

## **Bonzai Zehirlenmeleri** *The Toxicities of Bonsai*

Kevser Erol

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

**Özet:** Son on yılda, gelişmiş ülkelerde ve Türkiye’de de gençler arasında psikotropik etkisi olan yeni maddelerin kullanımına bağımlılık giderek artmaktadır. “Yasal kafa yapıcılar” olarak adlandırılan bu maddeler bitkisel kökenli ve zararsız olarak bilinmektedir. Ancak toksisiteleri kullanıcıların yaşamını tehdit etmekte ve ölümcül olabilmektedir. Kullanıcılardan alınan örneklerde de bu maddelerin ve metabolitlerinin saptanması güçtür. Bu tür bağımlılık sorunuyla baş edebilmek için bu maddeler hakkındaki yasal mevzuatın yeniden düzenlenmesi ve gençlerin eğitimine önem verilmesi gerekmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** bonzai, katinonlar, sentetik kannabinoidler, zehirlenme

Erol K. 2017, Bonzai Zehirlenmeleri, *Osmangazi Tıp Dergisi* 2017, 39(3)130-139 **Doi:** 10.20515/otd.317198

**Abstract:** A growing number of novel substances with psychotropic effects have been abused by young people in the developed countries and also Turkey over the past decade. These substances called “legal highs” are known as plant-based and harmless. But their toxicities threatened the users’ lives and may be fatal. It is difficult the determination of these substances and their metabolites in the users’ samples. It should be regulated again the legislation about these substances and protect the young people by paying attention to their training to overcome this kind of dependence.

**Keywords:** bonsai, cathinones, synthetic cannabinoids, toxicity

Erol K. 2017, The Toxicities of Bonsai, *Osmangazi Journal of Medicine* 2017, 39(3) 130-139 **Doi:** 10.20515/otd. 317198

### 1. Giriş

Son zamanlarda tüm dünyada ve ülkemizde kullanımı özellikle gençler arasında giderek yaygınlaşan ve ölümcül sonuçlara varan tehlikeli bir bağımlılık gelişmeye başlamıştır. Bu ürünler “legal highs (kafa yapıcı), bitkisel kafa yapıcılar, tasarlama ilaçlar, parti hapları” gibi isimler altında pazarlanmaktadır. Bunun yanında “bitkisel fertilizer, bitkisel besin, hava tazeleyici, bitkisel tütsü, baharat, banyo tuzu ve araştırma ilacı” gibi isimlendirmeler de vardır. Bu ürünlerin ucuz ve kolay ulaşılabilir oluşu da tehlikenin giderek artmasına yol açmaktadır. Marketlerden, sokak satıcılarından ve internette bitkisel ve zararsız tütsü karışımları olarak satın alınabilmektedir. Her ne kadar bitkisel görünümlü olsalar da aslında içinde sentetik olarak üretilmiş güçlü etki gösteren maddeler içermeleri ve bu maddelerin de bağımlılık

oluşturucu potansiyellerinin yüksek ve güvenlik indekslerinin de dar oluşu nedeniyle tehlikeli zehirlenmeler sıklıkla ölümcül sonuçlara vardığından özellikle gençleri tehdit eden bir sağlık sorunu haline gelmektedir. Ülkemizde de kullanımı giderek artmakta ve bitkisel kökenli ve zararsız maddeler olarak algılanmaktadır. Bu nedenle bu yazıda ciddi sonuçlara varan bağımlılık potansiyelleri nedeniyle bu tür maddelerin sınıflandırılması, farmakolojik ve toksikolojik etkileri, oluşan zehirlenmelerin önemi ve tedavisi üzerinde güncel bilgiler gözden geçirilmiştir.

#### *Bonzai Kullanımı*

Toz, kristal, tablet, kapsül, sıvı, esrar sigarası, karışık sigara, bitkisel karışım, kurutma kâğıdına emdirilmiş ürünler şeklinde

pazarlanmaktadırlar. Paketlerin üzerinde “insan kullanımı için değildir”, “tehlike ve toksisitesi test edilmemiştir”, “sadece teknik amaçla kullanılır” ve “araştırma ilacı” gibi ibarelerin yer alması, satıcıların yasal sorumluluklarını azaltmasına yönelik olarak değerlendirilmektedir.

Bu ürünlerle ilgili bildirimler, Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri (ABD)’nde 2000’li yılların ortalarında gelmeye başlamıştır. Günümüzde çeşitli kimyasal yapıda 400’den fazla ürünün Avrupa’da pazarlanmış olduğu ve bunların 255’inin ise 2012-2014 arasında saptandığı bildirilmektedir. En çok kullanılanlar kannabinoidler ve katinonlardır. Amfetamin ve ekstazi benzerleri, sentetik opioid benzerleri ve halusinojenik dissosiyatif etkili bileşiklerin kullanımı nispeten daha azdır<sup>(1)</sup>. Paketlerin üzerinde son derece cazip isimler yer almaktadır. Bu isimlendirmelerde popüler filmlerden: Black Mamba, Vanilla Sky, Scarface; çizgi filmlerden: Scooby snax, Kryptonite, He-Man; hayvanlardan: Magic Dragon, Dragonfly, Meow Meow ve doğadan: Yukatan fire, Rainbows, Ocean Snow yararlanılmaktadır<sup>(2)</sup>.

**Hazırlanması:** Sentez edilen yüksek aktiviteli madde öncelikle aseton, etanol veya metanol gibi bir organik çözücüde çözülüp daha sonra uygun görülen hoş kokulu bir bitkisel materyal üzerine püskürtülerek kurutulmaktadır. Bu amaçla ilk başta bonzai adlı mini ağaç yaprakları kullanıldığından bu tür maddelere “Bonzai” adı verildiği sanılmaktadır. Daha sonra da cazip paketleme ve ilgi çekici bir isimle piyasaya sürülen bu maddelerin birçoğu Asya kökenli ve özellikle Çin kaynaklıdır. Buradan tüm dünya ülkelerine sevk edilerek özellikle gençlerin kullanımına sunulmaktadır. Bu kimyasal maddeler, nane, kekik, oğulotu gibi özellikle hoş kokulu bitkiler üzerine püskürtülerek pazarlandığından başlangıçta kullananlar bu tür bitkilerin de esrar benzeri etkilere sahip maddeler içerdiğini düşünmüşlerdir. Ayrıca kullananlar da bu maddelerin bitkisel kökenli dolayısıyla zararsız olduğu fikrine katabilmektedirler.

Değişik isimler altında pazarlanan bu maddeler kaynakları, kimyasal yapıları ve farmakolojik etkileri açısından aşağıdaki şekilde sınıflandırılabilir:

### 1. Sentetik kannabinoidler

*Cannabis sativa* denen Hint keneviri bitkisi binlerce yıldan beri insanlar tarafından terapötik amaçlarla kullanılmaktadır. M.Ö. 2700-2000 yıllarında Çin’de romatik ağrı tedavisinde kullanılmıştır. Hindistan ve Orta Amerika ülkelerinde dinsel törenlerde tütsü olarak kullanılmıştır. Kurutulmuş dişi çiçekleri ve reçineli kısmı *hasişi* adıyla bilinmektedir ve içinde yüksek miktarda psikotrop madde bulunmaktadır. İçinde 66 kannabinoid yanında non-kannabinoid maddeler de bulunmaktadır<sup>(3)</sup>. İçinde bulunan  $\Delta$ -tetrahidro kannabinol (THC) ve kannabidiol analjezik, antiemetik ve iştah açıcı etkileri bilinmektedir<sup>(4,5)</sup>. Ayrıca bazı kannabinoidlerin epilepsi, nörodejeneratif hastalıklar ve bazı psikiyatrik bozuklukların tedavisinde yararlı olabileceği gösterilmiştir<sup>(6)</sup>. Özellikle adolesan dönemde esrar kullanıldığında içindeki THC’nin yaşamın ileri dönemlerinde psikoz riskini artırdığı, kannabidiolün ise bunu önleyebildiği bildirilmektedir<sup>(7)</sup>. Oysa sentetik kannabinoidlerin böyle bir avantajı da bulunmamaktadır.

Santral sinir sisteminde kannabinoid reseptörlerin bulunması bunların endojen ligandlarının da bulunabileceğini düşündürmüştür. 1992’de santral sinir sisteminde arakidoniletanolamid’in bulunmasıyla endokannabinoidlerin önemi artmaya başlamıştır ve buna Budist inancın önemli bir kimliği olan Ananda’ya ithafen *anandamid* adı verilmiştir. Bunu 1995’te 2-arakidonil gliserol (2-AG) ve daha sonra diğer endojen kannabinoidlerin bulunması izlemiştir. Endokannabinoidler prostanoidler oluşturarak arakidonik asitten oluşan çoklu doymamış yağ asiti yapısında bileşiklerdir. Bu endojen maddelerin biyotransformasyonlarında yağ asit amid hidrolaz (FAAH) ve monoasilgliserid lipaz (MAGL) gibi enzimler rol oynamaktadır. Santral sinir sisteminde en az iki tip kannabinoid reseptörün varlığı gösterilmiştir:

*CB1 reseptörler* santral ve periferik sinir sisteminde yerleşmiştir. *CB2 reseptörlerin* ise immün hücreler, beyin sapı, spinal kordda bulunduğu gösterilmiştir. Anandamid ve THC'nin CB1 reseptörleri aktive etme gücü CB2 reseptörlere göre çok daha yüksektir. CB2 reseptörlerin selektif agonisti olarak HU-308 sentez edilmiştir, palmitoil etanolamidin de endojen ligandı olduğu sanılmaktadır. WIN-55, 212-2 ve 2-AG, CB1 ve CB2 reseptörler için agonist/antagonist etki göstermektedir<sup>(8)</sup>. Sentetik kannabinoidler kimyasal yapı ve özelliklerine göre aşağıdaki şekilde sınıflandırılabilir:

- Klasik kannabinoidler: nabilon, dronabinol
- Non klasik kannabinoidler: CP47,59 v.b
- Aminoalkilindoller: WIN-55,212
- Ekozanoidler: anandamid, 2-AG<sup>(9,10)</sup>.

CB1 reseptörler aracılığıyla lokomotor bozukluk ve bellek bozukluğu yapabilmektedirler. Bağımlılarda genellikle önceden alkol, esrar eroin ve kokain bağımlılığı da söz konusudur. 1960'da Raphael Mechoulam (Hebrew University) HU210'u sentez etmiştir. Clemson Üniversitesi'nden John W. Huffman 1994'te JWH-018 (naftilindol) olarak bilinen kannabinoidi sentez etmiştir. Daha sonra birçok kannabinoid sentez edilmiştir. Bu maddeler sentez edilen laboratuvarları veya araştırmacıların adlarından yararlanarak bazı kod numaralarıyla pazarlanmaktadır. Örneğin:

- John W. Huffman (JWH bileşikler),
- Pfizer Inc. (CP bileşikler),
- Hebrew University (HU bileşikler),
- Alexandros Makriyannis (AM bileşikler) (11).

Günümüzde 400'den fazla sentetik kannabinoid tek başına ya da karışımlar halinde değişik isimler altında pazarlanmaktadır. ABD: K2, Avustralya ve Yeni Zelanda: Kronik, Avrupa: Spice gibi<sup>(1)</sup>.

Sentetik kannabinoidler genellikle etkilerini endokannabinoid fonksiyonunu ve sentezini artırarak, geri alımlarını ya da endojen ligandların metabolizmalarını azaltarak ya da doğrudan reseptörleri etkileyerek göstermektedirler.

Kimyasal olarak non-polar, lipidde çözünebilir ve uçucu bileşiklerdir. Sentetik kannabinoidlerin kendileri ve metabolitleri CB1 ve CB2 reseptörler üzerine agonist bazen de antagonist etki gösterebilmektedir. Bu nedenle etkileri de oldukça karmaşıktır<sup>(11)</sup>.

Son zamanlarda sentetik kannabinoidlerin gücünü ve stabilitesini artırmak ve etki süresini uzatmak amacıyla florlu türevleri de hazırlanarak piyasaya sürülmüştür. Bu türevlerden bazıları CB2 reseptörlere selektif, bazıları da CB1 ve CB2 reseptörlere güçlü agonist etki göstermektedir<sup>(1)</sup>. Ancak bu florlu türevlerin hücre membranı hasarı, DNA hasarı, protein sentezini bozma, kaspaz-3 ve apoptoz aktivasyonu yapmaları nedeniyle sitotoksik etki potansiyelleri bulunmaktadır<sup>(12)</sup>.

#### *Farmakolojik etkileri*

Genelde esrar gibidir. Öfori, merakta artma, aşırı empati, sosyal etkileşim duygusu yaratırlar. Sedasyon, kserostomi, flushing, gözlerde yanma, duygulanım ve algılama bozuklukları oluştururlar. Kannabinoidlerin oluşturduğu spesifik farmakolojik etkilerden biri de kannabinoid tetradı diye bilinen etkidir. Bu dörtlü etki hipotermi, analjezi, katelepsi ve immobilite (lokomotor süpresyon) ile karakterizedir<sup>(13)</sup>.

#### *Toksikite belirtileri*

Özellikle kardiyovasküler ve nörolojik belirtiler yaşamı tehdit eden ölçüde olabilir. Bulantı, kusma, terleme, taşikardi, hipertansiyon, göğüs ağrısı, akut m.i., serebral iskemi, halüsinasyonlar, psikoz, delüzyonlar, ajitasyon, agresif davranış, anksiyete, panik atak, kısa süreli bellek bozukluğu, kognitif bozukluk, konfüzyon, uyuşukluk, kserostomi, baş ağrısı, motor inkoordinasyon, peltek konuşma, tutarıklar, konjonktivada kızarma, midriyazis, bulanık görme, solunum depresyonu, akut böbrek hasarı, kas ağrıları,

hipokalemi, asidoz yapabilirler. Motor koordinasyon bozukluğu, sersemlik ve baş dönmesi nedeniyle trafik kazalarına yol açabilirler<sup>(14)</sup>.

Sentetik kannabinoidler, laboratuvarlarda yeni bağımlılık oluşturu maddelerin bulunması amacıyla değil, klinik önemi olan kimyasal maddeler olarak sentez edilmektedir. Çünkü örneğin, nabilon ve drabinol tedavide kullanılmak üzere yasal kullanım alanı olan maddelerdir. THC analogu olan nabilon, kemoterapi sırasında oluşan bulantı ve kusmaların önlenmesinde iyi yanıt veren bir ilaç olarak hastaların kullanımına sunulmuştur. Aynı şekilde drabinol ise iştah açıcı etkileri nedeniyle AIDS'li hastalarda gelişen kaşeksi tedavisinde kullanılmaktadır. Ayrıca, intraoküler basıncı da düşürmektedir. Kannabinoidlerin tedavide kullanıldığı alanlar aşağıdaki şekilde sıralanabilir:

- Nöropatik ağrı
- Multipl skleroz
- Anksiyete
- Glokom
- Bulantı
- Kusma
- Antiinflamatuvar<sup>(15)</sup>.

Ayrıca, bazı tümörlerin (örn. prostat kanseri) gelişimi ve metastatik meme kanseri üzerinde de olumlu etkiler gösterdikleri bilinmektedir<sup>(16)</sup>.

#### *Uzun süreli etkiler*

Kannabinoidlerin beyinde GABA düzeyini azalttığı, glutamat ve dopamin düzeyini artırdığı ve MAO enzimini inhibe ettiği de bildirilmektedir. Kronik kullananlarda beyin hacminin küçüldüğü, bellek fonksiyonlarının zayıfladığı, şizofreni insidansının arttığı bildirilmiştir<sup>(11)</sup>.

Değişik isimler altında pazarlanan bu ürünlerin içinde kannabinoidler yanında bazı etkileri güçlendirecek, laboratuvar testlerini de

yanıltacak özellikte birçok yan ürünler de bulunmaktadır. Spice içinde saptanmış olan maddeler:

- Yağ asitleri ve esterleri (linoleik, palmitik)
- Amid yağ asitleri (oleamid, palmitoiletanolamid)
- Bitkisel kaynaklı maddeler (öjenol, timol, asetil vanilin)
- Prezervatifler (benzil benzoat)
- Aditifler ( $\alpha$ -tokoferol)
- Klenbuterol; $\beta$ 2-agonist<sup>(11)</sup>.

Özellikle bu tür karışımlara  $\alpha$ -tokoferol katılmasının yapılan analizlerde test sonuçlarının yanıltılması amacıyla yapıldığı bilinmektedir.

Kullananlardan alınan kan ve idrar örneklerinde bu tür maddelerin aranması genellikle negatif sonuç vermektedir. Çünkü rutin analiz için ELISA kiti geliştirilmesi bu tür maddelerin piyasaya sunum hızına yetişememektedir. Çünkü son zamanlarda haftada en az bir ürünün piyasaya sürüldüğü bilinmektedir. Analizler için daha gelişmiş ve pahalı gereçler gerektiren kromatografik yöntemlerden GC-MS (gaz kromatografisi-kütle spektrometrisi), LC-MS/MS (sıvı kromatografisi-tandem kütle spektrometrisi), TOF (time of flight mass spectrometry) ve MALDI-TOF (matrix-assisted laser desorption/ionization-TOF) gibi yöntemler kullanılabilir<sup>(10)</sup>. Ancak bu yöntemler de genellikle birçok sağlık kuruluşunun yapılanmasında bulunmamaktadır. Dolayısıyla bu tür maddeleri de özellikle denetim altında bulunan kişiler kullanmayı tercih etmektedir. Çünkü bu konuyu bildiklerinden analiz sonucunun negatif çıkacağı beklentisiyle bu tür ürünleri kullanmaya devam etmektedirler. Sentetik kannabinoidlerin fiyatlarının ucuz olması, kolay ulaşılabilmesi ve tarama testlerinde sonuç vermemesi gibi nedenlerle özellikle öğrenciler, askerler ve sporcular tarafından esrara tercih edilmekte ve kullanımları giderek yaygınlaşmaktadır. Ancak

kardiyovasküler ve santral sinir sistemi toksisiteleri nedeniyle de dramatik sonuçlar yaşanmaktadır. Kullanım yaşı giderek düşmekte ve orta öğrenim öğrencileri de kullanıcı adayları olarak görülmektedir. Daha önce benzer maddeleri, eroin, kokain, alkol ve sigara kullanımı da bağımlılık oluşturan bu maddelerin kullanımı için bir kapı olarak görülmektedir. Ayrıca aralarında çapraz bağımlılık ve tolerans olduğu da fark edilmektedir. Bağımlılar bıraktıkları zaman, yoksunluk sendromu belirtileri arasında sedasyon, gevşeme, iç huzursuzluk, terleme, ilaç arama davranışı, karabasan görme, tremorlar ve baş ağrısı gibi belirtiler sayılabilir<sup>(10, 14)</sup>.

## 2. Katinonlar

Avrupa ve ABD’de yaygın olarak kullanılmaktadır. 2005-2014 yılları arasında Avrupa Birliği Erken Uyarı Sistemi’ne 80’den fazla katinon türevi bildirilmiştir. Beta keto-amfetaminler olarak bilinen sentetik katinonlar, *Catha edulis* adlı bitkide bulunan aktif bir madde olan katinondan türetilerek sentez edilmektedir. Bu bitki Doğu Afrika ve Arap yarımadasında yerli halk tarafından “kat” adıyla keyif verici olarak kullanılmaktadır<sup>(10)</sup>. Mefedron, 1929’da sentez edilmiştir. 2000’li yılların ortalarında Avrupa’da kokain ve 3,4-metilendioksimetamfetamin (MDMA) gücünün, saflık ve stabilitesinin giderek azaldığı fark edilmiştir. Bunun üzerine kokain ve MDMA (Ecstasy) yerini mefedron almaya başlamıştır. Bu dönemde sentetik katinonlar amfetamin, MDMA ve metamfetamin gibi kontrole tabi psikostimulanların yerine de kullanılmaya başlamıştır. Bitki besini, araştırma ilacı ve banyo tuzları adıyla bilinmektedir. Bunlardan bağımlılık potansiyeli yüksek olanlar mefedron, metilon ve 3,4-dimetoksivaleron (MDPV)’dur<sup>(2)</sup>. Bunların da kontrole tabi ajanlar olmasından sonra  $\alpha$ -pirolidinvalerofenon ( $\alpha$ -PVP) ekstazi adıyla pazarlanmıştır. Sokak adı olarak da “okyanus esintisi, ateş topu, total hız, his, yarış pisti, enerji-3 ve sextasy” gibi isimlerle bilinmektedir. Çok kullanılan diğer türevler ise, Mefedron: Meow/Miaow Miaow, MMCat, Meph, Rush, Crab, MDPV: Cherry coke, Hurricane Charlie, Sextasy, Stardust ve

Benzil piperazin: A2, Legal X, Flying Angel, Mitsubishi, Smiley Face olarak adlandırılmaktadır. ABD ve İngiltere’de öğrencilerin yaklaşık %20 kadarının bu maddeleri denemiş olduğu belirlenmiştir<sup>(10)</sup>. En yaygın kullanım yolları insuflasyon, inhalasyon ve oral yoldur. Ancak yaygın olmasa da sublingual, rektal, intravenöz ve intraoküler kullanım yollarıyla da uygulanmaktadır ve bütün bu uygulama yollarıyla da aynı belirtiler ortaya çıkmaktadır<sup>(10)</sup>.

### *Farmakolojik etki mekanizmaları:*

Monoamin nörotransmitterlerin salıverilmesini ve geri alınmasını inhibe ettikleri bilinmektedir. Bu kapsamda sinaptik noradrenalin, serotonin ve dopamin salıverilmesine ve bunların taşıyıcıları olarak bilinen NAT, SERT ve DAT ile etkileşerek geri alınmalarını da inhibe etmektedirler. Sonuçta sinaptik aralıkta noradrenalin, serotonin ve dopamine düzeylerini yükseltmektedirler. Ayrıca bazı katinonlar 5-HT2 reseptörlerine agonist veya antagonist olarak etki göstermektedirler<sup>(1)</sup>.

Deney hayvanlarında bağımlılık oluşturma potansiyellerinin değerlendirildiği test sistemlerinde mefedronun intrakraniyal self stimülasyon eşiğini düşürdüğü<sup>(17)</sup>, diskriminasyon testlerinde salin ve diğer maddelerden katinonları ayırt edebildikleri gösterilmiştir. Kullananlarda da mefedronun bağımlılık riskinin kokainden çok daha yüksek olduğu belirlenmiştir<sup>(18)</sup>.

Biyotransformasyonlarında esas olarak CYP2D6\*, CYP2C19 ve COMT, bunun yanında CYP1A1, CYP3A4 enzimleri de rol oynar. Faz I reaksiyonlarından sonra sülfat, glukronatla konjuge edilerek vücuttan atılır.

Bu maddeleri kullananlar uyanıklık, canlılık, farkındalık, enerji ve motivasyon artışı, öfori, heyecan keyif, sosyalleşme, konuşkanlık, empatojenik etkiler, iletişime açıklık, iştah ve uykuda azalma, seksüel istekte artma gibi etkiler oluşmasını beklemektedirler. Ancak bu sırada kullananlar arasında HIV enfeksiyonu riskini de arttırmaktadırlar. Katinonlar daha çok öğrenciler, kamyon şoförleri ve vardiyalı çalışanlar tarafından tercih edilmektedir<sup>(1,2)</sup>.

*Toksisite belirtileri aşağıdaki gibi sınıflanabilir:*

İlk belirtiler terleme, ağız kuruluğu, ağız ve boğazda yanma, bulantı, kusma, iştahsızlık, karın ağrısı olabilir. Hipertansiyon, taşikardi, göğüs ağrısı, ST segment değişiklikleri gibi kardiyovasküler belirtiler yanında trombositopeni, anemi ve DİK gelişebilir. Konfüzyon, mental yorgunluk, dezoriantasyon, dikkat bozukluğu, anksiyete, iritabilite, panik atak, motivasyon kaybı, keyifsizlik, ajitasyon, disfori, paranoid delüzyon, vizüel ve işitsel halüsinasyonlar, agresyon, şiddet eğilimi, kendine zarar verme, intihar eğilimi, uyku bozuklukları, karabasan görme, tremorlar, tutarıklar, hipertermi, midriyazis, bulanık görme, parestezi, baş ağrısı, ekstrapiramidal bozukluklar gibi psikolojik ve nörolojik bozukluklar görülür<sup>(10,19)</sup>.

Karaciğer ve böbrek fonksiyonlarının bozulması sonucu hiponatremi, hiperkalemi, hiperürisemi, kreatinin ve kreatin kinaz düzeylerinde yükselme, asidoz, karaciğer ve böbrek yetmezliği, injeksiyon yerinde nekrotizan fasiitis gelişebilir. Ölüm nedeni kardiyak arrest, solunum yetmezliği, çoklu organ yetmezliği, DİK, kanama, fatal yaralar olabilir<sup>(1,2)</sup>.

#### 5. Halusinojen/psikadelik maddeler

2C maddeler olarak da bilinirler. Bunun nedeni amin ve fenil halkası arasında iki tane karbon atomu bulunmasıdır. 2C-B, Nexus, Toonies, Bromo, Venus gibi isimler altında pazarlanırlar. MDMA (ekstazi) yerine kullanılırlar. 5-HT<sub>2A</sub>,  $\alpha$ 1A,  $\alpha$ 2A, H1 reseptörlerini aktive edebilirler. Sempatomimetik etkiler gösterirler. Karaciğerde CYP1A2, CYP3A4 enzimleriyle metabolize edilirler<sup>(22)</sup>. Kullanılarda bulantı kusma, terleme, hipertermi, halusinasyonlar, anksiyete, panik, korku, ajitasyon, midriyazis, taşikardi, hipertansiyon, ve kardiyopulmoner arrest gelişebilir<sup>(23)</sup>.

#### 6. Metoksetamin (MXE)

Ketamin analogu olması nedeniyle NMDA reseptörlerine antagonist etki gösterir. Mexxy, MEX, M-ket, legal ketamin isimleriyle

#### 3. Amfetamin benzerleri (5-APB ve 6-APB)

Benzo Fury, Fury X, Fury Extreme gibi isimlerle pazarlanmaktadır. Etki mekanizması olarak monoamin yapılı nörotransmitterler olan dopamin, serotonin ve noradrenalin salıverilmesi ve bunların geri alımlarını sağlayan transportörler olan DAT, NET, SERT inhibisyonu sonucu etkinliklerinin artması olarak değerlendirilir. 5-HT<sub>2A</sub> reseptörlerini de uyarırlar, LSD benzeri etkiler ve sempatomimetik etkiler sonucu kardiyotoksisite yapabilirler<sup>(20)</sup>.

#### 4. 4-4'-DMAR ve MDMA

İştah kesici bir madde olan aminoreks analogu bileşiklerdir. Mitsubishi, Playboy, Heart, Transformers, Serotoni gibi isimlerle pazarlanmaktadır. Monoamin geri alımını sağlayan DAT, NET, SERT ile etkileşerek monoaminlerin etkinliklerini artırır. Sempatomimetik belirtiler sonucu kardiyovasküler stimülasyona bağlı olarak kardiyak resp. arrest gelişebilir. Kullanılarda pulmoner hipertansiyon gelişme riski bulunmaktadır<sup>(21)</sup>.

pazarlanır. Dopaminerjik etkinliği artırır<sup>(24)</sup>. Öfori, halusinasyon, disosyasyon, içe dönme, anksiyete, korku, paranoya, algı bozuklukları, taşikardi, hipertansiyon, kardiyak ve respiratuvar depresyon yapabilir<sup>(2)</sup>.

#### 7. Sentetik Opioidler

AH-7921 "Doxylam" ve MT-45 analjezik etkileri olmasına rağmen bağımlılık potansiyellerinin yüksek olması nedeniyle tedavi amacıyla kullanılmamaktadır<sup>(25)</sup>.  $\mu$ ,  $\kappa$  ve  $\delta$  reseptörlere agonisttir. Etkileri terapötik amaçla kullanılan opioidlere benzer. Miyozis ve solunum depresyonu yaparlar. Ani kardiyak ölümlere yol açmaktadır<sup>(26)</sup>.

#### 8. Salvia divinorum

Meksika'da Sierra Mazateca dağlarında yetişen bir bitkidir. Dinsel törenler sırasında yaprakları yerliler tarafından çiğnenerek

kullanılmaktadır. Bitkide LSD benzeri halusinojen etkiler gösteren bileşikler bulunmaktadır. Çoban kız Mary'nin yaprağı, kâhin adaçayı, büyülu nane gibi adlarla bilinmektedir. 1990'larda ABD ve Avrupa'da adolesan ve gençler arasında kullanılmaya başlandı ve kullanımı giderek arttı. İçinde bulunan Salvinorin A,  $\kappa$  tipi opioid reseptörler ve dopamin reseptörlerine agonist etki göstermektedir. Salvia divinorum ve salvinorin A, 2002'de kontrole tabi maddeler arasına alındı. 2012'de ABD'de 26 eyalet bunların kullanımını yasadışı olarak kabul etti. (27)

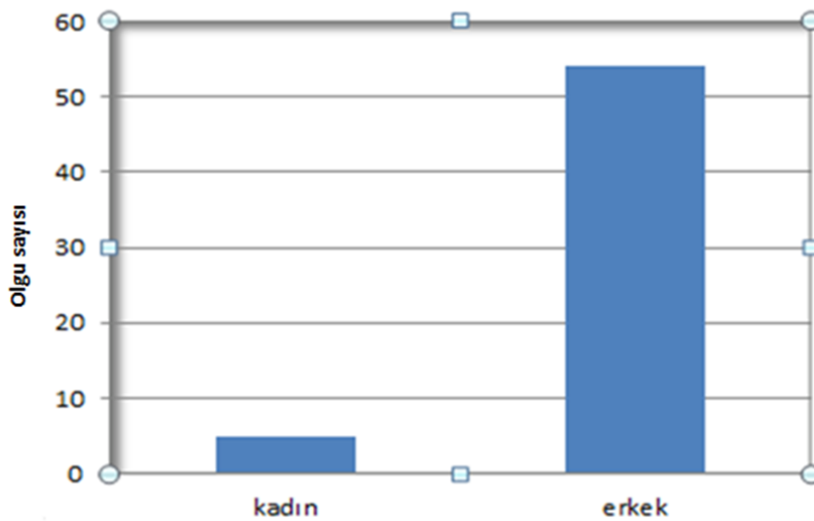
#### Zehirlenme tedavileri

Kullanılan maddelerin kimyasal yapıları ve etki spektrumları oldukça karmaşıktır. Spesifik antidotlarının bulunmaması nedeniyle tedavi genellikle semptomatik ve destekleyici tedavilerdir. Uygulanabilecek yöntemler şu şekilde özetlenebilir: Renal, kardiyovasküler, respiratuvar, musküler ve hepatik fonksiyonlar izlenir. Ajitasyon ve konvülsiyonlar için benzodiazepinler (lorazepam, midazolam) verilir. Agresyon ve psikoz için haloperidol, fentanil, risperidon verilebilir. Ancak haloperidol de hipertermi ve aritmi yapabileceğinden katinon zehirlenmelerinde kullanımından kaçınmak gerekir. Hipertermi ve serotonin sendromu

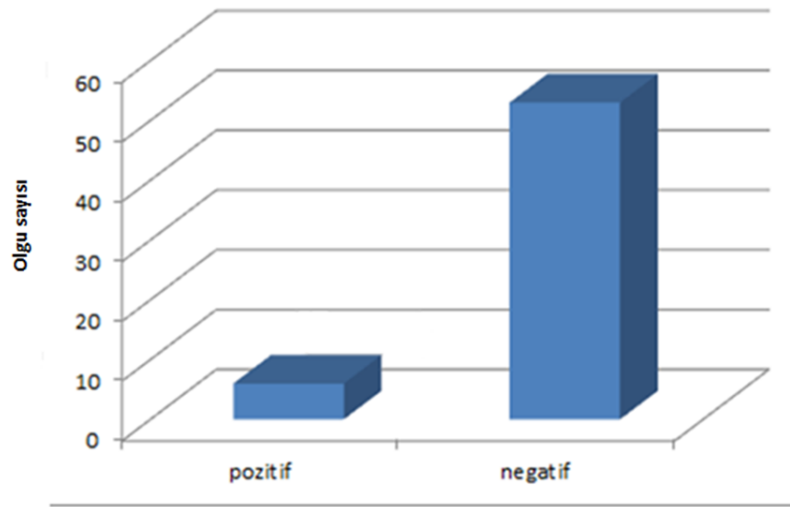
için soğutma, benzodiazepinler ve siproheptadin verilir. Vücut sıcaklığı 41°C'nin üzerine çıkarsa veronyum ve roküronyum gibi nöromusküler bloke edici ajanlar kullanılır. Bu durumda antipiretikler ve dantrolen etkisizdir. Trakeal entübasyon ve ventilasyon gerekebilir. Hiponatremi varsa sıvı kısıtlaması yapılır. Ancak nörolojik semptomlar varsa hipertonic sodyum klorür çözeltilisi kullanılabilir (10).

#### Sorunlar

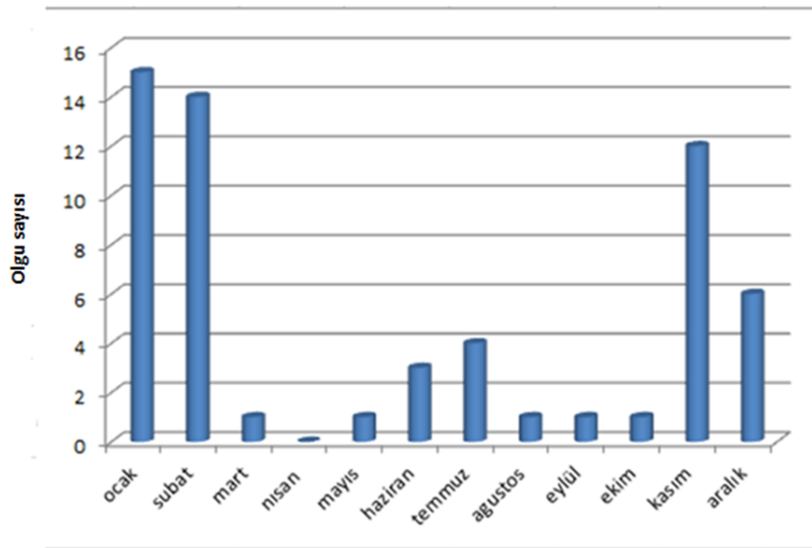
Bu tür maddelerin kullanımı özellikle gençler arasında yaygınlaşmaktadır. Genç erkeklerin kullanıcılar arasında daha yaygın olduğu bildirilmektedir (27). Ülkemizde yapılan bir çalışmada 1200 kadar bitkisel ürünün değerlendirilmesinde %98 oranında sentetik kannabinoid saptanmıştır (28). Anabilim Dalı'mıza bağlı "İlaç ve Uyuşturucu madde Analiz Laboratuvarı"nda bir yıllık sonuçlara baktığımızda kullananların çoğunlukla erkeklerden oluştuğu saptanmıştır (Şekil.1). Bunlar arasında pozitif olarak saptanabilen olgular çok azınlıktadır (Şekil.2). Test istemlerinin mevsimsel olarak dağılımı izlendiğinde, kullanım oranının kış aylarında daha yüksek olması (Şekil.3) ilgi çekicidir. Bu durum da Eskişehir'de kış aylarında öğrenci popülasyonunun daha yüksek olmasıyla ilişkili olarak değerlendirilebilir.



Şekil 1. Ocak 2014-2015 yılları arasında anabilim dalımız laboratuvarında yapılan testlerin cinsiyete göre dağılımları



Şekil 2. Ocak 2014-2015 yılları arasında anabilim dalımız laboratuvarında yapılan testlerin sonuçları



Şekil.3. Ocak 2014-2015 yılları arasında anabilim dalımız laboratuvarında yapılan testlerin aylara göre dağılımı

## 2. Sonuç

Bonzai zehirlenmeleri konusunda yasal düzenlemelerin yetersizliği düşünülebilir.. Sentez hızı ve ulaşım kolaylığı da kullanımı artırmaktadır. Özellikle internet pazarlaması kullanımının yaygınlaşmasını

kolaylaştırmaktadır. Gizli üretim ve ucuz olması da gençler arasında bu maddelere kolay ulaşmayı sağlamaktadır. Bu alanda analiz yöntemleri geliştirilmeli, bilgi birikimi ve bilgi paylaşımı sağlanmalıdır. Klinisyen, araştırmacı ve yasal kuruluşlar arasında entegrasyon sağlanmalıdır.



## KAYNAKLAR

- Zawilska JB, Andrzejczak D. Next generation of novel psychoactive substances on the horizon-A complex problem to face. *Drug and alcohol dependence*, 2015;157:1-17.
- Zawilska JB. "Legal Highs"-- An emerging epidemic of novel psychoactive substances. *International Review of Neurobiology. Chapter Thirteen*, 2015;120:273-300.
- Burns TL, Ineck JR. Cannabinoid analgesia as a potential new therapeutic option in the treatment of chronic pain. *Ann. Pharmacother*, 2006;40(2):251-60.
- Rahn EJ, Hohman AG. Cannabinoids as pharmacotherapies for neuropathic pain: From the bench to the bedside. *Neurotherapeutics*, 2009; 6(4):713-737.
- Walsh D, Nelson KA, Mahmoud FA. Established and potential therapeutic applications of cannabinoids in oncology. *Supp Care Cancer*, 2003;11(3):137-143.
- Gerra G, Zaimovic A, Gerra ML, et al. Pharmacology and toxicology of Cannabis derivatives and endocannabinoid Agonists. *Recent Patents on CNS Drug Discovery*, 2010;45:46-52.
- Bossong MG, Niesink RJM. Adolescent brain maturation, the endogenous cannabinoid system and neurobiology of cannabis-induced schizophrenia. *Prog. Neurobiol*, 2010; 92:370-385.
- Kayaalp SO. *Akılclı Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji (13. Baskı)*, 2012; 1:685-687. Pelikan Yayıncılık Ankara.
- Ashton JC. Synthetic cannabinoids as drugs of abuse. *Curr Drug Abuse Rev*, 2012;5:158-68.
- Kertsen BP, McLaughlin ME. Toxicology management of novel psychoactive drugs. *J Pharmacy Practice*, 2015; 28(1):50-65.
- Seely KA, Lapoint J, Moran JH, Fattore L. Spice drugs are more than harmless herbal blends: A review of pharmacology and toxicology of synthetic cannabinoids. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 2012;39:234-243.
- Bileck A, Ferik F, Al-Serori H, et al. Impact of a synthetic cannabinoid (CP-47,497-C8) on protein expression in human cells: evidence for induction of inflammation and DNA damage. *Arch Toxicol.* ; 2016;90(6):1369-82.
- Compton DR, Johnson MR, Melvin LS, Martin BR. Pharmacological profile of a series of bicyclic cannabinoid analogs: classification as cannabimimetic agents. *J Pharmacol Exp Ther*, 1992;260: 201-9.
- Castaneto MS, Gorelick DA, Desrosiers NA, Hartman RL, Pirard S, Huestis MA. Synthetic cannabinoids: epidemiology, pharmacodynamics, and clinical implications. *Drug Alcohol Depend.* 2014;144:12-41.
- Ablin J, Ste-Marie PA, Schäfer M, Häuser W, Fitzcharles MA. Medical use of cannabis products: Lessons to be learned from Israel and Canada. *Schmerz*, 2016; 30(1):3-13.
- McAllister SD, Soroceanu L, Desprez PY. The Antitumor Activity of Plant-Derived Non-Psychoactive Cannabinoids. *J Neuroimmune Pharmacol*, 2015;10(2):255-67.
- Gregg RA, Rawls SM. Behavioral pharmacology of designer cathinones: A review of the preclinical literature. *Life Sci*, 2014;97:27-30.
- Yarosh HL, Katz EB, Coop A, Fantegrossi WE. MDMA-like behavioral effects of N-substituted piperazines in the mouse. *Pharmacol Biochem Behav*, 2007; 88(1):18-27.
- Borek HA, Holstege CP. Hyperthermia and multiorgan failure after abuse of "Bath Salts" containing 3,4-methylenedioxypropylvalerone. *Ann Emerg Med.* 2012;60(1):103-105.
- Jebadurai J, Schifano F, Deluca P. Recreational use of 1-(2-naphthyl)-2-(1-pyrrolidinyl)-1-pentanone hydrochloride (NRG-1), 6-(2-aminopropyl) benzofuran (benzofury/6-APB) and NRG-2 with review of available evidence-based literature. *Hum. Psychopharmacol.* 2013;28, 356-364.
- McLaughlin G, Morris N, Kavanagh PV, et al. Synthesis, characterization, and monoamine transporter activity of the new psychoactive substance 3,4-methylenedioxy-4-methylaminorex (MDMAR). *Drug Test. Anal.* 2014;7,555-564.
- Dean BV, Stellpflug SJ, Burnett AM, Engebretsen KM. 2C or not 2C: phenethylamine designer drug review. *J. Med.* 2013; Toxicol. 9, 172-178.
- Forrester MB. NBOME designer drug exposures reported to Texas poisoncenters. *J. Addict. Dis.* 2014;33, 196-201.
- Kamijyo Y, Takai M, Fujita Y, et al. A multicenter retrospective survey of poisoning after consumption of products containing synthetic chemicals in Japan. *Intern. Med.* 2014;53, 2439-2445.
- Siddiqi S, Verney C, Dargan P, Wood DM. Understanding the availability, prevalence of use, desired effects, acute toxicity and dependence potential of the novel opioid MT-45. *Clin. Toxicol. (Phila.)* 2015;53, 54-59.
- Vorce SP, Knittel JL, Holler JM, et al. A fatality involving AH-7921. *J. Anal. Toxicol.* 2014;38, 226-230.
- Johnson LA, Johnson RL, Portier RB. Selected Topics: Toxicology, Current "Legal Highs". *J. Emergency Medicine*, 2013;44(6):1108-1115.

28. Gurdal F, Asirdizer M, Aker RG, et al. Review of detection frequency and type of synthetic cannabinoids in herbal compounds analyzed by Istanbul Narcotic Department of the Council of Forensic Medicine, Turkey. *J Forensic Leg Med.* 2013 ;20(6):667-72.