

# Sentetik Kannabinoidler (BONZAI) ve Gastrointestinal Sistem Üzerine Etkileri: “Kannabinoid Hiperemezis Sendromu”

Ahmet Tarık EMİNLER<sup>1</sup>, Mehmet YILDIRIM<sup>2</sup>, Mustafa İhsan USLAN<sup>1</sup>, Aydın Şeref KÖKSAL<sup>1</sup>, Erkan PARLAK<sup>1</sup>

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi <sup>1</sup>Gastroenteroloji Bilim Dalı, <sup>2</sup>İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Sakarya

## GİRİŞ

Kannabinoidler kendilerine özgü reseptörler üzerinden beyinde nörotransmitter salınımını baskılayan çeşitli kimyasal bileşiklerin bir sınıfıdır (1). Bu reseptör proteinleri endokannabinoidler (insan ve hayvanlarda doğal olarak üretilirler), fitokannabinoidler (kannabis ve diğer bitki çeşitlerinde bulunur) ve sentetik kannabinoidler (kimyasal olarak üretilirler) olarak sınıflandırılırlar. En tanınmış kannabinoid bir fitokannabinoid olan  $\Delta^9$ -tetrahidrokannabinol (THC) olup cannabis bitkisinin primer fizyoaktif komponentidir (2). Cannabis bitkisinden izole edilen ve çeşitli etkilere sahip olan en az 85 çeşit kannabinoid mevcuttur (3). Kannabinoidler sigara şeklinde, buhar yoluyla, ağızdan çiğneme, transdermal band, intravenöz, sublingual, ya da rektal suppozituar yol ile uygulanabilir. Birçok kannabinoid karaciğerde ana olarak CYP2C9 olmak üzere sitokrom P450 sistemi üzerinden metabolize edilir. Bu nedenle CYP2C9 inhibitörleri kullanımı sonucu artmış intoksikasyon riski mevcuttur.

1980'li yıllarda keşfedilen ve üzerinde çalışılan kannabinoid reseptörleri sayesinde bu kimyasal bileşiklerin fizyolojik ve

davranışsal etkilerinin fizyopatolojisi daha anlaşılır hale gelmiştir. Günümüzde CB1 ve CB2 olmak üzere iki adet kannabinoid reseptörü tanımlanmıştır (1). CB1 reseptörleri primer olarak beyinde, hipokampusü içeren limbik sistem ve bazal gangliada yer alırken, CB2 ise esas olarak immün sistem veya immün-aracılıklı hücrelerde yer almaktadır (4). CB1 reseptörleri daha çok öforik ve anti-konvulsan etkilerden sorumlu iken CB2 anti-inflamatuvar etkilerden sorumlu gibi gözükmektedir.

Kannabinoid tip 1 (CB1) reseptörleri merkezi sinir sistemi ve periferik organlardaki düzenleyici rollerinden dolayı pek çok hastalığın patofizyolojisinde önemli rol oynarlar. Genel olarak CB1 reseptör aktivasyonu ağrı, anksiyete, depresyon, travma sonrası stres bozukluğu, postmenopozal osteoporoz, kanser ve nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde, inhibisyonu ise obezite, diyabet, karaciğer hastalıkları, kardiyometabolik komplikasyonlar, alkol ve ilaç bağımlılığı ve postmenopozal osteoporoz tedavisinde terapötik amaçlı kullanılabilirler (5).



Resim 1. Türkiye'de ele geçirilen birkaç çeşit sentetik kannabinoid paket örnekleri

## SENTEİK KANNABİNOİDLER

Sentetik kannabinoid, laboratuvar ortamında ot ve benzeri maddelerin kimyasal likitlerle spreylenece sonuce oluşturulan normal esrarın (marihuana) içinde bulunan THC maddesi gibi bir etki yapması beklenen bir uyuşturucu türüdür. İlk olarak 2004 yılında Avrupa'da üretildiğinde "zararsız", "marihuana'ya yasal bir alternatif" ve "tasarımcı uyuşturucusu" gibi açıklamalarla pazarlanmıştır (6). Bu maddeler yurt dışında izin verilen uyuşturucu temin eden dükkanlarda veya internet üzerinden "Bonzai", "Spice", "K2", "Spice Gold", "Spice Diamond", "Chill Out" veya "Chill X" gibi isimler altında temin edilmektedir (Resim-1) (7).

Amerika Birleşik Devletleri (A.B.D.)'nde 2013 yılı içerisinde sentetik kannabinoid kullanım prevalansı 15-16 yaş için %8.8 ve 17-18 yaş için ise %11.3 olarak tespit edilmiş olup, Avrupa'da bu oranın daha düşük olduğu düşünülmektedir (8).

Son yıllarda özellikle internet üzerinden satışların yoğunlaşması bu maddelere ulaşımı kolaylaştırmış olup daha ciddi bir tehlike haline gelmesine neden olmuştur. A.B.D.'nde Zehir Danışma Merkezi'ne sentetik kannabinoid kullanımı ile ilgili çağrı 2009 yılında 14 iken, 2010 yılında 2915 ve 2011 sonunda ise 5741 olarak tespit edilmiştir. Türkiye'de resmi olarak ilk sentetik kannabinoid ele geçirilmesi 2010 Mayıs ayında gerçekleşmiştir (7). Bu ürünler genellikle tütsü ürünleri olarak pazarlanmakta olup, "insan tüketimi için uygun değildir" şeklinde ibareler basılarak pazarlanmaktadır. Madde genelde siğara gibi sarılarak içilmekte ve içildikten sonra kannabis-benzeri etkiler ortaya çıkmaktadır.

## KANNABİS BENZERİ ETKİLER

Sentetik kannabinoid kullanıcıları bu maddeyle ilgili deneyimlerini normal esrarın yarattığı etkilere benzer şekilde ak-

tarmış olup mod yükselmesi (keyif), rahatlama ve algılama değişimi gibi etkiler olduğunu belirtmişlerdir. Ancak normal kannabinoidlerden farklı olarak sentetik kannabinoidlerde içerisinde bulunan farklı kimyasallar nedeniyle kullanıcıların daha kuvvetli etkiler yaşaması muhtemeldir. Sentetik olanlarda bulunan kannabisvari bileşenler beyindeki hücre reseptörlerini etkileyerek normal marihuanada bulunan THC'nin yarattığı etkiden 100 kat fazlasını yaratmaktadır. (Bu bileşenler, HU-210, CP 47,497, JWH-018, JWH-073, JWH-398, JWH-250'dir.) Bu da sentetik marihuananın çok zararlı, tahmin edilemez ve çok güçlü etkiler yaratmasına neden olmaktadır (6). Bu etkiler arasında kalp çarpıntıları, kusma, anksiyete, aşırı sözel veya motor hareketlilik, aşırı terleme, bilinç bulanıklığı ve halüsinasyonlar sayılabilir. Yine bu maddelerin kullanımı ile görülen daha çok olgu sunumları şeklinde akut böbrek yetmezliği, hiperglisemi, hipokalemi, pulmoner disfonksiyon, hiper ya da hipotansiyon, akut miyokard infarktüsü ve nörolojik (konfüzyon, nöbet, psikoz gibi) yan etkiler de görülebilmektedir (8).

## GASTROİNTESTİNAL SİSTEM (GİS) ETKİLERİ

Bu maddeleri kullanan hastalarda en sık olarak meydana gelen semptomlar arasında bulantı-kusma, karın ya da böğür ağrısı gibi GİS yan etkileri sayılabilir. 464 hastayı içeren geniş bir seride GİS yan etkileri %21.1 olarak tespit edilmiş olup en sık görülen semptomlar karın ağrısı, bulantı-kusma, anoreksi/kilo kaybı, diyare, dehidratasyon ve kanlı kusma olarak belirtilmiştir (9). Ayrıca Türkiye'den vaka sunumu olarak Bonzai kullanımına bağlı akut hepatit düşünülen bir olgu bildirilmiştir (10).

## KANNABİNOİD HİPEREMEZİS SENDROMU

Kannabinoid hiperemezis sendromu (KHS) tekrarlayan bulantı, kusma ve kolik tarzında karın ağrısı ile karakterize bir hastalıktır. Kronik kannabinoid kullanıcılarında görülen bu semptomların sıcak banyo sonrası rahatlama ya da madde kullanımının bırakılması ile düzelmesi tipiktir. İlk olarak 2004 yılında tanımlanmış (11) ve 2009 yılında ilk tanı kriterleri yayınlanmıştır (12). Daha sonra 2012 yılında 98 hastalık bir serinin incelenmesi sonucu bu tanı kriterleri revize edilmiştir (13) (Tablo-1).

**Tablo 1.** Kannabinoid hiperemezis sendromu için önerilen tanı kriterleri

Tanı için gerekli
Uzun süreli kannabinoid kullanımı
Majör özellikler
Şiddetli tekrarlayan bulantı-kusma
Kannabinoid kesilmesi ile düzelme
Semptomlarda sıcak su banyosu sonrası rahatlama
Epigastrik ya da periumblikal karın ağrısı
Haftalık esrar kullanımı
Destekleyici özellikler
< 50 yaş
5 kg kilo kaybı
Sabahları belirgin semptomlar
Normal bağırsak hareketleri
Negatif laboratuvar, radyolojik ve endoskopik bulgular

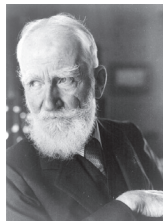
Bu sendromun ortaya çıkmasına neden olan birkaç patogenetik mekanizma ileri sürülmüştür. 1) Kannabinoidlerin uzun süreli kullanımı sonucu birikimi ve toksik bulguların ortaya çıkması. 2) Kannabinoid reseptörlerinin beyinde ve özellikle hipotalamusta (vücut ısısı ve sindirim sisteminin regülasyonunda rol alır) ortaya çıkardığı etkiler. Ancak aynı zamanda anti-emetik olarak da kullanılan kannabinoidlerin KHS'ye nasıl yol açtıkları konusunda halen net bir bilgi mevcut değildir (14).

Bu sendromun tanısında temel özellik uzun süreli kannabinoid kullanımı öyküsüdür. Bu konu ile ilgili yapılan en geniş serili çalışmada semptomların başlaması ile madde kullanımı arasında geçen süre 4 ay ile 27 yıl arasında değişmekle beraber hastaların büyük çoğunluğunda 1-5 yıl arasında bir madde kullanım geçmişinin olduğu tespit edilmiştir (13).

Sonuç olarak KHS uzun süreli kannabinoid kullanım hikayesi olan ve rekürren bulantı, kusma ve karın ağrısı atakları olan genç hastalarda düşünülmesi gereken bir tanıdır. Özellikle semptomların başlama zamanı, şiddeti ve karakteristik özellikleri bu tanıyı düşünmede yardımcı olabilmektedir, ayrıca sıcak su banyosu sonrası rahatlama da mutlaka sorgulanmalıdır. Kullanılan maddenin bırakılması tedavide en önemli aşama olup, kannabinoid bırakılması sonrası klinik semptomlarda hızlı bir düzelme izlenmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Pacher P1, Batkai S, Kunos G. The endocannabinoid system as an emerging target of pharmacotherapy. *Pharmacol Rev* 2006;58:389-462.
2. Lambert DM1, Fowler CJ. The endocannabinoid system: drug targets, lead compounds, and potential therapeutic applications. *J Med Chem* 2005;48:5059-87.
3. El-Alfy AT1, Ivey K, Robinson K, et al. Antidepressant-like effect of delta 9-tetrahydrocannabinol and other cannabinoids isolated from *Cannabis sativa* L. *Pharmacol Biochem Behav* 2010;95:434-42.
4. Pacher P1, Mechoulam R. Is lipid signaling through cannabinoid 2 receptors part of a protective system? *Prog Lipid Res* 2011;50:193-211.
5. ınar G, ınar R. Kannabinoid tip 1 reseptör (CB1 ) ve teraptik yaklaşımlara genel bakış. *Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstits Dergisi* 2012;2:1-8.
6. Kalyoncu A, nl B. Sentetik Marihuana (Bonzai). <http://www.drayhankalyoncu.com/userfiles/files/makale/Sentetik%20Marihuana-%20Bonzai.pdf>
7. Gurdal F, Asirdizer M, Aker RG, 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. *J Forensic Leg Med* 2013;20:667-72.
8. Gurney SMR, Scott KS, Kacinko SL, et al. Pharmacology, toxicology, and adverse effects of synthetic cannabinoid drugs; *Forensic Sci Rev* 2014;26:53.
9. Forrester M, Kleinschmidt K, Schwarz E, Young A. Synthetic cannabinoid exposures reported to Texas poison centers; *J Addict Dis* 2011;30:351-8.
10. Sarıkaya M, Tařer N. Bonzai Kullanımına Bağlı Toksik Hepatit. EP-17. 5. Hepatoloji Okulu 30 Mayıs-1 Haziran 2014, Kocaeli.
11. Allen J H, De Moore GM, Heddle R, Twartz JC. Cannabinoid hyperemesis: cyclical hyperemesis in association with chronic cannabis abuse. *Gut* 2004;53:1566-70.
12. Sontineni SP, Chaudhary S, Sontineni V, Lanspa SJ. Cannabinoid hyperemesis syndrome: clinical diagnosis of an underrecognised manifestation of chronic cannabis abuse. *World J Gastroenterol* 2009;15:1264-6.
13. Simonetto DA, Oxentenko AS, et al. Cannabinoid hyperemesis: a case series of 98 patients. *Mayo Clin Proc* 2012;87:114-9.
14. Peter Gates. Cannabinoid hyperemesis syndrome <https://ncpic.org.au/ncpic/publications/research-briefs/pdf/cannabinoid-hyperemesis-syndrome>



**GEORGE BERNARD SHAW**  
**(1856-1950)**

*Bilgi paraya benzer, kazandıkça tutkuya dönüřür, ancak bu iyi bir tutkudur.*