

Toplumda Artan Tehlike: Sentetik Kannabinoidler

Cihan BEDEL

Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Tıp Bölümü, Antalya, TÜRKİYE

ÖZET

Sentetik kannabinoidler, kannabinoidlerin bir alt grubu olup, son yıllarda uyuşturucu kullanımında oldukça ön planda yer almaya başlamıştır. Bu maddelerin kullanımı günümüzde özellikle gençlerde ve genç erişkinlerde artmaktadır. Hem zehirlenmeler nedeni ile acil servislere başvuran olgular her geçen gün artmakta, hem de ölümlerle sonuçlanan olgular bildirilmektedir. Bu derleme ile hekimlerimize

sentetik kannabinoidler hakkında temel bilgi sunarak onların bilinçlendirilmesi, farkındalıklarının artırılması amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Sentetik kannabinoid, bonzai, narkotik ilaç

Increased Threat in Society: Synthetic Cannabinoid

Cihan BEDEL

Antalya Training and Research Hospital, Department of Emergency Medicine, Antalya, TURKEY

ABSTRACT

Synthetic cannabinoids, a subgroup of cannabinoid, are commonly used drugs. It is observed that the rate of synthetic cannabinoid use has increased rapidly in recent years. The use of these substances is increasing especially in teenagers and young adults. The cases of both poisoning increasing day

by day, as well as deaths are reported. With this review, it is aimed to increase awareness of our doctors about synthetic cannabinoids by providing basic information.

Keywords: Synthetic cannabinoid, bonzai, narcotic drug

GİRİŞ

Türkiye’de özellikle son birkaç yılda popüler olan ve “yeni nesil” sentetik kannabinoid olarak adlandırılan bonzai kullanımının artması ve toplum sağlığına karşı bir tehdit oluşturmasıyla sağlık dünyasına endişe salmaktadır. Özellikle, gençler ve ergenler arasında yaygın olan bonzai, “Spice”, “Jamaika” ve “K2” gibi isimlerle, esrarın verdiği etkiyi oluşturma garantisizle satılmaktadır (1). Genelde sigara şeklinde içilmesine rağmen buharlaştırma, oral ya da rektal yolla kullanımları da bildirilmiştir (2).

2004 yılından itibaren bu 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. Aynı fenomen Fransa, Büyük Britanya ve diğer birkaç Avrupa ülkesinde de gözlemlenmiştir (3). Uyuşturucu piyasasında kullanımına en sık rastlanan sentetik kannabinoidler JWH-018 (1-pentil-3-(1-naftoil) indole), JWH-073 (Naftalen-1-il-(1-bütillindol-3-il)metanon), HU-210(11-hidroksi-delta 8- tetrahidrokannabinol) ve CP 47,497 (1,1-dimetileptil)-2-(1S,3R)-3-hidroksifenol)dir. Bu maddeler Türkiye’de 13.02.2011 tarihinde Resmi Gazete’de yayınlanan karar ile yasadışı maddeler listesine sokulmuştur (4). Son yıllarda acil servislere başvuran sentetik kannabinoid kullanıcı sayısı giderek artmaktadır (5).

Bu derleme ile acil servis ve aile hekimlerimize sentetik kannabinoidler hakkında temel bilgi sunarak onların bilinçlendirilmesi, farkındalıklarının artırılması amaçlanmıştır.

Etki Mekanizması ve Süresi

Sentetik kannabinoidler, laboratuvar ortamında ot ve benzeri maddelerin kimyasal likitlerle spreylenece sonucu oluşturulan ve normal marihuananın içinde bulunan tetrahid rokannabinol (THC) maddesi gibi bir etki yapması beklenen bir uyuşturucu türüdür. THC lipofilik bir maddedir ve karaciğerde önemli ölçüde metabolize edilir. Bu nedenle

oral yoldan alınan THC’nin biyoyararlanımı %4-12 arasında değişmektedir (6).

Eliminasyon yarılanma ömrü 30 saat kadardır ve yağ dokusunda birikme özelliğine sahiptir. Karaciğerde aktif metaboliti olan 11-Hidroksi-THC’ye ve bazı inaktif metabolitlere dönüşür. Metabolitleri idrarla ve kısmen safra ile atılır. Esrar ağız yoluyla ya da sigara içinde inhalasyonla alınır. Oral yoldan alındığında etkisi 3-4 saatte belirgin hale gelirken, inhalasyon yoluyla etkisi hemen başlar. 1998’den itibaren THC’nin psikotrop etkilerini belirli nöronların membranı üzerinde yerleşmiş özgül yüksek afiniteli bir reseptör aracılığı ile yaptığı kanıtlanmış ve bu reseptöre kannabinoid (CB) reseptörü adı verilmiştir (6). Sonrasında beyinde ve periferde en az iki farklı CB reseptörü olduğu kanıtlanmış ve bu reseptörler CB1, CB2 olarak isimlendirilmiştir (7).

CB1 reseptörü çoğunlukla beyin ve omurilikte yer alır. Kannabisin karakteristik, fizyolojik ve özellikle psikotropik etkilerinden sorumludur. CB2 reseptörü ise çoğunlukla dalakta ve immün sistem hücrelerinde yer alır. İmmün düzenleyici etkilere aracılık eder (8). CB1 reseptör beyinde en fazla bazal ganglionlar ve hipokampus dahil limbik sistemde bulunur. CB1 reseptörleri kannabinoidlerin duygu durum yükselmesi, anksiyete ve panik reaksiyonları gibi psikoaktif etkilerinden sorumludurlar ve analjeziye, motor fonksiyonda azalmaya, bellekte ve zaman algısında bozulmaya neden olur, görsel ve işitsel algıyı etkilerler (7). CB2 reseptörleri de hücresel düzeyde CB1 ile aynı fonksiyonel karakteristikleri gösterirler. Dalak ve lenf düğümü gibi lenfositlerden zengin yapılarda ve mast hücrelerinde fazla bulunurlar. İmmün sistemin düzenlenmesinde katkılarının olduğu düşünülmektedir. Karaciğer, akciğerler ve böbreklerde CB1 reseptörleriyle birlikte bulunurlar (9-10). Sentetik kannabinoidler fonksiyonel olarak kannabisteki ana aktif maddeye benzerdir ve sigara gibi içildiğinde marihuananın etkisini taklit eder. 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 (8).

Klinik

Sentetik kannabinoid kullanan kişilerin şiddetli yakınmalarla acil servislerden yardım istemeleri ile sentetik kannabinoidler gündeme gelmiştir. Özellikle kardiyovasküler ve nörolojik belirtiler yaşamı tehdit eden ölçüde olabilir. Bulantı, kusma, terleme, taşikardi, hipertansiyon, göğüs ağrısı, akut miyokard infarktüsü, 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, konjonktivada hiperemi, midriyazis, bulanık görme, solunum depresyonu, akut böbrek hasarı, kas ağrıları, hipokalemi, hiperglisemi, asidoz yapabilirler. Motor koordinasyon bozukluğu, sersemlik ve baş dönmesi nedeniyle trafik kazalarına yol açabilirler (9, 12, 13).

Tanısal Testler

Yeni sentetik maddelerin hızlı bir şekilde ortaya çıkışı bu maddelerin tümünü kapsayan genel bir analiz metodunun oluşmasını zorlaştırmaktadır. Sentetik kannabinoidleri tanımlamada ve biyoanalitik yöntemlerini geliştirmede karşılaşılan başlıca zorluklardan bir diğeri de referans materyal eksikliğidir. Saf referans materyalin sınırlı olmasından dolayı bu maddelerin tanımlanması ve kantitatif analizinin yapılması oldukça güçtür (14). Sentetik kannabinoidlerin metabolizması hakkında az şey bilindiğinden, kötüye kullanılan bu maddelerin elde edilmesi güçtür. 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 (15,16). Sekiz farklı JWH-tipi sentetik kannabinoidin idrar metabolitlerinin ölçümü için sıvı kromatografisi tandem kütle spektrometresi (LC-MS/MS) yöntemi geliştirilmiş ve onaylanmıştır (17). 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 (18,19) Bunun da ötesinde bilimsel literatürde bilgi olmaksızın yeni maddeler sürekli marketlere giriş yapmaktadır. Ürün

ekstraksiyonundan sonra kimyasal yapısının açıklanması ve şüpheli yeni maddenin ayrıntılı saflaştırılmasının yapılarak maddenin tanımlanması oldukça zor bir işlemdir. Sentetik kannabinoid testleri rutin hastane laboratuvar analizleri için uygun değildir. Teşhis hastanın öyküsüne ve klinik bulgularına dayanmaktadır. Antidodu yoktur ve tedavisi destekleyicidir (14).

Tedavi

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) verilebilir. 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 verilebilir. Vücut sıcaklığı 41^onin üzerine çıkarsa vekuronyum ve roküronyum gibi nöromusküler bloke edici ajanlar kullanılabilir. Bu durumda antipiretikler ve dantrolen etkisizdir. Trakeal entübasyon ve ventilasyon gerekebilir. Hiponatremi varsa sıvı kısıtlaması yapılır. Ancak nörolojik semptomlar varsa hipertonic sodyum klorür çözeltisi kullanılabilir (20). Son yıllarda özellikle kardiyak ritim bozuklukları durumunda lipid emulsiyon tedavisinin kullanılması önerilmektedir (21,22).

SONUÇ ve ÖNERİLER

Sentetik kannabinoid (Bonzai) maddesinin her geçen gün popülerleşerek kullanıcı sayısının hızla artması nedeni ile oluşturduğu zararlar daha fazla göz önüne serilmektedir. Popüler olması ve kolay ulaşılabilirliğinden dolayı yetişkinlerin yanında birçok ergen bireyler de bu maddelerin kötüye kullanımı ve bağımlılığından dolayı zarar görmüştür. Bu derlemenin amacı acil serviste sıklıkla karşılaşmaya başladığımız sentetik kannabinoid hakkında bilgilendirme yapmak ve madde kötüye kullanımı

sonucunda oluşturabileceği bağımlılığın kullanıcıya ne kadar ciddi hasarlar verebileceğini ortaya koymaktır. Sentetik kannabinoid, piyasada yeni bir madde olduğundan literatürde kötüye kullanılan diğer maddelere nazaran, hakkında daha

az bilgi yer almaktadır. İlerideki araştırmalarda sentetik kannabinoidin kimyasal ayrıntılı analizi yapılarak sistemik tehlikeli etkilerin yakından analiz edilmesi önerilmektedir.

KAYNAKLAR

- Seely KA, Lapoint J, Moran JH, Fattore L, (2012).** Spice drugs are more than harmless herbal blends: a review of the pharmacology and toxicology of synthetic cannabinoids. *Progress in Neuro-psychopharmacology and Biological Psychiatry* 39 (2), 234-243.
- Vandrey R, Dunn KE, Fry JA, Girling ER, (2012).** A survey study to characterize use of Spice products (synthetic cannabinoids). *Drug and Alcohol Dependence* 120 (1), 238-241.
- Every-Palmer S, (2012).** Synthetic cannabinoid JWH-018 and psychosis: an explorative study. *Drug and Alcohol Dependence* 117 (2), 152-157.
- Resmî Gazete, (2011).** Uyuşturucu maddelerin murakabesi hakkında kanun. K. no: 2313, 13-5.
- Mounteney J, Griffiths P, Sedefov R, Noor A, Vicente J, Simon R, (2016).** The drug situation in Europe: an overview of data available on illicit drugs and new psychoactive substances from European monitoring in 2015. *Addiction* 111 (1), 34-48.
- Gurney SM, Scott K, Kacinko S, Presley B, Logan B, (2014).** Pharmacology, toxicology, and adverse effects of synthetic cannabinoid drugs. *Forensic Sci Rev* 26 (1), 53-78.
- Devane WA, Dysarz Fr, Johnson MR, Melvin LS, Howlett AC, (1988).** Determination and characterization of a cannabinoid receptor in rat brain. *Molecular Pharmacology* 34 (5), 605-613.
- Pertwee RG, (1999).** Pharmacology of cannabinoid receptor ligands. *Current Medicinal Chemistry* 6, 635-664.
- Seely KA, Prather PL, James LP, Moran JH, (2011).** Marijuana-based drugs: innovative therapeutics or designer drugs of abuse? *Molecular Interventions* 11 (1), 36.
- Ameri A, (1999).** The effects of cannabinoids on the brain. *Progress in Neurobiology* 58 (4), 315-348.
- Rieder SA, Chauhan A, Singh U, Nagarkatti M, Nagarkatti P, (2010).** Cannabinoid-induced apoptosis in immune cells as a pathway to immunosuppression. *Immunobiology* 215 (8), 598-605.
- Castaneto MS, Gorelick DA, Desrosiers NA, Hartman RL, Pirard S, Huestis MA, (2014).** Synthetic cannabinoids: epidemiology, pharmacodynamics, and clinical implications. *Drug and Alcohol Dependence* 144, 12-41.
- Schneir AB, Cullen J, Ly BT, (2011).** "Spice" girls: synthetic cannabinoid intoxication". *The Journal of Emergency Medicine* 40 (3), 296-299.
- De la Asunción-Nadal V, Armenta S, Garrigues S, de la Guardia M, (2017).** Identification and determination of synthetic cannabinoids in herbal products by dry film attenuated total reflectance-infrared spectroscopy. *Talanta* 167, 344-351.
- Hutter M, Broecker S, Kneisel S, Auwärter V, (2012).** Identification of the major urinary metabolites in man of seven synthetic cannabinoids of the aminoalkylindole type present as adulterants in 'herbal mixtures' using LC-MS/MS techniques. *Journal of Mass Spectrometry* 47 (1), 54-65.
- Hutter M, Kneisel S, Auwärter V, Neukamm MA, (2012).** Determination of 22 synthetic cannabinoids in human hair by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography B* 903, 95-101.
- De Jager AD, Warner JV, Henman M, Ferguson W, Hall A, (2012).** LC-MS/MS method for the quantitation

- of metabolites of eight commonly-used synthetic cannabinoids in human urine—an Australian perspective. *Journal of Chromatography B* 897, 22-31.
18. **Dresen S, Kneisel S, Weinmann W, Zimmermann R, Auwärter V**, (2011). 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. *Journal of Mass Spectrometry* 46 (2), 163-171.
19. **Teske J, Weller JP, Fieguth A, Rothämel T, Schulz Y, Tröger HD**, (2010). 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. *Journal of Chromatography B* 878 (27), 2659-2663.
20. **Kersten BP, McLaughlin ME**, (2015). Toxicology and management of novel psychoactive drugs. *Journal of Pharmacy Practice* 28 (1), 50-65.
21. **Aksel G, Güneysel Ö, Taşyürek T, Kozan E, Çevik ŞE**, (2015) Intravenous lipid emulsion therapy for acute synthetic cannabinoid intoxication: Clinical experience in four cases. *Case Reports in Emergency Medicine* 2015, 5.
22. **Cohen K, Weinstein A**, (2018) The Effects of Cannabinoids on Executive Functions: Evidence from Cannabis and Synthetic Cannabinoids—A Systematic Review. *Brain Sci* 8 (3), 40.