

Sentetik Kannabinoidler ve Toksisiteleri

Synthetic Cannabinoids and Their Toxicities: Review

Suna SABUNCUOĞLU,^a
Terken BAYDAR^a

^aFarmasötik Toksikoloji AD,
Hacettepe Üniversitesi
Eczacılık Fakültesi, Ankara

Geliş Tarihi/Received: 14.08.2015
Kabul Tarihi/Accepted: 25.11.2015

Yazışma Adresi/Correspondence:
Terken BAYDAR
Hacettepe Üniversitesi
Eczacılık Fakültesi,
Farmasötik Toksikoloji AD, Ankara,
TÜRKİYE/TURKEY
tbaydar@hacettepe.edu.tr

ÖZET Özellikle son 10 yılda, Türkiye’de halk arasında “Bonzai” ismiyle piyasaya giren sentetik kannabinoidler, bağımlılık yapma özelliği olan maddelerdir. Bu yeni tasarım maddeler esrara alternatif yükselmiş olup “K2” ve “Spice” olarak da adlandırılmaktadır. Bu ilaçlar uluslararası gizli laboratuvarlarda sentezlenmiş ve esrara çok benzeyen etkililer oluşturmaları nedeni ile sigara gibi tütsülenen karışımlar olarak dağıtım yapılmıştır. Sentetik kannabinoidler, kannabisin psikoaktif etken maddesi olan tetrahidrokannabiol kıyasla daha güçlü ve etkili olup, kannabinoid reseptörlerinin tam agonistidir. Tetrahidrokannabiol bileşiği, kannabinoid reseptörlerinin kısmi agonisti olarak etki göstermektedir. Mevcut potansiyel sağlık risklerine bağlı olarak, sentetik kannabinoidlerin kullanımı Türkiye’de dahil dünyadaki pek çok farklı ülkede yasaklanmıştır. Araştırmacıların ve klinisyenlerin de ellerinde yeterince veri bulunmaması nedeni ile önemli bir araştırma konusu olan bu ürünler, kannabise (esrar) benzer etkileri, internet siteleri üzerinden kolay ulaşılabilirliği, hızla değişen kimyasal yapılarıyla artan türevlerinin saptanmasının zor olması ve dolayısıyla yasal sınırlamalarının tam olarak yapılamaması nedenleri ile özellikle adolesan genç nüfus arasında sustimal edilerek kullanımı artmaktadır. Devletlerin mevcut yasal düzenleme çabalarına rağmen, artan “Spice” kullanımının dünyanın her yerinde psikiyatrik, tıbbi ve sosyal sonuçları ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle, sentetik kannabinoidlerin toksikolojik ve farmakolojik etkilerinin aydınlatılabilmesi için daha fazla bilimsel araştırmaya ve kontrollü çalışmaya ihtiyaç bulunmaktadır. Bu çalışmada, güncel literatür bilgisi ışığında sentetik kannabinoidler, sınıflandırmaları, kimyasal yapıları ve toksik etkileri değerlendirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Sentetik kannabinoid; toksisite

ABSTRACT In the last decade, addictive synthetic cannabinoids have entered to the market in Turkey with the name of “Bonzai”. These new designer drugs have recently emerged as an alternative to marijuana also called “K2” and “Spice”. These drugs are synthesized at different secretive laboratories internationally and distributed as smoking mixtures, use of which produces effects very similar to use of marijuana. Synthetic cannabinoids have higher potency, efficacy and they are cannabinoid-receptor full agonists compare to tetrahydrocannabinol which is the psychoactive constituent in cannabis and a partial agonist at the cannabinoid receptors. Due to their potential health risks, several different countries including Turkey have banned these substances. As there is limited data about these substances, they are important research subjects for the researchers and clinicians. Synthetic cannabinoids have been increasingly and dramatically popular in teenagers and especially adolescent population as abused substance, due to their similar effects of cannabis and availability on the internet. There are also legal restriction limitations since it is difficult to determine varying frequent structural modification of these drugs and increasing metabolites. Despite legal regulatory efforts of the governments, psychiatric, medical, and social consequences of increased Spice use occur in all over the world. Thus, it is necessary to do more research and controlled studies to investigate toxicological and pharmacological effects of synthetic cannabinoids. In this review, synthetic cannabinoids, classifications, chemical structures and, their toxicities have been evaluated under the light of recent literature knowledge.

Key Words: Synthetic cannabinoid, toxicity

doi: 10.5336/pharmsci.2015-47480

Copyright © 2016 by Türkiye Klinikleri

Türkiye Klinikleri J Pharm Sci 2016;5(1):8-16

Sentetik kannabinoidler, Türkiye’de halk arasında “Bonzai” adı ile bilinen, “Dream, Monkees go Bananas, Jamaican Spirit, K2, Tai High, Napalm, Chernobyl” gibi çeşitli isimlerle de anılan bağımlılık yapma özelliği olan maddelerdir. Bu psikoaktif maddelerin son yıllarda tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de kullanım oranları hızla artış göstermiştir. Çeşitli raporlarda ve medyada bu bileşiklerin yasal olduğunun ifade edilmesiyle birlikte, hem popüleritelerinin hem de kullanıcı sayısının artması gündeme gelmiştir.¹⁻⁵ Başlangıçta internette de kolaylıkla satın alınabilen bu bileşikler, “Spice” adıyla pek çok Avrupa ülkesinde kolayca bulunabilen bitkisel karışımlar olup “Spice Silver”, “Spice Gold”, “Spice Diamond”, “Yucatan Fire” ve “Smoke” olarak isimlendirilmişlerdir. Popülerliklerinin artmasıyla “headshop” olarak bilinen yerlerde ve tütün büfelerinde satılmaya başlanmıştır.^{1-4,6-8} Ancak, 2008 yılının sonunda yapılan laboratuvar çalışmalarında, “Spice” olarak anılan bileşiklerin yapısının aydınlatılmasıyla, bunların geleneksel olmayan kannabinoidler olarak bilinen CP-47,497 ve aminoalkilindol yapısındaki JWH-018 olduğu ve güçlü kannabimimetik etkileri bulunduğu belirlenmiştir. Daha sonra, pek çok ülkede aminoalkilindol ailesine ait diğer bazı türevleriyle birlikte bu bileşiklerin satışı kontrol altına alınmaya başlamıştır. Türkiye’de de ilk defa 2010 yılında yakalanan sentetik kannabinoidler, 2011 yılında 2313 sayılı *Uyuşturucu Maddelerin Murakabesi Hakkındaki Kanun* kapsamına alınmıştır. Türkiye’de ilk yakalandığı yıla oranla sentetik kannabinoidlerde 17 katlık bir yakalama artışı gerçekleşmiştir. Ayrıca, son verilere göre ülkemizde 70 ilde sentetik kannabinoid satışının söz konusu olduğu ve geçen yıllara göre hızlı bir yayılım gösterdiği belirlenmiştir. Bu maddelerin, Türkiye’ye çoğunlukla Avrupa, Afganistan, Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti ve Çin’den getirildiği, Bulgaristan’dan hava ve kara yolu ile ülkeye girdiği belirtilmekte, son dönemlerde Rusya ve İran üzerinden de ticaretin olduğu bildirilmektedir. Dolayısıyla, ülkemizdeki söz konusu sentetik kannabinoid çeşitliliği ve problemin boyutu hızla artmaktadır. Sentetik kannabinoid kullanımına bağlı ölümler gündemin önemli konularından birini oluşturmaktadır. Dolayısıyla, “acil eylem planı” içinde yer alan bu ko-

nuya ilişkin çalışmaların artmasına gereksinim bulunduğu her fırsatta vurgulanmaktadır.^{1,3,6,9,10}

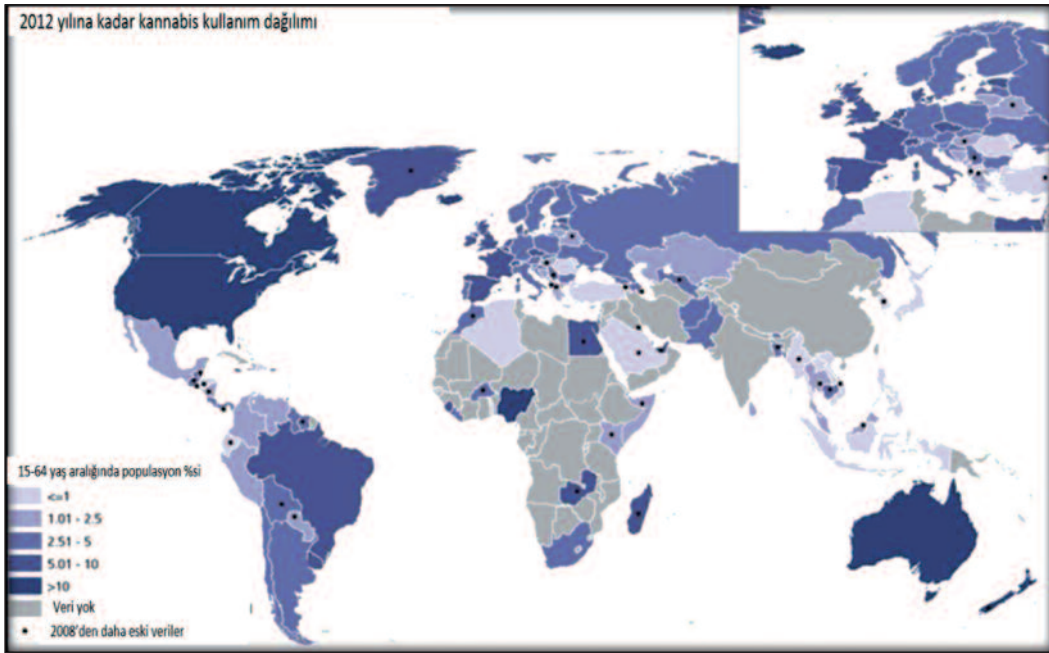
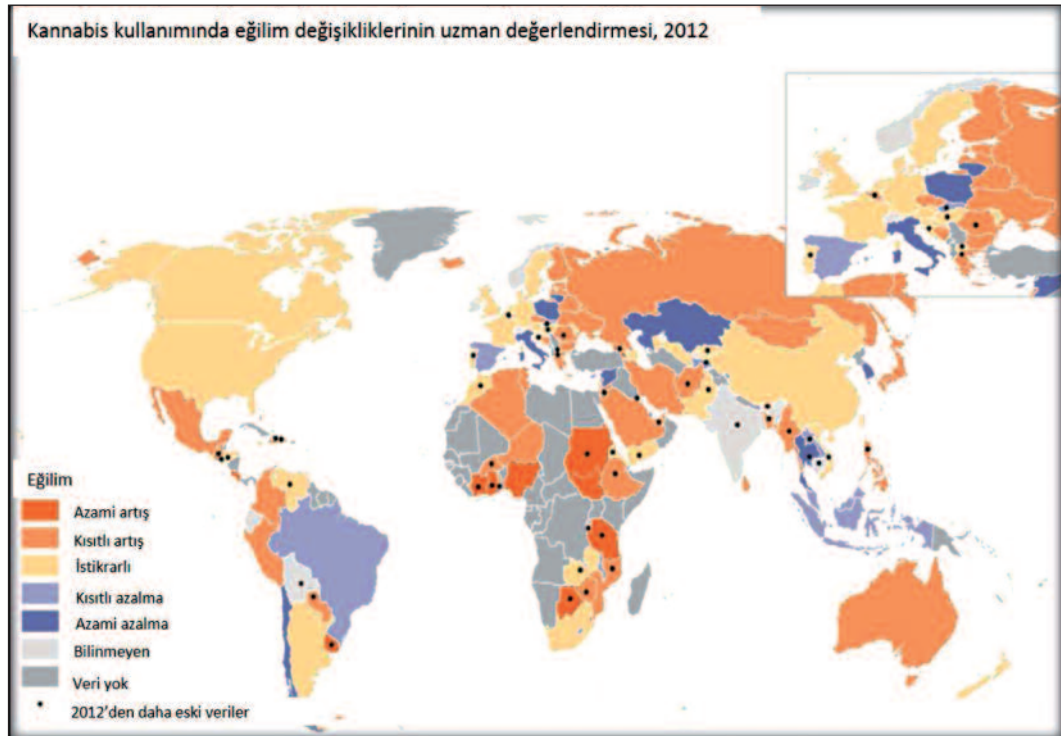
Türkiye’de de suistimalinde ciddi bir artış söz konusu olan, halk arasında “Bonzai” ismiyle piyasaya giren sentetik kannabinoidler, güçlü psikoaktif etkileri ile uyuşturucu bağımlıları arasında çok popüler olmuştur.^{3,10,11} Mevcut verilerin yeterli olmaması nedeni ile bu yasa dışı ksenobiyotikler önemli bir araştırma konusunu da oluşturmaktadır. Bu ürünler, kannabis (esrar) benzeri etkileri, internet siteleri üzerinden kolay ulaşılabilirliği ve güvenilir nicel toksikolojik saptama yöntemlerinin eksikliği nedeni ile özellikle gençler arasında ilgi uyandırmaktadır.^{1,12} Türkiye’de 2010-2012 yılları arasında Adli Tıp Kurumu İstanbul Narkotik Bölümü tarafından hazırlanan raporlar incelenerek yapılan bir çalışmada, 1.200 herbal preparattan 1.179’unun sentetik kannabinoid içerdiği belirlenmiş ve uyuşturucu pazarında bu maddelerin payının ne kadar yüksek olduğu görülmüştür.¹³

Birleşmiş Milletler İlaç ve Suç Ofisi [United Nations Office of Drugs and Crime (UNODC)] tarafından her yıl düzenli olarak yayınlanan “Dünya Uyuşturucu Raporu”nda, özellikle gelişmekte olan ülkelerde amfetamin tipi uyarıcılar ve reçeteli ilaçlar başta olmak üzere, uyuşturucu madde kullanım oranının giderek yükseldiği belirlenmiştir. Özellikle Amerika, Kanada ve Avustralya gibi yüz ölçümü olarak büyük ülkelerde 15-64 yaş aralığındaki popülasyonun %10’undan fazlasının kullanıcı olduğu görülmektedir (Şekil 1). Türkiye’de ise kullanıcı oranı %1’in altında bildirilmekle beraber, ülkemizde istatistiksel veri eksikliğinin bulunduğu unutulmamalıdır.^{9,14} Dünyadaki kannabis kullanım eğiliminde özellikle Rusya ve çevresinde hızla ve sürekli artan bir eğilim söz konusuysen, Türkiye’deki durum için ne yazık ki yeterli veri bulunmamaktadır (Şekil 2).^{9,14}

Bu çalışmada, sentetik kannabinoidler hakkında kısa bilgi aktarımı yapılmış, ardından toksitesinden bahsedilmiştir.

KİMYASAL YAPI VE SINIFLANDIRMA

Kannabinoidler, insan hücrelerinde endojen bileşikler olarak bilinen kannabionid (CB) reseptörlerinden Tip 1 (CB1) ve Tip 2 (CB2) gibi kannabinoid

ŞEKİL 1: Dünya genelinde Kannaabis kullanımı.^{9,14}ŞEKİL 2: Kannaabis kullanım eğilimindeki değişiklikler.^{9,14}

reseptörlerinden birine bağlanabilen maddelerdir. CB1 reseptörü, ana olarak beyin ve omurilikte yerleşmiştir ve kannaabisin tipik olarak fizyolojik ve kısmen psicotropik etkilerinden sorumludur. Buna

karşın CB2 reseptörü, ana olarak dalak ve immün sistem hücrelerinde yerleşmiştir ve immünomodulator etkiden sorumludur. Sentetik kannaabinoidler, kannaabis benzeri farmakolojik etki gösteren kan-

nabinomimetikler; kannabis benzeri etki göstermeksizin CB reseptörlerini bloke eden antagonistler ve bu reseptörlere bağlanmayan ve dolayısıyla bu reseptörler aracılığıyla farmakolojik etkisi olmayan bileşikler olarak ayrılmaktadır.¹⁵⁻¹⁷ Kannabinoidler, kimyasal yapılarına göre ana olarak üç sınıfa ayrılmaktadır:

DOĞAL KANNABİNOİDLER

Fitokannabinoidler olarak da anılan doğal kannabinoidler, kannabis bitkisi içinde belirgin miktarda ve doğal olarak bulunabilen maddelerdir. Bitkinin salgı bezlerinden elde edilen viskoz reçinede konsantrasyon halinde bulunurlar. En iyi bilinen doğal kannabinoid örneği, marihuananın aktif ana bileşeni olan ve güçlü psikoaktif etkiler gösteren, sinonimi $\Delta 9$ -tetrahidrokannabinol olan THC'dir. Bunun dışında, kannabidiol ve kannabinol de sık rastlanan doğal kannabinoidlerdir.¹⁵⁻¹⁷

ENDOJEN KANNABİNOİDLER

Endokannabinoidler, insan vücudunda üretilen uzun zincirli yağ asitleri, amidler, esterler ve eterleri taşıyan, CB1 ve CB2 reseptörlerine bağlanabilen lipit moleküllerini içerir. Esas olarak nöromodülatör etkileri vardır. Merkezi ve periferik dokularda pek çok nörotransmitterin salınımını etkilerler. 2-araşidonogliserol ve N-araşidinoiletanolamin karakterize edilmiştir. Ruhsal durum, iştah, hafıza, inflamatuvar yanıt, ağrı duyarlılığı gibi durumlar üzerine etkileri bulunmaktadır.¹⁵⁻¹⁷

SENTETİK KANNABİNOİDLER

Tedavi potansiyellerinin değerlendirilebilmesi yanında, kannabinoid etkisinin ayrıntılı bir şekilde gösterilebilmesi için laboratuvar ortamında üretilmiş, farmakolojik özellikleri nedeni ile klinikte kullanılan, THC'yi taklit eden moleküllerdir. HU-210, CP-55,940 veya WIN-55,212-2 gibi bileşikler, CB1 reseptörünün tam agonistiyken THC aynı reseptör için kısmi agonist etkilidir. Sentetik kannabinoidlerin kullanımına bağlı psikoaktif ve fiziksel etkilere ilişkin hâlen bilimsel veri eksiklikleri bulunmaktadır. Olgu raporlarındaki belirtiler arasında duygudurum değişiklikleri, kognitif bozukluklar, bilinç kaybı, eksitabilite, ajitasyon, sedasyon, kâbuslar, halüsinasyon ve paranoya gibi psikozlar yer

almaktadır. Fiziksel etkiler arasında bulantı, kusma, diyare, taşikardi, titreme, terleme, hipertansiyon ve halsizlik sayılabilir.¹⁵⁻¹⁷

Kimyasal yapılarına göre beş ayrı sınıfta da incelemek olasıdır (Tablo 1).

Klasik kannabinoidler: "*Cannabis sativa*"dan elde edilen bileşikler veya analoglar bu gruba dâhildir. HU-210, $\Delta 9$ -THC, $\Delta 8$ -THC ve desasetil-L-nantradol CB1/CB2 reseptör agonisti olarak davranan sentetik kannabinoidlerdir. Bitkiden elde edilen en psikotropik etkili madde $\Delta 9$ -THC'dir ve her iki reseptöre de afinite gösterir. Diğer selektif CB2 reseptör agonistleri THC molekülünün yapısal olarak modifikasyonu ile elde edilen JWH-133, JWH-139, HU-308, L-7596 ve L-759656'dır.¹⁵⁻¹⁷

Klasik olmayan kannabinoidler: Bunlar AC-bisiklik ve ACD-trisiklik kannabinoid analoglarıdır. CP55940, bisiklik yapıda olup, CB1 ve CB2 reseptörlerine benzer afinite gösteren önemli bir kannabinoid agonistidir. CP55244 ve CP47497 bu kategorideki diğer kannabinoidlerdir.¹⁵⁻¹⁷

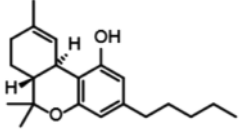
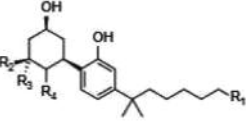
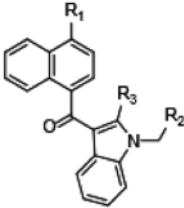
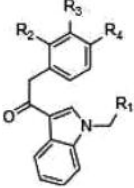
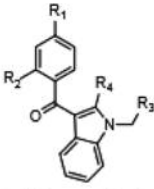
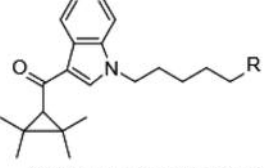
Hibrid kannabinoidler: Klasik ve klasik olmayan kannabinoidlerin kimyasal özelliklerinin kombinasyonlarını içeren bir gruptur. AM-4030 örnek olarak verilebilir.¹⁵⁻¹⁷

Aminoalkilindoller: Kannabimimetik özellikleri olan aminoalkilindol ailesidir. R-(+)-WIN55212 bu serinin en bilinen üyesidir. Her iki reseptöre de yüksek afinite gösterirler, ancak CB2 için daha seçicidirler. THC benzeri farmakolojik etkileri söz konusudur. JWH-015 ve L-768242 de CB2 selektif etkili diğer üyeleridir.¹⁵⁻¹⁷

Eikosanoidler: Anandamid, endojen kannabinoid ligandı olup, ana olarak memeli beyni ve diğer dokularında keşfedilmiştir. THC benzeri etki gösterir. Metanandamidin R izomeri, S izomerinden dokuz kat fazla CB1 spesifiktir. Yukarıda bahsedildiği üzere bir endokannabinoid olan 2-araşidonogliserol, her iki reseptöre de afinite gösterir. Benzer diğer bileşikler, arşidonil-2-kloroetilamid ve arşidonilsiklopropilamidir.¹⁵⁻¹⁷

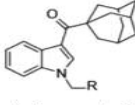
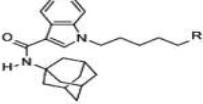
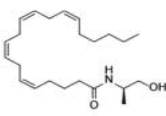
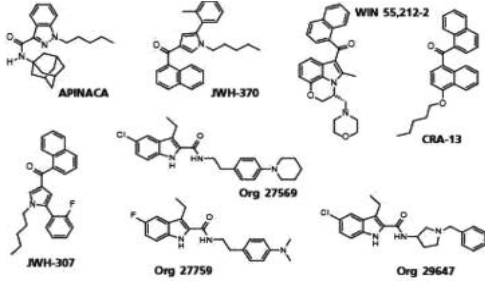
Diğerleri: Kannabinoid reseptörlerine antagonistik etki gösteren diarilpirazol bileşikleridir. SR141716A güçlü CB1 ve SR144528 güçlü CB2

TABLO 1: Kimyasal yapılarına göre kannabinoidlerin sınıflandırılması.¹⁶

Kimyasal Yapı	Sınıfı
 <p>Δ9-tetrahidrokannabinol</p>	Klasik kannabinoidler
	Klasik olmayan kannabinoidler CP-47,497 CP-47,497-C6 CP-47,497-C8 CP-47,497-C9 CP-55,940
 <p>(a) Naftolindoller</p>	Aminoalkilindoller AM-1220 AM-1220 AM-2201 AM-2232 JWH-007 JWH-015 JWH-018 JWH-019 JWH-020 JWH-022 JWH-072 JWH-073 JWH-081 JWH-122 JWH-200 JWH-210 JWH-387 JWH-398 JWH-412 JWH-200 MAM-2201
 <p>(b) Fenilasetilindoller</p>	JWH-250 JWH-201 JWH-203 JWH-250 JWH-251 JWH-302 RCS-8
 <p>(c) Benzolindoller</p>	AM-694 AM-694 AM-2233 RCS-4 WIN 48,098
 <p>(d) Siklopropoilindoller</p>	UR-144 XLR-11

devamı →

TABLO 1: devamı.

 <p>(e) Adamantolindoller</p>	<p>AB-001 AM-1248</p>
 <p>(f) İndol Karboksamidler</p>	<p>APICA STS-135</p>
 <p>AM-356</p>	<p>Eikosanoidler AM-356</p>
	<p>Diğerleri</p>

antagonistidir. SR141716A'nın analogları olan AM251 ve AM281, CB1 reseptör aracılı etkileri önlerler.¹⁵⁻¹⁷

KİNETİK ÖZELLİKLER

Sentetik kannabiodlerin farmakokinetik özelliklerine ilişkin sınırlı bilgi bulunmaktadır. Biyoyararlanımlarının uygulama yolu ile doğrudan ilişkili olduğu bilinmektedir. Sentetik kannabinoidler inhalasyonla alındıktan sonra, akciğerlerden anında emilir, birkaç dakikada beyin gibi diğer organlara yayılır ve genellikle dakikalar içinde etkileri başlar. Oral yolla maruziyet durumunda, ilk geçiş metabolizması ve sindirim aktivitesine bağlı olarak etkilerinin görülmesi gecikebilir. Etki süresi değişebilmekle beraber genelde saatler sürebilir. Örneğin, JWH-018'in etkililiğinin bir-iki saat, CP-47,497-C8'in etkililiğinin ise beş-altı saat sürdüğü bildirilmiştir.^{1,18} Oldukça lipofilik olan bu bileşik-

ler, bitkisel çay şeklinde hazırlandığında ortamda çok düşük oranda bulunurlar. Yağda çözünen bu bileşiklerin yüksek hacimlerde dağılımı olduğu tahmin edilmektedir. Dolayısıyla, kronik kullanımda yağ dokusunda bileşiklerin ve metabolitlerinin toplanması olasıdır.^{1,18}

Genel olarak metabolizmaları ile ilgili bilgiler yetersizdir. Aminoalkilindollerle yapılan araştırmalarda, karmaşık ve uzamış bir metabolizmaları olduğu bildirilmiştir. Metabolik hızlarının düşük olabileceği öne sürülmüştür. Aminoalkilindoller için monohidroksillenmiş bileşikler ve glukuronidler ana metabolitler gibi görünse de *N*-dealkilasyon, çoklu hidroksilasyon, hidroksilasyon ve dealkilasyon kombinasyonu veya *N*-alkil oksidasyonu da gözlenebilir. Kullanımlarını takiben ana bileşiğin veya metabolitin idrarda belirlenmesi zordur. Aminoalkilindol türevi WIN-55,212-2, JWH-015, JWH-018, JWH-073 ve sikloheksilfenol

CP-55,94 ile ilgili metabolizma çalışmaları mevcuttur. Bu çalışmalar, insan karaciğer mikrozomları ile yapılan çalışmaları veya inhalasyonla alınan bileşiklerin, kullanıcıların idrar örneğinde analizlerini temel almaktadır. Genel olarak vücuttan atılımları ana olarak idrar yoluyla ve miktarı bilinmemekle beraber feçesle olmaktadır.^{1,18}

TOKSİSİTE

Sentetik kannabinoidler tek başlarına veya kombine hâlde kullanıldıklarında çeşitli fizyolojik etkilere neden olmaktadır. Bunlar arasında ateş basması, bulantı, kusma, gözlerde kanlanma, terleme, ağız kuruluğu gibi etkiler sayılabilir. Fizyolojik etkiler, hafif semptomlardan spesifik organlarda görülen ciddi yan etkilere kadar değişen çok farklı şekillerde görülebilir.¹⁵ Naftil grubu aminoalkilindollerin karsinogenik potansiyeli olabileceği düşünülmektedir.¹⁵⁻¹⁷

Kannabisin akut toksisitesi düşük olsa da sentetik türevlerinin özellikle de aşırı dozlarının hayatı tehdit edecek çok ciddi toksisitelere yol açabileceği göz ardı edilmemelidir. Doğal kannabinoidlerden daha güçlü olan sentetik kannabinoidlerin toksisitelere ilişkin bilgiler de oldukça sınırlıdır. Bununla birlikte, sentetik kannabinoid suistimali ile ilişkili olarak sağlık problemleri ve olgu raporları bildirilmiştir. Bunlar, özellikle yüksek dozlarda ortaya çıkan kardiyovasküler problemler ve psikolojik bozukluklardır. Ölüme kadar gidebilen klinik belirtiler arasında hipertansiyon, ani kalp durmaları, konvülsiyonlar, halüsinasyon ve paranoya sayılabilir.^{1,4,15,18-20}

Sentetik kannabinoidlere bağlı en genel kardiyovasküler yan etkiler taşikardi ve hipertansiyondur. Bireylerde, çarpıntı, göğüs ağrısı veya aritmi görülebilmektedir. JWH-018, JWH122, JWH-073, JWH-015, JWH-081 kalp hızında artışa neden olurken bradikardi ve hipotansiyon da bildirilmiştir.^{12,15}

Son yıllarda, Almanya ve İtalya'da hastaneye yatırılan kişilerde, JWH-122 içeren herbal karışımların tüketiminin ardından gözlenen semptomların sayı ve ciddiyetinde bir artış gözlenmiştir. Bu hastalardan bazılarında, genel kas spazmı ve suni

solunum gerektiren bilinç kaybı görülmüştür. Bu durum, JWH-18 ile benzer semptomlar rapor edilmemesine rağmen moleküler yapıdaki küçük değişikliklerin toksisitede dramatik bir artışa neden olabileceğini göstermektedir. Yüksek lipofilik özelliklere sahip sentetik kannabinoidler, inhale etmek suretiyle de kullanıldıklarında genellikle yapıları nedeni ile detoksifiye edilmemektedir. Dolayısıyla etkinlikleri de yüksek olmaktadır. Sentetik kannabinoid intoksikasyonu ile acillere başvuranlarda da ajitasyon, konfüzyon, halüsinasyonlar, intihar eğilimi, hipertansiyon, miyokardiyal iskemi, kalp krizi gibi etkilerin yanı sıra, akut böbrek yetmezliği, akut görme kaybı ve Wernike sendromunun görülebildiği bildirilmiştir. Ayrıca, çok sayıda konvülsiyon olgusu bildirilmiştir.^{1,7-9,11,12,19-21} Kannabis ile pulmoner fonksiyon bozukluğu arasında ilişki olduğu bildirilmektedir. Yirmi bir yaşındaki bir erkek hastada, uzun süre pek çok farklı sentetik kannabinoid kullanımına bağlı olarak akciğerde su toplanması rapor edilmiştir. Yapılan toksikolojik testlerde, hastanın kanında AM-2201, JWH-122 ve JWH210 saptanmıştır.¹⁵

Bu karışımların başlıca akut psikoaktif etkileri öfori, kendini iyi hissetme hâli, soğukkanlılık, rahat davranışlar, yaratıcılıkta artış, anlama ve hafızayla ilgili değişimler, duygudurum değişiklikleridir. Ancak, kannabise benzer şekilde anksiyoliz veya anksiyete, sedasyonda artış, öfori ve disfori ortaya çıkabilir. Spice kullanımıyla panik atak, intihara yatkınlık ve teşebbüs de rapor edilmiştir.^{12,22,23} Özellikle Spice ile ilişkilendirilen psikotik semptomlar algı değişiklikleri, illüzyonlar, duysal ve görsel halüsinasyonlar, paranoya, ajitasyon, agresyon, katatoni, kişilik bozuklukları şeklinde ortaya çıkmaktadır. Psikotik sendromların sıklığı tam olarak bilinmemekle birlikte tutarsızlıklar göstermektedir. Genel olarak psikotik semptomlar herhangi bir tıbbi müdahale olmadan kendiliğinden çözülmektedir.^{24,25} Psikotik sendromlar genellikle kısa zamanda sonlanmakla birlikte az sayıda olguda uzamış etkiler görülmüştür. Bazı durumlarda, bu reaksiyonlar acil başvurularına veya tıbbi bakım uygulanmasına neden olabilmektedir.¹²

Spice kullanımına bağlı olarak tremor, ataksi, nistagmus, fasikülasyonlar, hipertonsite, felç, nö-

rolojik krizler gibi akut nörolojik etkiler ortaya çıkabilir.^{12,26} En yaygın etkiler ise dikkat, konsantrasyon ve hafıza bozukluklarıdır. Belirgin bir diğer bulgu da dengede durmanın zorlaşması ve alt ekstremiteelerde öne-arkaya sallanma şeklinde görülen hareketlerdir.¹² Sentetik kannabinoidlerden XLR-11 tüketimi ile akut böbrek hasarının ortaya çıktığı belirtilmiştir. Abdominal ağrı, kusma, yan taraflarda ağrı ve üriner kreatinin artışı ile karakterize akut böbrek hasarı olgu raporlarında belirtilen etkilerdir.¹⁵

SENTETİK KANNABİNOİDLERİN ARAŞTIRMALARDA KULLANIMI

Yapı-etki ilişkileri, reseptöre bağlanma ve mekanizma çalışmaları gibi çeşitli araştırmalarda CP-55,940, WIN-55,212-2 ve anandamid gibi bazı sentetik kannabinoidler kullanılmaktadır. Araştırmalarda kullanımlarına ilişkin verilebilecek diğer örnekler arasında obezite tedavisinde kullanılan ve CB1 antagonisti olan “rimonabant (Acomplia)”, anoreksi tedavisinde kullanılan ve kimyasal yapısı THC'ye çok benzeyen “Nabilon (Cesamet)” ile sentetik olarak üretilmiş THC olan ve multipl sklerozda kullanılan “dronabinol (Marinol)” sayılabilir. Bu sentetik türevlerin kronik kullanımı ile kannabis kullanımına benzer şekilde bağımlılık potansiyeli olduğu, ancak bu bağımlılık potansiyelinin çok daha yüksek olduğu ve daha çabuk tolerans geliştiği bildirilmiştir. Genel olarak CB1 reseptörüne afinitesi olan agonist etkili bileşikler bağımlılık potansiyeli olanlardır.^{1,10,12,15,27,28} Bu amaçlarla uzun süreli sentetik kannabinoid kullanımını takiben de hızlı tolerans oluşumu ve yoksunluk belirtilerinin ortaya çıktığı bildirilmiştir. Dolayısıyla, araştırmalar dâhil kullanım amacı ne olursa olsun sentetik kannabinoidlerin yüksek bağımlılık yapıcı etkileri ve hızlı tolerans gelişme potansiyeli, kişilerde kullanım sıklığının artmasına neden olmaktadır. Ayrıca, bırakıldığında ortaya çıkan yoksunluk

sendromu sırasında terleme, uykusuzluk, çarpıntı, huzursuzluk, bedensel ağrılar, bulantı ve kusma gibi belirtiler gözlenmekte ve madde kullanımından vazgeçmeyi zorlaştırmaktadır.^{20,27,28} Ayrıca, ağır içici olarak ifade edilebilecek bağımlılıarda kullanımdan sonraki günlerde baş ağrısı, baş dönmesi, bulantı ve kusma gibi artık etkiler söz konusudur.¹²

SONUÇ

Sentetik kannabinoidlerin, farmakolojik nedenlerle sentezleri üzerinde yapılan çalışmalar devam etmekle birlikte, bağımlılık potansiyelleri nedeni ile temkinli yaklaşılması gereken bir ilaç grubu olarak ifade edilebilir. Bunun yanı sıra, yasal engelleri aşabilmek amacıyla yeni sentetik kannabinoid analoglarının sentezi kayıt dışı da devam etmektedir. Özellikle yasa dışı yeni sentez çalışmaları nedeni ile bunların laboratuvarlarda tespit edilmeleri ve kayıt altına alınmaları tamamen mümkün olamamaktadır. Bu da problemin önemli çıkmazlarından biridir. Ayrıca, çoğu referans standartların bulunamayışı da hem tanımlanmalarına hem de nicel tayinlerine engel olmaktadır.^{3,29,30} Bağımlılık, psikolojide, bir nesneye, kişiye ya da bir varlığa duyulan önlenemez istek veya bir başka iradenin güdümü altına girme durumudur. Bağımlılık problemi bireyle sınırlı kalmaz, ailesini, yaşadığı sosyal çevreyi ve nihayet toplumu etkiler.¹⁰ Genel olarak, ülkelerin sağlık politikalarında amaç, özellikle genç popülasyon başta olmak üzere toplumu bilgilendirmek, bilinçlendirmek ve bağımlılık yapan madde kullanımının önüne geçerek sağlıklı bir toplum yaratmaktır. Bunu gerçekleştirebilmek için risk altındaki grupların bu tür maddelere erişiminin kısıtlanmasına yönelik bazı düzenlemeler yapılması gerekmektedir. Çözümün ortaya konulabilmesi için problemin boyutuyla ilgili yeterli bilgiye sahip olmak gerekmektedir. Bu da bilimsel tabanlı çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. Synthetic Cannabinoids in Herbal Products. United Nations Office on Drugs and Crime. http://www.unodc.org/documents/scientific/Synthetic_Cannabinoids.pdf
2. de Jager AD, Warner JV, Henman M, Ferguson W, Hall A. LC-MS/MS method for the quantitation of metabolites of eight commonly-used synthetic cannabinoids in human urine-an Australian perspective. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2012;897:22-31.
3. Republic of Turkey Ministry of Interior Turkish National Police Anti-Smuggling and Organized Crime Department. Türkiye Uyuşturucu Raporu, 2014. Türkiye Uyuşturucu ve Uyuşturucu Bağımlılığı İzleme Merkezi (TUBİM) Şube Müdürlüğü. Bakanlık Gen. Yayın No: 762. EGM Yay. Katalog No: 639. Ankara: Türkiye Uyuşturucu ve Uyuşturucu Bağımlılığı İzleme Merkezi (TUBİM) Şube Müdürlüğü; 2014. p.157.
4. Castaneto MS, Gorelick DA, Desrosiers NA, Hartman RL, Pirard S, Huestis MA. Synthetic cannabinoids: epidemiology, pharmacodynamics, and clinical implications. *Drug Alcohol Depend* 2014;144:12-41.
5. Johnson LA, Johnson RL, Portier RB. Current "legal highs". *J Emerg Med* 2013;44(6):1108-15.
6. Republic of Turkey Ministry of Interior Turkish National Police Anti-Smuggling and Organized Crime Department. Annual Drug Report Turkey 2012. Publication No: 93. Ankara: Turkish Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction; 2012. p.192.
7. Harris CR, Brown A. Synthetic cannabinoid intoxication: a case series and review. *J Emerg Med* 2013;44(2):360-6.
8. Castellanos D, Singh S, Thornton G, Avila M, Moreno A. Synthetic cannabinoid use: a case series of adolescents. *J Adolesc Health* 2011;49(4):347-9.
9. United Nations Office on Drugs and Crime. World Drug Report 2014. United Nations publication; 2014. Vienna: United Nations Office on Drugs and Crime; 2014. p.126.
10. Nestler EJ. Cellular basis of memory for addiction. *Dialogues Clin Neurosci* 2013;15(4):431-43.
11. Schneir AB, Cullen J, Ly BT. "Spice" girls: synthetic cannabinoid intoxication. *J Emerg Med* 2011;40(3):296-9.
12. Spaderna M, Addy PH, D'Souza DC. Spicing things up: synthetic cannabinoids. *Psychopharmacology (Berl)* 2013;228(4):525-40.
13. Gurdal F, Asirdizer M, Aker RG, Korkut S, Gocer Y, Kucukbrahimoglu EE, et al. Review of detection frequency and type of synthetic cannabinoids in herbal compounds analyzed by Istanbul Narcotic Department of the Council of Forensic Medicine, Turkey. *J Forensic Leg Med* 2013;20(6):667-72.
14. EMCDDA. Cannabis Production and Markets in Europe. Lisbon: European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction; 2012. <http://www.emcdda.europa.eu/>
15. Gurney SM, Scott KS, Kacinko SL, Presley BC, Logan BK. Pharmacology, toxicology, and adverse effects of synthetic cannabinoid drugs. *Forensic Sci Rev* 2014;26(1):54-78.
16. United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). Recommended Methods for the Identification and Analysis of Synthetic Cannabinoid Receptor Agonists in Seized Materials. United Nations Office on Drugs and Crime. New York: United Nations; 2013. http://www.unodc.org/documents/scientific/STNAR48_Synthetic_Cannabinoids_ENG.pdf
17. Chakravarti B, Ravi J, Ganju RK. Cannabinoids as therapeutic agents in cancer: current status and future implications. *Oncotarget* 2014;5(15):5852-72.
18. Seely KA, Lapoint J, Moran JH, Fattore L. Spice drugs are more than harmless herbal blends: a review of the pharmacology and toxicology of synthetic cannabinoids. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2012;39(2):234-43.
19. Kogan NM, Mechoulam R. Cannabinoids in health and disease. *Dialogues Clin Neurosci* 2007;9(4):413-30.
20. Radhakrishnan R, Wilkinson ST, D'Souza DC. Gone to Pot - A review of the association between cannabis and psychosis. *Front Psychiatry* 2014;22(5):54.
21. Lubarsky K, Odom A, Bernstein S, Kotbi N. Understanding the dangers of synthetic cannabinoids. *J Addict Med* 2014;8(4):288-9.
22. Hurst D, Loeffler G, McLay R. Psychosis associated with synthetic cannabinoid agonists: a case series. *Am J Psychiatry* 2011;168(10):1119.
23. Shanks KG, Dahn T, Terrell AR. Detection of JWH-018 and JWH-073 by UPLC-MS-MS in postmortem whole blood casework. *J Anal Toxicol* 2012;36(3):145-52.
24. Barratt MJ, Cacic V, Lenton S. Patterns of synthetic cannabinoid use in Australia. *Drug Alcohol Rev* 2013;32(2):141-6.
25. Vandrey R, Dunn KE, Fry JA, Girling ER. A survey study to characterize use of Spice products (synthetic cannabinoids). *Drug Alcohol Depend* 2012;120(1-3):238-41.
26. Forrester MB, Kleinschmidt K, Schwarz E, Young A. Synthetic cannabinoid exposures reported to Texas poison centers. *J Addict Dis* 2011;30(4):351-8.
27. Vardakou I, Pistos C, Spiliopoulou Ch. Spice drugs as a new trend: mode of action, identification and legislation. *Toxicol Lett* 2010;197(3):157-62.
28. Wood DM, Dargan PI. Novel psychoactive substances: how to understand the acute toxicity associated with the use of these substances. *Ther Drug Monit* 2012;34(4):363-7.
29. Aoun EG, Christopher PP, Ingraham JW. Emerging drugs of abuse: clinical and legal considerations. *R I Med J* 2014;97(6):41-5.
30. Merola G, Aturki Z, D'Orazio G, Gottardo R, Macchia T, Tagliaro F, et al. Analysis of synthetic cannabinoids in herbal blends by means of nano-liquid chromatography. *J Pharm Biomed Anal* 2012;71:45-53.