



Derleme (Review)

Sentetik Kannabinoid: Sokak Dilinde "Bonzai"Hülya Karadeniz^{1,*}, Erdal Özer^{1,2}, H. İlhan Aydoğdu², Mehmet Askay²¹ Karadeniz Teknik Üniversitesi, Adli Bilimler Enstitüsü, 61080 Trabzon, Türkiye² Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Adli Tıp Anabilim Dalı, 61080 Trabzon, Türkiye**Ö Z E T**

Anahtar kelimeler:
psikoaktif maddeler,
sentetik kannabinoid,
bonzai,
kannabis

Hint kenevirini bitkisinden elde edilen ve kannabinoid reseptörlerine (CB1, CB2) etki eden kannabis (esrar) en eski psikoaktif maddelerdendir. Sentetik kannabinoidler ise yapısal olarak değişiklikler gösteren ve aynı reseptörler ile etkileşen yeni nesil psikoaktif maddelerdir. Sokak dilinde "Bonzai" olarak bilinen "(1-pentyl-1H-indol-3-yl)-1-naphthalenyl-methanone" diğer adıyla JWH-018 uyuşturucu piyasasında ilk tespit edilen sentetik kannabinoiddir. Sentetik kannabinoidler fonksiyonel olarak esrarın etken maddesi olan delta-9-tetrahidrokannabinol (Δ^9 -THC) benzemekte ve sigara gibi içildiğinde esrarın etkisini taklit etmektedir. Ancak bu ürünlerin çoğu THC'den daha güçlüdür ve daha büyük sağlık riski oluşturmaktadır. Avrupa'da bu maddeler 2004 yılı başlarında itibaren internet üzerinden ve özel marketlerde satışa sunulmuştur. Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de yetişkinler ve gençler arasında sentetik kannabinoid kullanımında bir artış gözlenmektedir. Bu maddelerden bazıları ülkemizde 2010 yılından itibaren Erken Uyarı Sistemine göre yasaklanan maddeler arasına alınmıştır. Bu çalışmada kullanımı giderek artan sentetik kannabinoidlerin farmakolojik, toksikolojik ve genel özelliklerini sunma amaçlanmıştır.

EN

Synthetic Cannabinoid: In the Street Language "Bonzai"**ABSTRACT**

Keywords:
psychoactive substance,
synthetic cannabinoid,
bonzai,
cannabis

Cannabis (marijuana) which is obtained from cannabis sativa has an effect on cannabinoid receptors (CB1 and CB2) and known as one of the oldest psychoactive substances. From another point of view, synthetic cannabinoids are the new generation synthetic psychoactive substances interacting with the same receptors and showing differences in structure. In the street language bonzai, "(1-pentyl-1H-indol-3-yl)-1-naphthalenyl-methanone", also known as JWH-018 group, is a drug belonging to the group of synthetic cannabinoids. Synthetic cannabinoids are operationally similar to delta-9-tetrahidrokannabinol (Δ^9 -THC) and imitates the effects of marijuana when smoked. However, many of them are stronger than THC and pose a greater health risk. At the beginning of 2004, it started to be sold on the internet and also private markets. An increase at the demand is observed in the use of synthetic cannabinoid use among the teenagers and adults not only in Turkey but all around the World. Some of these compounds were put at the prohibited substances list in our country since 2010, according to the Early Warning System (EWS). In this study we aimed to present pharmacological, toxicological and general properties of the increasingly used synthetic cannabinoid.

İÇİNDEKİLER

1. Giriş.....	1
2. Tarihçe.....	2
3. Sentetik kannabinoidlerin genel özellikleri.....	3
4. Sentetik kannabinoidlerin farmakolojik özellikleri ve Sınıflandırılması.....	3
5. Sentetik kannabinoidlerin kullanım yolları ve metabolizması.....	3
6. Klinik bulgular.....	3
7. Sentetik kannabinoidlerin toksikolojisi.....	4
8. Sentetik kannabinoidlerin analizi.....	4
9. Dünyada ve Türkiye'de sentetik kannabinoidler için yasal durum.....	5
10. Sonuç.....	6

1. Giriş

Doğal kannabisin kullanımı insanlık tarihi kadar eskidir. Tedavi edici etkileri ve genellikle psikiyatrik hastalıkların tedavisinde kullanılan tıbbi ilaçların bileşenlerinden biri olarak kullanıldığı çok eskiden beri bilinmektedir. Günümüzde kanser hastalarında antiemetik, AIDS'de iştah açıcı, romatoid artritte antiinflamatuvar, multipl sklerozda spazmolitik, crohn hastalığında antidiyareik olarak kullanılmaktadır [1]. Hint kenevirini (Cannabis sativa) bitkisinden elde edilen ve esrar (kannabis) olarak bilinen bu maddenin bağımlılık yapmasına neden olan etkenin delta 9-tetrahidrokannabinol (Δ^9 -THC) adlı madde tarafından oluşturulduğu bilinmektedir [2]. 1964'te Δ^9 -THC izolasyonu [3] ve 1980'lerde kannabinoid reseptörlerinin (CB1 ve CB2) keşfedilmesinin ardından, terapötik amaçlarla çok sayıda kannabinoid reseptör agonisti üretilirken, diğer taraftan kannabis dünyada en çok üretilen ve tüketilen yasadışı madde haline gelmiştir [4]. Dünyada salgın halde toplulukları etkileyen sentetik kannabinoidler ya da ülkemizde sokak dilinde "bonzai" olarak bilinen ve son on yıl hızlı bir şekilde yayılan, özellikle 14-30 yaş arası gruptaki çocuklarda ve gençlerde kullanım yaygınlığı yüksek olan yeni bir uyuşturucu türüdür.

Kannabinoidler, kannabinoid CB1 ve CB2 reseptörleri üzerinden etki yaratır. Kannabinoidler üç grupta sınıflandırılır; Doğal kannabinoid olarak bilinen esrarın en iyi bilinen ana aktif bileşeni Δ^9 -THC dir [5]. 2-araşidonilgliserol ve anandamidi endojen

*Corresponding author: gulsu@ktu.edu.tr, hulya-karadeniz@hotmail.comCitation: Karadeniz, H., Özer, E., Aydoğdu, H. İ., Askay, M., Sentetik kannabinoid: sokak dilinde "bonzai" (Synthetic cannabinoid: in the street language "bonzai"), *Karadeniz Chem. Sci. Tech.* 2017, 1, 1-8.DOI:
ISSN:

kannabinoidlerdir. Sentetik kannabinoidler ise laboratuvarlarda (bilimsel ya da gizli) THC etkilerini taklit etmek için oluşturulan moleküllerden oluşur [6,7].

Bütün dünyada olduğu gibi ülkemizde de sentetik kannabinoid kullanımı giderek artmaktadır. Psikiyatri kliniklerine, acil servislere, aile hekimlerine başvuran kullanıcı sayısı artmakta ve sıklıkla ölüm vakaları bildirilmektedir. Bu çalışma ile sentetik kannabinoidler ile ilgili yazılan makaleler eşliğinde sentetik kannabinoidlerin toksikolojik, farmakolojik ve genel özellikleri hakkında bilinenlerin yeniden gözden geçirilmesi ve sağlık çalışanlarına (acil servis hekimleri, aile hekimleri, hemşireler v.s.), eğitimcilere, araştırmacılara ve toplumumuzda bu konu hakkında bilgi edinmek isteyenlere temel bilgi sunarak onların bilinçlendirilmesi, farkındalıklarının artırılması amaçlanmıştır.

2. Tarihçe

İlk olarak 1941 yılında Amerikalı organik kimya profesörü Roger Adams'ın liderliğinde bir grup araştırmacı tarafından bitkisel kannabinoidlere benzer moleküller (tetrahidrokannabinol analogları) sentezlenmiştir (Şekil 1) [8].

1970'lerde Pfizer firması "CP" yani sikloheksilfenoller olarak bilinen Δ^9 -THC analoglarını sentezlemiştir (CP 47, 497) (Şekil 2) [9].

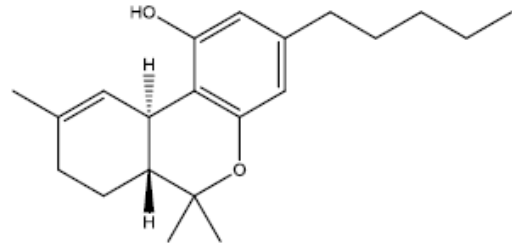
Daha sonra İsrail'de Hebrew Üniversitesinde tıbbi kimya profesörü Raphael Mechoulam ve ekibi bu çalışmalara devam etmiş ve 1988 yılında HU-210 adlı maddeyi sentezlemiştir (Şekil 3). Bu maddenin THC'den 100 ila 800 kat daha fazla etkili olduğu iddia edilmiş ve HU-210 ilk olarak 2009 yılında ABD gümrüğünde ele geçirilen "Spice Gold" adlı ürünün içinde bulunmuştur [10].

Clemson Üniversitesi'nden organik kimya profesörü olan John William Huffman çok sayıda sentetik kannabinoid sentezleyen bir başka bilim adamıdır. Huffman ve araştırma grubu 1984 yılından başlayarak multiple skleroz, HIV/AIDS ve kemoterapi araştırmalarına katkı sağlayacak kannabinoidleri geliştirmeye başlamışlardır. John William Huffman ve arkadaşları 1990'lı yıllarda "JWH" olarak bilinen naftoilindoller, naftoilpiroller ve kannabinoid reseptör aktivitesi olan molekülleri sentezlemiştir. Zaman içinde bu maddeler, sentetik kannabinoid içeren yeni maddelerin ana bileşeni haline gelmiştir. Geçen yirmi yıldan fazla zamanda Huffman ve ekibi beyinde ve diğer organlarda kannabinoid reseptörlerin etkisini test etmede kullanılan 450 adet sentetik kannabinoid sentezlemiştir. 2000'li yılların sonunda Huffman'ın 2 adet bileşiği Almanya'da marihuana alternatifi olarak satılmaya başlanmıştır. Huffman bu maddeleri bilimsel araştırmalar için geliştirmiş olsa da şimdi ilaç suistimalinden sorumlu tutulmaktadır. Huffman ve ekibinin sentezlediği JWH serisi, sentetik kannabinoidler içinde teşhis edilen tartışmasız en etkili kannabinoidlerdir. İlk olarak 1995 yılında sentezlenen JWH-018, sentezinin kolay olması ve yüksek farmakolojik aktivitesi nedeniyle, kötüye kullanımı oldukça fazla olan ve tercih edilen kannabinoidler arasındadır (Şekil 4) [11].

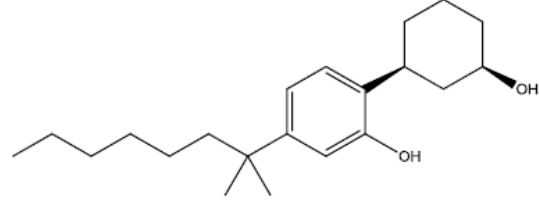
ABD Northeastern Üniversitesinden kimya profesörü Alexandros Makriyannis ve çalışma ekibi ile birlikte tıbbi amaçlarla kullanılmak üzere çok sayıda sentetik kannabinoid bileşik sentezlemiştir [12]. Bunlar arasında en çok tercih edilen bileşik AM-2201'dir (Şekil 5).

2004 yılından itibaren 'Spice' olarak adlandırılan bitkisel karışımlar Almanya, İsviçre ve Büyük Britanya gibi birçok Avrupa ülkesinde satışa sunulmuştur. İlk başlarda bu ürünler gözde olmayıp, sadece küçük gruplar tarafından deneme amaçlı kullanılmış, ancak 2008'de Alman gazeteleri ve televizyonlarının bu ürünleri kannabis (esrar) bileşeni olarak duyurmasının ardından, aynı yıl içinde kullanıcı sayısı ve bilinirliği de dramatik bir şekilde artmıştır [13].

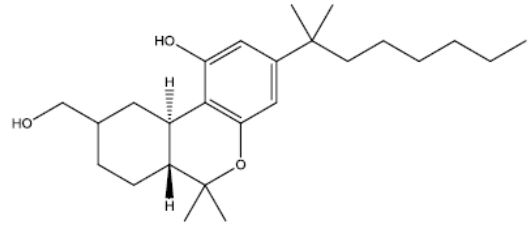
Türkiye'de sentetik kannabinoid (JWH-018) ilk kez Mayıs 2010'da yakalanmıştır [14]. Ülkemize genellikle Çin, ABD, KKTC, Almanya, İspanya, Hollanda, Portekiz, İngiltere ve Macaristan gibi ülkelerden yasa dışı yollarla ithal edilmektedir. Türkiye'de sentetik kannabinoid üretimi tespit edilememiştir [15].



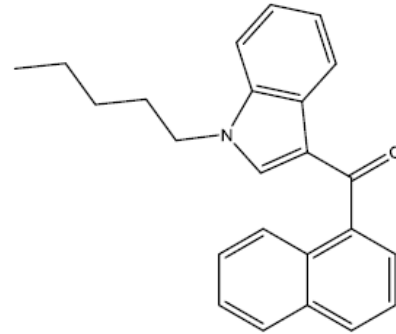
Şekil 1: Tetrahidrokannabinol (Δ^9 -THC)



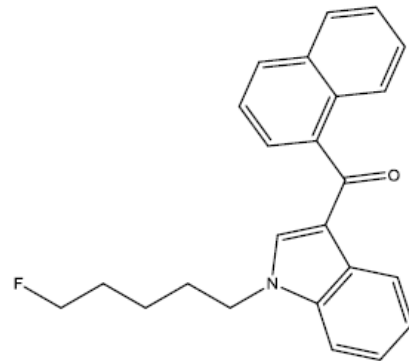
Şekil 2. Sikloheksilfenoller (CP 47,497)



Şekil 3. HU-210



Şekil 4. JWH-018



Şekil 5. AM-2201

Ülkemizde bu konu ile ilgili yapılan çalışmalar oldukça düşük sayıdadır. Gürdal ve arkadaşları, 01 Ağustos 2010 ile 31 Mart 2012 tarihleri aralığında İstanbul ve çevresinde adli birimler tarafından Adli Tıp Kurumu Narkotik Birimi'ne gönderilen bitkisel maddeleri incelemişler; 1200 bitkisel madde arasında 1179'unun (%98,3) sentetik kannabinoid içerdiğini bildirmişlerdir [16]. Aynı çalışmada, kannabinoid içeren 1179 örnek içinde en sık karşılaşılan tipin JWH-018 (%99,4) olduğu, bunu sırasıyla JWH-081 (%65,9), CP 47,497 (%1) ve JWH-250'nin (%0,2) izlediği belirtilmektedir. Yazarlar paketlerde en sık karşılaşılan isimlerin "Bonzai Aromatic Potpourri" (n= 755; %64,0) ve "Bonzai Plant Growth Regulator" (n=316; %26,8) olduğunu bildirmektedirler.

3. Sentetik Kannabinoidlerin Genel Özellikleri

Sentetik kannabinoidler genellikle katı ya da yağ halinde bulunurlar. Çoğunlukla saf hali beyazdan griye, kahverengi veya sarı renkler arasında değişen ince kristal tozlar şeklindedir [16]. Genel olarak sentetik kannabinoidlerin suda çözünürlüğü düşüktür. Bileşiklerin çoğu lipofiliktir ve metil alkol, etil alkol, asetonitril, etil asetat, aseton gibi çözücüler içinde iyi çözünürlük göstermektedir. Bir ya da daha fazla sentetik kannabinoid karışımı bir solventte (aseton, etanol, metanol vs) çözüldükten sonra bitki parçacıklarının üzerine püskürtülür, daha sonra solvent buharlaştırılır ve bitkisel karışım tekrar kurutulduktan sonra paketlenerek, piyasaya sürülürler [17]. Bu amaç için genellikle melisa, nane, kekik, adaçayı, yavşan gibi bitki türleri tercih edilmektedir [18]. Bu bitkilerin temini oldukça kolay olup, etken maddeyi üzerinde iyi bir şekilde muhafaza edebilmektedir. İlk defa ülkemizde bonzai olarak bilinen sentetik kannabinoidin bonzai adı verilen minyatür ağacın yaprakları kullanılmış olduğu için "bonzai" adını almış olabileceği düşünülmektedir [17]. Genellikle sentetik kannabinoid içerikli bu bitkiler kurutulduktan sonra, genellikle küçük gümüş plastik torbalara yerleştirilen ve ambalajlar üzerinde banyo tuzu, bitki gübresi, koku giderici, tütsü, insanların tüketimi için değildir gibi ibareler içeren paketler içerisinde satışa sunulmaktadır [19,20]. Çoğunlukla, Çin, Hindistan ve Asya'da üretilip, Avrupa üzerinden dünyaya yayılmıştır [21].

Sentetik kannabinoid içeren maddeler genel olarak, Avrupa'da "spice", ABD'de "K2", Türkiye'de ise "Bonzai" veya "Jamaika" olarak isimlendirilmektedir. Bunlar birkaç farklı sentetik kannabinoid içeren bitkisel sigara karışımlarıdır. Bu maddeler Avrupa'da, ABD'de ve Japonya'da yaygın olarak pazarlanmakta ve internet üzerinden kolaylıkla ulaşılabilir. Bu karışımların tamamen bitkisel olduğu öne sürülse de sentetik kannabinoid reseptör agonistleriyle karıştırıldıkları için tüketildikten sonra güçlü bir kannabimimetik etki göstermektedirler [22].

4. Sentetik Kannabinoidlerin Farmakolojik Özellikleri ve Sınıflandırılması

Çoğu sentetik kannabinoidin insanlar üzerinde farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerine ait çok fazla birşey bilinmemektedir. Kannabinoid reseptörleri, endokannabinoid sistemin bir parçasıdır ve CB1 ve CB2 olmak üzere iki kannabinoid reseptörü tanımlanmıştır. CB1 ve CB2, adenil siklaz aktivitesini baskılayan G proteinine bağlı reseptörlerdir [23]. Birçok kannabinoid karaciğerde sitokrom P450 sistemi üzerinden metabolize edilir [24]. CB1 reseptörleri primer olarak beyinde, hipokampusu içeren limbik sistem ve bazal gangliada bulunurken, CB2 ise temelde immün sistem veya immün-aracılıklı hücrelerde bulunmaktadır [25]. CB1 reseptörleri daha çok öforik ve anti-konvülsan etkilerden sorumlu iken CB2 reseptörlerinin anti-inflamatuvar etkilerden sorumlu olduğu bildirilmektedir.

Sentetik kannabinoidler birbirilerine benzer kimyasal yapıları olan maddelerdir ve insan hücrelerinde bulunan CB1 veya CB2 olarak bilinen kannabinoid reseptörlerine bağlanabilen yapısal özelliğe sahiptirler. CB1 reseptörü çoğunlukla beyin ve omurilikte yer alır. Kannabisin karakteristik, fizyolojik ve özellikle psikoaktif etkilerinden sorumludur. CB2 reseptörü ise çoğunlukla dalakta ve immün sistem hücrelerinde yer alır. İmmün düzenleyici etkilere

aracılık eder. Sentetik kannabinoidler fonksiyonel olarak kannabisteki ana aktif maddeye benzerdir ve sigara gibi içildiğinde marihuananın etkisini taklit eder. Bu maddeler kannabinoid reseptör agonistlerine daha fazla eğilimlidir ve son 40 yıldır ağrıyı dindirme amaçlı terapötik ajanlar olarak geliştirilmişlerdir. Bazı sentetik kannabinoidler CB1 ve CB2 reseptörlerine THC'den daha yüksek veya eş afinite gösterirler. Ancak bu ilaçların psikoaktif etkilerinden selektif terapötik özelliklerini izole etmek çok zordur. Ayrıca bu ilaçların kannabislerden daha potent olduğu bulunmuştur [26]. Sentetik kannabinoidler moleküllerin kimyasal yapılarına göre aşağıdaki şekilde sınıflandırılır [27,28].

1. Tetrahidrokannabinol, esrarın diğer kimyasal bileşenleri ve bunların yapısal olarak benzer sentetik analoglar (ör. AM-411, AM-906, HU-210, O-1184) klasik kannabinoidler olarak,
2. Sikloheksifenoller veya 3-arilsikloheksanoller (ör. CP-55,244, CP-55,940, CP-47,497) klasik olmayan kannabinoidler olarak,
3. Klasik ve klasik olmayan kannabinoidlerin yapısal özelliklerinin kombinasyonları (ör. AM-4030) hibrid kannabinoidler olarak,
4. Aminoalkilindoller:
 - (a) Naftolindoller (ör. JWH-015, JWH-018, JWH-073, JWH-081, JWH-122, JWH-200, JWH-210, JWH-398)
 - (b) Fenilasetilindoller (ör. JWH-250, JWH-251)
 - (c) Benzolindoller (ör. pravadolin, AM-694, RSC-4)
 - (d) Naftilmetilindoller (ör. JWH-184)
 - (e) Siklopropolindoller (ör. UR-144, XLR-11)
 - (f) Adamantolindoller (ör. AB-001, AM-1248)
 - (g) İndol karboksamidler (ör. APICA, STS-135)
5. Anandamid gibi endokannabinoidler ve bunların sentetik analogları (ör. Metanandamid) eikozanoidler olarak
6. Diarilpirazoller (selektif CB1 antagonisti Rimonabant), naftoilpiroller (JWH-307), naftilmetilindenler veya naphthalene-1-yl-(4-pentyloxynaphthalen-1-yl) methanone (CRA-13), indazol karboksamid (APINICA) diğerleri olarak sınıflandırılmaktadır.

5. Sentetik Kannabinoidlerin Kullanım Yolları ve Metabolizması

Sentetik kannabinoidler genellikle kannabise benzer olarak tüketilir. Pipo, nargile gibi veya sigara kâğıdına sarılarak içilmektedir. Bunların dışında, bitki çayı gibi demlenerek de tüketildiği bildirilmiştir. Ayrıca oral ve rektal yol ile kullanımda bildirilmiş, parenteral yolla kullanımı henüz bildirilmemiştir [29].

Sentetik kannabinoidler inhalasyonunla alındıktan sonra, akciğerlerden anında emilirler. Yüksek derecede lipofilik olmaları nedeniyle kan-beyin bariyerini geçerek çok kısa bir sürede beyine ve diğer organlara da yayılır ve etkisi genellikle dakikalar içinde başlar. Oral yolla tüketildiğinde metabolizmaya ve sindirim aktivitesine bağlı olarak etkilerinin görülmesi gecikebilir. Etki süresi değişken olmakla beraber, genel olarak saatler sürebilmektedir. Örneğin; JWH-018'in etkisinin 1-2 saat, CP-47,497-C8'in etkisinin ise 5-6 saat sürdüğü bildirilmiştir. İnhalasyon yoluyla alınan JWH-018'in kandaki yarılanma ömrü kısadır. Ancak biyotransformasyonda rol oynayan kimyasal tepkimeler ile ilgili bilgiler yetersizdir. Hepatik sitokrom P450 oksidasyonundan sonra glukuronik asit konjugasyonu ve ardından böbrekler yoluyla atılırlar. Konjugasyondan esas sorumlu UDP-glukuronil transferazların UGT1A1, UGT1A3, UGT1A9, UGT1A10 ve UGT2B4 olduğu bildirilmiştir. JWH-018'in bazı metabolitlerinin, CB-1 reseptörlerine JWH-018 kadar afinitesi olduğu bildirilmiştir [30,31].

6. Klinik Bulgular

İnsanda ve özellikle de beyinde bulunan kannabinoid reseptörlerini gerek esrardaki THC, gerekse endojen (insan vücudundaki) kannabinoidler bu reseptörleri uyararak etkilerini gösterirler. Sentetik kannabinoidler de buna benzer şekilde bu reseptörleri uyarırlar. Hatta bu reseptörleri uyarma güçleri THC'den yüzlerce

kat daha güçlü olup, etkileri daha uzun sürebilmektedir. Sentetik kannabinoidlerin bildirilen psikoaktif etkileri, arzu edilen öfori ile anksiyete, iritabilite, ajitasyon, psikoz ve bilişsel becerilerde değişiklik arasında farklılık gösterirken, en yaygın akut fiziksel etkileri bulantı, kusma, terleme, iştah değişiklikleri, göğüs ağrısı, hipertansiyon/hipotansiyon, taşikardi/bradikardi, solunum depresyonu, konfüzyon, psikomotor ajitasyon, sürekli uyku durumu ve sedasyon arasında değişkenlik gösterir. Sentetik kannabinoid kullanımından sonra bazı kişilerde sedasyon görülürken, diğerlerinde ajitasyon, bulantı, sıcak basması, gözlerde yanma, ağız kuruluğu, midriyazis ve taşikardi görülebilir [19]. Klinik belirtilerdeki bu değişkenliğin nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte, bazı sentetik kannabinoidlerin uyarıcı, bazılarının kannabis benzeri kronik toksisite göstermesi, kullanılan madde çeşidi, kullanılan doz, kişisel yatkınlık gibi bir veya birden çok faktöre bağlı olabilir [32]. Sentetik kannabinoid kullanımı sonrası en sık görülen fiziksel etki taşikardidir [33,34]. Taşikardi esrar kullanan kişilerde de sıklıkla görülür, ancak Hoyte ve arkadaşları [34], esrar intoksikasyonundaki hastalarda genelde azalmış psikomotor aktivite, sedasyon ve letarji görüldüğünü, sentetik kannabinoid intoksikasyonunda ise ajitasyon ve iritabilitenin en sık görülen ikinci klinik belirti olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca, sentetik kannabinoid kullanımı sonrası tremor ve çarpıntı da tarif edilmiştir [33].

7. Sentetik Kannabinoidlerin Toksikolojisi

Sentetik kannabinoidler doğal kannabinoidlerden daha güçlü etkileri oldukları kabul edilse de insanlardaki olumsuz etkilerinin başlaması ve sürmesi ile ilgili veriler kısıtlıdır [35]. Bunların tespit edilmeleri için güvenilir testlerin olmayışı ve bu maddelerin dinamik, öngörülemeden yapıları, literatürdeki tutarlı ve nitelikli kötüye kullanım bildirimlerini kısıtlamaktadır [36]. Sentetik kannabinoidlerin kronik kullanımı, uzun süreli kanabis kullanımına benzer şekilde bağımlılık sendromuna, çekilme belirtilerine ve psikiyatrik semptomlara yol açmaktadır [37,38]. Ancak kanabisten farklı olarak, akut intoksikasyon bildirimleri daha çok uyarıcı ve semptomimetik madde kullanımında görülenlere benzemektedir [38]. Sentetik kannabinoid içeren bu maddelerin toksisitesi değerlendirilirken bu maddelerin yağ asitleri ve esterlerini (linoleik asit, palmitik asit), amid yağ asitlerini (oleamid, palmitoiletalonamid), bitkisel kaynaklı maddeleri (öjenol, timol ve asetil vanilin), koruyucuları (benzil benzoat), katkı maddelerini (alfa-tokoferol) [39,40] ve β_2 adrenerejik agonist olan klenbuterol [41] gibi semptomimetik etki (tremor, taşikardi, anksiyete) yaratabilecek diğer maddeleri de içerdiği göz önünde bulundurulmalıdır [42,43]. On altı farklı tütsü ürünü ve 40 farklı serinin incelendiği bir çalışmada, markadan markaya ve seriden seriye değişen farklı kombinasyon ve oranlarda 11 farklı sentetik kannabinoid saptanmıştır [44]. Bu nedenle, sentetik kannabinoid içeren maddelerin etkilerini tahmin etmenin oldukça güç olduğu söylenebilir.

Sentetik kannabinoidlerin bildirilen psikoaktif etkileri, arzu edilen öfori ile anksiyete, ajitasyon, iritabilite, psikoz ve bilişsel becerilerde değişiklik arasında farklılık gösterirken, akut fiziksel etkileri terleme, bulantı, kusma, iştah değişiklikleri, hipertansiyon/hipotansiyon, göğüs ağrısı, taşikardi/bradikardi, solunum depresyonu, konfüzyon, psikomotor ajitasyon, sürekli uyku durumu ve sedasyon arasında değişkenlik gösterir. Sentetik kannabinoid kullanımından sonra bazı kişilerde sedasyon görülürken, diğerlerinde ajitasyon, bulantı, sıcak basması, gözlerde yanma, ağız kuruluğu, midriyazis ve taşikardi görülebilir [19]. Klinik belirtilerdeki bu değişkenliğin nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte, bazı sentetik kannabinoidlerin uyarıcı, bazılarının kannabis benzeri kronik toksisite göstermesi, kullanılan madde çeşidi, kullanılan doz, kişisel yatkınlık gibi bir veya birden çok faktöre bağlı olabilir [37]. Sentetik kannabinoid kullanımı sonrası en sık görülen fiziksel etki taşikardidir [33,34]. Taşikardi esrar kullanan kişilerde de sıklıkla görülür, ancak Hoyte ve arkadaşları [34], esrar intoksikasyonundaki hastalarda genelde azalmış psikomotor aktivite, sedasyon ve letarji görüldüğünü, sentetik kannabinoid intoksikasyonunda ise ajitasyon ve iritabilitenin en sık görülen ikinci

klinik belirti olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca, sentetik kannabinoid kullanımı sonrası tremor ve çarpıntı da tarif edilmiştir [33].

Winstock ve Baratt yaptıkları bir çalışmada, sentetik kannabinoid kullanımı olan 950 olgunun, 23'ünün (%2,4) madde kullanımının hemen sonrasında, acil tıbbi yardım gereksinimlerinin görüldüğünü bildirmiştir [45]. Küçük ve arkadaşlarının çalışmasında sentetik kannabinoid kullanımı nedeniyle acil servise başvuran 112 hastada göğüste sıkışma hissi, nefes darlığı, çarpıntı gibi kardiyak yan etkiler gözlemlendiği ve 27'sinin yoğun bakım servisinde tedavi edildiğini bildirmiştir [46].

2008-2012 yılları arasında adli ölüm vakalarının toksikolojik analizleri sonucunda, %4,37 oranında sentetik kannabinoid saptanmış ve bu olguların %0,6'sının ölüm nedeninin sentetik kannabinoidle bağlı olduğu bildirilmiştir [17]. Doğrudan herhangi bir uyuşturucu madde ile bağlantılı ölüm olgularının %95,2'si erkek, %4,8'i kadındır. Bu dağılım, uyuşturucu kullanımının erkekler arasında daha yaygın olduğunu göstermektedir [47].

Sentetik kannabinoid ile bağlantılı ölüm vakalarında, yapılan postmortem incelemeler neticesinde gözlenen başlıca bulgular; yaygın akciğer ödemi, yoğun granülomatöz inflamasyon ile ilişkili akciğer, karaciğer, dalak ve böbrekte tıkanıklık (konjesyon) olarak bildirilmiştir [48,49]. Ölüm olgularının, 20'li yaşlarda olmalarından dolayı, uzun süre kullanılan sentetik kannabinoidin hipertansiyon ve aşırı kalp fonksiyonlarına neden olduğu öne sürülmektedir [49]. Castaneto ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada sokakta ölü olarak bulunan 17 yaşındaki bir erkek çocuğun arkadaşlarının verdiği ifade de arkadaşlarının ölmeden önce iki nefes ot çektiğini, ellerinde uyuşma hissettiğini ve başının döndüğünü söylediğini belirtmişlerdir. Yapılan analiz sonrasında kanında 12.3 μ g/l JWH-210 tespit edilmiştir. Yine aynı çalışmada başka bir erkek vaka da kanda yüksek dozda metoksetamin ile birlikte AM-694, AM-2201, JWH-018 tespit edildiği bildirilmiştir [50]. Sentetik kannabinoidler ilk piyasaya sürüldüğü yıllarda tek bir madde içerirken son yıllarda birden fazla türde sentetik kannabinoid içermektedir. Sentetik kannabinoid çeşitliliğinin her geçen gün artması insan üzerinde ne tür olumsuz etkiler yapabileceği tahmin edilemez boyuta ulaşmıştır.

8. Sentetik Kannabinoidlerin Analizi

Sentetik kannabinoidler çeşitli şekillerde metabolize edilebilirler; N-dealkilasyon, karboksilasyon, hidroksilasyon ve dealkilasyon olarak sıralanabilir. Aminoalkilindollerin ana metabolitleri monohidroksi bileşikler ve onların glukronit konjugatlarıdır. İlk piyasaya sürülen ve kullanımı bu türler ile yaygınlaşan JWH-018 ve JWH-073'ün idrar da bulunan monohidroksi metabolitleri diğer metabolitlere göre daha fazladır. Bunların dışında, di-, trihidroksi metabolitleri de tespit edilmektedir. JWH-073'ün monohidroksi metabolitlerinin CB1 reseptörlerine karşı kısmi agonist veya doğal antagonist görevi yaptığı gösterilmiştir [51] (Şekil 6,7)

Sentetik kannabinoidlerin metabolizması hakkında az şey bilindiğinden, kötüye kullanılan bu maddelerin düzenlenmesi güçtür. Yasal engelleri aşabilmek için piyasaya sürekli olarak yeni analoglar sunulmaktadır. Bu nedenle, adli laboratuvarlar hem kayıt altına alınmış hem de henüz tanımlanmamış sentetik kannabinoidleri içeren çok sayıda numunenin analizi ile uğraşmaktadır. Bu maddelerin hızlı ve etkili bir şekilde tespit edilmesini sağlayacak analiz yöntemlerinin geliştirilmesi, hem madde kullanımını teyit etmek hem de bu maddelerin farmakokinetik, farmakodinamik ve toksikolojik özellikleri ile ilgili ileri testlerin yapılması için gereklidir [52].

Madde kullanımını belirlemek için idrar, serum, kan, tükürük ve saç örnekleri kullanılmaktadır. Saç ve tükürükte ana madde analiz edilirken, idrarda metabolitler saptanmaktadır. Bu nedenle, idrarda sentetik kannabinoidlerin analizi için analitik metotlar geliştirilmeden önce, ana maddelerin temel metabolitleri tanımlanmalıdır [53]. Sekiz farklı JWH-tipi sentetik kannabinoidin idrar metabolitlerinin ölçümü için sıvı kromatografisi tandem kütle spektrometresi (LC-MS/MS) yöntemi geliştirilmiş ve onaylanmıştır [54]. Ancak madde sayısındaki hızlı artış idrar analizi yöntemlerinin adaptasyonunu zorlaştırmaktadır. Bazı araştırmacılar serumda JWH grubu maddelerin (örneğin; JWH-018, JWH-073, JWH-081, JWH-

122 ve JWH-250) tespiti için LC-MS/MS kullanarak bir yöntem geliştirmişlerdir [55,56]. Ayrıca gaz kromatografisi-alev iyonizasyon detektörü (GC-FID) yönteminin de sentetik kannabinoidlerin eş zamanlı ve hızlı tespiti için tercih edilebileceği öne sürülmüştür [57]. Diğer taraftan, katı-faz ekstraksiyonu ve LC-MS birlikte kullanılarak yapılan oral sıvı analizleri, yakın zamandaki madde kullanımı hakkında bilgi verdiği için, hem iş yerleri hem de adli vakalarda popüler hale gelmektedir. Karışımlar üzerinde yapılan araştırmalar, aktif içeriği maskeleyen psikoaktif olmayan maddelerin varlığını göstermiştir ki bu da sentetik kannabinoidlerin belirlenmesi ile ilgili diğer bir sorundur [58]. Ayrıca merdiven altı üretim olarak tabir edilen yasadışı üretim sebebiyle bu maddelerin kimyasal yapıları çok çabuk değiştirilmektedir. Böylece bu yeni nesil maddelerin tespitini zorlaştırmaktadır. Bu sebeple şüpheli bitkisel ürünler ile kan, serum, idrar, tükürük ve kıl gibi biyolojik örneklerde sentetik kannabinoidleri tanımlamak ve miktarını belirlemek için hassas analitik yöntemlerin güçlendirilmesi gerekmektedir [59].

Hu ve ark. kolej öğrencilerinde yaptıkları çalışmada sentetik kannabinoid kullananların yaş ortalamasını $20,6 \pm 5,1$ ve %53'ünün erkek olduğu saptamışlardır [60]. Hoyte ve ark. yaptıkları çalışmada ise sentetik kannabinoid kullanıcılarının yaş ortalamasını $22,5 \pm 8,8$ ve %74'ünün erkek olduğunu bildirmişlerdir [61]. Vandrey ve ark. yaş ortalamasını 26 ve kullanıcıların %83'ünün erkek olduğunu, Barratt ve ark. yaş ortalamasını 27 ve %77'sinin erkek olduğunu tespit etmişlerdir [29,62]. Ülkemizde sentetik kannabinoidler ile yapılan çalışmalarda ise; Bozkurt ve ark. Alkol Madde Araştırma, Tedavi Eğitim Merkezi (AMATEM) İstanbul polikliniğinde sentetik kannabinoid kullandıkları bildirilen 158 hastanın yaş ortalamasının $26,1 \pm 7,1$ ve %94'ünün erkek, Mutlu ve ark. Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Denetimli Serbestlik Bölümünde yapılan bir araştırmada yaş ortalamasının $26,8 \pm 7,0$ ve olguların erkek olduğu saptamışlardır [63,64]. Karadeniz ve ark. Trabzon ve çevre illerden Adli Tıp Kurumu Trabzon Grup Başkanlığına uyuşturucu analizi için gönderilen biyolojik örnekler (kan, idrar, saç) üzerinde yapmış oldukları çalışmada sentetik kannabinoid tespit edilen 291 olguda erkeklerin yaş ortalamasının $26,1 \pm 9,5$, kadınların $22,1 \pm 6,9$ olduğunu, kullanıcıların %96,2'sinin

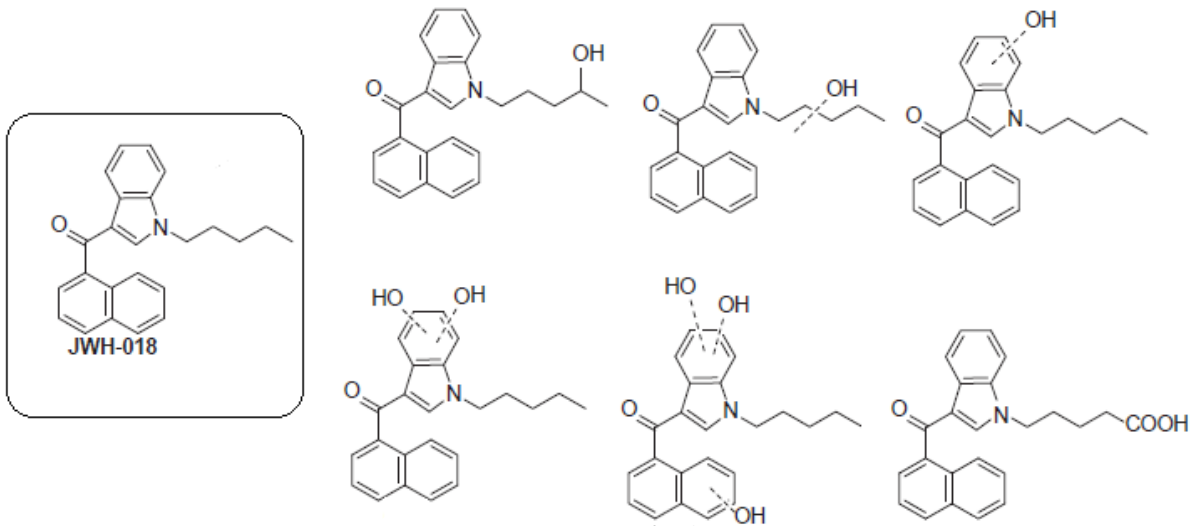
erkek, %3,8'si kadın olduğunu bildirmişlerdir. Aynı çalışmada yapılan analizlerde 291 olgunun %62,2'sinde sadece idrar numunesinde, %37,8'inin idrarın yanında kanda da JWH-018 ve JWH-073'ün metabolitleri tespit edilmiş, 2 olguda JWH-018, JWH-073'ün metabolitleri ve AM-2201 metabolitlerinde rastlandığı ve saç örneklerinde sentetik kannabinoid tespit edilmediği bildirilmiştir [65].

9. Dünyada ve Türkiye'de Sentetik Kannabinoidler için Yasal Durum

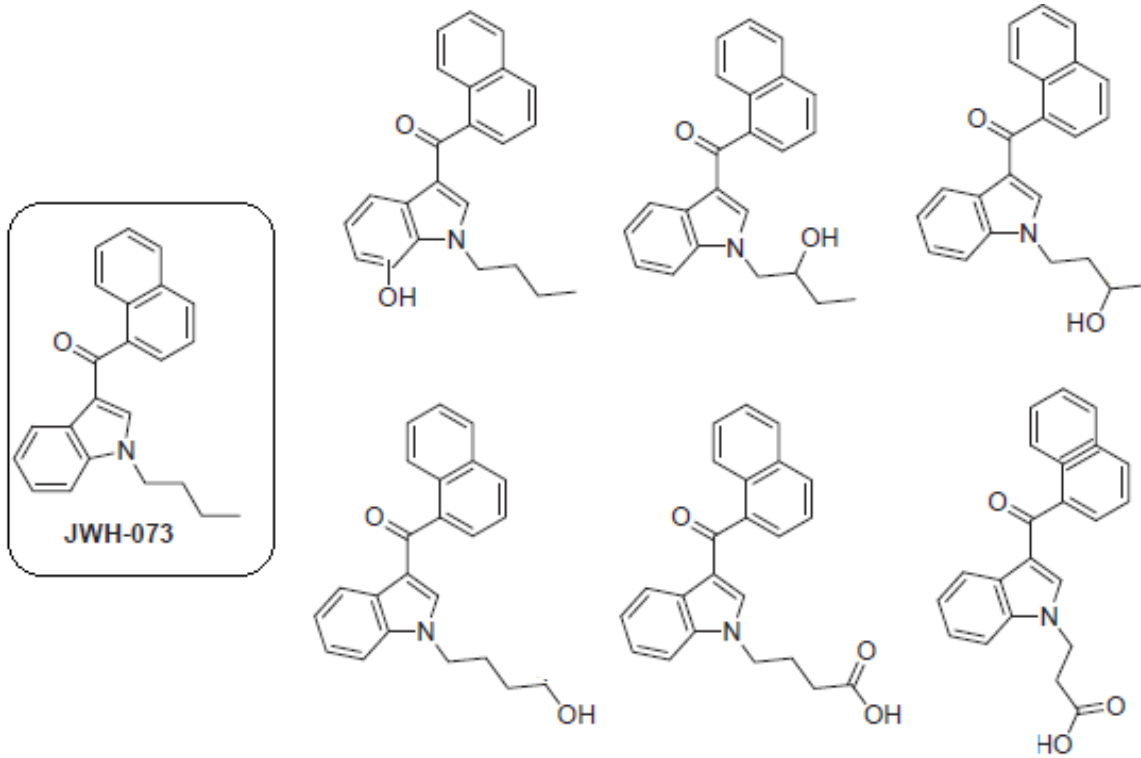
Uyuşturucu maddeleri içeren 1961 Birleşmiş Milletler Sözleşmesi ve 1971 Birleşmiş Milletler Psicotropik Maddelere ait sözleşmelere bağlı olarak uluslararası alanda bitkisel ürünlerde bulunan sentetik kannabinoidler kontrol altına alınmamıştır. Günümüzde bu bileşiklerin kontrolü ülkeden ülkeye farklılık göstermektedir [66].

Yeni uyuşturucu maddeler ile mücadeleyi kolaylaştırmak için Avrupa Uyuşturucu ve Uyuşturucu Bağımlılığı İzleme Merkezi (EMCDDA), Erken Uyarı Sistemi (Early Warning System,EWS) adı verilen, EMCDDA'ya bağlı ulusal birimler içerisinde yer alan erken uyarı grupları kurulmuştur. Bu gruplar aracılığı ile EMCDDA'ya yapılan ihbarlar tüm üye ülkelerle paylaşılmakta ve bu sayede maddeye karşı erken tedbir alınabilmektedir [2]. Türkiye'de bu üye ülkeler arasında yer almaktadır.

Türkiye'de 2010 yılında Bakanlar Kurulu kararıyla; JWH-018, CP 47,497, JWH-073, HU-210, JWH-200, JWH-250, JWH-398, JWH-081, JWH-073 metil türevli, JWH-015, JWH-122, JWH-203, JWH-210 ve JWH-019 "2313 sayılı Uyuşturucu Maddelerin Murakabesi Hakkında Kanun" hükümlerine tabi tutulmuştur [67]. 2012 yılında ise yasaklı sentetik kannabinoidlere AM-2201, JWH-020 ve JWH-302 eklenmiştir. 2012 yılında olay sayısı bir önceki yıla göre yaklaşık 19 kat, şüpheli sayısında ise yaklaşık 57 kat artış gerçekleşmiştir [68]. 2015 yılında Bakanlar Kurulu kararıyla sentetik kannabinoid ve diğer psikoaktif maddelerin olası kimyasal yapıları açıkça belirtilerek "Uyuşturucu Maddelerin Murakabesi Hakkında Kanun" hükümlerine tabi tutulmuştur [69].



Şekil 6. JWH-018 metabolitlerinin kimyasal yapısı.



Şekil 7. JWH-773 metabolitlerinin kimyasal yapısı.

10. Sonuç

Sentetik kannabinoidler, kullanımındaki artış ve sürekli olarak yapılarının değiştirilmesi nedeniyle günümüzde en problemli uyuşturucu madde gruplarından biridir ve yakın gelecekte de sorun olmaya devam edeceği tahmin edilmektedir. Özellikle genç bir nüfus çoğunluğuna sahip olan ülkemiz için sentetik kannabinoidler önemli bir risk oluşturmaktadır. Bu nedenle gençleri ve çocukları korumak için her türlü önlemlerin alınması ve caydırıcı yasal yaptırımların uygulanması gerekmektedir. Diğer yandan bu maddelerin yapılarını aydınlatılması ve biyolojik örneklerde tayinlerinin kolayca yapılabilmesi için yeni, ucuz ve hassas analitik tayin yöntemlerinin geliştirilmesine acilen ihtiyaç vardır. Ülkemiz uyuşturucu trafiğinde geçiş noktası pozisyonunda olması nedeniyle, bu uyuşturucuların ülkemize girişi, transit geçişi, dağıtımı ve satışı emniyet birimleri tarafından önlenmeye çalışılsa da yeterli olmamaktadır. Bu önleme çalışmalarında ailelerden, eğitimcilerden ve sivil toplum örgütlerinden de destek alınmalıdır. Sağlık kuruluşlarında çalışan acil servis hekimleri, aile hekimleri ve hemşireler sentetik kannabinoidler hakkında kişide meydana getirebileceği akut ve kronik zararlar hakkında aileleri ve eğitimcileri bilinçlendirmelidirler. Sentetik kannabinoid kullanan kişilerin rahatsızlandıkları anda ilk başvurulacak sağlık merkezi acil servislere dir. Bu nedenle acil servis hekimlerinin bu tür hastalarda sentetik kannabinoid kötüye kullanımının ayırıcı tanıda düşünmeleri gerekmektedir. Hastada yeni ve ani başlangıçlı bir piskoz görülürse ya da kannabis intoksikasyonu belirtileri gösterdiği halde idrar taraması negatif ise sentetik kannabinoid kullanımından şüphelenilmelidir. Literatür verilerine göre, sentetik kannabinoid zehirlenmesinin ana tedavisi semptomatiktir. Klinik bulgulara göre tedavi planlanmalı ve multidisipliner bir tedavi planı oluşturulmalıdır [70].

Kaynaklar

1. Yargıç, İ., Sentetik kannabinoidler. Yeni Nesil Psikoaktif Maddeler Sempozyumu Kitabı, 2013:9-11. <http://www.atk.gov.tr/pdf/psikoaktifmaddeler.pdf> (erişim tarihi: 05/03/2014).
2. Aşıcıoğlu, F., Yeni Nesil Psikoaktif Maddeler. Yeni Nesil Psikoaktif Maddeler Sempozyumu Kitabı, 2013:3-5. <http://www.atk.gov.tr/Pdf/psikoaktifmaddeler.pdf> (erişim tarihi: 05/03/2014).
3. Gaoni, Y., Mechoulam, R., Isolation, Structure and partial synthesis of an active constituent of hashish, *J Am. Chem. Soc.* 1964, 86, 1646-1647.
4. Howlett, A. C., Barth, F., Bonner, T. I., Cabral, G., Casellas, P., Devane, W. A., Felder, C. C., Herkenham, M., Mackie, K., Martin, B. R., Mechoulam, R., Pertwee, R. G., International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of cannabinoid receptors, *Pharmacol. Rev.* 2002, 54, 161-202.
5. Ashton, C. H., Pharmacology and effects of cannabis: A brief review, *Br. J. Psychiatry* 2001, 178, 101-106.
6. Pacher, P., Bátkai, S., Kunos, G., The endocannabinoid system as an emerging target of pharmacotherapy, *Pharmacol. Rev.* 2006, 58, 389-462.
7. Ottani, A., Giuliani, D., HU 210: A potent tool for investigations of the cannabinoid system, *CNS Drug Rev.* 2001, 7, 131-45.
8. Adams, R., Chen, K. H., Loewe, S., Tetrahydrocannabinol homologs with a s-alkyl group in the 3-Position. XVI, *J. Am. Chem. Soc.* 1945, 67, 1534-1537.
9. Weissman, A., Milne, G. M., Melvin, L. S., Cannabimimetic activity from CP-47,497, a derivative of 3-phenylcyclohexanol, *J. Pharm. Exp. Therapy* 1982, 223, 516-523.
10. Mechoulam, R., Lander, N., Breuer, A., Zahalka, J., Synthesis of the individual, pharmacologically distinct, enantiomers of a tetrahydrocannabinol derivative, *Tetrahedron: Asym.* 1990, 1, 315-318.
11. Huffman, J. W., Dai, D., Martin, B. R., Compton, D. R., Design, synthesis and pharmacology of cannabimimetic indoles, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1994, 4, 563-566.
12. Lan, R., Lu, Q., Fan, P., Gatley, J., Volkow, N. D., Fernando, S. R., Pertwee, R., Makriyannis, A., Design and synthesis of the CB1 selective cannabinoid antagonist AM-281: A potential human SPECT ligand, *AAPS Pharm. Sci.* 1999, 1, 2, 39-45.
13. UNODC. Synthetic cannabinoids in herbal products. United Nations Office on Drugs and Crime 2011.
14. Akgül, A., Aşıcıoğlu, F., Uyuşturucu maddelerde yeni trendler ve Erken Uyarı Sistemi; Demir, O. Ö., Sever, M., Eds., Örgütlü suçlar ve yeni trendler, Ankara, Polis Akademisi Yayınları, 2011, 29-56.
15. 2013 Türkiye Uyuşturucu Raporu. http://www.kom.gov.tr/Tr/Dosyalar/2013_Turkiye_Uyuşturucu_Raporu (erişim tarihi: 07/03/2014).
16. Gürdal, F., Aşirdizer, M., Aker, R. G., Korkut, S., Göçer, Y., Küçükbrahimoğlu, E. E., 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, 667-672.

17. Karaalp A., Sentetik kannabinoidler ("Bonzaï"), *Türk Farmakoloji Derneği Bülteni* 2015, 127, 5-9.
18. Eker, H., Sentetik Esrar İmalat Ticaret ve Arz Problemi. Yeni Nesil Psiko-Aktif Maddeler Sempozyumu Kitabı 2013, 5-6. <http://www.atk.gov.tr/Pdf/psikoaktifmaddeler.pdf>, (erişim tarihi:05/03/2014).
19. Evren, C., Bozkurt, M., Sentetik kannabinoidler: son yılların krizi. *Düşünen Adam Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Dergisi* 2013, 26, 1-11.
20. TUBİM (2013) Emniyet Genel Müdürlüğü Kaçakçılık ve Organize Suçlarla Mücadele Daire Başkanlığı EMCDDA 2013 Ulusal Raporu (2012 Yılı Verileri): Reitox Ulusal Temas Noktası Türkiye: Yeni Gelişmeler, Trendler, Seçilmiş Konular. Ankara, Türkiye Uyuşturucu ve Uyuşturucu Bağımlılığı İzleme Merkezi.
21. TUBİM Emniyet Genel Müdürlüğü Kaçakçılık ve Organize Suçlarla Mücadele Daire Başkanlığı EMCDDA 2014 Ulusal Raporu (2013 Yılı Verileri): Reitox Ulusal Temas Noktası Türkiye: Yeni Gelişmeler, Trendler, Seçilmiş Konular. Ankara, Türkiye Uyuşturucu ve Uyuşturucu Bağımlılığı İzleme Merkezi, 2014.
22. Auwarter, V., Dresen, S., Weinmann, W., Mueller, M., Puetz, M., Ferreiros, N., 'Spice' and other herbal blends: Harmless incense or cannabinoid designer drugs, *J. Mass Spectrom.* 2009, 44, 832-837.
23. Pertwee, R. G., Pharmacology of cannabinoid receptor ligands, *Curr. Med. Chem.* 1999, 6, 635-64.
24. Eminler, A. T., Yıldırım, M., Uslan, M. İ., Köksal, A. Ş., Parlak E., Sentetik kannabinoidler (Bonzaï) ve gastrointestinal sistem üzerine etkileri: "Kannabinoid Hiperemezis Sendromu", *Güncel Gastroenteroloji* 2014, 18, 459-463.
25. Pacher, P., Mechoulam, R., Is lipid signaling through cannabinoid 2 receptors part of a protective system? *Prog. Lipid Res.* 2011, 50, 193-211.
26. Seely, K. A., Prather, P. L., James, L. P., Moran, J. H., Marijuana-based drugs: Innovative therapeutics or designer drugs of abuse? *Mol. Interv.* 2011, 11, 36-51.
27. Gluodenis, T. J., Identification of synthetic cannabinoids in herbal incense blends, *Forensic Magazine* 2011, 4, 31-35.
28. Penn, H. J., Langman, L. J., Unold, D., Shields, J., Nichols, J. H., Detection of synthetic cannabinoids in herbal incense products, *Clin. Biochem.* 2011, 44, 1163-1165.
29. Vandrey, R., Dunn, K. E., Fry, J. A., Girling, E. R., A survey study to characterize use of spice products (synthetic cannabinoids), *Drug Alcohol Depend.* 2012, 120, 238-241.
30. Beal, J. E., Olson, R., Laubenstein, L., Morales, J. O., Bellman, P., Yangco, B., Lefkowitz, L., Plasse, T.F., Shepard, K. V., Dronabinol as a treatment for anorexia associated with weight loss in patients with AIDS, *J. Pain Symptom. Manage.* 1995, 10, 89-97.
31. Pertwee, R. G., Pharmacology of cannabinoid CB1 and CB2 receptors, *Pharmacol. Ther.* 1997, 74, 129-180.
32. Wood, D. M., Dargan, P. I., Novel psychoactive substances: How to understand the acute toxicity associated with the use of these substances, *Ther. Drug Monit.* 2012, 34, 363-367.
33. Schneir, A. B., Cullen, J., Ly, B. T., "Spice" girls: Synthetic cannabinoid intoxication, *J. Emerg. Med.* 2011, 40, 296-299.
34. Hoyte, C. O., Jacob, J., Monte, A. A., Al-Jumaan, M., Bronstein, A. C., Heard, K. J., A Characterization of synthetic cannabinoid exposures reported to the national poison data system in 2010, *Ann. Emerg. Med.* 2012, 60, 435-438.
35. Artuç, S., Doğan, K. H., Demirci, Ş., New trend in narcotic drugs: Synthetic cannabinoid, *Adli Tıp Bülteni* 2014, 19, 198-203.
36. Seely, K. A., Lapoint, J., Moran, J. H., Fattore, L., Spice drugs are more than harmless herbal blends: A review of the pharmacology and toxicology of synthetic cannabinoids, *Progress Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 2012, 39, 234-243.
37. Vardakou, I., Pistos, C., Spiliopoulou, C., Spice drugs as a new trend: Mode of action, identification and legislation, *Toxicol. Lett.* 2010, 197, 157-162.
38. Wood, D. M., Dargan, P. I., Novel psychoactive substances: How to understand the acute toxicity associated with the use of these substances, *Ther. Drug Monit.* 2012, 34, 363-367.
39. Zuba, D., Byrska, B., Maciow, M., Comparison of "herbal highs" composition, *Anal. Bioanal. Chem.* 2011, 400, 119-126.
40. Uchiyama, N., Kikura-Hanajiri, R., Ogata, J., Goda, Y., Chemical analysis of synthetic cannabinoids as designer drugs in herbal product, *Forensic Sci. Int.* 2010, 198, 31-38.
41. Dresen, S., Ferreiros, N., Pütz, M., Westphal, F., Zimmermann, R., Auwärter, V., Monitoring of herbal mixtures potentially containing synthetic cannabinoids as psychoactive compounds, *J. Mass Spectrom.* 2010, 45, 1186-1194.
42. Simmons, J., Cookman, L., Kang, C., Skinner, C., Three cases of "spice" exposure, *Clin. Toxicol.* 2011, 49, 431-433.
43. Simmons, J. R., Skinner, C. G., Williams, J., Kang C. S., Schwartz, M. D., Wills, B. K., Intoxication from smoking "spice", *Ann. Emerg. Med.* 2011, 57, 187-188.
44. Hudson, S., Ramsey, J., King, L., Timbers, S., Maynard, S., Dargan, P. I., Wood, D. M., Use of high resolution accurate mass spectrometry to detect reported and previously unreported cannabinomimetics in "herbal high" products, *J. Anal. Toxicol.* 2010, 34, 252-260.
45. Winstock, A. R., Barratt, M. J., Synthetic Cannabis: A comparison of patterns of use and effect profile with natural cannabis in a large global sample, *Drug Alcohol Depend.* 2013, 131, 106-111.
46. Küçük E, Küçük İ, Kirazlı Y. Y., A new threat in the emergency department: Synthetic cannabinoids (Bonzaï, Jameika), *Genel Tıp Dergisi* 2015, 25, 18-22.
47. TUBİM Türkiye Uyuşturucu Raporu. Ankara, Türkiye Uyuşturucu ve Uyuşturucu Bağımlılığı İzleme Merkezi 2011.
48. Behonick, G., Shanks, K. G., Firchau, D. J., Mathur, G., Lynch, C. F., Nashelsky, M., Jaskierny, D. J., Meroueh C., Four postmortem case reports with quantitative detection of the synthetic cannabinoid, 5F-PB-22, *J. Anal. Toxicol.* 2014, 38, 559-562.
49. Sasaki, C., Saito, T., Shinozuka, T., Irie, W., Murakami, C., Maeda, K., Nakamura, N., Oishi, M., Nakamura, S., Kurihara, K., A case of death caused by abuse of a synthetic cannabinoid N-1-naphthalenyl-1-pentyl-1H-indole-3-carboxamide, *Forensic Toxicol.* 2015, 33,165-169.
50. Castaneto, M. S., Gorelick, D., Desrosiers, N., Hartman R. L., Pirard, S., Huestis, M. A., Synthetic cannabinoids: Epidemiology, pharmacodynamics, and clinical implications, *Drug Alcohol Depend.* 2014,144, 12-41.
51. Moran, C. L., Le, V. H., Chimalakonda, K. C., Smedley, A. L., Lackey, F. D., Owen, S. N., Kennedy, P. D., Endres, G. W., Ciske, F. L., Kramer, J. B., Kornilov, A. M., Bratton, L. D., Dobrowolski, P. J., Wessinger, W. D., Fantegrossi, W. E., Prather, P. L., James, L. P., Radominska-Pandya, A., Moran, J. H., Quantitative measurement of JWH-18 and JWH- 073 metabolites excreted in human urine, *Anal. Chem.* 2011, 83, 4228-4236.
52. Merola, G., Aturki, Z., D'Orazio, G., Gottardo, R., Macchiaa, T., Tagliaro, F., Fanali, S., Analysis of synthetic cannabinoids in herbal blends by means of nano-liquid chromatography, *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2012, 71, 45- 53.
53. Coulter, C., Garnier, M., Moore, C., Synthetic cannabinoids in oral fluid, *J. Anal. Toxicol.* 2011, 35, 424-430.
54. Jager, A. D., Warner, J. V., Henman, M., Ferguson, W., 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.
55. Teske, J., Weller, J. P., Fieguth, A., Rothamel, T., Schulz, Y., Tröger, H. D., Sensitive and rapid quantification of the cannabinoid receptor agonist naphthalen-1-yl-(1-pentylindol-3-yl) methanone (JWH-018) in human serum by Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry, *J. Chromatogr. B. Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.* 2010, 878, 2659-2663.
56. Dresen, S., Kneisel, S., Weinmann, W., Zimmermann, R., Auwärter, V., Development and validation of a Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry Method for the quantitation of synthetic cannabinoids of the aminoalkylindole type and methanandamide in serum and its application to forensic samples, *J. Mass Spectrom.* 2011, 46, 163-171.
57. Gregori, A., Damiano, F., Bonavia, M., Mileo, V., Varani, F., Monfreda, M., Identification of two cannabimimetic compounds WIN48098 and AM679 in illegal products, *Sci. Jus.* 2013, 53, 286-292.
58. Özkanlı, F., Synthetic cannabinoids, *FABAD J. Pharm. Sci.* 2017, 42, 67-80.
59. Özşeker Efeoğlu, P., Dip, A., Dağhoğlu, N., Gülmen, M. K., Synthetic Cannabinoids: A new generation marihuana, *Türk Aile Hek. Derg.* 2017, 21, 1, 34-40
60. Hu, X., Primack, B. A., Barnett, T. E., Cook, R. L., College students and the use of K2: An emerging drug of abuse in young persons, *Subst. Abuse Treat. Prev. Policy* 2011, 6, 1, 16-17.
61. Hoyte, C. O., Jacob, J., Monte, A. A., Al-Jumaan, M., Bronstein, A. C., Heard, K. J., A characterization of synthetic cannabinoid exposures reported to the national poison data system in 2010, *Ann. Emerg. Med.* 2012, 60, 4, 435-438.
62. Barratt, M. J., Cacic, V., Lenton, S, Patterns of synthetic cannabinoid use in Australia, *Drug Alcohol Rev.* 2013, 32, 141-46.

63. Bozkurt, M., Umut, G., Evren, C., Karabulut, V., Clinical characteristics and laboratory test results of patients admitted to outpatient clinic for synthetic cannabinoid usage, *J. Psychiatry Neurol. Sci.* 2014, 27, 328-334.
64. Mutlu, E., Almak, İ., Aksoy, U. M., Erkıran, M., The use of synthetic cannabinoids among probation population, *J. For. Med.* 2015, 29, 3, 169-178.
65. Karadeniz, H., Bayrak Elvan, H., Turna Ö., Şahin C., Çakıroğlu F., Arslan A. E., The evaluation of cases using synthetic cannabinoid in Trabzon and the surrounding provinces, *J. For. Med.* 2017 (doi: 10.5505/adlitp.2017.45822)
66. UNODC, Recommended methods for the identification and analysis of synthetic cannabinoid receptor agonistsin seized materials, http://www.unodc.org/documents/scientific/STNAR_48_Synthetic_Cannabinoids_ENG.pdf, (Erişim tarihi:12/03/2014).
67. Bertan, A., [Early Warning System] Türkiye Uyuşturucu ve Uyuşturucu Bağımlılığı İzleme Merkezi, 2010, 188-190.
68. 2013 Türkiye Uyuşturucu Raporu. Türkiye Uyuşturucu ve Uyuşturucu Bağımlılığı İzleme Merkezi, 2013.
69. Resmî Gazete. Bakanlar Kurulu Kararı, 29259 Sayı; 6 Şubat 2015.
70. Castellanos, D., Thornton, G., Synthetic cannabinoid use: recognition and management, *J. Psychiatr. Pract.* 2012, 18, 86-93.

Note: This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution regulations with the licence type "Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs (CC BY-NC-ND 4.0)", which, for non-commercial purposes, lets others distribute and copy the article, and include in a collective work (such as an anthology), as long as they credit the author(s) and provided they do not alter or modify the article.