

Bir Sentetik Katinon - Alfa-pirolidinovalerofenon: Flakka

A Synthetic Cathinone - Alpha-pyrrolidinovalerophenone: Flakka

Emre MUTLU,^a
Faruk AŞICIOĞLU^b

^aAdalet Bakanlığı
Adli Tıp Kurumu,
^bIstanbul Üniversitesi Adli Tıp Enstitüsü,
İstanbul

Received: 18.03.2018
Received in revised form: 26.05.2018
Accepted: 08.06.2018
Available online: 14.09.2018

Correspondence:
Emre MUTLU
Adalet Bakanlığı
Adli Tıp Kurumu, İstanbul,
TÜRKİYE/TURKEY
dremremutlu@yahoo.com

ÖZET Alfa-pirolidinovalerofenon (α -PVP) yasa dışı sentetik bir uyarıcı olup, sokak adı "flakka"dır. 1960'lı yıllarda santral sinir sistemini uyarıcı ajan olarak geliştirilmiş olmasına rağmen, rekreasyonel amaçlı kullanımı son 4-5 yıl içinde yaygınlaşmış, bu maddeye bağlı çok sayıda zehirlenme ve ölüm vakası bildirilmiştir. Katinon sınıfından bir madde olan ve ileri derecede bağımlılık yapan α -PVP'nin ucuz olması ve hızlı etki göstermesi nedeni ile yasa dışı üretimi yapılmaktadır. α -PVP'nin güçlü farmakolojik etkileri, başlıca dopamin geri alımının inhibisyonu ile gerçekleşmektedir. Madde kullanıcıları bu maddeyi öfori yapıcı etkisi nedeni ile tercih etmekte ise de maddenin korkutucu sanrılara, paranoid psikoza, aşırı ajitasyona ve çok sayıda değişik ruhsal duruma yol açabildiği bilinmektedir. İnternet üzerinden veya perakende satış mağazalarından satın alınabilmektedir ve genellikle "banyo tuzları" olarak satılmaktadır. Bu çalışmada; bu maddenin kimyası, metabolizması, farmakolojisi ve toksikolojisi ile ilgili güncel bilgilerin özetlenmesi amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: α -PVP; flakka; sentetik katinonlar

ABSTRACT Alpha-pyrrolidinovalerophenone (α -PVP) is an illegal synthetic stimulant with the street name "Flakka". Although it has been developed as a stimulant for the central nervous system in the 1960s, recreational use has become widespread over the last 4-5 years, and many cases of poisoning and death due to this substance have been reported. α -PVP, a part of the cathinones, is an extreme addictive substance which is cheap and have rapid effect, illegal production is being done. The potent pharmacological effects of α -PVP are mainly due to the inhibition of dopamine reuptake. Although people use α -PVP for its high euphoric activity, they are known to easily lead to frightening delusions, paranoid psychoses, excessive agitation and a variety of different mental states. It can be purchased online or at retail shops and is usually sold as "bathsalts." The purpose of this review is to summarize current information on the chemistry, metabolism, pharmacology and toxicology of this substance.

Keywords: α -PVP; flakka; synthetic cathinones

Yeni psikoaktif maddeler önemli bir halk sağlığı ve güvenliği sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. Tasarlanan maddeler arasında sentetik katinonlar, sentetik kannabinoidler, fenetilaminler, triptaminler, fensiklidin tipi maddeler ve aminoindanlar yer almaktadır. Sentetik katinonlar; son 20 yılda uyuşturucu pazarında dünya genelinde görünür olmuş, satışlar sıklıkla yeni internet teknolojilerinin ortaya çıkmasıyla kolaylaşan çevrimiçi pazarlar üzerinden veya perakende satış mağazalarından yapılmaya başlamıştır. Etiketlerinde "banyo tuzları", "bitki gıdası", "gübre", "böcek kovucu", "araştırma kimyasalları", "mücevher temizleyici" ve "leke çıkarıcı", "insan tüketimi için değil" veya "sadece araştırma amaçlı" ifadeleri yer almaktadır.¹ Sentetik katinonlar, yüzyıllar boyunca Afrika Boy-

nuzu ve Arap Yarımadası'nda psikostimülan özelliklerinden dolayı kullanılmakta olan Catha Edulis (khat bitkisi)'de bulunan doğal bir monoamin olup amfetamin benzeri alkaloidin kimyasal türevleridir.² Sentetik katinonların birçoğu Çin ya da Hindistan'dan gelmekte, ayrıca Avrupa'da Polonya ve Hollanda da üretilmektedir.^{3,4} Güçlü psikostimülan ve empatojen etkileri nedeni ile, kokain, 3,4-metilenedioksi-N-metilamfetamin (MDMA) ve metamfetamin gibi diğer yasa dışı uyuşturucu maddelere popüler bir alternatif olarak ortaya çıkmışlardır.⁵ Mephedron (4-metilmetkatinon), metilon (3,4-metilendioksimetkatinon), 3,4-metilen dioksipirovaleron (MDPV), metilkatinon (4-MEC), 3-florometilkatinon (3-FMC), 4-florometilkatinon (4-FMC), buphedron (α -metilaminobutirophenon), butilon (beta-keto-N-metil-3,4-benzodioksibutanamin), metedron (4-metoksimekatinon), pentedron (α -metilaminovalerofenon) ve napiron (napi ronpirovaleron) en bilinen sentetik katinonlardır.^{6,7}

Sokak adı "flakka" veya "çakıl" olan alfa-pirolidinovalerofenon (α -PVP sentetik) bir yasa dışı uyarıcıdır.⁸ Kimyasal olarak MDPV'ye benzemektedir. Flakka, ucuz olması ve psikoaktif etkilerinin hızlı ortaya çıkması nedeni ile kısa sürede öforik semptomlar elde etmek isteyen insanlar tarafından tercih edilen, aşırı derecede bağımlılık yapıcı bir maddedir.⁸

2015 yılında, Avrupa Birliği'nin uyuşturucu konusunda resmi organı olan Uyuşturucu ve Uyuşturucu Bağımlılığı İzleme Merkezi'nin çalışma gruplarından biri olan Erken Uyarı Sistemi Çalışma Grubu tarafından, 80.000 yeni psikoaktif madde yakalanma vakası rapor edilmiştir. Bu vakalarının %60'ının sentetik kannabinoidler ve sentetik katinonlar olduğu bildirilmiştir. 2015 yılında en çok görülen beş katinonun α -PVP, 3-MMC, etilon, 4-CMC ve pentedron olduğu belirlenmiştir.⁹ Diğer yeni psikoaktif maddeler gibi α -PVP'nin klinik etkileri, kullananın bireysel özellikleri yanında kullanılan doza ve uygulama yollarına bağlıdır. Son yıllarda bu maddeye bağlı zehirlenme ve ölüm vakalarında artış olup, bu durum endişeye sebebiyet vermiştir.

Bu madde son zamanlarda yazılı ve görsel yayın organlarında zombi yapan madde yaftası ile sıklıkla gündeme gelmekte olup, bu çalışmada; α -PVP'nin sentez, metabolizma, farmakoloji, kimyasal ve toksikolojik özellikleri ile ilgili bilgilerin derlenmesi, bu maddeye bağlı zehirlenme ve ölüm vakalarının gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

KATINONLAR

Katinon; bir aminofenon olup, Catha Edulis (khat) bitkisinde bulunan doğal bir maddedir.¹⁰ Khat, Afrika Boynuzu'nda ve Güneybatı Arap Yarımadası'nda yetişen çiçekli, yapraklarını dökmeyen bir bitkidir. Yüzyıllar boyunca taze khat yapraklarının çiğnenmesi, keyif verici etkilerinden dolayı yerel topluluklarda kültürel ve dini törenlerde bir gelenek olmuştur. Khat çiğneme, günlük olarak genellikle işten sonra erkeklerin birkaç saat boyunca toplandığı ve sohbet ettiği sözde khat oturumlarında da yaygın olarak uygulanmaktadır. Özellikle Yemen'de bu durum önemli bir sosyal ve kültürel olgudur.¹¹ İlk katinon türevleri 20. yüzyılın başlarında terapötik amaçlar için sentezlenmiştir. Ancak, son 20 yılda bu sentetik bileşiklerin rekreasyonel kullanımı ortaya çıkmıştır. Sentetik katinonlar genellikle kokain ve amfetamin benzeri farmakolojik etkilerinden dolayı istismar edilmektedirler.¹²

Katinonların dopamin salınımını uyardığı ve santral sinir sisteminde epinefrin, norepinefrin ve serotoninin geri alımını engellediği belirlenmiştir. Yapılan yeni farmakolojik araştırmalar, mephedron ve metinon gibi halka yapısı içeren katinonların dopamin, norepinefrin ve serotonin salınımını indüklediklerini, amfetamin benzeri etki gösterdiklerini bildirmektedir. MDPV'nin içerdiği pirolidin halkası maddenin etki gücünü artırmaktadır. Katinonlar hidrofobik moleküller olduklarından kolayca hücre zarlarını ve kan-beyin bariyerini geçebilmekte ve böylece nöronlar arasındaki sinaptik kavşaktaki monoamin taşıyıcılarıyla yoğun bir şekilde etkileşime girmektedirler.⁷

Sentetik katinonlar bazı kaynaklarda kimyasal yapıları temel alınarak 4 gruba ayrılmıştır:

1) Yan zincirin alfa-karbonunda (Örneğin; 4-metiletinatinon) ve/veya benzil halkasında (Örne-

ğın; mefedron) alkil değışiklikleri oluşturabilen N-alkillenmiş türevleri,

2) 3,4-metilendioksiamfetamin (Örneğın; ekstazi veya MDMA) yapısal olarak benzeyen metilendioksibenzil halka türevleri (Örneğın; metilon),

3) N-pirolidin türevleri (ör., α -PVP),

4) 3,4-metilendioksi halka substitüsyonuna ve N-pirolidinil parçasına (Örneğın; 3,4-metilendioksi- α -PVP veya 3,4-metilendioksipurovaleron veya MDPV) sahip sentetik katinon ailesi.^{10,13}

α -PVP

α -PVP, ilk kez, 1963 yılında α -PVD'lerde ve α -pirolidino keton literatüründe tarif edilmiştir.⁹ Letarji ve obezite için bir tedavi olarak geliştirilmiştir. Kötüye kullanım raporları nedeni ile piyasadan çekilmiştir.

Flakka veya zombi yapan madde olarak bilinen (Diğeri sokak adları; PVP, çakıl, kar darbesi, vanilya gökyüzü, kristal aşk ve öğütme) α -PVP'nin 2011-2015 yılları arasında en sık ele geçirilen sentetik katinonlardan biri olduğu bildirilmiştir.¹⁴ Avrupa Birliğı tarafından 2010 yılına kadar hiçbir α -PVP vakası bildirim yapılmamış iken, 2012 yılında 85 ve 2014 yılında 670 yakalama vakası bildirilmiştir.¹⁵ Avrupa Birliğı tarafından 2012-2015 yılları arasında yapılan toksikolojik analiz sonuçlarına göre 115 ölüm vakasında α -PVP'nin pozitif çıktığı rapor edilmiştir. Yirmi üç vakada ise α -PVP'nin doğrudan ölüm sebebi olduğu veya ölümün etkenlerinden biri olduğu kabul edilmiştir. Eylül 2014-Aralık 2015 tarihleri arasında, Florida'da α -PVP'ye bağılı 80 ölüm vakası ve hastane acillerine binlerce başvuru olduğu bildirilmiş olup; medyada, zombi benzeri davranışlara, yamyamlık gibi hareketlere sebep olduğu yer almıştır.¹⁶

α -PVP'NİN KİMYASAL YAPISI

α -PVD [yaygın olarak α -PVP, α -PVP, O-2387, β -keton-prolintan, prolintanon veya 1-fenil-2-(pirolidin-1-il) pentan-1-on] kimyasal olarak pirovaleron ve prolintanın keton analoguyla ilişkilidir (Şekil 1).¹⁷ Moleküler formülü C₁₅H₂₁NO olup (hidroklorik tuzu durumunda C₁₅H₂₂NOCl), 231,33 g/mol'lük bir moleküler ağırlığa ve 161,3°C'lik erime

noktasına sahiptir. Hidroklorik tuzu oda sıcaklığında beyaz bir tozdur.¹⁸ α -PVP serbest baz olarak fosfat tamponlu salin (pH 7,2'de 10 mg/mL), etanol (20 mg/mL), dimetilsülfoksit (10 mg/mL) ve dimetilformamid (3 mg/mL) içinde çözünmektedir.¹⁷

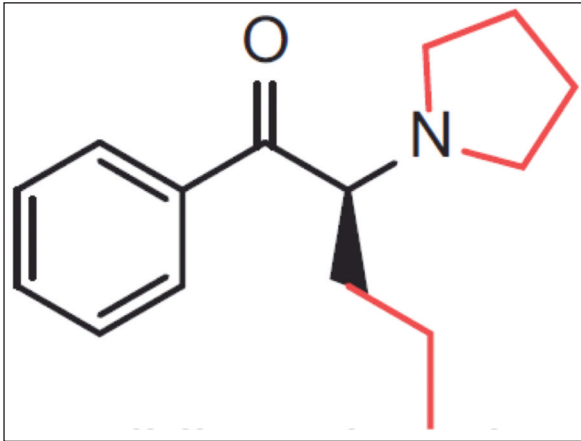
α -PVP katinonlardaki amin grubu yerine bir pirol halkası, α -C atomunda bir propilalkan zincirine, β -C atomunda keton grubuna sahiptir (Şekil 1). Bu modifikasyonlar, maddenin psikotrop etkisini artırmak, ilaveten ana bileşigi ve benzeri analogları yasaklayan kanunların kapsamına girmemek için yapılmaktadır. Lipofilik pirolidinil grubunun varlığı kan-beyin bariyerini geçme kabiliyetini artırmaktadır.

α -PVP'NİN SENTEZİ

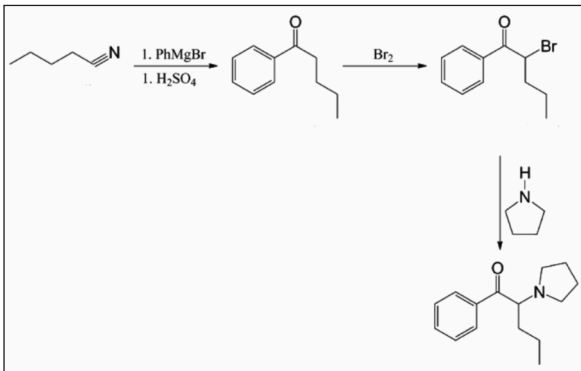
Laboratuvarında sentezi üç aşamalı bir süreç ile gerçekleşmektedir (Şekil 2). Asidik ortamda pentanenitril veya valeronitrilin fenil magnezyum bromid ile Grignard reaksiyonu 1-fenil-1-pentanon oluşumuna neden olduktan sonra ilgili α -bromoketonu oluşturmak için bromlanmaktadır. Daha sonra α -PVP'yi vermek üzere pirolidin ile reaksiyona sokulmaktadır (Şekil 2).^{19,20}

α -PVP'NİN ETKİ MEKANİZMASI

MDPV, dopamin ve norepinefrin taşıyıcıları bloke ederek etki gösteren bir pirolidin halkası içerdiğinden diğeri sentetik katinonlardan farklıdır. MDPV'den sonra piyasaya çıkan ikinci jenerasyon pirolidinofenonlar dalgasının en popülerleri α -PVP'dir.²¹ α -PVP, α -pirolidinobutifenon (α -PBP) ve α -pirolidinopropifenon (α -PPP) MDPV'nin türevleri olarak da adlandırılmıştır. Sentetik katinonların amfetamin benzeri bileşikler olduğu bilinmekle birlikte, MDPV ve α -PVP, daha spesifik olarak kokain benzeri maddeler olarak da tanımlanmıştır. Deney hayvanları üzerinde yapılan çalışmalarda, bu maddelerin lökomotor sistem aktivasyonu yaptıkları, bu etkilerinin ise dopamin reseptör antagonisti SCH23390 tarafından tersine çevrildiği saptanmıştır. İlaveten, bu maddelerin çok düşük dozda dahi stimulan etki ürettikleri gözlemlenmiştir. α -PVP'nin santral sinir sistemi üzerindeki uyarıcı etkisi kısmen D1 ve D2 reseptörleri tarafından sağlanmaktadır.²²



ŞEKİL 1: α -PVP'nin moleküler yapısı (diğer katinionlardan farklı olarak pirol halkası, α -C atomunda propilalken zinciri içermektedir).



ŞEKİL 2: α -PVP'nin moleküler yapısı (diğer katinionlardan farklı olarak pirol halkası, α -C atomunda propilalken zinciri içermektedir).

İn vivo bulgular; dopamin taşıyıcısının blokajı, dopamin geri alımının engellenmesinin ve ekstraselüler dopamin artışının uyarıcı etkiler için esansiyel olduğunu göstermektedir.²³ Hem MDPV hem de α -PVP'nin, dopamin ve norepinefrin taşıyıcılarını güçlü şekilde bloke ettikleri, serotonin taşıyıcılarında ise bu etkilerinin daha az olduğu bildirilmiştir.²⁴ Bununla birlikte, fareler üzerinde yapılan çalışmalarda, farelerin lökomotor sistemlerine olan stimulan etkileri açısından α -PVP'nin MDPV'ye kıyasla dopamin taşıyıcısı üzerindeki etkisinin daha az olduğu bildirilmiştir.²¹

Yapılan diğer araştırmalar, α -PVP'nin muhtemelen kokain ve amfetaminden daha yüksek bir kötüye kullanım potansiyeline sahip olduğunu bildirmektedir. Fareler üzerinde yapılan bir çalışmada α -PVP'nin nükleus accumbens kabuğundaki eks-

traselüler dopamin seviyelerini ve siklik adozin monofosfat düzeyleyici proteinlerin fosforilasyonunu artırarak ödül yolunu uyardığını ve sonuç olarak farelerde pozitif güçlenmeye neden olduğunu göstermektedir.²⁵ Bu bilgilerden yola çıkarak, kişide beynin ödül yolağını uyarıcı bu maddeler öfori, öz güven ve keyif verici etkiler oluşturabilmektedir, kişi ise bu duyguları tekrar yaşamak istemekte, dolayısıyla bağımlılığa yol açabilmektedir. Özetle beynin ödül yolağı ve bu sistemde görevli dopaminin bağımlılık gelişiminde önemli olduğu vurgulanmalıdır.

Farelerde yapılan bir başka araştırmada, α -PVP'nin, frontal lob, striatum ve hipokampustaki tek bir maruziyetin ardından genlerin modülasyonu yoluyla beyin homeostazı üzerinde etkisi olduğu belirlenmiştir.²⁴ Bu verilerin kullanıcılar da görülebilen toksikolojik bulguları açıklamaya yardımcı olacağı bildirilmektedir. Yapılan araştırmalar, sıçanlarda uzun süreli MDPV alımının yeni nesne tanıma belleğinde kayıplara sebep olduğunu, ancak uzaysal algı hafızasını etkilemediğini ortaya koymaktadır.²³ Bu sonuçlar; uzun süreli MDPV uygulamasının bozulmuş bilişsel işlev ve beyinde belirli alanlarda nörodejenerasyon için bir risk faktörü olduğunu düşündürmektedir. MDPV'ye benzer yapıda olan α -PVP'nin de bu sonuçlara sebebiyet vermesi mümkün görünmektedir.

Yeni nesil sentetik katinionlar söz konusu olduğunda, yapı-aktivite ilişkisinin önemli olduğu belirlenmiştir. Özellikle α -karbondan uzanan alkil zinciri uzunluğu kritik bir yapısal özellik gibi görünmektedir, çünkü kısa zincir uzunluklarına sahip ikinci kuşak katinionların (α -PPP veya metil türevlerinde olduğu gibi) taşıyıcı blokaj özellikleri daha az iken, daha uzun zincir uzunluğuna sahip α -PVP'nin bu etkisinin daha fazla olduğu bildirilmektedir.¹⁷

α -PVP'nin serotonin geriye alınımının inhibisyonunda kokainden 10-12 kat daha etkili olduğu gösterilmiştir.²⁶ Ayrıca, \pm -PVP'nin mezolimbik korteks içinde dopaminerjik nöronlardan dopamin taşıyıcıları aracılığıyla dopamin salımını da artırdığı saptanmıştır.²⁷ α -PVP'nin norepinefrin ve serotonin geriye alınımının inhibisyonunu me-

tamfetaminden daha hızlı ve uzun süreli yaptığı belirlenmiştir.²⁸

UYGULAMA YOLLARI, DOZ, FORM VE UYGULAMA ŞEKİLLERİ

Uygulama yolları arasında burundan soluma, sigarayla inhalasyon, enjeksiyon, oral, dil altı, rektal ve karışık yollar (oral ve enjeksiyon bir arada) yer almaktadır.²⁹ Bir başka uygulama yolu, elektronik sigaralar ile maddenin buharlaştırılması suretiyledir.³⁰ Ayrıca, α-PVP'nin diğer katinonlarla (4-MEC, MDPV vb.); metamfetamin, kokain, benzo-diazepin, lidokain benzeri bazı ilaç ve maddelerle birlikte alındığı da belirlenmiştir.¹⁷ Ortalama psikoaktif bir etki elde etmek için gereken minimum dozun oral uygulamada 1-2 mg, güçlü etki elde etmek için ise 20-25 mg olduğu rapor edilmiştir. Bazı kullanıcıların maddeyi 100 mg'a kadar alabildiği bildirilmektedir.⁹ Uygulama yoluna bağlı olarak 10 mg (soluma), 35 mg (dil altı) ve 400 mg (buharlaştırma) arasında değişen farklı dozlarda ±PVP kullanımı bildirilmiştir.⁹

Sentetik katinon kullanım öyküsü olan 113 kişiyle yapılan çevrimiçi bir araştırmaya göre, sigara içerisinde veya buharlaştırmak sureti ile kullanımı, nazal inhalasyon ile kullanıma nazaran etkinin daha kısa sürede başlamasına ve daha kısa sürmesine yol açmaktadır.³¹ Bu tespit buharlaştırmak sureti ile α-PVP tüketiminin diğer yollardan daha hızlı emilime ve daha fazla doz aşımı riskine yol açabileceği anlamına gelmektedir. Ancak bu durum, farelerde muhtemelen türler arasındaki fizyolojik farklılıklar ve ölçülen değişkenler nedeni ile doğrulanamamıştır.³¹

α-PVP; beyaz veya kirli beyaz, kokusuz, kristal yapıda bir tozdur. Tablet, kapsül ve sıvı formlarda yakalamalar bildirilmiş olup, kurutma kâğıtlarına emdirilmiş şekilde veya sakızların içerisinde saptanmıştır. α-PVP'nin Fransa'da MDMA, kokain ve amfetamin, İrlanda'da ise kokain veya metamfetaminmiş gibi satıldığı rapor edilmiştir. Bunun dışında doğrudan α-PVP adı ile küçük miktarlarda (g) veya toptan miktarlarda (kg) internetten satıldığı bilinmektedir. α-PVP'nin "öğütme" adı ile Belçika, "flakka" adı ile Hırvatistan, Kıbrıs, Birleşik Krallık ve Türkiye, "çakıl" adı ile Kıbrıs ve Türkiye'de pazarlandığı bildirilmektedir.⁹

TÜKETİCİ PROFİLİ VE KULLANIM YAYGINLIĞI

Çok sayıda ülkede yeni psikoaktif madde kullanımıyla ilişkili artan sayıda anket ve araştırma yapılmaktadır. 2010 yılında İspanya'da yapılan bir ulusal anket sonucunda, öğrencilerin %0,7'sinin yaşamları boyunca bir psikoaktif madde ve %0,4'ünün mefedron kullandığı rapor edilmiştir.⁹ Aynı yıl, İngiltere'de 14-20 yaşındaki bireylerinin yaklaşık %20'sinde mefedron kullanımı bildirilmiştir. Fransa'da, MDPV ve 4-MEC'in 2010-2011 yılları arasında online olarak satılan en popüler 10 yeni psikoaktif madde arasında yer aldığı saptanmıştır. 2014 yılında Finlandiya'da yapılan bir araştırmada, sentetik katinonların kullanımının yaş aralığı 15-24 yıl olan genç insanlar için %0,2 olduğu, Fransa'da ise 18-34 yaşındakilerin %4'ünün daima sentetik kannabinoid kullandıkları bildirilmiştir. 2014-2015 yılları arasında, 16-24 yaş grubundaki gençler arasında mefedron kullanımı %1,9 olarak bildirilmiştir. 2016 yılında İrlanda'da yapılan ve yaş aralığı 15-24 yıl olan genç erişkinleri kapsayan bir çalışmada, yeni psikoaktif madde kullanım yaygınlığının %0'dan %9,7'ye yükseldiği bildirilmiştir. 2015 yılı sonunda, Birleşmiş Milletler Uyuşturucu ve Suç Ofisi'ne 102 farklı ülkeden toplam 644 yeni psikoaktif madde kaydedilmiştir. İlk kez uluslararası uyuşturucu pazarlarında satılan maddelerden yasal kontrol altında olmayan yeni psikoaktif maddelerin sayısı kontrol altındaki aşımaktadır.³² Yeni psikoaktif maddelerin hızla yayılması, ülkelerin neden olabilecek olası yeni tehlikelere karşı gerekli tedbirler almalarını zorlaştırmaktadır. Uyuşturucu ile Mücadele Dairesi, 10 sentetik katinonu (4-MEC; 4-metil-α-pirolidinopropiofenon (4-MePPP), α-pirolidinopentiofenon (α-PVP), butilon, pentilon, 4-FMC, 3-FMC, napiron, α-pirolidinobutiofenon (α-PBP) ve bunların optik, pozisyonel ve geometrik izomerlerini, tuzları ve izomer tuzlarını, Kontrollü Maddeler Yasası'nın 1. Numaralı listesine yerleştirmiştir.³³

Genellikle internet üzerinden veya sokak satıcıları aracılığı ile pazarlanmaktadır. α-PVP'nin enjeksiyon yolu ile ve/veya çoklu madde kullanıcısı gibi sorunlu uyuşturucu kullanıcıları tarafın-

dan kullanılma olasılıkları yüksektir. Bir başka kullanıcı grubu, yasa dışı uyuşturucu pazarında MDPV veya ekstazi (MDMA) olarak satılan bu maddeyi kullandıklarından habersiz olanlardan oluşmaktadır.

Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde α -PVP'nin Nisan 2010-Kasım 2013 tarihleri arasındaki ticareti, dağıtımı ve suistimali ile ilgili 40 vaka rapor edilmiştir. Fransa'da α -PVP'nin MDPV, pentedron ve kafein ile birlikte saptandığı vakalar rapor edilmiştir. "Köpürme" ve "egzotik süper güçlü" etiketi altında pazarlandığı, iki vakada ise diğer sentetik katinonlarla (4-MEC, MDPBP, D2PM, 4-MPPP) birlikte satıldığı saptanmıştır. α -PVP'nin Japonya'da popüler olduğu, Danimarka, Finlandiya, İzlanda, Norveç, İsveç, ABD ve Avustralya'da yaygın olarak istismar edildiği bildirilmektedir.³⁴

KLİNİK VERİLER

α -PVP'nin etkisinin 1-3 saat arasında yoğun olduğu, rekreasyonel amaçlı istenen etkilerin 6-8 saate kadar sürebildiği bildirilmektedir. İstenmeyen etkiler ise günler boyunca devam edebilmekte, tüketildikten sonra haftalarca sürebilen psikomotor ajitasyon, kognitif fonksiyonlarda yavaşlama gibi etkiler görülebilmektedir. Kanda zirve değere 10-40 dk arasında ulaşabilmektedir. α -PVP'nin kısa süre içerisinde (30-120 dk) 2. ve 3. kez kullanımı bildirilmiştir. Dürtüsel davranışa yol açarak sürekli doz tekrarlanmasına neden olabilmektedir. Bireyler tarafından istenen pozitif etkileri öfori, empati, öz güven, enerji ve libido artışından oluşmaktadır.³⁵

FARMAKOKİNETİK ÖZELLİKLER

α -PVP, içerdiği pirolidin halkası sayesinde yüksek oranda lipofiliktir, dolayısıyla yüksek kan-beyin bariyeri penetrasyonuna ve geniş dağılım hacmine sahiptir.³⁶ Böylece plazma ve dokulardaki yarı ömrü daha fazla olmaktadır.³⁷ Yarılanma ömrü hakkında az sayıda çalışma olup; bunlardan birinde inhalasyondan 6 saat, rektal uygulamadan ise 20 saat sonra α -PVP'nin kanda saptandığı bildirilmiştir. Tek bir birey üzerinde yapılan bir başka çalışmada, α -PVP'nin yarılanma ömrü 4 saat 29 dk

olarak bildirilmiştir. α -PVP'yi intravenöz olarak uygulayan bir bireyin idrar örneklerinde yapılan analizde, α -PVP'nin ilk beş günlük yarılanma ömrünün 22 saat olduğu tahmin edilmiştir. Enjeksiyonu takip eden ikinci beş günde ise (6-10 gün sonra) α -PVP'nin yarılanma ömrü 40 saat olarak rapor edilmiştir.³⁸

METABOLİZMA

Sıçanlarda α -PVP'nin 11 metaboliti belirlenmiş olup, bu metabolitler kullanıcıların idrar örneklerinde de saptanmıştır.^{3,17} Faz 1'in metabolik adımları;

1. Yan zincirin hidroksilasyonu ve bunu takiben ilgili ketonun hidrojenasyona uğraması,
2. Pirolidin halkasının 2'konumunun hidroksilasyonu ve bunu takiben laktamın dehidrojenerasyonu,
3. Pirolidin halkasının ilgili primer amine indirgenmesi,
4. Fenil halkasının, muhtemelen 4'-konumunda hidroksilasyonu,
5. Pirolidin halkasının karşılık gelen karboksilik aside açılmasıdır.

Yapılan çalışmalar, laktam oluşumunun prolintan ve diğer pirolidinofenonlar gibi pirolidin bileşiklerinin ortak bir metabolik yolu olduğunu göstermiştir. 1-hidroksi- α -PVP ve α -PVP laktam analiz de kullanılan başlıca metabolitlerdir.³⁹ Metabolitlerin analitik olarak saptanması ve tanımlanması için; idrar numuneleri, Helikspomatia L'den bir glukuronidaz ve arilsülfataz karışımı ile inkübe edilmiştir. Hidrolize edilmiş metabolitler katı faz ekstraksiyonu tekniği ile izole edilmiş ve farelerin idrar örneklerinde gaz kromatografi-kütle spektrofotometresi [gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS)] ve madde kullananların idrar örneklerinde sıvı kromatografisi-uçuş zamanlı kütle spektrometresi [liquid chromatography quadrupole time-of-flight mass spectrometry (LC-Q-TOF-MS)] ile saptanmıştır.⁴⁰

Başka bir çalışmada, α -PVP kullanıcılarından elde edilen idrar örnekleri analiz edilmiş ve insanlardaki ana metabolik yolların keton

grubunun azaltılmasını ve pirolidin halkasının oksidasyonunu içerdiği sonucuna varılmıştır.⁴¹ Elde edilen veriler α -PVP metabolizmasının bireyler arasında farklılık gösterdiğini ortaya koymuştur.

BİYOLOJİK ÖRNEKLERDE α -PVP'NİN BELİRLENMESİ

α -PVP ve metabolitlerinin saptanması ve ölçülmesi için, metabolik çalışmalar çerçevesinde veya klinik ve adli vakaların araştırılması amacıyla geliştirilmiş önemli sayıda analitik yöntem mevcuttur.³ Geliştirilmiş bir yöntem, glukuronidlerin veya sülfatların hidrolizi için Helix pomatia L'den elde edilen β -glukuronidaz ve arilsülfataz karışımı ile idrar örneklerinin inkübasyonunu içermekte ve hidrolize edilmiş metabolitler, metanol ve sıvı amonyak karışımı ile ayrıştırılmasından sonra katı faz ekstraksiyon tekniği ile izole edilmektedir.³ Çözeltinin buharlaştırılmasından sonra, GC-MS analizi için trimetilsilil türevlendirme gerçekleştirilmiştir. α -PVP'nin GC-MS analizi sırasında kolaylıkla termal bozunmaya maruz kalması, ilgili bir analitik yöntemin geliştirilmesine olanak vermeyen önemli bir faktör olabilmektedir. Başka bir yöntemde, sentetik katinon türevleri diğer madde ve ilaçlar gibi tam kan, plazma, idrar, vitroz sıvı, beyin-omurilik sıvısı, safra ve postmortem örneklerin doku homojenatlarında alkali sıvı-sıvı ekstraksiyonu ile saptanmış ve ölçülmüştür.⁴ Daha önce yayımlanmış bir sıvı kromatografi-tandem kütle spektrometre [liquid chromatography tandem-mass spectrometry (LC-MS-MS)] analitik yöntemi amfetaminlerin saptanması için kullanılmış, α -PVP ise 23 vakanın altısında pozitif saptanmıştır.⁴² α -PVP ve metabolitlerinden OH- α -PVP'nin vücut sıvıları ve solid dokularda belirlenmesi ve ölümcül bir zehirlenme vakasına uygulanması için bir başka LS-MS-MS yöntemi geliştirilmiştir.⁴³ Bu yöntemde örnekler katı faz ekstraksiyona tabi tutulmuş ve analiz edilen bileşikler, metanol/asetonitril ve daha sonra kloroform ile ayrıştırılırken analiz, elektrosprey iyonizasyon ile LC-MS-MS aracılığıyla gerçekleştirilmiştir. Başka bir çalışmada, şüpheli bir sürücünün kan örneğinde diğer sentetik katinonlardan metilon ve etilon ile birlikte α -PVP saptan-

mış ve miktarı ölçülmüştür. Numune hazırlama prosedürü, n-butil klorür ile bir alkali sıvı-sıvı ekstraksiyonu, ardından kloroform ile ikinci bir asidik sıvı-sıvı ekstraksiyon içerirken, α -PVP'nin analizi ve belirlenme aşaması GC-MS ile gerçekleştirilmiştir. Sonuçları teyit etmek için örnekler farklı bir laboratuvara gönderilerek analiz yapılmış, LC-TOF-MS ile yapılan analiz sonucunda metilon (6,1 ng/mL), α -PVP (63 ng/mL) ve etilon pozitif olarak saptanmıştır.⁴⁴

α -PVP ile birlikte diğer pirolidino katinonların kanda belirlenmesi için hızlı ve duyarlı bir yöntem olan matris destekli lazer desorpsiyon iyonizasyonu (MALDI)-TOF-MS yöntemi geliştirilmiştir.⁴⁰ Başka bir çalışmada, α -PVP'nin metabolitleri, madde bağımlılarının idrar örneklerinde katı faz ekstraksiyonundan sonra β -glukuronidaz ile hidrolize edilmiş, LC-Q-TOF-MS kullanımı ile saptanmış ve doğrulanmıştır.⁴⁵ Diğer bir yöntemde ise GC-MS sadece α -PVP ve metabolitlerinin tanımlanması için kullanılmış, hedef bileşiklerin kantitatif analizi için LC-MS-MS yapılmış; analizden önce idrar örnekleri β -glukuronidaz/sülfataz ile hidrolize edilip, ardından metanol ile deproteinizasyon ve membran filtreden süzme işlemi yapılmıştır.¹⁹ α -PVP ve onun metaboliti olan OH- α -PVP'nin biyolojik ve/veya postmortem örneklerde saptanması için bir sıvı kromatografi elektrosprey iyonizasyon kütle spektrometresi metodu geliştirilmiş ve doğrulanmıştır. Yöntem, alkalize kan ve doku (karaciğer, beyin, böbrek) örneklerinin veya diklorometan ile mide içeriği örneklerinin sıvı-sıvı ekstraksiyonunu içermektedir.⁴⁶ Atmosferik basınç kimyasal iyonizasyon dört kutuplu uçuş zamanlı kütle spektrometresi α -PVP metabolitlerinin idrarda tespiti için kullanılması mümkün, yeni bir yöntem olarak literatürde yer almaktadır.⁴⁷ Ultra yüksek performanslı sıvı kromatografisi-tandem kütle spektrometresi sentetik katinonların tükürükte saptanmasını sağlayan diğer bir yeni yöntem olarak bildirilmiştir.¹³

α -PVP'nin ve metabolitlerinin belirlenmesine yönelik daha spesifik ve hassas analitik yöntemler, madde bağımlılarının izlenmesi ve bu yeni katinonun dâhil olduğu klinik ve adli vakaların araştırılması için geliştirilmelidir.

TOKSİK ETKİLER

α -PVP; oldukça güçlü bir uyarıcı olup, kokain ile karşılaştırıldığında daha yüksek istismar potansiyeline sahiptir. Kullanım sonrasında sık görülen yan etkiler taşikardi, ajitasyon, hipertansiyon, halüsinasyonlar ve deliryumdur.⁴⁸ Ayrıca; aşırı hareket, paranoya, saldırganlık, uykusuzluk ve sanrılar görülmesi diğer istenmeyen etkileridir.⁸ Bu olumsuz etkiler birkaç gün sürebilmektedir. Yan etkilerin görüldüğü vakalarda sedasyon ve adrenerjik blokajın faydalı olabileceği bildirilmiştir. Midriyazis, tremor, hipertermi, diyaferez gibi semptomimetik bulgular toksisite ile ilişkili etkilerdir. Ayrıca iştahsızlık, dehidratasyon ve irritasyon yanıkları (buharlaştırmak sureti ile kullanılmış ise) gibi yan etkiler de bildirilmiştir.⁴⁹

α -PVP'de dâhil olmak üzere, sentetik uyarıcıları kullananlar da genellikle bilinç kaybı, nefes darlığı ve ölümlerle karşılaşılması mümkündür. Kötüye kullanımları, anksiyete, uykusuzluk, insomniya, katatoni, anhedoni, depresyon, tuhaf davranışlar, kognitif defisit, rabdomiyoliz, böbrek yetmezliği, intihar veya cinayetle sonuçlanan şiddetli davranışlara eşlik eden deliryum tabloları dâhil olmak üzere ciddi yan etkilere neden olabilmektedir.^{48,50,51}

α -PVP'nin kötüye kullanılması sonucu ortaya çıkan kardiyovasküler sistemle ilişkili yan etkiler veya zehirlenme bulguları; göğüs ağrısı, çarpıntı, görünür yüzeysel vazokonstriksiyon, aritmi, miyokard infarktüsü ve miyokarditi içermektedir.⁵²⁻⁵⁴

Baş ağrısı, baş dönmesi, parestezi, nöbetler, distonik hareketler, tremor, amnezi, serebral ödem, motor otomatizmalar, kas spazmı, nistagmus, parkinsonizm ve inme gibi çok sayıda nörolojik yan etki bildirilmiştir.^{48,50,55,56} Bazı vakalarda ayrıca mide bulantısı, kusma, karın ağrısı görülmüştür.

Bu maddenin metamfetamin ve MDPV'ye benzer şekilde kompulsif istismar potansiyeli taşıdığı bildirilmektedir. Uygulama yollarına bağlı olarak hepatit B, hepatit C ve HIV bulaşması da mümkündür.⁹

α -PVP'nin dengesiz yürüyüş, kafa karışıklığı, hışıltılı konuşma, ışığa karşı duyarlılık ve bozulmuş

sürüşe sebep olduğuna dair raporlar bulunmaktadır. Polis kontrolü sırasında durdurulan bir sürücünün muayenesinde; verbal konfüzyon, yönelim bozukluğu, eksitasyon, taşikardi, titreme benzeri bulgular saptanmış, polis kontrolünden 2 saat sonra alınan kan numunesinde 63 ng/mL düzeyinde α -PVP saptanmıştır.⁵⁷

α -PVP kullanımına bağlı kompartman sendromu rapor edilmiştir. PVP kullanımı sonrası ajitasyon, yaygın ağrı, taşikardi ve taşipne ile acil servise başvuran 43 yaşındaki bir erkek hasta, hastaneye yatırıldıktan sonra ikinci günde torakolomber bölgede paraspinal kaslarda yaygın sırt ağrısından şikâyet etmiştir. Manyetik rezonans ile yapılan görüntüleme sonucunda; alt torasik omurgada ve tüm lomber omurgada bilateral paraspinal kaslar ödem saptanmış ve paraspinal kompartman sendromu tanısı konulmuştur.⁵⁸

İNTOKSİKASYON VE ÖLÜMLER

Pirolidin katinon türevleriyle ilişkili birincil ölüm nedeni kalp durması ve/veya pulmoner ödem olarak bildirilmiştir. Ayrıca; serebral infarktüs, böbrek ve karaciğer yetmezliği, multiorgan yetmezliği ve intihar ölüm sebepleri olarak rapor edilmiştir. α -PVP'nin sebep olduğu hipertermi hayatı tehdit edici olabilmekte ve kardiyovasküler kollaps, yaygın damar içi pıhtılaşma da ölüme yol açabilmektedir.⁵⁹

Ölüm nedeninin doğrudan α -PVP olduğu düşünülen ilk vaka 2013 yılında bildirilmiştir ve α -PVP konsantrasyonu kalp kanında 486 ng/mL olarak ölçülmüştür.⁶⁰ Yirmi sekiz yaşında bir erkek vakada; ölüm kardiyak arrest sonucu meydana gelmiş olup, kanda α -PVP ve pentedron saptanmıştır.⁶¹ Bu vakanın otopsisinde pulmoner ödem ve arterlerde orta derecede aterosklerotik lezyonlar görülmüştür.⁶¹

Bir suda boğulma vakasından alınan örneklerde, sırasıyla kan ve idrarda 40 ve 295 ng/mL konsantrasyonlarında α -PVP saptanmıştır. Aynı vakada, kanda 106 ng/mL ve idrarda 760 ng/mL gibi yüksek konsantrasyonlarda MDPV, ilaveten kanda pentedron, hidrosizin, nordiazepam, oksazepam, kannabinoid asit ve etanol belirlenmiştir. Doksepin zehirlenmesi

olarak saptanan bir intihar vakasının kanında 0,070 µg/mL α-PVP bulunmuştur. Ayrıca kanda MDPV sitalopram, ketiapin, buprenorfin ve temazepam da belirlenmiştir. Trafik kazasına bağlı bir ölüm vakasında ise kanda α-PVP (0,60 µg/mL), amfetamin ve ketamin saptanmıştır.¹⁷

α-PVP ile ilişkili üç ölüm vakasının yaşları sırasıyla 31, 35 ve 51 olup, toksikolojik analiz sonuçlarına göre kanda 0,29, 0,52 ve 0,1 mg/L konsantrasyonlarda madde saptanmıştır. En genç olan vakanın saldırgan ve paranoyak davranışlar gösterdikten sonra, güvenlikle girdiği silahlı çatışma sırasında ateşli silah yaralanmasından öldüğü bildirilmiştir. Bu vakanın kanında ilaveten pentedron bulunmuştur. İkinci vakanın toksikolojik analizinde kanda ilaveten sertralin, 7-aminoklonazepam ve oksikodonun varlığı saptanmıştır. Üçüncü vakada ise olay yerinde “banyo tuzları” paketleri bulunmuştur. Kanında α-PVP’den (0,10 mg/L) başka ek olarak tetrahidrokannabinol (2,6 ng/mL) ve karboksi-tetrahidrokannabinol (25 ng/mL) bulunmuştur. Bu üç vakada, birincil ölüm nedeni olmasa da α-PVP’nin ölüm için önemli bir faktör olduğu düşünülmüştür.¹⁷

Yaş aralığı 32-44 yıl olan 4 kadın vakada ölüm nedeni çoklu madde zehirlenmesi olup, örneklerin GC-MS ve sıvı kromatografisi-kütle spektrometresi ile yapılan analizinde α-PVP kan ve idrarda pozitif bulunmuştur.⁴

Japonya’da 2014 yılında α-PVP kullanan bir erkek vakanın kalp yetersizliği nedeni ile ani ölümü bildirilmiştir. LC-MS/MS ile toksikolojik analizler sonucunda, α-PVP 411 ng/mL olarak saptanmış; ayrıca benzodiazepin, amfetamin, kokain, morfin, barbitürat, trisiklik antidepresan örnekler de belirlenmiştir. Otopside, fasiyal konjesyon ve tırnak siyanozu, konjonktiva, oral mukoza, submental ve üst boyun bölgelerinde çok sayıda peteşi saptanmıştır. Ek olarak, asfiksini indükleyebileceği perioral ve ön boyun yaralanmalarının yanı sıra birçok sistemik yaralanma, subdural ve intramusküler kanamalar gözlemlenmiştir.⁴⁹ Başka bir vakada, ölümünden yaklaşık 40 saat sonra yapılan otopside makroskobik olarak ölümle ilgili ciddi bir yaralanma olmamasına karşın, birçok eksternal ab-

razyon saptanmıştır. İnternal olarak birçok subkütan kanama görülmüş, ancak organlarda herhangi bir yaralanma veya değişiklik gözlemlenmemiştir.⁶² Mide içeriğinde katı maddeler bulunmamıştır. Bu ölümcül zehirlenme vakasında, femoral ven kanındaki α-PVP konsantrasyonu 654 ng/mL olup, bu sonuç kişinin α-PVP zehirlenmesiyle öldüğünü göstermektedir.

Kırk dört yaşındaki bir erkek vakada, “Smokin Slurry Scrubba” adlı bir tozun intravenöz enjeksiyonundan kısa süre bir sonra kişinin bütün kıyafetlerini çıkardığı, dikenli tel çitin üzerinden atladığı ve bir camı çökerttiğine tanıklık edilmiştir.⁶³ Kardiyak arrest, hipotansiyon, yüksek vücut ısısı (39,9°C), rabdomiyoliz ve yaygın serebral ödem gibi ciddi semptomların ölümüne sebep olduğu bildirilmiştir. Antemortem ve postmortem kan örneklerinin GC-MS kullanılarak analizi α-PVP varlığını ortaya koyar iken diğer uyuşturucu maddeler tespit edilmemiştir. On yedi yaşında α-PVP kullanıcısı kadın vakanın, sokaklarda çıplak vaziyette dolaşırken vücudu kanla örtülü olarak yakalandığı, şeytanın çığlık attığını söylediği bildirilmiştir. Başka bir ölüm vakasında, α-PVP ve pentedronun birlikte kullanımı söz konusu olup, otopside arterlerde aterosklerotik lezyonlar saptanmıştır.⁴⁶ Kanda ve karaciğer dokusunda sıvı kromatografi elektrosprey iyonizasyon kütle spektrometresi ile yapılan analizde α-PVP, metabolitleri ve pentedron saptanmıştır.

AKUT İNTOKSİKASYONUN TEDAVİSİ

α-PVP zehirlenmelerinin tedavisi için özel bir prensip bulunmamakta, özellikle destekleyici tedavi ve diğer uyarıcılarda olduğu gibi ajitasyonun kontrolüne odaklanan terapötik önlemler yer almaktadır. Ajitasyon ve davranış bozuklukları için, benzodiazepinler veya antipsikotikler ilk tercih olarak görünmektedir. Ancak bazı araştırmacılara göre, fiziksel kısıtlamalar gerekli olsa da özellikle hastalar heyecanlı deliryum sendromu belirtileri sergiliyorsa benzodiazepinler kontrendikedir. Böyle bir vakada, α-PVP kullanımı sonrası ani şiddet davranışı, halüsinasyonlar ve sürekli kısıtlama sonrası ölüm bildirilmiştir.⁴⁹ Bu durum, psikotimülan kullanımı (α-PVP dâhil) nedeni ile halüsinasyonları olan aji-

tasyon hâlindeki kişilerin sürekli kısıtlanmasının tehlikelerini göstermektedir. Ayrıca, kalıcı hipertermi ve kısıtlamanın neden olduğu aşırı kas aktivitesi rabdomiyolizi alevlendirebilmekte ve böbrek yetmezliğini kolaylaştırabilmektedir. Muhtemelen daha uygun tedavi seçimi sedasyon ve adrenerjik blokaj olacaktır. Hastada volüm eksikliği veya akut böbrek yetmezliği durumunda sıvı tedavisi kullanılmalı ve mekanik ventilasyon da gerekli olabilmektedir.⁵⁸ Kompartment sendromuna yaklaşım anatomik bölgeye bağlı olarak değişmektedir. Ön kolda mevcut ise fasiyotomi endikedir.⁵⁸ Diğer yandan, paraspinal kompartment sendromuna yaklaşım ilaçla veya cerrahi olabilmekte, ancak ilaçla tedavi edilen hastalarda kronik bel ağrısının oluşması riski nedeni ile her durumda operatif dekompresyon önerilmektedir. Son dönemlerde yapılan çalışmalar, aktif aşılamanın α -PVP'nin etkilerini hafifletebildiğini göstermiştir. Bu potansiyel yaklaşımın insan üzerindeki etkilerini görebilmek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır.⁶⁴

SONUÇ

Kolayca hazırlanabilmesi, düşük maliyeti, hızlı ve güçlü etkisi, yeni satış stratejilerine bağlı olarak yayılmasının kolaylaşması nedeni ile "flakka", yakın zamanda bazı ülkelerde tercih edilen bir psikoaktif madde hâline gelmiştir. α -PVP kullanımı ile ilişkili nöbetlerin, zehirlenmelerin ve ölümlerin sayısı artmakta, diğer taraftan katinon maruziyeti için spesifik bir antidot bulunmamaktadır. α -PVP ve diğer yeni psikoaktif maddelerin uzun zaman içinde bireyler üzerinde mental, somatik ve ba-

ğımlılıkla ilgili etkileri bilinmemektedir. Bu ve diğer psikoaktif maddelerin kullanımını kontrol etmek için doktorlar, toksikologlar ve politikacıların iş birliği içinde bulunmaları gerekmektedir. Antemortem ve/veya postmortem örneklerde, kullanım ile bağlantılı şiddetli zehirlenmelerinin hızlı bir şekilde saptanması ve tespiti için analitik metotların geliştirilmesinin gerekliliği vurgulanmalıdır.³¹ Her ülkede klinik araştırmaların derinleştirilmesi, yeni psikoaktif maddelere karşı ulusal eylem planı oluşturulması, bağımlılık ve zehirlenme vakalarının yönetiminin iyileştirilmesi zorunluluk taşımaktadır. Yeni sentetik katinonların yüksek kötüye kullanıma potansiyelleri nedeni ile ivedilikle gerekli önlemlerin alınması gerekmektedir.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Bu çalışma hazırlanırken tüm yazarlar eşit katkı sağlamıştır.

KAYNAKLAR

1. Brandt SD, Sumnall HR, Measham F, Cole J. Analyses of second-generation 'legal highs' in the UK: initial findings. *Drug Test Anal* 2010;2(8):377-82.
2. Al-Hebshi NN, Skaug N, Khat (Catha edulis)-an updated review. *Addict Biol* 2005;10(4): 299-307.
3. Sauer C, Peters FT, Haas C, Meyer MR, Fritschi G, Maurer HH. New designer drug alpha-pyrrolidinovalerophenone (PVP): studies on its metabolism and toxicological detection in rat urine using gas chromatographic/mass spectrometric techniques. *J Mass Spectrom* 2009;44(6):952-64.
4. Marinetti LJ, Antonides HM. Analysis of synthetic cathinones commonly found in bath salts in human performance and postmortem toxicology: method development, drug distribution and interpretation of results. *J Anal Toxicol* 2013;37(3):135-46.
5. Ellefsen KN, Concheiro M, Huestis MA. Synthetic cathinone pharmacokinetics, analytical methods, and toxicological findings from human performance and postmortem cases. *Drug Metab Rev* 2016;48(2):237-65.
6. Karila L, Reynaud M. GHB and synthetic cathinones: clinical effects and potential consequences. *Drug Test Anal* 2011;3(9): 552-9.
7. German CL, Fleckenstein AE, Hanson GR. Bath salts and synthetic cathinones: an emerging designer drug phenomenon. *Life Sci* 2014;97(1):2-8.

8. Crespi C. Flakka-induced prolonged psychosis. *Case Rep Psychiatry* 2016;2016:3460849.
9. Karila L, Lafaye G, Scocard A, Cottencin O, Benyamina A. MDPV and α -PVP use in humans: the twisted sisters. *Neuropharmacology* 2017;134(Pt A):65-72.
10. Valente MJ, Guedes de Pinho P, de Lourdes Bastos M, Carvalho F, Carvalho M. Khat and synthetic cathinones: a review. *Arch Toxicol* 2014;88(1):15-45.
11. Balint EE, Falkay G, Balint GA. Khat-a controversial plant. *Wien Klin Wochenschr* 2009;121(19-20):604-14.
12. Bretteville-Jensen AL, Tuv SS, Bilgri OR, Fjeld B, Bachs L. Synthetic cannabinoids and cathinones: prevalence and markets. *Forensic Sci Rev* 2013;25(1-2):7-26.
13. Miller B, Kim J, Concheiro M. Stability of synthetic cathinones in oral fluid samples. *Forensic Sci Int* 2017;274:13-21.
14. Cheong JH, Choi MJ, Jang CG, Lee YS, Lee S, Kim HJ, et al. Behavioral evidence for the abuse potential of the novel synthetic cathinone α -pyrrolidinopentiothiophenone (PVT) in rodents. *Psychopharmacology (Berl)* 2017;234(5):857-67.
15. Patel N, Ford L, Jones R, Bradberry SM, Vale JA. Poisoning to α -pyrrolidinoveraloperone (α -PVP), a synthetic cathinone. *Clin Toxicol (Phila)* 2017;55(2):159-60.
16. Umehachi R, Aoki H, Sugita M, Taira T, Wakai S, Saito T, et al. Clinical characteristics of α -pyrrolidinoveraloperone (α -PVP) poisoning. *Clin Toxicol (Phila)* 2016;54(7):563-7.
17. Katselou M, Papoutsis I, Nikolaou P, Spiliopoulou C, Athanaselis S. α -PVP ("flakka"): a new synthetic cathinone invades the drug arena. *Forensic Toxicol* 2016;34(1):41-50.
18. Smith DA, Negus SS, Poklis JL, Blough BE, Banks ML. Cocaine-like discriminative stimulus effects of α -pyrrolidinoveraloperone, methcathinone and their 3,4-methylenedioxy or 4-methyl analogs in rhesus monkeys. *Addict Biol* 2017;22(5):1169-78.
19. Shima N, Katagi M, Kamata H, Matsuta S, Sasaki K, Kamata T, et al. Metabolism of the newly encountered designer drug α -pyrrolidinoveraloperone in humans: identification and quantitation of urinary metabolites. *Forensic Toxicol* 2014;32(1):59-67.
20. Casale JF, Hays PA. The characterization of α -pyrrolidinopentiothiophenone. *Microgram J* 2012;9(1):33-8.
21. Marusich JA, Antonazzo KR, Wiley JL, Blough BE, Partilla JS, Baumann MH. Pharmacology of novel synthetic stimulants structurally related to the "bath salts" constituent 3,4-methylenedioxypropylvalerone (MDPV). *Neuropharmacology* 2014;87:206-13.
22. Wright TH, Harris C. Twenty-one cases involving α -pyrrolidinoveraloperone (α -PVP). *J Anal Toxicol* 2016;40(5):396-402.
23. Sewalia K, Watterson LR, Hryciw A, Belloc A, Ortiz JB, Olive MF. Neurocognitive dysfunction following repeated binge-like self-administration of the synthetic cathinone 3,4-methylenedioxypropylvalerone (MDPV). *Neuropharmacology* 2017;134(Pt A):36-45.
24. Giannotti G, Canazza I, Caffino L, Bilel S, Osato A, Fumagalli F, et al. The cathinones MDPV and α -PVP elicit different behavioral and molecular effects following acute exposure. *Neurotox Res* 2017;32(4):594-602.
25. Watterson LR, Olive MF. Synthetic cathinones and their rewarding and reinforcing effects in rodents. *Adv Neurosci (Hindawi)* 2014;2014:209875.
26. Meltzer PC, Butler D, Deschamps JR, Madras BK. 1-(4-methylphenyl)-2-pyrrolidin-1-yl-pentan-1-one (pyrovalerone) analogues: a promising class of monoamine uptake inhibitors. *J Med Chem* 2006;49(4):1420-32.
27. Cherry SV, Rodriguez YF. Synthetic stimulant reaching epidemic proportions: flakka-induced ST-elevation myocardial infarction with intracardiac thrombi. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2017;31(1):e13-e4.
28. Kolanos R, Sakloth F, Jain AD, Partilla JS, Baumann MH, Glennon RA. Structural modification of the designer stimulant α -pyrrolidinoveraloperone (α -PVP) influences potency at dopamine transporters. *ACS Chem Neurosci* 2015;6(10):1726-31.
29. Zawilska JB. An expanding world of novel psychoactive substances: opioids. *Front Psychiatry* 2017;8(1):110.
30. Marusich JA, Lefever TW, Blough BE, Thomas BF, Wiley JL. Pharmacological effects of methamphetamine and α -PVP vapor and injection. *Neurotoxicology* 2016;55:83-91.
31. Johnson PS, Johnson MW. Investigation of "bath salts" use patterns within an online sample of users in the United States. *J Psychoactive Drugs* 2014;46(5):369-78.
32. United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). *United Nations Publication SNE 17. X. World Drug Report*; 2017. p.34.
33. Schedules of controlled substances: placement of 10 synthetic cathinones into schedule I. final rule. *Fed Regist* 2017;82(39):12171-7.
34. Leffler AM, Smith PB, de Armas A, Dorman FL. The analytical investigation of synthetic street drugs containing cathinone analogs. *Forensic Sci Int* 2014;234(1):50-6.
35. Stanciu C, Penders TM, Gnanasegaram SA, Pirapakaran E, Padma JS, Padma JS. The behavioral profile of methylenedioxypropylvalerone (MDPV) and α -pyrrolidinopentiothiophenone (PVP)-a systematic review. *Curr Drug Abuse Rev* 2017;10(999):1-1.
36. Simmler LD, Buser TA, Donzelli M, Schramm Y, Dieu LH, Huwyler J, et al. Pharmacological characterization of designer cathinones in vitro. *Br J Pharmacol* 2013;168(2):458-70.
37. Rickli A, Hoener MC, Liechti ME. Monoamine transporter and receptor interaction profiles of novel psychoactive substances: para-halogenated amphetamines and pyrovalerone cathinones. *Eur Neuropsychopharmacol* 2015;25(3):365-76.
38. Namera A, Konuma K, Kawamura M, Saito T, Nakamoto A, Yahata M, et al. Time-course profile of urinary excretion of intravenously administered α -pyrrolidinoveraloperone and α -pyrrolidinobutylphenone in a human. *Forensic Toxicol* 2014;32(1):68-74.
39. Grapp M, Sauer C, Vidal C, Müller D. GC-MS analysis of the designer drug α -pyrrolidinoveraloperone and its metabolites in urine and blood in an acute poisoning case. *Forensic Sci Int* 2016;259:e14-9.
40. Minakata K, Yamagishi I, Nozawa H, Hasegawa K, Wurita A, Gonmori K, et al. MALDI-TOF mass spectrometric determination of four pyrrolidino cathinones in human blood. *Forensic Toxicol* 2014;32(1):169-75.
41. Matsuta S, Shima N, Kamata H, Kakehashi H, Nakano S, Sasaki K, et al. Metabolism of the designer drug α -pyrrolidinobutylphenone (α -PBP) in humans: identification and quantification of the phase I metabolites in urine. *Forensic Sci Int* 2015;249:181-8.
42. Meyer MR, Prosser D, Maurer HH. Studies on the metabolism and detectability of the designer drug β -naphyrone in rat urine using GC-MS and LC-HR-MS/MS. *Drug Test Anal* 2013;5(4):259-65.
43. Hasegawa K, Suzuki O, Wurita A, Minakata K, Yamagishi I, Nozawa H, et al. Postmortem distribution of α -pyrrolidinoveraloperone and its metabolite in body fluids and solid tissues in a fatal poisoning case measured by LC-MS-MS with the standard addition method. *Forensic Toxicol* 2014;32(2):225-34.
44. Knoy JL, Peterson BL, Couper FJ. Suspected impaired driving case involving α -pyrrolidinoveraloperone, methylone and ethylone. *J Anal Toxicol* 2014;38(8):615-7.
45. Tyrkkö E, Pelander A, Ketola RA, Ojanperä I. In silico and in vitro metabolism studies support identification of designer drugs in human urine by liquid chromatography/quadrupole-time-of-flight mass spectrometry. *Anal Bioanal Chem* 2013;405(21):6697-709.
46. Sykutera M, Cychowska M, Bloch-Boguslawska E. A fatal case of pentedrone and α -pyrrolidinoveraloperone poisoning. *J Anal Toxicol* 2015;39(4):324-9.

47. Mesihää S, Rasanen I, Ojanperä I. Quantitative estimation of α -PVP metabolites in urine by GC-APCI-QTOFMS with nitrogen chemiluminescence detection based on parent drug calibration. *Forensic Sci Int* 2018;286:12-7.
48. Ross EA, Watson M, Goldberger B. "Bath salts" intoxication. *N Engl J Med* 2011;365(10):967-8.
49. Nagai H, Saka K, Nakajima M, Maeda H, Kuroda R, Igarashi A, et al. Sudden death after sustained restraint following self-administration of the designer drug α -pyrrolidinovalerophenone. *Int J Cardiol* 2014;172(1):263-5.
50. Kelly JP. Cathinone derivatives: a review of their chemistry, pharmacology and toxicology. *Drug Test Anal* 2011;3(7-8):439-53.
51. Wyman JF, Lavins ES, Engelhart D, Armstrong EJ, Snell KD, Boggs PD, et al. Post-mortem tissue distribution of MDPV following lethal intoxication by "bath salts." *J Anal Toxicol* 2013;37(3):182-5.
52. Schindler CW, Thorndike EB, Suzuki M, Rice KC, Baumann MH. Pharmacological mechanisms underlying the cardiovascular effects of the "bath salt" constituent 3,4-methylenedioxypyrovalerone (MDPV). *Br J Pharmacol* 2016;173(24):3492-501.
53. Sivagnanam K, Chaudari D, Lopez P, Sutherland ME, Ramu VK. "Bath salts" induced severe reversible cardiomyopathy. *Am J Case Rep* 2013;14:288-91.
54. Abbott R, Smith DE. The new designer drug wave: a clinical, toxicological, and legal analysis. *J Psychoactive Drugs* 2015;47(5):368-71.
55. Goshgarian AM, Benford DM, Caplan JP. Bath salt abuse: neuropsychiatric effects of cathinone derivatives. *Psychosomatics* 2011;52(6):593-4.
56. Hohmann N, Mikus G, Czock D. Effects and risks associated with novel psychoactive substances: mislabeling and sale as bath salts, spice, and research chemicals. *Dtsch Arztebl Int* 2014;111(9):139-47.
57. Rojek S, Kula K, Maciów-Głab M, Kłys M. New psychoactive substance α -PVP in a traffic accident case. *Forensic Toxicol* 2016;34:403-10.
58. Levine M, Levitan R, Skolnik A. Compartment syndrome after "bath salts" use: a case series. *Ann Emerg Med* 2013;61(4):480-3.
59. Zawilska JB, Wojcieszak J. α -pyrrolidinophenones: a new wave of designer cathinones. *Forensic Toxicol* 2017;35(2):201-16.
60. Saito T, Namera A, Osawa M, Aoki H, Inokuchi S. SPME-GC-MS analysis of α -pyrrolidinovalerophenone in blood in a fatal poisoning case. *Forensic Toxicol* 2013;31(2):328-32.
61. Potocka-Banaś B, Janus T, Majdanik S, Banaś T, Dembińska T, Borowiak K. Fatal intoxication with α -PVP, a synthetic cathinone derivative. *J Forensic Sci* 2017;62(2):553-6.
62. Wurita A, Hasegawa K, Minakata K, Gonmori K, Nozawa H, Yamagishi I, et al. Postmortem distribution of α -pyrrolidinobutiophenone in body fluids and solid tissues of a human cadaver. *Leg Med (Tokyo)* 2014;16(5):241-6.
63. Sellors K, Jones A, Chan B. Death due to intravenous use of α -pyrrolidinopentiophenone. *Med J Aust* 2014;201(10):601-3.
64. Nguyen JD, Bremer PT, Ducime A, Creehan KM, Kisby BR, Taffe MA, et al. Active vaccination attenuates the psychostimulant effects of α -PVP and MDPV in rats. *Neuropharmacology* 2017;116:1-8.