



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI**

SENTETİK ESRAR (BONZAİ) KULLANIMI İLE ACİL SERVİSE BAŞVURAN HASTALARIN ANALİZİ

Uzmanlık Tezi

Dr. İlker GÖK

Antalya 2018



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI

SENTETİK ESRAR (BONZAİ) KULLANIMI İLE ACİL SERVİSE BAŞVURAN HASTALARIN ANALİZİ

Uzmanlık Tezi

Dr. İlker GÖK

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Özlem YİĞİT

“Kaynakça Gösterilerek Tezimden Yararlanılabilir.”

Antalya 2018

TEŞEKKÜR

Tezimle ilgili her konuda bilgi ve deneyimini benimle paylaşan, profesyonelliğini ve hekimlik anlayışını her zaman örnek aldığım Sayın Doç. Dr. Özlem YİĞİT'e,

Uzmanlık eğitimim süresinde tüm bilgilerini asistanlarıyla paylaşan, her konuda bizlere destek olan Acil Tıp Anabilim Dalı'nın değerli öğretim üyeleri Sayın Prof. Dr. Oktay ERAY, Sayın Prof. Dr. Yıldray ÇETE, Sayın Prof. Dr. Cem OKTAY, Sayın Prof. Dr. Erkan GÖKSU, Sayın Prof. Dr. Fırat BEKTAŞ, Sayın Prof. Dr. Seçkin SÖYÜNCÜ, Sayın Prof. Dr. Mutlu KARTAL, Sayın Doç. Dr. Aslıhan Ünal'a,

Hayat arkadaşım, zor zamanlarımda bana destek olan ve geçen günlerimi daha anlamlı kılan sevgili eşime,

Benim için her türlü fedakarlığı gösterip eğitimim için gerekli her şeyi yapan, tıp fakültesine başlamama vesile olan ve her kararıma saygı duyup beni destekleyen aileme,

Beraber çalışmaktan onur duyduğum asistan arkadaşlarıma, Acil Servis hemşirelerine ve personeline teşekkürler.

Dr. İlker GÖK

İÇİNDEKİLER

SİMGELER VE KISALTMALAR	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
ÇİZELGELER DİZİNİ	vii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Sentetik Kannabinoidler	2
2.2. Tarihçe	3
2.3. Sınıflandırma	4
2.4. Farmakolojik Özellikler	6
2.5. Sentetik Kannabinoidlerin Kullanım Yolları Ve Metabolizması	7
2.6. Klinik Bulgular	9
2.7. Yan Etkiler	9
2.7.1. Kardiyovasküler Etki	10
2.7.2. Pulmoner Etki	10
2.7.3. Gastrointestinal Etki	10
2.7.4. Nefrotoksik Etkiler	10
2.7.5. Dermatolojik Etkiler	11
2.7.6. Nörolojik Etkiler	11
2.7.7. Psikiyatrik Yan Etkiler	11
2.8. Bağımlılık Potansiyeli	12
2.9. Ölüm	12
2.10. Türkiye ve Dünyada SK'lerin Kullanımı	13
2.11. Önleme Ve Tedavi	17
3. GEREÇ VE YÖNTEM	19
4. BULGULAR	20

5. TARTIŞMA	23
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	26
7. ÖZET	27
8. ABSTRACT	28
9. KAYNAKLAR.....	29



SİMGELER VE KISALTMALAR

SK :	Sentetik Kannabinoid
THC:	Tetra Hidro Kannabinol
EMCDDA:	Avrupa Uyuşturucu ve Uyuşturucu Bağımlılığı İzleme Merkezi
EWS:	Erken Uyarı Sistemi
CB:	Kannabinoid reseptör
MDMA:	Methylene Dioxy Meth Amphetamine
TdP:	Torsades de Pointes



ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.10.1 Yıllara Göre Sentetik Kannabinoidler Olay Sayıları	16
4.1.1 Hasta Akış Şeması	21



ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge	Sayfa
2.3.1 Sentetik Kannabiodlerin Sınıflandırılması	5
2.3.2 Sentetik Kannabiodlerin Jenerik Sınıflandırılması	6
4.1.1 Yaş, Yaş ve Cinsiyet Dağılımı	21
4.1.2 Bilinç Durumu	22
4.1.3 Hastaneye Yatış ve Taburculuk Oranları	22
4.5. İlk otuz günde yatış kararında belirleyici faktörlerin analizi	22



1. GİRİŞ

Madde bağımlılığı; bireyin fiziksel, ruhsal sağlığını, aile, toplumsal ve iş uyumunu bozan, genetik ve nörobiyolojik temeli olan ciddi bir hastalıktır (1). Sıklığının tespiti, yeni psikososyal ve farmakolojik tedavi yollarının geliştirilmesi için tüm dünyada yoğun şekilde araştırmalar devam etmektedir. Ülkemizde kullanım sıklığının tespiti için, son yıllarda giderek artan sayıda tarama çalışmaları yapılmaktadır. Yapılan çalışmalarda öğrenciler, sağlık çalışanları ve işçiler gibi farklı gruplarda madde kullanım sıklığı taranmış, %5'e varan madde bağımlılığı, %10 ila 30 arası riskli alkol ve madde kullanımı olduğuna dair sonuçlar bildirilmiştir (2) (3). Madde bağımlısı kişilerle ilgili en çok sorun yaşanan yerlerin başında acil servisler gelmektedir. Madde bağımlısı kişinin gösterdiği şiddet davranışı, farklı maddelere bağlı olarak ortaya çıkan ve birbirinden farklı klinik yaklaşım gerektiren entoksikasyon ve yoksunluk tabloları, hekimler için iyi bilinmesi ve yönetilmesi gereken durumlardır.

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 ölümle 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 sentetik kannabinoidlerin bulunması nedeni ile klinik etkilerin tahmini de zorlaşmaktadır.

Çalışmada giderek artan oranlarda kullanılan SK kullanıcılarının demografik, epidemiyolojik verileri ve klinik etkilenmelerinin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Sentetik Kannabinoidler

Esrar içerisinde bulunan tetrahidrokannabinol'e (THC) benzer psikoaktif (uyuşturucu, uyarıcı, halüsinojen, vb.) özelliklere sahip olan ve laboratuvar ortamında çeşitli kimyasallar kullanılarak elde edilen bileşiklere “Sentetik Kannabinoidler” denilmektedir.

Sentetik kannabinoidler saf halde, katı veya yağ olarak elde edilmiş maddelerdir. Bir çözücü (genellikle aseton) yardımı ile çözüldükten sonra, çeşitli bitki parçalarına emdirmek, püskürtmek veya damlatmak suretiyle hazırlanarak bitki görünümü altında yasadışı kullanıma sunulmaktadır. Hazırlanan paketlerin üzerlerine; insan tüketimi için değildir, tütsü, sadece aromaterapi (koku tedavisi) kullanımı için vb. ifadeler yazılmaktadır. Bu paketler bazen sadece 1 çeşit sentetik kannabinoid türü içermekte iken, bazen içerisinde birden fazla sentetik kannabinoidler türü barındırmaktadır. (4)

Avrupa Uyuşturucu ve Uyuşturucu Bağımlılığı İzleme Merkezi (EMCDDA) tarafından yeni psikoaktif maddeler; aminoindanlar, arilalkilaminler, benzodiazepinler, katinonlar, triptaminler, fenetilaminler, piperazinler, bitkiler vb. şeklinde gruplandırılmıştır. Bu gruplardan birisi olan “Sentetik Kannabinoidler” ülkemizde ilk defa “Bonzai” sokak ismi ile 2010 yılında görülmüştür. (5)

Japonca “bonsai” kelimesi, tepsi (tabak) anlamına gelen “bon” ve bitki anlamına gelen “sai” sözcüklerinden türetilmiş, saksıdaki ağaç veya bitki anlamına gelmektedir. (6)

Fakat ülkemizde sokak ismi “Bonzai” (JWH-018) olarak satılan sentetik kannabinoidlerin bu bitki ile hiçbir ilişkisi bulunmamaktadır. Buradaki amaç sıvı veya toz olan bu sentetik uyuşturucu maddeyi çeşitli bitki parçalarına emdirmek, püskürtmek, damlatmak vb. yollarla birleştirmek suretiyle bitkiymiş gibi bir izlenim uyandırmaktır. (5)

Sentetik kannabinoidler Avrupa Birliği (AB) Erken Uyarı sistemi (EWS) tarafından Avrupa düzeyinde izlenen bileşenlerin en büyük grubunu

oluşturmaktadır. Bu ürünler her zaman tütün veya esrar içermemekte, ancak dumanı çekildiğinde esrar benzeri etkiler göstermektedirler. Maddelerin sayısı, kimyasal çeşitlilikleri ve ortaya çıkma oranı bu grup bileşenleri tespit etme ve izleme açısından oldukça zorlayıcıdır. (7)

2.2.Tarihçe

Kannabis hakkındaki ilk kayıtlara (*Cannabis sativa*) 10000 yıl öncesinde Taş devri döneminde Taiwan’da rastlanmıştır. (8) İlk tıbbi kullanımı 5000 yıl öncesinde Hint ve Çin antik yazıtlarında ve görülmektedir. MÖ 2737’de Çin İmparatoru Shen Nung esrar hakkında yazdığı monografisinde, esrarın migren, astım ve bazı jinekolojik hastalıklarda iyileştirici etkisi olduğunu belirtmiştir. (8) (9) Esrarın tıbbi amaçlarla kullanımı sonraki yüzyıllarda yakın ve uzak doğu ülkelerinde devam etmiştir. 1842 yılında, Hindistan’da ordu cerrahı olan Dr W.B. O Shaugnessy, esrarın analjezik, antispazmotik ve antikonvulzan olarak tıbbi kullanımını kapsamlı tezinde, İngiliz Tıp Birliğini’ne sunmuştur. (10)

20. yüzyılın başlarına kadar İngiltere ve Amerika’da esrar, tıbbi tedavinin bir parçası olarak kullanılmaya devam etmiştir. (9) (10)

1940’ların başında kannabinoid reseptörleri ve kannabisin etkilerinin araştırıldığı bilimsel çalışmalar sırasında; kannabis benzeri moleküllerden ilk ve potent analogu THC sentezlenmiştir. (11) *C. sativa*’nın ana bileşiği olan THC’nin izolasyonundan sonra 1960’lardan itibaren HU-210 (THC’den 100 kat fazla potent), Nabilone, Dronabinol gibi yeni kanabinoid reseptör agonistleri sentezlenmişlerdir. (12) (13)

JWH türü sentetik kannabinoidler, 1990’larda Amerika Birleşik Devletleri Clemson Üniversitesi’nde görevli kimyacı John W. Huffman tarafından geliştirilmiş ve isminin baş harfleriyle anılan bir sentetik kannabinoid ailesidir. JWH grubu sentetik kannabinoidlerin yaklaşık 450 çeşidi olduğu bilinmektedir, ancak piyasada yaygın kullanılanlar JWH-18 ve JWH-73 metabolitleridir. Bu hikâyeye benzer şekilde AM grubu sentetik kannabinoidler Alexandras Makriyannis tarafından, HU grubu ise Hebrew Üniversitesi tarafından sentezlenmiştir. (14)

2010 yılında “Sentetik Kannabinoid” grubundan “JWH-018” isimli madde “Bonzai” sokak ismi ile ülkemizde ilk defa tespit edilmiştir.

Türkiye’de sentetik kannabinoidleri içeren 19 yeni uyuşturucu madde, Resmi Gazete’de yayımlanan 07.01.2011 tarihli ve 2011/1310 sayılı kararı ile 2313 sayılı Uyuşturucu Maddelerin Murakabesi Hakkında Kanun hükümlerine tabi tutulmuştur. 2012, 2013, 2014 ve 2015 yıllarında da yeni uyuşturucu maddeler 2313 sayılı Uyuşturucu Maddelerin Murakabesi Hakkında Kanun hükümlerine tabi tutulmuştur. (5)

Avrupa’da ki üreticiler, 2008’den bu yana büyük miktarlarda kannabinoid tozu ithal ederek, yüzlerce ‘yasal keyif verici madde’ ürünü yaratmak için bunları kurutulmuş bitki malzemesi ile karıştırarak bu ürünleri piyasaya sürmüşlerdir. Bunlar daha sonra esrarın yerine yasal madde olarak pazarlanmış ve kullanıma hazır ‘bitkisel tüttürme karışımları’ olarak satılmışlardır.

Sentetik kanabinoidler EMCDDA tarafından izlenen en büyük yeni madde grubu olmaya devam etmektedir ve kimyasal olarak giderek daha çeşitli hale gelmektedirler.

2008’den bu yana 169’u tespit edilmiş, bunların 11’i 2016’da rapor edilmiştir. Bu 2015’te rapor edilen 24 seviyesinden daha düşüktür. 2015’te, 22.000’in hemen üzerinde sentetik kanabinoid yakalaması rapor edilmiştir 2015’te en yaygın yakalanan beş sentetik kanabinoid ADB-FUBINACA, AB-CHMINACA, UR-144, 5F-AKB48 ve ADB-CHMINACA olmuştur. (15)

2.3.Sınıflandırma

Üç ana grupta sınıflandırılırlar: doğal kanabinoidler, endojen kanabinoidler ve sentetik kanabinoidler. Doğal kanabinoidlerin en iyi bilinen örneği esrarın ana bileşeni olan delta9-tetrahydrocannabinol (THC)dür. (16)

Endojen kanabinoidler 2-arachidonoylglycerol ve anandamidi içerir. 3. Grup; kimyasal olarak laboratuvar ortamında veya el altından üretilen, THC benzeri etki yapan sentetik kanabinoidlerdir. (16) (17)

Sentetik kannabioidler; yapıları, lipofilite ve kannabinoid reseptörlere bağlanma aktivitelerine göre Howlett ve Thakur tarafından sınıflandırılmışlardır. Çizelge 2.3.1’de gösterilmiştir. (18) (19)

Çizelge 2.3.1: Sentetik Kannabioidlerin Sınıflandırılması

Klasik Kannabinoidler	Non-klasik Kannabinoidler	Hibrit Kannabinoidler	Aminoalkilindoller
HU-210, AM-906, AM-411, O-1184	Siklofenoller veya arilsikloheksanoller (CP-47, 497-C8, CP-55, 940, Cp-55, 244)	AM-4030	Naftolindoller (JWH-018, JWH-015, JWH-122, JWH-081, JWH-200, WIN-55, 212) Fenilasetilindoller ve Benzolindoller (Pravadoline, AM-694, RSC-4)
Eikazanoidler		Diğerleri	
Anandamid, Metanandamid		Diarilpirazoller (Selektif CB1 antagonisti), Naftolipiroller (JWH-307), Naftilmetilindenler veya derivativesi Naftalen	

Avrupa Birliği (AB) Erken Uyarı sistemi (EWS) toplantıları neticesinde hızla yayılan yeni nesil uyuşturucu maddeler ile daha etkin mücadele edebilmek için yeni bir düzenlemeye ihtiyaç olduğuna karar verilmiştir. Jenerik Sınıflandırma adı verilen bu uygulamanın ülkemizde de uygulanması için 2014’de çalışmalara başlanmıştır.

Jenerik Sınıflandırma; maddelerin isimlerini tek tek saymak yerine, ana grup üzerinde değişiklik yapılabilecek noktaların tanımlanarak, bu noktalara bağlanacak grupların yazılması sonucu ortaya çıkan maddeler listesi olarak tanımlanabilir. Burada madde ana yapısı yazılıp, üzerinde olabilecek fonksiyonel grup değişiklikleri tanımlanmaktadır. (5) Jenerik Sınıflandırma Çizelge 2.3.2’de gösterilmiştir.

Çizelge 2.3.2: Sentetik Kannaboidlerin Jenerik Sınıflandırılması

Sentetik Kannabinoidlerin Jenerik Sınıflandırması
3-numaralı Konumunda Alkil Grubu Taşıyan İndol Türevi
3-numaralı Konumunda Keton Grubu Taşıyan İndol Türevi ((1h-indol-3- İl)Metanon)
3-numaralı Konumunda Karboksilli Asit Esteri Gurubu Taşıyan İndol Türevi (1h-indol-3-karboksilat)
3-numaralı Konumunda Amid Gurubu Taşıyan İndol Türevi (1h-indol-3-karboksamid)
Triptamin (2-(1h-indol-3-il)Etanamin) Türevleri
Katinon (2-amino-1-feniletanon) Türevleri
Amfetamin (Feniletilamin) Türevleri

2.4.Farmakolojik Özellikler

Doğal kannabiste santral sinir sistemine etki eden ana psikoaktif bileşen Δ9-THC'dür. Farmakolojik etkileri bilişsel bozukluk, öğrenme, hafıza bozuklukları, öfori ve halüsinasyonlar, uyku bozuklukları ve hiperfajidir. Bu farmakolojik etkileri insan ve farelerde kannabinoid reseptörler aracılığı ile yaptığı gösterilmiştir. CB1 ve CB2 olmak üzere iki kannabinoid reseptörü tanımlanmıştır. Δ9-THC beyinde etkilerini CB1 reseptör aracılığı ile göstermektedir. (20)

SSS'de CB1 reseptörleri bulunurken, periferik dokularda CB1 ve CB2 reseptörleri bulunmaktadır. (21) CB1 aktivasyonu cAMP'nin azalmasına yol açmakta ve bazı nörotransmitterlerin (asetilkolin, dopamin, norepinefrin, glutamin ve GABA) inhibisyonuna neden olarak ajitasyon gibi psikoaktif yan etkilerin oluşmasına neden olmaktadır. (22)

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. (23)

Sentetik kannabinoidlerin doğal kannabinoide kıyasla reseptörlerine bağlanma afiniteleri oldukça güçlüdür. (24)

In vitro çalışmalar THC'nin CB1 reseptörlerine parsiyel agonist etki gösterirken, JWH-18'in CB1 reseptörlerine tam ve potent etki ettiğini göstermektedir, böylece düşük dozlarda dahi maksimum etkiye yol açmaktadır.

JWH-18 THC'ye kıyasla CB1 reseptörüne 4 kat, CB2 reseptörüne 10 kat fazla etki etmektedir ki, bu da yan etki ve toksisite insidanslarının daha fazla olması durumunu açıklamaktadır. (25)

2.5. Sentetik Kannabiooidlerin Kullanım Yolları Ve Metabolizması

Sentetik kannabiooidlerin saf hali çoğunlukla beyazdan griye, kahverengi veya sarı renkler arasında değişen ince kristal tozlar şeklindedir. Bileşiklerin çoğu, son derece lipofiliktir ve metanol, etanol, asetonitril, etil asetat, aseton gibi düşük polariteye sahip çözücüler içinde iyi çözünürlük göstermektedir. Genel olarak, bitkisel ürünlerde kullanılan SK'in suda çözünürlüğü düşüktür. Bir ya da daha fazla sentetik kannabinoid içeren çözelti, ısıtma veya püskürtme ile bitki malzemesine eklenir. (26)

Tercih edilen bitkiler, genellikle melisa, nane, kekik gibi ballıbabagiller (lamiaceae) familyasındaki bitkiler ile damiana (turnera diffusa), adaçayı, yavşan bitkisidir. Bu bitkiler kolay temin edilebilmekte ve etken maddeyi üzerinde iyi bir şekilde muhafaza edebilmektedir. Kurumuş yaprakları sigara gibi yakılarak dumanı çekilmekte, kullanım sırasında kokuları rahatsız etmemektedir. (27)

SK genelde sigara şeklinde içilse de (pipo, sigara ya da nargile aracılığı ile), buharlaştırma, oral veya rektal kullanım da bildirilmiştir. Damar içine enjeksiyon veya burundan çekme gibi uygulamalar rapor edilmemiştir. (27) (28)

SK inhalasyonla alındıktan sonra, akciğerlerden anında emilir ve birkaç dakikada beyin gibi diğer organlara da yayılır ve etkisi genellikle dakikalar içinde başlar. 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. (29)

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. Genel olarak Δ^9 -THC'e göre yarı ömürleri daha fazladır ve toksik etkileri daha uzun sürer. (30) (31)

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 saptanabilmektedir. (32)

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 çoğunlukla hangi SK'lerin kullanıldığını gösterememektedir. (33)

Gürdal ve ark.'nın çalışmasında 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. (34)

Ürünlerin ve karışımların çeşitliliği kullanıcıların bu maddeleri kazayla aşırı alma riskini arttırmaktadır. (32)

2.6.Klinik Bulgular

Sentetik Kannabinoidler Δ^9 -THC benzeri psikoaktif etkilerini, full agonist olarak CB1 reseptörü üzerinden gösterirler. (35)

Subjektif semptomlar öfori, aşırı gülme, konuşkanlık, sedasyon, letarji, yoğun duyuusal deneyimler, algısal bozukluk ve çekingenlik olarak tanımlanmaktadır. Fiziksel belirtiler konjoktival hiperemi, iştah artışı, ağız kuruluğu, kan basıncı artışı, taşikardi veya akut bronkodilatör etki olarak tanımlanmaktadır. (36) Kalp atım hızının dakikalar içinde (15dk-1saat) %20-50 arttığı ve 3 saate kadar bu etkinin sürdüğü raporlanmıştır. (14)

SK'lerin uzun süreli kullanımının esrar kullanımına benzer şekilde bağımlılık sendromuna, yoksunluk belirtilerine ve psikiyatrik semptomlara yol açtığı bildirilmiştir. (13)

Akut zehirlenmelerde ise esrardan farklı olarak daha çok uyarıcı ve sempatomimetik madde kullanımında görülenlere benzer etkiler ortaya çıkmaktadır. (37)

Piyasada satılan karışımların içinde farklı kombinasyon ve oranlarda SK'ler bulunması nedeni ile klinik etkilerin tahmini de zorlaşmaktadır. (38)

2.7. Yan Etkiler

Literatürde SK'lere bağlı yan etki insidansı oldukça yüksektir. (39) Akut SK intoksikasyonunun fiziksel belirtileri pupil dilatasyonu, konjoktival hiperemi, bulantı, kusma, konuşmada yavaşlama, nefes darlığı, hipertansiyon, taşikardi (>180dk), göğüs ağrısı, kaslarda seğirme, solukluk veya terlemedir. (40)

2.7.1. Kardiyovasküler Etki

SK kullanımına bağlı taşikardi, kardiyotoksisite, miyokardiyal enfarkt, potasyum kanal blokajına bağlı QTc uzaması ve bunun sonucunda gelişen polimorfik VT, Torsades de pointes gibi ölümcül disritmiler kardiyovasküler yan etkiler olarak ortaya çıkabilir. SK'ler bu bulgulara yol açacak diğer ilaçlarla birlikte alındığında etkileri potansiyelize olmaktadır. (41) (42) (43) Kardiyovasküler etki olarak bradikardi daha az sıklıkta bildirilmiştir. (44) Ayrıca hipertansiyon ve/veya hipotansiyon bildirimleri de yapılmıştır. (45)

2.7.2. Pulmoner Etki

Akciğer hasarı ve SK kullanımı arasında olası ilişki ön kanıtları raporlanmıştır. (46) Çoklu SK içerikli ürünlerin ve AM2201 kronik inhalasyonunda diffüz akciğer infiltrasyonları görülmüştür. (47) (48) ADBPINACA içeriğinin kullanımına bağlı pnömoni tanımlanmıştır. (49)

2.7.3. Gastrointestinal Etki

Hopkins ve Gilchrist SK(JWH-018, JWH-073, JWH-122, AM-2201 ve AM694) kronik yoğun kullanımına bağlı Kannabinoid Hiperemezis sendrom vakasını tanımlamışlardır. (50) Bu etkiler sadece tek bir vaka analizine bağlı yorumlandığından diğer çalışmalarla desteklenmelidir

2.7.4. Nefrotoksik Etkiler

SK kullanımı farklı yollarla böbrek hasarına yol açar. XLR-11 ve diğer SK kullanımına bağlı akut böbrek yetersizliği raporlanmıştır. (51) (52) Kusma, yan ağrısı, karın ağrısı ve idrar kreatinin konsantrasyon artışı raporlanmıştır. (53) Rabdomiyoliz tanımlanmıştır. (54)

2.7.5. Dermatolojik Etkiler

Bir çalışmaya göre en sık dermatolojik yan etkiler periorbital koyulaşma, yanaklarda çökme, kırıxıklıklar, saç kaybı, saçlarda beyazlaşma ve aknelerdir. (55)

2.7.6. Nörolojik Etkiler

Kronik SK kullanımı nörolojik yan etkilerle yakın ilişkilidir. Öne çıkan nörolojik yan etkiler tremor, ataksi, nistagmus, fasikülasyonlar, hipertonsite, hiperfleksiyon ve hiperekstansiyonlardır. Sersemlik hissi, pupillerde dilatasyon, istemsiz göz hareketleri ve konuşmada yavaşlama sıklıkla bildirilmektedir. Ajitasyon, bilinç ve bellek bozuklukları, konfüzyon, hemorajik ya da iskemik inme gibi ciddi santral sinir sistemi etkileri mevcuttur. Nöbetler (JWH-018, JWH- 122, JWH-210 ve AM-2201) ve bilişsel bozukluklar tanımlanmıştır. (36) (56)

SK kullananların çoğunda hafif semptomlar görülse de bazen konvülsiyonlara ve miyokard infarktüsüne de rastlanmaktadır. (38) (57) (58) SK'lere bağlı çok sayıda konvülsiyon olgusu bildirilmiştir. Bunlar jeneralize tonik klonik (JTK) nöbetlerdir ve seke bırakmazlar. Acile başvuran ilk kez JTK nöbet geçiren genç erkek hastalarda SK kötüye kullanımının ayırıcı tanıda düşünülmesi gerektiği belirtilmiştir. (59)

2.7.7. Psikiyatrik Yan Etkiler

Psikiyatrik yan etkiler, deprese mod, mani, uykusuzluk, hiperaktivite, ajitasyon veya irritabilite, huzursuzluk, anksiyete, panik atak, kısa süreli hafıza veya bilişsel bozukluklar, paranoya, kendine zarar verme ve intihar düşünceleridir. (51) (60) (61) Daha önceden tanımlı pikoza olmayan iki vakada katatoni bildirilmiştir. (62)

SK'lerin psikoza neden olma ihtimalleri, cannabidiol içermemeleri sebebiyle doğal kannabinoide göre fazladır. (63) Delirium, paranoid delüzyon, müzikal işitsel halusinasyonlar, dezorganize düşünce ve davranışlar, içeriği

bozulmuş konuşma, depersonalizasyon ve disosiyatif ataklar bildirilmiştir. SK'ler stabil seyreden psikoza kötüleştirebilirler ya da yeni başlangıçlı psikoza (yatkinlığı ya da risk faktörü olmayan kişilerde) tetikleyebilirler. (64)

2.8.Bağımlılık Potansiyeli

SK'lerin bağımlılık potansiyelleri ihmal edilemez. (65) Tolerans ve çekilme bulguları kronik kullanım sonucu olarak literatürde bildirilmiştir. (36) Auckland Yeni Zellanda'da Mayıs 2013 ve Mayıs 2014 tarihleri arasında Detoksifikasyon Servis'inde yatan hastaların 3. büyük grubunu SK kullanıcıları oluşturmaktadır. (66)

Uzun süreli SK kullanımı sonrası tolerans ve yoksunluk bulguları bildirilmiştir. Toleransın hızlı geliştiği, yoksunluk belirtileri olarak da iç huzursuzluk, yoğun terleme, madde aşırması, tremor, baş ağrısı, kabuslar, uykusuzluk, irritabilite, konsantrasyon güçlüğü, bulantı görüldüğü bildirilmektedir. (38) (67)

SK kullanımının bırakılmasından sonra uyku bozuklukları anksiyete, tekrar kullanma isteği, bulantı, kas seğrimeleri, kramplar ve titreme gibi çekilme bulguları görülmüştür. (68) Zimmerman ve ark.'nın (69) çalışmasında tespit edilen SK çekilme bulguları, aşırı istek, huzursuzluk, kabuslar, taşikardi (max 125/dk) ve hipertansiyondur (180/90mmHg). Yedi gün içinde semptomatik tedavi ile bulgular gerilemektedir. Nacca ve ark.'nın (70) SK kullanımından 6 gün sonra yaygın anksiyete, canlı rüyalar, başağrısı, kramplar, terleme, titreme, iştahsızlık ve yoğun istek bildirmişlerdir.

2.9.Ölüm

Uyuşturucu kaynaklı ölümler, yasa dışı uyuşturucuların kullanımıyla doğrudan ilişkilendirilebilen ölümlerdir (toksik etki, aşırı doz, vb.) 2015'te Adalet Bakanlığı verilerine göre Türkiye'de uyuşturucu kaynaklı ölümlerin sayısının arttığını bildirildi. Ölenlerin çoğunluğu erkek (%94) ve yaş ortalaması

31 idi. Uyuşturucuya bağlı ölümlerde toksikolojik analizlere göre, ölümcül yüksek dozların %81'inde opioidler tespit edilmiştir.

Türkiye'de 137 ölümlü vakada sentetik kannabinoidler bildirilmiş olup bu vakaların 63'ü yalnızca bu uyuşturucuların kullanımıyla ilişkilendirilmiştir. Sentetik kannabinoidler çok sayıda olguda mevcuttu. Eroin ile ilgili artışa ek olarak, diğer opioidlere (metadon, tramadol, fentanil, buprenorfin, pethidin ve oksikodon) bağlı ölümlerdeki artış 2012'den itibaren kaydedildi. Son beş yıl içinde bildirilen uyuşturucuya bağlı ölümlerin sayısındaki artış, büyük oranda veri toplama ve bildirim uygulamalarında yapılan iyileştirmelerden kaynaklanmıştır. Yetişkinler (15-64 yaş arası) arasında uyuşturucu kaynaklı mortalite oranı 2015 yılında milyonda 10.1 ölüm olmuştur ve bu da son Avrupa ortalamasının milyonda 20.3 ölümden düşük olduğunu göstermektedir. (15)

2012'de ABD Acil Servis çalışanları SK kullanımına bağlı ölümlerle karşılaşmışlardır. 2013'de ABD'de F-PB-22 kullanımına bağlı 4 ölüm bildirilmiştir. 2014'ün son yarısında ADB-PINACA intoksikasyonuna bağlı ölüm bildirilmiştir. 2014 Eylül'de Avrupa'da görülmeye başlanan MDMB-CHMICA SK'nin alkolle alımı sonrası ölüm vakası bildirilmiştir. Shanks ve ark ADBFUBINACA, 5F-AMB ve XLR-11 kullanımına bağlı ölümler bildirmişlerdir. Özetle SK'ler ölüme ya da ölüme sebep olan durumlara yol açmaktadırlar. (71)

2.10. Türkiye ve Dünyada SK'lerin Kullanımı

Uyuşturucu kullanıcıları arasında, çoklu uyuşturucu tüketimi yaygındır ve bireysel kullanım modelleri; deneme niteliğinde kullanım, alışkanlığa bağlı ve bağımlı kullanım aralığındadır. Tüm uyuşturucuların kullanımı, erkekler arasında genellikle daha yüksektir ve bu fark genellikle daha yoğun ya da düzenli kullanım modellerini vurgulamaktadır. Esrar kullanımının yaygınlığı diğer maddelerden yaklaşık beş kat fazladır.

Yeni psikoaktif maddeler: çok sayıda ve çeşitli 2016 sonu itibariyle EMCDDA Avrupa uyuşturucu pazarında görülen 620 yeni psikoaktif maddeyi izlemekteydi. Bu maddeler uluslararası uyuşturucu denetimlerinin kapsamında

değil ve sentetik kannabinoid, uyarıcılar, opioidler ve benzodiyepinler gibi geniş bir aralıktaki uyuşturucuları oluşturmaktadır.

Avrupa Birliği Erken Uyarı Sistemi tarafından tespit edilen yeni maddelerin %70'i son 5 yılda üretilmiştir. 2016 yılında Avrupa'da 66 adet yeni madde ilk kez raporlanmıştır.

Her yıl tespit edilen yeni madde sayısı, EMCDDA'nın genel pazarı anlamak için kullandığı çok sayıdaki ölçütten sadece biridir. Örneğin şu an izlenmekte olan 620 yeni maddeden 423'ü (neredeyse %70'i), uyuşturucu pazarında 2015'te tespit edilmiştir; bu 2014'te 365 ve 2013'te 299'la kıyaslandığında bu pazarın ne kadar karmaşık olduğu açık hale gelir.

Sentetik kannabinoidlerin 15-34 yaş arasında son yıl kullanımı 2015'te Letonya'da %1,5 ve Slovakya'da %0,4, 2014'te Finlandiya'da %0,1 olarak tahmin edilmiştir. Öte yandan 2014'te, Fransa'da 18-34 yaş arasında tahminen %4'ün sentetik kanabinoidleri bir kez kullandığı rapor edilmiştir.

Yeni psikoaktif maddelerin yüksek riskli uyuşturucu kullanıcıları tarafından kullanımı EMCDDA tarafından 2016'da araştırılmıştır. Çalışma tüketim seviyelerinin Avrupa genelinde düşük olduğunu bulmasına rağmen, kullanım kalıpları çoklu problemlerle bağlantılandırılmıştır. Avrupa ülkelerinin çoğunluğu (22) yeni psikoaktif maddelerin yüksek riskli kullanıcı grupları arasında bir seviyede kullanımını raporlamıştır ancak opioid ve uyarıcı enjekte edenler arasında daha kapsamlı kullanım Macaristan ve Birleşik Krallık'ın kimi yerleri ile sınırlıdır.

Sentetik kannabinoidlerin, evsiz insanlar ve mahkumlar dahil marjinal popülasyonlar arasında tütürülmesi Avrupa ülkelerinin üçte ikisinde tespit edilebilen yükselen bir sorundur. (15)

Türkiye'de resmi olarak ilk sentetik kannabinoid ele geçirilmesi 2010 Mayıs ayında gerçekleşmiştir. (34)

Bu ürünler genellikle tütsü ürünleri olarak pazarlanmakta olup, "insan tüketimi için uygun değildir" şeklinde ibareler basılarak pazarlanmaktadır

Son dönemlerde özellikle internet üzerinden satışlarda meydana gelen artışa bağlı olarak bu maddelere ulaşmak çok daha kolay hale gelmiş olup, buna paralel olarak daha ciddi bir tehlike haline dönüşmüştür. (72)

Yeni internet teknolojilerinin ortaya çıkması ile birlikte, geçtiğimiz on yıl içinde fiziksel uyuşturucu pazarına paralel var olan bir internet pazar ortamı oluşmuştur. Bazı çevrimiçi satıcılar, genellikle kontrol edilmeyen ara kimyasalların, yeni psikoaktif maddelerin veya sahte olabilecek ilaçların perakende pazarlaması için yüzey ağı kullanmaktadır. Diğer satıcılar derin ağda, alıcı ve satıcının kimliğini gizleyen teknolojilerin desteğiyle çalışmaktadır. Bu pazarlar eBay ve Amazon gibi yasal pazarlama ortamları ile benzer özelliklere sahiptir ve müşteriler ürün ve satıcı araması ve karşılaştırması yapabilir. Sunucuların hem işlemlerini hem de fiziksel konumlarını gizli tutmak için çeşitli stratejiler uygulanmaktadır. Bunlar, Tor ve I2P gibi bilgisayarın internet protokol adresini gizleyen anonimleştirme servislerini; izlenebilirliği daha zor ödemeler yapmak için bitcoin ve litecoin gibi gizli para birimlerini ve pazar katılımcıları arasındaki şifreli iletişimi içermektedir. Pazarlardaki satıcıların işleyişini düzenlemekte itibar sistemleri de rol oynamaktadır. Dark net pazarında yapılan satışların çoğu uyuşturucu bağlantılı satışlardır. 2011 ile 2015 arasında 16 büyük darknet pazarını inceleyen yakın tarihli bir çalışmada, uyuşturucu satışlarının küresel darknet pazarlarının toplam ekonomik kazançlarının %90'ından fazlasını oluşturduğu tahmin edilmektedir. Çalışma dönemi boyunca, 80 milyon EUR olarak tahmin edilen tüm darknet uyuşturucu satışının yarıya yakınının (%46) Avrupa'daki satıcılardan kaynaklandığı rapor edilmektedir. Satış hacmi sırasıyla Avrupa'daki ana kaynak ülkeler Almanya, Hollanda ve Birleşik Krallık olup, uyarıcılar özellikle de MDMA ve kokain en çok satış geliri getirenlerdi. (15)

EWS aracılığıyla tespit edilen sentetik kannabinoidlerin sayısı yıldan yıla artmaya devam etmektedir. Bu sayı; 2008'de 1, 2009'da 9, 2010'da 11, 2011'de 23, 2012'de 30, 2013'te 29 ve 2014'te 30, 2015'de 25, 2016'da 11 olarak bildirilmiştir ve Aralık 2016 itibarıyla EMCDDA'ya rapor edilen psikoaktif madde sayısı toplamda 169 olmuştur. (7)

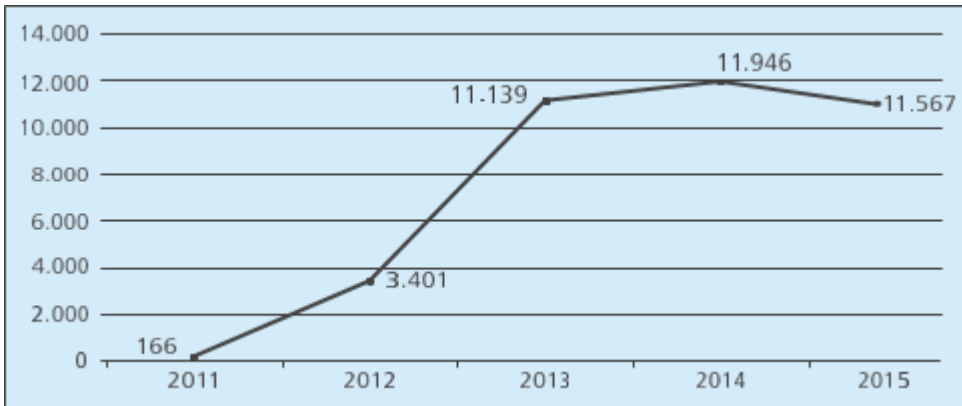
ABD'de Zehir Danışma Merkezine sentetik kannabinoid kullanımıyla ilgili 2009 yılındaki çağrı sayısı 14 iken, bu sayı 2010 yılında 2915'e, 2011 yılı sonunda da 5741'e çıkmıştır. Ülkemizde resmi olarak ilk kez 2010 yılı Mayıs ayında kayda geçmiştir. Türkiye'de bonzai imalatı tespit edilememiştir. (72)

Sentetik kannabinoidler, 2010'dan beri Türkiye uyuşturucu pazarına, Çin, Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri üzerinden girmektedir. 2013 ve 2015 tarihleri arasında ele geçirilen kannabinoid miktarı sabit seyretmektedir. (73)

ABD'de 400 okulda, 12. sınıflardan 47.000 öğrenci üzerinde yapılan "Yasa Dışı Uyuşturucular ve Tıbbi İlaçlar Kullanım Yaygınlığı" araştırmasında sentetik kannabinoid kullanım oranının %12 olduğu tespit edilmiştir. (74)

Ülkemizde 2014 yılı itibariyle 32 tedavi merkezi bulunmakta ve 2014 yılında tedaviye başvuran kişiler arasında tedaviye başvuru yoğunluğuna göre ikinci sırada yer alan sentetik kannabinoid kullanıcıları, tedaviye başvuran kişilerin %15,81'ini (1.681) oluşturmaktadır. Ayrıca 2014 yılında tedaviye başvuran sentetik kannabinoid kullanıcılarının (1.681) bir önceki yıla (391) göre 3,30 kat arttığı görülmüştür. Bu veri uyuşturucu madde kullanıcıları arasında sentetik kannabinoid kullanımının arttığını desteklemektedir

Uyuşturucu piyasasında en fazla bulunan sentetik kannabinoidler JWH-018, JWH-073, HU-210 ve CP 47,497'dir ve bunlar ülkemizde 13.02.2011 tarihinde Resmi Gazete'de yayımlanan karar ile yasa dışı maddeler listesine dahil edilmiştir. (5)



Şekil 2.10.1: Yıllara Göre Sentetik Kannabinoidler Olay Sayıları
(TUBİM, 2016) (5)

2.11.Önleme Ve Tedavi

Kannabinoid toksikasyonlarında henüz spesifik antidot ve klinik uygulamaya yönelik kılavuzlar bulunmamaktadır. (51) Acil servislerde hastalara semptomatik tedaviler verilirken bütüncül yaklaşımın yararı her zaman akılda tutulmalıdır.

Acil servislerde hastanın değerlendirme ve müdahalesinde ABC (hava yolu, Solunum ve dolaşım) yaklaşımı takip edilmelidir. Hasta yönetimi için genel kılavuz önerileri:

- Hava yolu güvenliği sağlanmalı ve desteklenmeli
- Oksijen desteği verilmeli (ihtiyacı varsa)
- Ritm ve vital bulgular sık aralıklarla takip edilmeli
- Venöz damar yolu sağlanmalı
- BUN ve kreatinin değerleri görülmeli
- Sıvı ve elektrolit desteği sağlanmalı (ihtiyacı varsa)
- Aldı çıkardığı takibi yapılmalı
- Hasta, ziyaretçi ve personel güvenliği sağlanmalı

Kannabinoid toksikasyonunun spesifik bir antidotu olmaması nedeniyle; öncelik, hasta güvenliği ve hemodinamik stabiliteyi sağlamaktır. Damar yolunun devamlılığı sağlanmalı ve ayırıcı tanılar dışlanmalıdır. Madde kullanıcılarının medikal, cerrahi ya da psikiyatrik komorbiditeleri olmakla birlikte, öykü ve bulgulara göre öncelikler belirlenmelidir. Örneğin; göğüs ağrısı ya da hemiparezi gibi durumlarda, Akut Koroner Sendrom ya da İnme protokolleri izlenmelidir. Hastanın acil servise ulaşmadan önce travma ya da düşme şüphesi durumlarında Beyin tomografisi, ilgili radyolojik görüntülemeler veya tam bir nörolojik muayene değerlendirilmeye dahil edilmelidir.

Hastanın nöbet geçirme riski varlığında, nöbete yönelik önlemler alınmalıdır. Kusma, halsizlik, taşikardi, hipertansiyon ve ajitasyon gibi toksikasyon benzeri bulgular tedavi verilmeden, kendiliğinden sonlanabilirler. (75) (76) Klinisyenler standart toksikoloji panelleri mümkünse sentetik kannabinoid laboratuvar testlerini göndermelidirler.

Acil servisler gibi çok kalabalık birimlerde; ziyaretçi, personel ve diğer hastaların güvenliği sağlanmalıdır. Ajitasyonu ve saldırganlığı olan hastalara kimyasal ya da fiziksel kısıtlama ya da izolasyon uygulanmalıdır. Saldırgan hastanın yönetimine ilişkin kurum protokolleri oluşturulmalı ve uygulanmalıdır.

Psikoz, saldırganlık ya da kendine zarar verme gibi davranış değişikliklerinde benzodiazepinler etkili ve güvenlidirler. Bunun yanında, atipik antipsikotiklerden olan ketiapin ve olanzapinin benzodiazepinden daha etkin olduğuna dair çalışmalar mevcuttur. (76)

Akut SK toksikasyonunda farmakolojik yönetimde haloperidol gibi 1. nesil antipsikotikler nöbet eşiğini düşürebilmektedir. 85 Ek olarak SK toksikasyonunda antipsikotiklerin kullanımında olası EKG değişiklikleri (QTc uzaması ve disritmiler) sebebiyle yakın monitorizasyon gerekmektedir. (36) Madde alımlarında mümkün olduğunca ilk/temel EKG'si görülmeli ve sürekli kardiyak monitorizasyon yapılmalıdır. QTc uzaması tanımlanırsa, QTc uzamasına sebep olacak ek ilaç uygulamasından kaçınılmalı ve yakın serum elektrolit takibi yapılmalıdır. Özellikle hipokalemi ve hipomagnezemi gibi elektrolit değişiklikleri kalp iyon pompasına etki ederek QTc uzaması ve TdP riskini artırmaktadır. (43)

Psikotik semptomlara yönelik benzodiazepinler tercih edilecek olurlarsa, solunum depresyonu ve hipotansiyon açısından, hastanın solunumu ve kan basıncı yakın takip edilmelidir. Sentetik kanabinoidlerin içerikleri tam olarak bilinemeyeceği gibi, çekilme semptomları da öngörülememektedir. (77) Psikoloji durum değişiklikleri yakın gözlenmeli ve grekliliği halinde uzman konsultasyonu istenmelidir. İnterdisipliner yaklaşımlarla kılavuzlar geliştirilerek hasta bakım kaliteleri iyileştirilmeli ve daha geniş çalışma ve vaka bildirimlerine ihtiyaç duyulmaktadır.

Toplum eğitimleri, doğal kannabinoid ve sentetik kannabinoidin kullanımı arasındaki farklılıklara odaklanmalıdır.

Önleme müdahaleleri tamamlayıcı olan geniş bir yaklaşım yelpazesini kapsar. Çevresel ve evrensel stratejiler tüm popülasyonları hedeflerken, seçici önleme, risk altındaki bireylere ve savunmasız gruplara odaklanan önleyici tedbirleri hedeflemektedir. Türkiye'de yapılan temel önleme faaliyetleri,

insanların uyuşturucu konusundaki farkındalığını artırmaya ve bilginin yaygınlaştırılmasına odaklanmaktadır. Gençler arasında bireysel ve toplumsal becerileri artırmayı ve savunmasız nüfus arasında uyuşturucuyu engelleyebilecek ortamları desteklemeyi amaçlayan bazı girişimler kısa süre önce başlatılmıştır.

İğne ve şırınga programları, eve nalokson ve uyuşturucu tüketim odaları gibi “Zarar azaltma” programları Türkiye’de uygulanılmamaktadır.

Son 5 yılda, tutsakların toplam sayısında önemli bir artış olmuş ve uyuşturucu suçlarından hüküm giyen mahkm sayısının orantısal olarak arttığı görülmüştür. Uyuşturucuya bağlı suçlular, tüm suçluların yaklaşık %20'sini temsil etmektedir. Mahkumlara yönelik yapılacak müdahale ve nleme programları etkili olacaktır. (15)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

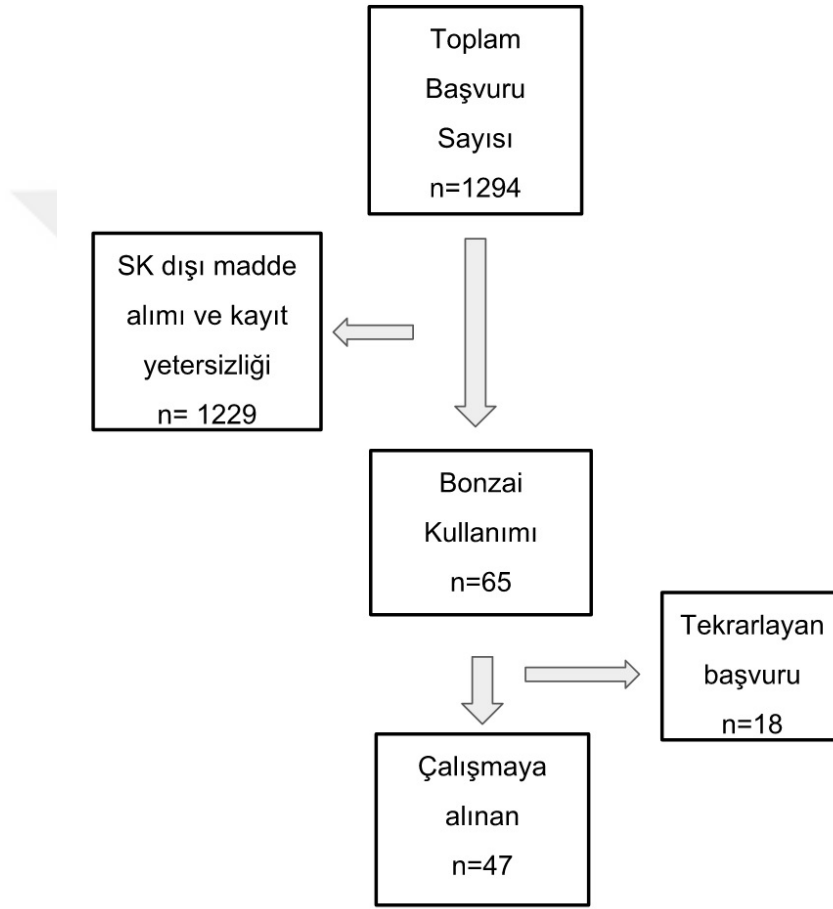
Araştırma, tanımlayıcı nitelikte olup, 01.07.2015-31.07.2017 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Acil Servisinde yapıldı. Hastane başhekimliğinden veri kullanım izni alınmasının, hasta bilgi yönetim sistemi MiaMed kayıtları incelenerek, acil servise madde alımı nedeniyle başvuran hastalar belirlendi. Bu hastaların dosya kayıtları incelenerek kendilerinden veya yakınlarından alınan öyküyle Bonzai adı ile bilinen SK’leri kullandığı belirtilen hastalar belirlendi. Ardından hastaların medikal kayıtlarından yaş, cinsiyet, bilinç değişikliği varlığı, vital bulguları ve acil serviste değerlendirilme sonrası taburculuk ya da yatış durumları bilgilerine ulaşıldı. Yatan hastalarda yoğun bakım ihtiyacı, entübasyon ve ölüm gibi majör problemlerin gelişip gelişmediği de kaydedildi. Elde edilen verilerin istatistiksel analizleri SPSS 20 programı ile yapıldı. (SPSS: An IBM Company, version 20.0, IBM Corporation, and Armonk, New York, USA).

4. BULGULAR

Dosya kayıtlarının incelenmesi sonucunda bonzai kullandığı öyküden belirlenmiş toplam 47 hasta çalışmaya alındı. Hasta akış şeması Şekil 4.1.1’de gösterilmiştir. Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması $23,3 \pm 6,8$ (minimum 16, maksimum 53) olarak tespit edildi. Hastaların %95,7’si (45 hasta) erkekti. Hastaların yaş ve cinsiyet dağılımları Çizelge 4.1.1’de gösterilmiştir. İdrarda uyuşturucu madde paneli çalışılan 27 hastadan 13 tanesinde idrarda opioid, kokain, kannabinoid, ekstazi, benzodiazepin uyuşturucu maddelerinin pozitif olduğu bulundu. Beş farklı Sentetik Kannabinoid türünü saptayabilen (JWH-018, JWH-073, AM-2201, UR-144 ve XLR-11) idrar testlerinde herhangi bir pozitif sonucun saptanamadığı görüldü. Madde analizi pozitif olan hastalardan 6 hastada iki veya daha fazla çoklu madde alımı varken, 5 hastada yalnızca kannabinoid pozitifliği tespit edildi. Yine 6 kişide (%12,8) kan alkol düzeyinin yasal sınırın üzerinde olduğu tespit edildi.

Hastaların başvuru anındaki bilinç durumları değerlendirildiğinde, 17 hastanın (%36,2) bilinç durumunda değişiklik saptanmazken, 30 hastada (% 63,8) bilinç durum değişikliği olduğu tespit edildi. Hastaların bilinç durumları ve oranları Tablo 2’de gösterilmiştir. 2 hastanın (%4,3) başvuru şikayetinin nöbet olduğu görüldü. Hastaların vital bulguları değerlendirildiğinde, %61,7’sinde (29 hasta) taşikardi olduğu, diğerlerinin kalp hızının normal sınırlarda olduğu ve hiç bradikardi izlenmediği saptandı. Hastaların kan basıncı değerlerine bakıldığında, %40’ının (18 hasta) normotansif, %53,3’ünün (24 hasta) hipertansif ve %6,6’sının (3 hasta) ise hipotansif olduğu tespit edildi. Solunum sayısı hastaların %71,7’sinde normal sınırlarda iken, %21,7’sinde (10 hasta) takipne, %6,5’inde (3 hasta) bradipne tespit edildi. Acil serviste 2 hastanın (%4,3) solunum sıkıntısı ve hava yolunu koruma amacıyla entübe edildiği saptandı. Hastaların %83’ü (39 kişi) ayaktan taburcu edilirken, 1 hastanın (%2,1) normal kliniğe, 4 hastanın ise (%8,5) yoğun bakıma yatırıldığı, 3 hastanın %(6,4) ise tedavi önerilerini kabul etmeyerek acil servisi terk ettiği görüldü. Hastaların acil servis sonuçları Tablo 3’de gösterilmiştir. Yoğun bakımda yatışı sırasında 1 hastanın (%2,1) hayatını kaybettiği saptandı. Hayatını kaybeden hastanın, bilinci kapalı şekilde

acil servise getirildiği, taşikardik, hipertansif ve bradipneik olması nedeniyle entübe edildiği ve yoğun bakıma yatırıldığı görüldü. Hayatını kaybeden hastanın idrarda madde toksikolojisinde sadece opioid pozitifliği saptanabildiği tespit edildi. Hastaların %40,4'ünün acil servis taburculuğunun ardından hastanemiz Psikiyatri ve AMATEM polikliniklerine en az bir kez başvurduğu belirlendi.



Şekil 4.1.1: Hasta Akış Şeması (SK: Sentetik Kannabinoid)

Çizelge 4.1.1: Yaş, Yaş ve Cinsiyet Dağılımı

Yaş Ortalaması	23,3±6,8 (Min. 16, Max. 53)
<i>Yaş Grupları Dağılımı</i>	
16-24 yaş	% 70,2 (n=33)
25-35 yaş	% 25,5 (n=12)
>35 yaş	%4,3 (n=2)
<i>Cinsiyet Dağılımı</i>	
Erkek	%95,7 (n=45)
Kadın	%4,3 (n=2)

Çizelge 4.1.2: Bilinç Durumu

Bilinç Durumu	N=47	%
Açık	17	36,2
Konfuze	17	36,2
Ajite	6	12,8
Kapalı	7	14,9

Çizelge 4.1.3: Hastaneye Yatış ve Taburculuk Oranları

	N=47	%
Taburcu	39	83
Klinik Yatışı	1	2,1
Yoğun Bakım Yatışı	4	8,5
Terk	3	6,4

5. TARTIŞMA

SK içeren maddeler genel olarak, Avrupa’da “Spice”, ABD’de “K2”, Türkiye’de ise “Bonzai” ya da “Jamaika” olarak adlandırılmaktadır. Bonzai, psikotropik etkilerinden ötürü esrara benzeyen ve son yıllarda kullanımı gittikçe artan kimyasallardan birisidir. Sentetik kannabinoidlerin çeşitli oranlarda karıştırılmasıyla elde edilen bitkisel bir ürün olup, esrarda bulunan ve majör psikoaktif molekül olan Tetra Hydro Cannabinol (THC) ile benzer şekilde, beyinde etkili olan bir maddedir. Bu maddelerin rutin ilaç incelemelerinde tespit edilmeleri oldukça zordur. Tespit zorluğunun nedeni yeterli çalışma rutinlerinin olmamasındandır (4). Laboratuvar sentez ürünü olmaları nedeniyle kimyasal çeşitliliğin sürekli artması ve testlerde saptanabilen türlerinin bu değişim hızına yetişememesi de bir diğer nedendir. Bugüne kadar testlerde kullanılan vücut sıvılarının analizi büyük oranda ana maddenin tespitine dayandığından, ana madde bir kez metabolize olduktan sonraki metabolitlerin saptanması zordur. Bu metabolitlerle ilgili yeterli veri olmadan madde kullanımı kanıtlanamaz. (78) Bizim çalışmamızda da hastanemiz laboratuvarında çalışılan 5 farklı tür SK’yi saptayabilen idrar testi, çalışma hastalarının hiçbirinde pozitif bulunamamıştır.

Maddenin kötüye kullanımı adolesanlar ve genç erişkinler arasında majör bir sağlık sorunu olarak yerini korumaktadır (15). Amerikan gençliği arasında madde kötüye kullanımı prevalansını saptamak için Michigan Üniversitesi tarafından yürütülen “Monitoring the Future” çalışmasında 8., 10. ve 12. sınıflardaki öğrenciler incelenmiştir. 2012’de SK kullanımının yıllık prevalansının 12. sınıfta %11,3, 8. Sınıfta %4,4, 10. sınıfta %8,8 olduğu bildirilirken, azaltmak için gösterilen tüm çabalara rağmen bu hızların yüksek kaldığı belirtilmiştir. (79)

Avrupa Uyuşturucu ve Uyuşturucu Bağımlılığını İzleme Merkezi de (EMCDDA) ilk kez 2008 yılı raporunda yeni bir psikoaktif madde sınıfı tanımlamış ve JWH-018 ilk klasik olmayan kannabinoid olarak listede yer almıştır. O zamandan beri EMCDDA, SK’leri, her yıl ortaya çıkan yeni bileşik sayısı açısından bakıldığında, hızlı büyüme oranına sahip bir madde sınıfı olarak tanımlamaktadır. Tüm Avrupa ülkelerinde SK’ların gençler arasında yaygın kullanımı olduğu

görülmekte ve oranlar net olarak belirlenemese de %20'lere kadar çıkabilmektedir. (80) Kullanım şekli daha çok ortamda yakarak duman inhalasyonu ya da sigara şeklinde sarıp içme şeklinde olmaktadır.

SK'ların kullanımıyla ilgili ülkemizdeki veriler oldukça azdır. İstanbul ve çevresindeki sentetik kanabinoidlerin tip ve tespit sıklıklarının değerlendirildiği çalışmada, 1200 bitkisel bileşiğin 1179'unda (%98,3) sentetik kanabinoidler tespit edilmiştir. JWH-018 bunların 1172'sinde (%99,4) saptanmıştır. (34)

Çalışmada değerlendirilen 47 bonzai kullanıcısının büyük çoğunluğunu (%95,7) erkekler oluşturmaktadır. Yaşlarına bakıldığında büyük bölümünün (%70,2) 16-24 yaş aralığında yer aldığı görülmüştür. Küçük ve ark. (81) acil serviste yaptıkları çalışmada, toplam 112 hastanın başvurduğu ve hastaların 111'nin erkek, yalnızca 1'nin kadın olduğu ve hastaların yaş ortalamasının $23,32 \pm 6,14$ yıl olduğu görülmüştür. Yılmaz ve ark., (82) 136 hastanın %69,1'sini erkek, kullanıcıların büyük bölümünün %44,8 14-24 yaş aralığında olduğunu belirtmişlerdir. Hu ve ark. (83) kolej öğrencileri örnekleminde gerçekleştirdikleri çalışmada, öğrencilerin %8'inin sentetik kannabinoid kullandığını belirlemişlerdir. Çalışma kapsamında 852 öğrenci değerlendirilmiş olup, sentetik kannabinoid kullananların yaş ortalamasının 20,6 yıl olduğu, büyük çoğunluğunun (%53) erkek olduğu belirlenmiştir.

Vandrey ve ark. (84) ABD'de yüksekokul öğrencileri örnekleminde gerçekleştirdikleri çalışmada, sentetik kannabinoid kullananların yaş ortalamasının 26 yıl olduğunu ve çalışma kapsamında değerlendirilen öğrencilerden %11'inin sentetik kannabinoid kullandığını saptamışlardır. Hoyte ve ark. (57) yaptıkları çalışmada, sentetik kannabinoid kullananların yaş ortalamasının 23.32 yıl olduğunu bildirmişlerdir. Barratt ve ark. (85) Avustralya'da gerçekleştirdikleri çalışmada, sentetik kannabinoid kullananların yaş ortalamasının 27 yıl olduğunu ve büyük çoğunluğunun (%77) erkek olduğunu tespit etmişlerdir.

Küçük ve ark. (81) acil serviste yaptıkları çalışmada, 61 hastanın (%54,4) acil serviste değerlendirilerek taburcu edildiği, 27 hastanın (%24,1) yoğun bakım servisine yatarak tedavi edildiği, 9 (%8) hastanın ise dahiliye servisinde yatarak tedavi edildiği belirlenmiştir. Hastalardan 3'ü için acil serviste ileri hava yolu

tekniklerinin kullanıldığı tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda, yoğun bakıma yatırılan hasta oranı %8,5 olarak saptanmış, 2 hasta acil serviste entübe edilmiştir.

SK'lerin kronik kullanımı, uzun süreli kannabis kullanımına benzer şekilde bağımlılık sendromuna, çekilme belirtilerine ve psikiyatrik semptomlara yol açar. Ancak kannabisten farklı olarak, akut intoksikasyon bildirimleri daha çok uyarıcı ve semptomimetik madde kullanımında görülenlere benzemektedir. (37)

Akut fiziksel etkileri terleme, bulantı, kusma, iştah değişiklikleri, hipertansiyon/hipotansiyon, göğüs ağrısı, taşikardi/bradikardi, solunum depresyonu, konfüzyon, psikomotor ajitasyon, sommolans ve sedasyon arasında değişkenlik gösterir. SK kullanımından sonra bazı kişilerde sedasyon görülürken, diğerlerinde ajitasyon, bulantı, sıcak basması, gözlerde yanma, ağız kuruluğu, midriyazis ve taşikardi görülür. (86) bizim çalışmamızda da hastalarda en sık taşikardi ve hipertansiyon izlenmiştir. Kane ve ark.'nın çalışmasında bradikardi nadir görülen bir yan etki olarak raporlanırken, çalışmamızda hiçbir hastada bradikardi tespit edilmemiştir. (44)

SK kullanımına bağlı bazı kişilerde nöbetler veya miyokard infarktüsü (MI) gibi hayatı tehdit eden durumlar görülebilir. SK'lerin CB1 reseptörleri ile etkileşiminin ve γ -aminobutirik asit (GABA) inhibisyonun nöbetlerden sorumlu olabileceği ileri sürülmüştür. (87) Ancak, diğer bir alternatif açıklama da kullanılan bitkisel karışımlarda bulunan sentetik bir opioid olan tramadolun aktif metaboliti O-desmetiltramadolun, öjenolun, kafeinin ve nikotinin bu nöbetlerden sorumlu olabileceğidir (88). Literatürde (89) (57), sentetik kannabinoid kullanımına bağlı %3,7, %3,8 olarak görülen nöbet şikayeti sebebiyle başvuru, çalışmamızda %4,3 olarak bulunmuştur.

Çalışmaya dahil edilen hastaların 27 tanesinden idrarda madde paneli çalışılmış olması ve kayıt yetersizliğine bağlı bazı hastaların dışlanmasına yol açan retrospektif dizaynı çalışmanın kısıtlılıklarındandır.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Sonuç olarak,

1. Bonzai kullanımının erkekler arasında daha yaygın olduğu, büyük çoğunluğunun genç erişkin dönemde olduğu söylenebilir.
2. Kardiyovasküler ve nörolojik yan etkiler sıktır. Başvuru anında en sık taşikardi ve bilinç bozukluğu saptanmıştır.
3. Sentetik kannabinoid kullanımı her geçen gün artığından en sorunlu uyuşturucu maddelerden biri olacağı ve sorun olmaya devam edeceği anlaşılabilmektedir. Dolayısı ile bu maddelerin içinde bulunan kimyasalların tanımlanmasının yapılabilmesi ve raporlama için gerekli olan inceleme, donanım ve deneyime gereksinim her geçen gün daha da artacaktır.
4. Çalışmadan elde edilen sonuçların; daha geniş kapsamlı, ülke genelinin dahil edildiği, prospektif çalışmalar ile desteklenmesinin ve kayıt altına almanın iyileştirilmesinin, bu maddenin kullanımıyla mücadelede yardımcı olacağı düşünülmektedir.

7. ÖZET

Sentetik Esrar (Bonzai) Kullanımı İle Acil Servise Başvuran Hastaların Analizi

Amaç: Madde alımı sonrası acil servise hasta başvuruları sık olmaktadır. Bu çalışmanın amacı, acil servisimize Bonzai adı ile bilinen sentetik kannabinoid alımı ile doğrudan başvuran hastaların epidemiyolojik ve klinik özelliklerini incelemektir.

Gereç ve yöntem: Araştırma Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Acil servisine madde alımı sonrası başvuran hastaların dosyaları geriye dönük olarak incelenerek yapıldı. 01.07.2015 - 31.07.2017 tarihleri arasında, Bonzai adı ile bilinen sentetik kannabinoidleri kullanarak doğrudan acil servisimize başvuran hastalar, hastane bilgi işlem programı kayıtlarından belirlendi. Hastaların yaş, cinsiyet, başvuru şikâyeti, bilinç durumu, vital bulguları ve acil servisteki tedavi süreçleri çalışma formuna kaydedilerek tanımlayıcı istatistikleri yapıldı.

Bulgular: Belirtilen sürede toplam 47 hastanın acil servisimize başvurduğu ve hastaların 45'inin erkek, sadece 2'sinin kadın olduğu belirlendi. Hastaların yaş ortalaması 23.3 ± 6.8 idi. 16-24 yaş grubunda 33 hasta, 25-35 yaş grubunda 12 hasta, 35 yaş üzeri 2 hasta tespit edildi. Toplam 30 hastada bilinç değişikliği mevcuttu. Toplam 29 hastada taşikardi, 24 hastada hipertansiyon gibi kardiyak yan etkilerin olduğu görüldü. Otuz dokuz hastanın acil serviste değerlendirilerek taburcu edildiği, yatarak tedavi ihtiyacı belirlenen 5 hastadan 4'ünün yoğun bakım ünitelerine yatırıldığı belirlendi. 1 hastanın yoğun bakım yatışı sırasında hayatını kaybettiği belirlendi.

Sonuç: Sentetik kannabinoid alımı özellikle genç erkeklerde sık görülmektedir. En fazla nörolojik ve kardiyak yan etkiler ortaya çıkmaktadır. Konuyla ilgili eğitimlerle hekimlerin bilgi düzeyi artırılmalı ve daha kapsamlı epidemiyolojik ve klinik veriler için, çok merkezli çalışmalar yapılmalıdır.

Anahtar sözcükler: Sentetik kannabinoid, bonzai, epidemiyolojik özellik

8. ABSTRACT

Analysis of the Patients Admitted to Emergency Department with Synthetic Cannabinoid (Bonzai) Abuse

Objectives: Patient admissions after substance abuse are frequent in Emergency departments. The aim of this study was to determine the epidemiological and clinical characteristics of patients who directly referred to our emergency department with abuse of synthetic cannabinoid known as Bonzai.

Material and methods: The study was carried out in Akdeniz University Hospital retrospectively by reviewing the files of the patients who applied to the emergency department after taking synthetic cannabinoids. Between 01.07.2015 - 31.07.2017, patients who applied directly to our emergency department after using synthetic cannabinoids, known as Bonzai, were identified in the hospital data processing program records. Descriptive statistics were made by recording the age, gender, complaint of the patients, consciousness status, vital findings and emergency treatment procedures of the patients in the study form.

Results: A total of 47 patients were admitted to our emergency department between the specified dates. 45 patients were male and 2 patients were female. The mean age of patients was 23.3 ± 6.8 . There were 33 patients in the 16-24 year age group, 12 patients in the 25-35 year age group and 2 patients in the over 35 age group. 30 patients had altered mental status. Cardiac side effects such as tachycardia (29 patients) and hypertension (24 patients) were found in most of the patients. Thirty nine patients were evaluated in the emergency department and discharged from hospital. Four of the 5 patients who need inpatient treatment, were admitted to intensive care units. 1 patient died during intensive care unit hospitalization.

Conclusion: Synthetic cannabinoid intoxication is especially common in young males. Mostly, neurological and cardiac side effects occur. The level of knowledge of the physicians should be increased through relevant trainings and multi-centered studies should be carried out for more comprehensive epidemiological and clinical data.

Keywords: Synthetic cannabinoids, Bonzai, epidemiologic characteristics

9. KAYNAKLAR

1. Şengül C, Herken H. Genetikten epigenetiğe alkol bağımlılığı. Anadolu Psikiyatri Dergisi 2009; 10: 239-45.
2. Isıklı S, Irak M. Türkiye’de madde kullanımı ve bağımlılığı profili araştırması: 2002 yılı madde kullanımı geniş alan araştırması. Nihai rapor. Türk Psikologlar Derneği 2002; 55-65.
3. İlhan İÖ, Demirbaş H, Doğan YB. Çıraklık eğitime devam eden çalışan gençlerde alkol kullanımı üzerine bir çalışma. Türk Psikiyatri Dergisi 2005; 16: 237-44.
4. United Nations Office on Drugs and Crime, World Drug Report 2017 (ISBN: 978-92-1-148291-1, eISBN: 978-92-1-060623-3, United Nations publication, Sales No. E.17.XI.6).
5. Uyuşturucu ile Mücadele Daire Başkanlığı, Sentetik Kannabinoidler, 2016 ISBN: 978 - 605 - 149 - 735 - 8.
6. <https://tr.wikipedia.org/wiki/Bonsai> [Son erişim tarihi: 19.01.2018].
7. EMCDDA, Perspectives On Drugs Synthetic cannabinoids in Europe, Last update: 06.06.2017 Erişim: http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/2753/POD_Synthetic%20cannabinoids_0.pdf [Son erişim tarihi: 19.01.2018].
8. Abel EL. Marihuana: the first twelve thousand years. Erişim: <http://druglibrary.org/schaffer/hemp/history/first12000/abel.htm> [Son erişim tarihi: 19.01.2018].
9. - Lemberger L. Potential therapeutic usefulness of marijuana. Ann Rev Pharmacol Toxicol 1980;20:151e72.
10. - Hall W, Solowij N. The health and psychological consequences of cannabis use monograph series no. 25. Erişim: <http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/health-pubs-drug-cannab2-ch8.htm> [Son erişim tarihi: 19.01.2018].
11. Adams R, Harfenist M, Loewe S. New analogs of tetrahydrocannabinol-XIX. J Am Chem Soc 1949;71(5):1624e8.

12. Gaoni Y, Mechoulam R. Isolation, structure, and partial synthesis of an active constituent of hashish. *J Am Chem Soc* 1964;86(8):1646e7.
13. Vardakou I, Pistos C, Spiliopoulou CH. Spice drugs as a new trend: mode of action, identification and legislation. *Toxicol Lett* 2010;197(3):157e62.
14. EMCDDA, Understanding the “Spice” Phenomenon, 2009 ISSN 1725-5767 9.
15. Avrupa Uyuşturucu ve Uyuşturucu Bağımlılığını İzleme Merkezi, Avrupa Uyuşturucu Raporu 2017: Trendler ve Gelişmeler, 2017, ISSN 2443-6364.
16. Ashton CH. Pharmacology and effects of cannabis: a brief review. *Br J Psychiatry* 2001 Feb;178(2):101e6.
17. Ottani A, Giuliani D. HU 210: a potent tool for investigations of the cannabinoid system. *CNS Drug Rev* 2001 Summer;7(2):131e45.
18. Howlett AC, Reggio PH, Childers SR, Hampson RE, Ulloa NM, Deutsch DG. Endocannabinoid tone versus constitutive activity of cannabinoid receptors. *Br J Pharmacol* 2011; 163(7): 1329-43.
19. Thakur GA, Nikas SP, Duclos RI, Jr., Makriyannis A. Methods for the synthesis of cannabinergic ligands. *Methods Mol Med* 2006; 123: 113-48.
20. Tomiyama 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.
21. Su MK, Seely KA, Moran JH, Hoffman RS. Metabolism of classical cannabinoids and the synthetic cannabinoid JWH-018. *Clin Pharmacol Ther*. 2015;97(6):562-564.
22. 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.
23. Grotenhermen F. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cannabinoids. *Clin Pharmacokinet* 2003;42:327-60.
24. Wiley JL, Marusich JA, Huffman JW, Balster RL, Thomas BF. Hijacking of basic research: the case of synthetic cannabinoids. *Methods Rep RTI Press*. 2011. doi:10.3768/rtipress.2011.op.0007.1111.
25. Fattore L, Fratta W. Beyond THC: the new generation of cannabinoid designer drugs. *Front Behav Neurosci*. 2011;5:60.

26. UNODC, Recommended Methods For The Identification And Analysis Of Synthetic Cannabinoid Receptor Agonists in seized materials, 2013. Erişim: https://www.unodc.org/documents/scientific/STNAR48_Synthetic_Cannabinoids_ENG.pdf, [Son erişim tarihi: 19.01.2018].
27. Eker H. Sentetik Esrar İmalat Ticaret Ve Arz Problemi. Yeni Nesil Psiko-Aktif Maddeler Sempozyumu Kitabı 2013:5-6 (Erişim: <http://www.atk.gov.tr/psikoakifmaddeler.pdf>, [Son erişim tarihi: 19.01.2018].
28. Artuç S, Doğan Kh, Demirci ř. Uyuşturucu Maddelerde Yeni Trend: Sentetik Kannabinoidler. Adli Tıp Bülteni, 2014;19(3):198-203.
29. UNODC, Synthetic cannabinoids in herbal products. United Nations Office on Drugs and Crime, 2011. Erişim: http://www.unodc.org/documents/scientific/Synthetic_Cannabinoids.pdf. [Son erişim tarihi: 19.01.2018].
30. 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.
31. Pertwee RG. Pharmacology of cannabinoid receptor ligands. Curr Med Chem. 1999;6:635-64.
32. Every-Palmer S. Warning: legal synthetic cannabinoid receptor agonists suchlike as JWH-018 feb precipitate psychosis in vulnerable individuals. Addiction 2010;105:1859-60.
33. Teske J, Weller JP, Fieguth A et al. Sensitive and rapid quantification of the cannabinoid receptor agonist JWH-018 in human serum by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci 2010;878:2659-63.
34. 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.
35. Tai S, Fantegrossi WE. Synthetic cannabinoids: pharmacology, behavioral effects, and abuse potential. Curr Addict Rep 2014; 1(2):129-36.

36. Gurney SM, Scott KS, Kacinko SL, Presley BC, Logan BK. Pharmacology, toxicology, and adverse effects of synthetic cannabinoid drugs. *Forensic Sci Rev* 2014; 26(1): 53-78.
37. 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.
38. Evren C, Bozkurt M. Sentetik Kannabinoidler: Son yılların krizi. *Düşünen Adam The Journal of Psychiatry and Neurological Sciences* 2013;26:1-11.
39. Spaderna M, Addy PH, D'Souza DC. Spicing things up: synthetic cannabinoids. *Psychopharmacology* 2013; 228(4): 525-40.
40. Weaver MF, Hopper JA, Gunderson EW. Designer drugs 2015: Assessment and Management. *Addict Sci Clin Pract* 2015; 10: 8.
41. Atik SU, Dedeoglu R, Varol F, Cam H, Eroglu AG, Saltik L. Cardiovascular side effects related with use of synthetic cannabinoids "bonzai" : two case reports. *Turk Pediatri Arsivi* 2015; 50(1): 61-4.
42. Young AC, Schwarz E, Medina G, et al. Cardiotoxicity associated with the synthetic cannabinoid, K9, with laboratory confirmation. *Am J Emerg Med* 2012; 30(7): 1320 e5-7.
43. Von Der Haar J, Talebi S, Ghobadi F, et al. Synthetic cannabinoids and their effects on the cardiovascular system. *J Emerg Med* 2016;50(2): 258-62.
44. Kane EM, Hinson JS, et al. Bradycardia and hypotension after synthetic cannabinoid use: a case series. *Am J Emerg Med* 2016; 34(10): 2055.e1-e2.
45. Pacher P, Batkai S, Kunos G. Cardiovascular pharmacology of cannabinoids. *Handb Exp Pharmacol* 2005; (168): 599-625.
46. Grotenhermen F. Cannabinoids. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord* 2005; 4(5): 507-30.
47. Alhadi S, Tiwari A, Vohra R, Gerona R, Acharya J, Bilello K. High times, low sats: diffuse pulmonary infiltrates associated with chronic synthetic cannabinoid use. *J Med Toxicol* 2013; 9(2): 199-206.
48. Loschner A, Cihla A, Jalali F, Ghamande S. Diffuse alveolar hemorrhage: Add "greenhouse effect" to the growing list, *Chest*, 2011, 140:149A.

49. Biswas A, Patel V, Jantz M, Mehta HJ. Synthetic cannabinoids as a cause for black carbonaceous bronchoalveolar lavage. *BMJ CaseRep* 2015; 2015.
50. Hopkins CY, Gilchrist BL. A case of cannabinoid hyperemesis syndrome caused by synthetic cannabinoids. *J Emerg Med* 2013;45(4): 544-6.
51. Tait RJ, Caldicott D, Mountain D, Hill SL, Lenton S. A systematic review of adverse events arising from the use of synthetic cannabinoids and their associated treatment. *Clin Toxicol* 2016; 54(1): 1-13.
52. Park M, Yeon S, Lee J, In S. Determination of XLR-11 and its metabolites in hair by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Pharm Biomed Anal* 2015; 114: 184-9.
53. Centers for Disease C, Prevention. Acute kidney injury associated with synthetic cannabinoid use-multiple states, 2012. *MMWR Morb Mortal Weekly Rep* 2013; 62(6): 93-8.
54. - Zhao A, Tan M, Maung A. Rhabdomyolysis and acute kidney injury requiring dialysis as a result of concomitant use of atypical neuroleptics and synthetic cannabinoids. *Case Rep Nephrol* 2015; 2015: 235982.
55. Inci R, Kelekci KH, Oguz N, Karaca S, Karadas B, Bayrakci A. Dermatological aspects of synthetic cannabinoid addiction. *Cutan Ocul Toxicol* 2017 Jun;36(2):125-131.
56. Rose DZ, Guerrero WR, Mokin MV, et al. Hemorrhagic stroke following use of the synthetic marijuana "spice". *Neurology* 2015;85(13): 1177-9.
57. 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.
58. Jerry J, Collins G, Streem D. Synthetic legal intoxicating drugs: the emerging 'incense' and 'bath salt' phenomenon. *Cleve Clin J Med*. 2012;79:258-64.
59. Yeni Nesil Psikoaktif Maddeler Sempozyumu. 26 Kasım 2013. İstanbul. <http://www.atk.gov.tr/psikoakifmaddeler.pdf> [Son erişim tarihi: 19.01.2018].
60. Ustundag MF, Ozhan Ibis E, Yucel A, Ozcan H. Synthetic cannabis-induced mania. *Case Rep Psychiatry* 2015; 2015: 310930.
61. Muller HH, Kornhuber J, Sperling W. The behavioral profile of spice and synthetic cannabinoids in humans. *Brain Res Bull* 2016;126(Pt 1): 3-7.

62. - Khan M, Pace L, Truong A, Gordon M, Moukaddam N. Catatonia secondary to synthetic cannabinoid use in two patients with no previous psychosis. *Am J Addict* 2016; 25(1): 25-7.
63. van Amsterdam J, Brunt T, van den Brink W. The adverse health effects of synthetic cannabinoids with emphasis on psychosis-like effects. *J Psychopharmacol* 2015; 29(3): 254-63.
64. Fattore L. Synthetic cannabinoids-further evidence supporting the relationship between cannabinoids and psychosis. *Biol Psychiatry* 2016; 79(7): 539-48.
65. Cottencin O, Rolland B. New designer drugs (synthetic cannabinoids and synthetic cathinones): review of literature. *Curr Pharm Des* 2014; 20(25): 4106-11.
66. - Macfarlane V, Christie G. Synthetic cannabinoid withdrawal: a new demand on detoxification services. *Drug Alcohol Rev* 2015; 34(2):147-53.
67. 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.
68. Andrabi S, Greene S, Moukaddam N, Li B. New drugs of abuse and withdrawal syndromes. *Emerg Med Clin North Am* 2015; 33(4):779-95.
69. Zimmermann US, Winkelmann PR, Pilhatsch M, Nees JA, Spanagel R, Schulz K. Withdrawal phenomena and dependence syndrome after the consumption of "spice gold". *Deutsches Arzteblatt Int* 2009; 106(27): 464-7.
70. Nacca N, Vatti D, Sullivan R, Sud P, Su M, Marraffa J. The synthetic cannabinoid withdrawal syndrome. *J Addict Med* 2013; 7(4):296-8.
71. The Synthetic Cannabinoids Phenomenon Laurent Karila, *Current Pharmaceutical Design*, 2016, 22, 1-6.
72. Eminler AT, Yıldırım M, Uslan Mİ, Köksal AŞ, Parlak E. Sentetik kannabinoidler (BONZAİ) ve gastrointestinal sistem üzerine etkileri: "Kannabinoid Hiperemesis Sendromu". *Güncel Gastroenteroloji*, 2014; 18(4): 460-63.
73. EMCDDA Turkey Country Drug Report 2017 Erişim: <http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/4502/TD0116924ENN.pdf> f_en [Son erişim tarihi: 19.01.2018].

74. NIDA, Michigan Uni; Monitoring the Future Survey (2012). Erişim: <https://www.drugabuse.gov/related-topics/trends-statistics/infographics/monitoring-future-2012-survey-results> , [Son erişim tarihi: 19.01.2018].
75. National Institute on Drug Abuse. Drug facts:synthetic cannabinoids. 2015. Erişim: www.drugabuse.gov/publications/drugfacts/synthetic-cannabinoids. [Son erişim tarihi: 19.01.2018].
76. Lisi DM. Designer drugs. Patients may be using synthetic cannabinoids more than you think. JEMS. 2014;39(9):56-59.
77. Kemp AM, Clark MS, Dobbs T, Galli R, Sherman J, Cox R. Top 10 facts you need to know about synthetic cannabinoids: not so nice spice. Am J Med. 2016;129(3):240-244.
78. Wintermeyer A, Möller I, Thevis M, et al. In vitro phase I metabolism of the synthetic cannabimimetic JWH-018. Anal Bioanal Chem 2010; 398:2141-2153.
79. Johnston, LD. The rise in teen marijuana use stalls, synthetic marijuana use levels, and use of ‘bath salts’ is very low. University of Michigan, 2012. Erişim: <http://www.monitoringthefuture.org/pressreleases/12drugpr.pdf>. [Son erişim tarihi: 19.01.2018].
80. EMCDDA, 2015 Annual report on the state of the drugs problem in Europe. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, Lisbon, 2015.).
81. Küçük E, Küçük İ, Kirazaldı YY. Acil serviste yeni bir tehlike: Sentetik kannabinoidler (Bonzai, Jameika). Genel Tıp Dergisi, 2015; 25: 18-22.
82. K. Yılmaz ve ark., Acil Servise Bonzai Kullanımıyla Başvuran Hastaların Sosyo-Demografik Özelliklerinin Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi JAREN 2015;1(2):80-85.
83. Hu X, Primack BA, Barnett TE, Cook RL. College students and the use of K2: An emerging drug of abuse in young persons. Subst Abuse Treat Prev Policy, 2011; 6(1): 16-17.
84. Vandrey R, Dunn KE, Fry JA, Girling ER. A surveys tudytocharacterizeuse of Spiceproducts (synthetic cannabinoids). Drug Alcohol Depend, 2012; 120: 238-41.

85. Barratt MJ, Cakic V, Lenton S. Patterns of synthetic cannabinoid use in Australia. *Drug Alcohol Rev*, 2013; 32: 141-46.
86. Schneir AB, Cullen J, Ly BT. "Spice" girls: Synthetic cannabinoid intoxication. *J Emerg Med* 2011; 40:296-299.
87. Harris CR, Brown A. Synthetic cannabinoid intoxication: A case series and review. *J Emerg Med* 2013; 44:360-366.
88. Dresen S, Ferreirós N, Pütz M. Monitoring of herbal mixtures potentially containing synthetic cannabinoids as psychoactive compounds. *J Mass Spectrom* 2010; 45:1186-1194.
89. Forrester M, Kleinschmidt K, Schwarz E, Young A: Synthetic cannabinoid exposures reported to Texas poison centers; *J Addict Dis* 30:351; 2011.