

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZI ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**ESKİŞEHİR'DE SENTETİK KANNABİNOİD (BONZAI)
KULLANIMINA BAĞLI ÖLÜMLERİN ANALİZİ**

Dr. Işlay BALCI

Adli Tıp Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR
2020

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**ESKİŞEHİR'DE SENTETİK KANNABİNOİD (BONZAI)
KULLANIMINA BAĞLI ÖLÜMLERİN ANALİZİ**

Dr. Işıl原因 BALCI

Adli Tıp Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŐMANI
Prof. Dr. Kenan KARBETAZ

ESKİŞEHİR

2020

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI**T.C.****ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ****TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA**

Dr. Işılai BALCI'ya ait "Eskişehir'de Sentetik Kannabinoid (Bonzai) Kullanımına Bağlı Ölümlerin Analizi" adlı çalışma jürimiz tarafından Adli Tıp Anabilim Dalı'nda Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:

Jüri Başkanı

Prof. Dr. Kenan KARBEYAZ

İmza:

Adli Tıp Anabilim Dalı

Üye

Prof. Dr. Hüdaverdi KÜÇÜKER

İmza:

Adli Tıp Anabilim Dalı

(Kütahya Sağlık Bilimleri Üni.

Adli Tıp Anabilim Dalı Öğr. Üy.)

Üye

Doç. Dr. Adnan ÇELİKER

İmza:

Adli Tıp Anabilim Dalı

(Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi

Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi

Adli Tıp Anabilim Dalı Öğr. Üy.)

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kurulu'nun/...../..... tarih ve/..... sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. İ. Özkan ALATAŞ

Dekan Vekili

TEŞEKKÜR

Adli Tıp Uzmanlık Eğitimim süresince emeklerini esirgemeyen, bilgi ve deneyimlerini tüm uzmanlık öğrencileri ile paylaşan, tezimin bütün aşamalarında sürekli desteğini aldığım değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Kenan KARBETAY' a, bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren emekli öğretim üyesi Doç. Dr. Tarık GÜNDÜZ'e, Adli Tıp Uzmanlık Eğitimi almak istememin en önemli nedeni olan, bir yıl süren rotasyonumda da birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım, sorularımı sabırla cevaplayan, desteklerini her zaman hissettiğim başta Prof. Dr. A. Coşkun YORULMAZ olmak üzere, Prof. Dr. Gürsel ÇETİN, Prof. Dr. Abdi ÖZASLAN, Prof. Dr. Gökhan ORAL hocalarıma teşekkür ederim. Eğitim ve öğrenim hayatım boyunca maddi ve manevi olarak varlıklarını her zaman yanımda hissettiğim aileme sonsuz sevgi ve şükranlarımı sunarım.

ÖZET

Balcı, I. Eskişehir’de Sentetik Kannabinoid (Bonzai) Kullanımına Bağlı Ölümlerin Analizi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Adli Tıp Anabilim Dalı Tıpta uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2020. Literatürde sentetik kannabinoidlerin birçok sistemi etkilediği ve ilk kullanımda dahi ölüme neden olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmada, ilimizde, sentetik kannabinoid kullanımına bağlı ölümlerin sıklığının belirlenmesi ve tüm adli nitelikli ölümlere oranının saptanması amaçlanmaktadır. Bu çalışmada 1 Ocak 2011 ile 31 Aralık 2018 tarihleri arasındaki adli nitelikli ölümlerden ölüm nedeni sentetik kannabinoid kullanımına bağlı olan olgular çalışma kapsamına alınacaktır. Sentetik kannabinoid kullanımına bağlı ölümlerin, tüm adli nitelikli ölümlere oranı belirlenecektir. Ayrıca olguların yaş, cinsiyet, öğrenim durumu, medeni durum, aktif olarak çalışma hayatında olup olmadığı, yaşadığı yer gibi demografik verileri de incelenecektir. Çalışmanın kapsadığı 8 yıllık dönemde sentetik kannabinoid nedeniyle toplam 35 kişinin öldüğü belirlenmiştir. Çalışmanın kapsadığı ilk yıl olan 2011’de, sentetik kannabinoid nedenli ölümlerin, tüm adli nitelikli ölümlere oranı, % 0,3 iken, 2016 yılında bu oran % 3,1’e yükselmiş, 2018 yılında tekrar %0,3’e düşmüştür. Toplamda en sık AM-2201 ve JWH-018 isimli sentetik kannabinoidlerin (toplamda, n=21, % 60) ölümle ilişkili olduğu belirlenmiştir. Bu çalışmada sentetik kannabinoidlere bağlı ölümlerin 2016 yılına kadar artış gösterdiği gözlenmiştir. Ancak son 3 yıldır diğer sentetik uyarıcı ve uyuşturucu maddelerin artış gösterdiği bilinmektedir. Sentetik kannabinoidlerde kimyasal olarak yapılabilecek değişiklikler ve ortaya çıkarılabilecek olasılıklar göz önünde bulundurulduğunda bu sentetik maddelerin tanımlanması ve raporlanması için gerekli inceleme, ekipman ve deneyime duyulan ihtiyacın devam edeceği düşünülmektedir.

ABSTRACT

Balçı, I. Analysis of Deaths Related to Synthetic Cannabinoid (Bonsai) in Eskişehir. Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine Department of Forensic Medicine Medical Specialty Thesis, Eskişehir, 2020. In literature, there are studies reporting that synthetic cannabinoids affects many systems such as cardiac, respiratory, urogenital, digestive system and cause death even in the first use. In this study, it is aimed to determine frequency of death resulting from use of synthetic cannabinoids and also the rate of forensic deaths in Eskisehir province. In this study, cases in which cause of death is related to the use of synthetic cannabinoids and which are included in forensic deaths that occurred between 1 January 2011 and 31 December 2018, are going to be included in this study. The rate of cases in which deaths result from synthetic cannabinoids to the rate of all forensic deaths is going to be detected. Also, demographic data of the cases such as age, gender, educational status, marital status, working status and residence are going to be examined. Within 8 years-period the study includes, it was determined that 35 people died because of synthetic cannabinoids. In 2011, the first year that the study includes, the rate of deaths resulting from synthetic cannabinoids to forensic deaths was 0,3%, and this rate increased to 3,1% in 2016, and it decreased to 0.3% in 2018. It was noted that SC named AM-2201 and JWH-018 (totally n=21, 60%) were mostly related to the death. In this study, it was observed that the deaths associated with synthetic cannabinoids increased until 2016. It is known that the use of other synthetic drugs or stimulants has increased in the last 3 years instead of synthetic cannabinoids. Considering the chemical changes and possibilities that can be revealed in synthetic cannabinoids, it is thought that the need for the examination, equipment and experience required for the identification and reporting of these synthetic substances will continue.

İÇİNDEKİLER

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. Madde Kötüye Kullanımı, Madde Bağımlılığı	3
2.1.1.Madde Kötüye Kullanımı, Madde Bağımlılığı Tanımı ve Sınıflandırılması	3
2.1.2. Madde Kötüye Kullanımı, Madde Bağımlılığı Tarihçesi	4
2.1.3. Madde Kötüye Kullanımı ve Madde Bağımlılığı Epidemiyolojisi	5
2.2. Kannabinoidler	6
2.2.1. Kannabinoidlerin Tarihçesi	7
2.2.2. Kannabinoid Reseptörleri	9
2.2.3. Kannabinoidlerin Farmakolojisi	11
2.2.4. Kannabinoidlerin Medikal Tedavide Kullanımı	12
2.3. Endokannabinoidler	12
2.4. Fitokannabinoidler	13
2.5. Sentetik Kannabinoidler	14
2.5.1. Sentetik Kannabinoidlerin Tarihçesi	14
2.5.2. Sentetik Kannabinoidlerin Epidemiyolojisi	15
2.5.3. Sentetik Kannabinoidlerin Kimyasal Yapılarına Göre Sınıflandırılması	17
2.5.4. Sentetik Kannabinoidlerin Kullanım Metotları	18
2.5.5. Sentetik Kannabinoidlerin Farmakokinetiği	19
2.5.6. Sentetik Kannabinoidlerin Farmakodinamiği	19
2.5.7. Sentetik Kannabinoidlerin Klinik Etkileri	19
2.5.8. Sentetik Kannabinoid Kullanımına Bağlı Mortalite	20
2.5.9. Sentetik Kannabinoidlerin Tespiti	21

2.5.10. Sentetik Kannabinoid Kullanımı ile İlgili Yasal Düzenlemeler ve Hukuki Boyut	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM	25
4. BULGULAR	26
5. TARTIŞMA	31
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	37
KAYNAKLAR	38

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AMATEM	Alkol ve Uyuşturucu Madde Bağımlıları Tedavi ve Araştırma Merkezi
CB	Cannabinoid
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
DSM	The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
EMCDDA	European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction
EWS	Early Warning System
GBD	Global Burden of Disease Study
GPR	G-Protein-Coupled Receptor
HIV	Human Immunodeficiency Virus
IHME	Institute for Health Metrics and Evaluation
IUPHAR	International Union of Pharmacology
LSD	Lysergic Acid Diethylamid
MDMA	3,4 Metilendioksimetamfetamin
NIDA	National Institute on Drug Abuse
SK	Sentetik Kannabinoid
Δ 9-THC	Delta-9-tetrahidrokannabinol
TUBİM	Türkiye Uyuşturucu ve Uyuşturucu Madde Bağımlılığı İzleme Birimi
UNODC	United Nations Office on Drugs and Crime

ŞEKİLLER

	Sayfa
2. 1. Kannabinoidlerin Tarihçesinde Kilometre Taşları	9
2. 2. SK'ların Dört Ana Kimyasal Yapı Olarak Gösterilmesi	18
2. 3. 2008-2018 Yılları Arasında Kanun Kapsamına Alınan Yeni Psikoaktif Maddeler	23
4. 1. SK Kaynaklı Ölümlerin Yıllara Göre Dağılımı	26

TABLÖLAR

	Sayfa
4. 1. SK Kaynaklı Ölümlerin Yıllara Göre Dağılımı	26
4. 2. Olgulara Ait Demografik Veriler	27
4. 3. Cesetlerin Bulunduğu Yerler	28
4. 4. Otopside Saptanan Bulgular	29
4. 5. Saptanan SK Türlerinin Yıllara Göre Dağılımı	30

1. GİRİŞ

Doğal kannabis, hint keneviri bitkisinden elde edilen ve tüm dünyada sık kullanıldığı bilinen bir maddedir. Santral sinir sistemine etki eden ana psikoaktif bileşen $\Delta 9$ -tetrahidrokannabinol (THC)'dur. Sentetik kannabinoidler (SK), kannabinollerin bir alt grubu olup, son yıllarda uyuşturucu madde ticaretinde piyasada çok miktarda bulunan psikoaktif etkili yeni maddeler içinde yer almaktadır. Günümüzde yeni jenerasyon SK'lerin kullanımı özellikle gençlerde ve genç erişkinlerde giderek artan sayılarda ortaya çıkmaktadır (1, 2).

SK'ler esrara alternatif olarak üreilmeye başlanmış, 2004 yılından bu yana piyasada bulunabilir hale gelmiştir. SK içeren maddeler Avrupa'da ve Amerika'da "Spice" ya da "K2" olarak tanınmaktadır. Türkiye'de ise bu maddeler "Bonzai" ya da "Jamaika" olarak bilinmektedir. Bonzai, "ot karışımı" olarak ortaya çıkmış, bu karışımların tamamen otlardan oluştuğu ifade edilmiştir. Ancak bu karışımlar SK içermekte olup, alındıktan sonra SK etkilerini göstermektedirler (3).

Sentetik kannabinoidler genelde sigara şeklinde içilse de (pipo, sigara ya da nargile aracılığı ile), buharlaştırma, oral ya da rektal yol ile kullanım da bildirilmiştir (4, 5). Etkilerini vücuttaki kannabinoid reseptörlerini aktive ederek gösterirler. Güncel olarak kannabinoid reseptörlerinin bilinen iki alt grubu vardır: kannabinoid CB1 reseptör, daha çok beyinde lokalizedir ve kannabinoid CB2 reseptör, daha çok immün sistemde bulunur. Sentetik kannabinoidler tipik olarak CB1 reseptörleri üzerine tam agonist etki yaparlar, böylece düşük dozlarda dahi maksimum etkiye yol açarlar (6).

Günümüzde sentetik kannabinoidler, çok farklı kimyasallar ile karıştırılarak, yeşil yapraklı bitkilere uygulanmakta ve yasadışı olarak piyasaya sürülmektedir (2, 7). İçindeki etken maddelerin sürekli değişmesi nedeniyle toksikolojik incelemelerde saptanması güçleşmektedir (2, 4, 8). Literatürde sentetik kannabinoidlerin beyin, kalp, akciğer, böbrekler, immün sistem üzerine olumsuz etkileri olduğu, ruhsal hastalıklar ile ilişkilendirildiği ve ilk kullanımda dahi ölüme neden olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur(8-17).

Adli toksikoloji laboratuvarları henüz tanımlanmamış sentetik kannabinoidleri içeren çok sayıda numunenin analizi ile uğraşmaktadır. Avrupa Uyuşturucu ve Uyuşturucu Bağımlılığı İzlem Merkezi (EMCDDA), yeni uyuşturucu maddeler ile mücadeleyi kolaylaştırmak için erken uyarı sistemi (early warning system) (EWS) adı verilen EMCDDA'ye bağlı ulusal birimler içerisinde yer alan uyarı gruplarını kurmuştur. Bu gruplar aracılığıyla EMCDDA'ye yapılan ihbarlar tüm üye ülkelerle paylaşılmakta, bu sayede maddeye karşı erken tedbir alınabilmektedir (18, 19). Türkiye'de (Türkiye Uyuşturucu ve Uyuşturucu Bağımlılığı İzleme Merkezi) Erken Uyarı Sistemi artmış olmasına rağmen yasal engelleri aşabilmek için piyasaya sürekli olarak yeni kannabimimetik analoglar sunulmaktadır.

Son zamanlarda sentetik kannabinoid kullanımına bağlı gelişen ölümlere yazılı ve görsel medyada sıkça rastlanılmaktadır. Çalışmalar genellikle olgu sunumu veya anket çalışması şeklindedir.

Bu çalışmanın önemi, ilimizde, sentetik kannabinoid kullanımına bağlı ölümlerin sıklığının belirlenmesi, tüm adli nitelikli ölümlere oranının saptanmasının sağlanacak olmasıdır. Ayrıca demografik veriler ve ölenlere ait adli tahkikat sırasında edinilen bilgiler ile, sentetik kannabinoid kullanımına bağlı ölümler ile ilişkili faktörlerin belirlenmesi de amaçlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Madde Kötüye Kullanımı, Madde Bağımlılığı

2.1.1. Madde Kötüye Kullanımı, Madde Bağımlılığı Tanımı ve Sınıflandırılması

Madde kavramı 14. yüzyıl Fransa'sında kuru madde anlamında kullanılan "drogue" sözcüğünden gelmektedir. O dönemde ilaçların çoğu kuru otlardan hazırlandığı için bu ismin verildiği düşünülmektedir. İngilizceye "drug" olarak geçen bu kelime hem yasadışı maddeleri hem de yasal ilaçları kapsadığı için neyin (uyarıcı/uyuşturucu/psikotik/psikoaktif) madde kapsamında değerlendirildiği konusunda belirsizlikler halen mevcuttur (20).

DSÖ (Dünya Sağlık Örgütü) madde kullanım bozukluğunu, alkol ve yasadışı ilaçları da içeren psikoaktif maddelerin zararlı ve tehlikeli biçimde kullanımı olarak tanımlamaktadır (21).

DSM (The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders)'nin 1952 yılında yayımlanan ilk baskısında madde kullanımına sosyopatik kişilik bozukluğu başlığı altında yer verilmiş olup oldukça sınırlı açıklamalar yer almıştır. 1968 yılında yayımlanan DSM-II'de de madde kullanımı benzer şekilde yer almıştır. DSM-III'ün 1980 yılındaki basımı ile birçok değişiklik gündeme gelmiş ve açık tanı ölçütleri tanımlanmıştır. İlk olarak "madde kötüye kullanımı" ve "madde bağımlılığı" ayrımı yapılmış, bağımlılık tanısı için fizyolojik bağımlılık belirtilerinin saptanması şartı getirilmiştir. DSM-IV'te madde kullanım bozukluğu, madde bağımlılığından daha hafif bir durum ve madde bağımlılığının başlangıcı olarak değerlendirilmiştir. Bağımlılık tanısı için tolerans ve yoksunluk şart olmaktan çıkarılmıştır (22). DSM-V'te madde kullanım bozuklukları "Madde ile İlişkili ve Bağımlılık Bozuklukları" başlığı altında tanımlanmış olup "madde ile ilişkili bozukluklar", "madde kullanım bozuklukları" ve "madde kullanımının yol açtığı bozukluklar" olarak iki başlığa ayrılmıştır. Madde kullanımının yol açtığı bozukluklar, intoksikasyon, yoksunluk, madde/ilaç kullanımına bağlı diğer mental bozukluklar (depresif bozukluklar, anksiyete bozuklukları, obsesif-kompulsif ve ilişkili bozukluklar, uyku bozuklukları, psikotik bozukluklar, bipolar ve ilişkili bozukluklar, deliryum ve nörobilişsel

bozukluklar) olarak sınıflandırılmaktadır. Madde ilişkili bozukluklara yol açan maddeler 10 sınıfa ayrılmıştır. Bu sınıflandırma; alkol, kafein, esrar, halüsinojenler (fensiklidin bu gruba dahil edilmiş ve grup kendi içinde fensiklidin ve diğer halüsinojenler olarak ayrılmıştır), inhalanlar, opiyatlar, sedatif-hipnotik ve anksiyolitikler, stimulanlar (amfetamin, kokain ve diğer stimulanlar), nikotin ve diğer (ya da bilinmeyen maddeler) şeklindedir (23).

2.1.2. Madde Kötüye Kullanımı, Madde Bağımlılığı Tarihçesi

Madde kötüye kullanımının tarihi insanlık tarihi kadar eskidir. Tarihte yazılı belgelerden bilgi edinebildiğiniz ilk madde alkoldür. Alkolün ilk kullanımı muhtemelen fermente edilmiş meyve ve balın kullanımı yolu ile olmuştur. Bilinçli bir şekilde üzüm fermantasyonu ve bu şekilde alkol elde edilmesine yönelik ilk veriler M.Ö. 6000’lerde bugünkü Ermenistan bölgesinde gerçekleşmiştir (24, 25). Eski Mezopotamya’ya ait tabletlerde şarabın ilaç olarak reçete edildiğine dair veriler bulunmaktadır. M.Ö. 4000 yıllarında Mısır’da arpadan bira yapılıyordu. Hammurabi Kanunları’nda şarabın yapılışı ve kullanımı ile ilgili kurallar bulunuyordu. Eski Roma ve Yunan döneminde de üzüm ve şarap kutsal sayılmış, Roma’da Baküs Atina’da Dionisos içki ve şarap tanrısı olarak kabul edilmiştir. Musevilikte sarhoş olmamak koşulu ile içki içilmesine izin verilmiştir. Ayrıca Museviliğin ilk yıllarında bazı ritüelik törenlerde uyarıcı maddelere de yer verilmiştir (25, 26). Hintliler esrara başarı ve mutluluk anlamına gelen “vişema” adını vermiş, Perslerin kutsal kitabı Zerdüş kenevirin insana mutluluk ve neşe verdiğini, keder ve üzüntüyü dağıttığını yazmıştır. 1091-1276 yılları arasında İran’da Alamut Kalesi’nde hüküm süren Haşhaşin Devleti’nin lideri Hasan Sabbah, maddelere bağımlı yaparak kendisine hizmet ettirdiği fedaileri aracılığı ile başta Selçuklu Veziri Nizam-ül Mülk olmak üzere kendisine ve tarikatına karşı olan birçok bilimciyi, devlet adamını ve sanatçıyı öldürtmüştür. Barbitüratlar ve benzodiazepinlerin keşfi yeni kötüye kullanım potansiyeli bulunan ve bağımlılık yapan maddelerin alana girmesine neden olmuştur. 19. yüzyılda madde bağımlılığı olan kişiler günahkar ve suçlu olarak nitelendirilirken sosyal reformlar ve bilimsel gelişmeleri takiben 1951 yılında DSÖ tarafından hasta olarak değerlendirilmeye başlanmıştır (23). 1960’larda afyon ve esrar başta olmak üzere

barbitüratların ve alkolün bağımlılık yaptığı ve madde kötüye kullanımının bir davranış bozukluğu olduğu tıp literatürüne girmiştir. 1980'lerden itibaren tedavi ve önlemeye yönelik çalışmalar başlamıştır. Bunun en önemli nedeni olarak Vietnam Savaşı sırasında, harp paketlerinde ağır yaralanma durumlarında kullanılmak üzere bulunan morfin ampullerinin ağır stresi giderme ve öfori verme özellikleri nedeniyle kötüye kullanılması ve Amerika Birleşik Devletleri'nin savaştan dönen yaklaşık 200 bin opioid bağımlısı asker ile uğraşmak zorunda kalması olduğu düşünülmektedir. 1960'ların sonlarında Batı Avrupa'da ortaya çıkan "savaşma, seviş" gibi sloganlarla ortaya çıkan ve kendilerine "çiçek çocukları" da diyen Hippie Akımı, savaş karşıtlığı ve müzikleri ile ön plana çıksa da madde kötüye kullanımı ve bağımlılığının artmasına neden olmuştur (25).

2.1.3. Madde Kötüye Kullanımı ve Madde Bağımlılığı Epidemiyolojisi

UNODC (Birleşmiş Milletler Uyuşturucu ve Suç Ofisi)'nin 2019 raporuna göre; 2017 yılında 271 milyon kişi veya 15-64 yaş aralığındaki dünya nüfusunun %5,5'inin uyuşturucu kullandığı, yaklaşık 35 milyon kişide ise madde kullanım bozukluğu mevcut olduğunun tahmin edildiği bildirilmiştir (27).

IHME (Institute for Health Metrics and Evaluation)'nin GBD (Global Burden of Disease Study) 2017 sonuçlarına göre, 2017 yılında dünyada uyuşturucu kullanımına bağlı 585.000 ölüm meydana geldiği, 42 milyon kişinin sağlığını kaybettiği tahmin edilmektedir (28).

EMCDDA'in 2019 yılında yayımlanan, Avrupa Birliği üye devletlerinin, aday ülke Türkiye'nin ve Norveç'in yıllık raporlama süreciyle sunduğu bilgilere dayanılarak hazırlanan Avrupa Uyuşturucu Raporu'nda, Avrupa Birliği'nde yaklaşık 96 milyon kişinin veya yetişkin nüfusunun %29'unun hayatlarının 15-64 yaş arası bir dönemde yasadışı uyuşturucuları denediğinin tahmin edildiği bildirilmektedir. Önceki yıl erkeklerin %20'sinin, kadınların ise yaklaşık %11'inin, toplam nüfusun yaklaşık %16'sının (yaklaşık 19,1 milyon genç yetişkinin) 15-34 yaş arası dönemde uyuşturucu kullandığı tahmin edilmektedir. Uyuşturucu kullanımı deneyimi erkeklerde 57,8 milyon, kadınlarda ise 38,3 milyon olarak raporlanmıştır. En sık

denenen uyuşturucu 55,4 milyon erkek, 36,1 milyon kadın kullanıcı tahmini ile esrar olurken, esrarı 12,4 milyon erkek ve 5,7 milyon kadın kullanıcı tahmini ile kokain; 9,3 milyon erkek ve 4,6 milyon kadın kullanıcı tahmini ile MDMA (3,4 Metilendioksümetamfetamin); 8,3 milyon erkek ve 4,1 milyon kadın kullanıcı tahmini ile amfetaminler izlemektedir. Esrarın yaşam boyu kullanılma oranları ülkeler arasında büyük farklılık göstermektedir. Fransa’da yetişkinler arasında yaşam boyu kullanım oranının %45, Malta’da ise yaklaşık %4 olduğu tahmin edilmektedir (29). Amerika Birleşik Devletleri’nde bir ayda 12.500.000 kişi yani toplumun yaklaşık olarak %5’i illegal bağımlılık yapıcı maddelerden en az birini kötüye kullanmaktadır. Alkol ve nikotin kullananlar da ilave edildiğinde total nüfusun yaklaşık % 40’ının Dünya Sağlık Örgütü tarafından tanımlanmış bağımlılık yapıcı maddelerden herhangi birini kullandığı ortaya çıkmaktadır (30).

Türkiye yasadışı madde kaçakçılığı için transit bir ülke olmasının yanında genç nüfusunun fazla olması gibi nedenlerle hedef ülkelerden biridir. 2018 Türkiye Uyuşturucu Raporu’nda, 2017 yılında AMATEM (Alkol ve Uyuşturucu Madde Bağımlıları Tedavi ve Araştırma Merkezi)’lere ayaktan tedavi başvuru sayısının 211.126, yatan hasta sayısının ise 12.501 olduğu bildirilmiştir (31). Ancak ülkemizde madde bağımlılığının boyutlarını ortaya koyabilecek yeterli bilimsel araştırma sonuçlarına sahip değiliz. Yaygın inanış LSD (Lysergic acid diethylamid) , kokain ve eroin gibi maddelerin toplumun daha çok sosyoekonomik düzeyi yüksek zengin kesimlerinde ve seyrek olarak kullanıldığı şeklindedir. Son zamanlarda, basın ve yayın organlarında, toplumun sosyoekonomik düzeyi düşük kesimde daha çok tiner kötüye kullanımı ile birlikte uçucu solvent tipi bağımlılığın yaygın olduğu yolunda bazı haberler yer almaktadır. Lise ve üniversite öğrencileri arasında alkol ve tütün bağımlılığının yüksek olabileceğini düşünülmektedir (30, 32, 33).

2.2. Kannabinoidler

“Kannabinoid” ismi Cannabis bitkisinin yapısında bulunan doğal kannabinoidler (fitokannabinoidler), onların laboratuvar ortamında üretilen sentetik benzerleri (sentetik kannabinoidler) ve endojen kannabinoid sistemde etkili olan maddeler (endojen kannabinoidler) için ortak kullanılmaktadır (34).

Vücuttaki kannabinoid reseptörlerinin CB1 (Cannabinoid 1) ve CB2 (Cannabinoid 2) olmak üzere iki alt tipi bulunmaktadır. CB1 daha çok beyinde bulunurken, CB2 lenfoid organlardan eksprese edilmektedir (35, 36). Kannabisin santral sinir sistemi üzerindeki etkilerinden asıl sorumlu bileşeni Δ 9-THC (Delta-9-tetrahidrokannabinol)'dir (37).

Cannabis (Hint keneviri) bitkisinden çeşitli işlemlerden geçirilerek elde edilen kannabinoid (kenevir, esrar) çok eski yıllardan beri keyif verici ve sakinleştirici olarak kullanılmasının yanı sıra, tıbbi amaçla kullanımının da M.Ö. 2700'lü yıllara kadar dayandığı, Çin tıbbında sıtma tedavisinde, romatizmal ağrılarda ve anestezi amacıyla kullanıldığı bilinmektedir (38).

Kannabinoid reseptörlerin endojen ligandları da bulunmaktadır. Endokannabinoidler anksiyete, öğrenme, ağrı, bağımlılık, inflamasyon, immün sistemin düzenlenmesi gibi süreçlerde rol oynamaktadır (39).

Sentetik kannabinoidler öncelikle araştırmalarda kullanılması amacıyla üretilmiş olup daha sonra keyif verici etkileri nedeniyle kötüye kullanımları yaygın hale gelmiştir (38).

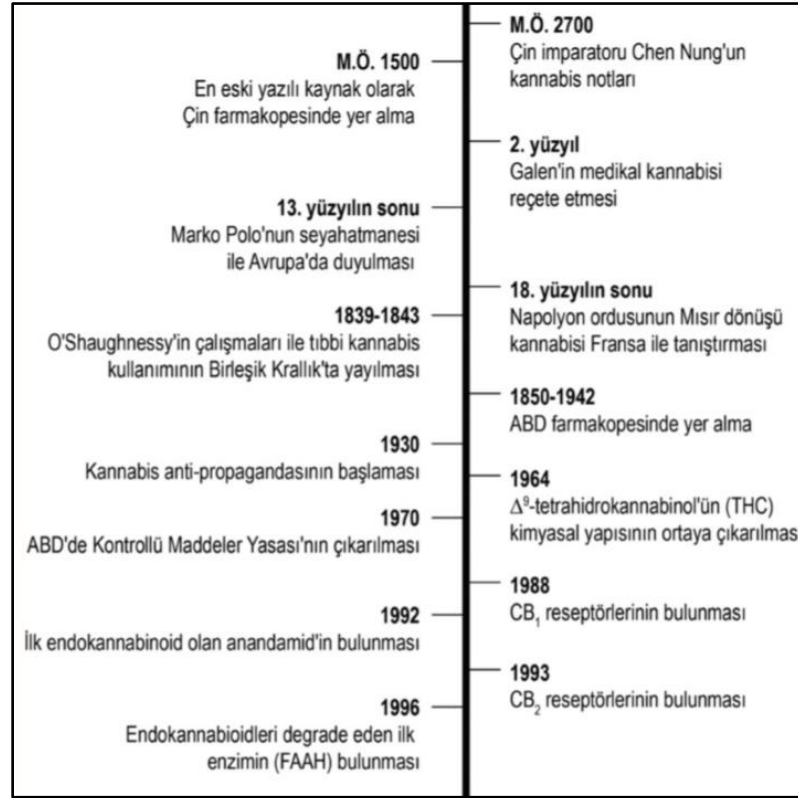
Δ 9-THC ve kannabidiollün IL-1, IL-2 ve IL-10 gibi sitokinler üzerinde baskılayıcı; TNF- α , IL-4, IL-6 gibi sitokinler üzerinde aktive edici etkisi olduğu birçok çalışmada gösterilmiş olup, immün sistem üzerindeki düzenleyici etkilerinden dolayı otoimmün hastalıkların tedavisinde ve antiinflamatuvar olarak kullanılabileceği düşünülmüştür (40).

2.2.1. Kannabinoidlerin Tarihçesi

“Cannabis Sativa” bitkisinin taş devrinde dahi ekiminin yapıldığı, tıbbi kullanımının ise günümüzden yaklaşık 4000 yıl öncesinde başladığı bildirilmektedir (41, 42).

Çin'de M.Ö. 2700 yıllarında Çin tıbbının babası olarak bilinen Çin imparatoru Shen Nung tarafından iyileştirici etkileri bildirildiği, yine Çin'de M.Ö. 2600 yıllarında sıtma, konstipasyon, ağrı ve dismenore tedavisinde kullanıldığı, sonraki yüzyıllarda ise Asya, Güney Afrika ve Güney Amerika'da medikal tedavi amacı ile kullanıldığı

bilinmektedir (41, 42). M.Ö. 1200'lu yıllarda Mısır'da glokom tedavisinde ve inflamasyon için kullanıldığı, M.Ö. 700 yıllarında Pers kaynaklarında en önemli bitkiler arasında gösterildiği, M.Ö. 200 yıllarında ise eski Yunan'da ödem ve inflamasyonu gidermek için kullanıldığı, ikinci yüzyılda Yunan hekim Galen'in medikal marihuanayı reçete ettiği, dokuzuncu yüzyıldan itibaren tıbbi amaçlarla kannabis kullanımının önce Arabistan, sonrasında da tüm Ortadoğu'ya yayıldığı bildirilmektedir. Ünlü gezgin Marko Polo'nun 13. yüzyıl sonlarında doğu seyahati dönüşü seyahatnamesinde bahsetmesiyle kannabis bitkisi Avrupa'nın dikkatini çeker. 18. yüzyılın sonunda Napolyon'un ordusu Mısır dönüşü Fransa'yı kannabis ile tanıştırdı. Hindistan'da kannabis bitkisinin analjezik, anti-spazmodik, anti-emetik ve hipnotik etkinliklerini gözleyen İrlandalı Dr. O'Shaughnessy, 1840'lı yıllarda Birleşik Krallık'ta kannabis bitkisinin tıbbi kullanımının yayılmasına neden olur; 1890'larda Kraliçe Victoria'nın menstrüel krampları için de kannabis kullanıldığı belirtilmektedir (42-44). 1850-1942 yılları arasında kannabis bitkisi ABD farmakopesinde yer almış olup bu dönemde kullanımı çok yaygınlaşmış, 1930'lardan itibaren ise düşüşe geçmiştir. Birleşik Krallık'ta 1928'de rekreasyonel kannabis kullanımı yasaklanmıştır (45, 46). ABD'de 1970 yılında çıkarılan Kontrollü Maddeler Yasası ile marihuana bulundurmak, kullanmak, satmak, satın almak ve yetiştirmek yasaklanmıştır. Bu yasa ile kannabis de kötüye kullanılma potansiyeli yüksek olan ve kabul edilebilir tıbbi bir endikasyonu olmayan Liste 1 maddeler arasında yer almıştır (47). Bu gelişmelerle birlikte kannabis araştırmaları 1945 sonrası iyice azalsa da tamamen bitmemiştir; özellikle de Gaoni ve Mechoulam (1964) tarafından kannabis bitkisinin ana maddesi olan THC'nin kimyasal yapısının ortaya çıkarılması, 1988 ve 1993 yıllarında CB1 ve CB2 reseptörlerinin bulunması ve sonrasında endokannabinoidler (anandamid, 2-araşidonil gliserol, vd.) ile endokannabinoidleri sentezleyen ve degrade eden enzimlerin bulunması kannabinoidlerle ilgili günümüzdeki bilgilere ulaşılmasına öncülük etmiştir (48, 49).



Şekil 2.1. Kannabinoidlerin Tarihçesinde Kilometre Taşları-Ulugöl'den (50) alınmıştır.

2.2.2. Kannabinoid Reseptörleri

1990 yılında sıçan prefrontal korteksinde CP-55,940'ın yüksek affinite ile bağlandığı CB1 reseptörü, 1993 yılında premyelositik lösemik hücre dizisinde CB2 reseptörü tanımlanmıştır (49, 51). CB1 ve CB2 reseptörleri G proteini ile kenetli reseptörler ailesinde sınıf A içinde yer almakta olup aminoasit dizilimleri, yerleşim gösterdikleri dokular ve ligand duyarlılıkları açısından bazı farklılıklar göstermektedir (52-54).

CB1 reseptörlerinin yalnızca plazma membranında yer aldığı düşünülürken yapılan çalışmalarla mitokondri membranı gibi hücre içi yapılarda da yer aldığı gösterilmiştir. CB1 reseptörleri, serebellum, bazal ganglionlar, hipokampus, hipotalamus, serebral korteks, olfaktör sistem ve omurilikten yaygın olarak eksprese olmaktadır (55, 56). Daha çok glutamaterjik, gabaerjik, nöradrenerjik, kolinerjik ve diğer nörotransmitterleri içeren santral ve periferik sinir sonlanmalarında bulunur ve sinaptik geçişi regüle eder (57, 58). CB1 reseptörlerinin sinir sistemi dışında over,

uterus, prostat, timüs, tonsiller, hipofiz, mide, karaciğer, safra kesesi, pankreas, kalın barsak, kemik iliği, lökosit, nötrofil gibi pek çok yerde az da olsa bulunduğu gösterilmiştir (54, 59-62). Anksiyete, stres, bağımlılık, öğrenme, yemek yeme, bellek, ağrı, inflamasyon gibi süreçlerde rol oynamaktadır (58, 63, 64).

CB2 reseptörleri insan promiyelositik lösemi dizisinden üretilmiş ve tanımlanmıştır. Ayrıca splenik monosit/makrofajlarda da eksprese edildiği gösterilmiştir (49). CB2 reseptörleri tüm hematopoetik hücreler tarafından eksprese edilmekle birlikte tonsiller, timüs, kalp, adrenal bez, over, uterus, testis, pankreas gibi pek çok dokuda bulunmaktadır (54, 65). CB1 reseptörlerine kıyasla çok az da olsa hipokampus, amigdala, korteks, striatum, serebellum, retina gibi bölgelerde de bulunmaktadır (66-68). CB2 reseptörlerinin, immün sistemin düzenlenmesinde, inflamatuvar yanıtın düzenlenmesinde, nöron ve nöron dışı hücrelerin diferansiyasyon, proliferasyon ve migrasyonunda etkili olduğu düşünülmektedir (69-72).

Fitokannabinoidlerin, endokannabinoidlerin ve sentetik cannabinoidlerin CB1 ve CB2 reseptörlerine karşı afiniteleri ve selektiviteleri farklılık göstermektedir (63).

IUPHAR tarafından yalnızca CB1 ve CB2 reseptörü cannabinoid reseptörü olarak tanımlanmış olsa da, G proteini ile kenetli ve G proteini ile kenetli olmayan pek çok cannabinoid reseptörü mevcut olduğu gösterilmiştir (73-75). Bu reseptörler içerisinde en çok bilinen ve üzerinde en çok çalışılanları GPR55 ve GPR18'dir. Bazı fitokannabinoid ve sentetik cannabinoidlerin bu reseptörlere bağlandığı gösterilmiştir. GPR55 beyinde yaygın olarak eksprese olurken, GPR18 lenfoid dokuda yaygın olarak bulunmaktadır (73, 76-79). Daha çok beyin ve üreme sisteminde eksprese edilen GPR3, GPR6, GPR12 reseptörlerinin cannabidiol tarafından uyarıldığı gösterilmiştir (74, 80). G proteini kenetli reseptörlerden muskarinik asetilkolin reseptörü M1 ve M4, adenosin reseptörü, serotonin reseptörleri, 5-HT1A ve 5-HT2A, mü ve delta tipi opioid reseptörlerinin, G proteini ile kenetli reseptör ailesi dışında da TRPV1, TRPV2, PPAR ve ligand kapılı iyon kanallarının (sodyum, potasyum ve kalsiyum kanalları gibi) gibi reseptörlerin de cannabinoidler tarafından uyarılabildiği gösterilmiştir (73, 74, 81, 82).

2.2.3. Kannabinoidlerin Farmakolojisi

Kannabinoidler genellikle sigara şeklinde inhalasyon yolu ile ya da kapsül/tablet formlarının oral yolla alınması ile kullanılır. Medikal kullanım amacıyla rektal, sublingual, dermal gibi farklı uygulama yolları da araştırılmaktadır (83). Δ 9-THC'nin inhalasyon yolu ile kullanımında inhalasyon sonrası saniyeler içinde plazmada saptanabilir. Maksimum plazma konsantrasyonunda 3-10 dakika içinde ulaşır. Biyoyararlanımı %10-35 arasında değişmektedir (83). Oral kullanımında emilim daha yavaştır. Maksimum plazma konsantrasyonuna 60-120 dakika içinde ulaşır. Oral biyoyararlanım karaciğerde ilk geçiş etkisine uğraması nedeniyle inhalasyon yolu ile kullanıma göre daha düşük ve %6-7 değerlerindedir (84-86).

Δ 9-THC'nin lipofilik özelliği yüksek olduğu için özellikle damarlanması iyi olan akciğer, dalak, karaciğer, kalp, böbrek, kas gibi dokulara hızla dağılır. Yaklaşık %10'u eritrositlerde, %90'ı plazmada bulunur. %90-95 oranında lipoproteinler ve albümine bağlanırlar (83, 87). Kanlanması iyi olan dokulara hızla yayıldığı için plazma konsantrasyonu hızla düşer (88). Sonrasında kanlanması daha az olan yağ dokusuna sekestre olur ve tekrar diğer vücut kompartmanlarına salınır (83, 89). Oral, intravenöz veya inhalasyon yoluyla kullanımında hızla plasmaya ve süte geçer (83). Büyük kısmı Sitokrom P450 enzimleri tarafından hidroksilasyon ve oksidasyon reaksiyonları ile metabolize edilir (90). Metabolizmasında en çok CYP2C ailesindeki enzimler rol alır (91-93). Δ 9-THC'nin yüzden fazla metaboliti vardır ve bazı etkilerinden bu metabolitler sorumludur (94-96). İntravenöz kullanımı takip eden etkinin en fazla olduğu zamanda beyindeki Δ 9-THC oranının %1 civarında olduğu, bu nedenle Δ 9-THC'nin santral etkilerinden daha çok metaboliti olan 11-hidroksi- Δ 9-tetrahidrokannabinolün (11-OH-THC) sorumlu olduğu düşünülmüştür (97-99). Atılımı ise büyük oranda asit metabolitlerinin %20-35 oranında idrarla ve %65-80'inin feçesle atılması şeklinde gerçekleşir (100). Δ 9-THC'nin yarı ömrü 20-60 saat iken metabolitlerinin 5-6 gün kadardır. Eliminasyon yarı ömrü kronik kullanıcılarda daha uzundur. Kronik kullanıcılarda metabolitleri 27 güne kadar idrarda ölçülebilir (87, 101-104).

2.2.4. Kannabinoidlerin Medikal Tedavide Kullanımı

ABD’de 1996 yılında tedavi amacıyla kannabis kullanımını serbest bırakan ilk eyalet yasası çıkarılmıştır. Konuyla ilgili yapılan çalışmalar deneysel kalmamış olup, çok sayıda klinik araştırma yapılmıştır. Günümüzde ABD’de 29 eyalet ve Columbia bölgesi medikal kannabis bulundurma, kullanma veya dağıtımıyla ilgili yasalar çıkarmış durumdadır. ABD’de 18 eyalet kannabidiol’ün medikal kullanımına ilişkin yasa çıkarmış durumdadır. Kannabidiol ve türevleri de halen ABD Kontrollü Maddeler Yasası’na göre Liste I’de yer almaktadır, buna karşın dronabinol Liste III nabilon ise Liste II’ye yükseltilmiştir (47). Kanada, 2001 yılında medikal kannabis kullanım yasasını uygulamaya geçirmiştir. Yakın zamanda, çok sayıda Avrupa ülkesinde de kannabisin tıbbi olarak kullanılmasına ilişkin yasalar çıkarmıştır (45, 105, 106).

Kannabisle ilişkili moleküllerden çok azı ilaç olarak klinik kullanıma girmiştir. Kansere hastalarında uygulanan kemoterapiye bağlı gelişen bulantı ve kusmaların tedavisinde, HIV (Human immunodeficiency virüs) ilişkili kaşeksi tedavisinde “dronabinol” ($\Delta 9$ -THC) onaylanmıştır (107-109). Diğer antiemetiklere yanıt alınamayan kansere bağlı bulantı kusmanın tedavisi için CB1/CB2 reseptör agonisti “nabilon” da onaylanmıştır (110-112). Kansere bağlı ağrı ve multipl sklerozda spastisitenin giderilmesi için $\Delta 9$ -THC ve kannabidiol kombinasyonu olan “nabiximols” de oral sprey formu ile klinik kullanıma girmiştir (113-116).

CB1 antagonistleri rimonabant, surinabant, taranabant, otenabant, ibipinobant, drinabant’ın özellikle metabolik sendromun tedavisi için, taranabant ve surinabantın nikotin bağımlılığı tedavisi için denendiği çalışmalar sürmektedir (117-126). Obezite tedavisi için klinik kullanıma girmiş olan rimonabant, psikiyatrik ve nörolojik istenmeyen yan etkileri nedeniyle kullanımdan kaldırılmıştır (127-130).

Ülkemizde de 2006 yılından itibaren kırmızı reçeteye yazıldıktan sonra tıbbi olarak kullanmak amacıyla nabiximols bulundurmak ve ayrıca tedavi amacıyla yetiştirmek yasal hale gelmiştir (50) .

2.3. Endokannabinoidler

CB1 ve CB2 reseptörleri, reseptörlerin endojen ligandları, bu moleküllerin sentez ve yıkımında görevli enzimler endokannabinoid sistemi oluşturmaktadırlar

(131). Kannabinoid reseptörlerinin tanımlanmasının ardından bu reseptörlerin endojen ligandları ile ilgili çalışmalar yapılmaya başlanmıştır. Kannabinoidlerin tanımlanmış kendi reseptörleri dışında pek çok reseptöre bağlanabilmesi, hedef reseptörlerin yaygın dağılımını endokannabinoidlerin çok çeşitli fizyolojik düzenleyici sistemlerde rol oynadığını göstermektedir (38, 132). 1992 yılında endojen ligand N-araşidonil etanolamin (anandamid, AEA), üç yıl sonra 2-araşidonil gliserol (2-AGE), daha sonra ise 2-araşidonil gliseril eter (nolindin eter, 2-AGE), O-araşidonil etanolamin (virodhamin), N-araşidonil dopamin (NADA), dihomo- γ -linolenil etanolamid (dihomo- γ -LEA), dokozatetraenoil etanolamid (DTEA), eikozapentaenoil etanolamid (EPEA), dokozahekzaenoil etanolamid (DTEA), N -oleoil dopamin (OLDA), Cis9,10-oktadekanoamid (oleamid, ODA), ve sifingosin gibi diğer endojen ligandlar keşfedilmiştir (133). Ekzojen kaynaklı kannabinoidlerin tedavi amacıyla kullanıldığı pek çok hastalıkta endokannabinoid sistem modülatörlerinin daha az yan etki ile kullanılabilmesi düşünülmektedir (134-136).

Kimyasal yapısı kannabinoidlere benzerlik gösteren, kannabinoid reseptörlerine bağlanmayan, peroksizom proliferatör ile aktive edilen reseptör alfa (PPAR α), GPR55, GPR119 gibi reseptörler üzerinden etkilerini oluşturan, lipid türevi maddeler de keşfedilmiş ve kannabinomimetikler olarak isimlendirilmişlerdir (137-141).

2.4. Fitokannabinoidler

Cannabisin yapısında bulunan 500'den fazla bileşenin 100'den fazlası kannabinoid yapısındadır ve bunlar fitokannabinoid (doğal kannabinoidler) olarak isimlendirilmektedir (142-144). Kannabidiol 1940 yılında ilk izole edilen fitokannabinoid olmasına rağmen kimyasal yapısının doğrulanması 1963 yılını bulduğu için kannabigerol ilk izole edilen fitokannabinoid olarak kabul edilir (144-146).

Fitokannabinoidler; kannabigerol, Δ^9 -THC, Δ^8 -trans-tetrahidrokannabinol (Δ^8 -THC), kannabikromen, kannabidiol, kannabinodiol, kannabielsoin, kannabisiklol, kannabinol, kannabitriol ve diğer kannabinoidler olmak üzere 11 alt gruba ayrılmaktadır (147-149). Cannabisin etkilerinden başlıca sorumlu olan bileşeni

kannabidiol ve Δ 9-THC'dir. Ancak santral sistemi üzerindeki ana rolü Δ 9-THC oynamaktadır ve kannabis çalışmalarında en önemli gelişmeler Δ 9-THC'ün yapısının ve farmakolojik etkilerinin anlaşılması ile gerçekleşmiştir (132, 150, 151).

2.5. Sentetik Kannabinoidler

Sentetik kannabinoidler laboratuvar ortamında sentezlenen, etkilerini kannabinoid reseptörleri üzerinden gösteren psikoaktif maddelerdir (152-154). Kannabiste (esrar, kenevir) bulunan fitokannabinoidlere (doğal kannabinoidler) göre 2 ile 800 kat arası daha potenttirler ve metabolitleri daha uzun süre etkilidir (155-157). Sentetik kannabinoidler kannabisin psikoaktif etkilerinden sorumlu olan Δ 9-THC'nin etkilerini taklit ederler (158-161). Günümüzde keyif verici etkileri nedeniyle yaygın olarak kötüye kullanımları olan ilaçların içinde daha çok JWH serisi sentetik kannabinoidler bulunmaktadır. Bunun nedeni üretiminin kolay olması ve farmakolojik etkilerinin daha yüksek olmasıdır (162-164).

2.5.1. Sentetik Kannabinoidlerin Tarihçesi

Sentetik kannabinoidlerin üretimine, doğal kannabinoidlerin farmakolojik etkilerini araştırmak amacıyla başlanılmıştır. 1960'lı yıllarda fitokannabinoidlerin kimyasal yapıları ve etkileri anlaşılmış, 1990'lı yıllarda kannabinoid reseptörleri klonlanmıştır. Bu gelişmeler doğrultusunda sentetik kannabinoidlerin üretimi hız kazanmıştır (38). 1970'ler ve 1980'lerde sikloheksifenol grubu sentetik kannabinoid CP55, 940 ve HU-210 sentezlenmiştir (165, 166). 1990'lı yıllarda Clemson Üniversitesi'nde organik kimya alanında çalışan kimyager John W. Huffman yapısal olarak Δ 9-THC'den oldukça farklı olan ancak kannabinoid benzeri etkileri oldukça güçlü olan JWH serisi molekülleri (JWH-018, JWH-081, JWH-015, JWH073 vb.) tasarlamıştır (162). 2000'li yıllardan sonra Makriyannis tarafından geliştirilen AM serisi ve indol karboksamidler üretilmeye başlanmıştır (167).

Sentetik kannabinoidler ilk olarak araştırma amaçlı üretildiği için üretim metodları literatürde paylaşılmış olması daha sonra illegal laboratuvar ortamlarında homologlarının sentezlenmesine yol açmıştır (168).

Sentetik kannabinoidler Avrupa’da “Spice”, Amerika’da “K2”, Avustralya ve Yeni Zelanda’da “kronik” adı ile piyasaya girmiştir. Genellikle likit formlarda veya bir bitkiye spreyleneş olarak “bitki karışımı”, “tütsü karışımı” gibi pazara çıkarılmıştır. New York’ta 2015 yılında bu formlardan farklı olarak, “Xanax” ticari markalı ilaç tableti ile birebir aynı şekilde, ilacın etken maddesi yerine sentetik kannabinoid olan AB-FUBINACA içeren tabletler ele geçirilmiştir (169, 170).

SK’lerin 2004 yılında internet üzerinden tütsü ve benzeri ürün isimleri altında satışı başlamıştır. Avrupa’da ilk defa 2007 tarihinde EMCDDA İsveç Ulusal Temas Noktası tarafından “Spice” (Baharat) isimli bir madde yakalanmış ve EMCDDA’ya raporlanmıştır. Sentetik kannabinoid grubu olduğu tespit edilen bu maddeler 2008 yılının sonlarına doğru birçok Avrupa ülkesinde ve Amerika’da hızla yayılmıştır. 2009 yılında Avrupa ülkelerinin çoğunda, 2010 yılında ise Amerika’nın bazı eyaletlerinde ilk nesil sentetik kannabinoidlerin kullanımı ve satışı yasaklanmıştır. Bu düzenlemelerin ardından Spice/K2 preparatların içeriğindeki ilk nesil sentetik kannabinoid türleri azalmış, yerini analizlerde tespit edilmesini önlemek amacı ile yeni sentezlenen AM-2201, MAM 2201, AM-694, RCS4 gibi ikinci nesil sentetik kannabinoidler ve sonrasında PB-22 “QUPIC”, 5F-PB-22, BB-22 “QUCHIC”, AB-PI, NACA gibi üçüncü nesil sentetik kannabinoidler almıştır. Birçok sentetik kannabinoid türü yasaklanmış olmasına rağmen yasaklanan grup veya yapıların yerine sürekli olarak farklı yapıda kimyasal gruplar içeren yeni sentetik kannabinoid türleri üretilerek pazara sürülmektedir (171).

2.5.2. Sentetik Kannabinoidlerin Epidemiyolojisi

SL’ler genellikle Doğu Avrupa, Asya ülkeleri ve Çin’de üretilip Avrupa ve Amerika pazarına sunulmaktadır (171). Sentetik kannabinoidler ilk olarak 2008 yılında bitki karışımlarında saptanmış ve hızla tüm dünyada yeni nesil sentetik uyuşturucular içinde yerini almıştır. Birleşmiş Milletler Uyuşturucu ve Uyuşturucu Bağımlılığı Ofisi’nin 2017 yılında yayımlanan dünyanın hemen her bölgesinden gelen uyuşturucu vakalarının değerlendirildiği raporda son yıllarda yakalanan maddelerde stimulanların ağırlıklı olduğu, sentetik kannabinoidlerin de önemli bir yüzdeyi oluşturduğu bildirilmiştir. Avrupa sentetik uyuşturucunun en çok raporlandığı bölgedir

ve 2015 yılında yakalanan vakaların %60'ını sentetik kannabinoidler ve katinonlar oluşturmuştur. Son yıllarda ele geçen maddeler büyük yüzdelerle sentetik kannabinoidler, sentetik katinonlar ve sentetik opioidlerdir. Sentetik kannabinoid kullanımı İngiltere'de hapisane mahkumlarında rapor edilmiştir. Yakın ve Orta Doğu ülkelerinde ise 2008'den beri 182 farklı yeni nesil psikoaktif madde raporlanmıştır. Bunların %56'sını sentetik kannabinoidler oluşturmaktadır. En büyük pay ise İsrail'e aittir, burada yaklaşık 80 farklı sentetik kannabinoid yakalanmıştır. Afrikada 18 ülkede ele geçirilen 24 çeşit yeni nesil uyuşturucudan 13 tanesinin sentetik kannabinoid türevi olduğu bildirilmiştir. İran İslam Cumhuriyeti, Afganistan ve Türkmenistan hariç olmak üzere Orta ve Güney Doğu Asya ülkelerinde 2013-2016 yılları arasında rapor edilen 59 yeni nesil psikoaktif maddede içerisinde yer aldığı bildirilmiştir. Bu maddelerin %42'sinden fazlasını sentetik katinonlar oluşturmakta, onu % 37'lik payla sentetik kannabinoidler takip etmektedir. Doğu ve Güneydoğu Asya bölgelerinde 2008 ile 2016 yılları arasında toplam 502 farklı yeni nesil psikoaktif madde rapor edilmiştir. Birinci sırayı %46 ile stimülanlar almaktadır, ikinci sırada ise %31 oranla sentetik kannabinoid reseptör agonistleri vardır. Okyanusya'da ise 2008-2017 yılları arasında sadece Avustralya ve Yeni Zelanda'da 142 farklı yeni nesil psikoaktif madde raporlanmıştır; ilk sırayı %49 ile stimülanlar almakta, ikinci sırada ise %24 oranla yine sentetik kannabinoid reseptör agonistleri bulunmaktadır (29, 154, 172).

Genel olarak Kuzey Amerika ve Orta Amerika'da bildirilen yeni nesil psikoaktif maddelerin yaklaşık %35'i gibi büyük bir yüzdesini sentetik kannabinoid reseptör agonistleri oluşturmaktadır. Kuzey Amerika'da 2015 yılında 17.2 ton sentetik kannabinoid ele geçirilmiştir. Amerika'da bu maddelerin kullanımı ile ilgili veriler kısıtlıdır ve bu tür veriler lise öğrencileri gibi belirli kullanıcı gruplarına odaklı elde edilmiştir. Yapılan araştırmalarda 2011-2016 yılları arasında orta öğretim öğrencileri arasında sentetik kannabinoid kullanımında belirgin bir düşüş kaydedilmiştir, 2011'de kullanım %11.4 iken 2016'da yüzde 3.5'e düşmüştür. Bu durum öğrenciler arasında sentetik kannabinoidlerin kullanımı ile ilgili tehlikelere ilişkin artan bir farkındalığı göstermektedir. Yetişkinler, işyeri madde tarama testlerinde çıkmama ihtimali nedeni ile yeni nesil sentetik uyuşturucuları tercih etmektedir (172, 173).

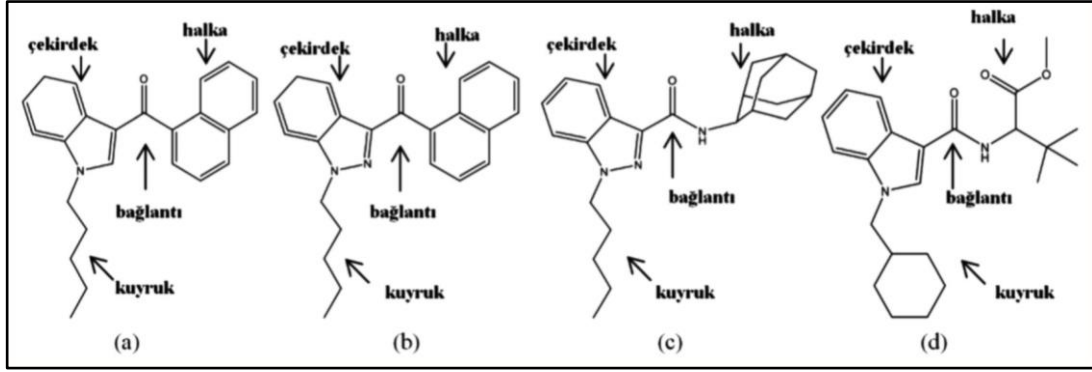
Güney Amerika'da raporlanan sentetik uyuşturucuların sayısı 2013 yılında ani bir artış göstermiş, Ağustos 2017 tarihine kadar yedi Güney Amerika ülkesinden

toplam 130 farklı yeni nesil psikoaktif madde bildirilmiştir. Bunların %23'ü en büyük ikinci orana sahip olan sentetik kannabinoid reseptör agonistleridir (172).

2.5.3. Sentetik Kannabinoidlerin Kimyasal Yapılarına Göre Sınıflandırılması

Kimyasal yapılarına göre adamantolindoller (AB-001, AM-1248 vb.) aminoalkilindoller (WIN 55-212-2 vb.), benzolindoller (AM-694, RSC-4 vb.), sikloheksilfenoller (CP-55,940 vb.), dibenzopiranlar (HU-210), indol karboksamidler (ADB-PINACA vb.), naftolindoller (JWH-015, JWH-018 vb.), naftilmetilindoller (JWH-175 vb.), naftil-metilindenler (JWH-176 vb.), naftoilpiroller (JWH-307 vb.), fenilasetilindoller (JWH-250 vb.), kinolil ester indol (PB-22 vb.), tetrametilsiklopropil keton indol (UR-144 vb.) olmak üzere 13 grupta sınıflandırılmaktadırlar (165).

Birleşmiş Milletler Uyuşturucu ve Uyuşturucu Bağımlılığı Ofisi'ne üye 65 ülkeden 2008-2016 yılları arasında 240 adet farklı sentetik kannabinoid raporlanmıştır (174). Sentetik kannabinoidlerde 2008 yılından itibaren yasal düzenlemelerden kaçmak amacıyla sürekli yapısal değişiklikler yapılmıştır (175). JWH-018 gibi naftoilindoller ilk ortaya çıkmasından sonra THJ-018 gibi naftoilindazollere, AKB-48 gibi indazol karboksamidlere ve son olarak da NDMB-CHIMICA gibi indol karboksamidlere dönüşmüştür (176). Sentetik kannabinoidlerin çoğunluğunun yapısı çekirdek, bağlantı bölümü, halka/sübstitüentler ve kuyruk bölümü olarak dört temel parçadan oluşur. Sentetik kannabinoidlerin kimyasal yapısının daha iyi anlaşılması için EMCDDA tarafından ana yapı için dört farklı yapıda bileşik içeren model oluşturulmuştur (177).



Şekil 2. 2. Sentetik Kannabinoidlerin Dört Ana Kimyasal Yapı Olarak Gösterilmesi (a) JWH-18 (çekirdek: indol, bağlantı:metanon, halka:naftil, kuyruk:bütil), b) THJ-18 (çekirdek:indazol, bağlantı:metanon, halka:naftil, kuyruk:bütil), c) AKB-48(APINACA) (çekirdek:indazol, bağlantı:karboksamid, halka:adamantil, kuyruk:bütil), d) MDMB-CHMICA (çekirdek:indol, bağlantı:karboksamid, halka:metoksikarbonil, kuyruk:sikloheksilmetil))-Dip (154)'ten alınmıştır.

2.5.4. Sentetik Kannabinoidlerin Kullanım Metotları

Lipofilik özelliği yüksek olan SK'lar metanol, etanol, asetonitril, etil asetat, aseton gibi düşük polariteye sahip çözücüler içinde çözünürler. Bir ya da daha fazla SK içeren çözelti genellikle melisa, nane, kekik gibi Ballıbabagiller (Lamiaceae) familyasına ait bitkiler, Damiana (*Turnera diffusa*), adaçayı, yavşan bitkisi gibi bitki malzemeleri üzerine spreylenirler (178). Hem kolay temin edilebilen hem de üzerine püskürtülen maddeyi iyi bir şekilde muhafaza edebilen bu bitkilerin kurumuş yaprakları sigara şeklinde sarılarak dumanının solunması yolu ile kullanılabilir (179). Sentetik kannabinoidlerin genellikle pipo, sigara ya da nargile aracılığı ile sigara şeklinde inhale edilerek içildiği bilirse de buharlaştırma, oral ve rektal kullanımının mevcut olduğu da bildirilmiştir. Damar içine enjeksiyon veya burundan çekme gibi kullanım metodları bildirilmemiştir (180).

2.5.5. Sentetik Kannabinoidlerin Farmakokinetiği

Kannabinoidlerin farmakokinetiğini anlamak için en çok çalışılan molekül Δ 9-THC'dir. Ancak sentetik kannabinoidlerin ile Δ 9-THC'nin farmakokinetiği arasında bazı farklılıklar bulunmaktadır. Sentetik kannabinoidlerin kullanımlarının artması ile farmakokinetik özellikleri de araştırılmaya başlanmıştır. Sentetik kannabinoidlerin çoğu inhalasyon yoluyla kullanıldığında CYP1A2, oral yol ile alındığında CYP2C9 enzimi ile oksidasyona uğrarlar. Beyindeki metabolizmalarının düzenlenmesinde ise CYP2D6 enziminin rol aldığını gösteren çalışmalar mevcuttur (91, 181, 182). Karaciğerde UGT1A1, UGT1A9, UGT2B7 izoenzimleri ile konjuge edilir. UDP-glukronil transferaz ile konjuge edilen metabolitler idrar yolu ile atılır (91, 182).

2.5.6. Sentetik Kannabinoidlerin Farmakodinamiği

Sentetik kannabinoidlerin CB1 ve CB2 reseptörlerine affiniteleri değişmektedir. Yapılan çalışmalar reseptörler affinitelerinin ve farmakolojik etkilerinin Δ 9-THC'den daha potent olduğunu göstermektedir (183, 184). Δ 9-THC kısmi agonist olduğu ve plato etkisi görüldüğü için esrarın kullanım miktarı belli bir seviyenin üstüne çıktığında ortaya çıkan etki değişmemektedir; ancak tam agonist olan sentetik kannabinoidlerde kullanılan miktar arttıkça ortaya çıkan etki artmaktadır (83, 165, 185).

2.5.7. Sentetik Kannabinoidlerin Klinik Etkileri

Sentetik kannabinoidlerin psikotropik etkileri kannabis ile benzerlik göstermektedir. THC gibi CB1 ve CB2 reseptörlerine bağlanırlar. Psikotropik ve fizyolojik etkilerden CB1 reseptörü sorumludur. SK'ların etkilerinin çoğu Δ 9-THC'den çok daha potenttir. İlk nesil SK'lardan olan JWH-018 ve JWH-073 zayıf bir kısmi agonist olan Δ 9-THC ile reseptöre bağlanma affinitesi yönünden karşılaştırıldığında 3 ila 4 kat daha güçlü olduğu görülmektedir (186). Piyasaya daha sonra çıkan SK'ların CB1 reseptörlerine bağlanmalarının Δ 9-THC'ye göre oranları incelendiğinde JWH-122'nin yaklaşık 60 kat, JWH-210 için 90 kat, AM-694 için yaklaşık 500 kat daha potent bağlandığı saptanmıştır (187). Klasik bir toksidromu olmamakla birlikte sıklıkla öfori, anksiyete, bilinç kaybı gibi mental durum

değişiklikleri, taşikardi ve konjonktival kızarıklık gibi bulgular ile acil servise başvurdukları bildirilmektedir (3, 17, 188). Sentetik kannabinoidlerin öngörülemeyen ve ciddi etkileri de mevcuttur. Kardiyovasküler sistem üzerindeki en sık rastlanan etkisi hipertansiyon ve taşikardi olmakla birlikte QT interval uzaması, torsades de pointes, göğüs ağrısı gibi bulgu ve semptomları da görülebildiği, SK yüksek doz alımının miyokard infarktüsü, serebral infarkt ve bilinç kaybı gibi sonuçları olabildiği bildirilmektedir (189-191). Pediatrik yaş grubunda SK kullanımı öyküsü olan olgularda kardiyak enzimlerde yükselme, EKG’da ST segment elevasyonu ve normal koroner anjiyografi bulguları olan akut miyokard infarktüsü tanısı konulan olgular bildirilmiştir (189, 192). Sinir sistemi üzerinde etkileri arasında bilinç bulanıklığı, halüsinasyon ve ajitasyon gibi semptomları gibi sık saptanan semptomların yanında nöbetler, anksiyete ve uyku hali gibi bulgular da raporlanmıştır (172, 193). Deliryum, psikoz, halisünasyonlar, paranoya ve akut anksiyete gibi psikiyatrik tablolar ile ilişkilendirilmiştir (187, 194-196). Ayrıca SK kullanımına bağlı SK ve ciddi rabdomiyoliz de raporlanmıştır (197, 198). Mide bulantısı ve kusma en sık bildirilen gastrointestinal sistem bulgusudur (193, 199). SK kullanımı nefrotoksik etkiler ile ilişkilendirilmiş olup SK kullanımı ile ilişkisi akut böbrek hasarı gelişimi raporlanmıştır (199-202). SK kullanımına bağlı nefrotoksik etkiler görülen olgularda; akut böbrek yetmezliği klinik tablosu olduğu, biyopsilerde akut tübüler hasar, nadir sklerotik glomerüller saptandığı bildirilmiş olup toksikolojik inceleme yapılan olgularda XLR-11 ve UR-144 saptanmıştır (200, 203). Benzer şekilde SK kullanımına bağlı karaciğer hasarı da bildirilmiştir (204).

2.5.8. Sentetik Kannabinoid Kullanımına Bağlı Mortalite

Sentetik kannabinoidlerin ani ölümlere neden olduğu bilinmekle birlikte SK ile ilişkilendirilen ölümlerde ölümün meydana gelmesine neden olan patofizyoloji halen tam olarak aydınlatılmış değildir (205, 206).

Toksikolojik analizde sentetik kannabinoidlerden PB-22 saptanan ve sonrasında öldüğü bildirilen üç olgunun yapılan otopsi ve ek incelemeleri ile ölüm nedeninin belirlenemediği, toksikolojik analizlerde SK saptanması ve ölümü açıklayacak başka bir neden bulunamadığı için ölümün SK kullanımı ile

ilişkilendirildiği bildirilmiştir (206). Ani başlayan kardiyak aritmiler, anaflaksi, nöbetler SK kullanımı sonrası ani gelişen ölümün olası nedenleri arasında sayılmaktadır (205, 207, 208).

Westin ve arkadaşlarının 2016 yılında yaptıkları bir çalışmada SK kullanımı sonrası arrest olarak bulunan ve ertesi gün ölen 22 yaşındaki erkek olgunun yapılan otopsisinde pnömoni ve anoksik beyin hasarı dışında bulgu saptanmadığını, bulunduktan 2 saat sonra alınan kan örneğinde 1,4 ng/ml MDMB-CHMICA ve THC saptandığını bildirmişlerdir (209).

2014 yılında ABD’de Behonick ve arkadaşları tarafından postmortem toksikolojik örneklerinde 5F-PB-22 kantitatif olarak belirlenen dört olgunun otopsi bulguları sunulmuştur. Olguların üçünün SK kullanımı sonrası ani öldüğü, birinin kötüleştikten sonra hastaneye kaldırıldığı ve hastanede öldüğü bildirilmiştir. Hastaneye kaldırılan olguda hastanede yoğun bakımda yatışı sırasında akut tıbbi problemlerin geliştiği, fulminan karaciğer yetmezliği geliştiği, diğer olgularda otopside pulmoner ödem, viseral tıkanıklık ve pulmoner granülomatöz inflamatuvar değişiklikler gibi spesifik olmayan bulgular saptandığı bildirilmiştir (205).

İstanbul Adli Tıp Kurumu Başkanlığı tarafından çalışılan 2017 ve 2018 yıllarında madde bağlantılı ölümlerin analiz edildiği; Temmuz 2019 tarihinde tamamlanarak Emniyet Genel Müdürlüğü Narkotik Suçlarla Mücadele Daire Başkanlığına iletilen rapora göre; 2018 yılında 657 adet madde bağlantılı ölüm olgusunun 301’ini (%45,8); 2017 yılında meydana gelen 941 madde bağlantılı ölüm olgusunun 564’ünü (%59,9) sentetik kannabinoidler oluşturmaktadır. 2008 yılında toksikolojik incelemede sentetik kannabinoid saptanan 301 ölümlü olgunun 147’sinde (%48,8) ölümün tek başına sentetik kannabinoidden kaynaklandığı, 2017 yılında ise toksikolojik incelemede sentetik kannabinoid saptanan 564 ölümlü olgunun 247’sinde (%43,8) ölümün tek başına sentetik kannabinoid kaynaklı olduğu bildirilmiştir (210).

2.5.9. Sentetik Kannabinoidlerin Tespiti

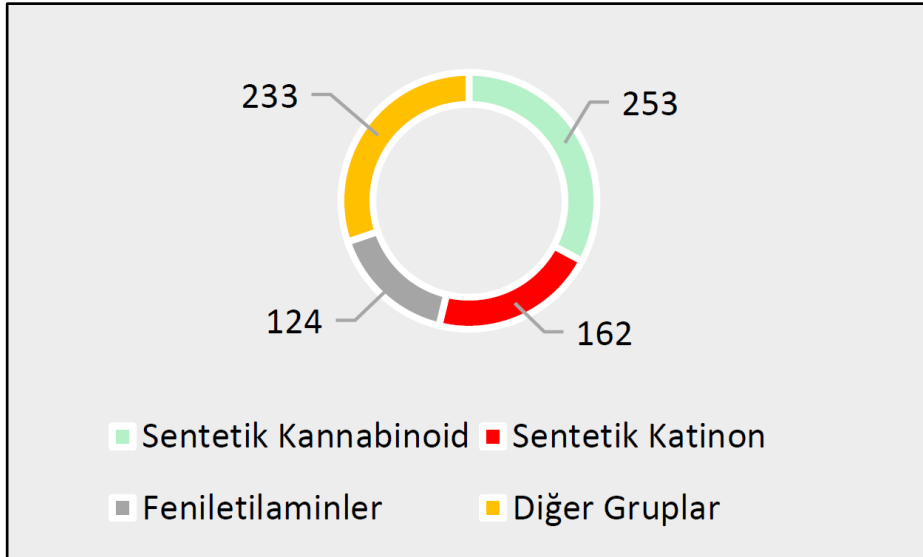
Sentetik kannabinoidler ve metabolitlerinin kalitatif ve kantitatif tayini kan, plazma, serum, idrar, ağız içi sıvısı, saç gibi biyolojik örneklerde yapılabilmektedir.

Noninvaziv olması, bol miktarda analit içermesi ve kullanımdan uzun süre sonra analitlerin saptanabilmesi gibi avantajları nedeni ile insanda sentetik kannabinoid saptanmasında en sık kullanılan numune idrardır. Ancak idrar örneğinde yakın zamanda kullanılan madde analizlerde çıkmayabilir. Yakın zamanda kullanılan maddenin tespiti için kan örneği uygundur; ancak sentetik kannabinoidler hızla metabolize olduğu için kullanılan ana madde kanda tespit edilemeyebilir. Analiz için LCMS/MS, LC-Q-TOF, LC-HRMS gibi likit Kromatografi/kütle spektrometri tekniği içeren cihazlar kullanılmaktadır (211-213). Sentetik kannabinoid intoksikasyonlarının tespitindeki önemli eksikliklerden biri maruziyeti doğrulayacak hızlı laboratuvar testlerinin bulunmamasıdır. Rutin idrar tetkiklerinde fitokannabinoidler dahil pek çok madde tespit edilebilirken sentetik kannabinoidlerin tespiti için genellikle araştırma ve referans laboratuvarlarında bulunan LC-MS/MS ve GC/MS gibi tarama metodları gerekli olmaktadır (214, 215). Uluslararası pazara yeni bir sentetik kannabinoid girdiğinde maddenin direkt olarak üründen veya maddeye maruz kalmış kişiden alınan örnek üzerinde tanımlanması, tekrarlayan analizlerle bu yeni maddenin doğrulanması, maddenin metabolitlerinin tanımlanması gerekir (19). Referans toksikoloji laboratuvarlarının, ana bileşen ve metabolitleri tanımlandığında, standart maddeyi temin etmesi ve kendi metodlarını oluşturması gerekmektedir. Bu durum piyasaya sürülen yeni sentetik kannabinoid için doğrulayıcı testin geliştirilmesinin aylar sürmesine, bu süreçte yeni maddeye maruziyeti bulunan antemortem ve postmortem olgularda tespitinin yapılamamasına neden olabilmektedir (216, 217).

2.5.10. Sentetik Kannabinoid Kullanımı ile İlgili Yasal Düzenlemeler ve Hukuki Boyut

Sentetik kannabinoidlerin, 30 Mart 1961 tarihinde New York'ta imzalanan Uyuşturucu Maddelere Dair 1961 Birleşmiş Milletler Tek Sözleşmesi veya 22. Şubat 1972'de Viyana'da imzalanan 1971 Birleşmiş Milletler Psicotropik Maddelere Dair Sözleşmeler kapsamında uluslararası alanda kontrol edilirliliği bulunmuyordu. Halen bu bileşiklerin kontrol durumu ülkeden ülkeye farklılıklar göstermektedir (18). Türkiye'de 2011 yılında 14 çeşit, 2012 yılında 4 çeşit, 2013 yılında 30 çeşit, 2014 yılında 77 çeşit, 2015 yılında 17 çeşit SK "2313 sayılı Uyuşturucu Maddelerin

Murakabesi Hakkında Kanun” hükümlerine tâbi hale getirilmiştir (218). 2008-2018 yılları arasında “2313 sayılı Uyuşturucu Maddelerin Murakabesi Hakkında Kanun” kapsamına alınan toplam 772 çeşit psikoaktif maddenin 253’ünü (%33) sentetik kannabinoidler oluşturmaktadır (218).



Şekil 2.3. 2008-2018 Yılları Arasında Kanun Kapsamına Alınan Yeni Psikoaktif Maddeler-2019 Türkiye Uyuşturucu Raporu’ndan (210) alınmıştır.

SK içerdiği belirtilmeyen, içeriklerinin doğal olduğu belirtilen bitkisel karışımlar yasal olarak “head shop” ve “smart shop” denilen yerlerde satılabilmektedir. Amerika’da internet temelli bir çalışmada, kullanıcıların çoğunun maddeyi perakende satıcılardan (“head shop”, benzin istasyonları/marketler gibi), internette ya da arkadaşlarından temin etmesine karşın sadece çok küçük bir oranın (%2) yasadışı uyuşturucu satıcılarından elde ettiklerini ortaya koymuştur (219). SK’ların çoğu Çin’de üretilerek ve kurulmuş meşru taşıma ve dağıtım ağları kullanarak toplu olarak sevk edilmektedir (220).

EMCDDA, yeni uyuşturucu maddeler ile mücadeleyi kolaylaştırmak için EWS (Early Warning System) adı verilen, EMCDDA’ye bağlı ulusal birimler içerisinde yer alan erken uyarı gruplarını kurmuştur. Bu gruplar aracılığı ile EMCDDA’ye yapılan ihbarlar tüm üye ülkelerle paylaşılmakta, bunun neticesinde maddeye karşı erken tedbir alınabilmektedir (179).

Türkiye’de TUBİM (Türkiye Uyuşturucu ve Uyuşturucu Madde Bağımlılığı İzleme Birimi) EWS Ulusal Çalışma Grubu’nun 2006 yılında kuruluş çalışmalarına başlanmış, 2008 yılında tam anlamıyla hayata geçirilmiştir. Yılda en az 2 defa düzenli olarak toplantılar yapılmak suretiyle faaliyetlerine devam eden Erken Uyarı Sistemi içerisinde birçok kurum temsilcisi yer almaktadır. Düzenlenen toplantılarda gerek uluslararası kuruluşlar gerekse kurumlarımızca tespit edilen yeni psikoaktif maddelerin ülkemiz için oluşturacağı riskler değerlendirilmekte ve uygun görülen maddelerin “2313 sayılı Uyuşturucu Maddelerin Murakabesi Hakkında Kanun” kapsamına alınması süreci başlatılmaktadır. 2015 yılında hayata geçirilen uyuşturucu maddelerin isimlerinin tek tek sayılarak 2313 Sayılı Kanun kapsamına alınmaları yerine, uyuşturucu özelliği olan maddelerin etken ana grubu üzerinde değişiklik yapılabilecek noktaların tespit edilerek, bu noktalara bağlanacak grupların yazılması sonucu liste oluşturulması temeline dayanan Jenerik Sınıflandırma Sistemi ile de yeni psikoaktif maddelerin birçoğunun daha ülkemize girmeden kanun kapsamına alınması sağlanmaktadır (210, 218).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada 1 Ocak 2011 ile 31 Aralık 2018 tarihleri arasındaki adli nitelikli ölümler retrospektif olarak taranarak ölüm nedeni sentetik kannabinoid kullanımına bağlı olan 35 olgu çalışma kapsamına alındı.

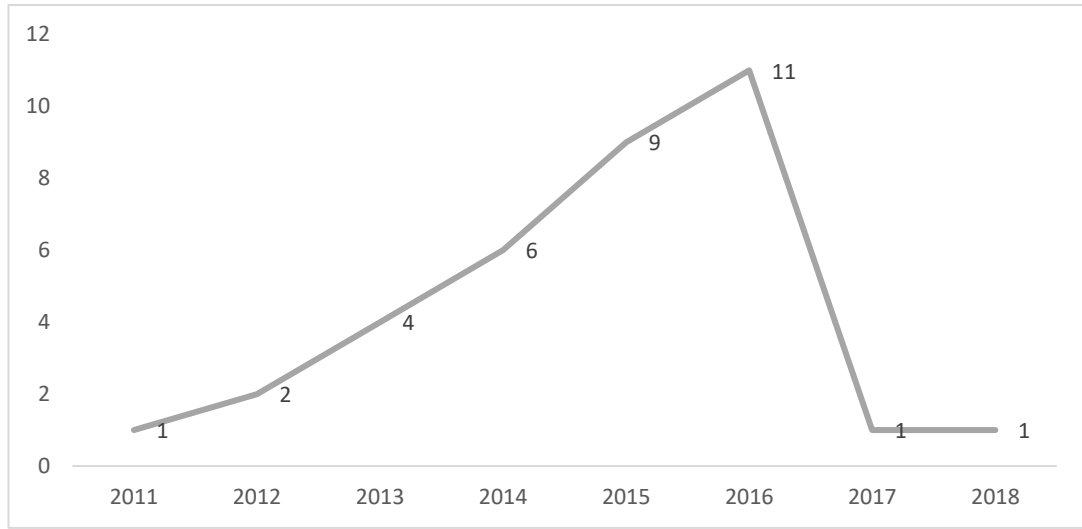
Çalışmaya dahil edilen olgulara ait otopsi raporları ve ölüm sebebinin belirlenebilmesi amacıyla Adli Tıp Kurumu Kimya İhtisas Dairesi ve Adli Tıp Kurumu Morg İhtisas Dairesi'ne gönderilen örneklerin histopatolojik ve toksikolojik incelemeleri sonucu düzenlenen raporlar; yaş, cinsiyet, olayın meydana geldiği yıl, medeni durum, iş durumu, yaşadığı yer gibi sosyodemografik özellikler, toksikolojik incelemede saptanan sentetik kannabinoid türleri, saptanan ek maddeler, otopside organlarda saptanan makroskopik bulgular, histopatolojik incelemelerde tespit edilen bulgular yönünden incelendi.

Sentetik kannabinoid kullanımına bağlı ölümlerin, tüm adli nitelikli ölümlere oranı, yıllar içinde sentetik kannabinoid kullanımına bağlı ölümlerin değişim oranlarına ait bilgiler elde edildi.

Toksikoloji sonuçlarından ilimizde hangi sentetik kannabinoid türlerinin daha sık kullanıldığı, sayı ve yüzde oranlarına ait bilgiler elde edildi. Çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Uygulamalar Etik Kurulu'nun 31.07.2017 tarih ve 39 sayılı kararı ile onaylanmıştır. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projesi B grubu (BAP-B) olarak desteklenmiştir (Proje No: 2017/1746).

4. BULGULAR

Tez çalışmasının kapsadığı 1 Ocak 2011-31 Aralık 2018 tarihleri arasında ESOGÜ Tıp Fakültesi morgunda otopsi yapılmış 2884 olgudan 35'inde (%1.21) ölüm nedeni toksikolojik incelemeler sonucu sentetik kannabinoid zehirlenmesi olarak belirlenmiştir. Ölüm nedeni SK zehirlenmesi olan olguların yıllara göre dağılımı Şekil 4. 1.'de gösterilmiştir.



Şekil 4. 1. Sentetik Kannabinodi Kaynaklı Ölümlerin Yıllara Göre Dağılımı

Çalışmanın kapsadığı zaman aralığında sentetik kannabinoid kullanımına bağlı ölümlerin tüm adli nitelikli ölümlere oranlarının yıllara göre dağılımı Tablo 4. 1.'de gösterilmiştir.

Tablo 4. 1. Olguların Tüm Adli Nitelikli Ölümlere Göre Dağılımı

Yıllar	Tüm adli nitelikli ölümler	SK ölümleri	
		n	%
2011	349	1	0,3
2012	335	2	0,6
2013	361	4	1,1
2014	354	6	1,7
2015	367	9	2,5
2016	359	11	3,1
2017	378	1	0,3
2018	381	1	0,3

Olgulara ait demografik veriler Tablo 4. 2.'de sunulmuştur. Olgularının tümünün erkek olduğu, en küçük yaşı 16, en büyük yaşı 44 olduğu, yaş ortalamasının $22 \pm 5,3$ olduğu, olguların % 11,4'ünün (n=4) 18 yaşından küçük olduğu, % 71,4'ünün (n=25) il merkezinde yaşadığı, % 57,1'inin (n=20) lise mezunu olduğu, % 94,2'sinin (n=33) bekar olduğu, % 68,6'sının (n=24) aktif olarak bir işte çalışmadığı belirlenmiştir.

Tablo 4. 2. Olgulara Ait Demografik Veriler

Yaş	n	%
<18	4	11,4
19-25	24	68,6
>25	7	20,0
Cinsiyet		
Erkek	35	100,0
Kadın	0	0
Yaşadığı yer		
İl merkezi	25	71,4
İlçe, kasaba	9	25,7
Köy	1	2,9
Eğitim Durumu*		
İlkokul	5	14,3
Ortaokul	8	22,9
Lise	20	57,1
Üniversite	2	5,7
Medeni Durumu		
Bekar	33	94,2
Evli	1	2,9
Dul	1	2,9
İş Durumu		
Aktif olarak çalışmıyor	24	68,6
Öğrenci	3	8,6
İşçi	4	11,4
Memur	1	2,9
Esnaf	3	8,6
Toplam	35	100,0

Cesetlerin buldukları yerlerin dağılımı Tablo 4. 3.'te gösterilmiştir. Olguların en sık (n=14, %40,0) park halindeki arabaların içinde bulunduğu belirlenmiştir.

Tablo 4. 3. Cesetlerin Bulunduğu Yerler

Cesetlerin bulunduğu yer	n	%
Park halindeki araç içinde	14	40,0
Evde	12	34,2
Açık arazide	7	20,0
Eğlence merkezi tuvaletinde	1	2,9
İş yerinde	1	2,9
Toplam	35	100,0

Olgulara yapılan otopsilerde saptanan makroskopik bulgular Tablo 4. 4.'te gösterilmiştir. Olguların hiçbirinde dış muayene ve otopside travmatik bir lezyon ya da zorlamaya ait bir bulgu tespit edilmemiştir.

Tablo 4. 4. Otopside Saptanan Bulgular

Ölüm zamanı	n	%
0-3 saat	7	20,0
3-12 saat	18	51,4
12-24 saat	10	28,6
Dış muayenede travmatik bulgu		
Yok	35	100,0
Var	0	0
Beyin ödemi**		
Yok	31	88,6
Var	4	11,4
Beyin parankiminde noktavi kanamalar		
Yok	29	82,9
Var	6	17,1
Koronerlerde darlık**		
Yok	30	85,7
Var	5	14,3
Kalp, plevra ve perikardta noktavi kanamalar		
Yok	26	74,3
Var	9	25,7
Kardiyak hipertirofi**		
Yok	28	80,0
Var	7	20,0
Akciğer ödemi**		
Yok	26	82,9
Var	9	17,1
Toplam	35	100,0

Sistemik toksikolojik analizde saptanan sentetik kannabinoidlerin yıllara göre dağılımı Tablo 4. 5.'te gösterilmiştir. Toplamda en sık AM-2201 ve JWH-018 isimli SK'lerin (toplamda, n=24, % 68,6) ölümle ilişkili olduğu belirlenmiştir.

Tablo 4. 5. Saptanan SK Türlerinin Yıllara Göre Dağılımı

Sentetik Kannabinoid	Yıllar								Toplam	
	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	n	%
AM-2201	-	-	2	1	3	5	-	1	12	34,3
XLR-11	-	-	-	1	2	1	-	-	4	11,4
5-F-AKB-48	-	1	-	1	1	1	-	-	4	11,4
JWH-18	1	1	1	2	1	3	-	-	9	25,7
PB-22	-	-	1	-	2	-	-	-	3	8,6
AM2201 +JWH-018	-	-	-	1	-	1	1	-	3	8,6
Toplam	1	2	4	6	9	11	1	1	35	100,0

Vücut sıvılarında, SK'lere ek olarak, olguların 14'ünde (% 40) metamfetamin, 7 olguda (% 20), düzeyleri 34 mg/dl ile 109 mg/dl arasında değişen oranlarda etanol tespit edilmiştir.

5. TARTIŞMA

SK kullanım yaygınlığı, kullanan kişilerin demografik özellikleri, SK kullanımına bağlı ölümlerin sıklığı, demografik veriler ve otopsi bulguları ile ilgili geniş ölçekli çalışmalar azdır ve konu ile ilgili çalışmalar genellikle olgu sunumları ile sınırlı kalmaktadır.

Literatürde SK kullanım sıklığının azaldığı bildirilmektedir. NIDA'nın ergenlerde uyuşturucu kullanımı ile ilgili hazırladığı 2014 yılı raporunda son iki yılda ergenlerde SK kullanımında kayda değer bir düşüş olduğu, 2012 yılında 12. sınıf mezunlarında SK kullanım oranı %11.3 iken, 2013 yılında bu oranın %7.9'a, 2014 yılında ise %5.8'e kadar düştüğü belirlenmiştir (221). NIDA'nın 2019 raporunda ise sentetik kannabinoid kullanım oranının 12. sınıf mezunları arasındaki önceki yılın tüm yasadışı uyuşturucu kullanımına oranının %3.3 olduğu bildirilmiştir (222). 2017 yılında İstanbul Adli Tıp Kurumu'nda 2012-2016 yılları arasında Morg İhtisas Dairesi'nde toksikolojik analizlerde sentetik kannabinoid saptanan 432 olgunun sunulduğu tez çalışmasında postmortem toksikolojik incelemede SK saptanan olguların 2013'te 2012'ye göre 6 kat artış gösterdiği, 2014 yılında 2013 yılına göre %20, 2015 yılında 2014 yılına göre %30.9 azaldığı, ancak 2016 yılında 2015 yılına göre yaklaşık 5 kat artış gösterdiği bildirilmiştir (223). 2016 yılında ortaya çıkan artışın SK kullanımındaki artıştan mı yoksa rutin toksikolojik incelemelerde saptanabilen sentetik kannabinoid sayısındaki artıştan mı kaynaklandığı konusunda kesin kanaate varılamamıştır. Avustralya'da yapılan 2000-2017 yılları arasındaki ölüm nedeni SK olarak belirlenen 55 olgunun sunulduğu çalışmada ilk olgunun 2011 yılında görüldüğü, 2011-2015 yılları arasında 47 olgu, sonraki iki yılda 8 olgu tespit edildiği bildirilmiştir. Ayrıca bu zaman aralığında dört tane sentetik kannabinoid kullanımı şüphesi olan ancak toksikolojik analizlerle doğrulanmayan olgu çalışmaya dahil edilmemiştir (198). T.C. Emniyet Genel Müdürlüğü Narkotik Suçlarla Mücadele Daire Başkanlığı'nın yayımladığı raporda; 2017 yılında meydana gelen 941 madde bağlantılı ölüm olgusunun %59.9'unu, 2018 yılında meydana gelen 657 madde bağlantılı ölüm olgusunun %45.8'inin, sentetik kannabinoidlerin oluşturduğu bildirilmiştir (210).

Tokyo’da 2011-2015 yıllarını kapsayan 359 otopsi olgusunun değerlendirildiği kesitsel bir çalışmada, 12 kişinin (%3.34) SK nedeniyle öldüğü bildirilmiştir (224). Ülkemizde Trabzon’da yapılan bir çalışmada adli toksikoloji laboratuvarına inceleme için 1571 olgudan örnekler gönderildiği, bu olgulardan 58’inde (%3.7) SK tespit edildiği bildirilmiştir (225).

2008 yılından itibaren dünyanın pek çok yerinde tespit edilen SK’ler pazardaki yerini aldıktan sonra ulaşım kolaylığı, kimyasal yapıların sürekli değiştirilerek piyasaya yeni bileşikler sürülmesi nedeniyle yasal düzenlemelerin dışında kalması gibi nedenlerle hızla artış göstermiştir. Ancak literatürde son yıllarda SK kullanımının azaldığı bildirilmektedir (198, 221-223). Bu tez çalışmasında da literatürle uyumlu olarak çalışmanın kapsadığı ilk yıl olan 2011’de, SK nedenli ölümlerin, tüm adli nitelikli ölümlere oranı, % 0.3 iken, 2016 yılında bu oran % 3.1’e yükselmiş, sonrasında hızlı bir düşüş olduğu görülmüştür. Sentetik kannabinoid kaynaklı ölümlerin şehrimizde yıllar içerisinde giderek arttığı, 2016 yılında pik yaptığı, sonrasında yeniden düşüş gösterdiği belirlenmiştir. Bu düşüşün, SK kullanımı ile mücadele kapsamında yapılan yasal düzenlemeler, ülkemizde 2011 yılından itibaren çok sayıda SK’nin Bakanlar Kurulu kararları ile 2313 sayılı Uyuşturucu Maddelerin Murakabesi Hakkında Kanununun 19. maddesi kapsamına sokulması ve yeni saptanan kimyasal bileşiklerin ülkeler arasında paylaşılarak henüz ülke pazarına girmemiş olan bileşikleri de tespit edebilmek için EMCDDA’ye bağlı ulusal birimler içerisinde yer alan erken uyarı grupları kurulmuş olması gibi önlemlerle ilişkili olabileceği ve son yıllarda başka sentetik maddelerin pazardaki yerinin artması gibi nedenlerin etkili olduğu düşünülmektedir. Konuyla ilgili ülkemizde çok merkezli ve daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.

Literatürde SK’nın daha sık genç erişkin erkekler tarafından kullanıldığı belirtilmektedir (1, 9-15, 17-19, 181, 224, 226, 227). Koçer tarafından yapılan tez çalışmasında postmortem toksikolojik analiz ile SK tespit edilen olgularda erkek kadın oranı yaklaşık 30:1 olduğu, en sık SK tespit edilen yaş grubunun 21-30 yaş arası olduğu bildirilmiştir (223). Japonya’da yapılan çalışmada SK nedeniyle ölenlerin (% 91.7’sinin) erkek olduğu ve yaş ortalamasının 34,7 olduğu bildirilmiştir (224).

Avustralya’da yapılan 55 olgunun sunulduğu bir çalışmada ise SK nedeni ile ölenlerin %90.9’unun erkek olduğu ve yaş ortalamasının 37,2 olduğu belirtilmiştir (198). Ülkemizde İstanbul’da acil servise SK etkisi nedeniyle başvuran 16 olgunun değerlendirildiği bir çalışmada, olguların 15’inin (% 93.8) erkek olduğu, yaş ortalamasının ise 15.4 olduğu bildirilmiştir (228). Ergül ve arkadaşlarının acil servise SK kullanımı nedeniyle başvuran 6 olguyu değerlendirdiği çalışmada, olguların tümünün erkek olduğu bildirilmiştir (19). Bu tez çalışmasında literatürle uyumlu olarak olgularının tümünün erkek olduğu ve yaş ortalamasının $22\pm 5,3$ olduğu belirlenmiştir. SK kullanımının erkeklerde kadınlara oranla çok yüksek saptanması Türkiyede’ki erkek egemen sosyokültürel yapı ve kadınların sosyal hayatta daha az yer alması ile açıklanabilir.

SK kullanımının özellikle gençler arasında yaygın olduğu bilinmektedir (11,18,24-26). Bu tez çalışmasında olguların %68.6’sının 25 yaşından ($n=24$), % 11.4’ünün ($n=4$) 18 yaşından küçük olduğu belirlenmiştir. Bu durum özellikle olumsuz kimlik gelişimi gösteren ergenlerde madde kullanımının akranlar arasında hızla yayılım göstermesi, ergenlerin risk içeren davranışlara meyilli olmaları, ve özellikle ucuza imal edilen ve ucuza satılabilen maddelerin genç yaş grubunu hedef alması ile açıklanabilir.

SK nedeni ile ölenlerin genellikle aktif çalışma hayatında olmadığı ve yüksek öğrenime devam etmedikleri belirlenmiştir. Ölümün en sık park halindeki araçlar içerisinde meydana gelmesi, kurbanların SK’yi tek başlarına iken kullandıkları ve ölümün aniden gerçekleştiğini düşündürmüştür.

Literatürde SK’nın beyin, kalp, akciğer ve böbrekler üzerine toksik etkileri vurgulanmıştır (2-11, 15, 16, 18, 19, 181, 224, 225, 227, 229-235).

SK kullanımının kardiyovasküler sistem üzerindeki en sık rastlanan etkisi hipertansiyon ve taşikardi olmakla birlikte QT interval uzaması, torsades de pointes, göğüs ağrısı gibi bulgu ve semptomların da görülebildiği literatürde bildirilmiştir. Ayrıca SK’nın ileti sistemi üzerindeki etkileri ile veya yüksek doz alımı sonrası gelişen miyokard infarktüsü ile ani kardiyak ölümlere yol açtığı da raporlanmıştır (236-238). SK’lerin kalp üzerine etkilerinin miyositler ve ileti sistemi üzerindeki kuvvetli etkisi ile gerçekleştiği savunulmaktadır (239). 2020 yılında Darke ve arkadaşları tarafından

yapılan SK zehirlenmesi nedeni ile ölen 55 olgunun sunulduğu çalışmada olguların %4.8'inde ölümden önce göğüs ağrısı yakınması mevcut olduğu bildirilmiştir (198). 2014-2016 yılları arasında postmortem toksikolojik analizlerde 5-Fluoro-ADB saptanan 43 olgunun otopsi bulgularının sunulduğu bir çalışmada; 15 olguda (%34.8) kardiyomegali, 19 olguda (%44.1) koroner arterlerde ateroskleroz tespit edildiği, ateroskleroz tespit edilen 19 olgudan 4'ünde darlığın ileri düzeyde olduğu, 2 olguda da (%0.4) sol ventrikülde hipertrofi tespit edildiği bildirilmiştir (240). Koçer tarafından sunulan tez çalışmasında ölüm sebebi SK zehirlenmesi olarak belirlenen 139 olgunun kalp mikroskopik incelemesi sonucunda 14 olguda (%10) hafif, 19 olguda (%13.6) ağır koroner arter patolojisi saptandığı, 61 olguda (%43.8) iskemik bulgu varlığı, 40 olguda (%28.7) hipertrofi, 73 olguda (%52.5) hiperemi/konjesyon, 1 olguda subendokardiyal kanama saptandığı bildirilmiştir (223). Japonya'da SK nedeniyle ölen olguların değerlendirildiği çalışmada 12 olgudan 3'ünde koroner darlık olduğu bildirilmiştir (224). Darke ve arkadaşları tarafından sunulan çalışmada SK kullanımı sonrası ölen olguların %20'sinde ileri düzeyde ateroskleroz, %12'sinde kardiyomegali, %10'unda ventriküler hipertrofi saptanmıştır (198). Bu tez çalışmasında 35 olgunun 5'inde (%14.3) koronerlerde darlık, 7 olguda (% 20.0) kardiyak hipertrofi, 9 olguda (% 25.7) kalp, plevra ve parikartta noktavi kanamalar saptanmıştır. SK'lerin kimyasal yapılarının sürekli değiştirilmesi nedeni ile toksikolojik analizde SK tespit edilmeyen ölüm sebebinin kalp damar hastalığı olarak belirlendiği olgularda kişiyi ölüme götüren son kardiyovasküler olayda SK kullanımının rolü olabileceği unutulmamalıdır. Kardiyak nedenler dışında anaflaksi, nöbetler, solunum depresyonu SK kullanımı sonrası ani gelişen ölümün olası nedenleri arasında sayılmaktadır (205, 207, 208).

SK kullanımı sonrası akciğerde saptanabilecek bulgular ile ilgili yapılan çalışmalarda diffüz nodüler infiltratlar, diffüz alveoler hemoraji, pigment içeren makrofajlar, granülamatöz inflamatuvar değişiklikler gibi spesifik olmayan bulgular ortaya konulmuştur (12, 241, 242). Sunulan çalışmada 9 olguda (% 17,1) akciğer ödemi saptanmıştır.

SK'nın sinir sistemi üzerinde etkileri arasında bilinç bulanıklığı, halüsinasyon ve ajitasyon gibi sık saptanan semptomların yanında nöbetler, anksiyete ve uyku hali gibi bulgular da raporlanmıştır (172, 193). Literatürde ayrıca SK kullanımı ile akut

iskemik inme arasındaki ilişkiye değinen çalışmalar bulunmaktadır (16, 243-245). Kamat ve arkadaşları SK kullanımını sonrası subaraknoidal kanama saptanan bir olgu bildirmişlerdir(246).

Koçer tarafından sunulan tez çalışmasında SK zehirlenmesi nedeniyle öldüğü bildirilen 139 olgudan 66'sında (%47.5) beyin ödemi, 97'sinde (%69.8) beyinde hiperemi ve konjesyon, 29'unda (%33) meningial damarlarda dolgun görünüm, 1 olguda ponsta kanama tespit edilmiştir (223). Diane ve arkadaşları tarafından sunulan çalışmada SK nedeniyle ölen olguların 2'sinde (%4.65) ciddi serebral ateroskleroz, 1 olguda bazal ganglionlarda hemorajik strok saptandığı bildirilmiştir. Sunulan çalışmada 4 olguda (%11.4) beyin ödemi, 6 olguda (% 17.1) beyin parankiminde noktavi kanamalar saptanmıştır.

Otopsi bulgularının SK kullanımına spesifik olmadığı ve teşhisin ancak toksikolojik inceleme ile konulabileceği görülmektedir. İlimizde en sık AM-2201 etken maddeli SK'nin ölümüne neden olduğu belirlenmiştir (n=16, % 45.7). AM-2201 etken maddesinin yıllar içerisinde daha fazla görülmeye başlandığı tespit edilmiştir. Trabzon'da adli toksikoloji laboratuvarında yapılan çalışmada 58 olguda SK tespit edildiği, bu olguların 27'sinde (%46.6) AM-2201 etken maddesi tespit edildiği kayıtlıdır (27). ABD'de Arkansas eyaletinde 23 yaşındaki bir erkek olgunun aniden öldüğü ve toksikolojik incelemede vücut sıvılarında AM-2201 etken maddesi saptandığı ve ölümün buna bağlı olduğu bildirilmiştir (28). Çalışmamızda ikinci sıklıkta tespit edilen SK, JWH-018 olup 9 olguda (%25.7) saptanmıştır. 2010-2014 yılları arasında SK kullanımının ölüm nedeni olduğu ya da ölümüne katkı sağladığı belirlenen 25 olgunun sunulduğu bir çalışmada 9 olguda (%36) AM-2201, 6 olguda (%24) JWH-018 saptandığı bildirilmiştir (247). AM-2201 ve JWH-018 tüm dünyada yaygın olarak kullanıldığı bilinen bir SK'lerdir (225, 248-257). Ülkemizde AM-2201 etken maddesinin daha yaygın olduğu ve bu etken maddeli SK kullanımının giderek arttığı düşünülmüştür.

SK'lerin, çoklu madde kullanımı alışkanlığı olan kişiler tarafından diğer kötüye kullanılan maddelerle birlikte kullanıldığı literatürde yer almaktadır. Koçer'in çalışmasında postmortem toksikolojik analizde SK saptanan 432 olgunun %39.6 sında başka herhangi bir madde tespit edilmediği, SK ile birlikte kullanılan maddeler

değerlendirildiğinde en sık esrar (n=131, %30.3) olduğu, bunu amfetamin türevleri (n=101, %23.4) ve etil alkolün (n=79, %18.3) takip ettiği tespit edilmiş olup daha az sıklıkla opiat türevleri (n=54, %12.3) ile kokain ve metabolitleri (n=24, %5.6) ile birlikte kullanım görüldüğü bildirilmiştir (223). 2020 yılında Avustralya’da yapılan çalışmada ölüm nedeni SK olarak belirlenen olguların toksikolojik incelemelerinde SK’ye ek olarak olguların %34.5’inde alkol, %23.6’sında esrar, %5.5’inde metamfetamin, %1.8’inde MDMA, %3.6’sında yeni nesil psikoaktif stimülanlar, %9.1’inde opioid türevleri, %1.8’inde halüsinojen bir madde olan fensiklidin, %16.4’ünde antidepresan, %16.4’ünde benzodiazapin, %14.5’inde antipsikotik saptandığı bildirilmiştir (198). Bu tez çalışmasında da literatürle uyumlu olarak vücut sıvılarında, SK’lere ek olarak, olguların 14’ünde (% 40) metamfetamin, 7 olguda (% 20), düzeyleri 34 mg/dl ile 109 mg/dl arasında değişen oranlarda etanol tespit edilmiştir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak sentetik kannabinoidlerin kullanımının yaygınlığı göz önüne alındığında son yıllardaki azalmaya rağmen hala en problemlü uyuşturucu maddeler arasında yer alacağı ve sorun olmaya devam edeceği öngörülebilir. Çünkü kimyasal olarak yapılabilecek değişiklikler ve ortaya çıkarılabilecek olasılıklar çok fazladır. Dolayısı ile bu maddelerin tanımlanmasının yapılabilmesi ve raporlama için gerekli olan inceleme, ekipman ve tecrübeye olan ihtiyaç devam edecektir. SK'nin yaygın kötüye kullanımı nedeniyle, farmakoloji ve toksikolojilerinin daha iyi tanımlanması ve uygun yasal planlama ile düzenlemelerin yapılabilmesi için daha ileri düzeyde incelenmelerine gerek duyulmaktadır.

Kullanımının yaygınlığı ile ilgili halen verilerin yetersiz olmasından dolayı, adli-toksikolojik araştırmalarla beraber ileri epidemiyolojik çalışmaların yapılması, problemin boyutlarının değerlendirilmesi için çok faydalı olacaktır.

SK kullanımı şüphesi bulunan olgularda yapılan adli otopsilerde hangi bulguların görülmesinin beklendiği, bu bulgulardan hangilerinin ölümde rol oynadığı, toksikolojik analizlerde SK saptanan, kullanılan SK'nin ölüme neden olduğu veya katkı sağladığı düşünülen olgularda hangi mekanizmaların rol aldığı konusunda farkındalığın artması gerekmektedir.

Bu çalışmada rutin otopsi teknikleri ile elde edilen bulgulara göre doğrudan spesifik bir bulgusu olmamakla birlikte madde kullanımına bağlı ölümlerde tespit edilen kalp bulgularının ön plana çıktığı görülmüştür. Kardiyovasküler sistem üzerinde ortaya konulmuş etkileri göz önüne alındığında ölüm sebebi kalp damar hastalığı olarak belirlenmiş olgularda da SK kullanılmış olmasının en son gerçekleşen kardiyovasküler olaya etkisinin gözden kaçırılmaması gerektiği sonucuna ulaşılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Gunderson EW, Haughey HM, Ait-Daoud N, Joshi AS, Hart CL. "Spice" and "K2" herbal highs: a case series and systematic review of the clinical effects and biopsychosocial implications of synthetic cannabinoid use in humans. *The American journal on addictions*. 2012;21(4):320-6.
2. Pakiř I, Polat O. Sentetik kannabinoidler. 2016. *ACU Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2016(1):6-13.
3. Kck E, Kck İ, Kirazaldı YY. Acil serviste yeni bir tehlike: Sentetik kannabinoidler (Bonzai, Jameika). *Genel Tıp Dergisi*. 2015;25:18-22.
4. Szily E, Bitter I. Designer drugs in psychiatric practice-a review of the literature and the recent situation in Hungary. *Neuropsychopharmacol Hung*. 2013;15(4):223-31.
5. Bretteville-Jensen AL, Tuv SS, Bilgrei OR, Fjeld B, Bachs L. Synthetic cannabinoids and cathinones: prevalence and markets. *Forensic Sci Rev*. 2013;25(1-2):7-26.
6. Aoun EG, Christopher PP, Ingraham JW. Emerging drugs of abuse: clinical and legal considerations. *Rhode Island Medical Journal*. 2014;97(6):41.
7. Kalyoncu A, nl B, Tařtan U. Genlerin tehlikeli oyunu: Sentetik kannabinoidler (Bonzai) zerine bir gzden geirme. *Bağımlılık Dergisi*. 2014;15(3):150-5.
8. Gunderson EW, Haughey HM, Ait-Daoud N, Joshi AS, Hart CL. "Spice" and "K2" herbal highs: a case series and systematic review of the clinical effects and biopsychosocial implications of synthetic cannabinoid use in humans. *Am J Addict*. 2012;21(4):320-6.
9. Hermanns-Clausen M, Kneisel S, Hutter M, Szabo B, Auwärter V. Acute intoxication by synthetic cannabinoids–four case reports. *Drug testing and analysis*. 2013;5(9-10):790-4.

10. Hermanns-Clausen M, Kneisel S, Szabo B, Auwärter V. Acute toxicity due to the confirmed consumption of synthetic cannabinoids: clinical and laboratory findings. *Addiction*. 2013;108(3):534-44.
11. Hrubá L, Ginsburg BC, McMahon LR. Apparent inverse relationship between cannabinoid agonist efficacy and tolerance/cross-tolerance produced by Δ^9 -tetrahydrocannabinol treatment in rhesus monkeys. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2012;342(3):843-9.
12. Alhadi S, Tiwari A, Vohra R, Gerona R, Acharya J, Bilello K. High times, low sats: diffuse pulmonary infiltrates associated with chronic synthetic cannabinoid use. *Journal of Medical Toxicology*. 2013;9(2):199-206.
13. Benford DM, Caplan JP. Psychiatric sequelae of Spice, K2, and synthetic cannabinoid receptor agonists. *Psychosomatics*. 2011;3(52):295.
14. Berry-Cabán CS, Ee J, Ingram V, Berry CE, Kim EH. Synthetic cannabinoid overdose in a 20-year-old male US soldier. *Substance abuse*. 2013;34(1):70-2.
15. Derungs A, Schwaninger AE, Mansella G, Bingisser R, Kraemer T, Liechti ME. Symptoms, toxicities, and analytical results for a patient after smoking herbs containing the novel synthetic cannabinoid MAM-2201. *Forensic toxicology*. 2013;31(1):164-71.
16. Freeman MJ, Rose DZ, Myers MA, Gooch CL, Bozeman AC, Burgin WS. Ischemic stroke after use of the synthetic marijuana "spice". *Neurology*. 2013;81(24):2090-3.
17. Heath TS, Burroughs Z, Thompson AJ, Tecklenburg FW. Acute intoxication caused by a synthetic cannabinoid in two adolescents. *The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics*. 2012;17(2):177-81.
18. King L. Legal controls on cannabimimetics: An international dilemma? *Drug testing and analysis*. 2014;6(1-2):80-7.
19. Ergül DF, Ekemen S, Yelken BB. Synthetic cannabinoid 'bonzai' intoxication: six case series. *Turkish journal of anaesthesiology and reanimation*. 2015;43(5):347.

20. Maisto SA, Galizio M, Connors GJ. Drug use and abuse: Cengage Learning; 2014.
21. Substance abuse. World Health Organization. URL: http://who.int/topics/substance_abuse/en/. (Erişim Tarihi:20.03.2020).
22. Bilici R. Alkol madde kullanım bozukluklarında tanı ölçütleri. Alkol Madde Bağımlılığı Tanı ve Tedavi El Kitabı (Eds C Evren, K Ögel, B Uluğ). 2012:35-42.
23. Güleç G, Köşger F, Eşsizoglu A. DSM-5'te alkol ve madde kullanım bozuklukları. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*. 2015;7(4):448-60.
24. Byrne T, Poling A. Introduction to behavioral pharmacology: New Harbinger Publications; 2000.
25. Uzbay İT. Madde Bağımlılığının Tarihçesi, Tanımı, Genel Bilgiler Ve Bağımlılık Yapan Maddeler. *Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Psikofarmakoloji Araştırma Ünitesi. Meslek İçi Sürekli Eğitim Dergisi*.
26. Köknel Ö. Bağımlılık. "Alkol ve Madde Bağımlılığı". Altın Kitaplar Yayınevi, Akdeniz Yayıncılık A.Ş., İstanbul, 1998.
27. (2019) World Drug Report. United Nations Office on Drugs and Crime. URL: <https://wdr.unodc.org/wdr2019/en/exsum.html>. (Erişim Tarihi: 25.03.2020).
28. (2017) Global Burden of Disease Study. Institute for Health Metrics and Evaluation. URL: <http://www.healthdata.org/node/6780>. (Erişim Tarihi: 25.03.2020).
29. (2019) Avrupa Uyuşturucu Raporu, Eğilimler ve Gelişimler. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. URL: http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/11364/20191724_TDAT1901TRN_PDF.pdf. (Erişim Tarihi: 25.03.2020).
30. McAuliffe WE, Dunn R. Substance abuse treatment needs and access in the USA: Interstate variations. *Addiction*. 2004;99(8):999-1014.

31. (2018) Türkiye Uyuşturucu Raporu. T.C. İçişleri Bakanlığı Emniyet Genel Müdürlüğü Narkotik Suçlarla Mücadele Daire Başkanlığı. URL: <http://www.narkotik.pol.tr/kurumlar/narkotik.pol.tr/Duyurular/2018%20TURKIYE%20UYUSTURUCU%20RAPORU.pdf>. (Erişim Tarihi: 28.03.2020).
32. Asan Ö, Tıkır B, Okay İT, Göka E. Bir AMATEM birimine başvuran alkol ve madde kullanım bozukluğu olan hastaların sosyodemografik ve klinik özellikleri. *Bağımlılık Dergisi*. 2015;16(1):1-8.
33. Yüncü Z, Aydın C, Coşkunol H, Altıntoprak E, Bayram AT. Çocuk ve ergenlere yönelik bir bağımlılık merkezine iki yıl süresince başvuran olguların sosyodemografik değerlendirilmesi. *Journal of Dependence*. 2006;7:31-7.
34. Schwitzer T, Schwan R, Angioi-Duprez K, Ingster-Moati I, Lalanne L, Giersch A, et al. The cannabinoid system and visual processing: a review on experimental findings and clinical presumptions. *European Neuropsychopharmacology*. 2015;25(1):100-12.
35. Sharma P, Murthy P, Bharath MS. Chemistry, metabolism, and toxicology of cannabis: clinical implications. *Iranian Journal of Psychiatry*. 2012;7(4):149.
36. Barceloux DG. Medical toxicology of drug abuse: synthesized chemicals and psychoactive plants: John Wiley & Sons; 2012.
37. ElSohly M, Gul W. Constituents of cannabis sativa. *Handbook of cannabis*. 2014;3:1093.
38. Topuz RD. Kannabinoidlerin Farmakolojisi. *Türkiye Klinikleri Pharmacology-Special Topics*. 2018;6(1):6-14.
39. Le Boisselier R, Alexandre J, Lelong-Boulouard V, Debruyne D. Focus on cannabinoids and synthetic cannabinoids. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2017;101(2):220-9.
40. Croxford JL, Yamamura T. Cannabinoids and the immune system: potential for the treatment of inflammatory diseases? *Journal of neuroimmunology*. 2005;166(1-2):3-18.

41. Mechoulam R. The pharmacohistory of Cannabis sativa. Cannabinoids as therapeutic agents. 1986:1-19.
42. Zuardi AW. History of cannabis as a medicine: a review. *Brazilian Journal of Psychiatry*. 2006;28(2):153-7.
43. O'Shaugnessy W. On the Cannabis indica or Indian hemp. *Pharmacol J Trans*. 1843;2:594.
44. Bonini SA, Premoli M, Tambaro S, Kumar A, Maccarinelli G, Memo M, et al. Cannabis sativa: A comprehensive ethnopharmacological review of a medicinal plant with a long history. *Journal of ethnopharmacology*. 2018;227:300-15.
45. Robson P. Human studies of cannabinoids and medicinal cannabis. *Cannabinoids*: Springer; 2005. p. 719-56.
46. Robson P. Therapeutic potential of cannabinoid medicines. *Drug testing and analysis*. 2014;6(1-2):24-30.
47. Mead A. The legal status of cannabis (marijuana) and cannabidiol (CBD) under US law. *Epilepsy & Behavior*. 2017;70:288-91.
48. Gaoni Y, Mechoulam R. Isolation, structure, and partial synthesis of an active constituent of hashish. *Journal of the American chemical society*. 1964;86(8):1646-7.
49. Munro S, Thomas KL, Abu-Shaar M. Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature*. 1993;365(6441):61.
50. Ulugöl, A. Kannabis Bitkisi ve Kannabinoidlere Giriş. *Türkiye Klinikleri J Pharmacol-Special Topics*. 2018;6(1):1-5.
51. Matsuda LA, Lolait SJ, Brownstein MJ, Young AC, Bonner TI. Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature*. 1990;346(6284):561-4.
52. Pertwee RG. Receptors and channels targeted by synthetic cannabinoid receptor agonists and antagonists. *Current medicinal chemistry*. 2010;17(14):1360-81.
53. Felder CC, Joyce KE, Briley EM, Mansouri J, Mackie K, Blond O, et al. Comparison of the pharmacology and signal transduction of the human cannabinoid CB1 and CB2 receptors. *Molecular pharmacology*. 1995;48(3):443-50.

54. Pertwee RG. Pharmacology of cannabinoid CB1 and CB2 receptors. *Pharmacology & therapeutics*. 1997;74(2):129-80.
55. Maccarrone M, Wenger T. Effects of cannabinoids on hypothalamic and reproductive function. *Cannabinoids*: Springer; 2005. p. 555-71.
56. Mackie K. Distribution of cannabinoid receptors in the central and peripheral nervous system. *Cannabinoids*: Springer; 2005. p. 299-325.
57. Szabo B. Effects of phytocannabinoids on neurotransmission in the central and peripheral nervous systems: Oxford University Press New York, NY; 2014.
58. Pertwee RG. The pharmacology of cannabinoid receptors and their ligands: an overview. *International journal of obesity*. 2006;30(1):S13-S8.
59. Shire D, Carillon C, Kaghad M, Calandra B, Rinaldi-Carmona M, Le Fur G, et al. An amino-terminal variant of the central cannabinoid receptor resulting from alternative splicing. *Journal of Biological Chemistry*. 1995;270(8):3726-31.
60. Salio C, Fischer J, Franzoni MF, Conrath M. Pre- and postsynaptic localizations of the CB1 cannabinoid receptor in the dorsal horn of the rat spinal cord. *Neuroscience*. 2002;110(4):755-64.
61. Tsou K, Brown S, Sanudo-Pena M, Mackie K, Walker J. Immunohistochemical distribution of cannabinoid CB1 receptors in the rat central nervous system. *Neuroscience*. 1998;83(2):393-411.
62. Katona I, Rancz EA, Acsády L, Ledent C, Mackie K, Hájos N, et al. Distribution of CB1 cannabinoid receptors in the amygdala and their role in the control of GABAergic transmission. *Journal of Neuroscience*. 2001;21(23):9506-18.
63. Mackie K. Cannabinoid receptors: where they are and what they do. *Journal of neuroendocrinology*. 2008;20:10-4.
64. Djeungoue-Petga MA, Hebert-Chatelain E. Linking mitochondria and synaptic transmission: the CB1 receptor. *Bioessays*. 2017;39(12):1700126.
65. Galiègue S, Mary S, Marchand J, Dussossoy D, Carrière D, Carayon P, et al. Expression of central and peripheral cannabinoid receptors in human immune tissues and leukocyte subpopulations. *European journal of biochemistry*. 1995;232(1):54-61.

66. Gong J-P, Onaivi ES, Ishiguro H, Liu Q-R, Tagliaferro PA, Brusco A, et al. Cannabinoid CB2 receptors: immunohistochemical localization in rat brain. *Brain research*. 2006;1071(1):10-23.
67. Svíženská I, Dubový P, Šulcová A. Cannabinoid receptors 1 and 2 (CB1 and CB2), their distribution, ligands and functional involvement in nervous system structures—a short review. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 2008;90(4):501-11.
68. Elphick MR, Egertová M. The phylogenetic distribution and evolutionary origins of endocannabinoid signalling. *Cannabinoids*: Springer; 2005. p. 283-97.
69. Cabral GA, Griffin-Thomas L. Emerging role of the cannabinoid receptor CB 2 in immune regulation: therapeutic prospects for neuroinflammation. *Expert reviews in molecular medicine*. 2009;11.
70. Cabral G, Raborn E, Griffin L, Dennis J, Marciano-Cabral F. CB2 receptors in the brain: role in central immune function. *British journal of pharmacology*. 2008;153(2):240-51.
71. Correa F, Mestre L, Docagne F, Guaza C. Activation of cannabinoid CB2 receptor negatively regulates IL-12p40 production in murine macrophages: role of IL-10 and ERK1/2 kinase signaling. *British journal of pharmacology*. 2005;145(4):441-8.
72. Fernández-Ruiz J, Pazos MR, García-Arencibia M, Sagredo O, Ramos JA. Role of CB2 receptors in neuroprotective effects of cannabinoids. *Molecular and cellular endocrinology*. 2008;286(1-2):S91-S6.
73. Pertwee RG, Howlett A, Abood ME, Alexander S, Di Marzo V, Elphick M, et al. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXIX. Cannabinoid receptors and their ligands: beyond CB1 and CB2. *Pharmacological reviews*. 2010;62(4):588-631.
74. Morales P, Reggio PH. An update on non-CB1, non-CB2 cannabinoid related G-protein-coupled receptors. *Cannabis and cannabinoid research*. 2017;2(1):265-73.

75. Di Marzo V, Breivogel CS, Tao Q, Bridgen DT, Razdan RK, Zimmer AM, et al. Levels, metabolism, and pharmacological activity of anandamide in CB1 cannabinoid receptor knockout mice: evidence for non-CB1, non-CB2 receptor-mediated actions of anandamide in mouse brain. *Journal of neurochemistry*. 2000;75(6):2434-44.
76. Guerrero-Alba R, Barragán-Iglesias P, González-Hernández A, Valdez-Morales EE, Granados-Soto V, Condés-Lara M, et al. Some prospective alternatives for treating pain: the endocannabinoid system and its putative receptors GPR18 and GPR55. *Frontiers in pharmacology*. 2019;9:1496.
77. Simcocks AC, O'Keefe L, Jenkin KA, Mathai ML, Hryciw DH, McAinch AJ. A potential role for GPR55 in the regulation of energy homeostasis. *Drug discovery today*. 2014;19(8):1145-51.
78. Ramírez-Orozco RE, García-Ruiz R, Morales P, Villalón CM, Villafán-Bernal JR, Marichal-Cancino BA. Potential metabolic and behavioural roles of the putative endocannabinoid receptors GPR18, GPR55 and GPR119 in feeding. *Current neuropharmacology*. 2019;17(10):947-60.
79. Henstridge CM, Balenga NA, Schröder R, Kargl JK, Platzer W, Martini L, et al. GPR55 ligands promote receptor coupling to multiple signalling pathways. *British journal of pharmacology*. 2010;160(3):604-14.
80. Laun AS, Song Z-H. GPR3 and GPR6, novel molecular targets for cannabidiol. *Biochemical and biophysical research communications*. 2017;490(1):17-21.
81. Pertwee RG. Endocannabinoids and their pharmacological actions. *Endocannabinoids*: Springer; 2015. p. 1-37.
82. Kathmann M, Flau K, Redmer A, Tränkle C, Schlicker E. Cannabidiol is an allosteric modulator at mu- and delta-opioid receptors. *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology*. 2006;372(5):354-61.
83. Grotenhermen F. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cannabinoids. *Clinical pharmacokinetics*. 2003;42(4):327-60.

84. Gershkovich P, Qadri B, Yacovan A, Amselem S, Hoffman A. Different impacts of intestinal lymphatic transport on the oral bioavailability of structurally similar synthetic lipophilic cannabinoids: dexamabinol and PRS-211,220. *European journal of pharmaceutical sciences*. 2007;31(5):298-305.
85. Trevaskis NL, Shackleford DM, Charman WN, Edwards GA, Gardin A, Appel-Dingemanse S, et al. Intestinal lymphatic transport enhances the post-prandial oral bioavailability of a novel cannabinoid receptor agonist via avoidance of first-pass metabolism. *Pharmaceutical research*. 2009;26(6):1486.
86. Kiyoi T, Adam JM, Clark JK, Davies K, Easson A-M, Edwards D, et al. Discovery of potent and orally bioavailable heterocycle-based cannabinoid CB1 receptor agonists. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*. 2011;21(6):1748-53.
87. Koob GF, Arends MA, Le Moal M. Cannabinoids. Drugs, addiction, and the brain: Academic Press; 2014. p. 261-308.
88. Ho BT, Fritchie GE, Kralik PM, Englert LF, McIsaac WM, Idänpään-Heikkilä J. Distribution of tritiated-1 Δ^9 -tetrahydrocannabinol in rat tissues after inhalation. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 1970;22(7):538-9.
89. Kreuz DS, Axelrod J. Delta-9-tetrahydrocannabinol: localization in body fat. *Science*. 1973;179(4071):391-3.
90. Narimatsu S, Watanabe K, Matsunaga T, Yamamoto I, Imaoka S, Funae Y, et al. Cytochrome P-450 isozymes involved in the oxidative metabolism of delta 9-tetrahydrocannabinol by liver microsomes of adult female rats. *Drug metabolism and disposition*. 1992;20(1):79-83.
91. Chimalakonda KC, Seely KA, Bratton SM, Brents LK, Moran CL, Endres GW, et al. Cytochrome P450-mediated oxidative metabolism of abused synthetic cannabinoids found in K2/Spice: identification of novel cannabinoid receptor ligands. *Drug Metabolism and Disposition*. 2012;40(11):2174-84.
92. Watanabe K, Yamaori S, Funahashi T, Kimura T, Yamamoto I. Cytochrome P450 enzymes involved in the metabolism of tetrahydrocannabinols and cannabiniol by human hepatic microsomes. *Life sciences*. 2007;80(15):1415-9.

93. Jiang R, Yamaori S, Takeda S, Yamamoto I, Watanabe K. Identification of cytochrome P450 enzymes responsible for metabolism of cannabidiol by human liver microsomes. *Life sciences*. 2011;89(5-6):165-70.
94. Harvey D, Brown N. Comparative in vitro metabolism of the cannabinoids. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 1991;40(3):533-40.
95. Frederick DL, Green J, Fowler MW. Comparison of six cannabinoid metabolite assays. *Journal of analytical toxicology*. 1985;9(3):116-20.
96. Wohlfarth A, Castaneto MS, Zhu M, Pang S, Scheidweiler KB, Kronstrand R, et al. Pentylindole/pentylindazole synthetic cannabinoids and their 5-fluoro analogs produce different primary metabolites: metabolite profiling for AB-PINACA and 5F-AB-PINACA. *The AAPS journal*. 2015;17(3):660-77.
97. Gill E, Jones G. Brain levels of Δ 1-tetrahydrocannabinol and its metabolites in mice—correlation with behaviour, and the effect of the metabolic inhibitors SKF 525A and piperonyl butoxide. *Biochemical pharmacology*. 1972;21(16):2237-48.
98. Huestis MA, Henningfield JE, Cone EJ. Blood cannabinoids. I. Absorption of THC and formation of 11-OH-THC and THCCOOH during and after smoking marijuana. *Journal of analytical Toxicology*. 1992;16(5):276-82.
99. Kosersky DS, McMillan D, Harris L. Δ 9-Tetrahydrocannabinol and 11-hydroxy- Δ 9-tetrahydrocannabinol: behavioral effects and tolerance development. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 1974;189(1):61-5.
100. Hunt CA, Jones RT. Tolerance and disposition of tetrahydrocannabinol in man. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 1980;215(1):35-44.
101. Law B, Mason P, Moffat A, Gleadle R, King L. Forensic aspects of the metabolism and excretion of cannabinoids following oral ingestion of cannabis resin. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 1984;36(5):289-94.
102. Perez-Reyes M, Di Guiseppi S, Mason AP, Davis KH. Passive inhalation of marijuana smoke and urinary excretion of cannabinoids. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 1983;34(1):36-41.

103. Ellis Jr GM, Mann MA, Judson BA, Schramm NT, Tashchian A. Excretion patterns of cannabinoid metabolites after last use in a group of chronic users. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 1985;38(5):572-8.
104. Huestis MA. Human cannabinoid pharmacokinetics. *Chemistry & biodiversity*. 2007;4(8):1770-804.
105. Schrot RJ, Hubbard JR. Cannabinoids: medical implications. *Annals of medicine*. 2016;48(3):128-41.
106. Wright S, Guy G. Licensed Cannabis-Based Medicines: Benefits and Risks. *Handbook of Cannabis*. 2014;373.
107. Plasse TF, Gorter RW, Krasnow SH, Lane M, Shepard KV, Wadleigh RG. Recent clinical experience with dronabinol. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 1991;40(3):695-700.
108. Beal JE, Olson R, Laubenstein L, Morales JO, Bellman P, Yangco B, et al. Dronabinol as a treatment for anorexia associated with weight loss in patients with AIDS. *Journal of pain and symptom management*. 1995;10(2):89-97.
109. Jatoi A, Windschitl HE, Loprinzi CL, Sloan JA, Dakhil SR, Mailliard JA, et al. Dronabinol versus megestrol acetate versus combination therapy for cancer-associated anorexia: a North Central Cancer Treatment Group study. *Journal of clinical oncology*. 2002;20(2):567-73.
110. Polito S, MacDonald T, Romanick M, Jupp J, Wiernikowski J, Vennettilli A, et al. Safety and efficacy of nabilone for acute chemotherapy-induced vomiting prophylaxis in pediatric patients: A multicenter, retrospective review. *Pediatric blood & cancer*. 2018;65(12):e27374.
111. Ho C, MacDougall D. CADTH Rapid Response Reports. Nabilone for the Treatment of Nausea and Vomiting or Anorexia: A Review of Clinical Effectiveness and Guidelines. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2019.

112. Turcott JG, Del Rocío Guillen Núñez M, Flores-Estrada D, Oñate-Ocaña LF, Zatarain-Barrón ZL, Barrón F, et al. The effect of nabilone on appetite, nutritional status, and quality of life in lung cancer patients: a randomized, double-blind clinical trial. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2018;26(9):3029-38.
113. Romero-Sandoval EA, Kolano AL, Alvarado-Vázquez PA. Cannabis and cannabinoids for chronic pain. *Current rheumatology reports*. 2017;19(11):67.
114. Nabiximols for multiple sclerosis. *Australian prescriber*. 2018;41(6):203-4.
115. Portenoy RK, Ganae-Motan ED, Allende S, Yanagihara R, Shaiova L, Weinstein S, et al. Nabiximols for opioid-treated cancer patients with poorly-controlled chronic pain: a randomized, placebo-controlled, graded-dose trial. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society*. 2012;13(5):438-49.
116. Überall MA. A Review of Scientific Evidence for THC:CBD Oromucosal Spray (Nabiximols) in the Management of Chronic Pain. *Journal of pain research*. 2020;13:399-410.
117. Wierzbicki AS. Rimonabant: endocannabinoid inhibition for the metabolic syndrome. *International journal of clinical practice*. 2006;60(12):1697-706.
118. Boyd ST, Fremming BA. Rimonabant--a selective CB1 antagonist. *The Annals of pharmacotherapy*. 2005;39(4):684-90.
119. Sloan ME, Gowin JL, Ramchandani VA, Hurd YL, Le Foll B. The endocannabinoid system as a target for addiction treatment: Trials and tribulations. *Neuropharmacology*. 2017;124:73-83.
120. Eiler WJA, 2nd, Gleason SD, Smith JL, Witkin JM. A medium throughput rodent model of relapse from addiction with behavioral and pharmacological specificity. *Pharmacol Biochem Behav*. 2019;183:72-9.
121. Tonstad S, Aubin HJ. Efficacy of a dose range of surinabant, a cannabinoid receptor blocker, for smoking cessation: a randomized controlled clinical trial. *J Psychopharmacol*. 2012;26(7):1003-9.

122. Morrison MF, Ceasay P, Gantz I, Kaufman KD, Lines CR. Randomized, controlled, double-blind trial of taranabant for smoking cessation. *Psychopharmacology (Berl)*. 2010;209(3):245-53.
123. Cahill K, Ussher MH. Cannabinoid type 1 receptor antagonists for smoking cessation. The Cochrane database of systematic reviews. 2011;2011(3):1465-1858.
124. Janero DR, Makriyannis A. Cannabinoid receptor antagonists: pharmacological opportunities, clinical experience, and translational prognosis. *Expert opinion on emerging drugs*. 2009;14(1):43-65.
125. Lynch CJ, Zhou Q, Shyng SL, Heal DJ, Cheetham SC, Dickinson K, et al. Some cannabinoid receptor ligands and their distomers are direct-acting openers of SUR1 K(ATP) channels. *American journal of physiology Endocrinology and metabolism*. 2012;302(5):E540-51.
126. De Luca MA, Fattore L. Therapeutic Use of Synthetic Cannabinoids: Still an Open Issue? *Clinical therapeutics*. 2018;40(9):1457-66.
127. Vemuri VK, Makriyannis A. Medicinal chemistry of cannabinoids. *Clin Pharmacol Ther*. 2015;97(6):553-8.
128. Christensen R, Kristensen PK, Bartels EM, Bliddal H, Astrup A. Efficacy and safety of the weight-loss drug rimonabant: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet (London, England)*. 2007;370(9600):1706-13.
129. Soyka M. Rimonabant and depression. *Pharmacopsychiatry*. 2008;41(5):204-5.
130. Samat A, Tomlinson B, Taheri S, Thomas GN. Rimonabant for the treatment of obesity. *Recent patents on cardiovascular drug discovery*. 2008;3(3):187-93.
131. Gündüz, Ö. Endokannabinoid Sistem. *Türkiye Klinikleri J Pharmacol-Special Topics*. 2018;6(1):15-24.
132. Ulugöl A. The endocannabinoid system as a potential therapeutic target for pain modulation. *Balkan medical journal*. 2014;31(2):115.
133. Basavarajappa BS, Shivakumar M, Joshi V, Subbanna S. Endocannabinoid system in neurodegenerative disorders. *J Neurochem*. 2017;142(5):624-48.

134. Devane WA, Hanus L, Breuer A, Pertwee RG, Stevenson LA, Griffin G, et al. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science*. 1992;258(5090):1946-9.
135. Ligumsky M, Kaminski Ne, Schatz AR, Compton DR, Pertwee RG, Griffin G, et al. Identification of an endogenous 2-monoglyceride, present in canine gut, that binds to cannabinoid receptors. *Biochemical Pharmacology*. 1995;50(1):83-90.
136. Cabral GA, Rogers TJ, Lichtman AH. Turning Over a New Leaf: Cannabinoid and Endocannabinoid Modulation of Immune Function. *Journal of neuroimmune pharmacology : the official journal of the Society on NeuroImmune Pharmacology*. 2015;10(2):193-203.
137. Bradshaw HB, Walker JM. The expanding field of cannabimimetic and related lipid mediators. *British journal of pharmacology*. 2005;144(4):459-65.
138. Joshi N, Onaivi ES. Endocannabinoid System Components: Overview and Tissue Distribution. *Advances in experimental medicine and biology*. 2019;1162:1-12.
139. Micale V, Drago F. Endocannabinoid system, stress and HPA axis. *Eur J Pharmacol*. 2018;834:230-9.
140. Russo EB. Beyond Cannabis: Plants and the Endocannabinoid System. *Trends in pharmacological sciences*. 2016;37(7):594-605.
141. Maldonado R, Baños JE, Cabañero D. The endocannabinoid system and neuropathic pain. *Pain*. 2016;157 Suppl 1:S23-32.
142. Kinghorn AD, Falk H, Gibbons S, Kobayashi J. *Phytocannabinoids*: Springer; 2017.
143. Bonini SA, Premoli M, Tambaro S, Kumar A, Maccarinelli G, Memo M, et al. Cannabis sativa: A comprehensive ethnopharmacological review of a medicinal plant with a long history. *Journal of ethnopharmacology*. 2018;227:300-15.
144. Campos AC, Fogaça MV, Sonogo AB, Guimarães FS. Cannabidiol, neuroprotection and neuropsychiatric disorders. *Pharmacological research*. 2016;112:119-27.

145. Mechoulam R, Shvo Y. Hashish—I: the structure of cannabidiol. *Tetrahedron*. 1963;19(12):2073-8.
146. Adams R, Hunt M, Clark J. Structure of cannabidiol, a product isolated from the marihuana extract of Minnesota wild hemp. I. *Journal of the American Chemical Society*. 1940;62(1):196-200.
147. Navarro G, Varani K, Reyes-Resina I, Sánchez de Medina V, Rivas-Santisteban R, Sánchez-Carnerero Callado C, et al. Cannabigerol Action at Cannabinoid CB(1) and CB(2) Receptors and at CB(1)-CB(2) Heteroreceptor Complexes. *Front Pharmacol*. 2018;9:632.
148. Thapa D, Cairns EA, Szczesniak AM, Toguri JT, Caldwell MD, Kelly MEM. The Cannabinoids $\Delta(8)$ THC, CBD, and HU-308 Act via Distinct Receptors to Reduce Corneal Pain and Inflammation. *Cannabis Cannabinoid Res*. 2018;3(1):11-20.
149. Turner SE, Williams CM, Iversen L, Whalley BJ. Molecular Pharmacology of Phytocannabinoids. *Progress in the chemistry of organic natural products*. 2017;103:61-101.
150. Lewis MA, Russo EB, Smith KM. Pharmacological Foundations of Cannabis Chemovars. *Planta medica*. 2018;84(4):225-33.
151. Banister SD, Arnold JC, Connor M, Glass M, McGregor IS. Dark Classics in Chemical Neuroscience: $\Delta(9)$ -Tetrahydrocannabinol. *ACS Chem Neurosci*. 2019;10(5):2160-75.
152. Le Boisselier R, Alexandre J, Lelong-Boulouard V, Debruyne D. Focus on cannabinoids and synthetic cannabinoids. *Clin Pharmacol Ther*. 2017;101(2):220-9.
153. Papaseit E, Pérez-Mañá C, Pérez-Acevedo AP, Hladun O, Torres-Moreno MC, Muga R, et al. Cannabinoids: from pot to lab. *International journal of medical sciences*. 2018;15(12):1286-95.
154. Dip, A. Sentetik Knnabinoidler ve Kötüye Kullanımı. *Turkiye Klinikleri J Pharmacol-Special Topics*. 2018;6(1):51-6.

155. Pacher P, Steffens S, Haskó G, Schindler TH, Kunos G. Cardiovascular effects of marijuana and synthetic cannabinoids: the good, the bad, and the ugly. *Nature reviews Cardiology*. 2018;15(3):151-66.
156. Kong TY, Kim JH, Kim DK, Lee HS. Synthetic cannabinoids are substrates and inhibitors of multiple drug-metabolizing enzymes. *Archives of pharmacal research*. 2018;41(7):691-710.
157. Alipour A, Patel PB, Shabbir Z, Gabrielson S. Review of the many faces of synthetic cannabinoid toxicities. *Ment Health Clin*. 2019;9(2):93-9.
158. Akram H, Mokrysz C, Curran HV. What are the psychological effects of using synthetic cannabinoids? A systematic review. *J Psychopharmacol*. 2019;33(3):271-83.
159. Alsalem M, Haddad M, Aldossary SA, Kalbouneh H, Altarifi A, Jaffal SM, et al. Role of cannabinoid receptor 1 and the peroxisome proliferator-activated receptor α in mediating anti-nociceptive effects of synthetic cannabinoids and a cannabinoid-like compound. *Inflammopharmacology*. 2019;27(6):1131-42.
160. Deng H, Verrico CD, Kosten TR, Nielsen DA. Psychosis and synthetic cannabinoids. *Psychiatry Res*. 2018;268:400-12.
161. Martinotti G, Santacroce R, Papanti D, Elgharably Y, Prilutskaya M, Corazza O. Synthetic Cannabinoids: Psychopharmacology, Clinical Aspects, Psychotic Onset. CNS & neurological disorders drug targets. 2017;16(5):567-75.
162. Huffman JW, Dai D, Martin BR, Compton DR. Design, synthesis and pharmacology of cannabimimetic indoles. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 1994;4(4):563-6.
163. Huffman JW. Cannabimimetic indoles, pyrroles, and indenes: structure–activity relationships and receptor interactions. *The cannabinoid receptors*: Springer; 2009. p. 49-94.
164. 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. *Progress in Neuro-psychopharmacology and biological psychiatry*. 2012;39(2):234-43.

165. Castaneto MS, Gorelick DA, Desrosiers NA, Hartman RL, Pirard S, Huestis MA. Synthetic cannabinoids: epidemiology, pharmacodynamics, and clinical implications. *Drug and alcohol dependence*. 2014;144:12-41.
166. Mechoulam R, Lander N, Zahalka J. Synthesis of the individual, pharmacologically distinct, enantiomers of a tetrahydrocannabinol derivative. *Tetrahedron: Asymmetry*. 1990;1(5):315-8.
167. Makriyannis A, Deng H. Cannabimimetic indole derivatives, WO patent 200128557. granted 2001-06-07; 2001.
168. Baumann MH, Solis E, Watterson LR, Marusich JA, Fantegrossi WE, Wiley JL. Baths salts, spice, and related designer drugs: the science behind the headlines. *Journal of neuroscience*. 2014;34(46):15150-8.
169. Zawilska JB, Wojcieszak J. Spice/K2 drugs—more than innocent substitutes for marijuana. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2014;17(3):509-25.
170. Administration DE. 2016 national drug threat assessment summary. Tony Payan, Kathleen A Staudt, and Z Anthony Kruszewski, A War That Can't Be Won. 2016:51-81.
171. Gatch MB, Forster MJ. Δ^9 -Tetrahydrocannabinol-like effects of novel synthetic cannabinoids found on the gray market. *Behavioural pharmacology*. 2015;26(5):460.
172. (2017) Global Synthetic Drugs Assessment. United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). URL: https://www.unodc.org/documents/scientific/Global_Synthetic_Drugs_Assessment_2017.pdf (Erişim Tarihi: 05.05.2020).
173. (2016) 2016 National Drug Threat Assessment Summary. Drug Enforcement Administration, United States. URL: https://www.dea.gov/sites/default/files/2018-07/DIR-001-17_2016_NDTA_Summary.pdf (Erişim Tarihi: 06.05.2020).
174. Tomás-Rosselló J, Rawson RA, Zarza MJ, Bellows A, Busse A, Saenz E, et al. United Nations Office on Drugs and Crime International Network of Drug Dependence Treatment and Rehabilitation Resource Centres: Treatnet. *Subst Abus*. 2010;31(4):251-63.

175. Gurdal F, Asirdizer M, Aker RG, Korkut S, Gocer Y, Kucukbrahimoglu EE, et al. Review of detection frequency and type of synthetic cannabinoids in herbal compounds analyzed by Istanbul Narcotic Department of the Council of Forensic Medicine, Turkey. *Journal of forensic and legal medicine*. 2013;20(6):667-72.
176. Adamowicz P, Gieron J. Acute intoxication of four individuals following use of the synthetic cannabinoid MAB-CHMINACA. *Clin Toxicol (Phila)*. 2016;54(8):650-4.
177. Chemistry and naming of the synthetic cannabinoids. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. URL: <https://www.emcdda.europa.eu/topics/pods/synthetic-cannabinoids#panel2>. (Erişim Tarihi: 05.05.2020).
178. Ogata J, Uchiyama N, Kikura-Hanajiri R, Goda Y. DNA sequence analyses of blended herbal products including synthetic cannabinoids as designer drugs. *Forensic science international*. 2013;227(1-3):33-41.
179. Psiko-Aktif Maddeler. Yeni Nesil Psiko-Aktif Maddeler Sempozyumu Kitabı. 2013:3-5.
180. Artuç S, Doğan KH, Demirci Ş. Uyuşturucu maddelerde yeni trend sentetik kannabinoidler. *The Bulletin of Legal Medicine*. 2014;19(3):198-205.
181. Fantegrossi WE, Moran JH, Radominska-Pandya A, Prather PL. Distinct pharmacology and metabolism of K2 synthetic cannabinoids compared to Δ^9 -THC: mechanism underlying greater toxicity? *Life sciences*. 2014;97(1):45-54.
182. Lovett C, Wood D, Dargan P. Pharmacology and toxicology of the synthetic cannabinoid receptor agonists. *Réanimation*. 2015;24(5):527-41.
183. Barceloux DG. Marijuana (Cannabis sativa L.) and Synthetic Cannabinoids. *Medical Toxicology of Drug Abuse: Synthesized Chemicals and Psychoactive Plants*. New Jersey: John Wiley & Sons, Inc.; 2012. p. 886-931. .
184. Debruyne D, Le Boisselier R. Emerging drugs of abuse: current perspectives on synthetic cannabinoids. *Substance Abuse and Rehabilitation*. 2015;6:113.

185. İbiloğlu AO, Atlı A, Güneş M. Sentetik kannabinoidler. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*. 2017;9(3):317-28.
186. (2015) Global Smart Update. Special Segment Synthetic cannabinoids: Key facts about the largest and most dynamic group of NPS. United Nations Office of Drugs and Crime. URL: [https://www.unodc.org/documents/scientific/Global SMART Update 13_web.pdf](https://www.unodc.org/documents/scientific/Global_SMART_Update_13_web.pdf) (Erişim Tarihi: 07.05.2020).
187. Gurney SM, Scott K, Kacinko S, Presley B, Logan B. Pharmacology, toxicology, and adverse effects of synthetic cannabinoid drugs. *Forensic Sci Rev*. 2014;26(1):53-78.
188. Castellanos D, Thornton G. Synthetic cannabinoid use: recognition and management. *Journal of Psychiatric Practice*. 2012;18(2):86-93.
189. Mir A, Obafemi A, Young A, Kane C. Myocardial infarction associated with use of the synthetic cannabinoid K2. *Pediatrics*. 2011;128(6):e1622-7.
190. Takematsu M, Hoffman R, Nelson L, Schechter J, Moran J, Wiener S. A case of acute cerebral ischemia following inhalation of a synthetic cannabinoid. *Clinical Toxicology*. 2014;52(9):973-5.
191. Heath TS, Burroughs Z, Thompson AJ, Tecklenburg FW. Acute intoxication caused by a synthetic cannabinoid in two adolescents. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2012;17(2):177-81.
192. Atik SU, Dedeoğlu R, Varol F, Çam H, Eroğlu AG, Saltık L. Bonzai” kullanımına bağlı kalp ve damar sistemi yan etkileri: İki olgu sunumu. *Türk Ped Arş*. 2015;50:61-4.
193. Hermanns-Clausen M, Kneisel S, Szabo B, Auwärter V. Acute toxicity due to the confirmed consumption of synthetic cannabinoids: clinical and laboratory findings. *Addiction (Abingdon, England)*, 108 (3), 534–44. 2013.
194. Adams AJ, Banister SD, Irizarry L, Trecki J, Schwartz M, Gerona R. “Zombie” outbreak caused by the synthetic cannabinoid AMB-FUBINACA in New York. *New England journal of medicine*. 2017;376(3):235-42.

195. Logan BK, Mohr AL, Friscia M, Krotulski AJ, Papsun DM, Kacinko SL, et al. Reports of adverse events associated with use of novel psychoactive substances, 2013–2016: a review. *Journal of Analytical Toxicology*. 2017;41(7):573-610.
196. Tait RJ, Caldicott D, Mountain D, Hill SL, Lenton S. A systematic review of adverse events arising from the use of synthetic cannabinoids and their associated treatment. *Clinical toxicology*. 2016;54(1):1-13.
197. Sweeney B, Talebi S, Toro D, Gonzalez K, Menoscal J-P, Shaw R, et al. Hyperthermia and severe rhabdomyolysis from synthetic cannabinoids. *The American Journal of Emergency Medicine*. 2016;34(1):121. e1-. e2.
198. Darke S, Duflou J, Farrell M, Peacock A, Lappin J. Characteristics and circumstances of synthetic cannabinoid-related death. *Clinical toxicology*. 2020;58(5):368-74.
199. Murphy TD, Weidenbach KN, Van Houten C, Gerona RR, Moran JH, Kirschner RI, et al. Acute kidney injury associated with synthetic cannabinoid use—multiple states, 2012. *MMWR Morbidity and mortality weekly report*. 2013;62(6):93.
200. Thornton SL, Wood C, Friesen MW, Gerona RR. Synthetic cannabinoid use associated with acute kidney injury. *Clinical Toxicology*. 2013;51(3):189-90.
201. Buser G, Gerona R, Horowitz BZ, Vian K, Troxell M, Hendrickson R, et al. Acute kidney injury associated with smoking synthetic cannabinoid. *Clinical toxicology*. 2014;52(7):664-73.
202. Gudsoorkar VS, Perez Jr JA. A new differential diagnosis: synthetic cannabinoids-associated acute renal failure. *Methodist DeBakey cardiovascular journal*. 2015;11(3):189.
203. Bhanushali GK, Jain G, Fatima H, Leisch LJ, Thornley-Brown D. AKI associated with synthetic cannabinoids: a case series. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2013;8(4):523-6.
204. Sheikh IA, Lukšič M, Ferstenberg R, Culpepper-Morgan JA. Spice/K2 synthetic marijuana-induced toxic hepatitis treated with N-acetylcysteine. *The American journal of case reports*. 2014;15:584.

205. Behonick G, Shanks KG, Firchau DJ, Mathur G, Lynch CF, Nashelsky M, et al. Four postmortem case reports with quantitative detection of the synthetic cannabinoid, 5F-PB-22. *Journal of analytical toxicology*. 2014;38(8):559-62.
206. Gerostamoulos D, Drummer OH, Woodford NW. Deaths linked to synthetic cannabinoids. *Forensic science, medicine, and pathology*. 2015;11(3):478.
207. Kasper AM, Ridpath AD, Arnold JK, Chatham-Stephens K, Morrison M, Olayinka O, et al. Notes from the field: Severe illness associated with reported use of synthetic cannabinoids—Mississippi, April 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2015;64(39):1121-2.
208. Ghosh T, Herlihy R, Van Dyke M, Kuhn S, Sherry B, Halliday M, et al. Severe Illness Associated with Reported Use of Synthetic Marijuana—Colorado, August–September 2013. *MMWR Morbidity and mortality weekly report*. 2013;62(49):1016.
209. Westin AA, Frost J, Brede WR, Gundersen POM, Einvik S, Aarset H, et al. Sudden cardiac death following use of the synthetic cannabinoid MDMB-CHMICA. *Journal of analytical toxicology*. 2016;40(1):86-7.
210. (2019) Türkiye Uyuşturucu Raporu. T.C. İçişleri Bakanlığı Emniyet Genel Müdürlüğü Narkotik Suçlarla Mücadele Daire Başkanlığı. URL: <http://www.narkotik.pol.tr/kurumlar/narkotik.pol.tr/TUB%C4%B0M/Ulusal%20Yay%C4%B1mlar/2019-TURKIYE-UYUSTURUCU-RAPORU.pdf>. (Erişim Tarihi: 28.03.2020).
211. Yanes EG, Lovett DP. High-throughput bioanalytical method for analysis of synthetic cannabinoid metabolites in urine using salting-out sample preparation and LC–MS/MS. *Journal of Chromatography B*. 2012;909:42-50.
212. Choi H, Heo S, Choe S, Yang W, Park Y, Kim E, et al. Simultaneous analysis of synthetic cannabinoids in the materials seized during drug trafficking using GC–MS. *Analytical and bioanalytical chemistry*. 2013;405(12):3937-44.
213. Presley B, Gurney S, Scott K, Kacinko S, Logan B. Metabolism and toxicological analysis of synthetic cannabinoids in biological fluids and tissues. *Forensic Sci Rev*. 2016;28(2):103-69.

214. Hudson S, Ramsey J. The emergence and analysis of synthetic cannabinoids. *Drug testing and analysis*. 2011;3(7-8):466-78.
215. Kneisel S, Speck M, Moosmann B, Corneillie TM, Butlin NG, Auwärter V. LC/ESI-MS/MS method for quantification of 28 synthetic cannabinoids in neat oral fluid and its application to preliminary studies on their detection windows. *Analytical and bioanalytical chemistry*. 2013;405(14):4691-706.
216. Özkanlı F. Sentetik Kannabinoidler. *FABAD Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2017;42(1):67.
217. Iritas SB, Dip A, Tezer N, Dinç AH. Sentetik Kannabinoid Zehirlenme Vakalarında Otopsi Bulgularının Değerlendirilmesi. *Namık Kemal Tıp Dergisi*.7(2):96-103.
218. (2016) Sentetik Kannabinoidler. T.C. İçişleri Bakanlığı Emniyet Genel Müdürlüğü Narkotik Suçlarla Mücadele Daire Başkanlığı. URL: file:///C:/Users/Isilay%20BALCI/Downloads/silo.tips_sentetik-kannabnodler.pdf (Erişim Tarihi: 08.05.2020).
219. Vandrey R, Dunn KE, Fry JA, Girling ER. A survey study to characterize use of Spice products (synthetic cannabinoids). *Drug and alcohol dependence*. 2012;120(1-3):238-41.
220. Drugs EMCf, Addiction D. Perspectives on drugs: synthetic cannabinoids in Europe. European Monitoring Center for Drugs and Drug Addiction Lisbon; 2017.
221. (2014) Teen Drug Use. Monitoring the Future 2019 Survey Results: Overall Findings. National Institute of Drug Abuse. URL: <https://archives.drugabuse.gov/monitoring-future-survey-overview-findings-2014> (Erişim Tarihi: 08.05.2020).
222. (2019) Teen Drug Use. Monitoring the Future 2019 Survey Results: Overall Findings. National Institute of Drug Abuse. URL: https://d14rmgtrwzf5a.cloudfront.net/sites/default/files/nida_mtfinfographic2019_fullgraphic.pdf (Erişim Tarihi: 08.05.2020).

223. Koçer, S. 2012-2016 Yıllarında Morg İhtisas Dairesinde Toksikolojik İncelemelerinde Sentetik Kannabinoid Saptanan Olguların Otopsi Bulgularının Değerlendirilmesi. T.C. Adalet Bakanlığı Adli Tıp Kurumu Başkanlığı, Uzmanlık Tezi; 2017.
224. Ezaki J, Ro A, Hasegawa M, Kibayashi K. Fatal overdose from synthetic cannabinoids and cathinones in Japan: demographics and autopsy findings. *The American journal of drug and alcohol abuse*. 2016;42(5):520-9.
225. Zazoğlu S, Savaş H, Ketenci HÇ, Beyhun NE. Adli Mercilerce 2010-2014 Arasında Adli Tıp Kurumu Trabzon Grup Başkanlığına Gönderilen Uyuşturucu Madde Ve Yeni Nesil Psikoaktif Maddelerin Profilinin Tanımlanması. *Adli Tıp Dergisi*.31(1):1-5.
226. Freeman WD, Gooch CL, Louh IK, Freeman MJ, Rose DZ, Burgin WS. Ischemic stroke after use of the synthetic marijuana “spice” Author Response. *Neurology*. 2014;83(8):772-3.
227. Besli GE, İkiz MA, Yildirim S, Saltik S. Synthetic cannabinoid abuse in adolescents: a case series. *The Journal of emergency medicine*. 2015;49(5):644-50.
228. Besli GE, İkiz MA, Yildirim S, Saltik S. Synthetic Cannabinoid Abuse in Adolescents: A Case Series. *J Emerg Med*. 2015;49(5):644-50.
229. Hudson S, Ramsey J, King L, Timbers S, Maynard S, Dargan PI, et al. Use of high-resolution accurate mass spectrometry to detect reported and previously unreported cannabinomimetics in “herbal high” products. *Journal of analytical toxicology*. 2010;34(5):252-60.
230. Cohen J, Morrison S, Greenberg J, Saidinejad M. Clinical presentation of intoxication due to synthetic cannabinoids. *Pediatrics*. 2012;129(4):e1064-e7.
231. Gregori A, Damiano F, Bonavia M, Mileo V, Varani F, Monfreda M. Identification of two cannabimimetic compounds WIN48098 and AM679 in illegal products. *Science & Justice*. 2013;53(3):286-92.
232. Brents LK, Prather PL. The K2/Spice phenomenon: emergence, identification, legislation and metabolic characterization of synthetic cannabinoids in herbal incense products. *Drug metabolism reviews*. 2014;46(1):72-85.

233. Alhadi S, Tiwari A, Vohra R, Gerona R, Acharya J, Bilello K. High times, low sats: diffuse pulmonary infiltrates associated with chronic synthetic cannabinoid use. *J Med Toxicol*. 2013;9(2):199-206.
234. Benford DM, Caplan JP. Psychiatric sequelae of Spice, K2, and synthetic cannabinoid receptor agonists. *Psychosomatics*. 2011;52(3):295.
235. Berry-Caban CS, Ee J, Ingram V, Berry CE, Kim EH. Synthetic cannabinoid overdose in a 20-year-old male US soldier. *Subst Abus*. 2013;34(1):70-2.
236. Mir A, Obafemi A, Young A, Kane C. Myocardial infarction associated with use of the synthetic cannabinoid K2. *Pediatrics*. 2011;128(6):e1622-7.
237. Westin AA, Frost J, Brede WR, Gundersen PO, Einvik S, Aarset H, et al. Sudden Cardiac Death Following Use of the Synthetic Cannabinoid MDMB-CHMICA. *J Anal Toxicol*. 2016;40(1):86-7.
238. Tse R, Kodur S, Squires B, Collins N. Sudden cardiac death complicating acute myocardial infarction following synthetic cannabinoid use. *Intern Med J*. 2014;44(9):934-6.
239. Von Der Haar J, Talebi S, Ghobadi F, Singh's, Chirurgie R, Rajeswari P, et al. Synthetic cannabinoids and their effects on the cardiovascular system. *J Emerg Med*. 2016;50(2):258-62.
240. Boland DM, Reidy LJ, Seither JM, Radtke JM, Lew EO. Forty-Three Fatalities Involving the Synthetic Cannabinoid, 5-Fluoro-ADB: Forensic Pathology and Toxicology Implications. *Journal of forensic sciences*. 2019.
241. Behonick G, Shanks KG, Firchau DJ, Mathur G, Lynch CF, Nashelsky M, et al. Four postmortem case reports with quantitative detection of the synthetic cannabinoid, 5F-PB-22. *J Anal Toxicol*. 2014;38(8):559-62.
242. Loschner A, Cihla A, Jalali F, Ghamande S. Diffuse alveolar hemorrhage: add "greenhouse effect" to the growing list. *Chest*. 2011;140(4_MeetingAbstracts).
243. Bernson-Leung ME, Leung LY, Kumar S. Synthetic cannabis and acute ischemic stroke. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2014;23(5):1239-41.

244. Korya D, Kapoor A, Labiner D. Ischemic Stroke in a 28-Year-Old Woman after Smoking Synthetic THC (P06. 250). AAN Enterprises; 2013.
245. McSherry JW. Spice, pot, and stroke. *Neurology*. 2014;82(23):2147.
246. Kamat A, Aliashkevich A, Denton J, Fitzjohn T. Headache after substance abuse: a diagnostic dilemma. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2012;19(3):464-6.
247. Labay LM, Caruso JL, Gilson TP, Phipps RJ, Knight LD, Lemos NP, et al. Synthetic cannabinoid drug use as a cause or contributory cause of death. *Forensic science international*. 2016;260:31-9.
248. Banister SD, Stuart J, Kevin RC, Edington A, Longworth M, Wilkinson SM, et al. Effects of bioisosteric fluorine in synthetic cannabinoid designer drugs JWH-018, AM-2201, UR-144, XLR-11, PB-22, 5F-PB-22, APICA, and STS-135. *ACS Chem Neurosci*. 2015;6(8):1445-58.
249. Carlier J, Wohlfarth A, Salmeron BD, Scheidweiler KB, Huestis MA, Baumann MH. Pharmacodynamic Effects, Pharmacokinetics, and Metabolism of the Synthetic Cannabinoid AM-2201 in Male Rats. *J Pharmacol Exp Ther*. 2018;367(3):543-50.
250. Funada M, Takebayashi-Ohsawa M. Synthetic cannabinoid AM2201 induces seizures: Involvement of cannabinoid CB1 receptors and glutamatergic transmission. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2018;338:1-8.
251. Hutter M, Moosmann B, Kneisel S, Auwarter V. Characteristics of the designer drug and synthetic cannabinoid receptor agonist AM-2201 regarding its chemistry and metabolism. *J Mass Spectrom*. 2013;48(7):885-94.
252. Patton AL, Seely KA, Chimalakonda KC, Tran JP, Trass M, Miranda A, et al. Targeted metabolomic approach for assessing human synthetic cannabinoid exposure and pharmacology. *Anal Chem*. 2013;85(19):9390-9.
253. Hutter M, Broecker S, Kneisel S, Franz F, Brandt SD, Auwarter V. Metabolism of nine synthetic cannabinoid receptor agonists encountered in clinical casework: major in vivo phase I metabolites of AM-694, AM-2201, JWH-007, JWH-019, JWH-203, JWH-307, MAM-2201, UR-144 and XLR-11 in human urine using LC-MS/MS. *Current pharmaceutical biotechnology*. 2018;19(2):144-62.

254. Maciów-Głąb M, Kula K, Kłys M, Rojek SD. New psychoactive substances in substantive evidence in expert practice of the Department of Forensic Medicine, UJCM in the years 2010–2015. *Archiwum Medycyny Sądowej i Kryminologii/Archives of Forensic Medicine and Criminology*. 2017;67(3):178-200.
255. Angerer V, Bisel P, Moosmann B, Westphal F, Auwarter V. Separation and structural characterization of the new synthetic cannabinoid JWH-018 cyclohexyl methyl derivative "NE-CHMIMO" using flash chromatography, GC-MS, IR and NMR spectroscopy. *Forensic Sci Int*. 2016;266:e93-e8.
256. Every-Palmer S. Synthetic cannabinoid JWH-018 and psychosis: an explorative study. *Drug Alcohol Depend*. 2011;117(2-3):152-7.
257. Malyshevskaya O, Aritake K, Kaushik MK, Uchiyama N, Cherasse Y, Kikura-Hanajiri R, et al. Natural ((9)-THC) and synthetic (JWH-018) cannabinoids induce seizures by acting through the cannabinoid CB1 receptor. *Sci Rep*. 2017;7(1):10516.

