

Yoğun Bakım Ünitesindeki Bonzai Zehirlenme Olgularının Retrospektif Analizi

Retrospective Analysis of Patients with Bonzai Toxicity Hospitalized in Intensive Care Unit

Sezen KUMAŞ SOLAK*, Aslı YILMAZ VURAL*, Serdar DEMİRGAN**, Pınar CEYLAN*, Ömer KARACA***, Çiğdem ATAN*, Mustafa Ferhat ÇOLAK*, Emine YURDAKUL ERTÜRK****, Sevgi KAZI*

*Ordu Devlet Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Ordu

**Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, İstanbul

***Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Konya

****Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Ordu

ÖZ

Amaç: Türkiye’de “Bonzai” ya da “Jamaika” olarak adlandırılan sentetik kannabinoidler (SK) ile zehirlenme olguları, yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) takip ve tedavi gerektiren bir sorundur. Bu çalışmada, YBÜ’deki SK zehirlenmesi olgularının klinik seyir ve sonuçlarını tartışmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: 2014-2017 yılları arasında Ordu Devlet Hastanesi Reanimasyon Yoğun Bakım Ünitesi’nde takip ve tedavi edilen 19 hastanın (16 erkek, 3 kadın) dosyaları retrospektif olarak tarandı.

Bulgular: SK kullandıkları kendisi, yakınları ya da görgü tanıkları tarafından doğrulanan hastaların ortalama yaşı 20.1 ve çoğu erkekti. Hastalarda en sık rastlanan bulgular huzursuzluk, saldırganlık, taşikardi, lökositoz, karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik olarak saptandı. Ayrıca işitsel-görsel halusinasyon, bilinç bulanıklığı, koma hâli görüldü. On sekiz hasta taburcu olurken, 1 hasta eks oldu

Sonuç: SK intoksikasyonunun spesifik tedavisi yoktur, tedavi semptomatiktir ve gelişen komplikasyona yöneliktir. Günümüzde uyuşturucu madde ticaretinde artan çeşitlilik, psikoaktif etkili yeni maddelerin piyasada artmasına neden olmuştur. Acil servise intoksikasyon bulgularıyla getirilen uyuşturucu paneli negatif çıkan hastalarda, SK kullanımı şüphesi ayırıcı tanıda düşünülmeli ve semptomatik tedaviye erken başlanmalıdır.

Anahtar kelimeler: yoğun bakım ünitesi, bonzai, sentetik kannabinoid

ABSTRACT

Objective: Patients intoxicated by synthetic cannabinoid (SC) products named “Bonzai” or “Jamaika” in Turkey are very important problematic cases that must be followed up , and treated in intensive care units (ICUs). In our study we aimed to discuss the clinical courses and outcomes of the cannabinoid-intoxicated patients treated in ICU.

Material and Methods: The files of 19 patients (16 men, 3 women) who were followed up and treated in ICU of Ordu State Hospital between 2014 and 2017 were retrospectively scanned.

Results: Median age of the patients whose SC usage was confirmed by themselves, their relatives and eyewitnesses was 20.1 years, and they consisted mostly of male patients. In SK -intoxicated patients we found mostly agitation, tachycardia, leukocytosis, increased levels of liver enzymes. In addition visual and auditory hallucinations, clouded consciousness, and coma were observed. Eighteen patients were discharged from the ICU and 1 patient died.

Conclusion: SK intoxication has no specific treatment. Usually treatment is symptomatic and directed at developing complications. Nowadays multifaceted narcotic trade has led to marketing of new psychoactive drugs. Therefore suspect SK usage must be considered in the differential diagnosis in patients who were brought to the emergency service with symptoms of intoxication, and narcotic-test panel negativity, and symptomatic treatment must be started at an early stage.

Keywords: intensive care unit, bonzai, synthetic cannabinoid

Alındığı tarih: 15.07.2017

Kabul tarihi: 21.11.2017

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Sezen Kumaş Solak, Ordu Devlet Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, 52220 Ordu

e-posta: sezenkumassolak@gmail.com

GİRİŞ

Türkiye’de “Bonzai” ya da ‘‘Jamaika /Gold’’ olarak adlandırılan ‘‘1-naftalenil methanon’’, diğer adıyla JWH-18 grubu, sentetik kannabinoid grubuna ait uyuşturucu bir maddedir. Doğal kannabis (esrar) ($\Delta 9$ -tetrahidrokannabinol) hint keneviri bitkisinden elde edilir ve dünyada yasadışı olarak en sık kullanılan maddedir. Santral sinir sistemine etki eden ana psikoaktif bileşen $\Delta 9$ -tetrahidrokannabinol (THC)’dür⁽¹⁾. Sentetik kannabinoidler dört ana gruba ayrılırlar, en yaygın olanı JWH serileridir (JWH-018, JWH-073, JWH-210 gibi). Etkilerini vücuttaki kannabinoid reseptörlerini aktive ederek gösterirler. Kannabinoid reseptörlerinin bilinen iki alt grubu vardır: CB1 reseptörleri santral sinir sisteminde kortikal, subkortikal bölgelerde, omurilikte dorsal kök ganglionlarında ve ağrı hissini taşıyan periferik sinir bölgelerinde bulunurlar. Bu reseptörlerin aktivasyonu duyu durumunda abartı, kaygı, panik, öfori, psikoz, iştahta artışa neden olurken, görsel ve işitsel algı etkilenir, zaman kavramı bozulur. CB2 reseptörleri, daha çok immün sistemde (dalağın marjinal zonu, tonsil, makrofaj, monosit, B ve T lenfosit, polimorf nüveli lökositlerde ve astrositlerde) bulunur. Bu reseptör aracılığıyla immün supresyona neden olduğu düşünülmektedir^(2,3).

SK’ler tam agonisttir ve reseptörlere yüksek afinite ve etki göstermektedirler. Bu nedenle dozda artış plato etkisi olmadan etkide artışa neden olur. SK’in psikoaktif etkileri THC’e benzemesine rağmen, doğada var olan diğer kannabinoidlere göre etkileri çok daha güçlü ve uzun sürelidir^(4,5).

GEREÇ ve YÖNTEM

Ordu Devlet Hastanesi Reanimasyon Yoğun Bakım Ünitesi’nde (RYBÜ) 2014-2017 yılları arasında sentetik kannabinoid zehirlenmesi tanısı doğrulanıp yoğun bakıma yatırılan hastaların dosyaları geriye dönük incelendi. Hastaların sosyodemografik özellikleri; yaş, cinsiyet, medeni durum, eğitim durumu, herhangi bir işte çalışıp çalışmadığı, birlikte kullandığı madde ya da ilaç varsa belirlendi. Fizik muayeneleri, hemodinamik parametreleri, laboratuvar testleri; tam kan sayımı, biyokimya (kan şekeri, karaciğer fonksiyon testleri (KCFT) (AST, ALT), renal fonksiyon testleri (RFT) (BUN, kreatinin), serum elektrolit-

leri (sodyum (Na+), potasyum (K+), klor (Cl-), kalsiyum (Ca++)), hastaların yoğun bakımda klinik seyri ve gelişen komplikasyonlar çalışma için kaydedildi. Yoğun bakım takiplerinde bilinci kapalı olanların bilinç açılma zamanı, solunum depresyonu olup entübe edilen hastaların mekanik ventilatörde kalma süresi, YBÜ’de tedavi süreci (gün), bu süreçte gelişen komplikasyonlar ve YBÜ tedavilerinin son durumu (taburcu, sevk, ex) değerlendirildi. Elde edilen veriler tablolar üzerinde gösterildi.

BULGULAR

Belirtilen süre içinde hastanemiz RYBÜ’nde toplam 19 (16 erkek, 3 kadın) hasta çalışmaya dâhil edildi. Etik Kurul onayı ile hastane yöneticisinden arşiv tarama izni alınarak medikal verilere ulaşıldı. Toplumda Bonzai olarak bilinen SK kullandıkları kendisi,yakını yada görgü tanıkları tarafından doğrulanan hastalar 16-25 yaş (ortalama 20.1) arasındaydı. Hastaların tümü ailesiyle yaşıyordu, birisi evli, 3’ü bir işte çalışıyor, 7’si öğrenciydi. Fizik muayenelerinde, 4 hastanın şuuru açık, 7 hastada başvuru öncesinde ani başlayan hâlen devam eden huzursuzluk, saldırganlık, işitsel -görsel halusinasyon, 2 hastada korku- panik, 2 hastada bulantı, 2 hastada gözlerde yanma kızarıklık hâli, 13’ünde amnezi belirlenmişti. Dokuz hastada çarpıntı, nefes darlığı, göğüste sıkışma hissi yakınmaları belirgindi. Şuuru kapalı ve solunum depresyonu olan 5 hasta entübe edilerek RYBÜ’ye alınmıştı. Bu hastalardan 4’ünde yaklaşık 12-18 saat sonra spontan solunum başlamış ve yatışlarının 2. gününde ekstübe edilmişlerdi. Diğer hastalar spontan solunumda oda havasında takip edilmişti. Hastaların ikisi tonik klonik nöbet geçirmişti. Kardiyovasküler sistem muayenelerinde, 7 hastada taşikardi, 5 hastada bradikardi, 2 hastada supraventriküler taşikardi ve bir hastada ciddi hipotansiyon ve atrioventriküler blok belirlenmişti, 2 hastada hipertansiyon görülürken diğerlerinin ortalama arter basıncı 60 mm/Hg sınırında seyretmişti. Laboratuvar incelemelerinde, hematolojik parametrelerde 9 hastada lökositoz, 1 hastada lökopeni görüldü. Biyokimyasal parametrelere bakıldığında 3 hastada hiperglisemi, 3 hastada hipoglisemi, 1 hastada hipokalsemi, hiperfosfatem, KCFT’de aşırı yükseklik ve yine aynı hastada BUN ve kreatinin düzeylerinde yükselme belirlenmiş ve hastaya 24 saat içerisinde diyalize başlanmıştı. Dört hastada KCFT’de ve RFT’de

anamlı artış belirlenmişti ve takiplerinde sınırdaki yüksek seyretmişti. Takip edilen hastalarda CK ve LDH enzim artışları dikkati çekiyordu ve bir hasta dışında serum elektrolitlerinde anlamlı değişiklik yoktu. RYBÜ takip ve tedavi süreleri, en az 1, en çok 4 gün, ortalama 2,7 gün sürmüştü. On dört hastamızda psikotik bulgulardan (işitsel, görsel halüsinasyonlar, paranoid hezeyanlar, dezorganize konuşma, saldırganlık, uykusuzluk, stupor, intihar düşüncesi gibi) biri ya da birkaçı belirlenmişti. Hastalardan birisi madde kullanımı sonrası kendini asmış, birisi araç içi trafik kazası geçirmişti. Hastaların 2'sinin idrarında SK belirlenirken 8'inde amfetamin, kokain, opioid, metadon, alkolden biri ya da bir kaç pozitif çıkmıştı. Hastalardan 4'üne daha önce psikiyatrik tedavi başlanmış, psikiyatri poliklinik takibine alınmıştı. Hastalardan 3'ü ilaçla, birisi kendini asarak, birisi de aracını denize sürerek intihar girişiminde bulunmuştu. Sekizi ilk kez kullanmış, 11'inin daha önceden SK kullandığı öğrenilmişti. Hastaların 3'ünün evde yoksunluk benzeri belirtiler gösterdiği söylenmişti. Bir hasta yatışının 3. gününde ex olurken, diğer hastalar psikiyatri konsültasyonları yapılarak ilgili servise eksterne olmuşlardı.

TARTIŞMA

Bonzai, sentetik kannabinoidlerin farklı oranlarda kombinasyonu ile elde edilen bitkisel karışımdır. Günümüz piyasasında satılan karışımların içinde farklı kombinasyon ve oranlarda SK'lar bulunmasından dolayı klinik etkilerini tahmin etmek zordur. Sentetik kannabinoidler genellikle sigara gibi içilse de (pipo, sigara ya da nargile gibi) buharlaştırma, oral ya da rektal yol ile kullanımlarının olduğu bildirilmiştir⁽⁶⁾. İntravenöz kullanımı ise henüz bilinmemektedir. SK inhalasyonla alındıktan sonra akciğerlerden hızla diğer organlara yayılır ve etkisi çabuk başlar. Hu ve ark.⁽⁸⁾, 852 öğrenci değerlendirmiş, %8'inin SK kullandığını, kullananların %53'ünün erkek olduğu ve ortalama yaşın 20.6 olarak bildirmişlerdir. Barratt ve ark.⁽⁹⁾ bir çalışmada, Avustralya'da SK kullanıcıların %77'sinin erkek olduğu, ortalama yaşın da 27 olarak bildirmişlerdir. Vandrey ve ark.⁽¹⁰⁾ ABD'de yüksek okul öğrencilerinin %11'inin SK kullandığını ve ilk kullanım için ortalama yaşın 26 olduğunu bildirmişlerdir. Hoyte ve ark.⁽¹¹⁾ ise, SK kullananların %74.3'ünün erkek olduğunu ve ortalama yaşın 22,5 olduğunu bildirmişler. Küçük ve ark.⁽¹²⁾

yaptığı çalışmada da, 112 hastanın 111'i erkek ve yaş ortalaması 23,3 idi. Yapılan çalışmalara benzer şekilde çalışmamızda da, hastaların yaş ortalaması 20,1⁽¹⁶⁻²⁵⁾. Erkek hastaların sayısı kadın hastalara göre belirgin şekilde fazlaydı ve tüm olgular sigara şeklinde kullanmışlardı.

SK kullanan hastaların spesifik bulguları olmasa da genellikle mental durum değişiklikleri, bilinç kaybı, konjunktival kızarıklık, çarpıntı, nefes darlığı ile başvurlar. SK'ların psikoaktif etkileri hoş, öfori, psikoz ve bilişsel becerilerde değişiklik olarak bilinmektedir. Akut fiziksel etkileri ise terleme, bulantı, kusma, iştah değişiklikleri, hipertansiyon/ hipotansiyon, göğüs ağrısı, taşikardi, bradikardi, solunum depresyonu olarak tariflenmektedir. Solunum depresyonu etkisi üzerinde yeterli bilgi bulunmamasıyla beraber, maddenin santral sinir sistemi ve kardiyovasküler sistem üzerindeki etkilerinden kaynaklanabileceği düşünülmektedir. SK kullananların çoğunda hafif semptomlar görülse de dirençli konvüzyon, miyokard infarktüs, rbdomyoliz, ölüm gibi ciddi etkilere de neden olabilir⁽¹³⁾. SK'lara bağlı epileptik nöbetler genellikle jeneralize tonik klonik (JTK) nöbetlerdir ve sekel bırakmazlar. Acile başvuran ilk kez JTK nöbet geçiren genç erkek hastalarda ayırıcı tanı düşünülmesi gereklidir. SK intoksikasyonu kliniği ile hastaneye başvuran idrar taraması negatif olan kişilerde de SK kötüye kullanımından şüphelenilmesi gerektiği belirtilmiştir⁽¹⁴⁾. SK'in akut böbrek yetmezliği, akut görme kaybı ve Wernike sendromuna yol açabildiği gibi ayrıca işitsel ve görsel halüsinasyonlar nedeniyle kullanıcıları tehlikeli duruma sokabilmektedir⁽¹⁵⁾. Son yıllarda SK kullanımına bağlı intihar sayılarında artış olduğu vurgulanmaktadır⁽¹⁶⁾. Bizim de hastalarımızdan 3'ü çeşitli ilaçlarla daha öncesinde intihar teşebbüsünde bulunmuştu. Hastalarımızdan biri SK kullandıktan intihar amaçlı kendini asmıştı, birisi de aracı denize sürerek araç içi trafik kazası geçirmişti. İki hastamızda jeneralize tonik klonik nöbet görülmüş, 2 hastada panik, korku, gözlerde yanma görülürken, diğerlerinde SK'nın psikoaktif etkilerine rastlanmıştı. SK'lerin uzun süreli kullanımında işitsel, görsel halüsinasyonlar, paranoid hezeyanlar, düşünce bloğu, dezorganize konuşma, anksiyete, uykusuzluk, stupor, intihar düşüncesi gibi psikotik semptomlar görülür^(17,18). Bizim de 14 hastamızda psikotik bulguların bir ya da birkaçına rastlanmıştı. Hastalardan 4'ünün daha önce psikiyatrik ilaçlar

kullandığı ve 11'inin daha önceden SK kullandığı öğrenildi. Yine SK kullanımının yatkınlığı olan bireylerde altta yatan psikoza kötüleştirdiği veya gelişimini hızlandırdığı belirtilmiştir. Uzun süreli SK kullanımı sonrası tolerans ve yoksunluk bulguları bildirilmiştir. Toleransın hızlı geliştiği, yoksunluk belirtileri olarak da huzursuzluk, uykusuzluk, saldırganlık, yoğun terleme, madde isteği olarak bildirilmektedir^(13,19). Hastaların 3'ünde daha önce yoksunluk benzeri belirtiler gösterdiği söylenmişti. Bu duruma komplikasyon eklenmemesi hâlinde bilinç genellikle 8-12 saat aralığında açıldığı bildirilmektedir^(20,21). Hastalarımızın 8'inin ilk 12 saat, 6'sının 24 saat içinde bilinci açılmıştı.

Buser ve ark.⁽²²⁾ çalışmasında, sentetik kannabinoidlerin karaciğer ve renal fonksiyonlar üzerinde etkilerini 15-27 yaş arasında 9 hastanın serum pik kreatinin değerlerinin 2,6-17,7 mg/dL aralığında olduğunu, yalnızca bir hastanın diyaliz gereksinimi olurken, hiç ölüm olmadığı gelişen böbrek yetmezliğinin sentetik kannabinoid kullanımı ile ilgili olduğunu düşünmüşlerdir. Bhanushali ve ark.⁽²³⁾ yaptığı çalışmada, SK kullanımına bağlı 16 hastada akut böbrek hasarı bildirilmiştir. Yapılan böbrek biyopsilerinde sentetik kannabinoid kullanımına bağlı akut tubuler nekroz olduğu gösterilmiştir⁽²⁴⁾. Sentetik kannabinoidlerin karaciğer hasarı yapıcı etkisi nadir de olsa vardır. Sheikh ve ark.⁽²⁵⁾ bir hastada hepatoselüler nekroz ve karaciğer yetmezliği geliştiğini göstermişlerdir. N-asetil sistein tedavisi bu hastada tedaviye yardımcı olmuştur. Bizim de 5 olgumuzda KCFT ve RFT yüksekliği belirlenmişti. Laboratuvar incelemelerinde belirlenen bozukluklar takip edildi. Bir olgumuzda KCFT'de ciddi yükselme, BUN ve kreatinin testlerinde hızla artan yükseklik ve tabloya belirgin hipotansiyon eşlik etmişti. Rabdomiyaliz gelişen hasta diyalize alınmış. Yetmiş iki saat içinde ex olmuştu. Diğer 4 hastamızın takiplerinde normale yakın değerlere düştüğü gözlemlenmişti.

SONUÇ

SK intoksikasyonun spesifik tedavisi yoktur, tedavi semptomatiktir ve gelişen komplikasyona yöneliktir. Hastalar acil servislere bilinç bozukluğu ile sıklıkla getirilmektedir. Bu durum alkol, bazı endokrin durumlar (hipo-hiper glisemi, tirotoksikoz vb.), travma, enfeksiyon (santral sinir sistemi enfeksiyonları,

sepsis vb.), serebrovasküler sorunlar ve zehirlenmeler gibi birçok nedene bağlı olabilir. SK kullanımı özellikle genç erişkin erkekler arasında yaygınlaşmıştır. Günümüzde uyuşturucu madde ticaretinde artan çeşitlilik psikoaktif etkili yeni maddelerin piyasada artışına neden olmuştur. İntoksikasyon bulguları göstermesine rağmen, uyuşturucu paneli negatif çıkan hastalarda, sentetik kannabinoid kullanımı ayrıca tanıda mutlaka akla getirilmeli, semptomatik tedavisine erken dönemde başlanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. **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. <https://doi.org/10.1111/j.1521-0391.2012.00240.x>
2. **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;207:12-7. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2011.08.021>
3. **Grotenhermen F.** Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cannabinoids. *Clin Pharmacokinet* 2003;42:327-60. <https://doi.org/10.2165/00003088-200342040-00003>
4. **Geller T.** Cannabinoids: a secret history. *Chem Herit Newsmagazine* 2007;25(2)
5. **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. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2014.08.005>
6. **EMCDDA, 2009a.** Early-warning system. Understanding the 'Spice' phenomenon. Erişim tarihi: 15.03.2015.
7. **UNDOC, Syntheticcannabinoids 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
8. **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;6:16. <https://doi.org/10.1186/1747-597X-6-16>
9. **Barratt MJ, Cakic V, Lenton S.** Patterns of synthetic cannabinoid use in Australia. *Drug Alcohol Rev.* 2013; 32:141-6. <https://doi.org/10.1111/j.1465-3362.2012.00519.x>
10. **Vandrey R, Dunn KE, Fry JA, Girling ER.** A survey study to characterize use of Spice products (synthetic cannabinoids). *Drug Alcohol Depend.* 2012;120:238-41. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2011.07.011>
11. **Hoyte CO, Jacob J, Monte AA, et al.** A characterization of synthetic cannabinoid exposures reported to the National Poison Data System in 2010. *Ann Emerg Med*

- 2012;60:435-8.
<https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2012.03.007>
12. **Küçük E, Küçük İ, Kirazaldı YY.** Acil serviste yeni bir tehlike; Sentetik kannabinoidler (Bonzai, Jameika) Genel Tıp Derg. 2015;25:18-22.
<https://doi.org/10.15321/GenelTipDer.20142014/7188>
 13. **Evren C, Bozkurt M.** Sentetik Kannabinoidler: Son yılların krizi. Düşünen Adam 2013;26:1-11.
 14. Yeni Nesil Psiko-aktif Maddeler Sempozyumu. 26 Kasım 2013. İstanbul. www.atk.gov.tr/Pdf/psikoaktif-maddeler.pdf (Erişim tarihi:20.04.2015).
 15. **Harris CR, Brown A.** Synthetic cannabinoid intoxication: a case series and review. J Emerg Med. 2013;44:360-6.
<https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2012.07.061>
 16. **Fattore L, Fratta W. Beyond THC.** The new generation of cannabinoid designer drugs. Front Behav Neurosci. 2011;21(5):60.
 17. **Every-Palmer S.** Synthetic cannabinoid JWH-018 and psychosis: an explorative study. Drug Alcohol Depend 2011;117:152-7.
<https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2011.01.012>
 18. **Hurst D, Loeffler G, McLay R.** Psychosis associated with synthetic cannabinoid agonists: a case series. Am J Psychiatry 2011;168:1119.
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2011.11010176>
 19. **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.
 20. **Hermanns-Clausen M, Kneisel S, Hutter M, Szabo B, Auwärter V.** Acute intoxication by synthetic cannabinoids— four case reports. Drug Test Anal. 2013;5:790-4.
<https://doi.org/10.1002/dta.1483>
 21. **Simmons JR, Skinner CG, Williams J, Kang CS, Schwartz MD, Wills BK.** Intoxication from smoking “spice”. Ann Emerg Med. 2011;57:187-8.
<https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2010.08.039>
 22. **Buser G, Gerona R, Horowitz B, Vian K, Troxell M, Hendrickson R, et al.** Acute kidney injury associated with smoking synthetic cannabinoid. Clin Toxicol. (Phila) 2014;52:664-73.
<https://doi.org/10.3109/15563650.2014.932365>
 23. Control CfD, Prevention. Acute kidney injury associated with synthetic cannabinoid use--multiple states, 2012. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2013;62:93-8.
 24. **Bhanushali GK, Jain G, Fatima H, Leisch LJ, Thornley-Brown D.** AKI associated with synthetic cannabinoids: a case series. Clin J Am Soc Nephrol. 2013;8:523-6.
<https://doi.org/10.2215/CJN.05690612>
 25. **Sheikh IA, Luksic M, Ferstenberg R, Culpepper-Morgan JA.** SPICE/K2 Synthetic Marijuana-Induced Toxic Hepatitis Treated with N-Acetylcysteine. Am J Case Rep. 2014;15:584-8.
<https://doi.org/10.12659/AJCR.891399>