

Yeni Psikoaktif Maddeler: Sentetik Katinonlar

New Psychoactive Substances: Synthetic Cathinones

 Beril ALTUN,^a
 İsmet ÇOK^a

^aFarmasötik Toksikoloji AD,
Gazi Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi,
Ankara

Received: 27.03.2018
Accepted: 12.04.2018
Available online: 15.08.2018

Correspondence:
Beril ALTUN
Gazi Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi,
Farmasötik Toksikoloji AD, Ankara,
TÜRKİYE/TURKEY
berilaltun@gmail.com

ÖZET Sentetik katinonlar; mevcut yasal sınıflama ve cezaları atlatabilmek amacıyla, kontrole tâbi yasadışı maddelerin etkilerini taklit etmek ve benzer ödüllendirici etkiler yaratmak üzere geliştirilmiş, kokain, 3,4-metilendioksümetamfetamin ve diğer amfetaminlerle benzer şekilde halüsinojenik ve psikostimulan etkiler gösteren tasarım maddelerdir. ‘Banyo tuzları’ olarak da bilinen sentetik katinonlar, özellikle genç bireyler arasında 2000’li yılların ortalarından itibaren popüler hâle gelmeye başlamıştır. Düşük doz banyo tuzları öfori ve uyanıklığı artırır iken, yüksek doz veya kronik kullanımda halüsinasyonlar, deliryum, hipertermi, taşikardi, böbrek yetmezliği, iskemi gibi ciddi advers etkilere neden olmaktadır. Diğer psikomotor stimulanlarla benzer şekilde sentetik katinonlar da, dopamin, norepinefrin ve serotoninin plazma membran taşıyıcılarını (sırasıyla; dopamin, norepinefrin, serotonin) hedef alarak sinaptik aralıktaki monoamin konsantrasyonunu artırmaktadır. Sentetik katinonların dopamin transmisyonunu stimüle etmesi, bağımlılık açısından yüksek potansiyele sahip olduğunu göstermektedir. Sentetik katinonların amfetaminlere olan yapısal benzerlikleri, amfetamin türdeşleri ile benzer toksisite profiline sahip olabileceklerini düşündürmüştür. Bu nedenle sentetik katinonların striatum, hipokampus ve kortekste yer alan monoamin sinir uçlarında nörotoksititeyi indükleyebileceği varsayılmıştır. Banyo tuzlarının oluşturduğu sağlık riskleri nedeni ile, 4-metilkatinon (mefedron), 3,4-metilendioksümetkatinon (metilon) ve 3,4-metilendioksiprovaleron gibi popüler sentetik katinon bileşikleri pek çok ülkede yasa dışı kapsama alınmıştır. Popüler sentetik katinonların yasa dışı kapsama alınması, küçük kimyasal modifikasyonlarla yeni katinon türevlerinin sentezlenmesine yol açmıştır. Bu çalışmada, sentetik katinonların yasal durumu, şu anki kötüye kullanım trendi, bağımlılık potansiyeli, kimyasal yapısı, etki mekanizması ve toksisitesi hakkında bilgi verilmesi amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Banyo tuzları; sentetik katinonlar; β-ketoamfetamin; psikoaktif

ABSTRACT Synthetic cathinones are designer drugs that possess hallucinogenic and psychostimulant properties similar to cocaine, 3,4-methylenedioxyamphetamine and other amphetamines, designed to mimic the effects of illegal substances and to produce rewarding effects by circumvent existing laws and penalties. Synthetic cathinones, also known as ‘bath salts’, have become popular particularly among young individuals since mid-2000s. Low doses of bath salts increase euphoria and alertness, but high doses or chronic use can cause serious adverse effects like hallucinations, delirium, hyperthermia, tachycardia, renal failure, ischemia. Similar to other psychomotor stimulants, synthetic cathinones increase monoamine concentration in synaptic cleft by targeting plasma membrane transporters of dopamine, norepinephrine and serotonin. Synthetic cathinones’ stimulating effect on dopaminergic transmission is suggesting that they have high potential for addiction. Due to the fact that their structural similarities to amphetamines, it has been suggested that synthetic cathinones may have a similar toxicity profile with its amphetamine congeners. Hence, it is hypothesized that synthetic cathinones may induce neurotoxicity on the monoamine nerve endings in the striatum, hippocampus and cortex. Owing to the health risks posed by bath salts, popular synthetic cathinones like 4-methylcathinone (mephedrone), 3,4-methylenedioxyamphetamine (methylone) and 3,4-methylenedioxyprovaleron have been rendered illegal in many countries. The illegal status of popular synthetic cathinones has led to synthesis of new cathinone derivatives by slight chemical modifications. In this review, it is aimed to provide insight into synthetic cathinones’ legal status, current trend of abuse, abuse liability, chemical structure, mechanism of action and toxicity.

Keywords: Bath salts; synthetic cathinones; β-ketoamphetamine; psychoactive

Sentetik katinonlar; kokain, 3,4-metilendioksimesetamfetamin (MDMA) ve diğer amfetaminlerle benzer şekilde halüsinojenik ve psikostimülan etkiler gösteren, yeni psikoaktif maddeler sınıfına dâhil tasarım maddelerdir.¹

Yeni psikoaktif maddeler; piyasada **tasarım maddeler, yasal keyif vericiler, bitkisel keyif vericiler, banyo tuzları, araştırma kimyasalları, laboratuvar reaktifleri** gibi adlarla bilinmektedir. Bu konuda daha net bir terminoloji geliştirmek adına Birleşmiş Milletler Uyuşturucu ve Suç Ofisi, saf hâlde veya preparat formunda suistimal edilen, Uyuşturucu İlaçlara ait tek Sözleşme (1961) veya Psikotrop Maddeler Sözleşmesi (1971) tarafından kontrol edilmeyen, fakat halk sağlığı açısından tehdit oluşturan maddeler için “**Yeni Psikoaktif Maddeler**” terimini kullanmaktadır.²

Tasarım maddeler, mevcut yasal sınıflama ve cezaları atlatabilmek amacıyla kontrole tâbi yasa dışı maddelerin etkilerini taklit etmek ve benzer şekilde ödüllendirici etkiler yaratmak üzere geliştirilmiş sentetik bileşiklerdir.¹ Tasarım madde karışımları kasıtlı olarak yanlış etiketlenmekte ve genellikle banyo tuzları, gübre (gerçekte böyle bir amaç olmamasına rağmen), bitki gıdası, laboratuvar kimyasalı veya reaktif olarak satılmaktadır.³ Tasarım madde karışımları, dünya genelinde çoğunlukla internet üzerinden satılmaktadır. İnternet üzerinden elde edilebilirliği, bu maddelerin önemli ölçüde yaygınlaşmasına yol açmıştır.⁴ “Dark net” olarak adlandırılan internet üzerindeki gizli pazar vasıtasıyla yapılan uyuşturucu ticareti, 2013-2016 yılları arasında %50 artış göstermiştir.⁵

Sentetik katinonlar, tasarım madde karışımlarında en fazla bulunan madde gruplarından biridir.¹ Katinon; Etiyopya, Doğu Afrika ve Kuzeybatı Arap Yarımadası’na özgü, yavaş büyüyen *Catha edulis* bitkisinde bulunan bir fenilalkilamin alkaloididir.⁶ Sentetik katinonlar, çiğnenerek tüketilen Khat bitkisinin yapraklarında doğal olarak bulunan, amfetaminin yapısal analogu katinonun sentetik türevi sempatomimetik bileşiklerdir. Khat çiğneme alışkanlığı, sentetik katinon kullanımına göre daha hafif yoksunluk sendromuna neden olmaktadır.^{7,8}

Sentetik katinonların büyük çoğunluğu Çin ve Kuzeydoğu Asya ülkelerinde üretilmektedir.³

Banyo tuzları, bir veya daha fazla türde sentetik katinon bileşiği içermektedir. En popüler banyo tuzu içerikleri; 4-metilkatinon (mefedron), 3,4-metilendioksimesetkatinon (metilon), 3,4-metilendioksiprovaleron (MDPV)’dur. Esasen bu bileşiklerin banyo ürünlerinde meşru bir kullanım izni yoktur.⁹ Ayrıca; lidokain, prokain, kafein gibi maliyeti ucuz olan bileşikler ürün bileşenlerini dilüe ederek maliyeti düşürmek amacıyla banyo tuzu ürünlerine eklenmektedir. Karıştırılan madde stimülan özellikte ise katinonların etkilerini potansiyalize etmektedir.^{10,11} Banyo tuzları tüketiciyi cezbetmek amacıyla fildişi dalgaları, beyaz yıldırım, okyanus karı gibi etkileyici çağrışımlar yapan birtakım adlarla piyasaya sürülmekte ve psikoaktif maddelerin satışı ile ilgili mevcut yasaları atlatmak amacıyla ‘insan tüketimi için değildir’ veya ‘tehlike/toksite açısından test edilmemiştir’ şeklinde etiketlenmektedir.^{10,12} Genellikle beyaz renkte, amorf veya kristal toz hâlde, kapsül ya da tablet formunda bulunmaktadır. Tablet formu daha az yaygındır. Banyo tuzu tozları genellikle oral yoldan, enjeksiyon yoluyla veya burundan içine çekmek suretiyle kullanılmaktadır.¹³

Preklinik ve klinik çalışmalar, sentetik katinonların temel mekanizması olarak merkezi monoamin sistem disregülasyonuna işaret etmektedir. Sentetik katinonların dopamin transmisyonunu stimüle etmesi, bağımlılık açısından yüksek potansiyele sahip olduğunu göstermektedir.^{14,15}

Banyo tuzları olarak da bilinen sentetik katinonlar, özellikle genç bireyler arasında 2000’li yılların ortalarından itibaren popüler hâle gelmeye başlamıştır.⁹ Son yıllarda yasa dışı uyuşturucu maddelerin ‘yasal alternatifi’ olarak sunulan banyo tuzlarının satışında dramatik bir artış görülmektedir. Bu durum sentetik katinonların Avrupa’da 2010 yılında, Amerika Birleşik Devletleri (ABD)’nde ise 2011 yılında yasa dışı madde olarak sınıflandırılmasına yol açmıştır. Kullanıcılar tarafından yasal alternatif olarak görülseler de yasal durumları çok hızlı bir şekilde değişmekte ve ülkeden ülkeye farklılık göstermektedir.^{1,16}

Oluşturduğu sağlık riskleri nedeni ile pek çok ülke; mefedron, metilon ve MDPV gibi bazı sentetik katinonları yasa dışı kapsama almıştır. 2011 yılında ABD Uyuşturucu ile Mücadele Dairesi mefedron, metilon ve MDPV'yi, geçici olarak Liste-1 maddeler arasına almıştır.¹⁷ Liste-1 maddeler sustimal potansiyeli yüksek, ABD'de medikal tedavi amacıyla kullanılması yasak olan bileşiklerin listesidir. 2012-2013 yıllarında Liste-1 maddeler arasında regüle edilmeye başlanmış, 2014 yılında 10 katinon bileşiği daha listeye eklenmiş ve 2016 yılında liste daha da genişletilmiştir.¹⁸⁻²¹

Türkiye Cumhuriyeti, "Birleşmiş Milletler 1961 Tek Sözleşmesi, 1971 Psikotrop Maddeler Sözleşmesi, 1988 Uyuşturucu ve Psikotrop Maddelerin Kaçakçılığı ile Mücadele Sözleşmesi, 1961 Tek Sözleşmeyi tadil eden 1972 Protokolü" olmak üzere, uyuşturucu maddeler ile ilgili bütün uluslararası antlaşmalara taraftır.²² Bu kapsamda katinon, katin ve *Catha edulis* bitkisi 13 Şubat 2011 tarihinde resmi gazetede yayımlanan bakanlar kurulu kararı ile mefedron, metilon, alfa-pyrrolidinopentiophenone (α -PVP), MDPV ise 22 Mart 2012 tarihinde resmi gazetede yayımlanan bakanlar kurulu kararı ile yasa dışı kapsama alınmıştır.^{23,24} 2013 ve 2014 yıllarında da diğer bazı sentetik katinon türevlerinin yasa dışı kapsama alınmasına devam edilmiştir.²⁵⁻²⁸

Popüler sentetik katinon bileşiklerinin pek çok ülkede yasa dışı kapsama alınması, fonksiyonel gruplarında yapılan küçük modifikasyonlarla yeni katinon türevlerinin sentezlenmesine yol açmıştır. Yasa dışı kapsama alınan sentetik katinonların yerini yeni geliştirilen katinon türevleri almıştır. Bu durum, aynı marka içerisinde bile ürün kompozisyonunda büyük bir çeşitliliğe neden olmaktadır.²⁹ En önemli sorun, teorik olarak katinonların pek çok yapısal varyantının mümkün olmasıdır.³⁰

Birleşmiş Milletler Uyuşturucu ve Suç Ofisi Yeni Psikoaktif Maddeler üzerine, 5. Uluslararası Konferans'ta, 2008 yılında rapor edilen sentetik katinon sayısı 8 iken, 2014 yılı sonuna kadar 68'e çıktığını belirtmiştir. 2005-2016 yılları arasında Avrupa Uyuşturucu ve Uyuşturucu Bağımlılığı İzleme Merkezi'ne rapor edilen kümülatif sayı

118'dir. On dördü 2016 yılında ilk kez rapor edilmiştir. Total sayı 2017 yılı itibarıyla 128'e ulaşmıştır.³¹

Sentetik katinonların yeni türev sayısının giderek artması, rutin toksikolojik testler ile biyolojik örneklerde saptanmasını zorlaştırmaktadır. Sentetik katinonlar yeni bir sınıf olduğundan, geleneksel yöntemler ile belirlenmeleri mümkün olmamaktadır. İmmüno serolojik yöntemlerin düşük özgüllüğü, yapısal olarak katinonlara benzer diğer moleküllerin antikor ile etkileşerek yanlış-pozitif sonuç vermesine neden olmaktadır. Sentetik katinonların teşhis ve miktar tayini, GC-MS veya LC-MS gibi daha sofistike yöntem ve cihazlar gerektirmektedir.¹⁶ Rutin idrar görüntüleme teknikleri ile saptanması zor olduğundan, bazı ülkelerde ve özellikle askeri personel gibi alt popülasyonlarda kullanım oranı giderek artmaktadır.³²

TARİHÇE VE EPİDEMİYOLOJİ

Khat bitkisinin yapraklarının çiğnenmesi ile oluşan öforik ve stimülan etkilere dair tarihsel referanslar yüzyıllar öncesine dayanmaktadır. Günümüzde bu gelenek; Somali, Yemen, Kenya ve Etiyopya gibi ülkelerde hâlen yaygındır. Khat bitkisi, norpsödoefedrin, katinon ve katin gibi birden fazla psikoaktif bileşik içermektedir. 1930'lu yıllarda Khat bitkisinin psikoaktif içeriğini belirlemeye yönelik yapılan çalışmalarda, norpsödoefedrinin ana psikoaktif bileşen olduğu düşünülmüştür. 1975 yılında katinonun izole edilmesi ile, katinonun temel psikoaktif bileşen olduğu anlaşılmıştır. Khat bitkisi, kiral bir molekül olan katinonun sadece S(-) enantiyomerini içermektedir. Yapraklar hasat edildikten kısa bir süre sonra katinon bileşiği oksidasyona uğramakta, hasattan birkaç gün sonra veya kurutulduğunda dekompoze olmaktadır.^{8,16} Saklanan bitki hızla aktivite kaybetmekte ve yaklaşık 36 saat sonra biyolojik olarak inaktif hâle gelmektedir. Bu nedenle çiğnemek için taze yaprak tercih edilmektedir. Bu durum, Khat çiğneme geleneğinin *Catha edulis* çalısının yetiştiği belli coğrafi bölgelerle sınırlı kalmasını açıklamaktadır.^{16,33} *Catha edulis*, Avrupa'da 18. yy'ın sonlarında İsveçli botanikçi Peter Forsskål'ın keşfi ve kataloglaması ile ancak bilinir hâle gelmiştir.³⁴

Sentetik katinonların sentezine dair ilk raporlar, 1928 yılında Almanya'dan metkatinonun sentezine yönelik gelmiştir ve bunu 1929 yılında mefedronun sentezi izlemiştir.^{7,34} Metkatinon ve mefedronun amfetamin ve analoglarına olan yapısal benzerlikleri, terapötik amaçla geliştirilmelerine yönelik ilgiyi artırmıştır. 1930-1940'lı yıllarda metkatinon (efedron), Sovyetler Birliği'nde antidepresan olarak kullanılmıştır. Ancak, suistimal edilmesi nedeni ile daha sonraki yıllarda klinik kullanımdan kaldırılmıştır. Pek çok sentetik katinon türevi; anorektik, santral sinir sistemi (SSS) stimülanı ve antidepresan olarak geliştirilmeye çalışılsa da suistimal potansiyeli ve bağımlılık problemleri klinik kullanımlarını engellemiştir.^{8,34}

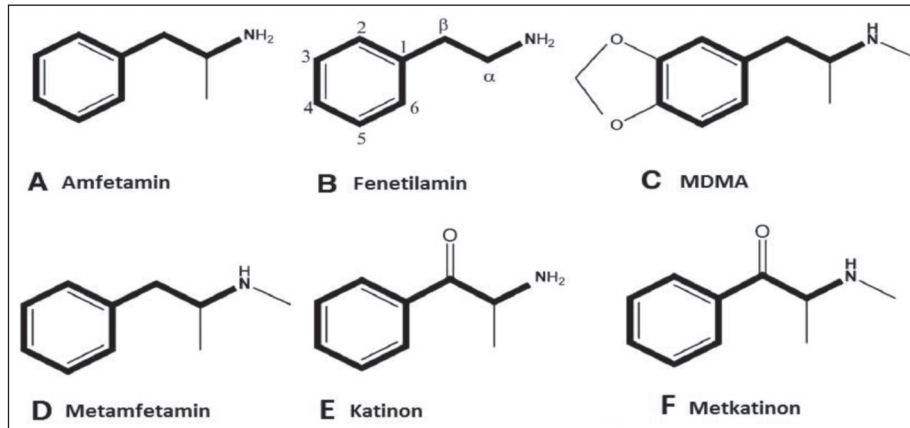
Katinon türevleri, 2000'li yılların ortalarından itibaren Avrupa uyuşturucu pazarında görülmeye başlamıştır. Avrupa Uyuşturucu ve Uyuşturucu Bağımlılığı İzleme Merkezi'ne göre en büyük yeni psikoaktif bileşik grubu, 2008 yılından 2013 yılına kadar yakalama ve el koyma vakasındaki 60 kat artışla, sentetik katinonlar olmuştur.³⁵ Avrupa'da 2014 yılına kadar, MDPV'ye bağlı 107 intoksikasyon ve 99 ölüm vakası görülmüştür.³⁶ Benzer bir artış Amerikan pazarında da görülmektedir. Amerikan Zehir Kontrol Merkezleri Birliği'ne göre, sentetik katinon zehirlenme vakası sayısı; 2010 yılında 306 iken, 2011 yılında 6.137'ye ulaşmıştır.³⁷

Sentetik katinonlar, bazen amfetamin tipi stimülan (ATS)'lar, bazen de yeni psikoaktif bileşikler sınıfı altında değerlendirilmektedir. Ancak; yeni psikoaktif bileşikler, sentetik kannabinoidler, trip-

taminler, ketaminler, piperazinler gibi nonkatinon bileşikleri de içermektedir.^{38,39} En doğru bilgi, ATS veya yeni psikoaktif bileşikler terimlerinden ziyade, sentetik katinonlar şeklinde yapılan literatür taramasıyla elde edilebilmektedir. Sokak adıyla yapılan taramalar da güvenilir olmayan sonuçlar vermektedir. Sentetik katinonlar alternatif olarak banyo tuzları şeklinde de adlandırıldığından, kötüye kullanım oranını belirlemek oldukça zordur.³⁰ Bu nedenle kötüye kullanım prevalansına dair bilgiler sınırlıdır. Global bir veri bulunmama ile birlikte, yaş aralığı 16-59 yıl olan Avrupalı erişkinler arasında mefedron kullanımının 2012-2013 yılları arasında %0,5'e ulaştığı tahmin edilmektedir.³¹ 2010 ve 2011 yıllarında sentetik katinon kullanımına bağlı olarak, Teksas Zehir Merkezi'ne yapılan 362 çağrıdan-%84,5'inin 20 yaş üstü olduğu, %74'ünün erkek hastalardan oluştuğu, %47,8'inin maruziyet yolunun sadece inhalasyon, %28,7'sinin ise sadece oral yol olduğu belirlenmiştir.⁴⁰

KİMYASAL YAPISI

Sentetik katinonlar, amfetaminlerin yapısal analogudur ve kimyasal olarak β karbonundaki karbonil ($=O$) grubu nedeni ile β -keton analogu olarak adlandırılmaktadır.⁷ β karbonundaki hidrojenin ketona dönüşümü, amfetaminin katinona, metamfetaminin metkatinona, MDMA'nın da metilona dönüşümüne neden olmaktadır. Amfetamin, MDMA ve katinonlarda ortak olarak görülen ve biyolojik etkiden sorumlu olduğu düşünülen farmakofor grup fenetilamindir (Şekil 1).

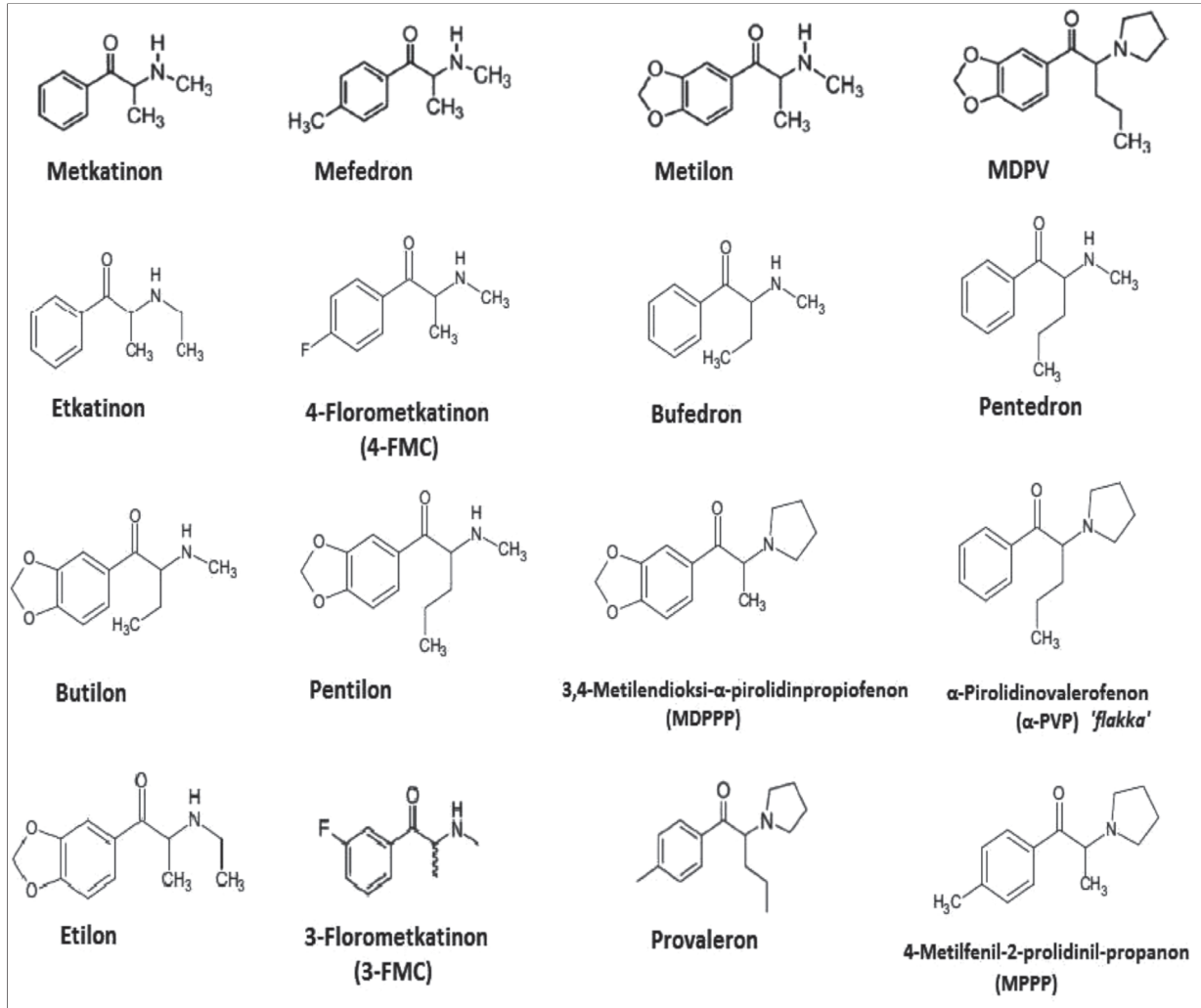


ŞEKİL 1: Amfetamin, fenetilamin, MDMA, metamfetamin, katinon ve metkatinonun kimyasal yapısı.⁷

Sentetik katinonlardaki süstitüsyon bölgeleri α ve β karbonudur. Sentetik katinonlar, α karbonu ve N terminalindeki süstitüsyonun uzunluğu bakımından kendi içerisinde farklılık göstermektedir.⁷ Metkatinon, mefedron, metilon, MDPV ve diğer bazı türevlerin kimyasal yapısı Şekil 2’de görülmektedir.

Tüm banyo tuzu bileşiklerinin β -ketofenetilamin yapısı taşımadığını belirtmek gerekmektedir; ayrıca MDPV ve türevleri, azot içeren pirolidin halkasının varlığı açısından diğerlerinden ayrılmaktadır.⁹ MDPV, kronik letarji tedavisinde kullanılan psikoaktif ilaç etken maddesi provalerona yapısal olarak oldukça benzemektedir.¹⁰

MDPV, ABD’de aşırı doz banyo tuzu kullanımını nedeni ile hastaneye kaldırılan hastaların idrar ve kanlarında saptanan ana bileşiktir.⁴¹ Pirolidin halkası taşıyan MDPV ve 3,4-metlendioksi- α -pirolidinpropiyofenon gibi türevler, oldukça lipofilik yapıdadır ve kan-beyin bariyerini geçebilme yetenekleri daha fazladır.¹⁶ Flor gibi elektron çeken grupların varlığı ve N-terminalindeki karbon süstitüsyonunun uzunluğu, sentetik analogların lipofilik doğasını artırmaktadır. N-terminaline alkil grubunun bağlanması, N-alkilasyon olarak adlandırılmaktadır ve N-alkilasyon, fenetilamin analoglarının SSS stimulan aktivitesini korumaktadır.⁷



ŞEKİL 2: Bazı sentetik katinon türevlerinin kimyasal yapısı.^{3,7,9,30}

ETKİ MEKANİZMASI

Pek çok sentetik katinon türevinin davranışsal ve fizyolojik etkilerinin altında yatan mekanizma henüz tam olarak bilinmemektedir. Genel olarak sentetik katinonlar, sinaptik aralıktaki monoamin konsantrasyonunu artırmaktadır. Sinaptik bölgedeki monoamin artışı sentetik katinonların stimulan ve halüsinojenik etkilerine aracılık etmektedir.^{9,34,36}

Diğer psikomotor stimulanlarla benzer şekilde sentetik katinonlar da, dopamin (DA), norepinefrin (NE) ve serotoninin (5-HT) plazma membran taşıyıcılarını (sırasıyla; DAT, NET, SERT) hedef almaktadır.⁴² Sinaptik aralıktaki monoamin konsantrasyonunun artışına aracılık eden iki mekanizma söz konusudur. Birincisinde, amfetaminlerde olduğu gibi, hücre içerisindeki veziküler monoamin taşıyıcı reseptörünü [vesicular monoamine transporter 2 (VMAT2)] inhibe ederek ve taşıyıcı akışını tersine çevirerek nonekzotik nörotransmitter salınımını uyarmaktadır (**salgılatıcı ajanlar/substratlar**). Substratlar nörotransmitter salınımını yeni sentezlenmiş sitozolik havuzdan veya sinaptik veziküllerden uyarabilmektedirler. Monoamin nörotransmitterler, proton-aracılı veziküler monoamin taşıyıcısı ile sinaptik veziküller içerisine paketlenmektedirler. MDMA gibi substratlar, VMAT2 aracılı-monoamin akümüasyonu için gereken pH gradientini değiştirmektedir. VMAT2 bir proton-monoamin antiporterı olarak fonksiyon gösterdiğinden; intraveziküler pH değerinin değişmesi, VMAT2'nin endojen monoaminleri taşıma kabiliyetini bozarak, monoaminlerin veziküler depolanmasını engellemektedir. İkinci mekanizmada ise kokainde olduğu gibi; DA, NE ve 5-HT'nin geri alımından sorumlu plazma membran taşıyıcılarını inhibe ederek nörotransmitterlerin sinaptik aralıktan tasfiyesini bloke etmektedir (**geri alım inhibitörleri/blokerler**).^{9,36,38,42-44} Substratlar ve blokerler akut ve kronik etkileri açısından farklılık göstermektedir.⁹ Substratlar, fonksiyonel taşıyıcı kaybı ve nörotransmitter depleasyonu yaparak monoamin nöronlarda kalıcı hasar meydana getirmektedir.⁴⁵

Sentetik katinonlar; DAT, NET ve/veya SERT taşıyıcılarından bir veya daha fazlası üzerinde subs-

trat olarak, bir veya daha fazlası üzerinde inhibitör etkili veya karma hâlde (bir veya daha fazlası üzerinde substrat, diğeri/diğerleri üzerinde inhibitör etkili) etki gösterebilmektedir.³⁰ Bu nedenle, fizyolojik ve davranışsal etkilerinin altında yatan mekanizma; kimyasal kompozisyonuna, fonksiyonuna (salgılatıcı ajan veya geri alım inhibitörü) ve DAT/NET/SERT selektivitesine bağlı olarak ajandan ajana farklılık göstermektedir. Bu durum, sentetik katinonların oldukça kompleks mekanizmaya sahip olduğunu göstermektedir.

Mefedron nonselektif taşıyıcı substratıdır. DA, NE ve 5-HT'in nonekzotik salınımını stimüle etmektedir. MDPV ise DAT ve NET taşıyıcılarının potent blokeridir ve SERT taşıyıcısı üzerinde de az da olsa etkisi bulunmaktadır.^{9,46} Dolayısıyla mefedron ve MDPV, farklı mekanizmalarla etki göstermektedirler. Kombinasyon hâlinde verildiklerinde mefedron, sinaptik aralıktaki DA konsantrasyonunu artırır iken, MDPV ise geri alımını bloke etmektedir. MDPV, DA geri alım inhibitörü olarak kokainden 30-50 kat daha potenttir. Dolayısıyla mefedron ve MDPV'nin kombine kullanımı, metamfetaminin ardından kokain kullanımında görülen etkilere ancak daha potent bir trend ile benzemektedir.³⁰

Sadece birkaç sentetik katinon bileşiğinin etki mekanizması detaylı olarak araştırılmıştır. Diğer pek çok sentetik katinon bileşiği henüz araştırma sürecindedir. Sentetik katinonların yapı aktivite ilişkisine yönelik bir miktar yol alınsa da yeni türevlerin davranışsal etkilerini tahmin etmek için daha fazla araştırmaya gereksinim duyulmaktadır.

KLİNİK ETKİLER VE TOKSİSİTE

Sentetik katinon intoksikasyonu; semptomimetik etkileri (semptomimetik toksidrom) ve agresyon, ajitasyon, paranoya, sanrılar gibi psikolojik etkileri içermektedir.^{47,48}

Sentetik katinonların düşük doz akut uygulaması, öfori ve uyanıklığı artırmaktadır. Etkileri genellikle 10-20 dk içerisinde başlamakta, 45-90 dk arasında maksimuma ulaşmakta, 2-3 saat sürmekte ve 6-12 saat içerisinde ise azalmaya başlamaktadır. Yaygın olarak bildirilen etkiler; artan enerji, uya-

nıklık, konsantrasyon, cinsel istek, empati, konuşkanlık, ruh hâli değişimi, öfori ve iştah azalmasıdır.^{9,11}

Yüksek dozlarda veya kronik kullanımda halüsinasyonlar, deliryum, hipertermi ve taşikardi görülmektedir. Akut toksisite, yüksek doz kullanım veya birden fazla türde madde maruziyeti ile olmaktadır.¹¹ Akut zehirlenme, artan enerji, öfori, artan empati duyguları ve sosyallik gibi tipik uyarıcı benzeri etkiler üretmektedir. Bunları takip eden crash etkiler; depresif ruh hâli, intihar düşüncesi, kaygı, panik atak, deliryum, kendine ve diğer insanlara karşı saldırgan davranış nöbetleridir.⁴⁹

Sentetik katinonların kronik kullanımı, paranoya ve halüsinasyonlar ile ilişkilidir ve bazı hastalarda ajitasyon, agresyon ve şiddet içerikli davranış ile karakterize Eksite Deliryum Sendromu'na neden olmaktadır.⁵¹⁻⁵⁵ Belirtiler arasında; dehidrasyon, kas hasarı, böbrek yetmezliği, iskemi, çoklu organ yetmezliği gibi ölümle sonuçlanabilen semptomlar da görülebilmektedir.⁵⁶⁻⁶⁰ Son yıllarda "flakka" ya da "gravel" sokak adıyla bilinen ve kullanıcılarında görülen oldukça tuhaf, saldırgan davranışlar nedeni ile "zombi hapı" olarak da anılan pirolidin türevi α -PVP, ciddi advers etkilere hatta ölümcül intoksikasyonlara neden olmaktadır.⁶¹ ABD'de görülen bir α -PVP zehirlenme vakasında, uzun süreli psikoz ve ciddi katatoni gözlenmiştir.⁶² Sentetik katinon kullanımına bağlı olarak görülen yaygın advers etkiler Tablo 1'de görülmektedir.

Başlangıçtaki pozitif etkilere neden olan nörobiyolojik mekanizma bilim dünyasının aktif araştırma alanı olsa da daha sonraki negatif etkilere aracılık eden mekanizmalar henüz tam olarak bilinmemektedir.⁶³⁻⁶⁷ Akut yüksek doz MDPV alımı ile meydana gelen anormal davranış kalıbının, beyin bölgeleri arasındaki sinirsel iletişimin kesilmesi nedeni ile olduğu öne sürülmektedir.⁴⁹ MDPV'nin düşük-orta dozlardaki hedefi, diğer stimülanlarda da olduğu gibi beyin ödüllendirici bölgesi iken, yüksek dozlarda beyin ağını (network) etkileme potansiyeli bulunmaktadır. Sıçanlardaki fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme çalışmalarında, kokainin mezolimbik ve mezokortikal beyin bölgelerinde işlevsel bağlantıları azalttığı gözlenmiştir.⁶⁸ MDPV'nin kokainle benzer etkilerinin olabileceği tahmin edilerek yapılan bir çalışmada, sıçanlara farklı dozlarda MDPV uygulanmış ve beynin frontal, kortikal, striatal ve hipotalamik bölgelerinde ve ayrıca mezokortikolimbik sistemin dışında, doz bağımlı şekilde işlevsel bağlantıları bozduğu gösterilmiştir.⁴⁹ Beyin fonksiyonel bağlantı bozukluğu, kognitif disfonksiyon, görsel-işitsel halüsinasyonlar, negatif duygulanım hâli ile ilişkilidir ve psikotik hastalarda da rapor edilmiştir.⁶⁹ Dolayısıyla bozulmuş bağlantılar, negatif bilişsel ve duygusal etkilerin altında yatan mekanizmalardan biri olabilmektedir.

Sentetik katinonların amfetaminlere olan yapısal benzerlikleri mefedron, metilon ve MDPV'nin

TABLO 1: Sentetik katinon kullanımına bağlı olarak görülen advers etkiler.^{16,47,50}

Respiratuar advers etkiler	Kardiyovasküler advers etkiler	Nörolojik ve psikolojik advers etkiler	Diğer advers etkiler
Takipne	Arteriyel hipertansiyon	Ajitasyon	Bulantı ve kusma
Dispne	Taşikardi	Agresyon	Hipertermi
Respiratuar distres	Aritmi	Nöbet	Terleme
	Miyokardit	Psikoz ve halüsinasyonlar	Hiponatremi
	Miyokard infarktüsü	İnsomnia	Bruksizm
		Depresyon	Midriyazis
		Anksiyete	Titreme ve spazm
		Panik atak	Akut böbrek hasarı
		Paranoya	Rabdomiyoliz
		Şiddet içerikli davranış	Felç
		İntihar düşüncesi	

amfetamin türdeşleri ile benzer toksikolojik profile sahip olabileceklerini düşündürmüştür. Metamfetamin, striatumda yer alan dopamin sinir uçlarına nörotoksik etkileri en iyi bilinen bileşiklerden biridir. MDMA'nın monoamin sinir uçlarında uzun süreli DA ve 5-HT depleksiyonuna neden olduğu hem deney hayvanlarında hem de insanlarda gösterilmiştir.⁷⁰ Bu nedenle sentetik katinonların da striatum, hipokampus ve kortekste yer alan monoamin sinir uçlarında nörotoksositeye neden olabileceği hipotezi öne sürülmüştür.

Sentetik katinonların nörotoksitesisi henüz tam olarak aydınlatılmamıştır. Serotonerjik ve dopaminerjik sistem üzerindeki nörotoksik etkileri tartışmalıdır. Sıcaklık ve deney hayvanı türleri gibi deney tasarımındaki farklılıklar, literatürdeki sonuçların karşılaştırılmasını zorlaştırmaktadır. Hayvan modellerinde yapılan çalışmaların bir kısmında, striatumda yer alan dopamin sinir uçlarında herhangi bir hasar veya monoamin düzeylerinde değişiklik bildirilmezken, diğer bazı çalışmalarda ise DAT ve SERT fonksiyonunda azalma ve dopaminerjik/serotonerjik sinir uçlarında hasar gözlenmiştir.⁷¹⁻⁷⁴ Preklinik bulgular, banyo tuzlarının olumsuz etkilerinin genellikle maddenin kullanıldığı dans kulübü ortamlarındaki gibi sıcak ve kalabalık koşullarda şiddetlenebileceğini göstermektedir. Bu nedenle bazı nörotoksosite çalışmalarında yüksek ortam sıcaklığı (>26°C) taklit edilmiştir.⁷⁵ Sentetik katinonların indüklediği nörotoksitenin yüksek sıcaklıkta yürütülen çalışmalarda daha sık gözlenildiği söylenebilmektedir.

SONUÇ

Sentetik katinonlar, farklı mekanizmalar ile çok sayıda etkiye neden olabilen farmakolojik olarak aktif bileşiklerin geniş bir sınıfını temsil etmektedir. Sentetik katinonlar, DA, NE ve 5-HT'nin ekstraselüler konsantrasyon artışına sebep olma mekanizması ve potansi açısından farklılık gösterdiğinden; ruh hâli değişikliği, toksisite ve bağımlılık potansiyellerinin de birbirinden farklı olduğu

söylenebilmektedir. Bu nedenle, her bir sentetik katinon bileşiği ayrı ayrı değerlendirilmelidir. Literatürlerdeki çalışmalar, genellikle sentetik katinonların psikostimülan ve lökomotor uyarıcı etkileri, hafıza, nörobilişsel performans üzerine etkileri ve suistimal potansiyeline yöneliktir; nörotoksik etkilerine yönelik çalışma sayısı azdır. Banyo tuzlarının kötüye kullanımında ortaya çıkan sağlık sorunlarını gidermek ve toplum sağlığı politikalarını gözden geçirmek açısından toksisitesine yönelik daha fazla araştırmaya gereksinim duyulmaktadır. Sentetik katinonlara maruziyet, çoğunlukla toksisiteyi modifiye edecek şekilde birden fazla katinon türevinin kombinasyonu hâlinde veya alkol, amfetaminler gibi diğer nonkatinon bileşiklerle birlikte olduğundan, çoklu madde maruziyeti durumundaki nörotoksik etkilerin daha iyi anlaşılması önemlidir. Sentetik katinonların neden olduğu nörotoksitenin hücresel ve moleküler mekanizmalarının aydınlatılması, kronik kullanımlarına bağlı advers sonuçların önlenmesi ve azaltılmasına katkıda bulunacaktır.

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

Fikir/Kavram: İsmet Çok; **Tasarım:** İsmet Çok; **Denetleme/Danışmanlık:** İsmet Çok; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Beril Altun; **Analiz ve/veya Yorum:** Beril Altun; **Kaynak Taraması:** Beril Altun; **Makalenin Yazımı:** Beril Altun; **Eleştirel İnceleme:** İsmet Çok.

KAYNAKLAR

- German CL, Fleckenstein AE, Hanson GR. Bath salts and synthetic cathinones: an emerging designer drug phenomenon. *Life Sci* 2014;97(1):2-8.
- UNODC. New Psychoactive Substances (NPS). Vienna, Austria: United Nations Office on Drugs and Crime; 2013. p.4.
- Karila L, Megarbane B, Cottencin O, Lejoyeux M. Synthetic cathinones: a new public health problem. *Curr Neuropharmacol* 2015;13(1):12-20.
- Schifano F, Ricciardi A, Corazza O, Deluca P, Davey Z, Rafanelli C. [New drugs of abuse on the Web: the role of the Psychonaut Web Mapping Project]. *Riv Psichiatr* 2010;45(2):88-93.
- UNODC. World Drug Report 2017. Vienna: United Nations Office on Drugs and Crime; 2017. p.35.
- Hassan NA, Gunaid AA, Murray-Lyon IM, Khat (Catha edulis): health aspects of khat chewing. *East Mediterr Health J* 2007;13(3):706-18.
- Banks ML, Worst TJ, Rusyniak DE, Sprague JE. Synthetic cathinones ("bath salts"). *J Emerg Med* 2014;46(5):632-42.
- Capriola M. Synthetic cathinone abuse. *Clin Pharmacol* 2013;5:109-15.
- Baumann MH, Partilla JS, Lehner KR. Psychoactive "bath salts": not so soothing. *Eur J Pharmacol* 2013;698(1-3):1-5.
- Gershman JA, Fass AD. Synthetic cathinones ('bath salts'). *P T* 2012;37(10):571-2.
- Weaver MF, Hopper JA, Gunderson EW. Designer drugs 2015: assessment and management. *Addict Sci Clin Pract* 2015;10(8):1-9.
- Zawilska JB, Wojcieszak J. Designer cathinones--an emerging class of novel recreational drugs. *Forensic Sci Int* 2013;231(1-3):42-53.
- Synthetic Cathinones (Bath Salts): An Emerging Domestic Treat. Situation Report. Johnstown, PA: U.S Department of Justice National Drug Intelligence Center; 2011. p.16.
- Kehr J, Ichinose F, Yoshitake S, Goiny M, Sievertsson T, Nyberg F, et al. Mephedrone, compared with MDMA (ecstasy) and amphetamine, rapidly increases both dopamine and 5-HT levels in nucleus accumbens of awake rats. *Br J Pharmacol* 2011;164(8):1949-58.
- Baumann MH, Ayestas MA Jr, Partilla JS, Sink JR, Shulgin AT, Daley PF, et al. The designer methcathinone analogs, mephedrone and methylone, are substrates for monoamine transporters in brain tissue. *Neuropsychopharmacology* 2012;37(5):1192-203.
- Coppola M, Mondola R. Synthetic cathinones: chemistry, pharmacology and toxicology of a new class of designer drugs of abuse marketed as "bath salts" or "plant food". *Toxicol Lett* 2012;211(2):144-9.
- USDEA. Schedules of controlled substances. Schedules of Controlled Substances: Temporary Placement of Three Synthetic Cathinones Into Schedule I, 76, 65371-65375. *Fed Regist*; 2011.
- USDEA. Establishment of drug codes for 26 substances. Final rule 78, 664-666. *Fed Regist*; 2013a.
- USDEA. Schedules of Controlled Substances. Placement of methylone into schedule I, 78, 21818-21825. *Fed Regist*; 2013b.
- USDEA. Schedules of Controlled Substances. Temporary placement of 10 synthetic cathinones into schedule I, 79, 12938-12943. *Fed Regist*; 2014.
- USDEA. Schedules of Controlled Substances. Extension of Temporary Placement of 10 Synthetic Cathinones in Schedule I of the Controlled Substance Act, 81, 11429-11431. *Fed Regist*; 2016.
- Türkiye Uyuşturucu ve Uyuşturucu Bağımlılığı İzleme Merkezi. Ulusal Uyuşturucu ile Mücadele Strateji Belgesi 2016-2018. Ankara: TUBİM; 2016. p.23.
- Resmi Gazete (13.02.2011, Sayı:27845) 2011/1310 sayılı Bazı Maddelerin 2313 Sayılı Uyuşturucu Maddelerin Murakabesi Hakkında Kanun Hükümlerine Tabi Tutulması Hakkında Karar; 2011.
- Resmi Gazete (22.03.2012, Sayı: 28241) 2012/2861 sayılı Bazı Maddelerin 2313 Sayılı Uyuşturucu Maddelerin Murakabesi Hakkında Kanun Hükümlerine Tabi Tutulması Hakkında Karar; 2012.
- Resmi Gazete (25.06.2013, Sayı: 28688) 2013/4827 sayılı Bazı Maddelerin 2313 Sayılı Uyuşturucu Maddelerin Murakabesi Hakkında Kanun Hükümlerine Tabi Tutulması Hakkında Karar; 2013. p.12-5.
- Resmi Gazete (25.01.2014, Sayı:28893) 2013/5742 sayılı Bazı Maddelerin 2313 Sayılı Uyuşturucu Maddelerin Murakabesi Hakkında Kanun Hükümlerine Tabi Tutulması Hakkında Karar; 2014. p.3-6.
- Resmi Gazete (07.02.2014, Sayı: 28906) 2014/5818 sayılı Bazı Maddelerin 2313 Sayılı Uyuşturucu 2011/1310 Bazı Maddelerin 2313 Sayılı Uyuşturucu Maddelerin Murakabesi Hakkında Kanun Hükümlerine Tabi Tutulması Hakkında Karar; 2014. p.1.
- Resmi Gazete (02.10.2014, Sayı:29137) 2014/6800 sayılı Bazı Maddelerin 2313 Sayılı Uyuşturucu 2011/1310 Bazı Maddelerin 2313 Sayılı Uyuşturucu Maddelerin Murakabesi Hakkında Kanun Hükümlerine Tabi Tutulması Hakkında Karar; 2014. p.28-31.
- de Castro A, Lendoiro E, Fernández-Vega H, Steinmeyer S, López-Rivadulla M, Cruz A. Liquid chromatography tandem mass spectrometry determination of selected synthetic cathinones and two piperazines in oral fluid. Cross reactivity study with an on-site immunoassay device. *J Chromatogr A* 2014;1374:93-101.
- Glennon RA, Dukat M. Synthetic cathinones: a brief overview of overviews with applications to the forensic sciences. *Ann Forensic Res Anal* 2017;4(2):1040.
- Corkery JM, Guirguis A, Orsolini L, Papanti D, Schifano F. An investigation into the relationship(s) between the different chemical classes of synthetic cathinones and their effects: desired, adverse, toxic. UNODC Fifth International Conference on Novel Psychoactive Substances. Vienna: United Nations Office On Drugs and Crime (UNODC) Vienna International Centre; 2017. p.25.
- Loeffler G, Hurst D, Penn A, Yung K. Spice, bath salts, and the U.S. military: the emergence of synthetic cannabinoid receptor agonists and cathinones in the U.S. armed forces. *Mil Med* 2012;177(9):1041-8.
- Baron DN. The qat party. *BMJ* 1999; 319(7208):500.
- Kelly JP. Cathinone derivatives: a review of their chemistry, pharmacology and toxicology. *Drug Test Anal* 2011;3(7-8):439-53.
- European Centre for Drugs and Drug Addiction. New Psychoactive Substances in Europe. Luxembourg: Publications Office of the European Union; 2015. p.10.
- Katz DP, Bhattacharya D, Bhattacharya S, Deruiter J, Clark CR, Suppiramaniam V, et al. Synthetic cathinones: "a khat and mouse game". *Toxicol Lett* 2014;229(2):349-56.
- Bath Salts Data. American Association of Poison Control Centers; 2013. p.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.
- Göl E, Çok İ. Assessment of types of synthetic cannabinoids in narcotic cases assessed by the council of forensic medicine between 2011-2015, Ankara, Turkey. *Forensic Sci Int* 2017;280:124-9.
- Forrester MB. Synthetic cathinone exposures reported to Texas poison centers. *Am J Drug Alcohol Abuse* 2012;38(6):609-15.
- Spiller HA, Ryan ML, Weston RG, Jansen J. Clinical experience with and analytical confirmation of "bath salts" and "legal highs" (synthetic cathinones) in the United States. *Clin Toxicol (Phila)* 2011;49(6):499-505.

42. Rothman RB, Baumann MH. Monoamine transporters and psychostimulant drugs. *Eur J Pharmacol* 2003;479(1-3):23-40.
43. Cozzi NV, Sievert MK, Shulgin AT, Jakob P 3rd, Ruoho AE. Inhibitor of plasma membrane monoamine transporters by beta-ketofenethylamines. *Eur J Pharmacol* 1999;381(1):63-9.
44. Sitte HH, Freismuth M. The reverse operation of Na(+)/Cl(-)-coupled neurotransmitter transporters-why amphetamines take two to tango. *J Neurochem* 2010;112(2):340-55.
45. Fleckenstein AE, Volz TJ, Riddle EL, Gibb JW, Hanson GR. New insights into the mechanism of action of amphetamines. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2007;47:681-98.
46. 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-methylenedioxypyrovalerone (MDPV). *Neuropharmacology* 2014;87:206-13.
47. Mas-Morey P, Visser MH, Winkelmolen L, Touw DJ. Clinical toxicology and management of intoxications with synthetic cathinones ("bath salts"). *J Pharm Pract* 2012;26(4):353-7.
48. Stoica MV, Felthous AR. Acute psychosis induced by bath salts: a case report with clinical and forensic implications. *J Forensic Sci* 2013;58(2):530-3.
49. Colon-Perez LM, Tran K, Thompson K, Pace MC, Blum K, Goldberger BA, et al. The psychoactive designer drug and bath salt constituent MDPV causes widespread disruption of brain functional connectivity. *Neuropsychopharmacology* 2016;41(9):2352-65.
50. Ross EA, Watson M, Goldberger B. "Bath salts" intoxication. *N Engl J Med* 2011;365(10):967-8.
51. Penders TM, Gestring R. Hallucinatory delirium following use of MDPV: "bath salts". *Gen Hosp Psychiatry* 2011;33(5):525-6.
52. Penders TM, Gestring RE, Vilensky DA. Intoxication delirium following use of synthetic cathinone derivatives. *Am J Drug Alcohol Abuse* 2012;38(6):616-7.
53. Penders TM, Gestring RE, Vilensky DA. Excited delirium following use of synthetic cathinones (bath salts). *Gen Hosp Psychiatry* 2012;34(6):647-50.
54. Stevenson R, Tuddenham L. Novel psychoactive substance intoxication resulting in attempted murder. *J Forensic Legal Med* 2014;25:60-1.
55. Vazirian M, Jerry JM, James J, Dale RM. Bath salts in the emergency department: a survey of emergency clinicians' experience with bath salts-intoxicated patients. *J Addict Med* 2015;9(2):94-8.
56. Borek HA, Holstege CP. Hyperthermia and multiorgan failure after abuse of "bath salts" containing 3,4-methylenedioxypyrovalerone. *Ann Emerg Med* 2012;60(1):103-5.
57. Rhidian R, Babu A. Acute kidney injury requiring haemodialysis following ingestion of mephedrone. *BMJ Case Rep* 2013;1-2.
58. Gavriilidis G, Kyriakoudi A, Tiniakos D, Rovina N, Koutsoukou A. "Bath salts" intoxication with multiorgan failure and left-sided ischemic colitis: a case report. *Hippokratia* 2015;19(4):363-5.
59. Saleh A, Tittley J, Anand S. Limb-threatening ischemia in a young man with cathinone "bath salt" intoxication: a case report. *Ann Vasc Surg* 2016;36:294-e1.
60. Romanek K, Stenzel J, Schmoll S, Schrettl V, Geith S, Eyer F, et al. Synthetic cathinones in Southern Germany-characteristics of users, substance-patterns, co-ingestions, and complications. *Clin Toxicol (Phila)* 2017;55(6):573-8.
61. Katselou M, Papoutsis I, Nikolaou P, Spiliopoulou C, Athanaselis S. a-PVP ("flakka"): a new synthetic cathinone invades the drug arena. *Forensic Toxicology* 2016;34(1):41-50.
62. Richman E, Skoller NJ, Fokum B, Burke BA, Hickerson CA, Cotes RO. α -pyrrolidinopentiophenone ("flakka") catalyzing catatonia: a case report and literature review. *J Addict Med* 2018 Mar 12. Doi: 10.1097/ADM.0000000000000407. [Epub ahead of print].
63. Weinstein AM, Rosca P, Fattore L, London ED. Synthetic cathinone and cannabinoid designer drugs pose a major risk for public health. *Front Psychiatry* 2017;8(156):1-11.
64. Bonano JS, Glennon RA, De Felice LJ, Banks ML, Negus SS. Abuse-related and abuse-limiting effects of methcathinone and the synthetic "bath salts" cathinone analogs methylenedioxypyrovalerone (MDPV), methylone and mephedrone on intracranial self-stimulation in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 2014;231(1):199-207.
65. Watterson LR, Hood L, Sewalia K, Tomek SE, Yahn S, Johnson CT, et al. The reinforcing and rewarding effects of methylone, a synthetic cathinone commonly found in "bath salts". *J Addict Res Ther* 2012;Suppl 9.
66. Watterson LR, Kufahl PR, Nemirovsky NE, Sewalia K, Grabenauer M, Thomas BF, et al. Potent rewarding and reinforcing effects of the synthetic cathinone 3,4-methylenedioxypyrovalerone (MDPV). *Addict Biol* 2014;19(2):165-74.
67. Angoa-Pérez M, Anneken JH, Kuhn DM. Neurotoxicology of synthetic cathinone analogs. *Curr Top Behav Neurosci* 2017;32:209-30.
68. Lu H, Zou Q, Chefer S, Ross TJ, Vaupel DB, Guillem K, et al. Abstinence from cocaine and sucrose self-administration reveals altered mesocorticolimbic circuit connectivity by resting state MRI. *Brain Connect* 2014;4(7):499-510.
69. Meda SA, Gill A, Stevens MC, Lorenzoni RP, Glahn DC, Calhoun VD, et al. Differences in resting-state functional magnetic resonance imaging functional network connectivity between schizophrenia and psychotic bipolar probands and their unaffected first-degree relatives. *Biol Psychiatry* 2012;71(10):881-9.
70. Thomas DM, Walker PD, Benjamins JA, Geddes TJ, Kuhn DM. Methamphetamine neurotoxicity in dopamine nerve endings of the striatum is associated with microglial activation. *J Pharmacol Exp Ther* 2004;311(1):1-7.
71. Angoa Pérez M, Kane MJ, Briggs DI, Francescutti DM, Sykes CE, Shah MM, et al. Mephedrone does not damage dopamine nerve endings of the striatum, but enhances the neurotoxicity of methamphetamine amphetamine and MDMA. *J Neurochem* 2013;125(1):102-10.
72. den Hollander B, Rozov S, Linden AM, Uusi-Oukari M, Ojanperä I, Korpi ER. Long-term cognitive and neurochemical effects of "bath salt" designer drugs methylone and mephedrone. *Pharmacol Biochem Behav* 2013;103(3):501-9.
73. Hadlock GC, Webb KM, McFadden LM, Chu PW, Ellis JD, Allen SC, et al. 4-methylmethcathinone (mephedrone): neuropharmacological effects of a designer stimulant of abuse. *J Pharmacol Exp Ther* 2011;339(2):530-6.
74. Martínez-Clemente J, López-Arnau R, Abad S, Pubill D, Escubedo E, Camarasa J. Dose and time-dependent selective neurotoxicity induced by mephedrone in mice. *PLoS One* 2014;9(6):e99002.
75. López-Arnau R, Martínez-Clemente J, Pubill D, Escubedo E, Camarasa J. Serotonergic impairment and memory deficits in adolescent rats after binge exposure of methylone. *J Psychopharmacol* 2014;28(11):1053-63.