

Synthetic Cannabinoids

Fügen ÖZKANLI^o

Synthetic Cannabinoids

SUMMARY

Cannabis which is obtained from cannabis sativa and has an effect on cannabinoid receptors is one of the oldest psychoactive substances. On the other hand, synthetic cannabinoids are the new generation synthetic pschoactive substances which are interacting with the same receptors and showing differences structually. Taking into account the increase in the use of the synthetic cannabinoids, it is expected to be one of the most problematic drugs in the near future. Due to the widespread abuse of synthetic cannabinoids, further investigation of these substances is needed for better identification of their pharmacology and toxicology and to make appropriate legal planning and arrangements.

Key Words: Cannabinoid, synthetic cannabinoid, bonzai, narcotic drug, psychoactive substance, new psychoactive substance.

Sentetik Kannabinoidler

ÖZET

Hint keneviri bitkisinden elde edilen ve kannabinoid reseptörlerine etki eden kannabis en eski psikoaktif maddelerdendir. Sentetik kannabinoidler ise aynı reseptörlerle etkileşen, yapısal olarak değişiklikler gösteren sentetik yeni nesil psikoaktif maddelerdir. Sentetik kannabinoid kullanımındaki artış göz önünde bulundurulduğunda, yakın zamanda en problemli uyuşturucu maddelerden biri olacağı öngörülmektedir. Sentetik kannabinoidlerin yaygın kötüye kullanımı nedeniyle, farmakoloji ve toksikolojilerinin daha iyi tanımlanması ve uygun yasal planlama ile düzenlemelerin yapılabilmesi için daha ileri düzeyde incelemelerine gerek duyulmaktadır.

Anahtar kelimeler: Kannabinoid, sentetik kannabinoid, bonzai, uyuşturucu madde, psikoaktif madde, yeni psikoaktif madde.

Received: 16.03.2017

Revised: 06.04.2017

Accepted: 12.04.2017

* Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, Ankara

^o Corresponding Author:

Phone:+90 (312) 305 18 72

E-mail: fozkanli@hacettepe.edu.tr

GİRİŞ

Kannabis kullanımı insanlık tarihi kadar eskidir. Keyif verici ve sarhoş edici etkisinden başka, onlarca sektörde hammadde olarak kullanılır. İnsanlık tarihinde genellikle psikiyatrik hastalıkların tedavisinde kullanılan tıbbi ilaçların bileşenlerinden biri olarak yer alırdı. Keyif verici etkisi nedeniyle kullanımı çok yaygındır (Drummer et al.,2001). 1964'te $\Delta 9$ -tetrahidrokannabinolün ($\Delta 9$ -THC) izolasyonu (Gaoni et al.,1964) ve 1980'lerde kannabinoid reseptörlerinin (CB1 ve CB2) keşfedilmesinin ardından, terapötik amaçlarla çok sayıda kannabinoid reseptör agonisti üretilirken, diğer taraftan kannabis dünyada en çok üretilen ve tüketilen yasadışı madde haline gelmiştir (Howlett et al.,2002).

Uzun yıllar boyunca kötüye kullanılan madde çeşidinde fazla artış olmamıştır. Ancak son yıllarda "yasal uyarıcı/uyuşturucu maddeler" (*legal highs*), "tasarım maddeler" (*designer drugs*), "bitkisel uyarıcı/uyuşturucu maddeler" (*herbal highs*), "araştırma kimyasalları" olarak da bilinen yeni psikoaktif maddelerde büyük bir artış meydana gelmiştir. 1997'den bu yana 200'den fazla yeni psikoaktif madde tanımlanmıştır (Davidson et al.,2012). 1990'larda Huffman ve arkadaşları (Huffman et al.,1994), "JWH maddeleri" olarak bilinen naftoilindol, naftoilpirol ve kannabinoid reseptör aktivitesi olan benzer maddeleri sentezlemişler ve zaman içinde bu maddeler, sentetik kannabinoid içeren yeni maddelerin ana bileşeni haline gelmiştir. 2004'ten bu yana sentetik kannabinoidler piyasada bulunabilir duruma gelmiş ve yasal uyarıcı/uyuşturucu madde arayanlar arasında popüler olmuştur. 2008'den beri tespit edilen sentetik kannabinoidler; naftoilindoller, sikloheksilfenoller, trisiklik terpenoidler, fenilasetilindoller, benzoilindoller, naftoilpiroler, naftoilnaftelenler, adamantilindoller, kinonlar ve siklopropilindoller olarak adlandırılan farklı kimyasal gruplara aittir (EMCDDA-Europol, 2011).

Sentetik kannabinoid içeren maddeler genel olarak, Avrupa'da "*Spice*", ABD'de "*K2*", Türkiye'de ise "*Bonzai*" ya da "*Jamaika*" olarak adlandırılmaktadır. Bunlar tipik olarak, bitkisel içeriğin üzerine püskürtülmüş bir kaç farklı sentetik kannabinoid içeren ve daha sonra kullanıcılar tarafından kannabise benzer biçimde tüketilen "*bitkisel sigara karışımlarıdır*". Bu maddeler Avrupa'da, ABD'de ve Japonya'da yaygın olarak pazarlanmakta ve internet üzerinden kolaylıkla bulunabilmektedir. "*Spice*" tipi bitki karışımları insan tüketimi için değildir şeklinde etiketlenmekte ve tütsü ya da bitki büyüme düzenleyicisi olarak pazarlanmaktadır. Bu karışımların tamamen bitkisel olduğu öne sürülse de sentetik kannabinoid reseptör agonistleriyle karıştırıldıkları için tüketildikten sonra güçlü bir kannabimimetik etki göstermektedirler (Auwarter et al., 2009).

Dozaj ve içerik açısından yapıları tam olarak bilinmeyen bu maddelerin yaygın kullanımı ve bu maddelere özgü düzenlemelerin bulunmaması nedeniyle kötüye kullanılan tasarım maddeler olarak sentetik kannabinoidlerin artan tüketimi, kamu sağlığını korumakla yükümlü kurumlar için ciddi bir problem haline gelmektedir (Merola et al., 2012; Evren et al., 2013).

Tarihçe

Hint keneviri bitkisinden (*Cannabis Sativa*) elde edilen kannabis dünyanın bilinen en eski psikoaktif maddelerindedir. İlk olarak Hindistan'da Hindu kültürünün bir parçası haline gelerek *sarhoş edici* içki olarak, Çin'de ise yüzyıllar boyunca kıyafet yapımında ve bazı ilaçlarda kullanılmıştır. Kannabisin sıtma ve romatizmaya karşı etkili olduğunu tarihte ilk olarak Çin İmparatoru Shen-Nung (M.Ö. 2737) söylemiştir (Drummer et al.,2001).

Kannabis kullanımı Hindistan'dan Asya'nın diğer bölgelerine, Orta Doğu'ya ve daha sonra Afrika ve Güney Amerika'ya yayılmıştır. Afrika ülkelerinde, yılan ısırmasında, doğumu kolaylaştırma amaçlı olarak, malarya, ateş, şarbon, astım ve dizanteri tedavisinde kullanılmıştır (Drummer et al.,2001).

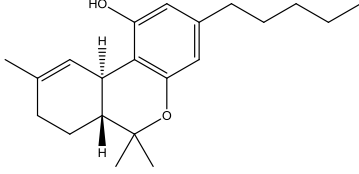
Doğal kannabisin ($\Delta 9$ -THC, tetrahidrokannabinol) akut etkileri öfori, gevşeme, zaman algısında yavaşlama, analjezi, bellek ve problem çözmede zorluklar, ataksi, taşikardi, sistolik hipertansiyon, postural hipotansiyon, iştah artışı, anksiyete, paranoid düşünceler ve depresyondur (Kayaalp et al.,2012; Zimmermann et al., 2009)

Kannabis bağımlılık ve yoksunluğa neden olabilir. Tanı Ölçütleri Başvuru El Kitabına (DSM) göre kannabisin yoksunluk belirtileri; öfke, iritabilite, agresyon, depresifduygudurum, uykusuzluk, anksiyete ya da sinirlilik, fiziksel belirtileri ise baş ağrısı, karın ağrısı, terleme ve titremedir (Kayaalp et al.,2012; Evren et al., 2013). Bununla birlikte kannabisin tedavi edici etkilerinin de olduğu bilinmektedir. Örneğin, kanser hastalarında antiemetik, multipl sklerozda (MS) spazmolitik, AIDS'de iştah açıcı, romatoid artirite antienflamatuvar, crohn hastalığında antidiyareik amaçla kullanılmaktadır. Ayrıca nöropatik ağrı, glokom ve hareket bozukluklarında da yararlı olabileceği bildirilmiştir.

Kannabis CB1 ve CB2 kannabinoid reseptörleri üzerine etki eder. Ana endojen kannabinoidler anandamid ve arakidonilgliseroldür. Kannabis bitkisinde bulunduğu belirlenebilmiş olan 483 farklı kimyasal bileşen vardır. Bunlardan **Kannabinoidler** (60 çeşit) en belirgin ve spesifik kimyasal bileşenlerdir. $\Delta 9$ -tetrahidrokannabinol en etkili bileşiktir ve mezolimbik dopaminerjik sistemi aktive ederek ödül ve pekiş-

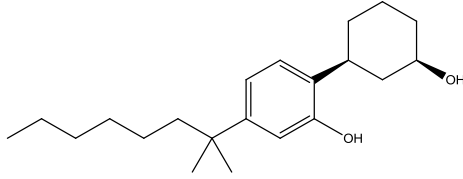
tirme mekanizmalarını etkiler. Kannabis bitkisinin tıbbi ve bilimsel kullanımının temelini kannabinoidler oluşturur. Kannabinoidleri fitokannabinoidler, endokannabinoidler ve **sentetik kannabinoidler ve analogları** olarak gruplayabiliriz (Kayaalp et al.,2012; Evren et al., 2013).

İlk olarak 1941 yılında Amerikalı Organik Kimya Profesörü Roger Adams'ın liderliğinde bir grup araştırmacı tarafından bitkisel kannabinoidlere benzer moleküller (**tetrahidrokannabinol** analogları) (Formül 1) sentezlenmiştir (Adams et al., 1945).



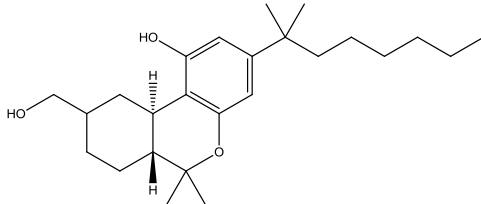
Formül 1: Tetrahidrokannabinol

Daha sonra 1970'lerde Pfizer "CP" yani sikloheksifenoller olarak bilinen Δ^9 -THC analoglarını sentezlemiştir (CP 47,497) (Formül 2) (Weissman et al., 1982).



Formül 2: CP 47,497

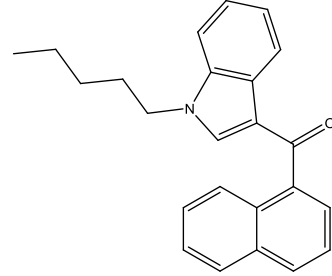
Ardından İsrail'de Hebrew Üniversitesinde Medisinal Kimya Profesörü Raphael Mechoulam ve ekibi bu çalışmalara devam etmiş ve 1988 yılında **HU-210** (Formül 3) adlı maddeyi sentezlemiştir. Bu maddenin THC'den 100 ila 800 kat daha fazla etkili olduğu iddia edilmiş ve HU-210 ilk olarak 2009 yılında ABD gümrüğünde ele geçirilen "Spice Gold" adlı ürünün içinde bulunmuştur (Mechoulam et al., 1990).



Formül 3: HU-210

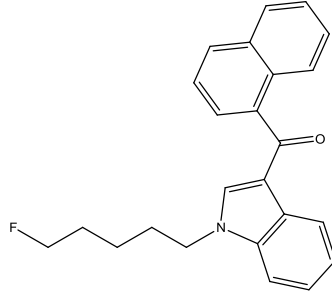
Çok sayıda sentetik kannabinoid sentezleyen bir başka bilim adamı Clemson Üniversitesinden **John William Huffman** adlı emekli bir organik kimya profesörüdür. Prof. Huffman'ın National Institute tarafından desteklenen "Drug Abuse" (ilaç suistimali) araştırması, vücutta endokannabinoid reseptörleri hedefleyen ilaç yapımına odaklanmıştır. Huffman ve araştırma grubu 1984 yılından

başlayarak multiple skleroz, HIV/AIDS ve kemoterapi araştırmalarına katkı sağlayacak kannabinoidleri geliştirmeye başlamışlardır. Geçen yirmi yıldan fazla zamanda Huffman ve ekibi beyinde ve diğer organlarda kannabinoid reseptörlerin etkisini test etmede kullanılan 450 adet sentetik kannabinoid sentezlemiştir. 2000'li yılların sonunda Huffman'ın 2 adet bileşiği Almanya'da marihuana alternatifi olarak satılmaya başlanmıştır. Huffman bu maddeleri bilimsel araştırmalar için geliştirmiş olsa da şimdi ilaç suistimalinden sorumlu tutulmaktadır. Huffman ve ekibinin sentezlediği JWH serisi, sentetik kannabinoidler içinde teşhis edilen tartışmasız en dominant kannabinoidlerdir. **JWH-18** (1995 yılında sentezlenmiştir) (Formül 4), sentezinin kolay olması ve yüksek farmakolojik aktivitesi nedeniyle, kötüye kullanımı oldukça fazla olan ve tercih edilen kannabinoidler arasındadır (Huffman et al.,1994).



Formül 4: JWH-18

Sentetik kannabinoidlerin bir başka mucidi ise Prof.Dr. Alexandros Makriyannis' dir. Prof. Makriyannis Northeastern Üniversitesi Medisinal Kimya Departmanında çalışma grubu ile birlikte çok sayıda kannabinoid aktivite gösteren bileşik sentezlemiştir (Lan et al., 1999). Bunlar arasında en çok tercih edilen bileşik **AM-2201**'dir (Formül 5).



Formül 5: AM-2201

Epidemiyoloji

Sentetik kannabinoidlerin internette ve "head shop" denilen dükkanlarda satılmaya başlanması ve bitkisel tütsü olarak sunulması ile birlikte, bu karışımların kullanılmasıyla ortaya çıkan etki internette, özellikle de forumlarda tartışılmaya başlanmış ve sentetik kannabinoidlerin popülerliği büyük bir ivme kazanmıştır (Jager et al., 2012).

Sentetik kannabinoidler başlangıçta, özellikle Avrupa'da dikkat çekmiştir, ancak günümüzde kötüye kullanımı bütün dünyada görülmektedir (Uchiyama et al., 2010). Avrupa Uyuşturucu ve Uyuşturucu Bağımlılığı İzleme Merkezi'nin (EMCDDA) 2008 yılı raporunda (EMCDDA-Europol, 2008), yeni bir psikoaktif madde sınıfı tanımlanmış ve JWH-018 ilk klasik olmayan kannabinoid olarak listede yer almıştır. O zamandan beri EMCDDA, her yıl ortaya çıkan yeni bileşik sayısı açısından bakıldığında, sentetik kannabinoidleri hızlı büyüme oranına sahip bir madde sınıfı olarak tanımlamaktadır. (EMCDDA 2009 Raporu: 9 madde; EMCDDA 2010 Raporu: 11 madde) (EMCDDA, 2009; EMCDDA, 2010). 2011'de yeni saptanan maddelerin 2/3'ünü sentetik kannabinoidler ve sentetik katinonlar oluşturmaktadır. Ayrıca bu iki grup, 2005'ten beri erken uyarı sistemi tarafından bildirilen yeni maddelerin 2/3'ünü oluşturmaktadır (EMCDDA-Europol, 2011). 2011'de Uyuşturucu ile Mücadele Dairesi (Drug Enforcement Administration) bu maddelerin yapımında kullanılan bazı özel kimyasalları belirlemiştir. Ancak, yasal kısıtlamaların bir adım ötesinde olmak için maddelerde kimyasal değişiklikler yapılmaya devam edilmiştir. Sentetik kannabinoidlerin bir kısmı farmasötik amaçlarla sentezlenmiş ve bilimsel literatürde tanımlanmış olsa da büyük çoğunluğu yasadışı laboratuvarlarda üretilmektedir (Uchiyama et al., 2010).

Sentetik kannabinoidlere bağlı intoksikasyon ilk olarak, 8 aylık "spice" kullanımı sonrasında kronik bağımlılık geliştirdiği düşünülen bir kişide bildirilmiştir. Günümüzde "spice" maruziyeti ve sonrasında bildirilen ölümler artış göstermiş ve sentetik kannabinoidlerin olası zararları önemli bir halk sağlığı problemi haline gelmiştir (Fattore et al., 2011). Amerikan Zehir Kontrol Merkezleri Derneği (The American Association of Poison Control Centres, AAPCC) "Spice" maruziyeti sayısını 2009'da 53, 2011'de ise 13.000 olarak bildirmiştir (AAPCC, 2012).

Amerikan gençliği arasında madde kötüye kullanımının yaygınlığını saptamak için Michigan Üniversitesi tarafından yürütülen "Monitoring the Future" çalışmasında, alkol ve sigara haricinde sentetik kannabinoidlerin esrar ve inhalerlerden sonra 3. en sık kullanılan madde olduğu saptanmıştır (Johnston et al., 2012).

Hu ve arkadaşları (Hu et al., 2011), değerlendirdikleri kolej öğrencilerinin %8'inin "spice" kullandığını ve bu maddeyi kullananların çoğunu ilk ya da ikinci yıldaki erkek öğrencilerin oluşturduğunu bildirmişlerdir. Aynı çalışmada, öğrenciler arasında sentetik kannabinoidlerin nargile tütününü (%88), esrar (%91) ve sigara ile (%77) ile birlikte kullanımının da yaygın olduğu saptanmıştır (EMCDDA, 2010). Miami-Dade'de bulunan Güney Miami Hastanesi Bağımlılık Tedavi Merkezi'nde değerlendirilen 11

adolesanın 10'unda (15-19 yaşlarında) "spice" ve alkol kötüye kullanımının birlikte olduğu gözlenmiştir (Castellanos et al., 2011).

Sentetik Kannabinoidlerin Etki Mekanizması

1998'den itibaren THC'nin psikotrop etkilerini belirli nöronların membranı üzerinde yerleşmiş özgül yüksek afiniteli bir reseptör aracılığı ile yaptığı kanıtlanmış ve bu reseptöre kannabinoid (CB) reseptörü adı verilmiştir (Devane et al., 1988). Daha sonra beyinde ve periferde en az iki farklı CB reseptörü olduğu kanıtlanmış ve bu reseptörler CB1, CB2 olarak isimlendirilmiştir (Pertwee et al., 1999). Ayrıca CB3 tipi reseptörlerin varlığını gösteren veriler elde edilmiştir. CB1 reseptörler, santral sinir sistemi ve periferdeki nöronların membranı üzerine yerleşmiş, 7 transmembranal segmentli, G proteinleri ile kenetlenen reseptörlerdir. CB2 reseptörleri ise lenfoid dokular dahil immün sistem hücrelerinin membranı içinde yerleşmiş, yapıca CB1 reseptörlerine benzeyen ve G proteinleri ile kenetlenen reseptörlerdir (Kayaalp, 2005). Şimdiye kadar elde edilen deneysel veriler, THC ve diğer kannabinoidlerin davranışsal ve nörokimyasal etkilerinin, keyif verici etkileri de dahil, nöronların CB1 reseptörleri aracılığı ile oluştuğunu göstermektedir. CB1 reseptörler G proteini aracılığı ile adenilat siklazı inhibe eder (Hajos et al., 2002; Kayaalp, 2005). CB1 reseptör beyinde en fazla bazal ganglionlar ve hipokampus dahil limbik sistemde bulunur. CB1 reseptörleri kannabinoidlerin duygudurum yükselmesi, anksiyete ve panik reaksiyonları gibi psikoaktif etkilerinden sorumludurlar ve analjeziye, motor fonksiyonda azalmaya, bellekte ve zaman algısında bozulmaya neden olur, görsel ve işitsel algıyı etkilerler (Pertwee et al., 1999).

CB2 reseptörler de hücresel düzeyde CB1 ile aynı fonksiyonel karakteristikleri gösterirler. Dalak ve lenf düğümü gibi lenfositlerden zengin yapılarda ve mast hücrelerinde fazla bulunurlar. İmmün sistemin düzenlenmesinde katkılarının olduğu sanılmaktadır. Karaciğer, akciğerler ve böbreklerde CB1 reseptörlerle birlikte bulunurlar (Ameri et al., 1999; Rieder et al., 2010).

Kannabinoid reseptörleri aynı zamanda diğer reseptörlerle kompleks oluşturabilirler. Opioid reseptörler ile aralarındaki etkileşim, etkili ağrı kontrolünü amaçlayan farmakolojik stratejilerin ilgi odağı olmuştur (Desroches et al., 2010). Avrupada "spice" örnekleri içerisinde yer aldığı saptanan sentetik kannabinoidler JWH-018, JWH-073, JWH-398, JWH-250, HU-210, CP-47, 497 ve homologları yağda çözünen, polar olmayan, tipik olarak 20-26 karbon atomlu, oldukça uçucu moleküllerdir (Vardakou et al., 2010). İndollerin kannabinoid reseptörlerine olan afinitesi Δ^9 -THC bölgesine 3 noktalı bağlanma ile açıklanmaktadır. Üç anahtar bölge naftalen halkası,

karbonil grubu ve indol halkasındaki N-alkil kısmıdır. Naftalenin yerine metil-, metoksi-, floro-, kloro- ya da bromo- içeren fenasetil grubunun geçmesinin CB1 reseptörlerine afinitenin artmasına yol açacağı öne sürülmüş ayrıca benzoilindollerin, pirollerin ve indenlerin de potansiyel kannabimimetik aktivitelerinin olduğu bildirilmiştir (Huffman et al., 2005).

Sentetik Kannabinoidlerin Toksikolojisi ve Biyotransformasyonu

Sentetik kannabinoidlerin doğal kannabinoidlerden daha güçlü oldukları kabul edilse de insanlardaki olumsuz etkilerinin başlaması ve devam eden süreç ile ilgili veriler kısıtlıdır. Bunların tespit edilmeleri için güvenilir testlerin olmayışı ve bu maddelerin dinamik, öngörülemeyen yapıları, literatürdeki tutarlı ve nitelikli kötüye kullanım bildirimlerini kısıtlamaktadır (Seely et al., 2012). Sentetik kannabinoidlerin kronik kullanımı, uzun süreli kannabis kullanımına benzer şekilde bağımlılık sendromuna ve psikiyatrik semptomlara yol açar. Ancak kannabisten farklı olarak akut intoksikasyon bildirimleri, daha çok uyarıcı ve sempatomimetik madde kullanımında görülenlere benzemektedir (Wood et al., 2012). Sentetik kannabinoid içeren bu maddelerin toksisitesi değerlendirilirken bu maddelerin yağ asitleri ve esterlerini (linoleik asit, palmitik asit), amidlerini (oleamid, palmitoiletalonamid), bitkisel kaynaklı maddeleri (öjenol, timol), koruyucuları (benzil benzoat), katkı maddelerini (alfa-tokoferol) ve β_2 adrenerejik agonist olan klenbuterol (Zuba et al., 2011) gibi sempatomimetik etki (tremor, taşikardi, anksiyete) yaratabilecek diğer maddeleri de içerdiği göz önünde bulundurulmalıdır (Simmons et al., 2011). 16 farklı tütsü ürünü ve 40 farklı serinin incelendiği bir çalışmada, markadan markaya ve seriden seriye değişen farklı kombinasyon ve oranlarda 11 farklı sentetik kannabinoid saptanmıştır (Hudson et al., 2010). Bu nedenle, sentetik kannabinoid içeren maddelerin etkilerini tahmin etmenin oldukça güç olduğu söylenebilir. Sentetik kannabinoidlerin bildirilen psikoaktif etkileri, arzu edilen öfori ile anksiyete, ajitasyon, iritabilite, psikoz ve bilişsel becerilerde değişiklik arasında farklılık gösterirken, akut fiziksel etkileri terleme, bulantı, kusma, iştah değişiklikleri, hipertansiyon/hipotansiyon, göğüs ağrısı, taşikardi/bradikardi, solunum depresyonu, konfüzyon, psikomotor ajitasyon, sürekli uyku durumu ve sedasyon arasında değişkenlik gösterir. Sentetik kannabinoid kullanımından sonra bazı kişilerde sedasyon görülürken, diğerlerinde ajitasyon, bulantı, sıcak basması, gözlerde yanma, ağız kuruluğu, midriyazis ve taşikardi görülebilir (Evren et al., 2013). Klinik belirtilerdeki bu değişkenliğin nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte, bazı sentetik kannabinoidlerin uyarıcı, bazılarının kannabis

benzeri kronik toksisite göstermesi, kullanılan madde çeşidi, kullanılan doz, kişisel yatkınlık gibi bir veya birden çok faktöre bağlı olabilir (Wood et al., 2012). Sentetik kannabinoid kullanımı sonrası en sık görülen fiziksel etki taşikardidir (Schneir et al., 2011; Hoyte et al., 2012). Taşikardi esrar kullanan kişilerde de sıklıkla görülür, ancak Hoyte ve arkadaşları (Hoyte et al., 2012), esrar intoksikasyonundaki hastalarda genelde azalmış psikomotor aktivite, sedasyon ve letarji görüldüğünü, sentetik kannabinoid intoksikasyonunda ise ajitasyon ve iritabilitenin en sık görülen ikinci klinik belirti olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca, sentetik kannabinoid kullanımı sonrası tremor ve çarpıntı da tarif edilmiştir (Schneir et al., 2011).

Sentetik kannabinoidlere maruz kalan kişilerin çoğunun sadece minimal semptomları olsa da bazı kişilerde nöbetler veya miyokard infarktüsü (MI) gibi hayatı tehdit eden durumlar da görülebilmektedir. Sentetik kannabinoidlerin CB1 reseptörleri ve santral sinir sisteminde henüz belirlenmemiş diğer reseptör ile etkileşiminin (Hoyte et al., 2012) ve γ -aminobütirik asit (GABA) nörotransmisyonundaki inhibisyonun (Harris et al., 2013) nöbetlerden sorumlu olabileceği ileri sürülmüştür.

Ayrıca sentetik kannabinoidler, kullanan kişiyi ölüme kadar götürebilen sanrılar ve hayallerle ilişkili olduğu için de tehlikelidir (Harris et al., 2013). Son zamanlarda bildirilen intoksikasyonların yanında, sentetik kannabinoid kullanımını takip eden intiharların sayısında da artış görülmektedir (Fattore et al., 2011). Sentetik kannabinoid kullanımına bağlı semptomların tedavisinin destekleyicisi olması ve ajitasyon ile anksiyetenin kontrolü için benzodiazepinlerin kullanılması önerilmiştir (Rosenbaum et al., 2012). Sentetik kannabinoidlerin kronik kullanımı ve toksisitesi ile ilgili bilgiler kısıtlıdır, ancak, yoğun esrar kullanımının uzun dönem etkilerine dayanarak, spekülasyonlar yapılabilir. Uzun dönem esrar kullanımı yaşa ve doza bağlı olarak artmış psikoz riski ile ilişkilendirilmiştir. Benzer şekilde, uzun dönem sentetik kannabinoid kullananlar sıklıkla işitsel ve görsel varsanılardan paranoid sanrılara, düşünce bloğundan desorganize konuşmaya, anksiyete ve uykusuzluktan bilincin kısmen koybolmasına ve intihar düşüncesine kadar değişen psikotik semptomlar yaşayabilirler (Evren et al., 2013). Kannabinoidler GABA'nın salınımını azaltıp glutamat ve dopamin düzeylerini artırarak duygusal işleme, duygusal algıda ve gelen duygusal bilgileri düzenlemede etkilidirler. Bu nedenle, uzun dönem sentetik kannabinoid kullanımının duygusal işleme ve bilişsel işlemlerde önemli değişiklikler oluşturabileceği hipotezi de bulunmaktadır (Seely et al., 2012).

Bu bilgiler ışığında, sentetik kannabinoidlerin kannabise benzer şekilde, yatkınlığı olan bireylerde,

altta yatan psikoza kötüleştirildiği veya gelişimini hızlandırdığı söylenebilir (Every-Palmer, 2011). Uzun süreli sentetik kannabinoid kullanımından sonra hızla tolerans geliştiği ve yoksunluk belirtilerinin görüldüğü bildirilmiştir. Bunun da göreceli olarak yüksek bağımlılık potansiyeli ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Yoksunluk sendromu; depresyon, iç huzursuzluk, yoğun terleme, madde aşermesi, tremor, baş ağrısı, bulantı, kabuslar, uykusuzluk, iritabilite ve konsantrasyon güçlüğü olarak belirtilmiştir (Vandrey et al., 2012).

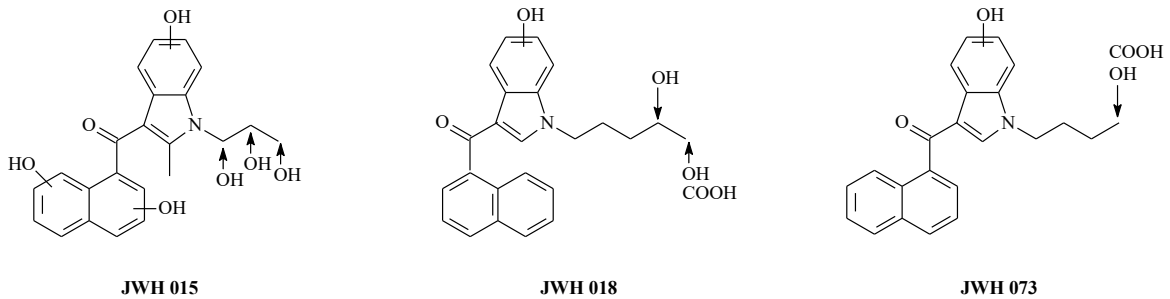
Sentetik kannabinoidler genelde sigara şeklinde tüketilse de (pipo, sigara ya da nargile aracılığı ile) buharlaştırma, oral ya da rektal yol ile kullanımı da bildirilmiştir (Vandrey et al., 2012). İçildikten hemen sonra akciğerlerden absorbe edilmesi ve kısa sürede diğer organlara dağılımın gerçekleşmesiyle sentetik kannabinoidlerin etkinliği genelde bir kaç dakika içinde başlar. Ancak oral kullanım sonrasında, gıda alımına, sindirim aktivitesine ve ilk geçiş etkisindeki değişikliklere bağlı olarak etkinin başlamasında bir gecikme olabilir. Lipofilik olan bu moleküller, büyük olasılıkla yüksek dağılım hacmine sahiptir ve kronik kullanım sonrasında vücudun yağ içeren dokularında depolanırlar (UNODC, 2011).

Sentetik kannabinoidlerin inhalasyonu ve oral biyoyararlanımları ile ilgili vaka bildirimleri olsa da biyoyararlanım dereceleri bütünüyle bilinmemektedir. Detoksifikasyonda (ve/veya aktivasyonda) ve atımda rol oynayan metabolik yollar henüz aydınlatılmama da genel olarak, hepatik sitokrom P450 oksidasyonunu takiben glukuronik asit konjugasyonu ve böbreklerden atılımın gerçekleştiği düşünülmektedir (Gronewold

et al., 2011). Chimalakonda ve arkadaşları, konjugasyondan UDP-glukuronil transferazların sorumlu olduğunu bildirmişlerdir (Chimalakonda et al., 2011).

Sentetik kannabinoid metabolitlerinin, Δ^9 -THC'den farklı olarak değişik düzeylerde biyolojik aktiviteleri vardır ve CB1 reseptörlerinde agonist, antagonist, nötral antagonist ya da ters agonist olarak etkinlik gösterebilirler. JWH-018'in Ω -hidroksil metabolitinin glukronik asit konjugatı CB1 reseptörlerine olan afinitesini sürdürür ve nötral antagonist olarak etki gösterir. JWH-073'ün monohidroksil türevleri ise CB1 reseptörlerine orta/yüksek düzeyde afinite sergilerken parsiyel agonist ya da nötral antagonist olarak etkinlik gösterir. Sentetik kannabinoidlerin pek çok metabolitinin CB1 reseptör afinitesini sürdürmesi ve değişik düzeylerde aktivite sergilemesi, sentetik kannabinoidlerin biyotransformasyonunun karışık ve ciddi yan etkilerini açıklar ve olası endişeleri vurgular (Seely et al., 2012).

Sentetik kannabinoidler; N-dealkilasyon, karboksilasyon, hidroksilasyon ve dealkilasyona uğrayarak çeşitli şekillerde metabolize edilebilirler. Aminoalkilindollerin ana metabolitleri monohidroksi bileşikler ve onların glukronit konjugatlarıdır. JWH-018 ve JWH-073'ün monohidroksi metabolitleri idrarda diğer metabolitlere göre daha fazladır. Bunların dışında, di-, trihidroksi metabolitleri de vardır. JWH-073'ün monohidroksi metabolitlerinin CB1 reseptörlerine karşı kısmi agonist veya doğal antagonist görevi yaptığı gösterilmiştir (Moran et al., 2011).



Şekil 1. JWH-015, JWH-018 ve JWH-073 Kodlu Sentetik Kannabinoidlerin Olası Metabolitleri

Yasal engelleri aşabilmek için piyasaya sürekli olarak yeni analoglar sunulmaktadır. Bu nedenle, adli laboratuvarlar hem kayıt altına alınmış hem de henüz tanımlanmamış sentetik kannabinoidleri içeren çok sayıda numunenin analizi ile uğraşmaktadır. Bu maddelerin hızlı ve etkili bir şekilde tespit edilmesini sağlayacak analiz yöntemlerinin geliştirilmesi, hem madde kullanımını teyit etmek hem de bu maddelerin farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri ile

ilgili ileri testlerin yapılması için gereklidir (Merola et al., 2012). Sentetik kannabinoidlerin metabolizması hakkında az şey bilindiğinden, kötüye kullanılan bu maddelerin düzenlenmesi güçtür. Madde kullanımını belirlemek için idrar, serum, kan, tükürük ve saç örnekleri kullanılmaktadır. Saç ve tükürükte anamadda analiz edilirken, idrarda metabolitler saptanmaktadır. Bu nedenle, idrarda sentetik kannabinoidlerin analizi için analitik metotlar geliştirilmeden önce,

ana maddelerin temel metabolitleri tanımlanmalıdır (Hutter et al., 2012). Sekiz farklı JWH-tipi sentetik kannabinoidin idrar metabolitlerinin ölçümü için sıvı kromatografisi tandem kütle spektrometresi (LC-MS/MS) yöntemi geliştirilmiş ve onaylanmıştır (Jager et al., 2012). Ancak madde sayısındaki hızlı artış idrar analizi yöntemlerinin adaptasyonunu zorlaştırmaktadır. Bazı araştırmacılar serumda JWH grubu maddelerin (örneğin; JWH-018, JWH-073, JWH-081, JWH-122 ve JWH-250) tespiti için LC-MS/MS kullanarak bir yöntem geliştirmişlerdir (Teske et al., 2010; Dresen et al., 2011). Ayrıca gaz kromatografisi-alev iyonizasyon detektörü (GC-FID) yönteminin de sentetik kannabinoidlerin eş zamanlı ve hızlı tespiti için tercih edilebileceği öne sürülmüştür (Hutter et al., 2012). Diğer taraftan, katı-faz ekstraksiyonu ve LC-MS birlikte kullanılarak yapılan oral sıvı analizleri, yakın zamandaki madde kullanımı hakkında bilgi verdiği için, hem iş yerleri hem de adli vakalarda popüler hale gelmektedir. Karışımlar üzerinde yapılan araştırmalar, aktif içeriği maskeleyen psikoaktif olmayan maddelerin varlığını göstermiştir ki bu da sentetik kannabinoidlerin belirlenmesi ile ilgili diğer bir sorundur.

Yasal Durum

Sentetik kannabinoid içerdiği belirtilmeyen bitkisel karışımlar, "head shop" ve "smart shop" denilen yerlerde satılabilmektedir. İnternette popüler hale gelmeleri, uluslararası pazara yayılmalarını sağlamıştır, ancak çoğu zaman yasal mevzuat, kaynağın ülkesine ve dağıtım noktasına göre değişiklik göstermektedir (Evren et al., 2013). Bu karışımlardaki sözde bitkisel içerikler ve sentetik kannabinoidler 1961 ve 1971'deki uluslararası uyuşturucu sözleşmeleri ile kontrol altına alınmamıştır (Uyuşturucu Maddelere Dair Birleşmiş Milletler Tek Sözleşmesi, 1961; Birleşmiş Milletler Psicotrop Maddeler Sözleşmesi, 1971). Amerika Birleşik Devletleri Uyuşturucu ile Mücadele Dairesi (DEA), 2010 yılında sentetik kannabinoidlerin "Schedule I" olarak belirlenmesinin aciliyetini bildirmesine rağmen, bugüne kadar sadece bazı eyaletler kannabinimetikler kontrol altına almıştır. Türkiye'de, Türkiye Uyuşturucu ve Uyuşturucu Bağımlılığı İzleme Merkezi (TUBİM) koordinasyonunda çalışan Erken Uyarı Sistemi (EWS-Early Warning System), bazı sentetik kannabinoidlerin bildirimini yapmış ve bu maddeler 2011'den bu yana Uyuşturucu Maddelerin Denetlenmesi Hakkında Kanun'a tâbi hale gelmişlerdir. Bu maddelerin kontrol durumları ülkeden ülkeye değişiklik göstermektedir, ancak zaman içinde, çoğu ülke JWH-018, CP-47,497-C8 ve benzer bileşikler yasaklamıştır.

Yasal düzenlemeler bu maddelerin üretimini, ticaretini ve bulundurulmasını sınırlasa da yeni sentetik kannabinoidler ortaya çıktıkça hukuki karmaşa devam etmekte ve internette ulaşılabilen

"spice" ürünlerinde yasal düzenlemeleri atlatmak için üreticiler tarafından sürekli olarak küçük yapısal değişiklikler yapılmaktadır (Vandrey et al., 2012; Seely et al., 2012).

Yeni Psikoaktif Maddeler ile Mücadele

Dünya Sağlık Örgütü psikoaktif madde tanımını şu şekilde yapmaktadır: Normal sağlığın sürdürülmesi için gerekli olmayan; yaşayan bir organizma tarafından alındığında bu organizmanın bir veya daha fazla işlevini değiştiren herhangi bir maddedir. Psikoaktif maddeler merkezi sinir sistemini etkileyerek algı, duygudurum, düşünce, davranış ve motor işlevlerde uyarı veya baskılama ortaya çıkarır. Yasal ve yasadışı olan tüm maddeleri kapsar. Doğal (bitkisel) veya laboratuvarında üretilmiş olabilirler (Aşıcıoğlu, 2013).

Yeni psikoaktif madde: 1961 Birleşmiş Milletler Uyuşturucu Maddeler Tek Sözleşmesi veya 1971 Birleşmiş Milletler Psicotrop Maddeler Sözleşmesi tarafından kontrol edilmeyen ama halk sağlığı için bu sözleşmelerde listelenen maddelerin yol açtığına benzer bir tehdit oluşturabilecek, saf halde veya imalat aşamasında bulunan yeni bir narkotik veya psicotrop uyuşturucu maddedir (2005/387/JHA sayılı Konsey Kararı) (Aşıcıoğlu, 2013).

Yeni psikoaktif maddeleri sınıflandıracak olursak; sentetik kannabinoidler (naftil metanonlar indol metanonlar indol karboksamitler, indol karboksilatlar, indazol metanonlar indazol karboksamitler, indazol karboksilatlar, azaindol bileşikler ve diğerleri), sikloheksil fenoller, katinonlar, fenetilaminler, triptaminler, piperazinler, ketamin analogları ve diğerleri (Artuç, et al., 2014).

Psikoaktif maddeler ile mücadelede adımların doğru atılması, bu maddeyi özendirici olabilecek bilgi aktarımından kaçınılması gerekmektedir. Bu konuda ilgili kurumlarla birlikte hareket edilerek toplum doğru bilgilendirilmelidir. Bu bağlamda medyada *Bonzai* isminin kullanılması da uygun değildir. *Bonzai* adı bitkisel madde çağrışımı yapmaktadır. Bu nedenle bu maddelerin sentetik olduğunun vurgulanması ve sentetik kannabinoid veya sentetik uyuşturucu denilmesi daha doğrudur (EMCDDA, 2009).

EWS suistimal edildiği düşünülen yeni maddelerin Avrupa Birliği ülkeleri içerisinde izlenmesine, elde edilecek verilerin ivedilikle paylaşılmasına, söz konusu maddeler ile ilgili risklerin değerlendirilmesine ve kısa sürede önleyici tedbirlerin alınabilmesine olanak sağlayan bir sistemdir. EWS'nin en önemli özelliği ülkeler arasındaki yoğun bilgi alışverişinin yapılması ve bu bilgilerin yardımı ile ülkelerin uyuşturucu piyasasının yakından takip edilebilmesidir (EMCDDA, 2009).

Avrupa'da her geçen gün daha da büyüyen uyuşturucu sorununa karşı 1993 yılında kurulan EMCDDA (Avrupa Uyuşturucu ve Uyuşturucu

Bağımlılığı İzleme Merkezi) 1995 yılında Portekiz'in Lizbon kentinde faaliyetlerine aktif olarak başlamıştır. Temel görevi, Avrupa'daki uyuşturucuları, uyuşturucu bağımlılığını ve bunun sonuçları konusunda nesnel, güvenilir ve karşılaştırılabilir bilgileri sağlamak olan merkez sağlanan bilgiler sayesinde yaygınlaşan mevcut uyuşturucular veya ileride yaygınlaşması beklenen uyuşturucular hakkında EMCDDA'ya üye ülkeleri haberdar etmekte ve bu uyuşturucu maddelerin taşıdığı risklerin değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır (EMCDDA, 2009).

EMCDDA birçok uluslararası kurum ve kuruluşların yanında 27 Avrupa ülkesi ile birlikte, Norveç, Hırvatistan ve Türkiye ile de işbirliği içinde bulunmakta ve bu ülkelerle yeni psikoaktif maddeler hakkında bilgi alışverişi yapmaktadır. Türkiye 2000 yılında EMCDDA'ya katılım için AB komisyonuna başvuruda bulunmuş ve EMCDDA tarafından ilk temas noktası olarak Aile Araştırma Kurumu belirlenmiştir. Ancak idari, teknik ve insan kaynakları açısından daha fonksiyonel olan Emniyet Genel Müdürlüğü'nün Kaçakçılık ve Organize Suçlarla Mücadele Daire Başkanlığı bünyesinde yer alan TADOC (Türkiye Uluslararası Uyuşturucu ve Organize Suçlarla Mücadele Akademisi) 2002 yılında Başbakanlık Makamının yetkilendirmesi ile ulusal temas noktası olarak belirlenmiştir. Halen bu görevi Emniyet Genel Müdürlüğü Uyuşturucu ile Mücadele Daire Başkanlığına (UMDB) bağlı Türkiye Uyuşturucu ve Uyuşturucu Bağımlılığı İzleme Merkezi (TUBİM) yürütmektedir (EMCDDA, 2009).

TUBİM hem ulusal hem de uluslararası görevleri olan bir merkezdir. TUBİM'in ulusal görevleri genel olarak kurumlar arası koordinasyonu sağlamak; ülke adına uyuşturucu konusunda ulusal rapor hazırlamak; ulusal uyuşturucu stratejisi ve eylem planını hazırlamak ve değerlendirmek; uyuşturucu alanındaki bilimsel gelişmeleri takip etmektir. Uluslararası görevleri ise EMCDDA'nın ulusal temas noktası görevini yürütmek ve her yıl düzenli olarak toplanan verilerin EMCDDA ve Birleşmiş Milletler ile paylaşılmasını sağlamaktır (EMCDDA, 2009).

EMCDDA raporlarına göre internet üzerinden ve bazı özel dükkanlarda pazarlanan bu ürünlerin 2006 yılından itibaren tespit edildiği ifade edilmektedir (EMCDDA Yıllık Raporu 2009). Bu bitki karışımları 2008 yılının ikinci yarısından itibaren legal esrar adı altında öncelikle Almanya'da olmak üzere internet ve "smart shop"lar aracılığı ile yoğun olarak pazarlanmaya başlamıştır. *Bonzai, Jamaica, Spice Gold, Spice Silver, Spice Diamond, Chill X, Smoke* ve daha birçok farklı adla piyasada satışı yapılan bu karışımlar sigara şeklinde tüketildiğinde esrara benzer etkiye yol açmaktadır. Legal esrar adı altında pazarlanan bu maddelerin yakalanması durumunda cezai yaptırımın olmaması kullanıcı bazında etkili olmakta ve özellikle

uyuşturucu madde kullanımı nedeni ile evvelce yasal işlem gören bireyler tarafından tercih edilmektedirler. Ayrıca bu karışımların "baharat karışımı" adı altında pazarlanması zararlı etkilerinin olmadığı algısı yaratmaktadır. Oysa bu karışımların içerisinde JWH-O18, JWH-073, CP 47,497 (C6, C7, C8, C9 homolog) ve HU-210 gibi sentetik kannabinoidler olduğu tesbit edilmiştir (EMCDDA, 2009).

AB üyesi ülkeler tarafından, bu ürünlerin psikoaktif madde içeriklerini saptamak amacıyla, kapsamlı bilimsel incelemeler yapılmaya başlanmış ve Aralık 2008'de, Almanya ve Avusturya sentetik kannabinoid olan JWH-018' i saptamıştır. JWH-018'in kimyasal yapısı kannabis ürünlerinin temel aktif maddesi olan tetrahidrokannabinol (THC) yapısından önemli oranda farklıdır. Ancak deney hayvanlarında THC ile aynı etkileri göstermiş ve aktivitesinin daha yüksek olduğu rapor edilmiştir. 2009'un başlarında, Avrupada "spice" örneklerinde ikinci bir sentetik kannabinoid, olan CP 47,497 ve homologlarından üçü saptanmıştır (EMCDDA, 2009).

Sentetik kannabinoidleri içerdikleri çeşitli çalışmalarla saptanan bu karışımların esrarın aktif maddesi olan THC gibi CB1 ve CB2 reseptörlerine bağlanarak etkilerini gösterdikleri saptanmıştır. Bu maddeler sıklıkla sigara şeklinde içilerek kullanılmakta ve THC'nin yarattığına benzer psikoaktif etki göstermektedirler. Bazı kannabinoidlerin bu açıdan THC'den daha etkili oldukları da gösterilmiştir. THC benzeri psikoaktif etki yanında kırmızı konjunktiva, midriasis, göğüs ağrısı, huzursuzluk, solunum güçlükleri, kusma ve bulantı, bilinç kaybı yanında, intihar düşüncesi ya da girişimi, kendine ve başkasına zarar verici davranışlar, kalp krizi, böbrek yetmezliği ya da epileptik nöbetler gibi hayatı tehdit edebilecek belirtiler de görülebilmekte, ölüm vakaları bildirilmektedir. Bu maddelerin kullanımı sonrasında yoksunluk belirtileri, gerçeği değerlendirme bozukluğu, şizofreni benzeri psikotik tablolarla da karşılaşılmaktadır (EMCDDA, 2009).

Uyuşturucu piyasasında en sık kullanımına rastlanan sentetik kannabinoidlerin JWH-018, JWH-073, HU-210 ve CP 47,497 olduğu saptanmış, söz konusu maddelerin tamamı veya bir kısmı Danimarka, Almanya, Estonya, Fransa, İrlanda, İtalya, Litvanya, Letonya, Lüksemburg, Avusturya, Polonya, Romanya, İsveç ve İngiltere gibi bazı Avrupa Birliği ülkelerinde, ayrıca Brezilya, Şili, Arjantin, Belarus ve Güney Kore'de yasaklanmıştır. Ülkemizde de 13.02.2011 tarih, 27845 sayılı resmi gazetede yayınlanan 07.01.2011 tarih, 1310 sayılı Bakanlar Kurulu kararı ile uyuşturucu ve uyarıcı maddeler listesine alınmıştır (EMCDDA, 2009).

Yeni psikoaktif maddelerin proaktif kontrolü

Uluslararası genel kabul gören Ceza Hukukunda ki "Kanunilik İlkesi" gereği kontrol edilen

psikoaktif maddelerin net bir şekilde tanımlanması gerekmektedir. Bunun ardında yatan ve Avrupa İnsan Hakları Sözleşmesi ile bazı ulusal anayasalarda da kabul edilen ilke, hiç kimsenin söz konusu zamanda suç oluşturmayan bir cürümden suçlu bulunmamasını sağlamaktır. Avrupa İnsan Hakları Mahkemesi buna dayanarak ceza hukukunun suç olarak sınıflandırdığı hususlarda net olması gerektiğine hükmetmiştir. Bu da uyuşturucu kanununda listelenmeyen maddelerin bu kanun tarafından kontrol edilmediği anlamına gelir.

Yasal düzenlemeler bu maddelerin üretimini, ticaretini ve bulundurulmasını sınırlasa da bu yasaları aşmak için piyasaya sürekli olarak yeni sentetik kannabinoid analogları sunulmaktadır. Tüm dünyada olduğu gibi Türkiye’de de, bilinen ve yasa kapsamında kontrol altına alınmış psikoaktif maddelerin dışında bu maddelere benzer etkiler gösteren ancak herhangi bir yasal kısıtlılığı olmayan yeni maddelerin görülme sıklığı giderek artmaktadır. Yeni psikoaktif maddeler ile daha etkin mücadele edebilmek için İrlanda, Macaristan, Litvanya, Rusya ve İngiltere gibi ülkelerde kontrol edilen maddelerin kimyasal ailelerine ilişkin genel tanımlar kullanılmaktadır. Jenerik sınıflandırma da bunlardan biridir (Jenerik sınıflandırma; bileşikler kimyasal yapılarına göre gruplayıp, temel molekül üzerinde olası değişikliklerin öngörüldüğü

düzenlemedir). Kontrol edilen uyuşturucuların analogları veya türevleri benzer yapı veya etkilere sahip uyuşturucular anlamına gelebileceğinden, genel bir tanımdan daha çeşitli ve çok sayıda maddeyi kapsayabilir (EMCDDA, 2009).

EWS Ulusal Çalışma Grubunda, ülkemizde de hızla yayılan yeni nesil uyuşturucular ile daha etkin mücadele edebilmek için yeni bir düzenlemeye ihtiyaç olduğu karar verilmiş ve bu kapsamda; Jenerik Sınıflandırma çalışmasına ilişkin metin 06.Şubat.2015 tarihli Resmi Gazete’de yayınlanan 26.01.2015 tarihli Bakanlar Kurulu Kararı ile 2313 sayılı Uyuşturucu Maddelerin Murakabesi Hakkında Kanununun 19. Maddesi hükümlerine dahil edilmiştir.

SONUÇ

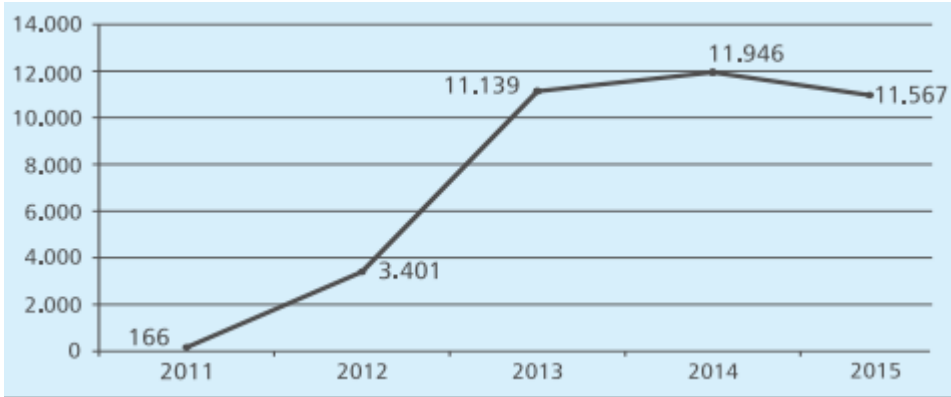
Ülkemizde ilk defa sokak ismi “*Bonzai*” (JWH-018) olarak karşımıza çıkan ve değişik türleriyle hızla yayılan sentetik kannabinoidler, TUBİM koordinesinde gerçekleşen EWS Ulusal Çalışma Grubu’nun çalışmaları neticesinde, 2011 yılı başlarında 12.06.1933 tarihli 2313 sayılı Uyuşturucu Maddelerin Murakabesi Hakkındaki Kanun kapsamına alınmıştır. 2011 yılından itibaren 2015 yılı dahil toplam 142 sentetik kannabinoid türevi bileşik 2313 sayılı Kanun kapsamına alınmıştır (Türkiye Uyuşturucu Raporu, 2014) (Tablo 1).

Tablo 1: 2313 Sayılı Uyuşturucu Maddelerin Murakabesi Hakkında Kanunun Kapsamına Alınan Sentetik Kannabinoid ve Toplam Madde Sayısı

Yıl	Kanun Kapsamına Alınan Sentetik Kannabinoid Sayısı	Kanun Kapsamına Alınan Toplam Madde Sayısı
2008	-	1
2009	-	1
2010	-	-
2011	14	19
2012	4	13
2013	30	60
2014	77	246
2015	17	43
Toplam	142	383

Türkiye’de 2013 yılında 11.139 sentetik kannabinoid olayı gerçekleşmiş ve bu olaylarda 15.065 şüpheli yakalanmıştır. 2015 yılında ise olay sayısı 11.567, şüpheli sayısı 15.948 olmuştur. 2013 yılında sentetik kannabinoid yakalanma olaylarında, 2011 yılına göre yaklaşık 66 kat, şüpheli sayısında ise yaklaşık 182 kat artış gerçekleşmiştir. Hem olay sayısı

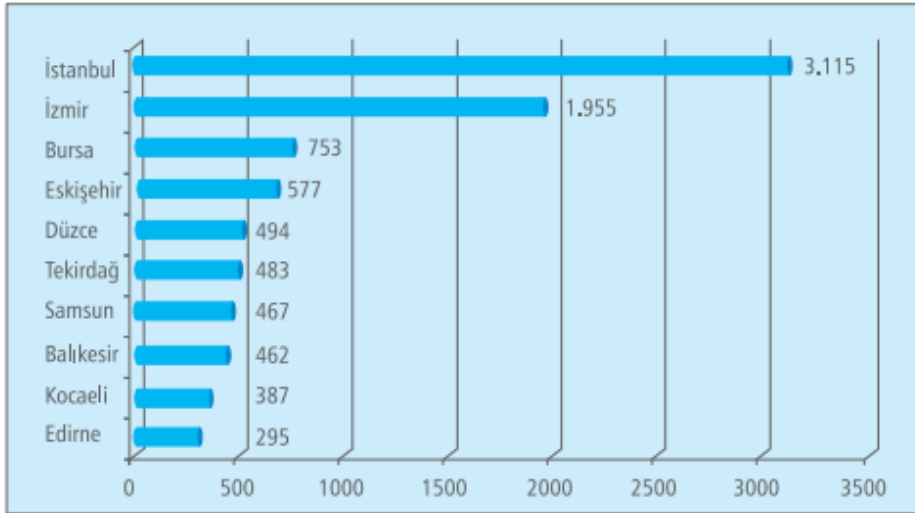
hem de şüpheli sayısındaki bu artış, bu maddelerin ülkemizde yaygınlaştığını göstermekte, bu da arz ve talebin önlenmesine yönelik çalışmalara daha fazla ağırlık verilmesi gerektiğini düşündürmektedir (Türkiye Uyuşturucu Raporu, 2014; UMDB, 2016) (Grafik 1).

Grafik 1: Yıllara Göre Sentetik Kannabinoidlerin Olay Sayısı

Kaynak: TUBİM, 2016

Türkiye’de 2015 yılı içerisinde meydana gelen sentetik kannabinoid olaylarının %26,93’ü (3.115) İstanbul ilinde gerçekleşmiştir. Öte yandan 2015 verilerine göre sentetik kannabinoid olaylarının %45,26’sının (5.235) Avrupadan Türkiye’ye giriş

noktası olan Marmara Bölgesi’nde yer alan illerimizde gerçekleştiği gözlenmiştir (Türkiye Uyuşturucu Raporu, 2014, EMCDDA. European Drug Report 2016) (Grafik 2).

Grafik 2: 2015 Yılı İçerisinde En Fazla Sentetik Kannabinoid Olayı Gerçekleşen İlk On İle Göre Olay Sayılarının Dağılımı

Kaynak: TUBİM, 2016

2013 yılında, 81 yeni psikoaktif madde AB Erken Uyarı Sistemi (EWS) yoluyla üye devletler tarafından ilk kez bildirilmiştir. Bu maddelerin 29’u sentetik kannabinoiddir. 2014 yılında, üye devletler Erken Uyarı Sistemine daha önce hiç rapor edilmemiş 30 tanesi sentetik kannabinoid olan 101 yeni psikoaktif madde bildirmiştir. Bu sayı da 2013 yılına göre %25 artmıştır.

Avrupa’da 2014’te yeni maddelerin risk değerlendirmesi yapılmıştır. EMCDDA bünyesinde yeni psikoaktif maddelerin belirlenmesi, değerlendirilmesi ve muhtemel kontrolü için Erken

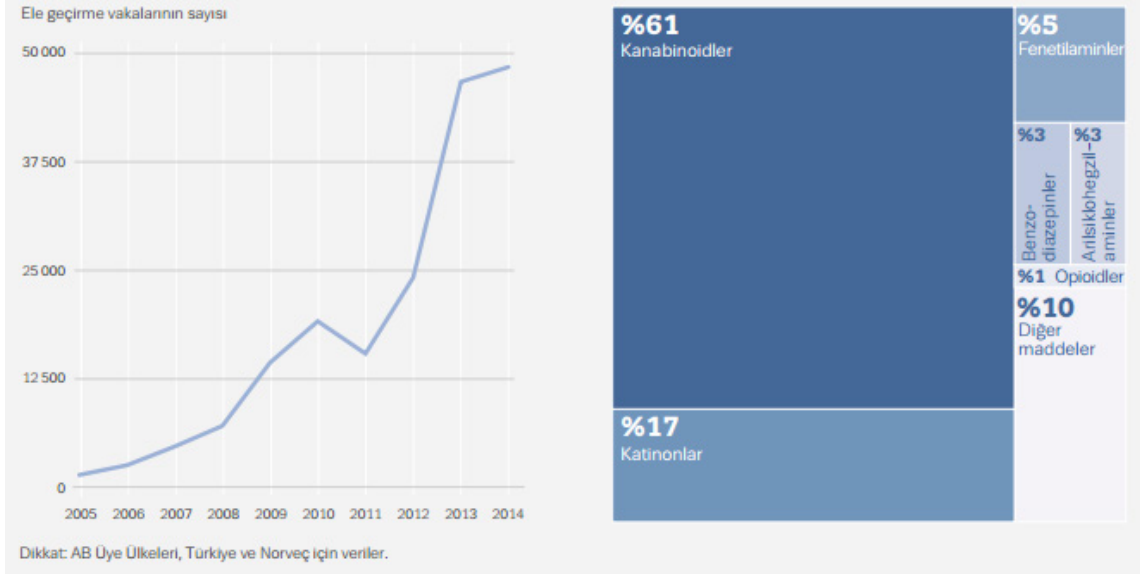
Uyarı Sistemi kapsamında 2014 yılında tespit edilen 6 yeni psikoaktif maddenin (25I-NBOMe, AH-7921, methoxetamine, MDPV, 4,4’-DMAR ve MT-45) ele geçirilen madde miktarı, uluslararası ticaret ve organize suçla ilgili kanıtlar, benzer bileşiklerle karşılaştırma, yayılma potansiyeli, ciddi zehirlenme veya ölüm vakaları göz önüne alınarak risk değerlendirmesi yapılmış ve tespit edilen bu maddelerin Avrupa’da birkaç yıl içerisinde ortaya çıktığı anlaşılmıştır. Yine aynı yıl bu altı maddeden 4 tanesi kontrol altına alınmıştır. Ülkemizde ise EWS Çalışma Grubu tarafından yapılan risk değerlendirmesi sonucu; bu 6 yeni psikoaktif madde

de 2013-2014 yılları arasında 2313 sayılı Uyuşturucu Maddelerin Murakabesi Hakkında Kanun kapsamına alınmıştır.

EWS aracılığıyla tespit edilen sentetik kannabinoidlerin sayısı yıldan yıla artmaya devam etmektedir. Bu sayı; 2009'da 9, 2010'da 11, 2011'de

23, 2012'de 30, 2013'te 29 ve 2014'te 30 olarak bildirilmiştir ve Aralık 2014 itibariyle EMCDDA'ya rapor edilen psikoaktif madde sayısı toplamda 450 olmuştur (Türkiye Uyuşturucu Raporu, 2014, EMCDDA European Drug Report, 2016) (Grafik 3).

Grafik 3: Yeni Psikoaktif Maddelerin Sayıları ve Kategorileri: 2014 yılına göre kategorize edilmiştir



Kaynak: Avrupa Uyuşturucu Raporu, 2016

Paylaşılan rakamlar göstermektedir ki, ilgili tüm kurumlar tarafından uyuşturucu maddelerle ve madde bağımlılığı ile mücadele kapasitesi güçlendirilmediği takdirde genç bir nüfus çoğunluğuna sahip olan Türkiye için önemli bir risk oluşacaktır. Özellikle sentetik kannabinoidlerin kullanımının yaygınlığı, kimyasal olarak yapılacak küçük değişiklikler ile elde edilecek olası madde sayısının fazlalığı göz önünde bulundurulduğunda önümüzdeki yıllarda ülkemizin karşılaşacağı sorun öngörülebilir. Dolayısı ile bu maddelerin doğru ve hızlı bir şekilde tanınıp raporlanması için gereken adımlar acilen atılmalıdır.

KAYNAKLAR

- AAPCC (American Association of Poison Control Centre). Issues Statement on the Synthetic Drug Abuse Prevention Act., <http://www.aapcc.org/press/2/>, erişim tarihi: 09.03.2017
- Adams, R., Chen, K. H., Loewe, S. (1945). Tetrahydrocannabinol Homologs with a s-Alkyl Group in the 3-Position. XVI, *J. Am. Chem. Soc.*, 67 (9),1534-1537.
- Ameri, A. (1999). The effects of cannabinoids on the brain, *Progress Neurobiology*, 58, 315-348.
- Artuç, S., Doğan, K.H., Demirci, Ş. (2014). Uyuşturucu Maddelerde Yeni Trend: Sentetik Kannabinoidler, *Adli Tıp Bülteni*, 19(3), 198-203

Aşıcıoğlu, F. (2013). Yeni Nesil Psiko-Aktif Maddeler, <http://www.atk.gov.tr/Pdf/psikoaktifmaddeler.pdf>, erişim tarihi: 08.03.2017

Auwarter, V., Dresen, S., Weinmann, W., Mueller, M., Puetz, M., Ferreiros, N. (2009). 'Spice' and Other Herbal Blends: Harmless Incense or Cannabinoid Designer Drugs. *Journal of Mass Spectrometry*, 44, 832-837.

Castellanos, D., Singh, S., Thornton, G., Avila, M., Moreno, A. (2011). Synthetic cannabinoid use: A case series of adolescents, *Journal of Adolescent Health*, 49, 347-349.

Chimalakonda, K.C., Bratton, S.M., Le, V.H., Yiew, K.H., Dineva, A., Moran, C.L., James, L.P., Moran, J.H., Radomska-Pandya, A. (2011). Conjugation of synthetic cannabinoids JWH-018 and JWH-073, metabolites by human UDP-glucuronosyltransferases, *Drug Metabolism Disposition*, 39, 1967-1976.

Davidson, C. (2012), New psychoactive substances, *Progress in Neuro-Psychopharmacol Biological Psychiatry*, 39, 219-220.

Desroches, J., Beaulieu, P. (2010). Opioids and cannabinoids interactions: Involvement in pain management, *Current Drug Targets*, 11, 462-473.

- Devane, W.A., Dysarz, F.A., Johnson, M.R., Melvin, L.S., Howlett, A.C. (1988). Determination and characterization of a cannabinoid receptor in rat brain, *Mol Pharmacol.*, 34(5), 605-13.
- Dresen, S., Ferreirós, N., Pütz, M., Westphal, F., Zimmermann, R., Auwärter, V. (2010). Monitoring of herbal mixtures potentially containing synthetic cannabinoids as psychoactive compounds, *Journal of Mass Spectrom*, 45, 1186-1194.
- Dresen, S., Kneisel, S., Weinmann, W., Zimmermann, R., Auwärter, V. (2011). Development and validation of a liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for the quantitation of synthetic cannabinoids of the aminoalkylindole type and methanandamide in serum and its application to forensic samples, *Journal Mass Spectrom*, 46, 163-171.
- Drummer, O., Odell, M. (2001), *The Forensic Pharmacology Of Drugs Of Abuse*, London (İngiltere): Arnold.
- EMCDDA 2006, Hallucinogenic mushrooms, http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/406/TP_Hallucinogenic_mushrooms_107298.pdf, erişim tarihi: 08.03.2017
- EMCDDA-Europol 2008 Annual Report on the Implementation of Council Decision 2005/387/JHA. 005/387/JHA., http://www.emcdda.europa.eu/attachements.cfm/att_77263_EN EMCDDA-Europol_Annual_Report_Art10_2008.pdf, erişim tarihi: 08.03.2017
- EMCDDA 2009, Understanding the 'Spice' phenomenon, <http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/537/Spice-Thematic-paper-final-version.pdf>, erişim tarihi: 06.03.2017
- EMCDDA 2009, The state of the drugs problem in Europe, http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/533/WebOptimisedOverviewTR_186897.pdf, erişim tarihi: 08.03.2017
- EMCDDA 2010, Work programmes and strategies, http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/558/wp2010_203808.pdf, erişim tarihi: 08.03.2017
- EMCDDA-Europol 2011 Annual Report on the implementation of Council Decision 2005/387/JHA. http://www.emcdda.europa.eu/attachements.cfm/att_155113_EN EMCDDA-Europol%20Annual%20Report%202011_2012_final.pdf, erişim: 07.03.2017
- EMCDDA. European Drug Report 2016, Trends and Developments, <http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/2637/TDAT16001ENN.pdf>, erişim tarihi: 08.03.2017
- Every-Palmer, S. (2011). Synthetic cannabinoid JWH-018 and psychosis: An explorative study, *Drug Alcohol Depend*, 117, 152-157.
- Evren, C., Bozkurt, M. (2013). Sentetik Kannabinoidler: Son Yılların Krizi, *Düşünen Adam The Journal of Psychiatry and Neurological Sciences*, 26,1-11.
- Fattore, L., Fratta, W. (2011). Beyond THC: The new generation of cannabinoid designer drugs, *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 5, 60-66.
- Gaoni, Y., Mechoulam, R. (1964), Isolation, Structure and Partial Synthesis of an Active Constituent of Hashish, *Journal of the American Chemical Society*, 86, 1646-1647.
- Gronewold, A., Skopp, G. (2011). A preliminary investigation on the distribution of cannabinoids in man, *Forensic Science International*, 210, 7-11.
- Hajos, N., Freund, T.F. (2002). Distinct cannabinoid sensitive receptors regulate hippocampal excitation and inhibition, *Chemistry and Physics Lipids*, 121, 73-82.
- Harris, C.R., Brown, A. (2013). Synthetic cannabinoid intoxication: A case series and review, *J Emerg Med*, 44, 360-366.
- Howlett, AC., Barth, F., Bonner, T.I., Cabral, G., Casellas, P., Devane, W.A., Felder, C.C., Herkenham, M., Mackie, K., Martin, B.R., Mechoulam, R., Pertwee, R.G. (2002), International Union of Pharmacology. Classification of Cannabinoid Receptors, *Pharmacol Reviews*, 54, 161-202.
- Hoyte, C.O., Jacob, J., Monte, A.A., Al-Jumaan, M., Bronstein, A.C., Heard, K.J. (2012). A characterization of synthetic cannabinoid exposures reported to the National Poison Data System in 2010, *Annals of Emergency Medicine*, 60, 435-438.
- Hu, X., Primack, B.A., Barnett, T.E., Cook, R.L. (2011). College students and the use of K2: An emerging drug of abuse in young persons, *Substance Abuse Treatment Prevention and Policy*, 6, 16.
- Hudson, S., Ramsey, J., King, L., Timbers, S., Maynard, S., Dargan, P.I., Wood, D.M. (2010). Use of high resolution accurate mass spectrometry to detect reported and previously unreported cannabinomimetics in "herbal high" products, *Journal Analytical Toxicology*, 34, 252-260.
- Huffman, JW., Dai, D., Martin, BR., Compton, DR. (1994), Design, Synthesis and Pharmacology of Cannabimimetic Indoles, *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 4, 563-566.
- Huffman, J.W., Padgett, L.W. (2005). Recent developments in the medicinal chemistry of cannabinomimetic indoles, pyrroles and indenenes, *Current Medicinal Chemistry*, 12, 1395-1411.
- Huffman, J.W., Szklennik, P.V., Almond, A., Bushell, K., Selley, D.E., He, H., Cassidy, M.P, Wiley, J.L., Martin, B.R. (2005). 1-Pentyl-3-phenylacetylindoles, a new class of cannabimimetic indoles, *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 15, 4110-4113.

- Hutter, M., Broecker, S., Kneise, S.I., Auwarter, V. (2012). Identification of the major urinary metabolites in man of seven synthetic cannabinoids of the aminoalkylindole type present as adulterants in 'herbal mixtures' using LC-MS/MS techniques, *Journal Mass Spectrom*, 47, 54-65.
- Hutter, M., Kneisel, S., Auwärter, V., Neukamm, M.A. (2012). Determination of 22 synthetic cannabinoids in human hair by liquid chromatography-tandem mass spectrometry, *Journal of Chromatography B Analytical Technologies Biomedical Life Science*, 903, 95-101.
- Jager, AD., Warner, JV., Henman, M., Ferguson, W. (2012). LC-MS/MS method for the quantitation of metabolites of eight commonly-used synthetic cannabinoids in human urine an Australian perspective, *Journal Chromatogr B Analytical Technologies Biomedical and Life Science*, 897, 22-31.
- Johnston, L.D., O'Malley, P.M., Bachman, J.G., Schulenberg, J.E. The rise in teen marijuana use stalls, synthetic marijuana use levels, and use of 'bath salts' is very low, <http://www.monitoringthefuture.org/pressreleases/12drugpr.pdf>, erişim tarihi: 09.03.2017
- Kayaalp, S.O. (2005), Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji, 11.Baskı, Ankara (Türkiye): Hacettepe-Taş Kitapçılık, Feryal Matbaa.
- Kayaalp, S.O., Uzbay, İ.T. (2012), Santral sinir sistemini etkileyen ilaçlar ve anesteziyolojide kullanılan diğer bazı ilaçlar. Akılcıl Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, 13. Baskı, Ankara (Türkiye) Pelikan Yayıncılık.
- Lan, R.,^{Lu} Q., Fan, P., Gatley, J., Volkow, N.D., Fernando, S.R.,^{Pertwee} R., Makriyannis, A. (1999). Design and synthesis of the CB1 selective cannabinoid antagonist AM281: A potential human SPECT ligand, *AAPS PharmSci*. 1(2): 39-45.
- Mechoulam, R., Lander, N., Breuer, A., Zahalka, J. (1990). Synthesis of the Individual, Pharmacologically Distinct, Enantiomers of a Tetrahydrocannabinol Derivative, *Tetrahedron: Asymmetry*, Vol 1/5, 315-318.
- Merola, G., Aturki, Z., D'Orazio, G., Gottardo, R., Macchiaa, T., Tagliaro, F., Fanali, S. (2012). Analysis of Synthetic Cannabinoids in Herbal Blends by Means of nano-liquid Hromatography, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 71, 45-53.
- Mir, A., Obafemi, A., Young, A., Kane, C. (2011). Myocardial infarction associated with use of the synthetic cannabinoid K2, *Pediatrics*, 128, 1622-1627.
- Moran, C.L., Le, V.H., Chimalakonda, K.C., Smedley, A.L., Lackey, F.D., Owen, S.N., Kennedy, P.D., Endres, G.W., Ciske, F.L., Kramer, J.B., Kornilov, A.M., Bratton, L.D., Dobrowolski, P.J., Wessinger, W.D., Fantegrossi, W.E., Prather, P.L., James, L.P., Radominska-Pandya, A., Moran, J.H. (2011). Quantitative measurement of JWH-18 and JWH-073 metabolites excreted in human urine, *Anal. Chem.*, 83(11), 4228-4236.
- Pertwee, R.G. (1999). Pharmacology of cannabinoid receptor ligands, *Current Medicinal Chemistry*, 6, 635-664.
- Rieder, S.A., Chauhan, A., Singh, U., Nagarkatti, M., Nagarkatti, P. (2010). Cannabinoid-induced apoptosis in immune cells as a pathway to immunosuppression, *Immunobiology*, 215, 598-605.
- Rosenbaum, C.D., Carreiro, S.P., Babu, K.M. (2012). Here today, gone tomorrow and back again? A review of herbal marijuana alternatives (K2, Spice), synthetic cathinones bath salts, Kratom, Salvia divinorum, methoxetamine, and piperazines, *Journal Medicinal Toxicology*, 8, 15-32.
- Schneir, A.B., Cullen, J., Ly, B.T. (2011). "Spice" girls: Synthetic cannabinoid intoxication, *Journal Emergency Medicine*, 40, 296-299.
- Seely, K.A., Lapoint, J., Moran, J.H., Fattore, L. (2012). Spice drugs are more than harmless herbal blends: A review of the pharmacology and toxicology of synthetic cannabinoids, *Progress in Neuro-psychopharmacol Biologocal Psychiatry*, 39, 234-243.
- Simmons, J., Cookman, L., Kang, C., Skinner, C. (2011). Three cases of "Spice" exposure, *Clinical Toxicology*, 49, 431-433.
- Teske, J., Weller, J.P., Fieguth, A., Rothamel, T., Schulz, Y., Tröger, H.D. (2010). Sensitive and rapid quantification of the cannabinoid receptor agonist naphthalen-1-yl-(1-pentylindol-3-yl) methanone (JWH-018) in human serum by liquid chromatography-tandem mass spectrometry, *Journal Chromatogr B Analytical Technologies Biomedical Life Science*, 878, 2659-2663.
- Türkiye Uyuşturucu Raporu 2014, http://www.umdb.pol.tr/TUBIM/Documents/Türkiye%20Uyuşturucu%20Raporu_2014_TR.pdf, erişim tarihi:08.03.2017
- Uchiyama, N., Kikura-Hanajiri, R., Ogata, J., Goda, Y. (2010). Chemical analysis of synthetic cannabinoids as designer drugs in herbal products, *Forensic Science International*, 198, 31-38.
- UMDB (Uyuşturucu ile Mücadele Daire Başkanlığı). Sentetik Kannabinoidler, <http://www.umdb.pol.tr/TUBIM/Documents/Sentetik%20Kannabinoidler%20Kitapçığı.pdf>, erişim tarihi: 14.03.2017

- UNODC (United Nations Office on Drugs and Crime). Synthetic cannabinoids in herbal products, http://www.unodc.org/documents/scientific/Synthetic_Cannabinoids.pdf, erişim tarihi: 06.03.2017
- Vandrey, R., Dunn, K.E., Fry, J.A., Girling, ER. (2012). A survey study to characterize use of Spice products (synthetic cannabinoids), *Drug Alcohol Depend*, 120, 238-241.
- Vardakou, I., Pistos, C., Spiliopoulou, Ch. (2010). Spice drugs as a new trend: Mode of action, identification and legislation, *Toxicol Lett*, 197, 157-162.
- Weissman, A., Milne, G.M., Melvin, L.S. Jr. (1982). Cannabimimetic activity from CP-47,497, a derivative of 3-phenylcyclohexanol, *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 223(2), 516-23
- Wood, D.M., Dargan, P.I. (2012). Novel psychoactive substances: How to understand the acute toxicity associated with the use of these substances, *Therapeutic Drug Monitoring*, 34, 363-367.
- Zimmermann, U.S., Winkelmann, P.R., Pilhatsch, M., Nees, J.A., Spanagel, R., Schulz, K. (2009). Withdrawal phenomena and dependence syndrome after the consumption of "spice gold", *Dtsch Arztebl Int*, 106, 464-467.
- Zuba, D., Byrska, B., Maciow, M. (2011). Comparison of "herbal highs" composition, *Anal Bioanal Chem*, 400, 119-126.