

# Sentetik kannabinoidler: Yeni nesil esrar

## Synthetic cannabinoids: A new generation marihuana

Pınar Efeoğlu Özşeker<sup>1</sup>, Aybike Dip<sup>1</sup>, Nebile Dağlıoğlu<sup>2</sup>, Mete Korkut Gülmen<sup>3</sup>

### Özet

Sentetik kannabinoidleri içeren ürünlerin istismarı son zamanların fenomeni olmuştur. "Bitkisel tütsü" olarak reklamı yapılan bu ürünler "Spice, K2, Super Nova, Yucatan Fire, Diamond ve Cloud 9" gibi çeşitli isimler adı altında internette, tekel dükkanlarında ve aktarlarda satılmaktadır. Sentetik kannabinoidler fonksiyonel olarak tetrahidrokannabinol (THC)'e benzemekte ve sigara gibi içildiğinde marihuananın (esrarın) etkisini taklit etmektedir. Ancak, bu ürünlerin çoğu THC'den daha güçlüdür ve daha büyük bir sağlık riski oluşturur. Kısa dönem bilinç kaybı, paranoid hallüsinasyon, solgunluk, titreme ve çarpıntı ortak semptomlarıdır. Sentetik kannabinoidlerin en az biri kanserojenik potansiyele sahip olabilmektedir. Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de yetişkinler ve gençler arasında sentetik kannabinoid kullanımının popülaritesindeki hızlı büyüme ciddidir. Bu maddelerden bazıları Erken Uyarı Sistemine göre 2010 yılından itibaren ülkemizde yasaklanan maddeler listesine alınmıştır. Hukuk güçleri tarafından yasal kısıtlılığının olmaması ve elde edilebilir bir üretilmesinden dolayı tercih edilmektedir. Bu maddelerin kimyasal yapıları yeni ve hızlı bir şekilde gelişmektedir. Bu yüzden rutin ilaç izleme analizlerinde bu maddeleri tespit etmek zordur. Bu çalışmada sentetik kannabinoidlere genel bir bakış açısını sunma amaçlanmıştır.

**Anahtar kelimeler:** Adli Toksikoloji; Marihuana; Sentetik Kannabinoid; Analiz

### Summary

Abuse of products containing synthetic cannabinoids has become a recent concern. Advertised as "herbal incense", these products are sold at smoke or head shops and over the internet under a variety of names such as "Spice, K2, Super Nova, Yucatan Fire, Diamond and Cloud 9". Synthetic cannabinoids are functionally similar to tetrahydrocannabinol (THC) and mimic the effects of marijuana when smoked. However, many of them are stronger than THC and pose a greater health risk. Short-term loss of consciousness, paranoid hallucinations, pallor, tremors and seizures are common symptoms. At least of synthetic cannabinoids may have carcinogenic potential. The rapid growth in popularity of synthetic cannabinoid use among teens and adults is of serious in our country as all of the world. Some of these compounds were taken the list of prohibited substances in our country since 2010 according to the Early Warning System (EWS). They are preferred because of having an affordable price and no banning by law-enforcement. Formulations of these compound are new and rapidly evolving. For this reason, there is no a common mass or ultraviolet library of synthetic cannabinoids. It is difficult to detect and identify because they do not show cross-reactivity in drug test assays. In this study we aimed to present a general approach to synthetic cannabinoids.

**Key words:** Forensic Toxicology; Marijuana; Synthetic Cannabinoids; Analysis

<sup>1)</sup> Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Adli Tıp Anabilim Dalı, Uzm. Dr., Adana

<sup>2)</sup> Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Adli Tıp Anabilim Dalı, Doç. Dr., Adana

<sup>3)</sup> Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Adli Tıp Anabilim Dalı, Prof. Dr., Adana

## Giriş

Bilinen ve yasalar tarafından kontrol altına alınmış olan narkotik ve psikotrop maddelerin dışında, bu maddelere benzer etkiler gösteren ancak herhangi bir yasal kısıtlılığı olmayan yeni psiko-aktif maddelerin görülme sıklığı tüm dünyada olduğu gibi Türkiye’de de giderek artmaktadır. Yasal bir kısıtlılığının olmaması ve kolay temin edilebilmesi bu maddelerin piyasaya arzını giderek artırmaktadır. Ayrıca bu maddeleri kullanmanın cezai bir yaptırımını olmaması hızlı bir talebin oluşmasını kaçınılmaz kılmaktadır.

Bu yeni nesil psikoaktif maddeler; sentetik kannabinoidler, sentetik katinonlar, triptamin ve türevleri, feniletülamın ve türevlerini içermektedir. Sentetik kannabinoidleri içeren bu maddeler ülkemizde ‘Bonzai’ olarak bilinmekte olup bitkisel görünüm kazandırmak amacıyla çeşitli bitki kırıntılarına emdirilmektedir. Sentetik kannabinoidlerin son zamanlarda bu kadar ilgi çekmesindeki en büyük etken esrar ile aynı reseptörlere bağlanarak kişide esrar benzeri etkiler göstermesidir. Ayrıca merdiven altı üretim olarak tabir edilen yasadışı üretim sebebiyle bu maddelerin kimyasal yapıları çok çabuk değiştirilmektedir. Bu da bu yeni nesil maddelerin tespitini zorlaştırmaktadır. Bu sebeple şüpheli bitkisel ürünler ile kan, serum, idrar, tükürük ve kıl gibi biyolojik örneklerde sentetik kannabinoidleri tanımlamak ve miktarını belirlemek için hassas analitik yöntemlerin güçlendirilmesi gerekmektedir.

Yeni nesil psiko-aktif maddelerle daha etkin mücadele için Avrupa Madde ve Madde Bağımlılığı İzleme Merkezi (EMCDDA) bünyesinde Erken Uyarı Sistemi (EWS) olarak adlandırılan bir sistem kurulmuştur. Bu sistem psiko-aktif etkili yeni maddeler ile mücadelede ülkeler arası hızlı işbirliği ve iletişimin gerçekleşmesinde önemli rol oynamaktadır. EWS aracılığı ile EMCDDA ve Avrupa Polis Ofisine (EUROPOL) her yıl yeni psikoaktif maddeler bildirilmektedir. Sentetik kannabinoid kaçakçılığında Türkiye hedef ülke konumundadır. Bu maddeler Avrupa ülkeleri ile birlikte Amerika Birleşik Devletleri ve Çin gibi ülkelerden yasa dışı yollarla Türkiye’ye getirilmektedir. Türkiye’de 2013 yılında 780 kg sentetik kannabinoid yakalanmıştır. 2013 yılında yakalanan sentetik kannabinoid miktarında 2012 yılına göre %79,7 oranında önemli bir artış olmuştur. Türkiye’de ilk yakalandığı 2011 yılına göre ise yaklaşık 17 kat artış gerçekleşmiştir.<sup>1</sup> Avrupa’da 2014 yılında yayın-

lanan uyuşturucu raporunda 50.000 ele geçirme vakası olmuş ve bu maddelerin %60’ını sentetik kannabinoidler meydana getirmiştir.<sup>2</sup>

Acil servislere, psikiyatri kliniklerine ve aile hekimlerine başvuran sentetik kannabinoid kullanıcı sayısı giderek artmaktadır.<sup>2</sup> Bu derleme ile toplumdaki tüm bireylerin sağlık sistemi ile ilk temas noktasını oluşturan aile hekimlerine sentetik kannabinoidler hakkında temel bilgi sunarak onların bilinçlendirilmesi, farkındalıklarının artırılması amaçlanmıştır.

## Bitkisel ürünlerdeki sentetik kannabinoidlerin tarihçesi

Bitkisel ürünlerde tespit edilen ilk sentetik kannabinoidler, John W. Huffman tarafından sentetik kannabinoidlerin terapötik etkisi araştırılırken sentezlenmiştir. JWH-018 kolay bir şekilde sentezlendiğinden ve yüksek farmakolojik etkiye sahip olduğundan bitkisel ürünlerde tespit edilen ilk sentetik kannabinoiddir. 1960’lı yıllarda Hebrew Üniversitesi’nden Raphael Mechoulam HU-210’i ve 1970’lerde Pfizer CP-59,540, CP-47,497 ve onun alkil homologlarını içeren sikloheksilfenol (CP) serilerini sentezlemiştir.<sup>3</sup>

2004 yılından itibaren ‘Spice’ olarak adlandırılan bitkisel karışımlar Almanya, İsviçre ve Büyük Britanya gibi birçok Avrupa ülkesinde satışa sunulmuştur. İlk başlarda bu ürünler gözde olmayıp, sadece küçük gruplar tarafından deneme amaçlı kullanılmış, ancak 2008’de Alman gazeteleri ve televizyonlarının bu ürünleri kannabis (esrar) bileşeni olarak duyurmasının ardından, aynı yıl içinde kullanıcı sayısı ve bilinirliği de dramatik bir şekilde artmıştır. Aynı fenomen Fransa, Büyük Britanya ve diğer birkaç Avrupa ülkesinde de gözlemlenmiştir.<sup>4</sup>

İlk nesil ‘Spice’ ürünleri tütün veya bitkisel karışımlar olarak ilan edilmiş ve ‘Spice Silver’, ‘Spice Gold’, ‘Spice Diamond’, ‘Yucatan Fire’, ‘K2’ ve ‘Smoke’ gibi adlar verilmiştir. Bu ürünler özel tasarımlı renkli paketler içerisinde, 0,5-3 g yeşil/kahve bitki materyalinden ince ince kesilmiş olarak piyasaya sunulmuştur. ‘Spice’ ürünlerinin bir gramı 20-40 dolara satılmaktadır. Ambalaj etiketlerinde bu otlar için “tüketildiğinde ‘kannabis’ benzeri etkiler oluşturabileceği, sadece doğal unsurların ‘sofistike’ karışımından dolayı bu ürünlerin farmakolojik olarak aktif olduğu” belirtilmektedir.<sup>4</sup>

İlk başlarda çoğunlukla internet vasıtasıyla satılan bu ürünler, daha sonraları bilinirliğinin artması sonucu “headshops” (çoğunlukla kannabis içmek için aksesuarlar satan marketler) olarak adlandırılan marketlerde ve yerel tütün marketlerinde satışa sunulmuştur. Bazı satıcılar sadece 18 yaş üzeri müşterilere bu ürünleri sattığını iddia ederken pek çok satıcı yaş sınırlaması yapmadan ‘Spice’ ürünlerini satmıştır. Paketlerde yer alan talimatlarda veya ‘Spice’ sunan bazı internet sitelerinde ürünlerin insan tüketimi için uygun olmadığını belirten çeşitli ibarelerin bulunmasına rağmen, bu ürünleri oral olarak alan veya sigara gibi içen pek çok kişiye ait bildirimler internet forumlarında yer almaktadır. Çoğu kullanıcı bu ürünlerin kannabis benzeri etkilerinin olduğunu tanımlamıştır.<sup>4,5</sup>

Şu anda “Dream, Monkees go Bananas! and Jamaican Spirit in Germany”; “K, Tai High and Amped in USA”; ve “Enigma, Kamikadze, Napalm and Chernobyl in Russia” gibi isimleri taşıyan ve marketlerde mevcut olan çok çeşitli ‘spice’ markası vardır ve sayıları gün geçtikçe hızlı bir şekilde artmaktadır.<sup>4</sup>

Türkiye’de 2010 yılında Bakanlar Kurulu kararıyla; JWH-018, CP 47,497, JWH-073, HU-210, JWH-200, JWH-250, JWH-398, JWH-081, JWH-073 metil türevli, JWH-015, JWH-122, JWH-203, JWH-210 ve JWH-019 “Uyuşturucu Maddelerin Murakabesi Hakkında Kanun” hükümlerine tabi tutulmuştur.<sup>6</sup> 2012 yılında ise yasaklı sentetik kannabinoidlere AM-2201, JWH-20 ve JWH-302 eklenmiştir. 2012 yılında olay sayısı bir önceki yıla göre yaklaşık 19 kat, şüpheli sayısında ise yaklaşık 57 kat artış gerçekleşmiştir.<sup>7</sup> 2015 yılında Bakanlar Kurulu kararıyla sentetik kannabinoid ve diğer psikoaktif maddelerin olası kimyasal yapıları açıkça belirtilerek “Uyuşturucu Maddelerin Murakabesi Hakkında Kanun” hükümlerine tabi tutulmuştur.<sup>8</sup>

İstanbul Adli Tıp Kurumu’na gelen 1200 bitkisel bileşiğin 1179’unda sentetik kannabinoid tespit edilmiştir. Bu maddelerin %98,3’ünde JWH-018, %65,9’unda ise JWH-018 ve JWH-081 birlikte bulunmuştur.<sup>9</sup> Hem olay hem de şüpheli sayısındaki bu artış, bu maddenin ülkemizde yaygınlaştığını göstermektedir.

## **Marihuana**

Marihuana olarak bilinen ‘Cannabis sativa’ bitkisi insanlarda fizyolojik ve psikolojik etkilere sa-

hip olan kimyasal maddeleri içeren ve kaçak olarak üretimi yapılan bir bitkidir. Bu bitkinin dişi ve erkek türlerinin çiçekli tepeleri ve dişi bitkinin tohumu etrafında bulunan yaprakları psikoaktif maddeler taşır. Dişi bitkinin çiçekli tepelerinden salgılanan reçine “haşhiş” adını alır. Esrar olarak da bilinen bu reçine pek çok sayıda kannabinoid içermesine rağmen delta-9-tetrahidrokannabinol ( $\Delta^9$ -THC) en etken psikoaktif maddedir. Taşikardi, vazodilasyon, hipertansiyon, bronkodilasyon, göz içi basıncında azalma, dış uyaranları algılamada değişimler, hafıza kaybı ve zaman algısını kavrayamama gibi etkileri vardır.<sup>10</sup> THC lipofilik bir maddedir ve karaciğerde önemli ölçüde metabolize edilir.

Bu nedenle ağız yolundan alınan THC’nin biyoyararlanımı %4-12 arasında değişmektedir. Eliminasyon yarılanma ömrü 30 saat kadardır ve yağ dokusunda birikme özelliğine sahiptir. Karaciğerde aktif metaboliti olan 11-Hidroksi-THC’ye ve bazı inaktif metabolitlere dönüşür. Metabolitleri idrarla ve kısmen safra ile atılır. Esrar ağız yoluyla ya da sigara içinde inhalasyonla alınır. Ağız yolundan alındığında etkisi 3-4 saatte belirgin hale gelirken, inhalasyon yoluyla etkisi hemen başlar.<sup>11</sup>

## **Sentetik kannabinoidlerin Sınıflandırılması**

Sentetik kannabinoidler birbirilerine benzer kimyasal yapıları olan maddelerdir ve insan hücrelerinde bulunan CB1 veya CB2 olarak bilinen kannabinoid reseptörlerine bağlanabilen yapısal özelliğe sahiptirler. CB1 reseptörü çoğunlukla beyin ve omurilikte yer alır. Kannabisin karakteristik, fizyolojik ve özellikle psikotropik etkilerinden sorumludur. CB2 reseptörü ise çoğunlukla dalakta ve immun sistem hücrelerinde yer alır. İmmun düzenleyici etkilere aracılık eder. Sentetik kannabinoidler fonksiyonel olarak kannabisteki ana aktif maddeye benzerdir ve sigara gibi içildiğinde marihuananın etkisini taklit eder. Bu maddeler kannabinoid reseptör agonistlerine daha fazla eğilimlidir ve son 40 yıldır ağrıyı dindirme amaçlı terapötik ajanlar olarak geliştirilmişlerdir. Bazı sentetik kannabinoidler CB1 ve CB2 reseptörlerine THC’den daha yüksek veya eş afinite gösterirler. Ancak bu ilaçların psikoaktif etkilerinden selektif terapötik özelliklerini izole etmek çok zordur. Ayrıca bu ilaçların kannabislerden daha potent olduğu bulunmuştur.<sup>12</sup>

Sentetik kannabinoidler moleküllerin kimyasal yapılarına göre aşağıdaki şekilde sınıflandırılır.<sup>13, 14</sup>

- **Klasik kannabinoidler:** THC, kannabisin diğer bileşenleri ve onlarla yapısal olarak ilişkili sentetik analogları HU-210, AM-906, AM-411 ve O-1184

- **Klasik olmayan kannabinoidler:** Sikloheksilfenol veya CP-47,497-C8; CP-55,940; CP-55,244 gibi 3-arilsikloheksanoller

- **Hibrid kannabinoidler:** Klasik olan veya olmayan kannabinoidlerin yapısal özelliklerinin kombinasyonları AM-4030

- **Aminoalkilindoller (AAIs):** Naftoyilindollere bölünenler (JWH-018, JWH-073, JWH-398, JWH-015, JWH-122, JWH-210, JWH-081, JWH-200, WIN-55,212); fenilasetilindoller (JWH-250, JWH-251); naftilmetilindoller ve benzoilindoller (pravadoline, AM-694, RSC-4)

- **Eicosanoidler:** Anandamide ve onların sentetik analogları gibi endokannabinoidler; (methanandamide)

- **Diğerleri:** Diarilpirazoller (selektif CB1 antagonisti Rimonabant), naftoilpiroller (JWH-307), naftilmetilindenler veya naphthalene-1-yl-(4-pentylloxynaphthalen-1-yl) methanone (CRA-13), indazol karboksamid (APINICA)

### Uygulanma şekli ve toksisitesi

Sentetik kannabinoidler genellikle sigara gibi içilerek uygulanır. Bütün sentetik kannabinoidler yağda çözülebilir, apolar ve 20-26 karbon atomundan meydana geldiği için sigara gibi içildiğinde kolayca buharlaşır.<sup>15</sup> Farmakolojik etkilerini hızlı bir şekilde gösterdiğinden kullanıcılar tarafından bu yol tercih edilir. Ekonomiktir ve literatürde çok az toksikolojik bilgi vardır. Etkileri kullanımdan sonra saatlerce hatta günlerce sürebilir ve davranış bozukluklarına sebep olur. Sadece 0,3 gram inhalasyon ile ilk 10 dakika içerisinde idrak ile ilgili bozukluklar ve sonrasında algı-durum değişimlerinin meydana geldiği kaydedilmiştir. Kullanımdan 2-6 saat sonra çoğu etki kaybolmaktadır. Kaydedilen en yaygın akut yan etkiler anksiyete, paranoya, sedasyon, halüsinasyon, psikoz, ağız kuruluğu, sklerayı örten konjunktival damarların genişlemesi ve iştahta artıştır. Taşikardi, hipertansiyon, nadir olarak da aritmi ve miyokard enfarktüsü kardiyovasküler bulgulardır. Diğer yan etkileri; bulantı, kusma ve akut böbrek hasarıdır. İnternet forumlarında oral yolla tüketim bildirimleri mevcuttur. Bitki çayı olarak kullanımına sık rastlan-

maz. Çünkü yüksek derecede lipofilik olan bu maddelerin suda çözünürlükleri düşüktür. Parenteral yolla uygulama şu ana kadar insanlarda kaydedilmemiştir. Sentetik kannabinoidlerin uzun dönem etkileri ile ilgili çalışma bulunmamaktadır.<sup>16-19</sup>

Sentetik kannabinoid alımı ile ilişkili sadece beş ölüm tespit edilmiştir. 59 yaşında Japon bir erkek ev-de ölü bulunmuştur. Uygulama yolu ve dozu bilinmeyen MAM-2201 femoral kanda (1,24 µg/l), beyin, vücut organları ve adipoz dokuda tespit edilmiştir.<sup>20</sup> İsviçre’de 17 yaşında bir erkek sokakta yalnız ölü bulunmuştur. Arkadaşı, ölen gencin ölmeden önce iki nefes ot çektiğini, ellerinde uyuşma hissettiğini ve başının döndüğünü söylemiştir. Adamın postmortem femoral kanında 12,3 µg/l JWH-210 bulunmuştur. Bir diğer vaka olan 26 yaşındaki erkekte ‘methoxe-tamin’ ile birlikte üç sentetik kannabinoid tespit edilmiştir. “Ölüm yüksek dozda ‘methoxetamin’e dayandırılmasına rağmen, tespit edilen AM-694, AM-2201, JWH-018 ölüme katkı sağlamış olabilir.” denmiştir.<sup>21</sup>

Yirmioç yaşında bir başka erkek AM2201 içtikten sonra şiddetli psikoza girmiş ve ölmüştür. Yapılan toksikolojik analizde postmortem kalp kanında 12µg/l AM-2201 tespit edilmiştir.<sup>22</sup> Kaydedilen son ölüm vakası olan 34 yaşındaki bir erkek yerde ölü halde bulunmuştur. Otopside rutin sistematik toksikolojik analiz için kan ve diğer biyolojik örnekler alınmıştır ve 5F-AMP pozitif bulunmuştur.<sup>23</sup> Bu vakalarda kaydedilen sentetik kannabinoidlerin kandaki konsantrasyonları 1,2-12,3 µg/l’dir. Tespit edilemeyen sentetik kannabinoidler veya diğer uyuşturucu maddeler, uygulanma şekli ve dozu, sentetik kannabinoid metabolizmasındaki kişisel farklılıklar ölümü etkileyebilen diğer faktörlerdir.<sup>21</sup>

### Sentetik kannabinoidlerin analizi ve karşılaşılan zorluklar

Yeni sentetik maddelerin hızlı bir şekilde ortaya çıkışı, bu maddelerin tümünü kapsayan genel bir analiz metodunun oluşmasını zorlaştırmaktadır. Analize bitkisel ürünün homojenizasyonu ile başlanır, çünkü sentetik kannabinoid taşıyıcısı olarak kullanılan bitkisel materyal yumuşak ve hafiftir. Bu özellikler bitkinin homojen hale gelmesini zorlaştırır. Havan ve havan tokmağı, bitki değirmeni, elektrik değirmeni ve ‘miller’ dahil çeşitli homojenizasyon aletleri test edilmiştir. Şaşırtıcı bir şekilde bu aletlerin hiç

birinden verimli sonuçlar elde edilememiştir. Onun yerine en etkili yöntem; incecik toz haline gelene kadar 500 mg'lık örneği 100 'gritlik' zımpara kağıdı ile ezmek ve öğütmektir. İkinci adım ise sentetik kannabinoidlerin çoklu fonksiyonel grup içermesinden dolayı geliştirilmiş olan sıralı ekstraksiyon işlemi yapmaktır. Bu işlem bir asit veya baz ile kombine ekstraksiyon ya da kannabinoidleri çözmek için santrifüj işlemi takip eden basit metanol inkübasyonudur. Her iki yöntem de yeterli miktardaki matriksi ekstrakte ederek çoklu pike sahip olan bir kromatogram oluşturacaktır. Asit/baz ekstraksiyon metodunda homojenize edilen örnek (50-100 mg), 1 ml de-iyonize su ve bunu takiben 3 damla %10'luk HCl eklenerek asitleştirilir. Daha sonra hacimce %95 metilklorür ve %5 izopropanol çözeltisinden 1 ml eklenir ve karıştırılır. Santrifüj işlemi yapıldıktan sonra oluşan ikili fazdan alttaki kısım bir kenarda saklanır. Konsantrasyon hidrokstitten 2 damla ve %95 metilklorür ve %5 izopropanol çözeltisinden 1 ml kalan sulu karışıma (üst kısım) eklenir.

Örnek karıştırılarak tekrar santrifüj edilir. Alt çözelti fazı alınarak diğer alt çözelti fazına eklenir ve kısa bir süre karıştırılır. Çoğu örneklerde birleştirilmiş bu ekstrakt GC/MS analizi için hazır hale gelir. Bazı sentetik kannabinoidler GC/MS analizleri için çok az uygun olan keton, indol, alkol ve fenol gibi çoklu, aktif ve polar fonksiyonel grupları içerir. Metodun hassasiyetini ve kromatogramın performansını artırmak için bu fonksiyonel grupları koruyan 99:1 BSTFA:TMCS (türevlendirici) eklenir. Türevlendirme işlemi için ekstrakt azot gazı kullanılarak kuruluğa kadar buharlaştırılır (tamamen kurutulmuş olmalı ve su veya alkol kalıntısı olmamalı), türevlendirici eklenerek 70°C de 30 dk inkübe edip soğutulduktan sonra gaz kromatografikütle spektrometresine (GC/MS) verilir.<sup>13-24, 27</sup>

Sentetik kannabinoidleri tanımlamada ve biyoanalitik yöntemlerini geliştirmede karşılaşılan başlıca zorluklardan biri referans materyal eksikliğidir. Saf referans materyalin sınırlı olmasından dolayı bu maddelerin tanımlanması ve kantitatif analizinin yapılması zor olmaktadır. Metabolik standartların eksikliği klinik ve adli laboratuvarlarda standardize edilmiş yöntemlerin gelişmesini engellemiştir. Bitki ürünlerindeki psikoaktif madde içeriğinin düşük olması ve gizlenen katkıların varlığı (yağ asitlerinin amitleri veya gliserin gibi) yüzünden hızlı bir sonuç

almak zordur. Tanımlamada kütle spektrometresi ile eşleşmiş gaz kromatografisi veya sıvı kromatografisi gibi kompleks teknikler uygulanabilir. Sıvı-sıvı veya katı-sıvı faz ekstraksiyonunu içeren örnek hazırlama basamaklarının zaman alıcı ve pahalı olması, çalışılan LC/MS/MS teknikleri ile ortadan kaldırılabılır.<sup>4</sup> Bunun daha da ötesinde bilimsel literatürde bilgi olmaksızın yeni maddeler sürekli marketlere giriş yapmaktadır. EMCDDA'ya ait Erken Uyarı Sistemi gibi sistemler bu yeni maddeler hakkında bilginin hızlı toplanması ve yayılması konusunda etkili olmasına rağmen, ürün ekstraksiyonundan sonra NMR spektroskopisi vasıtasıyla kimyasal yapısının açıklanması ve şüpheli yeni maddenin ayrıntılı saflaştırılmasının yapılarak maddenin tanımlanması oldukça zor bir işlemdir. Sentetik kannabinoid testleri rutin hastane laboratuvar analizleri için uygun değildir. Teşhis hastanının öyküsüne ve klinik bulgularına dayanmaktadır. Antidotu yoktur ve tedavisi destekleyicidir.<sup>4</sup>

Pek çok ülkede yasal ve yapısal uyumsuzluklarından dolayı kontrollü maddelerin jenerik tanımı olanaksızdır. Diğer bir problem ise istismarın yaygınlığı ve kullanıcıların demografisindeki bilgi eksikliğidir. Çoğu ülkede bu ürünlerin kullanıcı gruplarına ait bilgi kısıtlı hatta yok denecek kadar azdır. Temel sorunlara yol açan bu maddelerin çoğunun metabolizması henüz bilinmediğinden, işyeri madde analizi, sürücü sorumluluğu testi ve adli araştırmalar alanında kötüye kullanımın kontrolü için alınan idrar örneklerinde bu maddelerin tüketimini doğrulamak da oldukça zor olmaktadır.

## Sonuç

Yasaklamalardan ötürü medyada daha az yer alması kullanıcı sayısının azalmasına neden olmamıştır. İnternette hala çok fazla sayıda ve çeşitte elde edilebilir ürünler bulunmaktadır. Bu yeni maddelerin kimyasal yapıları sürekli değişerek ortaya çıkmaktadır. Sentetik kannabinoid kullanıcılarının büyük kısmı kannabis veya beyaz zehir kullanma öyküsü olan, bazıları da düzenli olarak zorunlu ilaç izleme testine giren kişilerdir. Griffiths ve arkadaşlarının ana hatlarıyla belirttiği gibi "Spice" geçici bir ürün olabilir. Uyuşturucuları kontrol altında tutabilmek için etkili yol; kan ve idrar analizleri vasıtası ile sentetik kannabinoid tüketimini tespit etmek için hızlı analitik yöntemler geliştirmek ve bu yöntemlerin validasyonunu yapmaktır.<sup>30</sup>

Sentetik kannabinoidlerin kontrolü için jenerik bir tanımlamanın yapılması risk oluşturmaktadır. Bunun sebebi bu maddelerin tüm olası katkıları içermemesidir. Aynı zamanda jenerik tanımlamanın kullanımı AM-694 gibi halojen bileşenleri veya artan toksisiteye yol açan diğer fonksiyonel grupları içeren maddelerin üretilmesine sebep olabilir. Jenerik tanımlama için sentetik kannabinoidler alanında daha geniş araştırma yapmak gerekir. Çin ve Hindistan gibi üretim ve ticaretini yapan ülkelerde daha etkili kontrol ölçümleri uygulanmalıdır. Kanserojenik potansiyel ya da akut toksisiteye sahip olan AAI's'lerin bazıları için bu maddelerin toksikolojik özelliklerinde geniş araştırmalar yapılması çok yararlı olacaktır. "Spice" kullanım yaygınlığında şu anda yeteri kadar bilgi olmadığı için potansiyel kullanıcıların kan ve idrar örneklerinde adli toksikolojik araştırmalarla eşleşmiş epidemiyolojik bir araştırma, problemin boyutunu incelemek için çok gereklidir.

Türkiye'de yürütülen önleme faaliyetlerinin büyük bir kısmını uyuşturucu maddelerin zararlarının ve neden olduğu sonuçların anlatıldığı seminerler, afiş-broşür çalışmaları ve medya aracılığı ile gerçekleştirilen programlar oluşturmaktadır. Türkiye'deki önleme çalışmalarının daha çok uyutucu-uyuşturucu kullanımına başlama yaşının yoğunlaştığı 15-24 yaş arasındaki gençleri hedef almakla birlikte aileler, öğretmenler ve sivil toplum örgütleri de önleme çalışmalarındaki diğer hedef gruplardır.<sup>1</sup>

Aile hekimleri; sentetik kannabinoid emdirilmiş bitkilerin kişide meydana getirebileceği akut ve kronik zararlar hakkında aileleri bilinçlendirmelidir. Sentetik kannabinoid kullanımından kuşku durumunda da, bu maddelerin vücuttan çok hızlı atıldığını dikkate alarak o kişide mümkün olduğu kadar çabuk toksikolojik analiz yaptırmalıdır.

## Kaynaklar

1. 2014 Türkiye Uyuşturucu Raporu. Türkiye Uyuşturucu Ve Uyuşturucu Bağımlılığı İzleme Merkezi, 2014;22,43.
2. Avrupa Uyuşturucu ve Uyuşturucu Bağımlılığı İzleme Merkezi 2016;12.
3. 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; 39(2):234-43.
4. UNODC. Synthetic cannabinoids in herbal products. United Nations Office on Drugs and Crime 2011.
5. Camp NE. Synthetic cannabinoids. *Journal of Emergency Nursing* 2011;37(3):292-3.
6. Bertan A [Early Warning System] Türkiye Uyuşturucu ve Uyuşturucu Bağımlılığı İzleme Merkezi, 2010; 188-90.
7. 2013 Türkiye Uyuşturucu Raporu. Türkiye Uyuşturucu ve Uyuşturucu Bağımlılığı İzleme Merkezi, 2013.
8. Resmi Gazete. Bakanlar Kurulu Kararı, 29259 Sayı;6 Şubat 2015.
9. Güldal F, Aşırızder M, Gülhan RA, Korkut Ş, Göçer Y, Küçükibrahimoglu EE, İnce H. 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 Legal Medicine* 2013;20: 667-72.
10. Vural N. İlaç Suistimali ve Bağımlılığı Toksikoloji. Yayın no:73. Ankara: Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları; 2005. p.317-41.
11. Uzbay T. Bağımlılık Yapan Maddeler ve Özellikleri.. *Meslek İçeriği* 2006; 16-33.
12. Seely KA, Prather PL, James LP, Moran JH. Marijuana-based drugs: Innovative therapeutics or designer drugs of abuse? *Molecular Interventions* 2011; 11(1):36-51.
13. Gluodenis TJ. Identification of synthetic cannabinoids in herbal incense blends. *Forensic Magazine* 2011; 4: 31-5.
14. Penn HJ, Langman LJ, Unold D, Shields J, Nichols JH. Detection of synthetic cannabinoids in herbal incense products. *Clin Biochem* 2011; 44(13): 1163-5.
15. Zawilska JB, Andrzejczak D. Next Generation of Novel psychoactive Substances on Horizon- A Complex Problem to Face. *Drug&Alcohol Depend*, 2015;157:1-17.
16. Johnson LA, Johnson RL, Alfonso C. Spice: A legal marijuana equivalent. *Mil Med* 2011;176(6):718-20.
17. Schneur AB, Cullen J, Ly BT. "Spice" girls: Synthetic cannabinoid intoxication. *The Journal of Emergency Medicine* 2011;40(3):296-9.
18. Rech MA, Donahey E, Cappelletto D, Dzedzic JA, et al. New Drugs of Abuse. *Pharmacotherapy* 2015;35(2):189-97.
19. Weaver MF, Hopper JA, Gunderson EW. Designer Drugs 2015: Assessment and Management. *Addiction Science&Clinical Practice*, 2015;10(8):1-9.
20. Saito T, Namera A, Miura N, et al. A fatal case of MAM-2201 poisoning. *Forensic Toxicol* 2013;31: 333-7.
21. Castaneto MS, Gorelick D, Desrosiers N, Hartman RL, Pirard S,

- Huestis MA. Synthetic cannabinoids: Epidemiology, Pharmacodynamics, and Clinical Implications. *Drug & Alcohol Dependence* 2014;144:12-41.
22. Patton AL, Chimalakonda KC, Moran CL, et al. K2 toxicity: fatal case of psychiatric complications following AM2201 exposure. *J Forensic Sci* 2013; 58: 1676–80.
  23. Shanks KG, Behonick GS. Death after use of Synthetic Cannabinoid 5F-AMB. *Forensic Science International* 2016; 262:21-4.
  24. Grigoryev A, Savchuk S, Melnik A, et al. Chromatography-mass spectrometry studies on the metabolism of synthetic cannabinoids JWH-018 and JWH-073, psychoactive components of smoking mixtures. *J Chromatogr B* 2011;879(15-16):1126-36.
  25. Downing G, Regan L. A method for CP 47,497 a synthetic non-traditional cannabinoid in human urine using liquid chromatography tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B* 2011; 879(3-4): 253-9.
  26. Uchiyama N, Kawamura M, Kikura-Hanajiri R, Goda Y. Identification of two new-type synthetic cannabinoids, N-(1-adamantyl)-1-pentyl-1H-indole-3-carboxamide (APICA) and N-(1-adamantyl)-1-pentyl-1H-indazole-3-carboxamide (APINACA), and detection of five synthetic cannabinoids, AM-1220, AM-2233, AM-1241, CB-13(CR-13) and AM-1248, as designer drugs in illegal products. *Forensic Toxicology* 2012. doi:10.1007/s11419-012-0136-7
  27. Nakajima J, Takahashi M, Seto T, et al. Identification and quantitation of two benzoylindoles AM-694 and (4-methoxyphenyl)(1-pentyl-1H-indol-3-yl)methanone, and three cannabimimetic naphthoylindoles JWH-210, JWH-122, and JWH-019 as adulterants in illegal products obtained via the internet. *Forensic Toxicology* 2011; 29: 95-110.
  28. Schidweiler KB, Huestis MA. Simultaneous Quantification of Synthetic Cannabinoids and 21 Metabolites, and Semi-quantification of 12 Alkyl Hydroxy Metabolites in Human Urine by Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry. *J Chromatography A*, 2014;1327:105-17.
  29. Simoes SS, Silva I, Ajenjo AC, Dias MJ. Validation and Application of an UPLC-MS/MS method for the quantification of synthetic cannabinoids in urine samples and analysis of seized materials from the Portuguese market. *Forensic Science International* 2014;243:117-25.
  30. Griffiths, P, Sedefov R, Gallegos, A, Lopez D. "How globalization and market innovation challenge how we think and respond to drug use: "spice" a case study". *Addiction* 2010;105:951–3.

*Geliş tarihi: 08.02.2016*

*Kabul tarihi: 14.07.2016*

*Çevrimiçi yayın tarihi: 15.03.2017*

#### **Çıkar çatışması:**

Herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

#### **İletişim adresi:**

Uzm. Dr. Pınar Efeoglu Özşeker

e-posta: pnrefeoglu@gmail.com