



## ARAŞTIRMA / RESEARCH

# Sentetik kannabinoid kullanımına bağlı psikotik bozuklukların klinik özellikleri ve bilişsel profilleri: kontrollü ilk atak takip çalışması

Clinical features and cognitive profiles of psychotic disorders due to synthetic cannabinoid use: controlled first attack follow-up

Uğur Öner<sup>1</sup>, Medine Yazıcı Güleç<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Kütahya Dumlupınar Üniversitesi Evliya Çelebi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kütahya, Turkey

<sup>2</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Erenköy Psikiyatri ve Sinir Hastalıkları Hastanesi, İstanbul, Turkey

*Cukurova Medical Journal 2020;45(3):871-879*

### Abstract

**Purpose:** The aim of this study was to investigate the clinical appearance of psychotic disorders related to synthetic cannabinoids (SC) use.

**Materials and Methods:** This study was carried out with inpatients for a year. In order to evaluate the clinical variables such as the Positive and Negative Symptom Scale (PANNS), the Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) and the Global Assessment of Functioning (GAF) to evaluate cognitive functions while applying; Mini Mental State Examination (MMST), Continuous Performance Test (CPT), Frontal Assessment Battery (FAB) and Color Trails Test (CTT) were applied and biochemistry values were taken with vital measurements.

**Results:** In our study, 73% of patients diagnosed with substance-induced psychosis used cannabinoid derivatives (93.6% in combination with cannabis and SC) during adolescence. There were statistically significant more impairment in MMST, CTT-2, FAB and CPT in terms of PANSS positive subscale and cognitive function. During the follow-up period, the initial effect on the variables persisted in both groups (showing prominence in SC).

**Conclusion:** The first episode psychotic disorder related with SC use was common among long-term users, and vital and biochemical effects, positive symptoms, and cognitive impairment were more common in clinical appearance. When the course of this effect was evaluated in time, it was found that clinical and cognitive impairment continued in the group using SC. These results show that psychotic disorder due to SC use has a poor clinical course.

**Keywords:** Synthetic cannabinoids, substance-related psychosis, first episode.

### Öz

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı, sentetik kannabinoidler (SK) kullanımına bağlı psikotik bozuklukların klinik görünümünü araştırmaktır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışma, kapalı serviste yatarak tedavi gören hastalarla yürütüldü. Klinik değişkenleri değerlendirmek amacıyla Pozitif ve Negatif Belirti Ölçeği (PNBÖ), Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği (KPDÖ) ve İşlevselliğin Genel Değerlendirmesi Ölçeği (İGD) uygulanırken bilişsel işlevleri değerlendirmek için de; Standartize Mini Mental Test (MM), Sürekli Performans Testi (SPT), Frontal Değerlendirme Bataryası (FDB) ve Renk İzleme Testi (RİT) uygulandı ve yanı sıra vital ölçümleriyle biyokimya değerleri alındı.

**Bulgular:** Çalışmamızda SK kullanımına bağlı ilk atak psikotik bozukluk grubu hastalarının %73'ünün ergenlik döneminde de kannabinoid türevlerini (esrar ve SK'ler birlikteliğinde; %93,6) kullandığı görüldü. PANSS pozitif belirtiler alt ölçeği ile bilişsel işlev açıdan ise MM, RİT-2, FDB ve SPT'de istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla bozulma olduğu bulundu. Takip süresi boyunca her iki grupta da (SK'da belirginlik göstermekte) değişkenlerdeki başlangıçta görülen etkilenmenin devam ettiği gözlemlendi.

**Sonuç:** SK kullanımına bağlı ilk atak psikotik bozukluğunun uzun süreli kullanıcılar arasında sık görüldüğü, klinik görünümde vital ve biyokimyasal etkilenme, pozitif belirtiler ve bilişsel bozulmanın daha fazla olduğu görüldü. Bu etkilenmenin zaman içindeki seyri değerlendirildiğinde, SK kullanımı olan grupta klinik ve bilişsel bozulmanın devam ettiği saptandı. Bu sonuçlar, SK kullanımına bağlı psikotik bozukluğun kötü bir klinik seyre sahip olduğunu göstermektedir.

**Anahtar kelimeler:** Sentetik kannabinoidler, maddeye bağlı psikoz, ilk atak.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Medine Yazıcı Güleç, İstanbul Erenköy Psikiyatri ve Sinir Hastalıkları Hastanesi, İstanbul, Turkey E-mail: yazicimedine@yahoo.com.tr

Geliş tarihi/Received: 09.04.2020 Kabul tarihi/Accepted: 15.05.2020 Çevrimiçi yayın/Published online: 31.08.2020

## GİRİŞ

Son zamanlarda yaygın ve bilinen narkotik maddelerin kullanımı yerine psikoaktif etkili yeni maddelerin zararlı kullanımında bir artış meydana gelmiştir. Sentetik kannabinoidler (SK) bu yeni maddeler içerisinde önemli bir yere sahiptir. Alanyazında SK'ler ile ilgili birçok çalışmada akut ve kronik kullanımının en belirgin ve rahatsız edici sonuçları olduğu için psikotik belirtiler üzerine özel vurgu yapılmaktadır<sup>1</sup>.

Klasik esrarın bazı kişilerde psikoz geliştirme ve alevlenmesi ile ilişkili olduğu yönünde önemli kanıtlar varken, bu yeni kannabimimetik ajanların metabolizması, toksikolojisi ve psikiyatrik etkileri yeterince bilinmemektedir. SK ile yapılan araştırmalar tutarsız sonuçlar vermektedir<sup>2-3</sup>. Ancak sınırlı sayıdaki çalışmalarda SK kullanımının, duyarlı kişilerde psikozun sürmesinde ve/veya tetiklenmesinde etkili bir faktör olduğu, bununla birlikte psikotik reaksiyon gelişme yaygınlığının net olmadığı ancak tıbbi yardım istemelerinin ve acil bakıma ihtiyaç duymalarının en sık nedeni olduğu kabul edilmektedir<sup>4-5</sup>. Ayrıca, psikotik belirtilerin bazılarının tıbbi müdahale gerek kalmadan geçici olduğu, bazılarının saatler içinde sonlanırken bazılarının uzun süreli devam edip haftalar ve aylar sürdüğü, bazılarının ise tam remisyona girmediği de iddia edilmektedir<sup>2-6</sup>. SK kullanımına bağlı psikotik reaksiyonlar; a) ani başlangıçlı ve kısa süreli psikotik bozukluk, b) ani başlangıçlı, kalıcı psikotik bozukluk ve c) geç olarak ortaya çıkan kalıcı psikotik bozukluk olarak gruplara ayrılabilir<sup>1</sup>. Önceden psikotik bozukluk öyküsü olan kullanıcılarda da SK kullanımı ile oluşan psikoz vakaları rapor edilmiştir.

Esrarın ana etken maddesi, kannabinoid reseptörlerine düşük etkili parsiyel agonistik etki yaparken, SK'lerin içindeki kannabinoidler ise güçlü, tam ve yüksek etkili agonist olduklarından esrardan daha yoğun etkiler üretmesi beklenebilir<sup>7</sup>. SK kullanıcılarında görülen psikotik reaksiyonlar, tıbbi yardım istemelerinin ve acil başvurularının en sık nedeni olması yanı sıra yarattığı adli ve mali yükü nedeniyle ciddi bir sorun olma yönü de bulunmaktadır. Bu çalışma, SK kullanımına bağlı psikotik tablonun anlaşılması amacıyla planlanmıştır. Araştırmanın hipotezi, SK kullanımına bağlı ilk atak psikotik bozukluk tanısı alan bireylerde, madde kullanımına bağlı olmayan ilk atak psikotik bozukluğu tanısı alan bireylere göre klinik şiddetin ve bilişsel

etkilenmenin daha farklı olacağı ve bu bozulmanın zamanla farklı değişim göstereceği şeklindedir. Ayrıca, SK kullanımına bağlı ilk atak psikotik bozuklukta, madde kullanımına bağlı olmayan ilk atak psikotik bozukluğa göre vital ve biyokimyasal bulgularda daha fazla bozulma olup olmadığı sınanacaktır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Ekim 2014- Eylül 2015 tarihleri arasında Erenköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde yatarak takip edilen DSM-5'e göre SK kullanımına bağlı ilk atak psikotik bozukluk tanısı alan 63 erkek bireylerle madde kullanımına bağlı olmayan ilk atak psikotik bozukluk (15 kişi şizofreniform+ 5 kişi kısa psikotik bzk.) tanısı alan 20 erkek bireyler arasında yürütüldü. Çalışma süresi boyunca kadın birey sayısı az olduğu için çalışma sadece erkek katılımcılarla yürütüldü. Tüm katılımcılar araştırma hakkında bilgilendirildi ve tüm katılımcıların (ve yakınları) sözlü ve yazılı onamaları alındı. Kurum Etik Kurul onayı, Erenköy Bilimsel Araştırma Merkezi Değerlendirme Kurulu'ndan (EBAM 2014/7) alındıktan sonra çalışma Helsinki Deklarasyonu etik standartlarına uygun olarak yürütüldü.

Çalışmaya, 18 yaşından küçük, 65 yaşından büyük olan, daha önce psikotik bozukluk geçirmiş olan, halen devam eden genel tıbbi durumunu etkileyecek bilinen bir dahili ve nörolojik hastalığı bulunan, kendi bildirimli ölçeklerin doldurulabilmesini etkileyecek eğitimde olmayan ve görüşme ile anlaşılır düzeyde zihinsel kısıtlılığı olan bireyler alınmadı. Diğer psikiyatrik hastalık varlığı dışlanma nedeni olarak alınmadı, ancak ek psikiyatrik tanı alan birey olmadı.

## İşlem

Çalışma tedavi ekibinden bağımsız yürütüldü. Tedavi ekibinin rutin / laboratuvar bakı ve ilaç tercihlerine müdahale edilmedi. Uygulamalar, davranışlarını yönlendirme nitelikleri kazandıklarında uygulandı. Tüm ölçekler klinisyenin uyguladığı ölçek olduğu için aynı zamanda hasta karşılama odası olan uygun görüşme odalarında yapıldı. Genel olarak görüşmeler ikiye ve durumu uygun olmayan bireyler için üçe bölünerek yapıldı. Çalışma devamında çalışma sonuçlarını etkileme özelliği olduğu için, ilaç durumu (tercih edilen ilaçlar ve yan etki için kullanılan santral antikolinergik vb. ilaç kullanımı) ayrıca değerlendirildi.

Hiçbir hasta bu nedenle elenmedi. Hastalara yatış tarihlerinden itibaren ilk değerlendirmeye izin verdiği gün başlangıç olarak alınarak 0., 3., 7. ve 14. günlerinde ölçümleri tekrar alındı.

## Ölçekler

### Sosyodemografik ve klinik veri toplama formu

Çalışmacılar tarafından amaç ve hipotezlerle uyumlu olarak, alanyazın ışığında, çalışma yapılacak hasta grubunun özellikleri dikkate alınarak hazırlanmıştır.

### Standartize Mini Mental Test (MM)

Folstein ve arkadaşları<sup>8</sup> tarafından geliştirilmiştir. Oryantasyon, kayıt hafızası, dikkat ve hesap, hatırlama ve lisan testleri alt başlıkları altında toplanan 21 maddeden oluşan yatak başı uygulamadır. Bazı maddelerde yönerge gereği hastaya görev verilir. Hem okur-yazar olanlar hem de okur-yazar olmayan hastalar için ayrı formları vardır. Türkçe uyarlaması yapılmıştır<sup>9</sup>.

### Sürekli Performans Testi (SPT)

Temel olarak sürdürülen dikkat, seçici dikkat ve baskılamayı ölçen bir testtir<sup>10</sup>. Dikkatin sürdürülebilme yetisini ölçen bu test uyaran akışı içinde rastgele meydana gelen değişikliklerin izlenmesi esasına dayanır. Bilgisayarda yapılan dijitalize bir formu ve kağıt üzerinden uygulayıcının okuması ile yapılan bir formu da bulunmaktadır.

### Frontal Değerlendirme Bataryası (FDB)

Bu kısa batarya yatak başı uygulanan yönetici işlevleri değerlendirmek için Dubois ve arkadaşları<sup>11</sup> tarafından geliştirilmiştir. Uygulayıcı aldığı yanıtları 0-3 puan arasında değerlerde skorlar. Toplam puan 0-16 puan arasında değişir. Testin uygulama süresi yaklaşık 10 dk zaman alır. FDB altı alt-test içerir. Her biri özgül yönetsel işlevi temsil eden bu bölgeler şunlardır: kavramsallaştırma (conceptualization), zihin esnekliği (mental flexibility), programlama (programming), bozucu etkiye duyarlılık (sensitivity of interference), yasaklayıcı kontrol/yap-yapma (inhibitory control) ve çevresel otonomi (environmental autonomy).

Bu alt-testlerin her biri, frontal lob hasarlı bireylerin PET çalışmalarından elde edilen frontal metabolizma bulgularıyla uyumlu oluşuna göre seçilmiştir. Bu testlerin ilişkili olduğu spesifik alanlar: Kavramsallaştırma dorsolateral alanlar, sözcük üretme (zihin esnekliği) medial alanlar ve yasaklayıcı kontrol medial veya orbital alanlar. Türkçe uyarlama

çalışması yapılmıştır; iç tutarlılığı incelendiğinde, Cronbach alfa'sı 0,65 olarak bulunmuştur. Test-tekrar test tutarlılığı ( $r$ ) 0,71 seviyesindedir<sup>12</sup>.

### Renk İzleme Testi (RİT)

Renk İzleme testi, Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'nün bir projesinde, çok merkezli yürütülmesi planlanan HIV enfeksiyonunun etkilerini araştırmak amacıyla Trail Making Testi (TMT)'nin kültürlerarası uygulamalarındaki kısıtlılığını azaltmak amacıyla bu testin analogu olarak D'Elia ve ark tarafından geliştirilmiştir<sup>13</sup>. RİT, TMT'nin aynı özelliklerini taşımasına karşın, İngilizce harf karakteri yerine renk kullanarak, bu harflere aşina olmayan kişilerde yani farklı kültürlerde kullanım alanını arttırır. Renk körlüğünden etkilenmemesi için pembe ve sarı renkler seçilmiştir.

İlk bölümü psikomotor hızı ölçer (RİT-1). İkinci bölümü ise, strateji değiştirme becerisini yansıtır ve yürütme işlevleri ile görsel-uzamsal işlem belleğini değerlendirir (RİT-2). Türkçe uyarlama çalışması yapılmıştır Cronbach alfa: 0,94, test-tekrar test tutarlılığı ( $r$ ) RİT-1 için, 0,78; RİT-2 için ise, 0,94 seviyesinde olduğu görülmüştür<sup>14</sup>.

### Pozitif ve Negatif Belirti Ölçeği (PNBÖ)

Şizofrenide pozitif ve negatif belirtileri, genel psikopatolojiyi değerlendirmek ve bu belirtilerin düzeyini ölçmek amacıyla Kay ve arkadaşları<sup>15</sup> tarafından hazırlanmıştır. Görüşmeci tarafından değerlendirilir. Toplam 30 maddeden oluşur ve her maddede 7 puanlı şiddet değerlendirmesi içermektedir. Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği yapılmıştır<sup>16</sup>.

### Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği (KPDÖ)

Overall ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir<sup>17</sup>. Şizofreni ve diğer psikotik bozukluklarda psikotik ve bazı depresif belirtilerin şiddetini ve değişimini ölçmek için kullanılan bu ölçek yarı yapılandırılmış olup 18 maddeden oluşur. Her madde 0-6 puan arasında değerlendirilir ve toplam puan hepsinin toplamından oluşur. Türkçe formunun geçerlik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır<sup>18</sup>.

### İşlevselliğin Genel Değerlendirmesi Ölçeği (İGD)

Hastanın psikolojik, sosyal ve mesleki işlevlerini değerlendirmek amacıyla kullanılmakta olup mental sağlık, hastalığın psikolojik, toplumsal ve mesleki işlevsellik üzerindeki etkisi değerlendirilir.

### İstatistiksel analiz

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows versiyon.22.0 programı kullanılmıştır. Grupların dağılımın normal olup olmadıklarına Komogorov-Smirnov testi ile bakıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (Yaş, klinik değerlendirme ölçekleri için Ortalama ve Standart sapma; diğer demografik değişkenler ise Frekans, Yüzde) yanı sıra niceliksel verilerin gruplar arası karşılaştırılmasında bağımsız örneklem t-test, aynı grup içindeki tekrarlı ölçümlerin karşılaştırılmasında eşleştirilmiş örneklem t-test ve niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Chi-square (ki-kare) testi kullanılmıştır. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık  $p < 0,05$  düzeyinde değerlendirilmiştir.

### BULGULAR

Çalışmaya yatarak tedavi altına alınan, SK kullanımına bağlı ortaya çıkan ilk atak psikotik bozukluk tanısı almış 63 erkek hasta ile madde kullanımına bağlı olmaksızın ilk atak psikotik bozukluk tanısı almış 20

erkek hasta dahil edilmiştir. Çalışma grubundaki bireylerin yaş ortalaması  $25,71 \pm 6,5$  olduğu, %69,8'inin çalışmıyor olduğu görülürken hasta kontrol grubundaki bireylerin yaş ortalaması ise  $28,75 \pm 6,12$ 'ydi. SK kullanımına bağlı ilk atak psikotik bozukluk grubu hastalarda esrar dışında kalan diğer ek psikoaktif madde kullanım oranının %69,8 olduğu görüldü. Esrar da dahil edildiğinde hastaların %93,6'sının ek bir madde kullanımı olduğu saptandı. SK kullanımı olan gruptaki hastaların %25,4'ünde geçmiş suisidal eylem öyküsü, %55,6'sında ise geçmiş self-mutilatif davranış öyküsü saptandı. Self-mutilatif eylem öyküsü SK kullanımı olan grupta diğer gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı. Her iki grubun demografik ve anketle elde edilen klinik özellikleri Tablo 1'de gösterildi. Madde kullanımına başlama yaşı 10-34 yaşları arasında değişirken, maddeye başlama yaş ortalaması  $16,51 \pm 4,14$ 'dir. Hastaların %88,9'unun SK kullanımından önce esrar ve türevlerini kullandığı saptandı. SK kullanımına bağlı ilk atak psikotik bozukluk grubu hastaların %69,8'inde çoklu madde kullanımı olduğu saptandı. Hastalarının %73'ü madde kullanımına kannabis ve SK türevleri ile başlarken, %27'si diğer maddeler ile başladıkları görüldü.

**Tablo 1. Grupların demografik ve anketle elde edilen klinik verilerinin karşılaştırması**

	SK (+) (n=63)	SK (-) (n=20)	p
Yaş*	25,71±6,5	28,75±6,12	0,07
Eğitim süresi*	7,81±2,42	10,85±3,29	<0,001
Medeni durum			
Bekar	52 (%82,5)	13 (%65)	0,01
Çalışma durumu			0,03
Çalışmıyor	44 (%69,8)	9 (%45)	
Öğrenci	-	2 (%10)	
Kiminle yaşıyor			
Tek başına	5 (%7,9)	3 (%15)	0,56
Aile	52 (%82,5)	16 (%80)	
Diğer	6 (%9,5)	1 (%5)	
Gelir düzeyi			0,33
Çok kötü	2 (%3,2)	-	
Kötü	17 (%27)	2 (%10)	
Orta	38 (%60,3)	16 (%80)	
İyi	6 (%9,5)	2 (%10)	
Psikiyatrik Tedavi Öyküsü	15 (%23,8)	4 (%20)	1,00
Fiziksel Bir Hastalık/Engelli	7 (%11,1)	4 (%20)	0,45
Ailede Madde Kullanımı	47 (%74,6)	4 (%20)	<0,001
Geçirilmiş Hastalık Öyküsü	4 (%6,3)	-	0,57
Suisid Öyküsü	16 (%25,4)	1 (%5)	0,06
Self-mutilasyon Öyküsü	35 (%55,6)	2 (%10)	<0,001
Şiddet davranışı Öyküsü	35 (%55,6)	3 (%15)	0,002

\*Ortalama ± Standard Sapma SK: Sentetik Kannabinoid

SK kullanımına bağlı ilk atak psikotik bozukluk grubu hastalarının madde kullanım süreleri 1-26 yıl arasında değişirken, grubun madde kullanım süresi ortalaması  $8,86 \pm 4,81$  yıldır. SK kullanımına bağlı ilk atak psikotik bozukluk grubu hastalarının 8'i (%12,7) 1 yıldan az, 31'inin (%49,2) 1-3 yıl arası ve 24'ünün (%38,1) 3 yıldan daha uzun süre SK türevlerini kullandığı saptanmıştır. Hastaların 7'si (%11,1) sadece birkaç kez SK ürünleri kullandığını bildirirken, 11'i (%17,5) haftada 1-2 gün, 21'i (%33,3) haftada 3-5 gün ve 24'ü (%38,1) her gün kullandığını bildirmiştir. Bu hastaların 9'u (%14,3) ucuz olduğu için, 8'i (%12,7) kolay ulaşılır olduğu için, 1'i (%1,6) idrarda saptanmasının güç olduğu için, 40'ı (%63,5) kafası

daha iyi olduğu için ve yine 40'ı (%63,5) popüler olduğu ve merak ettiği için tercih ettiğini bildirmiştir.

Hastaların rutin takiplerinde istenilen kanda biyokimyasal ölçümleri olarak glukoz, AST, ALT, kreatin, üre, sodyum, kalsiyum, potasyum, klor, CPK, CRP ve total bilirubin düzeylerine, takipte alınan vital ölçümleri (sistolik KB, diastolik KB, nabız, ateş) alınmıştır Mini Mental Test MMT, RİT, SPT ve FDB ile PNBÖ, KPDÖ ve İGD ölçümleri yapılmış ve bu ölçümler her iki grup arasında karşılaştırılmaları Tablo 2 ve 3'de gösterildi. SK kullanımına bağlı ilk atak psikotik bozukluk grubu hastalarının 0., 7. ve 14. gün ölçümlerinin karşılaştırılma bulguları Tablo 2 ve 3'de gösterildi.

**Tablo 2. Grupların vital ve biyokimyasal bulgularının karşılaştırılması**

		0. (n:20/63)	Test (z)	7. (n:18/57)	Test (z/t)	14. (n:17/51)	Test (z/t)
Vital bulgular							
Sistolik KB	SK (-)	121,0±13,3	.42	121,1±9,6	.27	120,0±7,6	.21
	SK (+)	125,7±12,8		125,1±10,5	.76	120,7±7,3	.002*
Diastolik KB	SK (-)	80,0±11,2	.01	78,3±7,1	.03	78,24±5,3	.18
	SK (+)	83,0±9,6		79,8±6,9	.31	81,7±7,7	.02*
Nabız	SK (-)	83,2±11,5	0,12	79±8,1	<b>0,65*</b>	76±7,3	<b>0,36*</b>
	SK (+)	92,1±11,4		84,4±8,7	<b>.001*</b>	77,5±6,5	<b>.001*</b>
Ateş	SK (-)	36,8±0,3	<b>.84*</b>	36,6±0,2	<b>0,81*</b>	36,5±0,1	<b>0,35*</b>
	SK (+)	37,04±0,3		36,9±0,2	<b>.001*</b>	36,7±0,1	<b>.001*</b>
Biyokimyasal Bulgular							
Glukoz	SK (-)	109,2±69,4	<b>7.77*</b>				
	SK (+)	90,3±11,9					
AST	SK (-)	35,8±26,9	0,004				
	SK (+)	42,7±43,8					
ALT	SK (-)	27,5±22,01	0,011				
	SK (+)	30,3±23,3					
Kreatin	SK (-)	0,78±0,17	0,925				
	SK (+)	0,76±0,14					
Üre	SK (-)	26,2±7,3	0,065				
	SK (+)	28,1±7,9					
Sodyum	SK (-)	140,2±2,8	0,663				
	SK (+)	139,9±2,4					
Kalsiyum	SK (-)	9,4±0,44	1,601				
	SK (+)	9,5±0,55					
Potasyum	SK (-)	4,05±0,51	1,439				
	SK (+)	4,2±0,43					
Klor	SK (-)	104,1±2,8	0,105				
	SK (+)	103,3±2,9					
CPK	SK (-)	891,4±1253,7	0,285				
	SK (+)	950,9±1224,8					
CRP	SK (-)	0,47±0,64	1,006				
	SK (+)	0,3±0,7					
T. Bilirubin	SK (-)	0,65±0,27	3,807				
	SK (+)	0,81±0,64					

ALT: Alanin Transaminaz, AST: Aspartat Transaminaz, CPK: Kreatin Fosfokinaz, CRP: C-Reaktif Protein, SK: Sentetik Kannabinoid; z: Mann Whitney U test [SK (-) ile SK (+) arası karşılaştırma]; t: paired t testi [SK (+) kendi zaman aralığındaki karşılaştırma]

**Tablo 3. Grupların klinik şiddet, klinik sonlanım ve bilişsel işlevlerinin karşılaştırılması**

		0. (n:20/63)	Test (z)	3. (n:20/63)	Test (z/t)	7. (n:19/59)	Test (z/t)	14. (n:18/56)	Test (z/t)
Klinik Değişkenler									
PNBÖ (toplam)	SK (-)	87,5±12,9	.94	84,1±12,3	.30	74,5±11,6	.85	65,2±10,4	.42
	SK (+)	91,5±14,3		84,7±13,6	<.001*	72,4±14,3	<.001*	61,8±13,1	<.001*
PNBÖ (pozitif)	SK (-)	23,3±4,5	3,20*	22,7±3,9	2,93	20,3±3,4	3,88	17,3±4,01	0,67
	SK (+)	26,3±5,9		23,6±5,7	.01*	19,9±5,6	<.001*	15,9±4,5	<.001*
PNBÖ (negatif)	SK (-)	16,1±4,5	.001	15,8±5,2	0,42	13,6±4,1	.01	12,3±2,6	3,94
	SK (+)	16,4±4,8		15,5±5,2	.15	12,9±3,9	<.001*	11,8±3,7	<.001*
PNBÖ (genel)	SK (-)	47,05±7,0 4	0,172	45,1±6,7	10	40,6±6,5	0,37	35,5±5,3	1,21
	SK (+)	48,7±6,3		45,5±6,1	<.001*	39,5±7,05	<.001*	34,1±6,7	<.001*
KPDÖ	SK (-)	30,9±7,9	.78	29±6,9	.35	23,5±6,3	2,57	18,2±5,2	2,01
	SK (+)	35±8,2		30,3±7,9	<.001*	23,2±7,8	<.001*	17,03±6,8	<.001*
İGD	SK (-)	37,5±8,1	.19	39±7,9	1,39	47,3±7,9	2,50	55,3±8,3	2,12
	SK (+)	35,1±8,9		39±9,7	<.001*	49,1±11,3	<.001*	56,8±10,7	<.001*
Bilişsel İşlevler									
Mini Mental T	SK (-)	28,2±1,8	3,55*	28,7±1,5	3,70*	29,5±0,7	7,20*	29,7±0,6	7,67*
	SK (+)	26,8±2,2		27,7±1,9	<.001*	28,6±1,6	<.001*	28,9±1,3	<.001*
FDB	SK (-)	13±2,02	3,54	13,9±2,07	1,93	15,8±1,8	2,32	16,1±1,4	1,77
	SK (+)	11,3±2,7		13,2±2,6	<.001*	14,9±2,3	<.001*	15,5±1,6	<.001*
SPT	SK (-)	19,6±3,3	.71	20,4±2,7	0,22	22,2±1,7	1,27	22,5±2,1	0,18
	SK (+)	20,3±2,7		21,4±2,3	<.001*	21,9±2,3	<.001*	22,5±1,9	<.001*
RİT1	SK (-)	69,1±27,5	1,32	64,4±28,0 3	0,69	54,5±25,3	.40	53,6±25,4	.04
	SK (+)	73,9±28,9		69,9±28,2	<.001*	62,4±26,9	<.001*	58,3±23,2	<.001*
RİT2	SK (-)	128,5±39, 6	.20	124,4±40, 5	.03	105,3±27,5	3,54	106,8±31,2	1,69
	SK (+)	132,9±42, 8		125,6±41, 7	<.001*	119,3±39,7	<.001*	119,3±39,1	<.001*

SK: Sentetik Kannabinoid; z: Mann Whitney U test [SK (-) ile SK (+) arası karşılaştırma]; t: paired t testi [SK (+) kendi zaman aralığındaki karşılaştırma]; PNBÖ: Pozitif ve Negatif Belirti Ölçeği; KPDÖ: Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği ; İGD: İşlevselliğin Genel Değerlendirmesi Ölçeği; FDB: Frontal Değerlendirme Bataryası; SPT: Sürekli Performans Testi; RİT: Renk İzleme Testi

## TARTIŞMA

Sentetik kannabinoidler kullanımına bağlı psikotik bozukluk tanılı bireylerin klinik (vital ve kan-idrar laboratuvar bakı dahil) ve bilişsel profilini daha iyi anlamak için daha önce ilaç kullanmama ve hastalığın etkilerine az maruz kalma özelliği nedeniyle ilk atak

hastaları, hasta kontrol grubu olarak yine ilk atak psikotik bozukluk tanısı olan hastalarla karşılaştırılmış ayrıca takipteki değişimleri değerlendirilmiştir. Çalışmada dönem etkisinin başvuruları etkileyeceğini düşünülerek 12 ay süre boyunca hasta alınması tercih edildi. Çalışmamızda SK kullanımı olan grupta herhangi bir maddeye ortalama başlama yaşı 16,5

olarak bulunmuştur. Bu sonuç, SK kullanımına bağlı ilk atak psikotik bozukluk gelişen hastaların çoğunluğunun madde kullanmaya ergenlik yıllarında başladığını göstermektedir. SK kullanımı olan hastaların %73'ünün madde kullanmaya kannabis ve SK türevleri ile başladığı saptanmıştır. Maddeye başlama yaşları dikkate alındığında, çalışmamızdaki bu kişilerin çoğunun ergenlik döneminde kannabinoidlere maruz kaldığı görülmektedir. Mevcut alanyazında farklı çalışmalarda gösterildiği üzere kannabinoidlere özellikle ergenlik döneminde maruz kalmanın sonraki dönemde psikoz riskinin artmasına katkıda bulunduğu bilinmektedir<sup>19-21</sup>.

Alanyazında SK'lerin vücut ısısı, kalp hızı, kan basıncı gibi vital değerleri inceleyen çalışmalarda, akut dönemde görülen değerlerinin, uzun dönem maddeye maruziyet etkileri olduğu desteklenirken, bu etkilerin akut intoksikasyonla daha ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar da bulunmaktadır<sup>1-22</sup>. Bu çalışmada her iki hasta grubunun servis yatışlarını takiben yapılan rutin kan tetkiklerinde elde edilen biyokimyasal değerleri karşılaştırıldığında, hasta grubundaki bireylere göre anlamlı düzeyde, kalp hızı ve vücut ısısı değerlerinin yüksek, açlık kan glukozu değerlerinin ise düşük olduğu görüldü. Hastaların 0. gün, 7. gün ve 14. gün ölçümlerinde hasta grubunun vücut ısısı değerleri ortalaması diğer gruba göre anlamlı olarak yüksek kalmaya devam etti. Ancak ölçülen vücut ısısı değerleri ortalamaları her iki grupta da normal sınırlardaydı. Hasta grubundaki kalp hızı değerleri 0. gün ve 7. gün ölçümlerindeki yükseklik anlamlılık düzeyindeyken 14. gün bu anlamlılık sürmedi. Bu bulgular, kan basıncı değişikliklerinin daha çok SK etkilerine, nabız ve ateş değişikliklerinin ise akut psikotik döneme ve uygulanan tedavilerin etkilerine bağlı olabileceğini de düşündürmektedir. Bulgularımız daha sonraki psikotik bozukluklu bireylerle yapılacak otonom sistemi modelleyen çalışmalarda karşılaştırma verisi olarak önemli olabilir.

Klinik olarak hastalık şiddeti götüren bulguların değerlendirilmesinde, SK kullanımı olan grupta diğer gruba göre akut dönemde KPDÖ, İGD, PNBÖ negatif belirtiler ve genel psikopatoloji alt ölçekleri ve PNBÖ toplam skor bakımından iki grup arasında anlamlı farklılık bulunmadığı, sadece PNBÖ'de anlamlı olarak daha fazla pozitif belirti olduğu saptandı. Uzun dönemde ise SK kullanımı olan grupta diğer gruba göre PNBÖ, KPDÖ ve İGD'de daha kötü seyrettiği tespit edildi. Bu sonuçlar, SK kullanımına bağlı psikotik bozukluğun daha kötü bir

klinik seyre sahip olduğunu desteklemektedir. SK kullanımı olan kişilerde psikotik belirtilerdeki bu farklılık, bu hastaların semptomatik takibi, tercih edilen ilaçlar ve ajitasyon için alınabilecek ek önlemler gibi konularda klinisyenlerin yaklaşımına bir katkı sunabilir.

Çalışmada SK kullanımı olan grupta SK kullanımı olmayan gruba göre, MM, RİT-2, FDB ve SPT'de daha fazla bilişsel bozulma tespit edilmiştir. Bu sonuçlar MM'de dikkat, sözel öğrenme ve genel bilişsel işlevlerde bir bozulmayı gösterirken, RİT-2'de set değiştirme ile ilgili yürütücü işlevler ve görsel-uzamsal işlem belleği, FDB'de frontal lobun birçok farklı yürütücü işlevi ve SPT'de dürtüsellik yönünde bir bozulma olduğunu göstermektedir. Psikomotor hızı değerlendiren RİT-1'de ise iki grup arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı. Bilişsel değerlendirmelerle ilgili bu sonuçlar, SK kullanımına bağlı ilk atak psikotik bozukluk hastalarında psikozun etkisinden bağımsız bir bilişsel bozulma olduğunu göstermektedir. Alanyazında SK'lerin biliş üzerindeki etkileri ile ilgili bir izlem çalışması bulunmamaktadır. Çalışmamızın sonuçları, psikotik olmayan SK kullanıcıları ve SK kullanımına bağlı psikotik bozukluk geliştiren kişilerin izleminde bilişsel belirtilerin de yakından izlenmesi gerektiğini göstermektedir. Bilişsel değişkenlerin takip bulgularına bakıldığında, SK kullanımı olan grubun MM yönelim, dikkat, hatırlama ve lisan alt ölçekleri ve MM toplam skoru başlangıç ölçümlerine göre 3., 7. ve 14. gün ölçümlerinin hepsinde anlamlı değişiklikler gösterdi. Hasta kontrol grubunda MM toplam skorunun 3., 7. ve 14. günde, MM yönelim ve lisan alt ölçeklerinin 7. ve 14. günde, MM hatırlama alt ölçeğinin ise sadece 7. gün ölçümlerinde anlamlı değişiklikler gösterirken, MM dikkat alt ölçeği ise ilk 2 hafta ölçümlerinin hiçbirinde anlamlı değişiklik göstermedi. RİT ve FDB'nin akut dönemde ilk 2 haftada tedavi ile değişkenliği de çalışmamızda incelendiğinde SK kullanımı olan grubun FDB toplam skoru başlangıç ölçümlerine göre 3., 7. ve 14. günlerde anlamlı değişiklikler gösterdiği görüldü. Hipotezimizle uyumlu olarak SK kullanan grupta RİT'de daha fazla ve daha erken değişkenlik olduğu saptandı. FDB'da ise bu bağlamda bir farklılık saptanmadı. SK kullanımı olan grupta diğer gruba göre SPT'de daha fazla bozulma olduğu saptandı. Takip bulgularının değerlendirildiğinde, SPT toplam eylem hatası sayısı ise sadece 14. gün ölçümlerinde anlamlı değişiklikler gösterdiği saptandı.

Çalışmamızın sadece erkek hastalarla yürütülmesi, SK

kullanımının sadece anamnez ile elde edilmesi, kişilerin kullandığı maddenin bilinmez nitelikte olması ve değişkenlik göstermesi durumu çalışmanın bulgularını karıştırıcı bir etkiye sahiptir. Tedavi ekibinden bağımsız olduğu için adli süreç varlığı dikkate alınmamıştır. Bu bulgularımızın genellenabilirliğini etkileyebilecektir. Alanyazındaki çalışmalarda SK kullanımının erkeklerde kadınlara oranla çok daha yaygın olduğu gösterilmiştir<sup>23</sup>. Çalışmada ilk atak hastaların bir yıl süre boyunca dahil edilmesi ve yattığı dönem içinde takip edilmesi de güçlü tarafıdır.

Sonuç olarak, bulgularımız, madde kullanımına bağlı psikotik reaksiyonların şizofrenik yelpaze bozukluklarında görülen ataklar kadar şiddetli olduğunu göstermektedir. Ayrıca dikkat başta olmak bozulmuş bir bilişsel profil hali bulunmaktadır. Bu etkinin uzamış bir sürece sebat etmesi hatta konfüzyonel durum benzeri olması yönüyle araştırılmayı hak etmektedir.

**Yazar Katkıları:** Çalışma konsepti/Tasarımı: UÖ, MYG; Veri toplama: UÖ, MYG; Veri analizi ve yorumlama: UÖ, MYG; Yazı taslağı: UÖ, MYG; İçeriğin eleştirel incelenmesi: UÖ, MYG; Son onay ve sorumluluk: UÖ, MYG; Teknik ve malzeme desteği: -; Süpervizyon: UÖ, MYG; Fon sağlama (mevcut ise): yok.

**Etik Onay:** Erenköy Bilimsel Araştırma Merkezi Değerlendirme Kurulu'ndan (EBAM 2014/7) alındıktan sonra çalışma Helsinki Deklarasyonu etik standartlarına uygun olarak yürütüldü.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

**Author Contributions:** Concept/Design : UÖ, MYG; Data acquisition: UÖ, MYG; Data analysis and interpretation: UÖ, MYG; Drafting manuscript: UÖ, MYG; Critical revision of manuscript: UÖ, MYG; Final approval and accountability: UÖ, MYG; Technical or material support: -; Supervision: UÖ, MYG; Securing funding (if available): n/a.

**Ethical Approval:** The study was carried out in accordance with the ethical standards of the Helsinki Declaration after being received from the Erenköy Scientific Research Center Evaluation Board (EBAM 2014/7).

**Peer-review:** Externally peer-reviewed.

**Conflict of Interest:** Authors declared no conflict of interest.

**Financial Disclosure:** Authors declared no financial support

## KAYNAKLAR

- Spaderna M, Addy PH, D'Souza DC. Spicing things up: synthetic cannabinoids. *Psychopharmacology*. 2013;228:525-40.
- Every-Palmer S. Synthetic cannabinoid JWH-018 and psychosis: an explorative study. *Drug Alcohol Depend*. 2011;117:152-157.
- Altintas M, Inanc L, Oruc GA, Arpacioğlu S, Güleç H. Clinical characteristics of synthetic cannabinoid-induced psychosis in relation to schizophrenia: A single-center cross-sectional analysis of concurrently hospitalized patients. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2016;12: 1893-900.
- Fattore L, Fratta W. Beyond THC: the new generation of cannabinoid designer drugs. *Front Behav Neurosci*. 2011;5:60.
- Radhakrishnan R, Wilkinson T. S, D'Souza DC. A review of the association between cannabis and psychosis. *Front Behav Neurosci*. 2014;5:4.
- Peglow S, Buchner J, Briscoe G. Synthetic cannabinoid induced psychosis in a previously nonpsychotic patient. *Am J Addict*. 2012;21:287-8.
- Evren C, Bozkurt M. Sentetik kannabinoidler: Son yılların krizi. *Düşünen Adam* 2013;26:1-11.
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-mental state. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975;12:189-98.
- Güngen C, Ertan T, Eker E, Yaşar R, Engin F. Standardize Mini Mental Test'in Türk toplumunda hafif demans tanısında geçerlik ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatr Derg*. 2002;13:273-81.
- Beck LH, Bransome ED Jr, Mirsky AF, Rosvold HE, Sarason I. A Continuous performance test of brain damage. *J Consult Psychol*, 1956;20:343-50.
- Dubois B, Slachevsky A, Litvan I, Pillon B. The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside. *Neurology*. 2000;55:1621-6.
- Güleç H, Kavakçı Ö, Yazıcı Güleç M, Küçükalioglu Cİ. Şizofreni hastalarında Frontal Değerlendirme Bataryası Türkçe uyarlamasının psikometrik özellikleri. *Dusunen Adam*. 2007;20:151-7.
- D'Elia LF, Satz P, Uchiyama CL, White T: Color Trail Test. Professional Manual. Odessa, FL, Psychological Assessment Resources, Inc. 1996.
- Güleç H, Kavakçı Ö, Yazıcı Güleç M, Küçükalioglu Cİ. Türk toplumunda Şizofreni tanısı konmuş hastalardaki Frontal değerlendirme Renk İzleme Testi türkçe uyarlamasının geçerliliği ve güvenilirliği. *Dusunen Adam*. 2006;19:180-5.
- Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1987;13:261-75.
- Kostakoğlu E, Batur S, Tiryaki A Göğüş, A. Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeğinin (PANSS) Türkçe uyarlamasının geçerlilik ve güvenilirliği. *Türk Psikoloji Derg*. 1999;14:23-32.
- Overall JE, Gorham DR. The Brief Psychiatric Rating Scale. *Psychol Rep* 1962;10:789-812.
- Soykan C. Institutional differences and case typicality as related to diagnosis system severity, prognosis and treatment (Yüksek lisans tezi). Ankara, Ortadoğu Teknik Üniversitesi, 1989.
- Burns JK. Pathways from cannabis to psychosis: A review of the evidence. *Front Psychiatr*. 2013;4:128.
- Mauri MC. Substance abuse in first episode schizophrenic patients: a retrospective study. *Clin Pract Epidemiol Ment Health*. 2006;2:4.
- Buhler B. Precipitation and determination of the onset and course of schizophrenia by substance abuse: a retrospective and prospective study of 232



- population-based first illness episodes. *Schizophr Res.* 2002;54:243-51.
22. Hermanns-Clausen M, Kneisel S, Szabo B, Auwärter V. Acute toxicity due to the confirmed consumption of synthetic cannabinoids: clinical and laboratory findings. *Addiction.* 2013;108:534–44.
23. Bozkurt M, Umut G, Evren C, Karabulut V. Sentetik kannabinoid kullanımı nedeniyle polikliniğe başvuran hastaların klinik özellikleri ve laboratuvar sonuçları. *Dusunen Adam.* 2014;27:328-34.