

Sentetik Kannabinoidlerin Yaşamı Tehdit Eden Etkileri: 3 Olgu

Life Threatening Effects of Synthetic Cannabinoids: 3 Cases

Ürün Özer¹, Utku Uzun², Bahadır Turan², Elif Çarpar²

ÖZET

Son yıllarda tasarım maddeler olarak bilinen yeni psikoaktif maddeler popülerite kazanmıştır ve bunlar arasında sentetik kannabinoidler öne çıkmaktadır. Sentetik kannabinoidlerin dinamik, öngörülemez yapıları ve laboratuvar testleriyle saptanmasındaki güçlükler, etkileri hakkındaki verileri kısıtlamaktadır. Burada sentetik kannabinoid kullanımı sonrasında sırasıyla toksik hepatit, bilinç kaybı ve kardiyopulmoner arrest gelişen üç olgu sunulmaktadır, sentetik kannabinoidlerin yaşamı tehdit eden etkileri üzerinde durulacaktır.

Olguların üçü de psikiyatrik belirtilerle psikiyatri acil birimine başvurmuştur. Sentetik kannabinoid kullanımı olduğu öğrenilen olgularda takiplerde toksik hepatit gibi ciddi fiziksel belirtiler gelişmiştir. Bu belirtiler yaşamı tehdit edici özellikte olup ikinci olgumuzda bilinç kaybı, üçüncü olgumuzda ise kardiyopulmoner arrest ortaya çıkmış ve hastanın kaybedilmesiyle sonuçlanmıştır. Olgularımızın sadece birinde idrarda madde metaboliti testinde benzodiazepin yüksek saptanmıştır. Diğer olgularda idrarda madde metaboliti negatif bulunmuştur. Acil laboratuvar tetkiklerinde ise kreatin kinaz yüksekliği, karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk gibi bulgular dikkat çekmiştir.

Olgularımız, sentetik kannabinoid kullanan hastalarda yaşamı tehdit eden tabloların ortaya çıkabileceğini göstermesi açısından önem taşımaktadır. Cannabisten daha güçlü bir etki göstermesi, ekonomik olması, kolay ulaşılabilirliği ve standart madde testlerinde saptanmaması nedeniyle giderek daha fazla tercih edilen bu maddeler konusunda klinisyenlerin farkındalığının artırılması bu maddeleri kullanan kişilerin tanı, takip ve tedavisi ile riskli durumların atlanmaması açısından büyük yarar sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: Sentetik kannabinoid, toksik hepatit, kardiyopulmoner arrest.

ABSTRACT

In recent years, new psychoactive substances, known as designer drugs, have gained in popularity and synthetic cannabinoids have risen to prominence among them. Because they are often difficult to detect in laboratory tests, and due to their dynamic and unforeseeable structures, data related to their effects is limited. In this article, three separate subjects who developed toxic hepatitis, loss of consciousness and cardiopulmonary arrest, respectively, following synthetic cannabinoid use, are presented. Additionally, life threatening physical effects of synthetic cannabinoids are discussed.

All three cases were admitted to the psychiatric emergency unit with psychiatric symptoms. Following revelation of the use of synthetic cannabinoids, in their follow-up serious physical signs such as toxic hepatitis had developed. These life-threatening signs resulted in loss of consciousness in the second case and cardiopulmonary arrest and eventual death of the third patient. Benzodiazepine was detected in the urine toxicology screen in only one of the cases. In the other cases, urine toxicology was negative. Emergency laboratory test findings were remarkable with creatine kinase elevation and impairment in liver function tests.

Our cases are important to demonstrate the life threatening conditions related to synthetic cannabinoid use. Having stronger effects than natural cannabis, combined with its low cost, easy accessibility, and being difficult to detect in standard toxicology tests has made the preference of synthetic cannabinoids an increasing trend. Awareness of these substances and the manifestations related to their use would benefit clinicians in the diagnosis, treatment, and follow up of these patients and help to prevent the overlooking of risky situations.

Key Words: Synthetic cannabinoid, toxic hepatitis, cardiopulmonary arrest.

¹ Uzm. Dr., Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Psikiyatri Bölümü

² Asist. Dr., Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Psikiyatri Bölümü

Address reprint requests to:
Uzm. Dr. Ürün Özer, Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Psikiyatri Bölümü, Bakırköy, İstanbul - TURKEY

E-mail address:
urunozzer@gmail.com

Phone:
+90 (212) 409 15 15

Date of submission:
February 21, 2015

Date of acceptance:
April 20, 2015

GİRİŞ

Son yıllarda “yasal kafa yapıcı maddeler”, “tasarım maddeler”, “bitkisel kafa yapıcı maddeler” olarak bilinen yeni psikoaktif maddeler popülerite kazanmıştır (1). Bu maddeler arasında, 2000’li yıllardan itibaren piyasada bulunabilir hale gelen sentetik kannabinoidler öne çıkmaktadır (2). Dış ülkelerde “Spice”, “K2” Türkiye’de ise “Bonzai”, “Jamaika” gibi isimlerle anılan sentetik kannabinoidler genelde laboratuvar ortamında çeşitli bitkilerin üzerine kimyasal sıvıların püskürtülmesi yoluyla hazırlanmaktadır (1,3). En sık rastlanan sentetik kannabinoidler olarak JWH-018, CP-47,497, HU-210 gibi bileşiklerin adı geçmektedir (4,5). Diğer sentetik kannabinoid türleri Tablo 1’de verilmiştir. Sentetik kannabinoidlerin kullanımının özellikle gençler arasında giderek arttığı ve toplum sağlığı açısından ciddi bir tehdit oluşturduğu belirtilmektedir (3).

Tablo 1: Sentetik Kannabinoidler (5)

JWH-018	CP-55,940	HU-331
JWH-007	DMHP	HU-336
JWH-019	HU-210	HU-345SR144528
JWH-073	HU-211	WIN 55,212-2
JWH-250	HU-239	Levonantradol (Nantrodolum)
JWH-200	HU-243	AM-2201
JWH-133	HU-308	AM-1221
CP-47,497	HU-320	AM-1220

Sentetik kannabinoidlerin doğal kannabinoidlerden daha güçlü oldukları bilinmekle birlikte, bu maddelerin dinamik ve öngörülemez yapıları ve laboratuvar testleriyle saptanmasındaki güçlükler, bu maddelerin etkileri hakkındaki verileri kısıtlamaktadır (6). Bu etkiler aynı zamanda kullanılan maddenin içeriği, kullanım süresi, dozu, kişisel yatkınlık gibi faktörlerden etkilenmektedir (5).

Vandrey ve arkadaşlarının çalışmasında, katılımcıların %40’ı sentetik kannabinoid kullanımı sonrasında olumsuz ya da istenmeyen etkiler ortaya çıktığını belirtmiştir (7). Literatürde sentetik kannabinoidler ile ortaya çıkan anksiyete, varsanılar, psikomotor ajitasyon, yönelim bozukluğu gibi psikiyatrik belirtilerin yanı sıra, bulantı, terleme, çarpıntı,

taşikardi, göğüs ağrısı, senkop, konvülsiyon, myoklonik kasılmalar gibi fiziksel belirtiler bildirilmiştir (2,4,5,7).

Sentetik kannabinoidlere maruz kalan kişilerin çoğunda sadece hafif belirtiler görülse de bazı kişilerde miyokard enfarktüsü ya da konvülsiyon gibi riskli durumlar ortaya çıkabilir (1). Hoyte ve arkadaşlarının 2010 yılı Ocak-Ekim ayları arasında Ulusal Zehir Veri Sistemi üzerinden yaptıkları çalışmada, sentetik kannabinoid maruziyeti bildirilen 1898 olgunun %7.3’ünde potansiyel olarak yaşamı tehdit edici etkiler bildirilmiştir (8).

Burada sentetik kannabinoid kullanımı sonrası psikiyatrik belirtiler ile psikiyatri acil birimine başvuran, hemen sonrasında sırasıyla toksik hepatit, bilinç kaybı ve kardiyopulmoner arrest gelişen 3 olguya yer verilerek, sentetik kannabinoid kullanımı ile ortaya çıkabilecek yaşamı tehdit eden fiziksel etkiler üzerinde durulacaktır.

OLGULAR

Olgu 1

21 yaşında erkek hasta bulantı, kusma, titreme, saldırganlık nedeniyle kardeşi tarafından acil psikiyatri birimine getirildi. İlk psikiyatri başvurusu olan olgunun 7-8 yıl önce 2 kez ekstazi denediği, 5 yıldır cannabis, 1,5 yıldır sentetik kannabinoid kullanımı olduğu belirtildi, alkol kullanım öyküsü yoktu. En son 2 gün önce sentetik kannabinoid kullandığını ifade eden hastanın, yakınmaları yaklaşık 1 gündür mevcuttu. Nörolojik muayene bulguları doğal olarak değerlendirildi. Genel durumu iyi ve vital bulguları stabildi. Psikiyatrik muayenede bilinç açık koopere, oryante, psikomotor aktivitesi artmış, konuşma hızı ve miktarı artmış, çağrışımları amaca yöneliyordu. Duygudurumu depresif, affektif labildi, işitsel ve görsel varsanılar ile persekütuar ve grandiyöz sanrılar saptandı. Hastanın kendisi madde etkisi altında olduğunu ifade ediyordu ve durumuna dair içgörüsü vardı. Acil laboratuvar testlerinde aspartat aminotransferaz (AST: 201 U/L), alanin aminotransferaz (ALT: 97 U/L), laktat dehidrogenaz (LDH: 464 IU/L) ve kreatin kinaz (CK: 9870 IU/L) yüksekliği saptandı. İdrarda madde metabolit taramasında benzodiazepin 996 bulundu, diğer madde metabolitleri ise negatifti. Ajitasyonuna yönelik Haloperidol 5 mg ve

Biperiden 2,5 mg IM yapılan hastaya 2500 cc/gün izotonik tedavisi başlandı. Dahiliyeye yönlendirilen hastada toksit hepatit düşünüldüğü öğrenildi.

Olgu 2

37 yaşında erkek hasta sesler duyma, kötülük göreceğini, öldürüleceğini düşünme, elinde ne varsa etrafa savurma, evin içinde koşturma ve saldırganlık yakınmalarıyla başka bir hastanenin acil tıp birimi tarafından psikiyatri acil birimine yönlendirildi. Daha önce psikiyatri başvurusu ve bilinen genel tıbbi bir hastalığı olmayan hastanın 15 yıllık karışık psikoaktif madde kullanım öyküsü, son 1 haftadır ise sentetik kannabinoid kullanımı tariflendi. Eksitasyon tablosu nedeniyle hospitalizasyonu uygun görülen hastanın genel durumu iyi ve nörolojik muayenesi doğal olarak değerlendirildi. Psikiyatrik muayenesinde bilinç açık, koopere, yer oryantasyonu tam, zaman ve kişi oryantasyonu yetersizdi. Psikomotor aktivitesi artmış, yüksek sesle konuşuyor, çağrışımları amaca yönelmekte zorlanıyordu. Duygudurumu irritabl, affektif öfkeliydi. Görsel (böcekler), işitsel (kavga sesleri) varsanılar ve persekütuar sanrılar saptandı. Acil laboratuvar testlerinde AST (407 U/L), ALT (248 U/L) ve CK (9243 IU/L) yüksekliği saptanan, idrarda madde metaboliti negatif bulunan hastanın tedavisi Lorazepam 4 mg/gün olarak başlandı. Yatışından kısa bir süre sonra bilinci kapanan, sesli ve ağrılı uyarana yanıt vermeyen, nabızı yüzeyelleşen ve batin solunumu gelişen hastanın tansiyon arteriyeli 50/20 olarak ölçüldü. Damar yolu açılan, sıvı tedavisi başlanan ve oksijen verilen hasta ambulansla nöbetçi doktor ve sağlık ekibi tarafından nöroloji acil birimine götürüldü.

Olgu 3

31 yaşında erkek hasta, uykusuzluk, sinirlilik, saldırganlık, sesler duyma, görüntüler görme, takip edildiğini düşünme, etraftaki araçların camlarını kırma, korku ve şüphencilik nedeniyle bir yakını ile acil psikiyatri birimine başvurdu. Daha önce alkol ve madde tedavi birimi başvuruları olan hastanın 13 yıldır cannabis ve 9 aydır sentetik kannabinoid kullanım öyküsü vardı. Alkol kullanımı belirtilmedi. Bilinen genel tıbbi bir hastalık öyküsü yoktu. Psikiyatri acil ünitesinde Haloperidol 10 mg

ve Biperiden 5 mg IM tedavisi uygulanan hastaya sakinleşmemesi üzerine Diazepam 5 mg tb verildiği öğrenildi. Homisid riski nedeniyle hospitalize edilen hastanın nörolojik muayenede pupiller dilate olarak izlendi. Vital bulguları stabildi. Psikiyatrik muayenesinde bilinç açık, kooperasyonu kısıtlı, hal-lüsine görünümde ve eksitasyon tablosundaydı. Acil laboratuvar tetkikleri istenen hastada aniden kardiyopulmoner arrest gelişmesi üzerine mavi kod verilerek, kardiyopulmoner resüsitasyon, Atropin ve Adrenalin uygulamaları yapıldı. Müdahaleye cevap vermeyen hasta ex olarak kabul edildi.

TARTIŞMA

Sentetik kannabinoidlerin insanlardaki farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri hakkında yeterli bilgi bulunmamaktadır. Sentetik kannabinoid metabolitlerinin Delta9-Tetrahidrokannabinol (Delta9-THC)'den farklı olarak değişik düzeylerde biyolojik aktivitelerinin bulunduğu ve CB1 reseptörlerinde agonist, antagonist, nötral antagonist ya da ters agonist olarak etkinlik gösterebileceği bildirilmiştir. JWH-015 ve JWH-11 gibi sentetik kannabinoidlerin CB2 reseptörlerine afinitesi olduğu aktarılmıştır (1).

Markadan markaya ve seriden seriye değişen, farklı kombinasyon ve oranlarda sentetik kannabinoidlerin yanı sıra çeşitli katkı maddeleri de içeren ürünlerin klinik etkilerini tahmin etmenin güç olduğu belirtilmiştir (1). Vandrey ve arkadaşlarının çalışmasında, sentetik kannabinoid kullanan kişiler, aynı ürünün farklı zamanlardaki kullanımlarında, değişken ve öngörüle-meyen etkiler deneyimlediklerini ifade etmiştir (7).

Sentetik kannabinoidlerin bildirilen psikoaktif etkileri öfori ile anksiyete, ajitasyon, irritabilite ve psikoz arasında farklılık gösterirken, akut fiziksel etkileri arasında terleme, bulantı, iştah değişiklikleri, taşikardi/bradikardi, hipertansiyon/hipotansiyon gibi belirti ve bulgular sayılmaktadır (1).

Hoyte ve arkadaşları, sentetik kannabinoid kullanan hastalarda en sık görülen kardiyovasküler etkileri taşikardi (%40), hipertansiyon (%8.1), göğüs ağrısı (%4.7), senkop (%2.1), hipotansiyon (%1.3) ve bradikardi (%1.3) olarak bildirmiştir. Bu çalışmada sentetik kannabinoid kullanımı sonrasında kardiyak arrest nedeniyle acil servise getirilen 58 yaşında bir

olgudan söz edilmiştir (8). Sentetik kannabinoid kullanan üç ergen hastada akut ST elevasyonlu miyokard enfarktüsü bildiren bir çalışma da mevcuttur (9).

En sık görülen merkezi sinir sistemi etkileri ise ajitasyon/irritabilite (%23.4), uyuşukluk/letarji (%13.5), konfüzyon (%12), sanrı/varsanı (%9.4), başdönmesi (%7.3) ve solunum depresyonu (<%1)'dur (8). Sentetik kannabinoid kullanan hastalarda nadir olarak konvülsiyonlar da bildirilmiş olup, 2 hastada status epilepticus geliştiğine yer verilmiştir (5,8).

Sentetik kannabinoid kullanımıyla ilişkili laboratuvar bulguları konusunda öngöründe bulunmaya yeterli düzeyde çalışma bulunmamaktadır. Fakat rabdomiyolize bağlı CK yüksekliği ve gelişebilecek akut böbrek yetmezliği bulgularına dikkat çekilmiştir (5).

Sentetik kannabinoid kullanan üç olgumuzda psikiyatrik belirtiler nedeniyle psikiyatri acil birimine başvurmuş ve "Atipik Psikoz", "Psikoaktif Madde Kullanımına Bağlı Psikoz" ön tanılarıyla hastaneye yatırılmıştır. İzlemede ise toksik hepatit gibi fiziksel belirtilerin de gelişmiş olmasıyla "Psikoaktif Madde İntoksikasyonu" tanısının ön planda düşünülmesi dikkat çekicidir. Olgularda ortaya çıkan fiziksel belirtiler yaşamı tehdit edici özellikte olup ikinci olgumuzda bilinç kaybı gelişmiş, üçüncü olgumuzda ise kardiyopulmoner arrest ortaya çıkmış ve hastanın kaybedilmesiyle sonuçlanmıştır.

Olgularımızın sadece birinde idrarda madde metaboliti testinde benzodiazepin yüksek saptanmıştır. Bu bulgu da sentetik kannabinoid kullanımıyla doğrudan ilişkili olmayıp, hastanın eşzamanlı olarak benzodiazepin kullanmış olmasına bağlanabilir. Diğer olguda idrarda madde metaboliti negatif saptanmıştır. Acil laboratuvar tetkiklerinde ise literatürle uygun olarak CK yüksekliğinin yanı sıra karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk gibi bulgular dikkat çekmektedir.

Olgularımız, sentetik kannabinoid kullanan hastalarda yaşamı tehdit eden tabloların ortaya çıkabileceğini göstermesi açısından önem taşımaktadır. Özellikle psikotik belirtiler ile başvuran olgularda sentetik kannabinoid kullanımının sorgulanması ve intoksikasyon tablolarının ayırıcı tanıdamutlakaele alınması gerekmektedir. Bununla birlikte klinisyenlerin farkındalığını artırmak amaçlanmıştır.

Sentetik kannabinoidlerin toksikolojik etkilerinin daha iyi tanımlanması, intoksikasyon tab-

losunda tedavi yaklaşımlarının belirlenmesi ve sentetik kannabinoid kullanan hastalara yönelik uzun dönem tedavi ve izlem programlarının geliştirilmesi için ileri araştırmalara gereksinim vardır. Aynı zamanda toplum sağlığı açısından giderek daha da önem kazanan bir sorun olan sentetik kannabinoid kullanımının yaygınlık ve sıklık oranları ile risk altındaki popülasyonun belirlenmesine yönelik kapsamlı epidemiyolojik çalışmalar da sorunun çözümünde önemli katkı sağlayacaktır.

Cannabisten daha güçlü bir etki göstermesi, ekonomik olması, kolay ulaşılabilmesi ve standart madde testlerinde saptanmaması (20) nedeniyle giderek daha fazla tercih edilen bu maddeler konusunda klinisyenlerin farkındalığının artırılması da bu maddeleri kullanan kişilerin tanı, takip ve tedavisi ile riskli durumların atlanmaması açısından büyük yarar sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

- 1- Evren C, Bozkurt M. Sentetik kannabinoidler: Son yılların krizi. *Düşünen Adam The Journal of Psychiatry and Neurological Sciences* 2013; 26: 1-11.
- 2- Schneir AB, Cullen J, Binh T. "Spice" girls: Synthetic cannabinoid intoxication. *J Emerg Med* 2011; 40(3): 296-299.
- 3- Kalyoncu ÖA, Ünlü B, Taştan U. Gençlerin tehlikeli oyunu: Sentetik kannabinoidler (Bonzei) üzerine bir gözden geçirme. *Journal of Dependence* 2014; 15(3): 150-155.
- 4- Vardakou I, Pistos C, Spiliopoulou C. Spice drugs as a new trend: Mode of action, identification and legislation. *Toxicology Letters* 2010; 197: 157-162.
- 5- Harris CR, Brown A. Synthetic cannabinoid intoxication: A case series and review. *J Emerg Med* 2013; 44(2): 360-366.
- 6- 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: 234-243.
- 7- 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): 238-241.
- 8- Hoyte CO, Jacob J, Monte AA, et al. A characterization of synthetic cannabinoid exposures reported to the National Poison Data System in 2010. Annals of Emerg Medicine 2012; 60(4): 435-438.
- 9- Mir A, Obafemi A, Young A, Kane C. Myokardial infarction associated with use of the synthetic cannabinoid K2. Pediatrics 2011; 128: 1622-1627.
- 10- Fattore L, Fratta W. Beyond THC: The new generation of cannabinoid designer drugs. Front Behav Neurosci 2011; 5: 60-66.