



Cardiovascular effects of JWH-018 from synthetic cannabinoids

Sentetik kannabinoidlerden JWH-018'in kardiyovasküler etkileri

Hakan Parlakpınar^{1*}, Osman Celbis², Onural Ozhan¹, Semih Petekkaya³, Emine Samdancı⁴, Necip Ermis⁵, Pelin Koparir³, Ozcan Soylu³, Ahmet Acet¹

¹ İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye

² İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Adli Tıp Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye

³ T.C. Adalet Bakanlığı Adli Tıp Kurumu Malatya Grup Başkanlığı, Malatya, Türkiye

⁴ İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye

⁵ İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye

Received 07 February 2016; Accepted 25 February 2016

Available online 01.04.2016 with doi: 10.5455/medscience.2016.05.8452

Abstract

The content of synthetic cannabinoids (SC) which are known in Europe as 'Spice', in the U.S.A. as K2', and in Turkey as 'Bonsai' or 'Jamaica' is not standardized. Also SC are known to contain approximately 400 chemical compounds which vary from country to country. SC mimics the effect of Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC) which is the major effective content of Cannabis or Marijuana by cannabinoid-1 (CB1) and cannabinoid-2 (CB2) receptors in the body cell. Although the new SCs are synthesized and the number of new derivatives is increased in every day; JWH-018 among these derivatives exerts full agonist effect on both CB1 and CB2 receptors also it has a short-term effect as 2 hours. For this reason, JWH-018 is the most commonly used as SC. There are a few data in the literature regarding to the pharmacokinetic and pharmacodynamic effects of SC. Furthermore, most of the existing data are based on in vitro experiments. In the JWH-018 report, at Critical Review Report Agenda item 4.5 Expert Committee on Drug Dependence of World Health Organization (WHO), Thirty-sixth Meeting Geneva, 16-20 June 2014, is declared that despite a marked elevation of the heart rate is one of the clinical signs very often seen after intoxication with SC, there is no available study data regarding effects of SCs on cardiovascular, respiratory, gastrointestinal, genitourinary systems, liver and kidney tissues. The aim of this review is to highlight cardiovascular effects of JW-018 which is considered to be the prototype for synthetic cannabinoids to prepare the ground for new work to be done.

Keywords: Synthetic cannabinoids, bonsai, JWH-018, heart, vessel

Öz

Avrupa'da 'Spice', ABD'de 'K2', Türkiye'de 'Bonzai' ya da 'Jamaika' olarak adlandırılan sentetik kannabinoid (SK)'lerin içerikleri sabit olmadığı gibi; ülkeden ülkeye değişiklik gösteren yaklaşık 400 kadar kimyasal bileşik içerdiği bilinmektedir. SK'lar vücut hücrelerinde kannabinoid-1 (CB1) ve kannabinoid-2 (CB2) reseptörleri ile etkileşerek Hint keneviri ya da esrarın içindeki majör etken madde olan Δ^9 -tetrahidrokannabinol (THC)'ün etkisini taklit ederler. Her ne kadar yeni SK'lar sentezlenip, yeni türevlerin sayıları gün geçtikçe artsa da; bu türevler arasında JWH-018, hem CB1 ve CB2 reseptörlerine tam agonist hem de 2 saat gibi kısa etki sürelili olması nedeniyle en sık kullanılan SK'dır. SK'ların farmakokinetik ve farmakodinamik etkileri hakkında literatürde oldukça az veri bulunmaktadır ve mevcut verilerin çoğu da in vitro deneylere dayanmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'nün 16-20 Haziran 2014 tarihinde Cenevre'de gerçekleştirdiği Uyuşturucu Bağımlılığı Uzman Komitesinin 36. Toplantısında sunulan JWH-018 raporunda, SK'lara bağlı intoksikasyonda belirgin kalp hızı artışının oldukça sık görüldüğü belirtilmesine rağmen; kardiyovasküler, solunum, gastrointestinal, genitouriner sistem, karaciğer ve böbrek dokuları üzerine olan etkileri hakkında yeterli veriye ulaşılmadığı belirtilmiştir. Bu derlemedeki amaç, SK'lar için prototip olarak kabul edilen JW-018'in kardiyovasküler sistem üzerindeki etkilerini ortaya koyarak yapılacak yeni çalışmalara zemin hazırlamaktır.

Anahtar Kelimeler: Sentetik kannabinoidler, bonsai, JWH-018, kalp, damar

Giriş

Sentetik kannabinoidler Avrupada 'Spice', ABD'de 'K2', Türkiye'de 'Bonzai' ya da 'Jamaika' olarak adlandırılmaktadır. Ülkemizde SK kullanımının hızla artmakta olduğu bilinmektedir (Şekil 1) ve bu psikostimülan karışımların üretiminde sıklıkla bonsai,

ağacının yapraklarının kullanılması sebebi ile bu isim verilmiştir. Genelde sigara şeklinde içilmesine rağmen buharlaştırma, oral ya da rektal yolla kullanımları da bildirilmiştir [1]. Bu bölümde sunulacak literatür özetlerinde orjinal makalede geçen ifadeyi bozmamak için bazı yerlerde "Spice", bazı yerlerde ise "K2" kelimeleri kullanılacaktır.

*Corresponding Author: Hakan Parlakpınar, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye
E-mail: hparlakpınar@inonu.edu.tr
Phone: +904223410660-1227

Esrarın ana etken maddesi olan Δ^9 -tetrahidrokannabinol (THC)'den esinlenerek tıbbi kullanılabilirlik amacı ile geliştirilmiş olan SK türevleri 1971 yılından itibaren 200'den fazla türeve sahip olup; 2004'den bu yana piyasada mevcuttur ve psikostimülan madde arayanlar arasında popüler olmuştur [2]. Kannabinoidler orjinlerine göre fitokannabinoidler, endokannabinoidler ve SK reseptör agonistleri olarak 3 ana sınıfa ayrılırlar [3].

1. Fitokannabinoidler: Sadece Hint henevirinde önemli miktarda bulunduğu bilinmektedir. Yanma ürünleri ise pek çok kimyasalları içerir. En çok izole edilen doğal kannabinoidler Δ^9 -tetrahidrokannabinol (THC), kannabidiol ve kannabinol'dür [4].

2. Endokannabinoidler: Vücut içerisinde oluşur ve hücreler arası lipid habercisi olarak görev yapar. Sentezlenir, depolanır ve daha sonra kullanılabilirler [5].

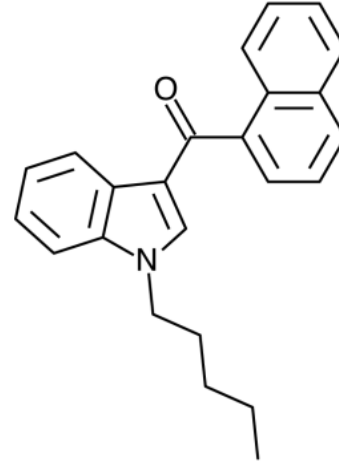
3. SK reseptör agonistleri: THC'e benzer fakat THC'den daha efektif olan ve kimyasal yapı itibarı ile çok farklı olan geniş bir aileyi tanımlar [6]. Esrarın elde edildiği Hint kenevirinden farklı olarak SK'lar fitokannabinoid içermezler ve kimyasal olarak 4 farklı sınıfa ayrılırlar:

1. JWH bileşikleri: Esrar kullanmadan onun etkilerini taklit ederek sakinleştirici, iştah açıcı ve uyku verici sentetik bir madde arayışı sonucu 1995 yılında Güney Carolina Clemson Üniversitesi'nden Prof. Dr. John Willms Huffman tarafından sentezlenmiştir ve isminin ilk harflerinden pek çok rakamlarla anılan türevleri vardır.

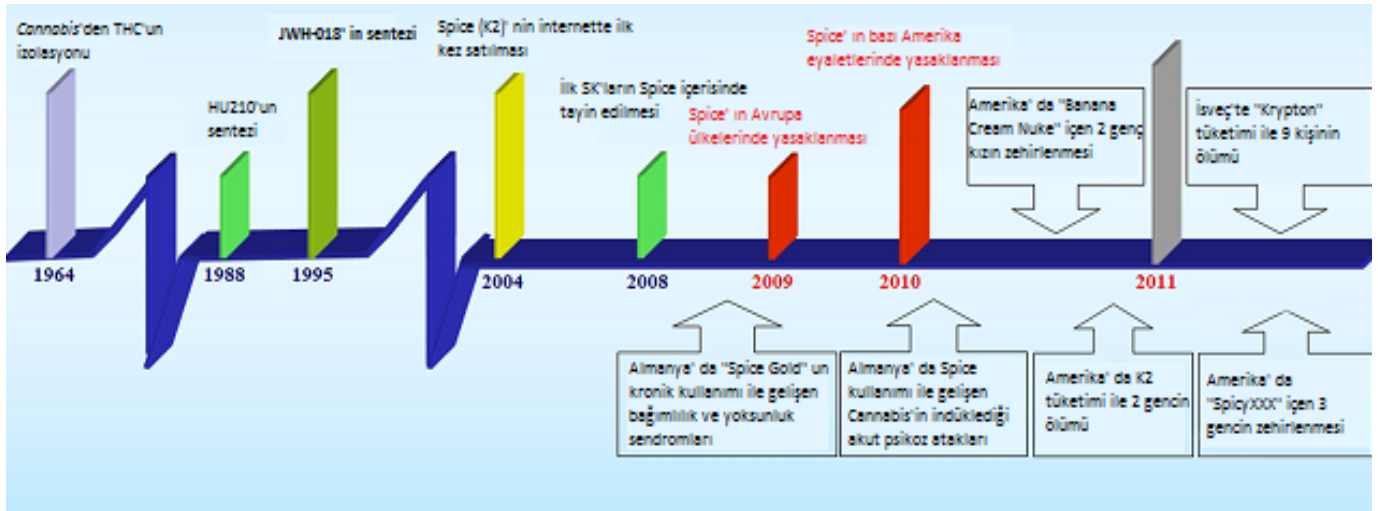
2. CP bileşikleri: 1970 yılında Pfizer tarafından sikloheksilfenol serisi olarak sentezlenmiş ve CP-47,497 ve onun modifiye versiyonu CP-47,497 C8 tanımlanmıştır.

3. HU bileşikleri: 1960 yılında Hebrew Üniversitesi'nde sentezlenmiştir. THC'nin sentetik analogu olan ve klasik kannabinoid olarak sunulan HU-210'nun CB1 ve CB2 reseptörlerine non-selektif tam agonist olduğu ve etki süresinin daha uzun olduğu gösterilmiştir.

4. Benzolindoller: AM-694 ve RCS-4 gibi grup üyeleri sentezlenmiştir.



Şekil 1. JWH-018'in kimyasal yapısı



Şekil 2. Sentetik kannabinoid ve Spice içeren ürünlerin tarihsel seyri [7].

1980 yılında CB reseptörleri tanımlanarak CB1 ve CB2 olarak 2 alt tipe ayrılmıştır [8]. Buradaki en önemli nokta belki de esrarın ana aktif maddesi olan THC'nin CB1 reseptörüne parsiyel agonistik etkisine rağmen; JWH-018'in tam ve potent agonistik etki göstermesidir. In vivo çalışmalarda JWH-018'in kannabinoid kullanımına bağlı analjezi, katelepsi, hipomotilite ve hipotermi gibi klasik davranış tetradını indüklemesinin potent ve efektif CB1 reseptör agonistik bir bileşen olduğunu konfirme ettiği gösterilmiştir. JWH-018 spesifik olarak CB1 reseptörlerine

THC'ye göre 4 kat, CB2 reseptörlerine ise 10 kat daha yüksek afinite gösterir [9]. JWH-018, 2008 yılında erken uyarı sistemi (EWS) aracılığı ile rapor edilen ilk SK'dır. Pek çok herbal preparatın içerisinde yer alan JWH-018, CB1 agonistik etki ile birden fazla sinyal mekanizmasını aktive eder. Bu yüzden Spice'ların kannabinoid reseptör aktivasyonu ile oluşan özel etkilerini göstermeleri için herbal içeriklere JWH-018 eklenir [10]. Bu JWH serileri içerisinde günümüze kadar en fazla çalışılan ve en iyi karakterize edilen her iki kannabinoid reseptörlerine (CB1

ve CB2) tam agonist ve 2 saat gibi kısa etkili JWH-018 en sık kullanılan SK olarak tanımlanmaktadır [11,12]

Ülkemiz açısından bugün gelinen son durum

25 Ocak 2014 Cumartesi tarih ve 28893 sayılı Resmî Gazetede Bakanlar Kurulu Kararı yayımlanarak, kararnameye eklenmiş bulunan listedeki maddelerin 2313 sayılı Uyuşturucu Maddelerin Murakabesi hakkında kanun hükümlerine tabi tutulması kararlaştırılmıştır. Bu ekli listede JWH-018'in de yer aldığı pek çok SK mevcuttur. Hem kamuoyunda iç güvenlik yasa tasarısı olarak bilinen İçişleri Bakanlığınca hazırlanan "Polis Vazife ve Salahiyet Kanunu ile Bazı Kanun ve Kanun Hükmünde Kararnamelerde Değişiklik Yapılmasına Dair Kanun Tasarısı"nda Madde Gereçekleri kısmında "Son dönemde SK (bonzai) ve türevlerinin kullanımının ve buna bağlı ölümlerin artması nedeniyle son iki yıldır özellikle eğitim kurumları ve çevrelerinde kullanımında ve ticaretinde önemli bir artış gerçekleşen sentetik uyuşturucu maddelere yönelik cezai yaptırımların daha caydırıcı hale getirilmesi sağlanmaktadır" ifadesi yer almaktadır. Türkiye'de ilk defa 2010 yılında görülen SK türevleri, 2011 yılında yasa kapsamına alınmıştır. 2010 ve 2011 yıllarında küçük miktarlarda Türkiye'ye getirilen SK'lara rağmen; 2013 yılında 780 kg gibi yüklü yakalamalar olmuştur. TUBİM verilerine göre Türkiye'de 2011 yılı için 11812 kişi örnekleminde ve 32 il dağılımında uyuşturucu madde kullanımına bağlı yaş ortalaması $15.23 \pm 0,69$ ve ortancası 15,00 olarak tespit edilmiştir [13].

Dünya genelinde proje konusu ile ilgili sorun tespiti

2008 yılına kadar herbal içeriklerde "spice/K2" ismi verilen C8 homolog non-klasik kannabinoidler olan CP-47,497, CP-47,497-C ve kannabinomimetik aminoalkilindol JWH-018 olmak üzere sadece 2 SK tanımlanmıştı. Bu kannabinoidlerin kullanımına bağlı yoksunluk ve bağımlılık sendromları, psikoz, intoksikasyonlar ve nihayet ölümlerin de görülmeye başlamasıyla 2009'da bazı Avrupa ülkelerinde ve 2010'da Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde bazı eyaletlerde spice/K2 yasaklanmaya başladı. Nihai olarak Mart 2011'de ABD'de Drug Enforcement Administration (DEA) JWH-018, JWH-073, JWH-200, CP-47,497 ve CP-47,497-C8 isimli 5 tane sentetik kannabinoidi yasaklamıştır [7]. ABD kayıtlarında, 2010 yılında SK maruziyetinden dolayı zehir danışma merkezlerine yapılan aramaların sayısının 2906 olduğu ve bu sayının 2011 yılında 6968'e yükselip 2012 yılında 5228'e hafif düştüğü bildirilmiştir. Teksas Zehir Danışma Merkezi verilerine göre 1 Ocak 2010 ile 30 Haziran 2013 arasındaki SK maruziyeti 1869 bildirilmiş olup bunlardan 3 tanesi ölümlerle sonuçlanmıştır [14]. JWH-018 gibi SK'ların ulusal kontrole tabi olduğu ülkeler ABD, Almanya, Avusturya, Belçika, Birleşik Krallık, Bulgaristan, Çek Cumhuriyetleri, Danimarka, Estonya, Finlandiya, Fransa, Hırvatistan, İrlanda, İsveç, İtalya, Japonya, Kıbrıs, Letonya, Litvanya, Luksemburg, Norveç, Portekiz, Romanya, Slovakya, Slovenya, Rusya Federasyonu, Türkiye ve Yunanistandır [11]. Teksas Zehir

Danışma Merkezine 2011 yılında SK kullanımı ile ilgili yapılan 186 başvuru içerisinde artmış kalp hızı ve kan basıncı, göğüs ağrısı ve kusma en önde gelen şikayetlerdir [15]. Amerika'da madde kötüye kullanımı prevalansını saptamak amacı ile Michigan Üniversitesi tarafından yürütülen 'Monitoring the Future' çalışmasında, SK kullanımının yıllık prevalansı 12. sınıftakiler için %11.3, 10. sınıf için % 8.8, 8. sınıf için % 4.4 olduğu bildirilmiştir [16]. 2007'de yapılan bir başka çalışmada ise kolej öğrencilerinin %8'inin 'Spice' kullandığı, bu maddeyi kullananların çoğunun erkek öğrenci olduğu ve SK'ların nargile tütünü (%88), esrar (%91) ve sigara (%77) ile birlikte kullanımının yaygın olduğu görülmektedir [17].

Genel sorunun tespiti

Spice ya da K2 pek çok Web aracılı satış sitelerinde esrarın legal alternatifini olarak sunulmakta olduğu için esrar içicilere cazip gelmektedir. Her ne kadar spice'lar sıklıkla legal geçmişten bahisle sunulsa da 1971 yılına kadar ne kontrolü ne de alkol ve nikotin gibi yasal kullanımı için bir lisansı bulunmuyordu. Bu kannabinoidlerin kişide mood artışı ve kendini iyi hissetme halini CB1 üzerine olan agonistik etkisiyle sağladığı bilinmektedir. Paketinde 'bitki karışımları' veya 'insan tüketimi için değildir' şeklinde etiketlenmekte ve tütüsü ya da bitki büyüme düzenleyicisi gibi sorumluluktan kaçıcı ifadelerle pazarlanmaktadır [7, 18]. Bu karışımlar internet aracılığıyla pek çok ülkede yaş sınırlaması olmadan satılmaktadır. Özellikle gençler arasında yaygın olarak kullanılmaktadır [19]. İçinde bitkisel ve pek çeşitli ürünler bulunan ve K2 olarak adlandırılan SK'lar topluluğu, rutin idrar tetkiklerinde tespit edilemeyişi, yaygın ve ucuz olarak bulunması gibi sebeplerden dolayı esrar için alternatif olmuştur. Bu herbal havuzlar pek çok SK içermesine rağmen; içerilene en yaygın olarak kullanılan ve iyi tanımlanmış olanı JWH-018'dir. Esrarın ana aktif maddesi olan THC'nin CB1 reseptörüne parsiyel agonistik etkisine rağmen; JWH-018'in tam ve potent agonistik etki gösterdiği bildirilmiştir. Bu yüzden bonzai kullanımına bağlı sağlıkla ilişkili problemler esrar kullanımı sonrasında da olsa bir benzerlik göstermektedir [20].

JWH-018'in bilinen etkileri ve etki mekanizmaları

SK'ların farmakokinetik ve farmakodinamik etkileri hakkında oldukça az veri bulunmaktadır ve mevcut verilerin çoğu da in vitro çalışmalara dayanmaktadır [15]. JWH-018'in diğer adı AM-678'dir. JWH-018 daha potent olduğu için daha düşük dozdaki kannabinomimetik etkiyle THC'nin oluşturduğu etkilerin benzerini meydana getirir. Bu ilaçların pek çoğu THC'den çok daha kuvvetlidir ve bu nedenle psikoaktif dozu 1 mg'ın altındadır [21]. JWH-018'in CB1 reseptörlerine olan tam agonistik etkisinden dolayı Hint keneviri ya da esrar kullanımında görülen daha şiddetli akut toksisitesi görülmektedir. Bunlar arasında özellikle akut psikoz belirgindir. Kronik toksisitesinde mevcut veriler ışığında görülecek riskleri tahmin etmek oldukça güçtür. Pek çok SK'dan farklı

olarak JWH-018'in hidroksilli metabolitleri CB1 reseptörleri üzerine in vivo ve in vitro ortamlarda da aktivitesini sürdürür[22].JWH-018, CB1 agonistlerinin tipik etkileri olan sedasyon, kognitif disfonksiyon, taşikardi, postural hipotansiyon, ağız kuruluğu, ataksi, immüsupresyon ve psikotropik etkileri gösterir[19]. Sadece bir tane majör THC metabolitinin psikoaktif olduğu ve CB reseptörlerine bağlanma afinitesi gösterdiği bilinirken; JWH-018'in pek çok metaboliti şu sıra ile CB1 reseptörüne bağlanma afinitesi gösterir: JWH-018 > JWH-018 N-(4-OH-pentil) > JWH-018 N-(5-OH-pentil) > JWH-018 (5-OH-indol) = THC = JWH-018 (6-OH-indol) = JWH-018 N-(5-OH-pentil) > JWH-073 N-(4-OH-butil) >> JWH-018 pentanoik asit[22].JWH-018 aynı zamanda CB2 reseptörleri için de tam agonisttir. CB2 reseptörleri predominant olarak değişik immün sistem hücrelerinde bulunduğu için JWH-018 immün sistemi modüle ederek immün sistemi baskılamaya yol açabilmektedir. Hatta indometazinle kıyaslandığında JWH-018'in daha yüksek antiinflamatuvar aktivite gösterdiğini bildirilmiştir [23]. CB1 reseptörleri santral ve periferik sinir sistemi, kemik, kalp, karaciğer, akciğer, vasküler endotel ve üreme sisteminde bulunurken; CB2 reseptörleri özellikle immün sistemde yerleşiktir bununla birlikte CB1 reseptörlerine göre az da olsa santral sinir sisteminde bulunmaktadır [8, 24]. Transdüksiyon mekanizması olarak SK'lar genel olarak presinaptik sinir uçlarında dominant olarak bulunan CB1 reseptörleri ile eşleşik G protein kenetli reseptör stimülasyonu yapar. CB1 reseptör uyarımı hücrel cAMP düzeyini azaltır ve kannabinomimetik etkiler ortaya çıkar [4]. Ayrıca SK agonistleri voltaj kapılı iyon kanalları ile de etkileşerek potasyum ve sodyum inbisyonu ile membran potansiyellerini düşürerek N ve P/Q tip kalsiyum kanal inbisyonu yaparlar[25]. THC ile karşılaştırıldığı zaman JWH-018 daha kısa etki süresine sahiptir (4 saate karşılık 2 saat). Ancak kısa etki süreli uyarıcılar daha sık kullanılmaya ve böylelikle de kötüye kullanılmaya ve bağımlılık potansiyelleri taşımaktadır [26]. Vardakaou ve arkadaşlarının ratlarda yaptığı 0.1 ile 10 mg/kg doz tekrarlı bir çalışmada tüm dozlarda letarji ve katatonik görüldüğü belirtilerek 100 mg/kg dozunda soluma frekansının azaldığı ve sadece 1 hayvanın öldüğü belirtilmiştir [5]. Macri ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada da intraperitoneal (ip) yolla uygulanan 0.3 mg/kg dozunda JWH-018 farelerde vücut ısısını (30 dk ile 120 dk arasında), ağrı duyarlılığını ve genel lökomotor aktiviteyi azaltmıştır[27].Jarbe ve arkadaşlarının ratlarda drug-diskriminasyon testlerine dayanarak ip yolla uyguladıkları JWH-018 için bildirdikleri etkin doz 50 (ED 50) 0.3-08 mg/kg'dir[28].JWH-018 ile ratlarda yapılan bir lökomotor aktivite testi çalışmasında ip yolla 30 dk test öncesi uygulanan JWH-018, 0.3 ve 1 mg/kg dozlarında enjeksiyondan 20-30 dk sonra başlayan ve 130-140 dk sonra sonlanan lökomotor aktivite depresyonuna yol açmıştır [29].

SK'lar hakkında vaka takdimleri ve insanlardaki bildirilen sonuçları

Köklü ve arkadaşlarının sundukları 2015 yılına ait vaka takdiminde aileden alınan bilgiye göre haftada 2-3 kez bonzai kullandığı öğrenilen 31 yaşındaki erkek hastanın daha önce bilinen kardiyovasküler bir riski olmamasına rağmen; bonzai kullanımını takiben 45 dk sonra senkop atağı ile akut miyokard infarktüsü (MI) geçirdiği, solunumu olmadığı, kan basıncının 100/70 mmHg olarak ölçüldüğü, EKG'sinde inferior segmentlerde ST elevasyonu olduğu, yapılan koroner anjiyografi sağ koronerde orta segmentte %90 tromboz olduğu, stent takılarak hastanın 3 gün sonra ekstübe edildiği ancak yapılan nörolojik muayenede kardiyak arrestten kaynaklanan hipoksi sebebi ile organik mental bozukluk geliştiği bildirilmiştir. Araştırmacılar vazokonstriksiyon ve endotelial disfonksiyonun bonzainin indüklediği MI patogenezinde katkıda bulunabileceklerini öne sürmüşlerdir[30].Ayhan ve arkadaşlarının 2014 yılında yayımladıkları bonzai kullanımından 12 saat sonra ortaya çıkan akut MI vaka takdimindeki hasta 33 yaşında erkektir. Hastanın EKG'sinde ST elevasyonu ve T sivrililiği görülmesi üzerine perkütan koroner anjiyografi yapılarak sol men arterde %100 tıkanıklık saptanması üzerine balon ve stent implantasyonu yapılmıştır. Hastanın sorgusunda daha önce bilinen sistemik bir hastalık, ilaç alerjisi, efor anjinası veya dispnesi olmadığı, göğüs ağrısından önce ateş, grip benzeri semptomlar görülmediği saptanmamıştır. Hastanın anne ve babasının yaşıyor olduğu, ailesinde diyabet, hipertansiyon ve ani ölüm hikayesi olmadığı belirtilmiştir. Bonzai gibi SK kullanımının vazospazm, plak rüptürü, trombüs agregasyonu veya miyokardiyal oksijen sunum dengesizliği gibi çeşitli sebeplerle miyokardiyal iskemiye tetikleyebileceği belirtilerek O zaman için literatürdeki ilk vaka olduğu belirtilmiştir[31]. 51 makalenin incelendiği bir çalışmada 200'den fazla SK'lara bağlı akut intoksikasyon vakalarında yaş aralığı 13-59 (ortalama:22; ortanca:20) olarak bulunmuştur. Akut psikoaktif semptomlar arasında ajitasyon veya irritabilite, anksiyete, konfüzyon, psikoz kısa süreli hafıza ve bilişsel fonksiyon kaybı yer almıştır. Fiziksel bulgularda dilate pupil, kırmızı konjunktiva, bulantı-kusma, nefes darlığı, konuşma bozukluğu, hipertansiyon, taşikardi, göğüs ağrısı, kas seyirmeleri, terleme ve cilt solgunluğu bulunmuştur. Yukarıda sayılanların haricindeki fizik muayene bulguları, genel laboratuvar testleri ve EKG kayıtları normal bulunmuş olup; bazı hastalarda orta düzeyde lökositoz, (WBC: 13000-14000), hipokalemi (<3.5 meq/L) ve hiperglisemi görülmüştür. İdrarda toksikolojik incelemeler sıklıkla negatif bulunmuştur. Sadece 26 vakada serum, kan, oral sıvı ve idrarda SK'lar tespit edilmiştir[25]. Bir vaka takdiminde 19 yaşındaki erkek hastanın önce hareketsizlik ve tekrarlayan kusmayla başlayan tablosunun komaya ilerlediği, yeterli solunumu olmadığı için 3 saat mekanik ventilasyon ihtiyacı doğduğu ve son sentetik kannabinoid kullanımından 2 saat sonra hastanın serum örneklerinden JWH-018'in tayin edildiği rapor edilmiştir [32].Yine bir

başka vaka takdiminde 19 yaşındaki bir öğrencinin basketbol kortunda geçirdiği kollapsından 5 gün sonra ölümü diğer sebepler ekarte edildikten sonra toksikolojik tayinle tespit edilen JWH-018 alımına bağlanmıştır. Musshoff ve arkadaşlarının Almanya'dan bildirdikleri bir vakada 22 yaşındaki bir erkek motosiklet sürücüsü JWH-018'inde içinde bulunduğu bir grup SK kullanımından sonra kırmızı ışıktan geçtiğinde trafik kontrolündeki polis, not defterine hareket kabiliyetinde azalma, apati, pupil reaksiyonlarında gecikme, durgunluk, kaygı gibi notlar almış olmasına rağmen; 1 saat 35 dk sonra hekimin kişi hakkındaki dosya kapatma notunda herhangi bir anomalinin kalmadığı yer almıştır [11]. Kacinko ve arkadaşlarının bildirdiğine göre 6 mg JWH-018 kullanımından 19 dk sonra tam kanda 4.8 ng/ml gibi yüksek konsantrasyonları tespit edilebilmektedir [33]. Bernson-Leung ve arkadaşları ise hayatlarında ilk defa SK kullanan iki tane akut iskemik inme vakası bildirmişlerdir [34].

SK kullanımına bağlı, literatüre geçmiş ölümcül olmayan advers etkiler şöyle sayılabilir: taşikardi, ajitasyon, halüsinasyon, hipertansiyon, kan glukozunda hafif artış, hipokalemi, kusma, göğüs ağrısı, nöbet, myoklonus, şiddetli anksiyeteye bağlı panik atak ve akut psikoz [23]. SK kullanımı bazı kişilerde sedasyon yaparken, bazılarında ajitasyon, ağız kuruluğu, midriyazis, taşikardi, sıcak basmasına yol açar. Klinikteki bu değişik görünümlerin nedeni tam bilinmemekle birlikte her birinde kullanılan farklı kimyasal bileşenlere, doza ve kişisel faktörlere göre de değişebilir. Spice kullanımından sonra her ne kadar bulantı-kusma ve öğürme gibi gastrointestinal sistem etkileri çok sık görülse de; kan basıncı ve kalp hızı artışı, göğüs ağrısı ve kardiyak iskemi de çok tehlikeli sonuçları arasında bildirilmektedir [35]. Bununla beraber; hipokalemi, hiperглиsemi, asidoz gibi metabolik etkiler, ateş ve midriyazis gibi otonomik etkiler de bildirilmiştir [36].

Sonuç olarak, literatür özetlerinde ve özellikle WHO-Rapor, 2014'de görüldüğü üzere JWH-018 dahil SK kullanımı, ölüm dahil olmak üzere pek çok klinik bulgu verebilmektedir. Ancak bu sorunlardan bazıları her ne kadar tespit edilmişse de muhtemel mekanizma açıklamaları, kullanılan SK ve metabolitlerinin düzey tayinleri, zaman-sonuç ilişkileri hakkında henüz yeterli bilgi oluşmamıştır. Bu sahada yapılacak ileri çalışmalara acilen ihtiyaç duyulmaktadır.

Bu derleme "Sentetik Kannabinoidlerden JWH-018'in Ratlardaki Akut ve Subakut Kardiyovasküler Etkilerinin Araştırılması" isimli TÜBİTAK onaylı projemizden (TÜBİTAK-1001 Proje no: 215S752) türetilmiştir.

Kaynaklar

- Vandrey R, Dunn KE, Fry JA, Girling ER. A survey study to characterize use of spice products (synthetic cannabinoids). *Drug Alcohol Depend.* 2012;120(1-3):238-41.

- 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(4):435-8.
- Sun Y, Bennett A. Cannabinoids: a new group of agonists of PPARs. *PPAR Res.* 2007;2007:23513.
- Pertwee RG. Receptors and channels targeted by synthetic cannabinoid receptor agonists and antagonists. *Curr Med Chem.* 2010;17(14):1360-81.
- Vardakou I, Pistos C, Spiliopoulou C. Spice drugs as a new trend: mode of action, identification and legislation. *Toxicol Lett.* 2010;197(3):157-62.
- Geller T. Cannabinoids: a secret history. *Chem Heritage Magazine.* 2007;25(2):1-5.
- Fattore L, Fratta W. Beyond THC: the new generation of cannabinoid designer drugs. *Front Behav Neurosci.* 2011;5(60):1-12.
- Howlett AC, Barth F, Bonner TI, Cabral G, Casellas P, Devane WA, Felder CC, Herkenham M, Mackie K, Martin BR, Mechoulam R, Pertwee RG. International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of cannabinoid receptors. *Pharmacol Rev.* 2002;54(2):161-202.
- Huffman JW, Padgett LW. Recent developments in the medicinal chemistry of cannabinomimetic indoles, pyrroles and indenones. *Curr Med Chem.* 2005;12(12):1395-411.
- Mechoulam R, Feigenbaum JJ, Lander N, Segal M, Jarbe TU, Hiltunen AJ, Consroe P. Enantiomeric cannabinoids: stereospecificity of psychotropic activity. *Experientia.* 1988;44(9):762-4.
- World Health Organization (WHO). JWH-018 critical review report agenda item 4.5. Expert Committee on Drug Dependence Thirty-sixth Meeting. 2014;1-3.
- Quan D, Haase D, Levitan R. Legal drugs of abuse. *Emerg Med Rep.* 2011;32(20):237-47.
- Türkiye Uyuşturucu ve Uyuşturucu Bağımlılığı İzleme Merkezi (TUBİM). Türkiye uyuşturucu raporu. T.C. İçişleri Bakanlığı Emniyet Genel Müdürlüğü Kaçakçılık ve Organize Suçlarla Mücadele Daire Başkanlığı, 2014. Ankara, Turkey.
- Maxwell JC. Psychoactive substances - some new, some old: a scan of the situation in the U.S. *Drug Alcohol Depend.* 2014;134:71-7.
- Mir A, Obafemi A, Young A, Kane C. myocardial infarction associated with use of the synthetic cannabinoid K2. *Pediatrics.* 2011;128(6):1622-7.
- Johnston LD, O'Malley PM, Bachman JG. The rise in teen marijuana use stalls, synthetic marijuana use levels, and use of 'bath salts' is very low. *University of Michigan News Service.* 2012;1-6.
- Castellanos D, Singh S, Thornton G, Avila M, Moreno A. Synthetic cannabinoid use: a case series of adolescents. *J Adolesc Health.* 2011;49(4):347-9.
- Lindigkeit R, Boehme A, Eiserloh I, Luebbecke M, Wiggemann M, Ernst L, Beuerle T. Spice: a never ending story? *Forensic Sci Int.* 2009;191(1-3):58-63.
- Auwärter V, Dresen S, Weinmann W, Muller M, Putz M, Ferreiros N. Spice and other herbal blends: harmless incense or cannabinoid designer drugs? *J Mass Spectrom.* 2009;44(5):832-7.
- Harris CR, Brown A. Synthetic cannabinoid intoxication: a case series and review. *J Emerg Med.* 2013;44(2):360-6.
- Winstock AR, Barratt MJ. Synthetic cannabis: a comparison of patterns of use and effect profile with natural cannabis in a large global sample. *Drug Alcohol Depend.* 2013;131(1-2):106-11.

22. Brents LK, Reichard EE, Zimmerman SM, Moran JH, Fantegrossi WE, Prather PL. Phase I hydroxylated metabolites of the K2 synthetic cannabinoid JWH-018 retain in vitro and in vivo cannabinoid 1 receptor affinity and activity. *PLoS One*. 2011;6(7):1-9.
23. Nakajima JI, Nakae D, Yasukawa K. Structure-dependent inhibitory effects of synthetic cannabinoids against 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate-induced inflammation and skin tumour promotion in mice. *J Pharm Pharmacol*. 2013;65(8):1223-30.
24. Van Sickle MD, Duncan M, Kingsley PJ, Mouihate A, Urbani P, Mackie K, Stella N, Makriyannis A, Piomelli D, Davison JS, Marnett LJ, Di Marzo V, Pittman QJ, Patel KD, Sharkey KA. Identification and functional characterization of brainstem cannabinoid CB2 receptors. *Science*. 2005;310:329-32.
25. 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.
26. Ginsburg BC, Schulze DR, Hruha L, McMahon LR. JWH-018 and JWH-073: delta(9)-tetrahydrocannabinol-like discriminative stimulus effects in monkeys. *J Pharmacol Exp Ther*. 2012;340(1):37-45.
27. Macri S, Lanuzza L, Merola G, Ceci C, Gentil S, Valli A, Macchia T, Laviola G. Behavioral responses to acute and sub-chronic administration of the synthetic cannabinoid JWH-018 in adult mice prenatally exposed to corticosterone. *Neurotox Res*. 2012;24(1):15-28.
28. Järbe TU, Deng H, Vadivel SK, Makriyannis A. Cannabinergic aminoalkylindoles, including AM678=JWH018 found in 'spice', examined using drug ($\Delta(9)$ -tetrahydrocannabinol) discrimination for rats. *Behav Pharmacol*. 2011;2(5-6):498-507.
29. Gatch MB, Forster MJ. $\Delta(9)$ -tetrahydrocannabinol-like discriminative stimulus effects of compounds commonly found in K2/Spice. *Behav Pharmacol*. 2014;25(8):750-7.
30. Köklü E, Yüksel İÖ, Bayar N, Üreyen ÇM, Arslan Ş. A new cause of silent myocardial infarction: bonsai. *Anatol J Cardiol*. 2015;15(1):69-70.
31. Ayhan H, Aslan AN, Süygün H, Durmaz T. bonsai induced acute myocardial infarction. *Türk Kardiyol Dern Ars*. 2014;42(6):560-3.
32. Hermanns-Clausen M, Kneisel S, Hutter M, Szabo B, Auwarter V. Acute intoxication by synthetic cannabinoids-four case reports. *Drug Test Anal*. 2013;5(9-10):790-4.
33. Kacinko SL, Xu A, Homan JW, McMullin MM, Warrington DM, Logan BK. Development and validation of a liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for the identification and quantification of JWH-018, JWH-073, JWH-019, and JWH-250 in human whole blood. *J Anal Toxicol*. 2011;35(7):386-93.
34. Bernson-Leung ME, Leung LY, Kumar S. Synthetic cannabis and acute ischemic stroke. *J Stroke and Cerebrovasc Dis*. 2014;23(5):1239-41.
35. Schneir AB, Cullen J, Ly BT. "Spice" girls: synthetic cannabinoid intoxication. *J Emerg Med*. 2011;40(3):296-9.
36. Seely KA, Prather PL, James LP, Moran JH. Marijuana based drugs: innovative therapeutics or designer drugs of abuse? *Mol Interv*. 2011;11(1):36-51.