

Sentetik Kannabinoidler

Işıl Pakiştir¹, Oğuz Polat¹

¹Acıbadem Üniversitesi, Adli Tıp,
İstanbul, Türkiye

Işıl Pakiştir, Doç. Dr.
Oğuz Polat, Prof. Dr.

ÖZET

Sentetik kannabinoidler (SK), kannabinollerin bir alt grubu olup, son yıllarda uyuşturucu kullanımında çok 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. SK'ların uzun süreli kullanımı esrar kullanımına benzer şekilde bağımlılık sendromuna, yoksunluk belirtilerine ve psikiyatrik semptomlara yol açtığı bildirilmiştir. Akut zehirlenmelerde ise esrardan farklı olarak daha çok uyarıcı ve semptomimetik madde kullanımında görülenlere benzemektedir. Piyasada satılan karışımların içinde farklı kombinasyon ve oranlarda SK'ler bulunması nedeni ile klinik etkilerin tahmini de zorlaşmaktadır. Çalışmada giderek artan oranlarda kullanılan SK'ların klinik ve farmakolojik özellikleri, kullanım yaygınlığı, adli tıp boyutu, yasal düzenlemeler, önleme ve tedavi boyutlarının tartışılması amaçlanmıştır.

Anahtar sözcükler: sentetik kannabinoidler, bonzai, toksik etkiler.

SYNTHETIC CANNABINOIDS

ABSTRACT

Synthetic cannabinoids, a subgroup of cannabinoid, are commonly used drugs. It is observed that the rate of synthetic cannabinoids has increased rapidly in recent years. Many of these drugs are much more potent than delta-9-tetrahydrocannabinol (THC), the primary psychoactive constituent of marijuana. The number of intoxicated people presenting with emergencies is constantly increasing, and also more cases are resulting with death. The long period of SC usage results with addiction and withdrawal symptoms and psychiatric symptoms just like marijuana. Acute intoxication differs from marijuana by being more stimulant and the effects are similar to the use of the sympathomimetic agent. It is also hard to diagnose, because people sell in different variations over the market. The study aimed to discuss the increasingly used SC's clinical and pharmacological properties, the usage, forensic aspects, legal regulations and prevention and treatment options.

Key words: synthetic cannabinoids, bonzai, toxic effects.

İletişim:

Doç. Dr. Işıl Pakiştir
Acıbadem Üniversitesi, Adli Tıp, İstanbul,
Türkiye
Tel: +90 216 500 40 30
E-Posta: isilpakistir@yahoo.com

Gönderilme Tarihi : 18 Mayıs 2015
Revizyon Tarihi : 08 Haziran 2015
Kabul Tarihi : 14 Haziran 2015

Doğal kannabis (esrar) (Δ 9-tetrahidrokannabinol) hint keneviri bitkisinden elde edilen dünyada yasadışı olarak en sık kullanılan maddedir. Santral sinir sistemine etki eden ana psikoaktif bileşen Δ 9-tetrahidrokannabinol (THC)'dür. Sentetik kannabinoidler (SK), kannabinollerin bir alt grubu olup, son yıllarda uyuşturucu madde ticaretinde piyasada çok miktarda bulunan psikoaktif etkili yeni maddeler içinde yer almaktadır. Günümüzde yeni jenerasyon SK'lerin kullanımı özellikle gençlerde ve genç erişkinlerde giderek artan sayılarda ortaya çıkmaktadır (1).

SK'ler esrara alternatif olarak üreilmeye başlanmış, 2004 yılından bu yana piyasada bulunabilir hale gelmiştir. SK içeren maddeler Avrupa'da ve Amerika'da "Spice" ya da "K2" olarak tanınmaktadır. Türkiye'de ise bu maddeler "Bonzai" ya da "Jamaika" olarak bilinmektedir. Bonzai, "ot karışımı" olarak ortaya çıkmış, bu karışımların tamamen otlardan oluştuğu ifade edilmiştir. Ancak bu karışımlar SK içermekte olup, alındıktan sonra SK etkilerini göstermektedirler (2).

Yeni psikoaktif maddelerin kullanımı dünya çapında artmaktadır. 2009-2013 yılları arasında dünyada yeni psikoaktif madde sayısı ikiye katlanmıştır. Ağustos 2012 - Aralık 2013 arasında gerçekleşen bu maddelerdeki artışın yeni çıkan SK'lerden kaynaklandığı bildirilmektedir (3).

SK'lerin insan sağlığı üzerindeki zararlı etkileri halk sağlığı açısından önemli bir sorun oluşturmaktadır. Hem zehirlenmeler nedeni ile Acil servislere başvuran olgular her geçen gün artmakta, hem de ölümlerle sonuçlanan olgular bildirilmektedir. SK'lere bağlı zehirlenme ilk olarak 8 aylık 'Spice' kullanımı sonrasında kronik bağımlılık geliştiği düşünülen bir kişide bildirilmiştir (4,5).

Amerikan Zehir Kontrolü Derneği (AAPCC)'ne 2009'da SK zehirlenmesi nedeni ile 53 olgu başvuru yapılmışken, bu sayı 2011'de 13.000'e ulaşmıştır (6,7).

Acil servislere SK kullanımına bağlı başvuranların çoğunluğu çocuk ve gençlerdir. ABD'de 2010'da madde kullanımını nedeni ile acile başvuruların dörtte üçünü 12-19 yaş arası SK kullanan çocuklar oluşturmaktadır (8).

Yasal kafa yapıcı maddeler, bitkisel kafa yapıcı maddeler, olarak da bilinen bu yeni nesil maddeler (designer drugs) internette ve bazı dükkanlarda 'bitkisel tütsü ürünleri' ve 'potpuri' adı altında herhangi bir yaş sınırlaması olmadan satılmaktadır. Bu maddelerin tehlikeli olmadığı algısı ve kolay ulaşılması gençlerin Bonzai'ye başlamasını arttırdığı düşünülmektedir. İnternet, yasa dışı madde ticaretinde ve kimyasalların satışında araç olarak kullanılmaktadır (9). Bu maddelerin birçok farklı isim altında pazarlanması, paketlerinin üzerinde yasal amaçlar için kullanıldığı izlenimi yaratan yazıların bulunması, sevk sırasında görevli kişilerin bu alanda henüz yeterince eğitilmiş olmaması kullanımı kolaylaştırmaktadır. Pazarlama sürecinde maddelerin bitkisel oldukları ve bu nedenle de zararsız oldukları algısı yaratılmaya çalışılmaktadır. Bu maddelerin kullanıcılar tarafından tercih edilme nedenleri, birçoğunun hala uyuşturucu madde kapsamında olmaması

nedeni ile yasal sorumluluğu bulunmaması, ön tarama testlerinde yer almamaları nedeni ile madde kontrol testlerini geçebilmeleri, kokusuz olmaları nedeni ile fark edilmeden kullanılabilmesi ve elde etmedeki kolaylıklarıdır (10).

Farmakolojik özellikler

Doğal kannabiste santral sinir sistemine etki eden ana psikoaktif bileşen $\Delta 9$ -THC'dür. Farmakolojik etkileri bilişsel bozukluk, öğrenme, hafıza bozuklukları, öfori ve halüsinasyonlar, uyku bozuklukları, hiperfajidir. Bu farmakolojik etkileri insan ve farelerde kannabinoid reseptörler aracılığı ile yaptığı gösterilmiştir. CB1 ve CB2 olmak üzere iki kannabinoid reseptörü tanımlanmıştır. $\Delta 9$ -THC beyinde etkilerini CB1 reseptör aracılığı ile göstermektedir (11). CB1 reseptörleri santral ve periferik sinir uçlarına yerleşmişlerdir. Bu reseptörler kortikal, subkortikal bölgelerde, omurilikte dorsal kök ganglionlarında ve ağrı hissini taşıyan periferik sinir bölgelerinde bulunurlar. CB1 reseptörlerinin aktivasyonu duygu durumunda yükselme, öfori, mide bulantısında azalma ve iştahta artışa neden olur. Aynı zamanda kaygı ve paniğe de sebep olabilir. Zaman algısı ve hafızayla birlikte görsel ve işitsel algı da etkilenir. CB2 reseptörleri daha çok bağışıklık sistemine ait hücrelerde bulunmakta ve bir kısmı da santral sinir sisteminde yer almaktadır. Bu reseptörler ağırlıklı olarak dalağın marjinal zonunda, tonsillerde, makrofajlarda, B ve T lenfositlerde, monositlerde, polimorf nüveli lökositlerde ve astrositlerde bulunmaktadır. Apoptozun uyarılması, proliferasyonun, sitokin ile kemokin üretiminin baskılanması yolu ile immunsupresyona neden olduğu düşünülmektedir (12).

Hem $\Delta 9$ -THC hem de SK'ler temel olarak CB1 ve CB2 reseptörleri üzerine etki etse de kimyasal ve farmakolojik olarak farklıdır. $\Delta 9$ -THC'ün kısmi agonist plato etkisi vardır ve kullanılan madde artışı etkide fark yaratmaz. SK'ler beyinde ve diğer periferik organlarda $\Delta 9$ -THC ile aynı kannabinoid reseptörlere bağlanırlar. Beyindeki etkilerini bunlar da CB1 reseptörleri aracılığı ile yaparlar. SK'ler tam agonisttir. Reseptörlere yüksek potens ve afinite gösterirler. Bu nedenle dozda artış plato etkisi olmadan etkide artışa neden olur. SK'in psikoaktif etkileri THC'e benzemesine karşın, doğada var olan kannabinoidlere göre etkileri çok daha güçlüdürler (13). Literatürde ayrıca etkilerinin $\Delta 9$ -THC'den daha uzun süreli ve daha yoğun olduğu belirtilmiştir (14).

SK'lerin CB1 reseptörlerine olan afinitesi JWH-200'de olduğu gibi $\Delta 9$ -THC'e benzer olabilirken (15), JWH-210'da olduğu gibi $\Delta 9$ -THC'ninkinden 90 kat daha yüksek olabilir (16).

Sentetik kannabinoidler

SK'ler saf halde, katı veya yağ olarak bulunmaktadır. SK bir solventte çözüldükten sonra, bitkisel karışıma püskürtülmektedir. Solvent buharlaştıktan ve bitkisel karışım tekrar kuruduktan sonra paketlenmektedir.

SK'ler aşağıdaki şekilde gruplandırılabilir:

Klasik kannabinoidler

Bunlar THC analogları olarak CB1 ve CB2 reseptörlerinde seçici olmayan tam agonist etki gösterirler. HU-210 ve Nabilone.

Klasik-olmayan kannabinoidler

Sikloheksilfenoller (CP) CB1 reseptörlerine bağlanmaya CB2 reseptörlerine olduğundan daha yatkındır.

JWH maddeleri

Aminoalkilindolenler en geniş grubu oluştururlar. Kimyasal yapıları THC'den çok farklı olmasına rağmen CB1 ve/veya CB2 reseptörlerine bağlanmaya çok yatkınlardır ve THC'den daha güçlü etki gösterirler. Bu grup 1990'lar da kimyager J. W. Huffman'ın tarafından tanımlanmıştır. İsimlerini bu kimyagerin isminden almışlardır.

Benzoilindoller

Alexandros Makriyanni tarafından sentezlenmişlerdir (AM-694 gibi) (17,18,19).

Piyasadaki bonzai ya da bonzai benzeri ürünlerin içerdiği kimyasalların karışımlarının miktar ve içerik açısından oldukça değişkenlik gösterdiği bilinmektedir. En önemli sorunlardan biri bunların sürekli değişen içerikleridir. Bunların içinde sıklıkla bulunan SK'ler JWH-018, JWH-073, JWH-398, JWH-250, HU-210, CP-47,497 ve homologları ve oleomaidir. Bunlar yağda çözünen, tipik olarak 20-26 karbon atomlu, oldukça uçucu moleküllerdir (20).

Gürdal ve ark.nın çalışmasında (21) Adli Tıp Kurumu Narkotik Bölümünde değerlendirilen 1200 bitkisel bileşenin analizi yapılmıştır. Bu bitkisel bileşimlerin %98.3'ünün SK içerdiği, SK'lerin de %99.4'ünün JWH-018, %65.9'ünün JWH-081 içerdiği bildirilmiştir. Bu kimyasallarda kullanılan doz genellikle 1mg'dan azdır (22,23). Ürünlerin ve karışımların çeşitliliği kullanıcıların bu maddeleri kazayla aşırı alma riskini arttırmaktadır (18).

İlk olarak en çok yayılan sentetik kannabinoid JWH-018'dir. JWH-018 Clemson Üniversitesinden kimyager John W Huffman tarafından tanımlanmış ve kimyagerin ismi ile anılmıştır. JWH-018 sentezinin kolay olması ve yüksek farmakolojik aktivitesi nedeni ile, kötüye kullanımı yüksek olan ve tercih edilen kannabinoidler arasındadır (24). 2010'da bazı ülkelerde yasaklandıktan sonra yerini çok geçmeden benzer bileşenlere sahip olan JWH-073 almıştır (25). JWH-018'in in vitro olarak görülen yüksek farmakolojik etkisi küçük dozlarda da aktif olmasını sağlar. Δ^9 -THC ile kıyaslandığında etki süresi daha kısadır (1-2 saat) (22,23). HU-210 yapısal olarak Δ^9 -THC'e çok benzer, ancak Δ^9 -THC'den daha güçlüdür. HU-210'u sentezleme aşaması kolay değildir.

SK'ların toksikolojik özellikleri henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Sentetik kannabinoidlerin sitotoksik etkileri üzerine yeni çalışmalar yapılması gerekliliği literatürde vurgulanmaktadır (11).

SK'lerle zenginleştirilmiş maddeler, hint keneviri bitkisinden elde edilen diğer doğal kannabinoidleri içermezler. Psikoz riskini azaltan kannabidiol, hint kenevirinden üretilmektedir. Bazı SK'ler ise yağ asidi olan oleamid içermekte, oleamid de CB1 reseptörlerini aktive edip psikoz riskini arttırmaktadır (12).

SK'in kullanım yolları ve metabolizması

SK'ler pipo, nargile kullanılarak veya sigara kağıdına sarılarak içilmektedirler. Demlenerek tüketildiği bildirilmiştir. Alım şekli oral yolla da olabilir (22). Parenteral yolla kullanımı ise henüz bildirilmemiştir. Emilim, dağılım, metabolizma ve atımlarıyla ilgili çok araştırma bulunmamaktadır.

SK inhalasyonla alındıktan sonra, akciğerlerden anında emilir ve birkaç dakikada beyin gibi diğer organlara da yayılır ve etkisi genellikle dakikalar içinde başlar (26). Oral kullanım sonrasında, gıda alımına, sindirim aktivitesine ve ilk geçiş metabolizmasına bağlı olarak etkilerinin görülmesi gecikebilir. Lipofilik olan bu moleküller yüksek dağılım kapasitesine sahiptir ve kronik kullanım sonrasında vücutta yağ içeren dokularda depolanırlar (26).

Etki süreleri değişebilmekle birlikte genellikle saatler sürer. JWH-018'in etkinliğinin 1-2 saat, CP-47,497-C8'in etkinliğinin ise 5-6 saat sürdüğü bildirilmiştir. JWH-018'in bazı metabolitlerinin, CB-1 reseptörlerine JWH-018 kadar afinitesi olduğu vurgulanmaktadır (18). Genel olarak Δ^9 -THC'e göre yarı ömürleri daha fazladır ve toksik etkileri daha uzun sürer (2,27).

SK'lerin dönüşümünden karaciğer enzimlerini sorumludur. Bazı SK'lerin yarı ömürleri uzundur. Örneğin; JWH-018 içildikten sonra 24 saate kadar kanda, 12 saate kadar ise tükürükte ise saptanabilmektedir (28). Kullanılan dozun düşük olduğu, 0.5 ilâ 5 mg arasında olduğu bildirilmektedir. SK başka maddelerle karıştırılmakta ve bu maddelere oranla çok az miktarlarda bulunmaktadır. Bu nedenle SK'leri tespit edecek ölçümler yeterli hassasiyete sahip olmalıdır. SK vücut tarafından hızlıca bilinmeyen metabolitlere dönüştürüldüğü için idrar analizi de tespit için yeterli değildir. Ayrıca birçok farklı SK benzer metabolitlere dönüştürüldüğü için idrar analizi sonuçları hangi SK'lerin kullanıldığını gösterememektedir (29). SK'lerin çoğu metabolitinin CB1 reseptör afinitesini devam ettirmesi ve çeşitli oranlarda intrinsik aktivite göstermesi ciddi yan etkilere ve güvenlikle ilgili sorunlara yol açmaktadır (30,31).

Klinik bulgular

SK'ların uzun süreli kullanımı esrar kullanımına benzer şekilde bağımlılık sendromuna, yoksunluk belirtilerine ve psikiyatrik semptomlara yol açtığı bildirilmiştir (20,32). Akut zehirlenmelerde ise esrardan farklı olarak daha çok uyarıcı ve semptomimetik madde kullanımında görülenlere benzemektedir (32). Piyasada satılan karışımların içinde farklı kombinasyon ve oranlarda SK'ler bulunması nedeni ile klinik etkilerin tahmini de zorlaşmaktadır (33).

SK'ların psikoaktif etkileri hoş, öfori ile anksiyete, ajitasyon, irritabilite, psikoz ve bilişsel becerilerde değişiklik olarak bildirilirken (2,20,33,34,35), akut fiziksel etkileri terleme, bulantı, kusma, iştah değişiklikleri, hipertansiyon/hipotansiyon, göğüs ağrısı, taşikardi, bradikardi, solunum depresyonu, konfüzyon, psikomotor ajitasyon, somnolans, sedasyon olarak tariflenmektedir (28,33,34,36,37). SK kullanımını sonrası bazı insanlarda sedasyon görülürken, bazılarında ajitasyon, bulantı, sıcak basması, gözlerde yanma, ağız kuruluğu, midriyazis, tremor ve taşikardi görülmektedir (2,33,38).

SK kullananların çoğunda hafif semptomlar görülse de bazen konvülsiyonlara ve miyokard infarktüsüne de rastlanmaktadır (33,36,39). SK'lere bağlı çok sayıda konvülsiyon olgusu bildirilmiştir. Bunlar jeneralize tonik klonik (JTK) nöbetlerdir ve sekel bırakmazlar. Acile başvuran ilk kez JTK nöbet geçiren genç erkek hastalarda SK kötüye kullanımının ayırıcı tanıda düşünülmesi gerektiği belirtilmiştir (10). Yine kannabis intoksikasyonu belirtileri gösterdiği halde idrar taraması negatif olan kişilerde de SK

kötüye kullanımından şüphelenilmesi gerektiği vurgulanmıştır (10).

SK'in akut böbrek yetmezliği, akut görme kaybı ve Wernike Sendromu gibi ciddi tıbbi sorunlara da yol açabildiği bildirilmiştir. SK'lar ayrıca halüsinasyon ve hayaller nedeni ile kullanıcı tehlikeli pozisyonlara sokabilmektedir (40). Son zamanlarda bunlara bağlı intiharların sayısında da artış bildirilmektedir (41). Zehirlenmelerde çoğu kişinin aktivitesinde artış olduğu, hastaların rabdomiyoliz, artmış kreatin kinaz düzeyi ve bunu takip eden böbrek yetmezliği riski taşıdıkları bildirilmektedir (40).

SK'lerin uzun süreli kullanımında işitsel, görsel halüsinasyonlar, paranoid hezeyanlar, düşünce bloğu, dezorganize konuşma, anksiyete, uykusuzluk, stupor, intihar düşüncesi gibi psikotik semptomlar görülür (28,34,37,42,43). Bir kereden fazla SK kullanımı olan daha önce sağlıklı olan 10 erkekte yeni başlangıçlı psikoz olduğu bildirilmiştir (43). Yine SK kullanımının yatkınlığı olan bireylerde altta yatan psikozu kötüleştirdiği veya gelişimini hızlandırdığı vurgulanmıştır (28,37).

Uzun süreli SK kullanımı sonrası tolerans ve yoksunluk bulguları bildirilmiştir. Toleransın hızlı geliştiği, yoksunluk belirtileri olarak da iç huzursuzluk, yoğun terleme, madde aşermesi, tremor, baş ağrısı, kabuslar, uykusuzluk, irritabilite, konsantrasyon güçlüğü, bulantı görüldüğü bildirilmektedir (33,44).

Hayvan çalışmaları

Yapılan hayvan deneylerinde SK'lerin CB1 reseptörü üzerinden etkilerini göstererek duygu durumu (anksiyete artışı ve paniğe yol açtığı), hafıza, görsel ve işitsel algı değişimlerine yol açtığı bildirilmektedir (45). Ek olarak hipotermi, hipotaljesi, hipomotiliteye de yol açtığı bildirilmiştir (46).

Farelerde yapılan çalışmalar JWH-018'in THC'ün gösterdiği dörtlü etkiyi gösterdiğini (analjezi, katelepsi, hipomotilite, hipotermi), doza bağlı olarak da 0,009mg/kg dozda analjezi, 1.47mg/kg dozda hipotermi oluşturduğunu saptamıştır (47). JWH-018'in farelere tekrarlayan dozlarda verilmesi sonrasında (0,1-10mg/kg) farelerde ağır letarji ve cevapsız katatonik döneme neden olduğu, bir farenin de solunum depresyonundan öldüğü bildirilmiştir (48).

SK'lerden CP55,940'ın farede kısa süreli hafızayı etkilediği, WIN55,212-2'in (1.2mg/kg) sosyalizasyon ve öz bakım gibi davranışsal bozukluklara neden olduğu saptanmıştır. HU-210 12 gün boyunca 100µg/kg intraperitoneal

uygulanmasında anksiyete ve yüksek plazma kortizon konsantrasyonu saptanmıştır. Fare modelinde HU-210 dörtlü etkiyi gösterdiği, hafızada ve hipokampal aktivitede bozulma saptanmıştır. JWH-018 ve JWH-073 THC benzeri etkileri çok daha düşük dozlarda (0.032mg/kg-0.1mg/kg THC'ye eşdeğer) gösterdiği bildirilmiştir (13).

Türkiye'de ve Dünyada SK'lerin kullanımı

Amerika Birleşik Devletleri (A.B.D.)'nde 2013 yılı içerisinde SK kullanım oranı 15-16 yaş için %8.8 ve 17-18 yaş için ise %11.3 olarak saptanmıştır. Avrupa'da bu oranın daha düşük olduğu düşünülmektedir (49,50). Son yıllarda özellikle internet üzerinden satışların yoğunlaşması bu maddelere ulaşımı kolaylaştırmış olup daha ciddi bir tehlike haline gelmesine neden olmuştur.

Türkiye'de resmi olarak ilk sentetik kannabinoid ele geçirilmesi 2010 Mayıs ayında gerçekleşmiştir (21). Bu ürünler genellikle tütsü ürünleri olarak pazarlanmakta olup, "insan tüketimi için uygun değildir" şeklinde ibareler basılarak pazarlanmaktadır.

Türkiye'de 2010 yılından itibaren SK yakalamalarında artış olduğu, yakalamalarda 2012 yılında, 2011 yılına göre 9 katlık artış olduğu ve yakalama yapılan il sayısının 21'den 47'ye yükseldiği bildirilmiştir. Türkiye'de 2012 yılında 3.401 sentetik kannabinoid olayında 4.784 şüpheli yakalanmıştır. 2012 yılında olay sayısında bir önceki yıla göre yaklaşık 19 kat, şüpheli sayısında ise yaklaşık 57 kat artış gerçekleştiği bildirilmektedir (51).

Aksel ve ark. 2012-2014 yılları arasında Acil servise başvuran 197 SK zehirlenmesi olgusundan 2 ölüm olduğunu, 141 olgunun ise 6-12 saat gözlem altında tutulduğunu bildirmiştir (52). SK (bonzai) kullanımının son yıllarda özellikle de 2014 haziran ayında belirgin bir şekilde arttığını vurgulamışlardır. Hastalar hafif semptomlarla başvurabileceği gibi, ölümcül bir sonla da karşılaşmak mümkündür. Özellikle deprese solunumu olan, düşük GKS skoru olan ve yüksek PaCO₂ değerlerine sahip hastaların ölümcül seyredebileceği bildirilmektedir (52,53).

Adli tıp boyutu

Maddelerin etkilerinin tam bilinmemesi, yasa kapsamında olmayan SK'lerin bulunması, kişilerin hangi maddeyi kullandığı ve yakalandığının bilinmemesi, yasal engelleri aşabilmek için piyasaya sürekli olarak yeni kanabimimetik analoglar sunulması toksikolojik incelemede bu maddelerin saptanmasını zorlaştırmaktadır (45). Kimyasal olarak farklı olduklarından madde tarama testlerinde

çıkılmaları nedeni ile düzenli idrar takibi gerektiren durumlarda (ehliyet, adli tıp, denetimli serbestlik) kullanıcılar tarafından tercih edilmektedir. Daha yoğun etki, kolay ulaşma ve standart testlerde saptanamamaları kullanımını artırmaktadır. Kullanım sonrası maddenin saptanma aralığı 3 - 4 gündür. Ancak kronik kullanımlarda bu süre daha uzun olabilir. (10). Adli tıp laboratuvarları kayıt altına alınmış ya da alınmamış tüm SK'leri içeren çok sayıda maddenin etkin ve hızlı analiz yöntemlerinin geliştirilmesine yönelik aktif bir çalışma içindedirler (30,53).

Kannabinoidlerin ana maddeleri tükürük ve kanda tespit edilebilir. Dünyanın farklı yerlerinde bazı merkezler kan ve tükürük üzerinde kromatografik analiz ile ana maddeyi bularak SK'leri tespit edebilmektedir. Madde kullanımını belirlemek için idrar, serum kan, oral sıvı ve saç örnekleri kullanılmaktadır. İdrarda metabolitler saptanmaktadır. Günümüzde 20 farklı SK bu yöntemle tespit edilmektedir (54,55).

SK kullanımında her geçen gün gözlenen artış göz önünde alındığında yakın zamanda sorun oluşturmaya devam edeceği öngörülmektedir. Çünkü kimyasal olarak yapılabilecek değişiklikler ve ortaya çıkarılabilecek olasılıklar çok fazladır. Bu nedenle maddelerin tespit ve bildirimine yönelik ihtiyaç artmaktadır (56).

Yasal durum

2009 yılında, SK'ler Avrupa'daki pek çok ülkede uyuşturucu yasası kapsamına alınmıştır. Yasal düzenlemeler bu bileşiklerin üretimini, ticaretini ve bulundurulmasını kısıtlansa da bu kısıtlamaları aşmak amacıyla SK'lerin yeni analogları devamlı olarak piyasaya sürülmektedir (24). Bu nedenle bu yeni maddelerin tanınması ve tanımlanması, mücadele açısından çok önemlidir.

EMCDDA (Avrupa Uyuşturucu ve Uyuşturucu Bağımlılığı İzleme Merkezi) yeni uyuşturucu maddeler ile mücadeleyi kolaylaştırmak için EWS (Early Warning System) adı verilen ve EMCDDA'ye bağlı ulusal birimler içerisinde (Türkiye'de TUBİM) yer alan erken uyarı grupları kurmuştur. Bu gruplar aracılığı ile EMCDDA'ye yapılan ihbarlar tüm üye ülkelerle paylaşılmakta ve bu sayede maddeye karşı erken önlem alınabilmektedir. Yeni çıkan maddeye ilişkin ihbarlar belli boyutu aştığında EMCDDA Europol ile birlikte genişletilmiş bilimsel kurulunu toplayarak madde hakkında ortak rapor hazırlamaktadır. Bu raporda maddenin kimyasal ve fiziksel tanımı, sokak ismi, yakalamaların miktarı, formu, kullanıcı miktarı, nasıl el değiştirildiği, üretim yöntemi, uyuşturucu trafiği, kullanıcılardaki sağlık ve sosyal riskleri, maddeye bağlı zehirlenme ve

ölüm varlığı, halen herhangi bir Avrupa Birliği'ne üye ülkede yasaklanıp yasaklanmadığı, kimyasal prekürsörleri yer almaktadır. Rapor sonucunda ulaşılan sonuç maddenin tehlikeli olduğu yönünde ise üye ülkelerin 180 gün içerisinde maddeyi yasa kapsamına almaları istenmektedir. Şimdiye kadar hazırlanan ortak raporlar MCPP (2005), BZP (2007) ve Mephedrone (2010) ile ilgilidir (10).

Bu sistemin uyuşturucu maddelerle mücadelede önemli olabileceği düşünülmektedir (57). Türkiye'de Türkiye Uyuşturucu ve Uyuşturucu Bağımlılığı İzleme Merkezi (TUBİM) koordinasyonunda Erken Uyarı Sistemi (EWS) bazı SK'ların bildirimini yapmıştır (58).

Türkiye'de SK'ın bir kısmı 22.05.2013 tarihli ve 2013/4827 sayılı kararname eki listesinde yer alarak yasadışı madde olarak ilan edilmiştir. AM-2201,RCS-4, JWH-201, JWH-302, JWH-018,JWH-019,CP-47 vb. etken maddeler 13.02.2011 tarihinden itibaren 2313 sayılı yasa kapsamına alınmıştır (59). Bu tarihten sonra da 2013 yılında 30 adet, 2014 yılı Mayıs ayı itibarı ile 52 adet SK yasaklı maddeler kapsamına alınmıştır (60). 24 Şubat 2015 tarihinde yapılan kanun değişikliğiyle 'bonzai'gibi sentetik uyuşturucu maddeleri Türk Ceza Kanunu kapsamına alınmıştır. 5237 Sayılı Türk Ceza Kanunu'nun 188. maddesinin dördüncü fıkrasına 'morfin'ibaresinden sonra gelmek üzere 'sentetik kannabinoid ve türevleri'ibaresi eklenmiştir (61).

Önleme ve tedavi

Önleme çalışmaları TUBİM, Milli Eğitim Bakanlığı, Sağlık Bakanlığı, Adalet Bakanlığı, İçişleri Bakanlığı, Aile ve Sosyal Politikalar Bakanlığı gibi kurumlar ve çeşitli Sivil Toplum Kuruluşları tarafından yürütülmektedir. Bağımlılık yapıcı maddeler ve bağımlılıkla mücadele kapsamında hazırlanan

Ulusal Eylem Planı doğrultusunda 81 ilde uyuşturucu koordinasyon kurulları kurulmuştur. Koordinasyonun Halk Sağlığı Müdürlüklerince yapılmaktadır. Ulusal Uyuşturucu Eylem planında yer alan önleme ve halka yönelik eğitim ve bilgilendirme faaliyetleri illerdeki tüm kurum ve kuruluşların işbirliği ile yapılmaktadır (62).

SK kullanımı ile ilişkili olarak acil servislere, psikiyatri polikliniklerine ve aile hekimlerine çok sayıda hasta başvurmaktadır. Kısa süre içerisinde, önleme programlarının yanı sıra tedavi için başvuran SK kullanıcılarına yaklaşım konusunda ilgili tıbbi dalların birlikte hareket edebileceği multidisipliner bir tedavi planı oluşturma zorunluluğu acilen gerekmektedir (63). Ana tedaviyi destek tedavisi oluşturmaktadır. Olgular sessiz ve sakin uygun sıcaklıktaki bir odada izlenmeli, klinik bulgulara göre tedavi planlanmalıdır. Olguların SK dışında ek yasa dışı maddeler açısından sorgulanması ve gerekli ise ek tedavi girişimlerinin yapılması önemlidir. Acil tedavi ve izlem sonrası, olgular uygun psikiyatri ve madde bıraktırma merkezlerine yönlendirilmelidir (64).

Uyuşturucu kullanımının her geçen gün artışı ve bu artışın özellikle küçük yaşlara doğru yaygınlaşması acil ve radikal önlemlerin hızla alınmasını gerektirmektedir. Özellikle de toplum eğitimi ile önleme çalışmalarının bilinçli bir şekilde yapılabilmesinin yanı sıra madde kullanan kişilerin spesifik tedavilerine yönelik merkezlerin oluşturulması ve eğitimli personele gereksinim çok ön planda gelen ihtiyaçlardır.

Kanunların yeni düzenlemelerle caydırıcılığının artmış olması pozitif bir adım olarak dikkati çekmektedir. Ancak saha çalışmaları ile önleme çalışmaları ve tedavi edici çalışmaların bir an önce uygulamaya konulması gerekmektedir.

Kaynaklar

- Gunderson EW, Haughey HM, Ait-Daoud N, Joshi AS, Hart CL. "Spice" and "K2" herbal highs: a case series and systematic review of the clinical effects and biopsychosocial implications of synthetic cannabinoid use in humans. *Am J Addict*. 2012;21:320-6.
- Auwärter 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; 44:832-37.
- United Nations Office on Drugs and Crime. World Drug Report 2014 (United Nations publication, Sales No. E.14.XI.7) Erişim tarihi:21.03.2015.
- Moosmann B, Kneisel S, Girreser U, Brecht V, Westphal F, Auwärter V. Withdrawal phenomena and dependence syndrome after the consumption of "spice gold". *Dtsch Arztebl Int* 2009;106:464-67.
- Evren C, Bozkurt M. Senteteik Kannabinoidler: Son yılların krizi. Düşünen Adam The Journal of Psychiatry and Neurological Sciences 2013;26:1-11.
- Fattore L, Fratta W. Beyond THC: The new generation of cannabinoid designer drugs. *Front Behav Neurosci* 2011; 5:60-6.
- AAPCC Issues Statement on the Synthetic Drug Abuse Prevention Act. American Association of Poison Control Centre, 2012. <http://www.aapcc.org/press/2/>. Erişim tarihi:10.02.2015.
- United States, Department of Health and Human Services, Substance Abuse and Mental Health Services Administration, "The DAWN report: drug-related emergency department visits involving synthetic cannabinoids" (Rockville, Maryland, 4 December 2012). <http://www.samhsa.gov/data/sites/default/files/DAWN105/DAWN105/SR105-synthetic-marijuana.pdf>. Erişim tarihi:21.03.2015.
- UNODC, World Drug Report 2013 (United Nations publication, Sales No. E.13.XI.69) Erişim tarihi:21.03.2015.
- Yeni Nesil Psiko-aktif Maddeler Sempozyumu. 26 Kasım 2013. İstanbul. www.atk.gov.tr/Pdf/psikoaktifmaddeler.pdf (Erişim tarihi:20.04.2015).
- Tomiya K, Funada M. Cytotoxicity of synthetic cannabinoids found in "Spice" products: the role of cannabinoid receptors and the caspase cascade in the NG 108-15 cell line. *Toxicology Lett*. 2011;10:207:12-7.
- Grotenhermen F. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cannabinoids. *Clin Pharmacokinet* 2003;42:327-60.
- Geller T. Cannabinoids: a secret history. *Chem. Herit. Newsmagazine*. 2007;25(2).
- 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.
- Huffman JW, Mabon R, Wu MJ, Lu J, Hart R, Hurst DP, Reggio PH, Wiley JL, Martin BR. 3-Indolyl-1-naphthylmethanes: new cannabimimetic indoles provide evidence for aromatic stacking interactions with the CB(1) cannabinoid receptor. *Bioorg Med Chem*. 2003;20;11:539-49.
- Huffman JW, Padgett LW. Recent developments in the medicinal chemistry of cannabimimetic indoles, pyrroles and indenes. *Curr Med Chem*. 2005;12:1395-411.
- EMCDDA. Understanding the 'Spice' phenomenon. www.emcdda.europa.eu/attachements.cfm/att_80086_EN_Spice%20Thematic%20paper%20E2%80%94%20final%20version.pdf. Erişim tarihi:15.03.2015.
- Every-Palmer S. Warning: legal synthetic cannabinoid receptor agonists suchlike as JWH-018 febrile precipitate psychosis in vulnerable individuals. *Addiction* 2010;105:1859-60.
- Nakajima J, Takahashi M, Seto T et al. Identification and quantitation of two benzoylindoles AM-694 and (4-methoxyphenyl) (1-pentyl-1H-indole-3-yl) methanone, and three cannabimimetic naphthylindoles JWH-210, JWH-122, JWH-019 and as adulterants in illicit products obtained via the Internet. *Forensic Toxicology* 2011;29:95-110.
- Vardakou I, Pistos C, Spiliopoulou Ch. Spice drugs as a new trend: mode of action, identification and legislation. *Toxicol Lett*. 2010;1;197:157-62.
- 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;20:667-72
- EMCDDA, 2009a. Early-warning system. Understanding the 'Spice' phenomenon. Erişim tarihi:15.03.2015.
- EMCDDA Poisin Control Centre, Mainz, 2009b. Understanding the 'Spice' phenomenon. Via mass media and personal communication. Erişim tarihi:15.03.2015.
- Huffman JW, Dai D, Martin BR, Compton DR. Design, synthesis and pharmacology of cannabimimetic indoles. *Bioorg Med Chem Lett* 1994;4:563-66.
- United States, National Institute on Drug Abuse, "DrugFacts: Spice (synthetic marijuana)", December 2012.
- UNDOC, Synthetic cannabinoids in herbal products. United Nations Office on Drugs and Crime, 2011. http://www.unodc.org/documents/scientific/Synthetic_Cannabinoids.pdf. Erişim tarihi:21.03.2015.
- Pertwee RG. Pharmacology of cannabinoid receptor ligands. *Curr Med Chem*. 1999;6:635-64.
- Every-Palmer S. Warning: legal synthetic cannabinoid receptor agonists suchlike as JWH-018 febrile precipitate psychosis in vulnerable individuals. *Addiction* 2010;105:1859-60.
- Teske J, Weller JP, Fieguth A et al. Sensitive and rapid quantification of the cannabinoid receptor agonist naphthalene-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;878:2659-63.
- Brents LK, Gallus-Zawada A, Radomska-Pandya A, Vasiljevsk T, Prinszano TE, Fantegrossi WE, Moran JH, Prather PL. Monohydroxylated metabolites of the K2 synthetic cannabinoid JWH-073 retain intermediate to high cannabinoid 1 receptor (CB1R) affinity and exhibit neutral antagonist to partial agonist activity. *Biochem Pharmacol*. 2012;1;83:952-61.
- Seely KA, Lapoint J, Moran JH, Fattore L. Spice drugs are more than harmless herbal blends: a review of the pharmacology and toxicology of synthetic cannabinoids. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2012;3;39:234-43.
- Wood DM, Dargan PI. Novel psychoactive substances: how to understand the acute toxicity associated with the use of these substances. *Ther Drug Monit*. 2012;34:363-7.
- Evren C, Bozkurt M. Senteteik Kannabinoidler: Son yılların krizi. Düşünen Adam The Journal of Psychiatry and Neurological Sciences 2013;26:1-11.
- Castellanos D, Singh S, Thornton G, Avila M, Moreno A. Synthetic cannabinoid use: a case series of adolescents. *J Adolesc Health*. 2011;49:347-9.
- Müller H, Sperling W, Köhrmann M, Huttner HB, Kornhuber J, Maler JM. The synthetic cannabinoid Spice as a trigger for an acute exacerbation of cannabis induced recurrent psychotic episodes. *Schizophr Res*. 2010;118:309-10.
- Hoyte CO, Jacob J, Monte AA, Al-Jumaan M, Bronstein AC, Heard KJ. A characterization of synthetic cannabinoid exposures reported to the National Poison Data System in 2010. *Ann Emerg Med*. 2012;60:435-8.
- Schneir AB, Cullen J, Ly BT. "Spice" girls: synthetic cannabinoid intoxication. *J Emerg Med*. 2011;40:296-9.
- Teske J, Weller JP, Fieguth A, Rothämel T, Schulz Y, Tröger HD. 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;1;878:2659-6.

39. Jerry J, Collins G, Stroom D. Synthetic legal intoxicating drugs: the emerging 'incense' and 'bath salt' phenomenon. *Cleve Clin J Med*. 2012;79:258-64.
40. Harris CR, Brown A. Synthetic cannabinoid intoxication: a case series and review. *J Emerg Med*. 2013;44:360-6.
41. Fattore L, Fratta W. Beyond THC: The New Generation of Cannabinoid Designer Drugs. *Front Behav Neurosci*. 2011;21:5:60.
42. Every-Palmer S. Synthetic cannabinoid JWH-018 and psychosis: an explorative study. *Drug Alcohol Depend*. 2011;117:152-7.
43. Hurst D, Loeffler G, McLay R. Psychosis associated with synthetic cannabinoid agonists: a case series. *Am J Psychiatry*. 2011;168:1119.
44. Moosmann B, Kneisel S, Girreser U, Brecht V, Westphal F, Auwärter V. Withdrawal phenomena and dependence syndrome after the consumption of "spice gold". *Dtsch Arztebl Int* 2009;106:464-67.
45. Oluwabusi OO, Lobach L, Akhtar U, Youngman B, Ambrosini PJ. Synthetic cannabinoid-induced psychosis: two adolescent cases. *J Child Adol Psychop* 2012;22:393.
46. Wiley JL, Marusich JA, Martin BR, Huffman JW. 1-Pentyl-3-phenylacetylindoles and JWH-018 share in vivo cannabinoid profiles in mice. *Drug Alcohol Depen* 2012;123:48.
47. Wiley J, Compton D, Dai D, Lainton J, Phillips M, Huffman J, Martin B: Structure-activity relationships of indole- and pyrrole-derived cannabinoids; *J Pharmacol Exp Ther* 1998;285:995.
48. Vardakou I, Pistos C, Spiliopoulou C: Spice drugs as a new trend: mode of action, identification and legislation; *Toxicol Lett* 2010;197:157.
49. Gurney SMR, Scott KS, Kacinko SL, et al. Pharmacology, toxicology, and adverse effects of synthetic cannabinoid drugs; *Forensic Sci Rev* 2014;26:53.
50. Sarıkaya M, Taşer N. Bonzai Kullanımına Bağlı Toksik Hepatit. *EP-17. 5. Hepatoloji Okulu* 30 Mayıs-1 Haziran 2014, Kocaeli.
51. 2013 Türkiye Uyuşturucu Raporu. http://www.kom.gov.tr/Tr/Dosyalar/2013_TURKIYE_UYUSTURUCU_RAPORU.pdf. Erişim tarihi:15.03.2015.
52. Aksel G, Bozan Ö, Kayacı M, Güneysel Ö, Sezgin SB, *Turkish Journal of Emergency Medicine*. 2015 <http://www.trjemergmed.com/jvi.aspx?pdire=tatd&plng=eng&un=TATD-80388&look4=>. Erişim tarihi:20.04.2015.
53. Merola G1, Aturki Z, D'Orazio G, Gottardo R, Macchia 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.
54. 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 Feb;46:163-71.
55. Coulter C, Garnier M, Moore C. Synthetic cannabinoids in oral fluid. *J Anal Toxicol* 2011;35:424-30.
56. Aruç S, Doğan KH, Demirci Ş. Uyuşturucu maddelerde yeni trend: sentetik kannabinoidler. *Adli Tıp Bülteni*, 2014;19:198-20.
57. Pscyhonaut Web Mapping Research Group. Spice Report. www.psychonautproject.eu/documents/reports/Spice.pdf. Erişim tarihi:15.03.2015.
58. 2011 National report (2010 data) to the EMCDDA. 'TURKEY' New Development, Trends and in-depth information on selected issues. Reitox National Focal Point, 2012. http://www.emcdda.europa.eu/attachments.cfm/att_191577_EN_Turkey_2011.pdf. Erişim tarihi:15.03.2015.
59. 2313 sayılı uyuşturucu maddelerin murakabesi hakkındaki kanun 13 şubat 2011/Resmî gazete:sayı:27845. <http://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2011/02/20110213-4.htm>. Erişim tarihi:15.03.2015.
60. Sentetik Cannabinoid (Bonzai)". www.uyusturucumaddeler.com. Erişim tarihi:15.03.2015.
61. http://www.tbmm.gov.tr/develop/owa/Tutanak_B_SD.birlesim_baslangic?P4=22361&P5=H&page1=86&page2=86. Erişim tarihi:15.03.2015.
62. EMCDDA 2013 Ulusal raporu (2012 Verileri) [http://www.kom.pol.tr/tubim/SiteAssets/Sayfalar/T%C3%BCrkiye-Uyu%C5%9Fturucu-Raporu/2013\(T%C3%9CRK%C3%87E\).pdf](http://www.kom.pol.tr/tubim/SiteAssets/Sayfalar/T%C3%BCrkiye-Uyu%C5%9Fturucu-Raporu/2013(T%C3%9CRK%C3%87E).pdf). Erişim tarihi:15.03.2015.
63. Türk Psikiyatri Derneği Basın Açıklaması: Sentetik Esrar Türüleri (Bonzai) <http://www.psikiyatri.org.tr/news.aspx?notice=1289>. Erişim tarihi:15.03.2015.
64. Castellanos D, Thornton G. Synthetic cannabinoid use: recognition and management. *J Psychiatr Pract* 2012;18:86-93.