal görünümdeydi. Bu grupta konjesyon, hiperselülerite ve vokuolizasyon gibi patolojiler gözlenmedi.

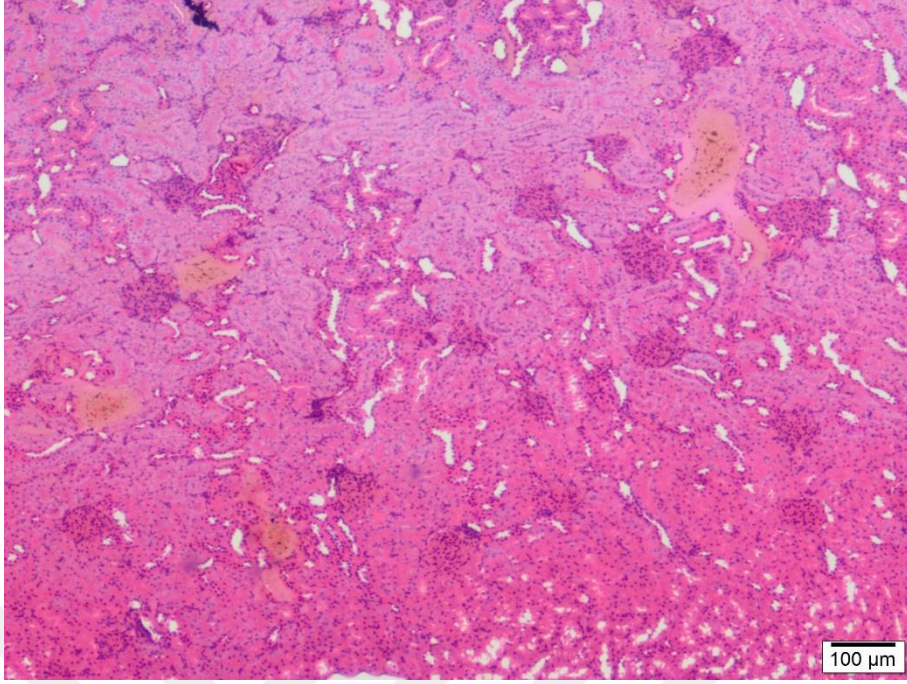


Resim 6.4.2.1: Kontrol grubunun böbrek dokusu

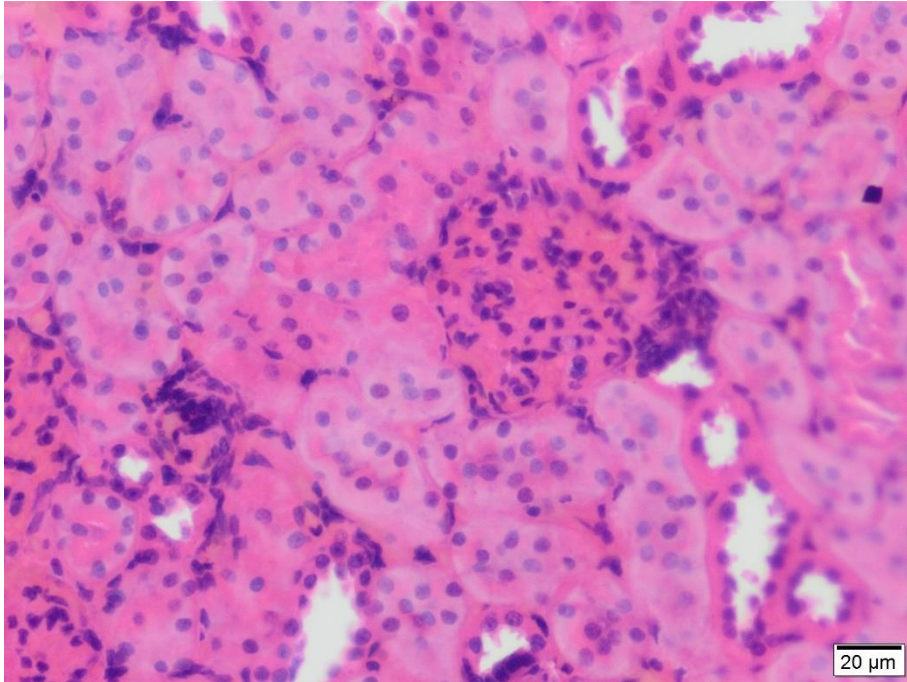


Resim 6.4.2.2.: Kontrol grubunun glomerül görüntüsü. Kontrol grubu böbrek dokuları incelendiğinde glomerüllerin ve böbrek tübüllerinin normal düzende ve yapıda olduğu gözlemlenmiştir.

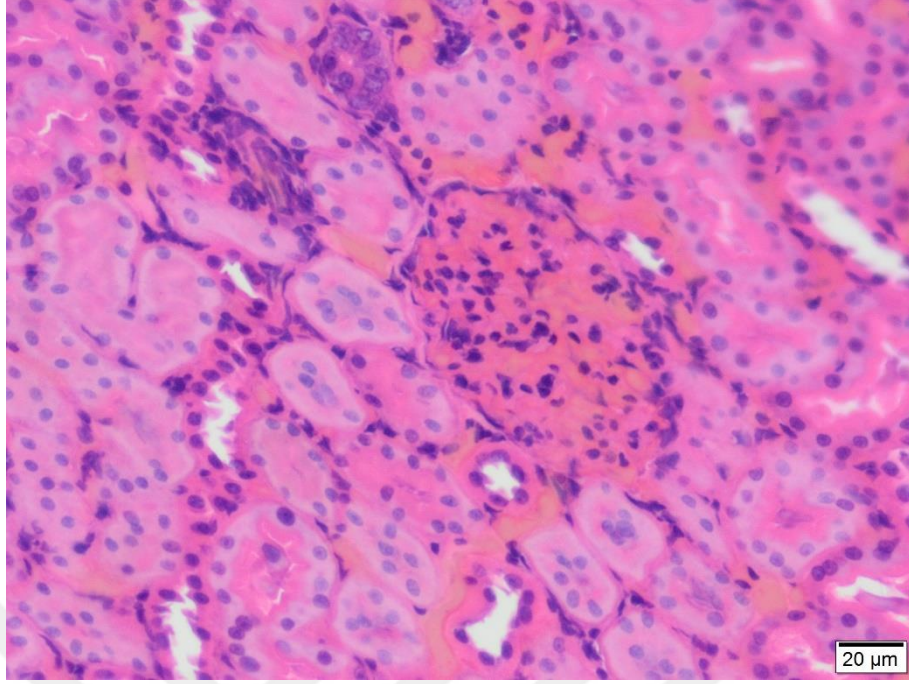
Bu grupta da genel doku yapısı incelendiğinde az miktarda histopatolojik bulgulara rastlandı. Bu grupta görülen dejenerasyonların kronik grubuna göre daha hafif seyrettiği görüldü. Genel yapıda vakuolizasyon, renal tübül hasarı, kanama, yer yer epitelyum hücre dökülmesi bu grupta da görülmesine rağmen daha hafif seyrettiği izlendi. Kontrol grubuna ait böbrek doku kesitleri deney gruba ait böbrek kesitlerinin ışık mikroskopik düzeyde morfolojik olarak incelenmesinde, glomerül kapiller bazal membran kalınlaşması, glomerülde segmental bozulma ve hipertrofik görünüm saptandı. Dilate, vakuolleşmiş ve atrofik tübüller görüldü.



Resim 6.4.2.3.: Akut ilaç grubunun böbrek dokusu. Glomerüler yapı büyük oranda bozulmuştur.



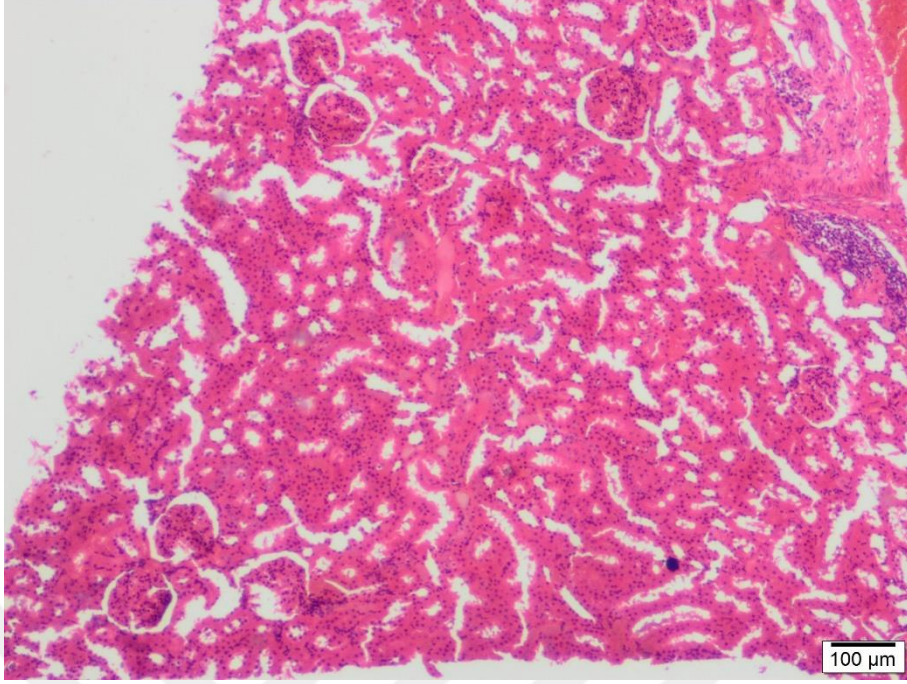
Resim 6.4.2.3.: Akut ilaç grubunun böbrek glomerülü. Yapı büyük oranda bozulmuştur.



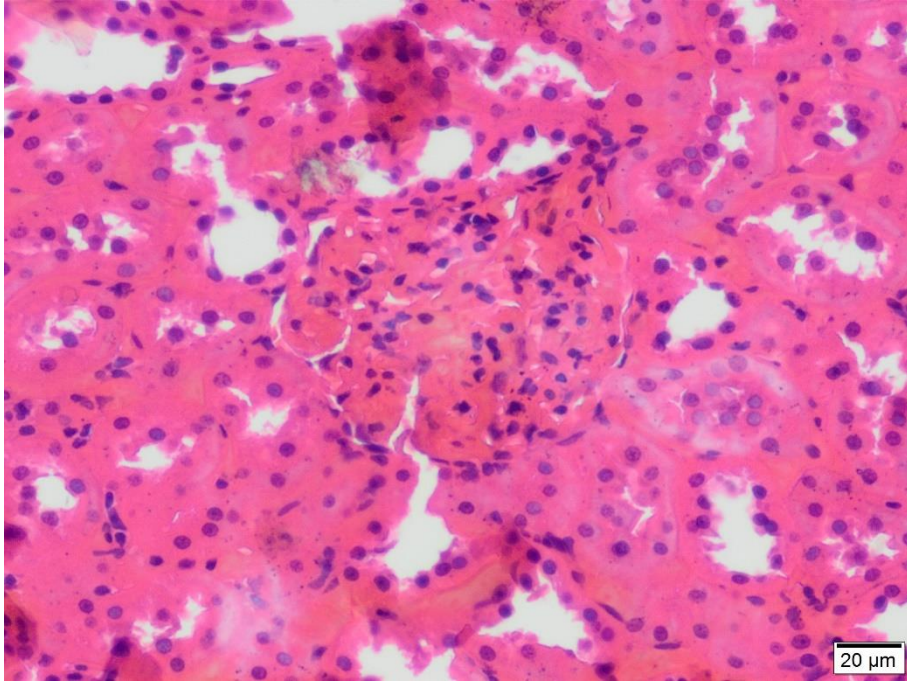
Resim 6.4.2.4.: Akut ilaç grubunun böbrek glomerülü. Glomerüllerden kan sızdığı gözlemlenmektedir.

Akut grubu böbrek dokuları kontrol ile karşılaştırıldığında, glomerüler yapıların bozulduğu gözlemlenmiştir. Ayrıca, bazı glomerül yapılarında kanamalar olduğu gözlemlenmiştir.

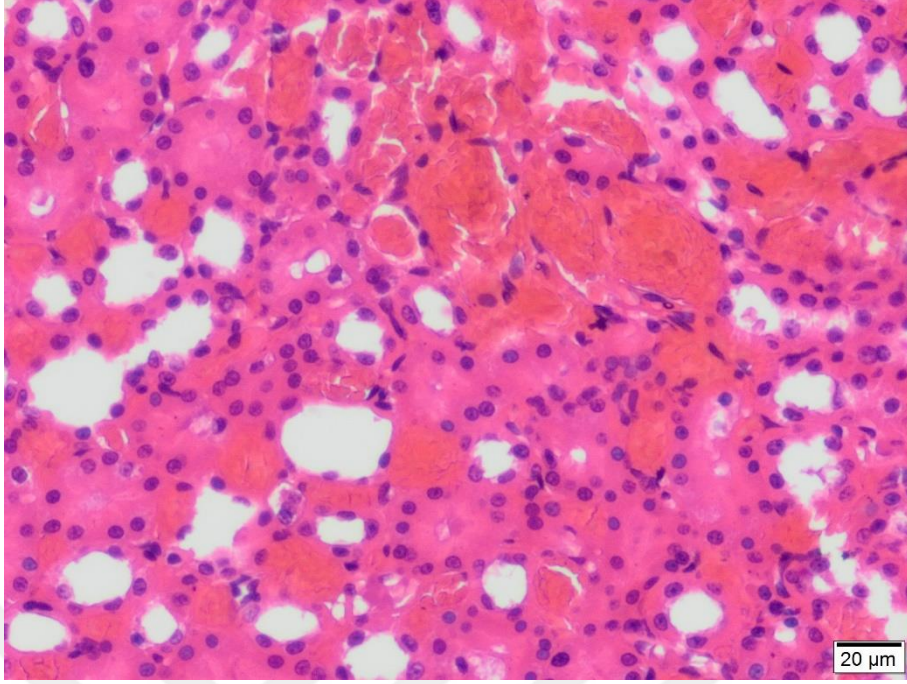
Dokunun genel yapısı incelendiğinde bazı hücrelerin ortadan kalktığı ve tübüllerin hasarlı yapısı tespit edildi. Küçük büyütmelerde tübül yapılarında yer yer dağılmalar izlendi. Genel olarak tübüler nekroz varlığı tespit edildi. Genel yapıda vakuollerler belirgindi. Nekrotik alanlar, tübül yapılarında ciddi dejeneratif değişimler, konjesyon ve glomerül hasarı büyük büyütmelerde de izlendi.



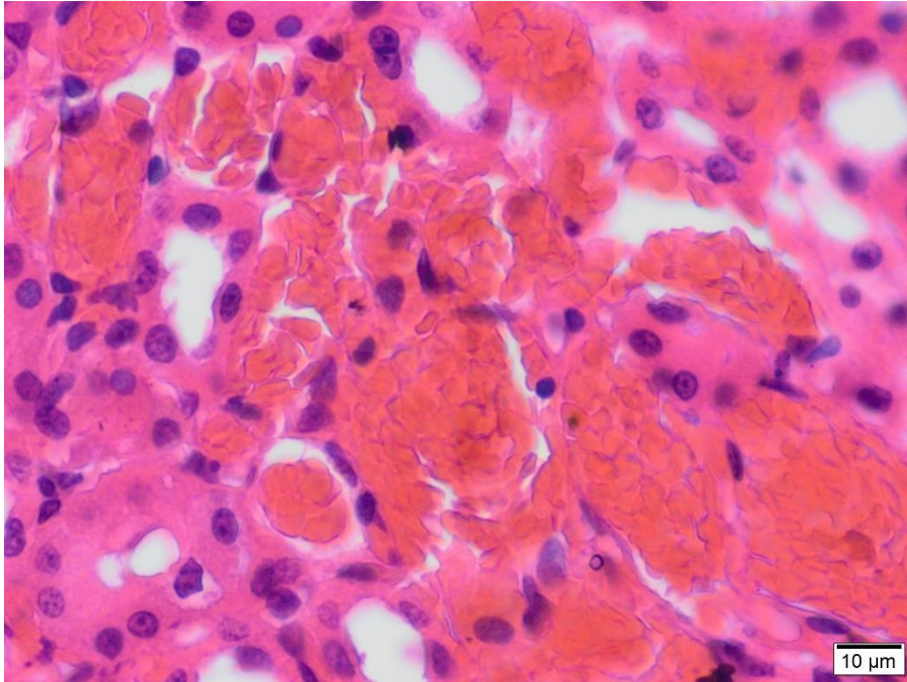
Resim 6.4.2.5.: Kronik ilaç grubunun böbrek dokusu genel görüntüsü



Resim 6.4.2.6.: Kronik ilaç grubunun böbrek dokusu glomerül yapısı
Böbrek dokusunda akut grubuna benzer şekilde bozulmuş glomerül yapıları.

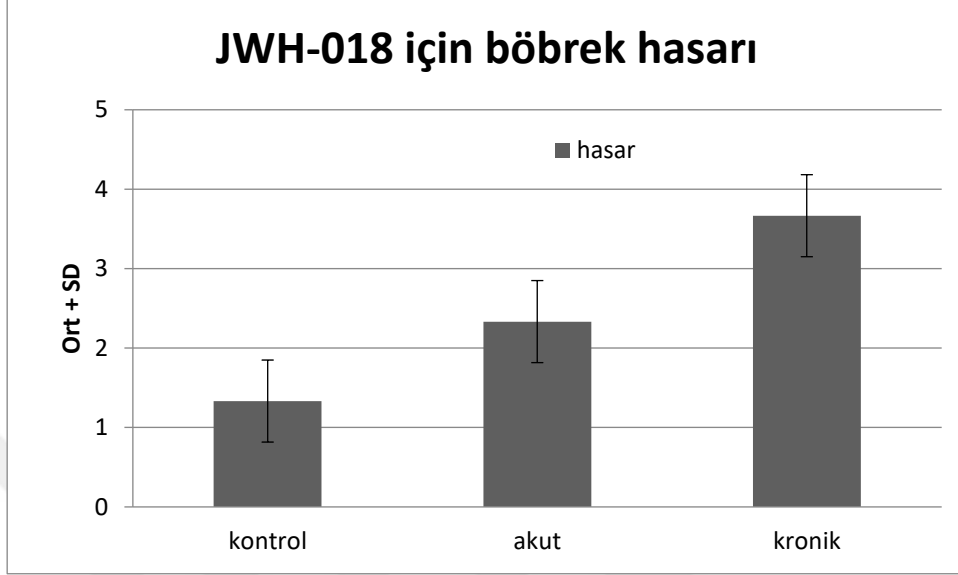


Resim 6.4.2.7.: Kronik ilaç grubunun böbrek tübülüslerinde yoğun hemoraji odakları



Resim 6.4.2.8.: Kronik uygulama grubu böbrek tübülüslerinde yoğun kanama odakları.

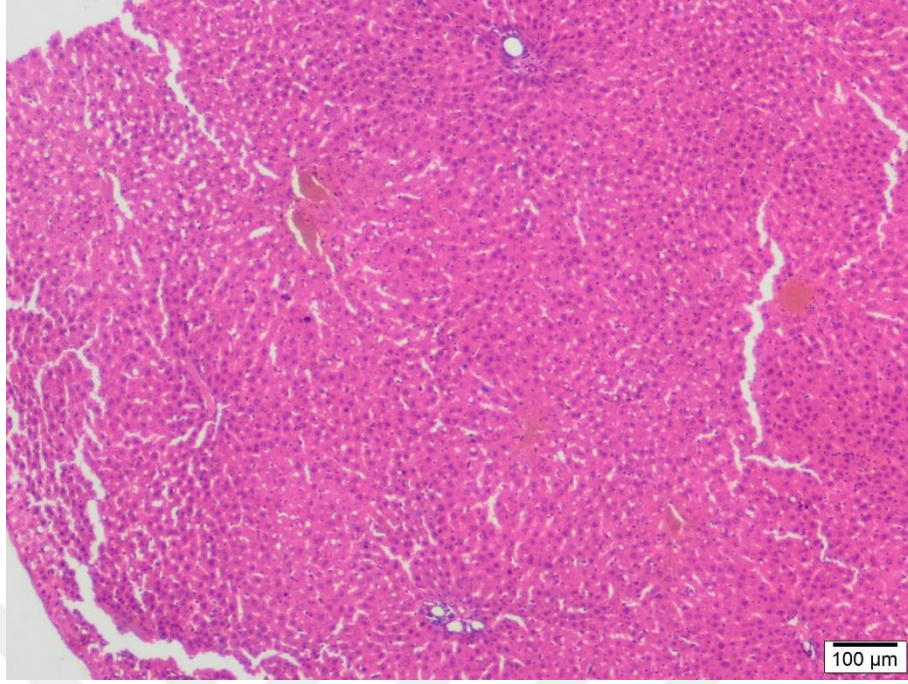
Kronik uygulama grubu böbrek dokuları incelendiğinde Glomerüler yapıların akut grubuna benzer şekilde bozulduğu gözlemlenmiştir. Ayrıca böbrek tübülüslerinde de yoğun şekilde kanama odakları göze çarpmıştır.



Şekil 14: JWH-018'in böbrek hasar grafiği

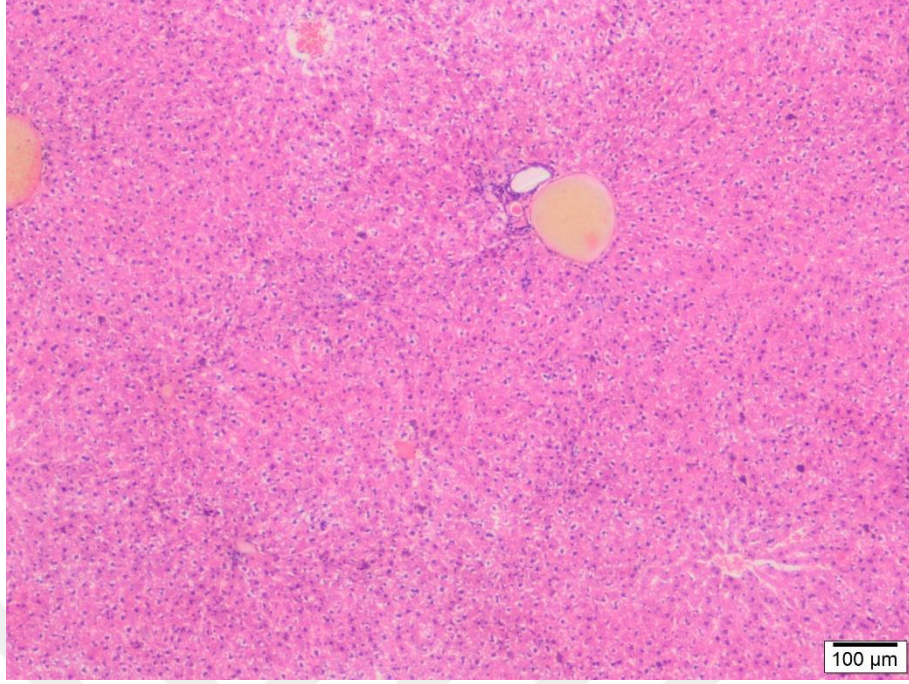
6.4.3. Karaciğer H-E (Hematoksilin ve Eozin) boyamaları

Kontrol grubundaki sıçanlarda sinüzoidler portal alan etrafında ince boşluklar halinde sıralanmaktadır. Karaciğer hücreleri sinüzoidlerin arasında düzenli şeritler şeklinde gözlenmektedir. Hücre zarları bütünlüğünü korumakta, hücrelerin sınırları ve hücreler arası bağlantı bölgeleri belirgin olarak görülebilmektedir. Çekirdekler yuvarlak şekilli ve sınırları belirgindir. Kupffer hücreleri normal sayıda ve görünüş olarak yıldızsı şekillidir. Eritrositler yapılarını korumaktadırlar.

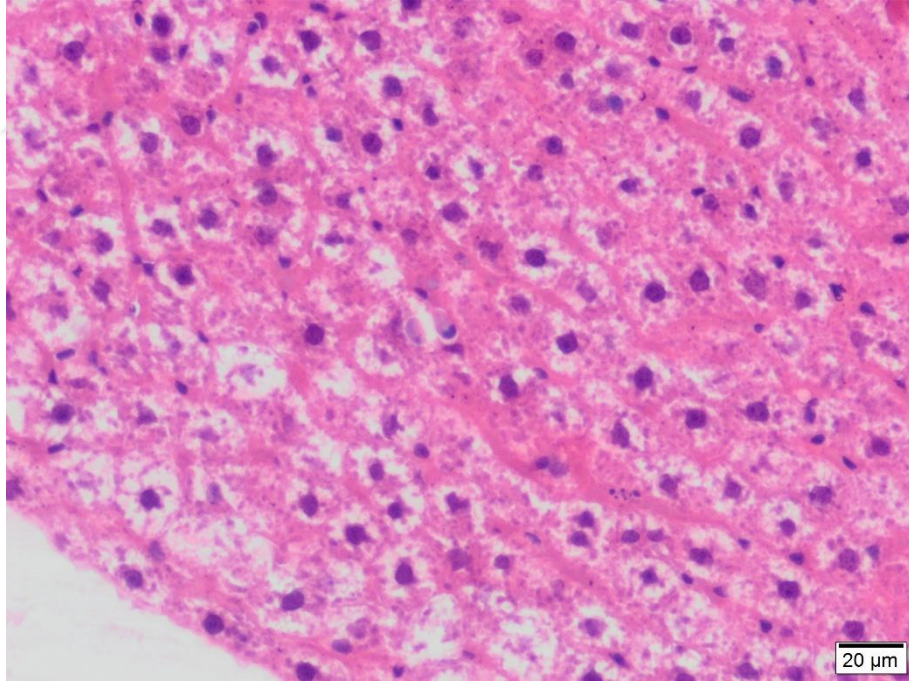


Resim 6.4.3.1.: Kontrol grubunun karaciğer dokusu. Genel doku görünümü ve hepatik lobül görünümü normaldir.

Akut gurubunda sıçanlarda sinüzoidler kontrol grubuna göre genişlemiş olarak gözlenmektedir. Hücrelerdeki metabolik aktivasyon farkından dolayı açık ve koyu renkli hücreler mevcuttur. Kupfer hücrleri kontrol grubundakilere benzer şekilde yıldızsı şekilli ve normal sayıdadır. Hücrelerin sitoplazmalarında lipid damlacıkları mevcuttur. Eritrosit zarları hasar görmüş, hücrelerin çoğu normal görünümünü kaybetmiştir. Hücre zarı kontrol sıçanlarınkine göre daha az hasar görmüş, hücrelerarası bağlantı bölgeleri gözlenebilmektedir. Sıçanlarda sinüzoidlerde genişleme gözlenmemiştir. Karaciğer hücrelerinde hücre zarı belirgin ve hücreler arası bağlantılar görülebilmektedir. Kupfer hücreleri yıldızsı görünümlü ve normal sayıdadır. Eritrosit zarları hasar görmemiş, disk şeklinde gözlenmiştir.



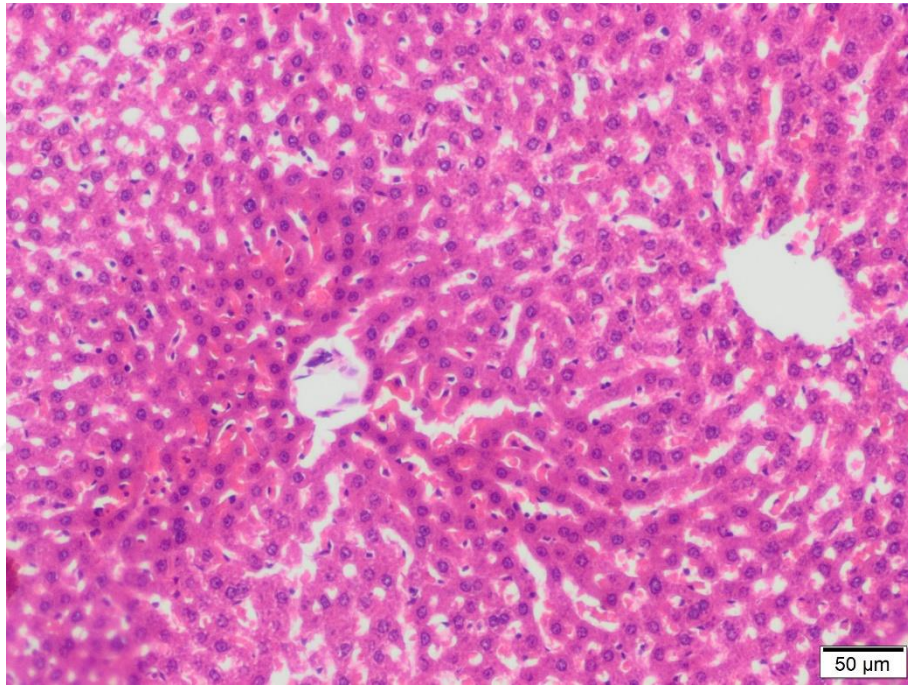
Resim 6.4.3.2.: Akut ilaç grubunun karaciğer dokusu genel görünümü



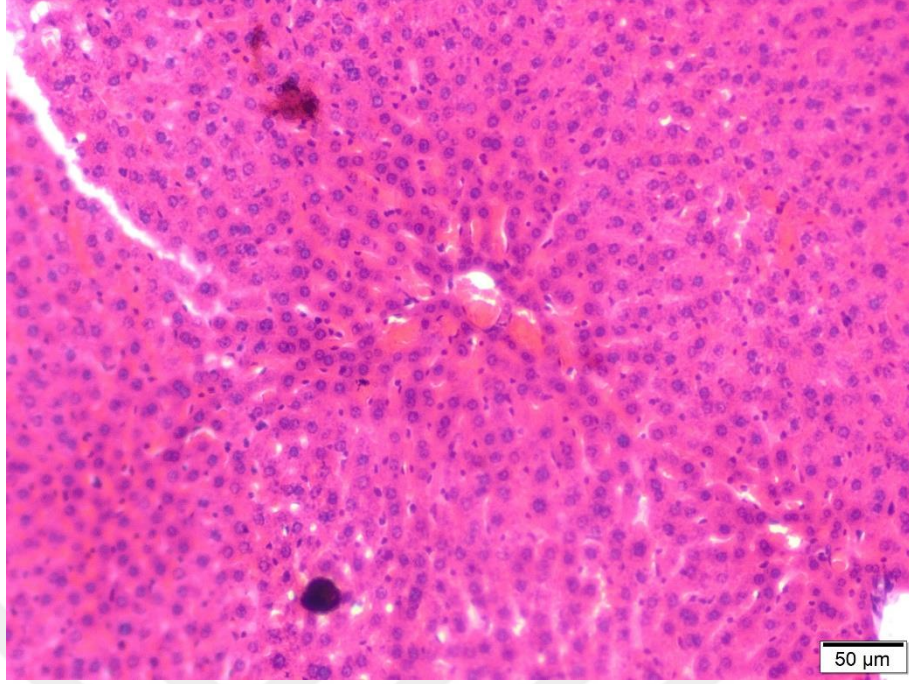
Resim 6.4.3.3.: Akut ilaç grubunun karaciğer dokusu. Akut grubu karaciğer dokularının perifer kısmında hücrelerde vakuolizasyon gözlemlenmiştir

Akut grubunda gözlenen en önemli değişiklik özellikle periferdeki hepatositlerde gözlemlenen vakuolizasyondur.

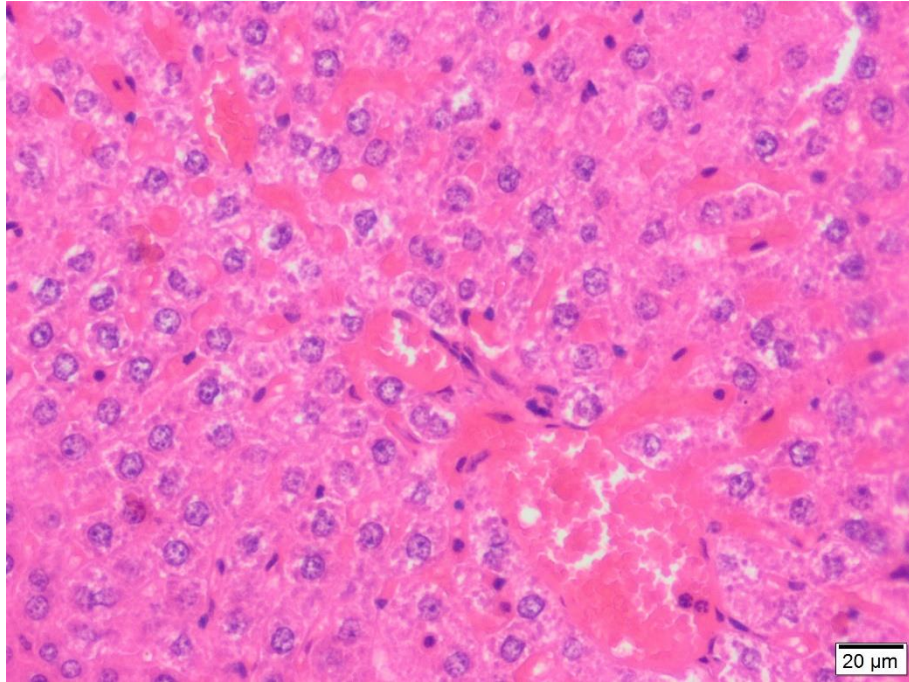
Akut gurubu sıçanlarda sinüzoidlerde genişleme meydana gelmiştir . Kupffer hücreleri, aktivasyonlarındaki artışa bağlı olarak koyu renk sitoplazma ve uzamış çekirdeklere sahiptir. Ayrıca bu hücrelerin sayıca arttığı tespit edilmiştir. Hücrelerin sitoplazmasında damlacıklar halinde lipid biriktiği gözlenmiş, Hücrelerarası bağlantı bölgeleri hücre zarı yapısındaki bozulma nedeniyle kaybolmuş, çekirdek zarının hasar görmesine bağlı olarak hücre çekirdeği şekil değişikliğine uğramıştır. Oval yapılı veya sınırları düzensiz görünümlü çekirdekler mevcuttur.



Resim 6.4.3.4.: Kronik ilaç grubunun grubunun karaciğer genel görünümü



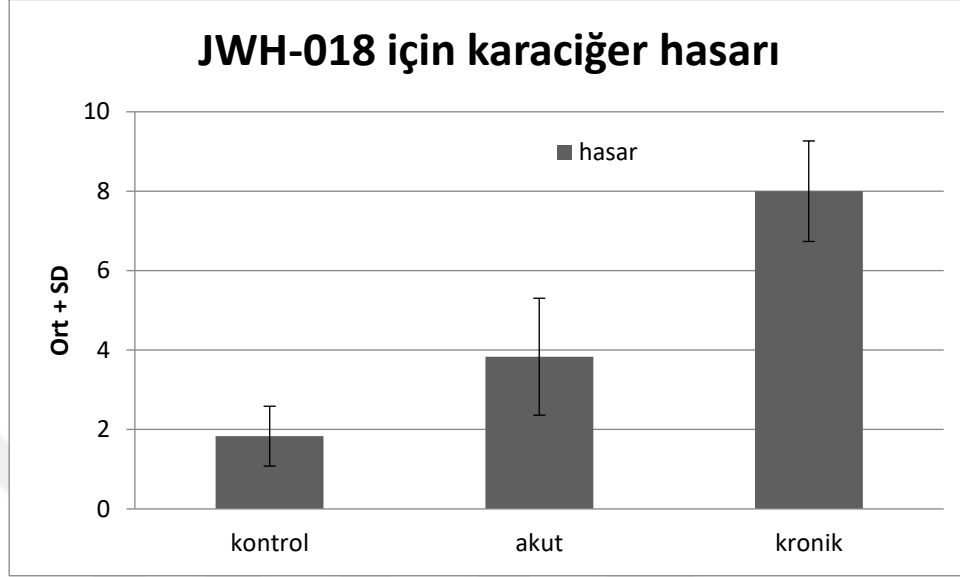
Resim 6.4.3.5.: Kronik ilaç grubunun karaciğer dokularında hepatositler arası hemoraji



Resim 6.4.3.6.: Kronik ilaç grubunun karaciğer dokularında hepatositler arası hemoraji

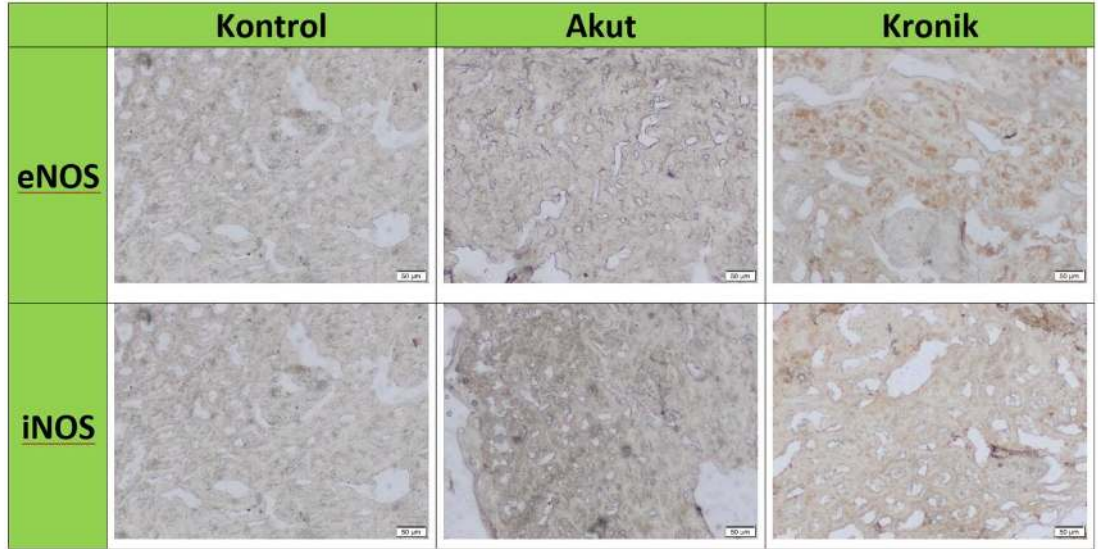
Kronik uygulama grubu karaciğer dokuları diğer grupların karaciğer örnekleri ile karşılaştırıldığında, kronik uygulamanın akut grubuna göre karaciğere daha fazla hasar

verdiği gözlemlenmiştir. Özellikle hepatik lobüller içerisinde hepatositler arası gözlenen hemorajiler göze çarpmaktadır.



Şekil 15: JWH-018'in deney gruplarında oluşturduğu karaciğer hasarı grafiği

6.4.4. Böbrek NOS Boyamaları



Şekil 16: Böbrek dokusu NOS immnohistokimya boyaması

Uygulamanın sonucunda, böbrekte meydana gelen oksidatif strese bağlı eNOS ve iNOS antikor boyamalarında artış gözlemlenmiştir. NOS boyamasının kronik gruplarda daha fazla olması dikkati çekmektedir.

Tablo 10: Böbrek eNOS ve iNOS immunohistokimya boyama sonuçları

	Kontrol- Böbrek	Akut- Böbrek	Kronik- Böbrek
	120,22	155,48	170
eNOS	$\pm 14,66^{a, b}$	$\pm 18,66^{a, c}$	$\pm 21,45^{b, c}$
	125	170	205
iNOS	$\pm 11,68^{d, e}$	$\pm 12,46^{d, f}$	$\pm 14,24^{e, f}$

Tablo anlamlılık değeri: *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001

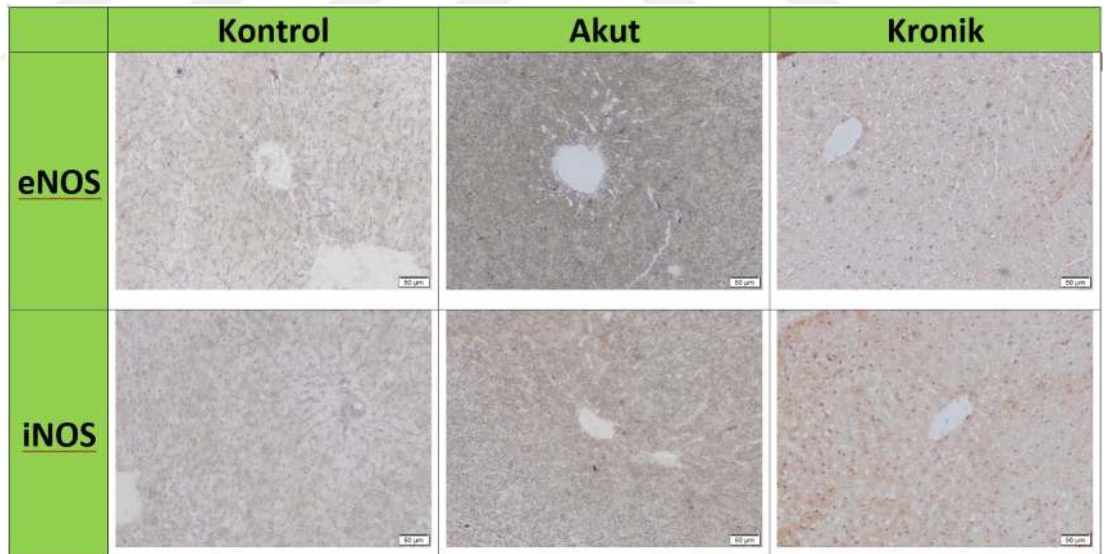
Sonuçlar ortalama±standart sapma olarak verilmiştir.

a: p<0.05

b,d,e,f: p<0.001

c: n.s

6.4.5. Karaciğer Nos Boyamaları



Şekil 17: Karaciğer dokusu NOS immnohistokimya boyaması

Karaciğerde meydana gelen oksidatif strese bağlı eNOS ve iNOS antikor boyamalarında artış gözlemlenmiştir. NOS boyamalarının kronik gruplarda daha fazla olduğu gözlenmektedir.

Tablo 11: Karaciğer eNOS ve iNOS immunohistokimya boyama sonuçları

	Kontrol- Karaciğer	Akut- Karaciğer	Kronik- Karaciğer
	100,66	150,55	155,77
eNOS	$\pm 15,18^{a,b}$	$\pm 22,24^{a,c}$	$\pm 23,26^{b,c}$
	125,25	160,65	195,95
iNOS	$\pm 18,88^{d,e}$	$\pm 22,66^{d,f}$	$\pm 26,46^{e,f}$

Tablo anlamlılık değeri: * $p<0,05$, ** $p<0,01$, *** $p<0,001$

Sonuçlar ortalama $\pm$ standart sapma olarak verilmiştir.

a: $p<0.01$

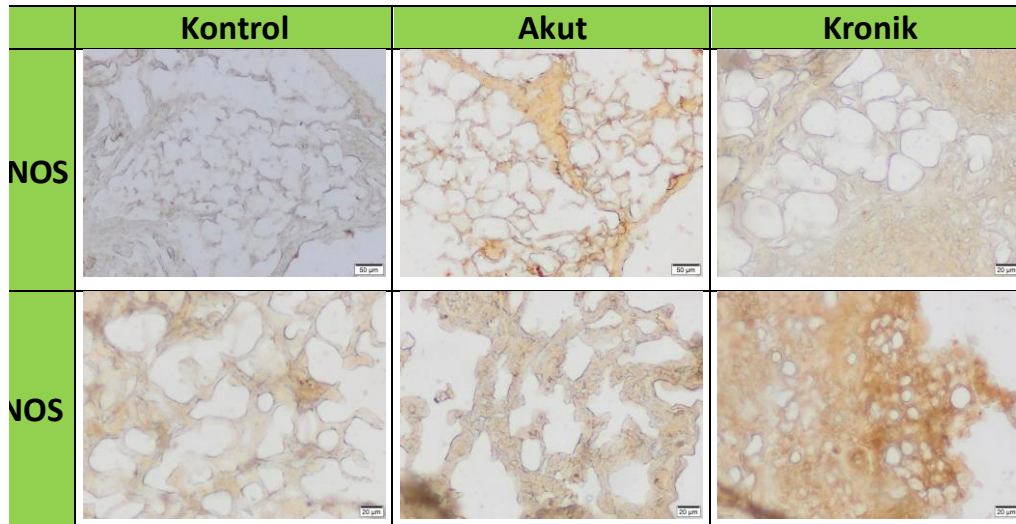
b,e: $p<0.001$

c: n.s

d,f : $p<0.05$

Boyamaların h-skor ile değerlendirilmesinde elde edilen $p<0.05$ değeri, istatistiksel olarak farkın anlamlı olduğunu göstermektedir.

6.4.6. Akciğer NOS Boyamaları



Şekil 18: Akciğer dokusu NOS immnohistokimya boyaması

Tablo 12: Akciğer eNOS ve iNOS immunohistokimya boyama sonuçları

	Kontrol- Akciğer	Akut- Akciğer	Kronik- Akciğer
eNOS	95,78 ± 18,34 ^{a,b}	138,88 ± 26,34 ^{a,c}	166,44 ± 32,44 ^{b,c}
iNOS	103,66 ± 18,88 ^{d,e}	148,96 ± 28,74 ^{d,f}	185,95 ± 29,77 ^{e,f}

Tablo anlamlılık değeri: *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001

Sonuçlar ortalama±standart sapma olarak verilmiştir.

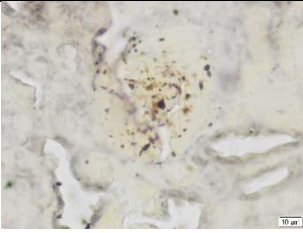
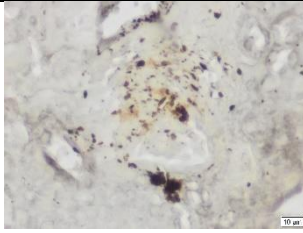
a,d : p<0.05

b,e: p<0.001

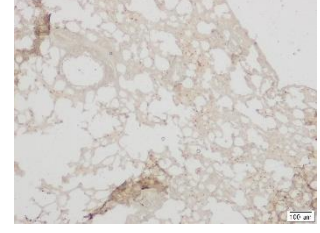
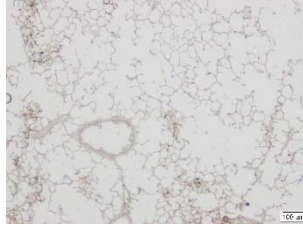
c,f: n.s

Boyamaların h-skor ile değerlendirilmesinde elde edilen p<0.05 değeri, istatistiksel olarak farkın anlamlı olduğunu göstermektedir.

6.4.7. TUNEL Boyamaları

	Akut	Kronik
Böbrek		
Karaciğer		

Akciğer



Şekil 19: TUNEL boyama sonuçları

Uygulama nedeniyle hücrelerde apoptoz meydana geldiği TUNEL boyamalarında gözlemlenmiştir. Sağlıklı hücelere oranla böbrekte akut uygulamada %7 ve kronik uygulamada %20 oranında apoptotik hücre olduğu gözlenmiştir.

Karaciğerde ise akut uygulamada %3 ve kronik uygulamada %10 oranında apoptotik hücre olduğu gözlenmiştir. Akciğer örneklerinde de benzer şekilde akut uygulamada % 6 ve kronik uygulamada %12 oranında apoptotik hücre olduğu gözlenmiştir.

7.TARTIŞMA

Doğal kannabis (Δ^9 -THC, tetrahidrokanabinol) hint keneviri bitkisinden (Cannabis Sativa) elde edilir ve CB1, CB2 olarak ifade edilen kannabinoid reseptörler üzerine etki eder. Kannabisin tedavi edici etkileri çok eskiden beri bilinmektedir. Günümüzde tıbbi amaçla kullanılan kannabinoid içeren bazı ilaçlar bulunmaktadır. Sentetik kannabinoidlerin kimyasal yapısı doğal kannabisten oldukça farklıdır. Kannabinoid reseptör afiniteleri ve aktiviteleri doğal kannabisten yüksektir. Sentetik kannabinoid içeren maddeler genel olarak yurtdışında “Spice”, “K2”, Türkiye’de ise “Bonzai” ya da “Jamaika” olarak adlandırılmaktadır. Sentetik kannabinoidleri içeren bitkisel karışımların bazı ülkelerde “head shop” ve “smart shop” denilen yerlerde yasal olarak satılması ve bunlara internetten kolayca erişilebilmesi kullanıcılar için çekici bir özelliktir. Ayrıca kannabisten daha güçlü bir etki, ekonomiklik, kolay ulaşılabilirlik ve standart madde testlerinden kurtulması, sentetik kannabinoidlerin artan kullanımına katkıda bulunmaktadır. Sentetik kannabinoid kullanımındaki artış göz önünde bulundurulduğunda, yakın zamanda en problemli uyuşturucu maddelerden biri olacağı öngörülmektedir. Bu çalışmada JWH-018 uygulamasının erişkin sıçanlarda davranış ve hemodinamiyi değiştirdiği ayrıca oldukça anlamlı histopatolojik etkiler yaptığı bulundu. Bu etkilerin NOS boyamalarında oksidatif stresin artmasından ve paralel olarak TUNEL işaretlemesinde apoptozun fazlalaşmasından kaynaklandığı gösterildi.

7.1.JWH-018’in Hemodinami Ve Davranış Üzerine Etkileri

7.1.1. JWH-018’in Lökomotor Etkileri

Δ^9 -THC ve bazı sentetik kanabinoid türevleriyle yapılan bir çalışmada doz bağımlı olarak lökomotor aktivitede azalma tespit edilmiş, sentetik türevler 100 kat potent bulunmuştur (Gatch 2016; Gatch 2015; Kevin 2017). JWH-018 dahil olmak üzere farklı JWH türevleriyle yapılan bazı çalışmalarda doz bağımlı olarak lökomotor aktivitede azalma gösterilmiştir (Gatch 2014; Marshall 2014). Bir başka çalışmada

akut ve 7 gün boyunca (subkronik) JWH-018 enjekte edilen farelerde lökomotor aktivitede anlamlı azalma tespit edilmiştir (Macri 2013). JWH türevi üç kimyasalla yapılan bir başka çalışmada ise bir agonist akut uygulamada lökomotor aktiviteyi düşürürken tekrarlayan enjeksiyonlardan sonra aynı etkiyi yaratmamıştır. Diğer iki agonist de lökomotor aktivitede anlamlı değişiklik yaratmamıştır (Tampus 2015). Δ^9 -THC ve bir kanabinoid agonisti kronik olarak enjekte edilen sıçanların açık alan testinde, inhibitör etkiye tolerans geliştirdiği görülmüştür (Oveido 1993). JWH-018'in tekrarlayan enjeksiyonun da ise lökomotor etkisine tolerans gelişmediğini (Tai 2015) ve genel lökomosyona etkisinin olmadığını gösteren (Macri 2013) farklı çalışmalar mevcuttur. Drews ve arkadaşları tarafından yapılan bir başka çalışmada ise lökomotor aktivitenin arttığı gözlenmiştir (Drews 2005). Kanabinoid agonistlerinin hipomotilite etkisinin, serebellum ve bazal gangliyonlarda yoğun biçimde bulunan CB1 reseptörleri üzerinden ortaya çıktığı düşünülmektedir (Del Arco ve ark. 1998). Ancak farklı dozlardaki farklı sentetik türevler, motilite üzerine farklı etkiler gösterebilmektedir. Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu şekilde akut JWH-018 enjeksiyonu, anlamlı olmamakla birlikte lökomotor aktiviteyi düşürmüştür. Kronik enjeksiyonda ise hipermotilite gözlenmiştir ($p>0,05$). Her iki sonuçta da standart sapma çok yüksek bulunmuştur. Denek sayısı artırılarak yapılacak çalışmalar daha sağlıklı sonuç verecektir.

7.1.2. JWH-018'in Hemodinami yani Kan Basıncı ve Kalp Hızı Etkileri

Anestezi etkisindeki hayvanlarla yapılan pek çok çalışmada kanabinoidlerin kan basıncını ve kalp hızını azalttığı görülmüştür (Lake ve ark. 1997a, 1997b). Bilinçli hayvanlarda ise tansiyon ve kalp hızı üzerine farklı etkileri olduğu gösterilmiştir (Vidrio ve ark. 1996; Lake ve ark. 1997b; Gardiner 2002b; O'Sullivan 2007; Banister 2015; Schindler 2017).

Sentetik bir kanabinoidin hipertansif hayvanlarda tansiyonu düşürürken, normotensif hayvanlarda tansiyonu arttırdığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (Ho 2009).

Çalışmamızda anestezik madde kullanmadan, non-invaziv metodla yaptığımız kayıtlarda, akut enjeksiyonun; istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, kan basıncı ve

nabızı arttırdığını, kronik enjeksiyonun ise; kan basıncında değişiklik yaratmadan nabız hızını arttırdığını gözlemledik.

7.1.3. JWH-018'in Vücut Sıcaklığı Etkileri

Kannabinoidlerin akut uygulamasının hipotermiye yol açtığını gösteren çalışmalar mevcuttur (Leker 2003; Wiebelhaus 2012; Macri 2013; Banister 2015; Marshall 2014; Tai 2015; Schindler 2017). Tekrarlayan kimyasal uygulamasıysa hipotermik etkiye tolerans gelişmesine neden olmuştur (Tai 2015).

Çalışmamızda akut kimyasal enjeksiyonu, vücut sıcaklığında anlamlı olmayan bir düşüşe yol açmıştır. Kronik enjeksiyon ise vücut sıcaklığında düşüşe neden olmamıştır.

7.1.4. JWH-018'in Anksiyolitik etkileri (plus maze)

Kannabinoid reseptör agonistlerinin anksiyolitik (Faraji 2017), anksiyojenik (Arevalo 2001; Kevin 2017; Hill ve Gorzalka 2006), yüksek dozda anksiyojenik, düşük dozda anksiyolitik (Rey 2012), tekrarlayan (Page 2007; Franklin 2013) ve subkronik uygulamalarda (Hill ve Gorzalka 2006) anksiyojenik, kronik uygulamada anksiyolitik (Wegener 2009) etkileri gösterilmiştir.

Çalışmamızda, standart sapmalar çok yüksek olması nedeniyle gruplar arasında anlamlı bir fark saptanamamıştır.

7.1.5. JWH-018'in Kilo Artışı Etkileri

Kronik kannabinoid reseptör agonisti uygulamasının erişkin sıçanlarda kilo alımını azalttığını, adolesan sıçanlarda arttırdığını gösteren çalışmalar vardır (Dalton ve ark. 2009). Adolesan sıçanlarda kilo alımını azalttığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (Kevin 2017). Kannabinoid benzeri bileşiklerin iştahı arttırdığı görülmüştür

(Williams 2002). Çalışmamız da, literatürü destekler şekilde, kronik enjeksiyonun, kilo alımını arttırdığını göstermiştir.

Sentetik kannabinoidlerin yaygın kötüye kullanımı nedeniyle, fizyolojik etkilerinin daha iyi tanımlanması ve uygun yasal planlama ile düzenlemelerin yapılabilmesi için daha kapsamlı ve daha ileri düzeyde incelemelere gerek duyulmaktadır.

7.2. JWH-018'in Yaptığı Histopatolojik Değişiklikler

7.2.1. Akciğer Dokusu Bulguları

Çalışmanın histolojik incelemesinde akut gurubunda daha az olmak ile birlikte kronik grupta da izlenen oldukça toksik etki saptandı. Her üç doku içinde histolojik hasarın skorlama ile değerlendirilmesinde taklit grubuna göre diğer tüm gruplarda belirgin ve anlamlı toksik etki bulundu. Kontrol grubu akciğerlerinde alveolar yapısının normal olmasına karşılık Akut grubunda yapısal bozukluklar ve alveol içerisinde eozinofilik birikimler görüldü. Kronik uygulamalı gruplarda bu bozulmanın daha da belirgin olduğu izlendi. Oksidatif strese bağlı eNOS ve iNOS antikor boyamalarında artış gözlemlendi. NOS boyaması kronik gruplarda daha fazla saptandı. Oluşan değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Önceki çalışmalarda benzer bir deney olmadığından karşılaştırılma yapılamamasına karşılık akciğer hasarı oluşturan durumlar ile benzer bulgular saptandı. Marihuana dumanının solunum yolu hücrelerinde oksidatif strese, trakeoroşial mukozada inflamasyon, ödem ve hücre hasarına, sellüler atipi ve displaziye, alveoler makrofaj fonksiyonlarında değişmeye yol açtığını gösteren çalışmalar mevcuttur.

Toksik etkinin nekroz öncesi aşaması olan apoptoz önemli bir mekanizma olup hücrelerin antiapoptotik maddeler ile kurtarılabileceği ve hasarın azaltılmasının sağlanabileceği durumdur. Akciğer dokusunda nekrozun dışındaki alanlarda apoptoz varlığının TUNEL ve apoptotik indeks ile bulunması klinik durumlarda görülen solunum sıkıntılarında bir tedavi olanağı sunabilecektir. Önceki çalışmalarda deneysel

toksik etkide apoptoz varlığı gösterilmiş (REF) ve iskemik reperfüzyon denemelerinde apoptoza tolerans geliştiği izlenmiştir (REF).

7.2.2. Böbrek Dokusu Bulguları

Kontrol grubu böbrek dokuları incelendiğinde glomerüllerin ve böbrek tübüllerinin normal düzende ve yapıda olduğu gözlemlendi. Akut grubunda histopatolojik bulgulara rastlandı. Bu grupta görülen dejenerasyonların kronik grubuna göre daha hafif seyrettiği görüldü. Oksidatif strese bağlı eNOS ve iNOS antikor boyamalarında artış gözlemlendi. NOS boyaması kronik gruplarda daha fazla saptandı. Böbrek hasarında apoptoz meydana geldiği sağlıklı hücelere oranla akut uygulamada %7 ve kronik uygulamada %20 oranında apoptotik hücre olduğu TUNEL ve apoptotik indeks ile saptandı. Sentetik kanabinoid kullanımı sonrası bulantı, kusma ve karın ağrısı görülen bazı vakalara yapılan renal biyopside akut tübüler nekroz, fırçamsı yüzeyin kaybı ile düzleşmiş epitel ve vakuolizasyon tespit edilmiştir (Kazary ve Aiyer 2013, Tracy ve ark. 2012). Renal podositlerde, endotel hücrelerinde, mezengial hücrelerde ve proksimal tübüllerde CB1 ve CB2 reseptörlerinin varlığı düşük düzeyde olsa da gösterilmiştir. Deneysel diyabetik nefropati ve sisplatin nefrotoksitesisi modellerinde CB1 reseptör aktivasyonunun da rol oynayabileceği gösterilmiştir. Bazı sentetik kanabinoidlerin böbreklerde endokanabinoid sistemin dengesini bozarak akut böbrek hasarına yol açması da muhtemeldir (Pendergraft 2014). Literatüre göre toksik ajanların yanı sıra diyabet ve enfeksiyon gibi birçok hastalıkta artan oksidatif stres, önemli bir doku hasarı mekanizmasıdır. Vitamin C'nin, metotreksatın hepatorenal toksisitesine karşı muhtemel koruyucu etkisinin incelendiği bir çalışmada MTX uygulanan sıçan grubunda karaciğer ve böbrek dokularında lipid peroksidasyonunun arttığı, süperoksit dismutaz, katalaz ve glutatyon peroksidaz seviyelerinin düştüğü görülmüştür (Savran ve ark. 2017). Antioksidan ve antiinflamatuvar özellikleri bilinen timokinonun sodyum nitritin neden olduğu renal toksisiteye karşı potansiyel koruyucu etkisinin araştırıldığı bir başka çalışmada renal kesitler hematoksilin eozin ve PAS ile boyanmış, oksidatif stres göstergelerinden MDA,GSH; inflamasyon göstergelerinden

CRP, T NF- α , IL-6, IL-1 β ; anti-inflamatuar sitokinlerden IL-4 ve IL-10, apoptozis göstergelerinden kaspaz-3/8/9 düzeyleri incelenmiştir. Sodyum nitrit uygulanan sıçanlarda renal disfonksiyon, artmış oksidatif stres, inflamasyon ve apoptozis tespit edilmiştir (Elsheibiny ve ark. 2017). Çalışmamızda da MTX ve sodyum nitrit toksisitesine benzer şekilde böbrek dokularında oksidatif hasar tespit edilmiştir.

7.2.3. Karaciğer Dokusu Bulguları

Kontrol grubu karaciğer dokusunda genel doku görünümü ve hepatik lobül görünümü normaldir. Akut grubunda gözlenen histopatolojik bulgulardan en önemli değişiklik özellikle periferdeki hepatositlerde gözlemlenen vakuolizasyondur. Kronik uygulama grubu karaciğer dokuları diğer grupların karaciğer örnekleri ile karşılaştırıldığında, kronik uygulamanın akut grubuna göre karaciğere daha fazla hasar verdiği gözlemlendi. Karaciğerde meydana gelen oksidatif strese bağlı eNOS ve iNOS antikor boyamalarında artış gözlemlendi. NOS boyamalarının kronik gruplarda daha fazla olduğu bulundu. Karaciğer hasarında TUNEL ve apoptotik indeks ile akut uygulamada %3 ve kronik uygulamada %10 oranında apoptotik hücre saptandı.

CB1 reseptörlerinin endokannabinoidlerle aktivasyonu non-alkolik steatozis ve kronik karaciğer hasarında gelişen fibrozis ile ilişkili; CB2 reseptörlerininse antifibrinojenik ve karaciğer inflamasyonunun sınırlayıcı olduğu gösterilmiştir. Kronik marihuana kullananlarda hepatik morfolojik ve enzimatik değişimler gözlenmiş, kanabinoidlerin hepatotoksik olabileceği düşünülmüştür. Kronik hepatit C hastalarında günlük kanabinoid kullanımının orta-ciddi seviyelerde karaciğer fibrozisiyle ilişkisi ve steatozis şiddeti için bağımsız bir prediktör olduğu gösterilmiştir. Önceki çalışmalarda karaciğer hasarına yol açan toksik ajanların, diyabet, siroz ve bazı enfeksiyonların serbest radikal oluşumunu arttırdığı NOS boyamalarının yanı sıra oksidan-antioksidan enzim seviyelerindeki değişimin gösterilmesiyle ortaya konmuştur (Welt ve ark. 2004). Talyum toksisitesinin neden olduğu oksidatif strese karşı metallothioneinlerin etkilerinin sıçan karaciğerinde incelendiği bir çalışmada glutatyon seviyeleri belirlenmiş, lipid peroksidasyonunun göstergesi olarak malondialdehit; reaktif oksijen türevlerinden hidrojen peroksit

seviyeleri ölçülmüştür. Antioksidan enzimlerden süperoksit dismutaz ve glutatyon peroksidaz aktiviteleri belirlenerek karaciğer toksitesi gösterilmiştir (Atlı ve ark. 2016).



8.SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Bu çalışmada JWH-018 uygulamasının erişkin sıçanlarda davranış ve hemodinamiyi değiştirdiği ayrıca oldukça anlamlı histopatolojik etkiler yaptığı bulundu. Bu etkilerin NOS boyamalarında oksidatif stresin artmasından ve paralel olarak TUNEL işaretlemesinde apoptozun fazlalaşmasından kaynaklandığı gösterildi.

Çalışmamızda akut enjeksiyonun kan basıncı ve nabız hızını arttırdığını, kronik enjeksiyonun ise kan basıncında değişiklik yaratmadan nabız hızını arttırdığını gözlemledik.

Yine çalışmamızda literatürle uyumlu şekilde akut JWH-018 enjeksiyonu, anlamlı olmamakla birlikte lökomotor aktiviteyi düşürmüştür. Kronik enjeksiyonda ise hipermotilite gözlenmiştir.

Yükseltilmiş artı labirent testinde; JWH-018 istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde etkilemese de, açık ve kapalı kolda kalma sürelerini arttırırken merkezde kalma süresini azaltmıştır. Her iki davranış testi sonuçlarında standart sapma çok yüksek bulundu. Bu nedenle deney hayvanı sayısı arttırılarak yapılacak çalışmalar daha sağlıklı sonuç verecektir.

Çalışmanın histolojik incelemesinde akut gurubunda daha az olmak ile birlikte kronik grupta da izlenen oldukça toksik etki saptandı. Her üç doku içinde histolojik hasarın skora ile değerlendirilmesinde kontrol grubuna göre diğer tüm gruplarda belirgin ve anlamlı toksik etki bulundu.

Toksik değişikliklere bağlı histopatolojik bulguların artan oksidatif stres ve apoptoz ile ilişkili olduğu saptandı.

Çalışmanın dozu ve süresinin arttırılarak ayrıca yoksunluğunun oluşturulup incelenmesi daha anlamlı açıklamalar getirecektir.

Oluşa organ hasarlarının erken tanısını sağlayıp önleyici ve tedavi edici yönlendirme açısından alınacak kan ve idrar örneklerinde oksidasyon parametrelerinin incelenmesi anlamlı olacaktır.

Oluşan histopatolojik değişiklikler göz önüne alındığında antioksidan ve antiapoptotik tedavi uygulamaları sonrası oluşacak iyileşmenin gösterilmesi anlamlı olacaktır.

JWH-018 uygulaması ile saptanan davranış, hemodinami ve histopatolojik değişikliklerin ileri teknikler ile moleküler yönden değerlendirilmesi olası yeni mekanizmaların anlaşılmasını sağlayacaktır. Bu şekilde yaşam kalitesini oldukça düşürebilen ve sosyal yaşamı etkileyebilen madde bağımlılığının önlenmesinde yararlı katkılar sağlayacaktır.



9. KAYNAKLAR

Özkanlı F. Synthetic Cannabinoids. FABAD J. Pharm. Sci. , 2017; 42, 67-80

Çolak Kalaycı Ç. Sentetik Kannabinoid Kullanım Bozukluğu Olan Olguların Diffüzyon Tensör Görüntüleme Yöntemi İle Beyaz Cevher Bütünlüğü Açısından Sağlıklı Kontrollerle Karşılaştırılması. İ.K.Ç.Ü. Psikiyatri Kliniği, Uzmanlık Tezi, 2015, İzmir (Danışman: Uzm. Dr. Nabi ZORLU)

Huffman, JW., Dai, D., Martin, BR., Compton, DR. (1994), Design, Synthesis and Pharmacology of Cannabimimetic Indoles, Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 4, 563-566.

Auwarter, V., Dresen, S., Weinmann, W., Mueller, M., Puetz, M., Ferreiros, N. (2009). ‘Spice’ and Other Herbal Blends: Harmless Incense or Cannabinoid Designer Drugs. Journal of Mass Spectrometry, 44, 832-837.

Zimmermann, U.S., Winkelmann, P.R., Pilhatsch, M., Nees, J.A., Spanagel, R., Schulz, K. (2009). Withdrawal phenomena and dependence syndrome after the consumption of “spice gold”, Dtsch Arztebl Int, 106, 464-467.

Pakış I, Polat O. Sentetik Kannabinoidler. ACU Sağlık Bil Derg 2016;(1):6-13

Çalışkan N. Denetimli Serbestlik Tedbiri İle Tedavi Kararı Verilen Kannabis Kullanıcılarında Dürtüsellik Ve Benlik Saygısı Düzeylerinin Takip Sonuçları İle İlişkisi. A.N.H. Psikiyatri Kliniği, Uzmanlık Tezi, 2015, Ankara (Danışman: Uzm. Dr. Vahap Ozan KOTAN).

Açar M. Alkol Ve Kannabis Bağımlıları İle Sağlıklı Kontrollerin Dürtüsellik İle Mizaç Ve Karakter Özellikleri Açısından Karşılaştırılması. İ.K.Ç. Psikiyatri Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, 2016, İzmir (Danışman: Doç. Dr. Almıla EROL).

Ermış A. Erkek Şizofren Hastalarında Katekol-O-Metiltransferaz (Comt) Val158met Gen Polimorfizmi İle Premorbid Kannabis Kullanımı Arasındaki İlişki. B.R.S.H.H. Psikiyatri Kliniği, Uzmanlık Tezi, 2011, İstanbul (Danışman: Doç.Dr. Murat ERKIRAN)

Kayaalp, S.O., Uzbay, İ.T., Santral sinir sistemini etkileyen ilaçlar ve anesteziyolojide kullanılan diğer bazı ilaçlar. Akılcıl Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, 13. Baskı, Pelikan Yayıncılık, Ankara; 2012

Tetko IV. ve Bruneau P. Application of ALOGPS to predict 1 octanol/water distribution coefficients, logP, and logD, of AstraZeneca in-house veribase. Journal of Pharmaceutical Sciences 2004 ; 93(12): 3103 3110.

Artuç S, Doğan KH, Demirci Ş. Uyuşturucu maddelerde yeni trend: sentetik kannabinoidler. Adli Tıp Bülteni, 2014;19(3):198-203.

Bolle S.S. Salvinorin-A İsimli Maddenin Hayvan Davranış Modellerinde Etkisinin Araştırılması. İ.Ü. Adli Tıp Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 2005, İstanbul (Danışman: Doç.Dr. Ümit Sayın)

Öztürk Y.Y. Jwh-018 Ve Metabolitlerinin Lc-Ms/Ms İle Kan Ve İdrarda Tayinleri. İ.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 2014, İstanbul (Danışman: Prof.Dr. Buket Alpertunga)

Öztürk S. Jwh-073 Ve Metabolitlerinin Lc-Ms/Ms İle Kan Ve İdrarda Tayinleri. İ.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 2015, İstanbul (Danışman: Prof.Dr. Buket Alpertunga)

Uzbay, İ. T. (2007), Nöropsikofarmakoloji: Rasyonel İlaç Kullanımı. Yorum Yayıncılık & İstanbul Tıp Kitabevi, İstanbul

Türkçapar H. Anksiyete Bozukluğu ve Depresyonun Tanısal ilişkileri. Klinik Psikiyatri 2004;Ek 4:12-16

Öztürk E. Sıçanlarda Tekrarlayan Açlığın Ve Kısıtlı Beslenmenin Anksiyete Ve Depresyon Benzeri Davranışlara Etkisi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 2009, İstanbul (Danışman: Prof. Dr. Asiye Nurten)

Acer H. Karnozinin Farklı Dozlarının Anksiyete Üzerine Etkilerinin Sempatik Deri Cevabı Ve T Labirentle Araştırılması. E.R.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 2014, Kayseri (Danışman: Prof.Dr. Nazan DOLU)

Dilbaz E. Kronik Ve Akut Olarak Sigara Dumanına Maruz Bırakılan Farelerde Lokomotor Aktivite Ve Anksiyete Düzeylerinin İncelenmesi. K.O.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 2014, Kocaeli (Danışman: Yrd. Doç. Dr. Deniz Demirci, Doç. Dr. Füzuan Yıldız Akar)

Uzbay T. Anksiyete ve Depresyonun Nörobiyolojisi. Klinik Psikiyatri 2004;Ek 4:3-11

Aykaç A, Süer K, Taşkiran C. Anksiyete Araştırmalarında Kullanılan Sıçan Davranış Modelleri. Marmara Medical Journal 2015; 28: 1-7 Doi: 10.5472/Mmj.2015.03661.

Montgomery K.C. The relation between fear induced by novel stimulation and exploratory behaviour. J Comp Physiol Psychol. 1958; 48:254-260.

Gökdemir Ö. Yaşlı Sıçanlarda Egzersizin Anksiyete- Ve Depresyon- Benzeri Davranışa Etkisi. İ.D.E.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Lisans Tezi, 2016, İzmir (Danışman: Prof. Dr. Nazan Uysal Harzadın)

Akıllıoğlu K. Balb/C Farede Sinir Sisteminin Farklı Kritik “Gelişim Pencerelerinde” Nmda Reseptör Blokajının Yetişkin Dönemde, Çevresel Faktörlere Bağlı Beynin Bilişsel Ve Duygusal İşlevleri Üzerine Etkisi. Ç.U. TIP FAKÜLTESİ, Uzmanlık Tezi, 2010, Adana (Danışman: Prof. Dr. Emine BABAR Melik)

Prut I, Belzung C. The open field as an a paradigm to measure the effects of drugs on anxiety-like behaviors: a review. Eur J of Pharmacol 2003;463:3-33. doi:10.1016/S0014-2999(03)01272-X

Belzung C. Measuring exploratory behavior. In: Crusio WE, Gerlai RT, editors. Handbook of Molecular Genetic Techniques for Brain and Behavior Research: Techniques in the Behavioral and Neural Sciences. Amsterdam: Elsevier, 1999:739-49.

O'Neill MF, Moore NA. Animal models of depression: arethere any? Hum Psychopharmacol Clin Exp 2003;18:239-54

Preston R.R, Wilson T.E. Lippincott's Illustrated Reviews Çeviren:Ü. İşoğlu-Alkaç, M.N. Ermutlu, B. Yılmaz, Nobel Tıp Kitabevi Tic. Ltd. Şti., İstanbul; 2014, s: 189-251

Guyton A.C. tekstbook of medical physlogy Çeviren: N. Gökhan, H. Çavuşoğlu, Nobel Tıp Kitabevi Tic. Ltd. Şti., İstanbul; 1989, s: 107-149

Göğebakan A. Nitrik Oksit SENTAZ İnhibisyonu OLUŞTURULAN SIÇANLARDA KAN BASINCI, Tirozin Hidroksilaz Aktivitesi İle Birlikte BAZI Biyokimyasal VE Hematolojik PARAMETRELER Üzerine Propolisin Etkiler. N.Ö.H.Ü. FEN Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 2010, Niğde (Danışman: Doç. Dr. Zeliha S. TALAS, Doç. Dr. Engin ŞAHNA)

Köylü H. Tıbbi Fizyoloji Klinik Anlatımlı. İstanbul Tıp Kitabevleri Ltd. Şti., İstanbul; 2014.

Barret K.E, Barman S.M, Boitano S, Brooks H.L. Ganong'un Tıbbi Fizyolojisi Çeviren: H. Gökbel, N. Okudan, H.H. Gergerlioğlu, M. Berviranlı, Nobel Tıp Kitabevi Tic. Ltd. Şti., İstanbul; 2015, s: 528-588

Sharma, A.C., Kulkarni, S.K. Evaluation of learning and memory mechanisms employing elevated plus maze in rats and mice. *Prog. Neuro-Psychopharmacol. And Biol.-Psychiat.* 1992;16: 117-125.

Mikuz, G. 1985. 'Testicular torsion: simple grading for histological evaluation of tissue damage', *Appl Pathol*, 3: 134-9.

Nguyen, C. Q., D. H. Hall, Y. Yang, and D. H. Fitch. 1999. 'Morphogenesis of the *Caenorhabditis elegans* male tail tip', *Dev Biol*, 207: 86-106.

Sakr, S. A., M. F. Bayomy, and A. M. El-Morsy. 2015. 'Rosemary extract ameliorates cadmium-induced histological changes and oxidative damage in the liver of albino rat', *The Journal of Basic & Applied Zoology*, 71: 1-9.

Gatch, Michael B., and Michael J. Forster. " Δ^9 -Tetrahydrocannabinol-like effects of novel synthetic cannabinoids in mice and rats." *Psychopharmacology* 233.10 (2016): 1901-1910.

Gatch, Michael B., and Michael J. Forster. " Δ^9 -Tetrahydrocannabinol-like effects of novel synthetic cannabinoids found on the gray market." *Behavioural pharmacology* 26.5 (2015): 460.

Gatch, Michael B., and Michael J. Forster. " Δ^9 -Tetrahydrocannabinol-like discriminative stimulus effects of compounds commonly found in K2/Spice." *Behavioural pharmacology* 25.8 (2014): 750.

Lake, K. D., et al. "Cannabinoid-induced hypotension and bradycardia in rats is mediated by CB1-like cannabinoid receptors." *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 281.3 (1997): 1030-1037.

Lake, K.D., Compton, D.R., Varga, K., Martin, B.R. & Kunos, G. (1997a). Cannabinoid-Induced Hypotension And Bradycardia In Rats Is Mediated By Cb₁-Like Cannabinoid Receptors. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 281, 1030–1037.

Lake, K.D., Martin, B.R., Kunos, G. & Varga, K. (1997b). Cardiovascular effects of anandamide in anesthetized and conscious normotensive and hypertensive rats. *Hypertension*, 29, 1204–1210.

Vidrio, H., Sanchez-Salvatori, M.A. & Medina, M. (1996). Cardiovascular effects of (-)-11-OH- Δ^8 -tetrahydrocannabinol-dimethylheptyl in rats. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 28, 332–336.

Wiebelhaus, Jason M., et al. "Inhalation exposure to smoke from synthetic "marijuana" produces potent cannabimimetic effects in mice." *Drug and alcohol dependence* 126.3 (2012): 316-323.

Macrì, Simone, et al. "Behavioral responses to acute and sub-chronic administration of the synthetic cannabinoid JWH-018 in adult mice prenatally exposed to corticosterone." *Neurotoxicity research* 24.1 (2013): 15-28.

Banister, Samuel D., et al. "Effects of bioisosteric fluorine in synthetic cannabinoid designer drugs JWH-018, AM-2201, UR-144, XLR-11, PB-22, 5F-PB-22, APICA, and STS-135." *ACS chemical neuroscience* 6.8 (2015): 1445-1458.

Faraji, Nafiseh, Alireza Komaki, and Iraj Salehi. "Interaction Between the Cannabinoid and Vanilloid Systems on Anxiety in Male Rats." *Basic and clinical neuroscience* 8.2 (2017): 129.

Bialuk, Izabela, and Maria M. Winnicka. "AM251, cannabinoids receptors ligand, improves recognition memory in rats." *Pharmacological Reports* 63.3 (2011): 670-679.

Arevalo C, de Miguel R, Hernandez-Tristan R: Cannabinoid effects on anxiety-related behaviours and hypothalamic neurotransmitters. *Pharmacol Biochem Behav*, 2001, 70, 123–131.

Rey, Alejandro Aparisi, et al. "Biphasic effects of cannabinoids in anxiety responses: CB1 and GABAB receptors in the balance of GABAergic and glutamatergic neurotransmission." *Neuropsychopharmacology* 37.12 (2012): 2624.

Wegener, Nico, and Michael Koch. "Behavioural disturbances and altered Fos protein expression in adult rats after chronic pubertal cannabinoid treatment." *Brain research* 1253 (2009): 81-91.

Page, M. E., et al. "Repeated cannabinoid administration increases indices of noradrenergic activity in rats." *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 86.1 (2007): 162-168.

Tampus, Reinholdgher, et al. "Assessment of the abuse liability of synthetic cannabinoid agonists JWH-030, JWH-175, and JWH-176." *Biomolecules & therapeutics* 23.6 (2015): 590.

Oviedo, Angelica, John Glowa, and Miles Herkenham. "Chronic cannabinoid administration alters cannabinoid receptor binding in rat brain: a quantitative autoradiographic study." *Brain research* 616.1 (1993): 293-302.

Drews, Eva, Miriam Schneider, and Michael Koch. "Effects of the cannabinoid receptor agonist WIN 55,212-2 on operant behavior and locomotor activity in rats." *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 80.1 (2005): 145-150.

Marshall, R., et al. "In vivo effects of synthetic cannabinoids JWH-018 and JWH-073 and phytocannabinoid Δ 9-THC in mice: inhalation versus intraperitoneal injection." *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 124 (2014): 40-47.

Tai, S., et al. "Repeated administration of phytocannabinoid Δ 9-THC or synthetic cannabinoids JWH-018 and JWH-073 induces tolerance to hypothermia but not locomotor suppression in mice, and reduces CB1 receptor expression and function in a brain region-specific manner." *Pharmacological research* 102 (2015): 22-32.

Macrì, Simone, et al. "The Directive 2010/63/EU on animal experimentation may skew the conclusions of pharmacological and behavioural studies." *Scientific reports* 3 (2013): 2380.

Gardiner, S. M., et al. "Influence of the CB1 receptor antagonist, AM 251, on the regional haemodynamic effects of WIN-55212-2 or HU 210 in conscious rats." *British journal of pharmacology* 136.4 (2002): 581-587.

O'Sullivan, Saoirse E., Michael D. Randall, and Sheila M. Gardiner. "The in vitro and in vivo cardiovascular effects of Δ 9-tetrahydrocannabinol in rats made hypertensive by chronic inhibition of nitric-oxide synthase." *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 321.2 (2007): 663-672.

Ho, W., S. Vanessa, and Sheila M. Gardiner. "Acute hypertension reveals depressor and vasodilator effects of cannabinoids in conscious rats." *British journal of pharmacology* 156.1 (2009): 94-104.

Leker, Ronen R., et al. "Drug-induced hypothermia reduces ischemic damage." *Stroke* 34.8 (2003): 2000-2006.

V. Dalton, H. Wang, K. Zavitsanou "HU210-induced downregulation in cannabinoid CB1 receptor binding strongly correlates with body weight loss in the adult rat" *Neurochem. Res.*, 34 (2009), pp. 1343-1353.

M.N. Hill, B.B. Gorzalka "Increased sensitivity to restraint stress and novelty-induced emotionality following long-term, high dose cannabinoid exposure" *Psychoneuroendocrinology*, 31 (2006), pp. 526-536.

J.C. Arnold, R.A. Dielenberg, I.S. McGregor “Cannabinoids increase conditioned ultrasonic vocalisations and cat odour avoidance in rats: strain differences in drug-induced anxiety” *Life Sci.*, 87 (2010), pp. 572-578.

A.A. Boucher, G.E. Hunt, J. Micheau, X.F. Huang, I.S. McGregor, T. Karl, J.C. Arnold “The schizophrenia susceptibility gene neuregulin 1 modulates tolerance to the effects of cannabinoids” *Int. J. Neuropsychopharmacol.*, 14 (2011), pp. 631-643.

J.M. Franklin, G.A. Carrasco “Cannabinoid receptor agonists upregulate and enhance serotonin 2A (5-HT_{2A}) receptor activity via ERK1/2 signaling” *Synapse*, 67 (2013), pp. 145-159.

J.M. Franklin, M. Mathew, G.A. Carrasco “Cannabinoid-induced upregulation of serotonin 2A receptors in the hypothalamic paraventricular nucleus and anxiety-like behaviors in rats” *Neurosci. Lett.*, 548 (2013), pp. 165-169.

Giuliani, Daniela, Alessandra Ottani, and Francesca Ferrari. "Effects of the cannabinoid receptor agonist, HU 210, on ingestive behaviour and body weight of rats." *European journal of pharmacology* 391.3 (2000): 275-279.

Williams CM, Kirkham TC. Reversal of delta 9-THC hyperphagia by SR141716 and naloxone but not dexfenfluramine. *Pharmacol Biochem Behav.* 2002 Jan-Feb; 71(1-2):333-40.

Williams CM, Kirkham TC. *Physiol Behav.* Observational analysis of feeding induced by Delta9-THC and anandamide. 2002 Jun 1; 76(2):241-50.

Schindler Synthetic cannabinoids found in ‘spice’ products alter body temperature and cardiovascular parameters in conscious male rats. 2017; 179:387-394.

Kevin RC Acute and Residual effects in adolescent rats resulting from exposure to the novel synthetic cannabinoids ab-pinaca and ab-fubinaca. 2017; 757-769.

Kazory A, Aiyer R. Synthetic marijuana and acute kidney injury: an unforeseen association. 2013; 6(3): 330–333.

Pendergraft Wf, Herlitz LC, Thornley-Brown D, Rosner M, Niles JL. Nephrotoxic effects of common and emerging drugs of abuse. 2014; 9(11):1996-2005.

Savran M, Cicek E, Doguc DK, Asci H, Yesilot S, Candan IA, Dagdeviren B, Cankara FN, Oncu M, Uğuz AC, Ozer MK. Vitamin C attenuates methotrexate-induced oxidative stress in kidney and liver of rats. 2017; 1-11.

Elsherbiny NM, Maysarah NM, El-Sherbiny M, Al-Gayyar MM. Renal protective effects of thymoquinone against sodium nitrite-induced chronic toxicity in rats: Impact on inflammation and apoptosis. 2017; 180:1-8.

Welt K, Weiss J, Martin R, Dettmer D, Hermsderf T, Asayama K, Meister S, Fitzl G. Ultrastructural, immunohistochemical and biochemical investigations of the rat liver exposed to experimental diabetes und acute hypoxia with and without application of Ginkgo extract. 2004; 331-345.

Atli O, Baysal M, Kilic G, Kilic V, Ucarcan S, Korkut B, Ilgin S. Assessment of the potential reproductive toxicity of citalopram in male rats. 2016; 133 (Supl): 06-31.

10.EKLER

EK 1. ÖZGEÇMİŞ

Adı	GİZEM	Soyadı	ŞEN
Doğum Yeri	İZMİR	Doğum Tarihi	27.01.1990
Uyruğu	T.C	Tel	05456358868
E-mail	gizemsen@yandex.com		

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Doktora/Uzmanlık	x	x
Yüksek Lisans	M.C.B.Ü. Sağlık Bilimleri Ens. Fizyoloji AD.	2018
Lisans	C.B.Ü. Fen Edb. Fak. Fizik Bölümü	2013
Lise	Vali Nevzat Ayaz Lisesi	2008

İş Deneyimi

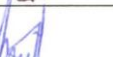
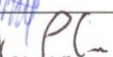
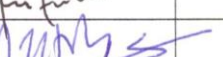
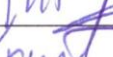
Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
Öğretmen	M.E.B.	2

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
ALES Puanı	74,99	73,02	69.30
Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*
İngilizce	İyi	İyi	İyi

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
MS Office Programları	İyi

EK. 2

KARAR TARİH / NO	21/04 /2015 / 77.637.435 - 42		
ARAŞTIRMANIN ADI	Bir sentetik kannabinoid olan JWH-018'in sıçanlarda hemodinami ve davranış üzerine etkisi		
SORUMLU ARAŞTIRMACI	Doç. Dr. Nuran EKERBİÇER – CBÜ. Fizyoloji AD		
ARAŞTIRMA EKİBİ	Prof. Dr. M. Murat Demet,- Prof. Dr. Necip Kutlu,- Doç. Dr. Tuğba Gürpınar Çavuşoğlu,- Yük. Lisans Öğr. Gizem Şen,- Arş. Gör. Dr. Büşra Tozduman,- Arş. Gör. Bedirhan Ay		
ARAŞTIRMANIN NİTELİĞİ	Uzmanlık Tezi ☐	Yüksek Lisans/Doktora ☒	Akademik ☐
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	13 / 04 / 2015 / 25 – Tarih ve sayılı Araştırma dosyası		
KARAR BİLGİLERİ	Araştırma dosyası görüşülmüş, Bilimsel ve etik açıdan oy birliği ile UYGUN bulunmuştur.		
Ünvanı/Adı/Soyadı	İmza	Araştırma İle İlişkisi Olan Üye	Toplantıya Katılmayan Üye
Prof. Dr. Emin KURT Göz Hastalıkları		☐	☐
Prof. Dr. Hatice MAVIOĞLU Nöroloji		☐	☐
Prof. Dr. İsmet TOPÇU Anestezi ve Reanimasyon		☐	☐
Doç. Dr. Kıvanç GÜNHAN DEHAM Müdürü		☐	☐
Doç. Dr. Ertuğrul TATLISUMAK Anatomi		☐	☐
Doç. Dr. Kamil VURAL Farmakoloji		☐	☐
Yrd. Doç. Dr. Selim ALTAN Tıbbi Etik		☐	☐
Yrd. Doç. Dr. Fulya OCAK Veteriner Hekim		☐	☐
Yavuz DEMİR Veteriner Hekim		☐	☐
Saime ÖZKARA Sivil Toplum Üyesi		☐	☒
Sivil Üye		☐	☐
Etik Kurulumuzun kararı yukarıda belirtilmiştir. Araştırma Başvuru Formunun Taahhütname kısmında belirtilmiş olan hususların dikkate alınarak istenilen bilgilerin Etik Kurulumuza zamanında iletilmesi konusunda bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.  Prof. Dr. Emin KURT Başkan			

EK. 3

T.C.
Manisa Celal Bayar Üniversitesi
Hayvan Deneyleri Yöneli Etik Kurulu

Form No (Yeni / Eski)	1402/2017 / 77-637.435 -		
Deneyin Adı	BİR genetik karakterizasyon çalışması		
Deneyin Amacı	Doç. Dr. Nuran EKERKİÇER - CBO, Fiyoloji AD		
Deneyin Yeri	Prof. Dr. M. Murat Dönert, Prof. Dr. Neşir Kaya, Doç. Dr. Tuğba Güneş Çavuşoğlu, Yrd. Doç. Öğr. Güler Şen, Arş. Gör. Dr. Başar Tundukan, Prof. Dr. İsmet Tağı		
Deneyin Yürütme Yeri	Üniversite Tesisleri ☐	Yüksek Lisans/Doktora ☒	Atatürk ☐
Deneyin Başlatıldığı Tarih	13 / 02 / 2017 / Tarih ve 7749 sayılı Protokol değişikliği ve Prof. Dr. İsmet Tağı'nın araştırma odasına 2017 yılında verilen dilekçe		
Deneyin Durumu	Dilekçe incelenmiş, bilimsel ve etik açıdan UYGUN olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir		
Onaylayanlar	İsim	Araştırma ile İlgili Olan Oya	Yapılamaz Kararına Oya
Prof. Dr. İsmet Tağı		☐	☐
Prof. Dr. Nuran Ekerkiçer		☐	☐
Doç. Dr. Neşir Kaya		☐	☐
Yrd. Doç. Öğr. Güler Şen		☐	☐
Arş. Gör. Dr. Başar Tundukan		☐	☒
Prof. Dr. M. Murat Dönert		☐	☐
Doç. Dr. Tuğba Güneş Çavuşoğlu		☐	☐
Prof. Dr. İsmet Tağı		☐	☐

Etilik Kurulunun kararı yukarıda belirtilmiştir. Araştırma Başvuru Formunun Tezliklerine katılmada belirtilen diğer hususların dikkate alınarak gerekli bilgilerin Etik Kurulunun internetinde belirtilen konularda bilgilerini ve görüşlerini sunar.

Prof. Dr. İsmet Tağı
Başkan

T.C.
CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
YÜKSEK LİSANS TEZ ÇALIŞMASI ORJİNALLİK RAPORU

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞI'NA

Tex Adı Bir Sentetik Kannabinoid Olan Jwh-018'in Hemodinami Ve Davranış Üzerine Etkileri

Tezime ilişkin 17/01/2018 tarihinde yapılan Turnitin adı altında tespit programından aşağıda belirtilen filtrelemeler uygulanarak alıntıları olan orijinalite raporuna göre, tezinin benzerlik oranı %18’dir.

Belirtilen azamı benzerlik oranlarına göre test çalışmamın herhangi bir istisna içermediğini; akabinde tespit edileceği muhtemel durumda doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabul ettiğimi ve yukarıda vermiş olduğum bilgilerin doğru olduğuna beyan ederim.

Adı Soyadı	Gizem ŞEN
Öğrenci No	131342005
Anabilim Dalı	Fizyoloji
Programı	Tezli Yüksek Lisans

Tarife ve İmza

25 JUL 1997

Chang, Y. H.

146

DANIŞMAN ONAYI
GÖRÜLÜMÜ
Prof. Dr. Bulent ERDOĞAN

As a side benefit, the

[illegible]

Yalnızca 1000 TL'ye kadar olan borçlar için borçluların borçlarını ödemeleri için devlet tarafından verilen bir teşvik vardır. Bu teşvik, borçluların borçlarını ödemeleri için devlet tarafından verilen bir teşvikdir. Bu teşvik, borçluların borçlarını ödemeleri için devlet tarafından verilen bir teşvikdir. Bu teşvik, borçluların borçlarını ödemeleri için devlet tarafından verilen bir teşvikdir.

© 1998, 1999, 2000, 2001, 2002, 2003, 2004, 2005, 2006, 2007, 2008, 2009, 2010, 2011, 2012, 2013, 2014, 2015, 2016, 2017, 2018, 2019, 2020, 2021, 2022, 2023, 2024, 2025, 2026, 2027, 2028, 2029, 2030, 2031, 2032, 2033, 2034, 2035, 2036, 2037, 2038, 2039, 2040, 2041, 2042, 2043, 2044, 2045, 2046, 2047, 2048, 2049, 2050, 2051, 2052, 2053, 2054, 2055, 2056, 2057, 2058, 2059, 2060, 2061, 2062, 2063, 2064, 2065, 2066, 2067, 2068, 2069, 2070, 2071, 2072, 2073, 2074, 2075, 2076, 2077, 2078, 2079, 2080, 2081, 2082, 2083, 2084, 2085, 2086, 2087, 2088, 2089, 2090, 2091, 2092, 2093, 2094, 2095, 2096, 2097, 2098, 2099, 2100, 2101, 2102, 2103, 2104, 2105, 2106, 2107, 2108, 2109, 2110, 2111, 2112, 2113, 2114, 2115, 2116, 2117, 2118, 2119, 2120, 2121, 2122, 2123, 2124, 2125, 2126, 2127, 2128, 2129, 2130, 2131, 2132, 2133, 2134, 2135, 2136, 2137, 2138, 2139, 2140, 2141, 2142, 2143, 2144, 2145, 2146, 2147, 2148, 2149, 2150, 2151, 2152, 2153, 2154, 2155, 2156, 2157, 2158, 2159, 2160, 2161, 2162, 2163, 2164, 2165, 2166, 2167, 2168, 2169, 2170, 2171, 2172, 2173, 2174, 2175, 2176, 2177, 2178, 2179, 2180, 2181, 2182, 2183, 2184, 2185, 2186, 2187, 2188, 2189, 2190, 2191, 2192, 2193, 2194, 2195, 2196, 2197, 2198, 2199, 2200, 2201, 2202, 2203, 2204, 2205, 2206, 2207, 2208, 2209, 2210, 2211, 2212, 2213, 2214, 2215, 2216, 2217, 2218, 2219, 2220, 2221, 2222, 2223, 2224, 2225, 2226, 2227, 2228, 2229, 2230, 2231, 2232, 2233, 2234, 2235, 2236, 2237, 2238, 2239, 2240, 2241, 2242, 2243, 2244, 2245, 2246, 2247, 2248, 2249, 2250, 2251, 2252, 2253, 2254, 2255, 2256, 2257, 2258, 2259, 2260, 2261, 2262, 2263, 2264, 2265, 2266, 2267, 2268, 2269, 2270, 2271, 2272, 2273, 2274, 2275, 2276, 2277, 2278, 2279, 2280, 2281, 2282, 2283, 2284, 2285, 2286, 2287, 2288, 2289, 2290, 2291, 2292, 2293, 2294, 2295, 2296, 2297, 2298, 2299, 2300, 2301, 2302, 2303, 2304, 2305, 2306, 2307, 2308, 2309, 2310, 2311, 2312, 2313, 2314, 2315, 2316, 2317, 2318, 2319, 2320, 2321, 2322, 2323, 2324, 2325, 2326, 2327, 2328, 2329, 2330, 2331, 2332, 2333, 2334, 2335, 2336, 2337, 2338, 2339, 2340, 2341, 2342, 2343, 2344, 2345, 2346, 2347, 2348, 2349, 2350, 2351, 2352, 2353, 2354, 2355, 2356, 2357, 2358, 2359, 2360, 2361, 2362, 2363, 2364, 2365, 2366, 2367, 2368, 2369, 2370, 2371, 2372, 2373, 2374, 2375, 2376, 2377, 2378, 2379, 2380, 2381, 2382, 2383, 2384, 2385, 2386, 2387, 2388, 2389, 2390, 2391, 2392, 2393, 2394, 2395, 2396, 2397, 2398, 2399, 2400, 2401, 2402, 2403, 2404, 2405, 2406, 2407, 2408, 2409, 2410, 2411, 2412, 2413, 2414, 2415, 2416, 2417, 2418, 2419, 2420, 2421, 2422, 2423, 2424, 2425, 2426, 2427, 2428, 2429, 2430, 2431, 2432, 2433, 2434, 2435, 2436, 2437, 2438, 2439, 2440, 2441, 2442, 2443, 2444, 2445, 2446, 2447, 2448, 2449, 2450, 2451, 2452, 2453, 2454, 2455, 2456, 2457, 2458, 2459, 2460, 2461, 2462, 2463, 2464, 2465, 2466, 2467, 2468, 2469, 2470, 2471, 2472, 2473, 2474, 2475, 2476, 2477, 2478, 2479, 2480, 2481, 2482, 2483, 2484, 2485, 2486, 2487, 2488, 2489, 2490, 2491, 2492, 2493, 2494, 2495, 2496, 2497, 2498, 2499, 2500, 2501, 2502, 2503, 2504, 2505, 2506, 2507, 2508, 2509, 2510, 2511, 2512, 2513, 2514, 2515, 2516, 2517, 2518, 2519, 2520, 2521, 2522, 2523, 2524, 2525, 2526, 2527, 2528, 2529, 2530, 2531, 2532, 2533, 2534, 2535, 2536, 2537, 2538, 2539, 2540, 2541, 2542, 2543, 2544, 2545, 2546, 2547, 2548, 2549, 2550, 2551, 2552, 2553, 2554, 2555, 2556, 2557, 2558, 2559, 2560, 2561, 2562, 2563, 2564, 2565, 2566, 2567, 2568, 2569, 2570, 2571, 2572, 2573, 2574, 2575, 2576, 2577, 2578, 2579, 2580, 2581, 2582, 2583, 2584, 2585, 2586, 2587, 2588, 2589, 2590, 2591, 2592, 2593, 2594, 2595, 2596, 2597, 2598, 2599, 2600, 2601, 2602, 2603, 2604, 2605, 2606, 2607, 2608, 2609, 2610, 2611, 2612, 2613, 2614, 2615, 2616, 2617, 2618, 2619, 2620, 2621, 2622, 2623, 2624, 2625, 2626, 2627, 2628, 2629, 2630, 2631, 2632, 2633, 2634, 2635, 2636, 2637, 2638, 2639, 2640, 2641, 2642, 2643, 2644, 2645, 2646, 2647, 2648, 2649, 2650, 2651, 2652, 2653, 2654, 2655, 2656, 2657, 2658, 2659, 2660, 2661, 2662, 2663, 2664, 2665, 2666, 2667, 2668, 2669, 2670, 2671, 2672, 2673, 2674, 2675, 2676, 2677, 2678, 2679,

© 2004 by John Wiley & Sons, Inc. All rights reserved. This publication is intended to provide accurate and authoritative information in regard to the subject matter covered. It is sold with the understanding that the publisher is not engaged in rendering legal, accounting, or other professional service. If legal advice or other expert assistance is required, the services of a competent professional person should be sought.

1. Tuntutan bakal inggih programna silihwi ditiyang sateuacanana, tapi programna. Ditiyang sateuacanana silihwi ditiyang sateuacanana. (Kanyaho nang, Kanyaho nang, 1. Tuntutan bakal inggih programna silihwi ditiyang sateuacanana, tapi programna. Ditiyang sateuacanana silihwi ditiyang sateuacanana.)

– large: high speed download: "Download pages faster!" – tested: multiple HTTP/1.00 getlines generated simultaneously: see <http://www.oregonlabs.com/~joe/parallel.html> for alternative downloaders (e.g. W32) (parallel vs. sequential) (see also <http://www.oregonlabs.com>)

Supernatural power is an essential part of the religious life of all people. It is the power that makes the religious life possible. It is the power that makes the religious life a life of faith, hope, and charity. It is the power that makes the religious life a life of love, joy, and peace. It is the power that makes the religious life a life of service to God and to the world.

1. *Intervista condotta con l'autorevole figura di un alto funzionario dell'Ente.*

For the first time, a large-scale study has shown that the more time people spend playing violent video games, the more aggressive they become. The study found that people who played violent video games for more than 10 hours a week were more likely to be aggressive than those who played for less than 10 hours a week. The study also found that people who played violent video games were more likely to be aggressive than those who played non-violent video games. The study was conducted by a team of researchers from the University of Texas at Dallas and the University of Texas at Austin. The researchers used a variety of methods to measure aggression, including self-reports, peer reports, and physiological measures. The results of the study suggest that violent video games may be a significant factor in the development of aggression in young people.

© 2005 Blackwell Publishing Ltd *Journal of Internal Medicine* 257: 105–112