

# Sentetik Kannabinoidler: Son Yılların Krizi

Cüneyt Evren<sup>1</sup>,  
Müge Bozkurt<sup>2</sup>

*<sup>1</sup>Doç. Dr., <sup>2</sup>Psikiyatrist, Bakırköy Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Alkol Madde Araştırma Tedavi ve Eğitim Merkezi (AMATEM), İstanbul - Türkiye*

Yazışma adresi / Address reprint requests to: Doç. Dr. Cüneyt Evren, İcadiye Cad. Menteş Sok., Selçuk Apt. 1/17  
Kuzguncuk, 34674 Üsküdar, İstanbul - Türkiye

Elektronik posta adresi / E-mail address: cuneytevren@yahoo.com, cuneytevren@hotmail.com

Telefon / Phone: +90-212-409-1515, Faks / Fax: +90-212-660-0026

## GİRİŞ

Kanabisin sıtma ve romatizmaya karşı etkili oluşundan tarihte ilk olarak Çin İmparatoru Shen-Nung (M.Ö. 2737) bahsetmiştir (1). 1964'te  $\Delta 9$ -tetrahydrokannabinoidin ( $\Delta 9$ -THC) izolasyonunun (2) ve 1980'lerde kannabinoid reseptörlerinin (CB1 ve CB2) keşfedilmesinin ardından (3), terapötik amaçlarla çok sayıda kannabinoid reseptör agonisti üretilirken (3), diğer taraftan kanabis dünyada en çok üretilen ve tüketilen yasadışı madde haline gelmiştir (4). Uzun yıllar boyunca kötüye kullanılan madde çeşidinde az sayıda artış olmuştur. Ancak son yıllarda "yasal kafa yapıcı maddeler" (legal highs), "tasarım maddeler" (designer drugs), "bitkisel kafa yapıcı maddeler" (herbal highs), "araştırma kimyasalları" olarak da bilinen yeni psikoaktif maddelerde büyük bir artış meydana gelmiştir. 1997'den bu yana 200'den fazla yeni psikoaktif madde tanımlanmıştır (5). 1990'larda Huffman ve arkadaşları (6), "JWH maddeleri" olarak bilinen naftoilindoller, naftoilpiroller ve kannabinoid reseptör aktivitesi olan bileşikler sentezlemişler ve zaman içinde bu maddeler, sentetik kannabinoid (SK) içeren yeni maddelerin ana bileşeni haline gelmiştir. 2004'ten bu yana SK'ler piyasada bulunabilir hale gelmiş ve yasal kafa yapıcı madde arayanlar arasında popüler olmuştur (7). 2008'den beri tespit edilen SK'ler; naftoilindoller, sikloheksilfenoller, trisiklik terpenoidler, fenilasetilindoller, benzoilindoller, naftoilpiroller, naftoilnaftelenler, adamantilindoller, kinonlar ve siklopropilindoller olarak adlandırılan farklı kimyasal gruplara aittir (8).

SK içeren maddeler genel olarak, Avrupa'da "Spice", ABD'de "K2", Türkiye'de ise "Bonzai" ya da "Jamaika" olarak adlandırılmaktadır. Bunlar tipik olarak, bitkisel içeriğin üzerine püskürtülmüş olan bir kaç farklı SK'yi içeren ve daha sonra kullanıcılar tarafından kanabise benzer biçimde içilen "bitkisel sigara karışımlarıdır" (9,10). Bu maddeler Avrupa'da, ABD'de ve Japonya'da yaygın olarak pazarlanmakta ve internet üzerinden kolaylıkla bulunabilmektedir. "Spice" tipi "bitki karışımları" "insan tüketimi için değildir" şeklinde etiketlenmekte ve tütsü ya da bitki büyüme düzenleyicisi olarak pazarlanmaktadır. Bu karışımların tamamen bitkisel olduğu öne sürülse de SK reseptör agonistleriyle karıştırıldıkları için tüketildikten sonra güçlü bir kanabimimetik etki göstermektedirler (10).

Dozaj ve içerik açısından yapıları tam olarak bilinmeyen bu maddelerin yaygın kullanımı ve bu maddelere özgü düzenlemelerin bulunmaması nedeniyle kötüye kullanılan tasarım maddeler olarak SK'lerin artan tüketimi, kamu sağlığı kurumları için ciddi bir problem haline gelmektedir (11).

## Epidemiyoloji

SK'lerin internette ve "head shop" denilen dükkanlarda satılmaya başlanması ve bitkisel tütsü olarak sunulması ile birlikte, bu bitkisel karışımların içilmesiyle ortaya çıkan kafa yapıcı etki internette, özellikle de madde forumlarında tartışılmaya başlanmış bu durum da SK'lerin popülerliğine büyük bir ivme kazandırmıştır (12).

SK'ler, başlangıçta, özellikle Avrupa'da dikkat çekmiştir, ancak günümüzde SK kötüye kullanımı bütün dünyada görülmektedir (13,14). Avrupa Uyuşturucu ve Uyuşturucu Bağımlılığını İzleme Merkezi'nin (EMCDDA) 2008 yılı raporunda (15), yeni bir psikoaktif madde sınıfı tanımlanmış ve JWH-018 ilk klasik olmayan kannabinoid olarak listede yer almıştır. O zamandan beri EMCDDA, SK'leri, her yıl ortaya çıkan yeni bileşik sayısı açısından bakıldığında, hızlı büyüme oranına sahip bir madde sınıfı olarak tanımlamaktadır (EMCDDA 2009 Raporu: 9 madde; EMCDDA 2010 Raporu: 11 madde) (16,17). 2011'de yeni saptanan maddelerin 2/3'ünü SK'ler ve sentetik katinonlar oluşturmaktaydı. Ayrıca bu iki grup, 2005'ten beri erken uyarı sistemi tarafından bildirilen yeni maddelerin de 2/3'ünü oluşturmaktadır (8). 2011'de Uyuşturucu ile Mücadele Dairesi (Drug Enforcement Administration) bu maddelerin yapımında kullanılan bazı özel kimyasalları belirlemiştir. Ancak, yasal kısıtlamaların bir adım ötesinde olmak için maddelerde kimyasal değişiklikler yapılmaya devam etmektedir (13,14). SK'lerin çoğu farmasötik amaçlarla sentezlenmiş ve bilimsel literatürde tanımlanmıştır. Ancak bir kısmı yasadışı laboratuvarlarda üretilmektedir (18).

SK'lere bağlı intoksikasyon ilk olarak, 8 aylık "Spice" kullanımı sonrasında kronik bağımlılık geliştiği düşünülen bir kişide bildirilmiştir (19). Günümüzde "Spice" maruziyeti ve sonrasında bildirilen anekdotal ölümler artış göstermekte ve SK'lerin olası zararları önemli bir halk sağlığı problemi haline gelmektedir (20). Amerikan Zehir Kontrol Merkezleri Derneği (The American Association of Poison Control Centres, AAPCC) "Spice" maruziyeti sayısını 2009'da 53 iken, 2011'de 13.000 olarak bildirmiştir (21).

Amerikan gençliği arasında madde kötüye kullanımı prevalansını saptamak için Michigan Üniversitesi tarafından yürütülen "Monitoring the Future" çalışmasında 8., 10. ve 12. sınıflardaki 45.000 ile 50.000 arasında öğrenci incelenmiştir. 2012'de SK kullanımının yıllık prevalansının 12. sınıftakiler için %11.3, 8. sınıftakiler için %4.4, 10. sınıftakiler için %8.8 olduğu bildirilirken, bu hızların, kullanımı azaltmak için hükümetin ve eyaletlerin gösterdikleri çabaya rağmen, yüksek kaldığı belirtilmiştir. Alkol ve sigara haricinde SK'lerin 10. ve

12. sınıftakiler arasında esrardan sonra 2., 8. sınıftakiler arasında esrar ve inhalerlerden sonra 3. en sık kullanılan madde olduğu saptanmıştır (22).

Hu ve arkadaşları (23), değerlendirdikleri kolej öğrencilerinin %8'inin "Spice" kullandığını ve bu maddeyi kullananların çoğunu, ilk ya da ikinci yıldaki erkek öğrencilerin oluşturduğunu bildirmişlerdir. Aynı çalışmada, öğrenciler arasında SK'lerin nargile tütünü (%88), esrar (%91) ve sigara ile (%77) ile birlikte kullanımının da yaygın olduğu saptanmıştır (23). Miami-Dade'de bulunan Güney Miami Hastanesi Bağımlılık Tedavi Merkezi'nde değerlendirilen 11 adölesanın 10'unda (15-19 yaşlarında) "Spice" ve alkol kötüye kullanımının birlikte olduğu gözlenmiştir (24).

## Farmakoloji

Kannabinoid reseptörleri kompleks endokannabinoid sistemin bir parçasıdır ve şu ana kadar CB1 ve CB2 olmak üzere iki kannabinoid reseptörü tanımlanmıştır. CB1 ve CB2, adenil siklaz aktivitesini baskılayan G proteinine bağlı reseptörlerdir. G proteinine bağlı reseptörlerin aktivasyonu, kalsiyum girişi ve potasyum çıkışıyla presinaptik hiperpolarizasyona neden olur ve böylece nörotransmitter salınımı azalır. Ayrıca, N ve P/Q tipi kalsiyum kanallarını inhibe ederken, A tipi ve içe doğrultucu potasyum kanallarını ve mitojenle aktive edilen protein kinazı inhibe ederler (25,26).

CB1 reseptörleri, G proteinine bağlı reseptörler arasında beyinde en çok bulunanlar arasındadır ve GABA ile glutamat nörotransmisyonunun düzenlenmesinde önemli bir rol oynarlar (27). Yoğun olarak kortikal ve subkortikal bölgelerde, omurilikte dorsal kök ganglionlarında ve periferdeki organ ve dokulardan ağrı hissini taşıyan periferik sinir sistemi bölgelerinde bulunurlar (28). CB1 reseptörleri kannabinoidlerin duygudurum yükselmesi, anksiyete ve panik reaksiyonları gibi psikoaktif etkilerinden sorumludurlar ve aneljeziye, motor fonksiyonda azalmaya, bellekte ve zaman algısında bozulmaya neden olur, görsel ve işitsel algıyı etkilerler (25,29,30).

CB2 reseptörleri, ağırlıklı olarak dalağın marjinal zonunda, tonsillerde, bağışıklık hücrelerinde, özellikle de makrofajlarda, B hücrelerinde, doğal öldürücü

(natural killer) hücrelerde, monositlerde, T-lenfositlerde, polimorfonükleer nötrofillerde ve astrositlerde bulunurlar (26). Apoptozun uyarılması, profilerasyonun ve sitokin ile kemokin üretiminin baskılanması yoluyla immünsupresyona neden olduğu düşünülmektedir (31). CB2 reseptör agonistleri, CB1 reseptörlerinin oluşturduğu psikoaktif etkiyi yaratmadan inflamasyon ağrısını azaltabilme olasılıkları nedeniyle, araştırmaların odak noktası olmuştur. Kannabinoid reseptör agonistlerinin meme kanseri metastazını ve tümör büyümesini (32), ayrıca, insan PC-3 prostat kanseri hücrelerinin büyümesini inhibe ettiği öne sürülmüştür (33). CB2 reseptörlerinin beyin sapında, kortekste ya da serebellumda da yer aldığı ve kusmanın kontrolünde rol oynuyor olabileceği bildirilmiştir (34).

Kannabinoid reseptörleri aynı zamanda diğer reseptörlerle heterodimerler şeklinde kompleks oluşturabilirler (35). Kannabinoid reseptörleri ile opioid reseptörleri arasındaki bu etkileşim yeni ve etkili ağrı kontrolünü amaçlayan farmakolojik stratejilerin hedefindedir (36).

Avrupa'da "Spice" örnekleri içerisinde yer aldığı saptanan SK'ler JWH-018, JWH-073, JWH-398, JWH-250, HU-210, CP-47, 497 ve homologları ile oleamid yağda çözünen, polar olmayan, tipik olarak 20-26 karbon atomlu, oldukça uçucu moleküllerdir (9). İndollerin kannabinoid reseptörlerine olan afinitesi her bileşik için doğal ligand olan  $\Delta^9$ -THC'nin bölgesine 3 noktalı bağlanma ile açıklanmaktadır. Üç anahtar bölge naftelen halkası, karbonil grubu ve indol içeriğindeki N-alkil kısmıdır (37). Ayrıca, naftelenin yerine metil-, metoksi-, flo-ro-, kloro- ya da bromo- içeren fenasetil grubunun geçmesinin, parçanın aromatik halkadaki yerine ve özelliğine bağlı olarak, CB1 reseptörlerine affinitenin artmasına yol açacağı öne sürülmüştür (38). Benzoilindollerin, pirollerin ve indenlerin potansiyel kanabimimetik aktiviteleri olduğu da bildirilmiştir (39). SK'lerin CB1 reseptörlerine olan afinitesi JWH-200'de olduğu gibi  $\Delta^9$ -THC'ninkine benzer olabilirken (40), JWH-210'da olduğu gibi  $\Delta^9$ -THC'ninkinden 90 kat daha yüksek de olabilir (39). SK'lerin endojen kannabinoid reseptörlerine daha yüksek afinitesinin olması, doğal kanabisten daha güçlü bir etki oluşturmasına yol açar (41).

Çoğu SK'nin insanlardaki farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerine dair çok az şey bilinmektedir.

SK'ler genelde sigara şeklinde içilse de (pipo, sigara ya da nargile aracılığı ile), buharlaştırma, oral ya da rektal yol ile kullanım da bildirilmiştir (42). Parenteral yolla kullanımı ise henüz bildirilmemiştir. İçildikten hemen sonra akciğerlerden absorbe edilmesi ve kısa sürede beyin gibi diğer organlara tekrar dağılımın gerçekleşmesiyle SK'lerin etkinliği genelde bir kaç dakika içinde başlar (43). Ancak oral kullanım sonrasında, gıda alımına, sindirim aktivitesine ve ilk geçiş etkisindeki değişikliklere bağlı olarak etkinin başlamasında bir gecikme olabilir (43). Lipofilik olan bu moleküller, büyük olasılıkla yüksek dağılım hacmine sahiptir ve kronik kullanım sonrasında vücudun yağ içeren kompartmanlarında depolanırlar (43).

SK'lerin inhalasyonu ve oral biyoyararlanımları ile ilgili vaka bildirimleri olsa da biyoyararlanım dereceleri bütünüyle bilinmemektedir. Detoksifikasyonda (ve/veya aktivasyonda) ve ekskresyonda rol oynayan metabolik yollar henüz aydınlatılmasa da genel olarak, hepatik sitokrom P450 oksidasyonunu glukronik asit konjugasyonunun ve renal ekskresyonun takip ettiği düşünülmektedir (44). Chimalakonda ve arkadaşları (45), konjugasyondan esas sorumlu olan UDP-glukuronil transferazların UGT1A1, UGT1A3, UGT1A9, UGT1A10 ve UGT2B7 olduğunu bildirmişlerdir. SK'lerin insanlardaki etkisi  $\Delta^9$ -THC'ye göre farklılık gösterse de [JWH-018 için daha kısa (1-2 sa); CP-47,497 ya da C8 homoloğu için daha uzun (5-6 sa)] (46), genel olarak, yarı ömürleri daha fazladır ve toksik etkileri daha uzun sürer (10,25). Aminoalkilindollerin ekskresyonu çeşitli metabolitler şeklinde idrar yoluyla oluyor gibi gözükse de bilinmeyen bir oranının da dışkıyla atıldığı düşünülebilir (43). CP-47, 497-C8'in idrardaki metabolitlerinin konsantrasyonunun çok düşük olması, idrarda standart laboratuvar incelemeleriyle saptanmasını zorlaştırır (43).

$\Delta^9$ -THC'den farklı olarak, SK metabolitlerinin değişik düzeylerde biyolojik aktiviteleri vardır ve CB1 reseptörlerinde agonist, antagonist, nötral antagonist ya da ters agonist olarak etkinlik gösterebilirler. JWH-018'in omega-hidroksil metabolitinin glukronik asit konjugatı CB1 reseptörlerine olan afinitesini sürdürür ve nötral antagonist olarak etkinlik gösterir (47). JWH-073'ün mono-hidroksile türevleri ise CB1 reseptörlerine

orta-yüksek düzeyde afinite sergilerken parsiyel agonist ya da nötral antagonist olarak etkinlik gösterirler (48). SK'lerin pek çok metabolitinin CB1 reseptör afinitesini sürdürdürmesi ve değişen düzeylerde intrinsik aktivite sergilemesi, SK'lerin biyotransformasyonunun karışık ve görece ciddi yan etkilerini açıklar ve güvenlikle ilgili olası endişeleri vurgular (48,49).

CB2 reseptörlerine afinitesi olan JWH-015 ve JWH-133 (39,50) gibi SK'ler, T lenfositlerin kemotaksisini etkileyerek (51) ya da timik atrofi ve apoptoza yol açarak (52) bağışıklık sistemini de etkiler. Ayrıca nöronlarda ve glial hücrelerde CB2 reseptörlerinin varlığı (53), SK'lerin hücre proliferasyonu ve sağ kalım gibi temel nöronal süreçleri etkilediğini de düşündürmektedir (54). Farelerin JWH-015'e kronik maruziyeti madde kötüye kullanımı ve depresyona artan hassasiyetle (55,56); akumbense JWH-133 uygulanması ise doz bağımlı olarak kokainin ödüllendirici ve lokomotor uyarıcı etkilerinde azalmaya ilişkili bulunmuştur (57).

SK'ler vanilloid tip 1 reseptörü (TRPV1) gibi reseptörlere doğrudan bağlanarak (58) ya da CB1 ve D2 dopamin,  $\mu$ -opioid ya da oreksin-1 reseptörleri arasında heterodimerler oluşturarak kannabinoid olmayan reseptörlerle etkileşime girebilirler (59,60). Kannabinoid olmayan reseptörlerin SK'lerle aktivasyonunun farmakolojik etkileri henüz tam olarak belirlenememiştir.

## Toksikoloji

SK'lerin doğal kannabinoidlerden daha güçlü oldukları kabul edilse de insanlardaki olumsuz etkilerinin başlaması ve sürmesi ile ilgili veriler kısıtlıdır. Bunların tespit edilmeleri için güvenilir testlerin olmayışı ve bu maddelerin dinamik, öngörülemez yapıları, literatürdeki tutarlı ve nitelikli kötüye kullanım bildirimlerini kısıtlamaktadır (49). SK'lerin kronik kullanımı, uzun süreli kanabis kullanımına benzer şekilde bağımlılık sendromuna, çekilme belirtilerine ve psikiyatrik semptomlara yol açar (9,61). Ancak kanabisten farklı olarak, akut intoksikasyon bildirimleri daha çok uyarıcı ve semptomimetik madde kullanımında görülenlere benzerdir (61). SK içeren bu maddelerin toksisitesi değerlendirilirken bu maddelerin yağ asitleri ve esterlerini (linoleik asit, palmitik asit), amid yağ asitlerini (oleamid,

palmitoiletalonamid), bitkisel kaynaklı maddeleri (öjenol, timol ve asetil vanilin), koruyucuları (benzil benzoat), katkı maddelerini (alfa-tokoferol) (14,62) ve  $\beta$ 2 adrenjik agonist olan klenbuterol (63) gibi semptomimetik etki (tremor, taşikardi, anksiyete) yaratabilecek diğer maddeleri de içerdiği göz önünde bulundurulmalıdır (64,65). On altı farklı tütsü ürünü ve 40 farklı serinin incelendiği bir çalışmada, markadan markaya ve seriden seriye değişen farklı kombinasyon ve oranlarda 11 farklı SK saptanmıştır (41). Bu nedenle, SK içeren maddelerin klinik etkilerini tahmin etmenin oldukça güç olduğu söylenebilir.

SK intoksikasyonlarının çoğunda klinik etki süresi 8 saatten kısa olmasına rağmen, bazılarında 24 saatten daha uzun sürebilir (7). SK'lerin bildirilen psikoaktif etkileri hoş, arzu edilen öfori ile anksiyete, ajitasyon, iritabilite, psikoz ve bilişsel becerilerde değişiklik (9,10,24,66) arasında farklılık gösterirken, akut fiziksel etkileri terleme, bulantı, kusma, iştah değişiklikleri, hipertansiyon/hipotansiyon, göğüs ağrısı, taşikardi/bradikardi, solunum depresyonu, konfüzyon, psikomotor ajitasyon, sommolans ve sedasyon (7,19,24,67,68) arasında değişiklik gösterir. SK kullanımından sonra bazı kişilerde sedasyon görülürken, diğerlerinde ajitasyon, bulantı, sıcak basması, gözlerde yanma, ağır kuruluğu, midriyazis ve taşikardi görülür (10,69). Klinik görünümdeki bu değişkenliğin nedeni tam olarak bilinmemektedir ancak bazı SK'ler uyarıcı benzeri akut etki yaratırken, diğerlerinin daha çok kanabis benzeri kronik toksisite göstermesine (61) ya da kullanılan "Spice" çeşidine, madde etkilerine olan kişisel yatkınlığa, kullanılan doza veya birden çok faktöre bağlı olabilir (70).

SK kullanımı sonrası bildirilen en sık görülen fiziksel etki taşikardidir (7,68). Taşikardi esrar kullanan kişilerde de sıklıkla görülür, ancak Hoyte ve arkadaşları (7), esrar intoksikasyonundaki hastalarda genelde azalmış psikomotor aktivite, sedasyon ve letarji görüldüğünü, SK intoksikasyonunda ise ajitasyon ve iritabilitenin en sık görülen ikinci klinik belirti olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca, SK kullanımı sonrası tremor ve çarpıntı da tarif edilmiştir (68).

SK'lere maruz kalan kişilerin çoğunun sadece minimal semptomları olsa da bazı kişilerde nöbetler veya miyokard infarktüsü (MI) gibi hayatı tehdit eden

durumlar görülebilir. Nöbetler ve status epileptikus SK kullanımında görülse de kanabis intoksikasyonu ile ilişkili değildir (7,71,72). SK'lerin CB1 reseptörleri ve santral sinir sisteminde henüz belirlenmemiş diğer reseptörler ile etkileşiminin (7) ve  $\gamma$ -aminobutirik asit (GABA) nörotransmisyonundaki inhibisyonun (70) nöbetlerden sorumlu olabileceği ileri sürülmüştür. Ancak, diğer bir alternatif açıklama da kullanılan bitkisel karışımlarda bulunan sentetik bir opioid olan tramadolun aktif meto-boiti O-desmetiltramadolun, öjenolonun, kafeinin ve nikotin bu nöbetlerden sorumlu olabileceğidir (63).

Tek bir sağlık merkezinde 3 aylık süre içinde SK içeren maddeleri kullanan 3 ergende akut ST elevasyonlu MI görüldüğü bildirilmiştir (73). Ancak yapılan geniş bir kohort çalışmasında, SK kullanımı ile ilişkili MI bildirilmemiştir ve bu vakaların izole olabileceği düşünülmüştür (7). Bu vakaları açıklamak için iki olasılık öne sürülmüştür; SK içeren bu maddeler, koroner arter spazmına neden olacak başka maddeler de içeriyor olabilirler ya da bu maddelerde henüz tanımlanmamış ve tek başına koroner vazopazma yol açan SK'ler bulunuyor olabilir (7). Literatürde, SK kullanımına bağlı olabileceği düşünülen 1 ölüm bildirimi bulunmaktadır. İnhalasyonla SK kullanan 58 yaşında bir erkek hasta, kardiyak arestle acil servise getirilmiştir. Ancak klinik etkilerin SK ile ilişkili olup olmadığının bilinmediği kaydedilmiştir (7).

Ayrıca SK'ler, kullanan kişiyi olası tehlikeli durumlara sokabilen ve hatta ölüme yol açabilen varsanılar ve hayallerle ilişkili olduğu için de tehlikelidir (70). Son zamanlarda bildirilen intoksikasyonların yanında, SK kullanımını takip eden intiharların sayısında da artış görülmektedir (20).

SK kullanımına bağlı semptomların tedavisinin destekleyicisi olması ve ajitasyon ile anksiyetenin kontrolü için benzodiazepinlerin kullanılması önerilmiştir (74). SK'lerin alkol, kanabis ve sigara gibi diğer psikoaktif maddelerle birlikte kullanımı da bildirildiğinden (42), intoksike durumda bir hasta söz konusu olduğunda, klinisyenler bu konuda dikkatli olmalıdırlar. Ayrıca intoksikasyonda çoğu hastanın aktivitesinde artış olduğundan, hastaların rabdomiyoliz, artmış kreatin kinaz düzeyi ve bunları izleyen böbrek yetmezliği için risk altında oldukları belirtilmektedir (70).

SK'lerin kronik kullanımı ve toksisitesi ile ilgili bilgiler kısıtlıdır, ancak, yoğun esrar kullanımının uzun dönem etkilerine dayanarak, spekülasyonlar yapılabilir. Uzun dönem esrar kullanımı artmış psikoz riski ile ilişkilendirilmiştir (75) ve genç, yoğun kullanımı olan kişilerde yaşa ve doza bağlıdır (76,77). Benzer şekilde, uzun dönem SK kullananlar sıklıkla işitsel ve görsel varsanı-lardan paranoid sanrılara, düşünce bloğundan dezorga-nize konuşmaya, anksiyete ve uykusuzluktan stupor ve intihar düşüncesine kadar değişen psikotik semptomlar yaşarlar (24,67,68,78,79). Kannabinoidler GABA'nın salınımını azaltıp glutamat ve dopamin düzeylerini artırarak prefrontal korteks nöronal fonksiyonlarını düzenlerler ve duygusal işlemede, duygusal algıda ve gelen duygusal bilgileri düzenlemede önemli görevleri vardır (49). Bu nedenle, uzun dönem SK kullanımının duygusal işleme ve bilişsel işlevlerde önemli değişiklikler oluşturabileceği hipotezi bulunmaktadır (49). Bir kereden fazla SK kullanımı olan (3 hafta içinde 4 defadan, 1.5 yıl boyunca hergün kullanıma kadar), daha önce sağlıklı olan 10 erkekte yeni başlangıçlı psikoz görüldüğü (79) ve ayrıca, SK kullanımının psikoz nüksü ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (67,78). Bütün bu bilgiler ışığında, kanabise benzer şekilde SK'lerin, yatkınlığı olan bireylerde, alta yatan psikozu kötüleştirdiği veya gelişimini hızlandırdığı söylenebilir (78). Uzun süreli SK kullanımı ile ilgili diğer bir olası zararın da özellikle naftil grubu olan metabolitlerin taşıdığı karsinojenik potansiyel olduğu öne sürülmüştür (80).

Uzun süreli SK kullanımından sonra tolerans ve yoksunluk belirtilerinin geliştiği bildirilmiştir. Tolerans oldukça hızlı gelişiyor gibi görünmektedir ve bu göreceli olarak yüksek bağımlılık potansiyeli ile ilişkili olabilir. Yoksunluk sendromu; iç huzursuzluk, yoğun terleme, madde aşermesi, tremor, baş ağrısı, kabuslar, uykusuzluk, iritabilite, konsantrasyon güçlüğü, bulantı ve depresyon olarak tariflenmiştir (19,42).

### Laboratuvar Testleri

Şu ana kadar SK'lerin hiç bir kütle spektrometre sisteminde kayıtları olmadığından ve referans standartları bulunmadığından, tespit edilmeleri kolay değildir (81). Yasal engelleri aşabilmek için piyasaya sürekli olarak

yeni kanabimimetik analoglar sunulmaktadır (11). Bu nedenle, adli laboratuvarlar hem kayıt altına alınmış hem de henüz tanımlanmamış SK'leri içeren çok sayıda ki numunenin analizi ile uğraşmaktadır. Bu maddelerin hızlı ve etkili bir şekilde tespit edilmesini sağlayacak analiz yöntemlerinin geliştirilmesi, hem madde kullanımını teyit etmek hem de bu maddelerin farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri ile ilgili ileri testlerin yapılması için gereklidir (11,49).

SK'nin metabolizması hakkında az şey bilindiğinden, kötüye kullanılan bu popüler maddelerin düzenlenmesi güçtür. Madde kullanımını belirlemek için idrar, serum, kan, oral sıvı ve saç örnekleri kullanılmaktadır (82-84). Saç ve oral sıvıda ana madde analiz edilirken (83), idrarda metabolitler saptanmaktadır (84). Bugüne kadar vücut sıvılarının analizi büyük oranda ana maddenin tespitine dayandığından, ana madde bir kez metabolize olduktan sonra metabolitlerle ilgili yeterli veri olmadan madde kullanımı kanıtlanamaz (30). Bu nedenle, idrarda SK'lerin analizi için analitik metotlar geliştirilmeden önce, ana maddelerin başlıca metabolitleri tanımlanmalıdır (84).

Sekiz farklı JWH-tipi SK'nin idrar metabolitlerinin ölçümü için sıvı kromatografi-tandem kütle spektrometresi (LC-MS/MS) yöntemi geliştirilmiş ve onaylanmıştır (12). Ancak madde sayısındaki hızlı artış idrar analizi metotlarının adaptasyonunu zorlaştırmaktadır. 2010 yılında serumda JWH-018'in tespiti için Teske ve arkadaşları (69), daha sonra 10 adet SK'nin (örneğin JWH-018, JWH-073, JWH-081, JWH-122 ve JWH-250) tespiti için, Dresen ve arkadaşları ise (82), LC-MS/MS metodunun kullanıldığı bir yöntem geliştirmişlerdir. LC-MS/MS yönteminin insan saç örneklerinde 22 adet SK'nin tespiti ve ölçümü için uygun olduğu da gösterilmiştir (85). Gaz kromatografisi-alev iyonizasyon detektörü (GC-FID) yönteminin de SK'lerin eşzamanlı ve hızlı tespiti için tercih edilebileceği öne sürülmüştür (81). Diğer taraftan, katı-faz ekstraksiyonu ve LC-MS birlikte kullanılarak yapılan oral sıvı analizleri, yakın zamandaki madde kullanımı hakkında invazif olmayan bir şekilde bilgi sağladığından, hem iş yerleri hem de kanuni alanlarda popüler hale gelmektedir (70,83).

"Spice" üzerinde yapılan araştırmalar, aktif içeriği maskeleyen kompleks matrikslerin ve vitamin E gibi

psikoaktif olmayan maddelerin varlığını göstermiştir ki bu da SK'lerin belirlenmesi ile ilgili diğer bir sorundur (86). Bazı SK'lerin tespiti mümkün olsa da henüz mevcut bütün kimyasallar saptanamamaktadır (70) ve SK kullanımının kanıtlanabilmesi için mevcut yöntemlerin kapsadığı madde sayısının genişletilmesi gerekmektedir (70,85).

## Yasal Konular

SK içerdiği belirtilmeyen bitkisel karışımlar, içeriklerinin doğal olması nedeniyle yasal olarak "head shop" ve "smart shop" denilen yerlerde satılabilmektedir. İnternette popüler hale gelmeleri, uluslararası pazara yayılmalarını sağlamıştır, ancak çoğu zaman yasal mevzuat, kaynak şirketin ülkesine ve dağıtım noktasına göre değişiklik göstermektedir (81).

Ne "Spice" ve benzeri maddelerdeki sözde bitkisel içerikler, ne de bu maddelerdeki SK'ler 1961 ya da 1971'deki uluslararası uyuşturucu kontrol sözleşmeleri ile kontrol altına alınmıştır (Uyuşturucu Maddelere Dair Birleşmiş Milletler Tek Sözleşmesi 1961; Birleşmiş Milletler Psikotrop Maddeler Sözleşmesi, 1971 - Single Convention on Narcotic Drugs, 1961; Convention on Psychotropic Substances, 1971). Son dönemlerde sağlıkla ilgili potansiyel kaygılara cevap olarak, Avusturya, Almanya, Fransa, Lüksemburg, Polonya, Litvanya, İsveç ve Estonya "Spice" ve ilgili maddelerin yasaklanması ya da kontrolü için yasal önlemler almışlardır (46). Amerika Birleşik Devletleri Uyuşturucu ile Mücadele Dairesi (DEA), 2010 yılında SK'lerin "Schedule I" olarak belirlenmesinin aciliyetini bildirmesine rağmen, bugüne kadar sadece bazı eyaletler kanabimimetikleri kontrol altına almıştır. Bu nedenle, burada maddelerin içeriğinde çok fazla değişiklik görülmemektedir (43). Türkiye'de, Türkiye Uyuşturucu ve Uyuşturucu Bağımlılığı İzleme Merkezi (TUBİM) koordinasyonunda çalışan Erken Uyarı Sistemi (EWS), bazı SK'lerin bildirimini yapmış ve 2011'den bu yana Uyuşturucu Maddelerin Denetlenmesi Hakkında Kanun'a tâbi hale gelmişlerdir (87).

Bu maddelerin kontrol durumları ülkeden ülkeye önemli derecede değişiklik göstermektedir, ancak zaman içinde, çoğu ülke JWH-018, CP-47,497-C8 ve

bazı yakından ilişkili bileşikleri yasaklamıştır (43,46). Yasal düzenlemeler bu maddelerin üretimini, ticaretini ve bulundurulmasını sınırlasa da bu yasakları aşmak için piyasaya sürekli olarak yeni SK analogları sunulmaktadır (11,43,46).

İnternet temelli bir çalışma, kullanıcıların çoğunun maddeyi perakende satıcılardan (“head shop”, benzin istasyonları/marketler gibi), internetten ya da arkadaşlarından temin etmesine rağmen, ilginç olarak, sadece çok küçük bir oranının (%2) yasadışı uyuşturucu satıcısından elde ettiğini ortaya koymuştur (42). Ayrıca, çalışmaya katılanların yaklaşık yarısı (%49), yaşadıkları yerlerde bu maddelerin yasal makamlar tarafından yasaklandığını bildirmiştir (42). Madde arayışında olan kişiler için SK’lerin yasadışı olmaması bir avantaj olsa da Vandrey ve arkadaşları (42), her 5 SK kullanıcısından 1’inin bu ürünleri ve içeriklerini yasaklayan yerel mevzuat düzenlemelerinden sonra da kullanmaya devam ettiklerini bildirmiştir.

Yasal düzenleme girişimlerine rağmen, yeni SK’ler ortaya çıktıkça hukuki karmaşa devam etmektedir ve internetten ulaşılabilen “Spice” ürünlerinde yasal düzenlemeleri atlatmak için üreticiler tarafından sürekli olarak küçük yapısal değişiklikler yapılmaktadır. Geniş yasal düzenlemelerin yapılması uygun bir çözüm gibi görünüyorsa da kannabinoidler umut veren yeni terapötik ajanlar olduğundan ve aşırı düzenleme, özellikle bu grup maddeler için sorun oluşturabileceğinden, özen gösterilmelidir (49).

### Sonuç ve Geleceğe Bakış

Griffiths ve arkadaşlarının (88) vurguladığı gibi “Spice” geçici bir madde olabilir, ancak, içinde yaşadığımız dünyanın mevcut madde kontrolü modellerine nasıl meydan okuduğunu göstermesi açısından, mükemmel bir örnektir. Çalışmalar, merdivenaltı laboratuvarlarda, daha önce tanımlanan SK’lerden daha yüksek potensli olduklarından daha büyük intoksikasyon riski taşıyan yeni maddelerin sentezlenmeye devam ettiğini göstermiştir (18). Ayrıca bazı kullanıcılar SK’lerin bir risk taşıdığını fark etmiş olsalar da çoğu kimse olası zararlarının ciddiyetinin düşük olduğuna inanmaktadır (42).

SK’lerin yaygın kötüye kullanımı; farmakoloji ve

toksikolojilerinin daha iyi tanımlanması, uygun yasal planlama ve düzenlemelerin yapılabilmesi için SK’lerin daha ileri düzeyde incelenmesine olan acil ihtiyacı vurgulamaktadır (49). İntoksikasyon için tedavilerin geliştirilmesi ve işyeri ya da sporcu izleme programları gibi etkin caydırıcıların uygulanması da gerekmektedir (49). Ayrıca, “Spice” kullanımının yaygınlığı ile ilgili halen verilerin yetersiz olmasından dolayı, adli-toksikolojik araştırmalarla birlikte ileri epidemiyolojik çalışmaların yapılması, problemin boyutlarının değerlendirilmesi için çok yararlı olacaktır (43). Bu konuda daha fazla finansmana ve bu maddeleri keşfeden analitik kimyagerler, onları araştıran bilim adamları ve bağımlıları tedavi eden klinisyenler arasında daha iyi bir işbirliğine ihtiyacımız vardır (5). Yerel halkı, doktorları ve adalet sisteminde çalışanları eğitime çabalarının yanı sıra, sınırlamaların geçerliliğinin desteklenmesi için uygun yasalar da gerekmektedir (49).

### TARTIŞMA

Hem  $\Delta 9$ -THC hem de SK’ler temel olarak CB1 ve CB2 reseptörleri üzerinde etkinlik gösterse de kimyasal ve farmakolojik olarak farklıdır.  $\Delta 9$ -THC plato etkisi gösteren bir parsiyel agonisttir ve bunun ötesinde eklenen madde miktarı etkiyi arttırmaz. Diğer taraftan, SK’ler tam agonistlerdir ve bu nedenle de daha yüksek dozlar, plato etkisi yaratmadan daha büyük bir etkiye neden olurlar. SK’lerin etki süresi  $\Delta 9$ -THC’ye göre daha uzun ya da daha kısa olabilir, ancak etkileri daha güçlüdür (72). SK’ler kannabinoid reseptörlerine daha yüksek bir potens ve afinite gösterirler (39) ve bazılarının yarı ömürleri daha uzundur ya da aktif metabolitlerin oluşumuna yol açarlar (48,89). Bunların yanında, SK’ler  $\Delta 9$ -THC’ye göre hipertansiyon, taşikardi, varsanılar, ajitasyon, nöbetler ve panik ataklar gibi genelde acil tıbbi tedavi gerektiren ciddi yan etkilerle açıkça daha sıklıkla ilişkilidir (48).

SK’leri içeren bitkisel karışımların “head shop” ve “smart shop” denilen yerlerde yasal olarak satılması ve bunlara internetten kolayca erişilebilmesi kullanıcılar için çekici bir özelliktir (81). Kanabisten daha güçlü bir etki, ekonomiklik, kolay ulaşılabilirlik ve standart madde testlerinden kurtulma vaadi SK’lerin artan kullanımına

katkıda bulunmaktadır (20).

SK'ler  $\Delta^9$ -THC'den kimyasal olarak farklı olduğundan, madde taramalarından kaçabilmekte ve özellikle sürücü ehliyetinin geri alınması ya da adli psikiyatri ortamları gibi düzenli madde taraması gereken

durumlarda SK'lerin kullanılması çekici olmaktadır (23,85). Bu nedenle, SK'ler son yıllarda diğer ülkelerde olduğu gibi Türkiye'de de bağımlılık tedavisi ve dene-timli serbestlik gibi adli psikiyatri ortamları için potansiyel bir kriz gibi görülmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Drummer O, Odell M. *The Forensic Pharmacology Of Drugs Of Abuse*. London: Arnold, 2001.
2. Gaoni Y, Mechoulam R. Isolation, structure and partial synthesis of an active constituent of hashish. *J Am Chem Soc* 1964; 86:1646-1647.
3. Howlett AC, Barth F, Bonner TI, Cabral G, Casellas P, Devane WA, Felder CC, Herkenham M, Mackie K, Martin BR, Mechoulam R, Pertwee RG. International union of pharmacology. XXVII. Classification of cannabinoid receptors. *Pharmacol Rev* 2002; 54: 161-202.
4. UNODC, *World Drug Report 2011*. United Nation Office on drugs and crime. United Nation Publications, 2011, 175-193.
5. Davidson C. New psychoactive substances. *Prog neuropsychopharmacol biol psychiatry* 2012; 39:219-220.
6. Huffman JW, Dai D, Martin BR, Compton DR. Design, synthesis and pharmacology of cannabimimetic indoles. *Bioorg Med Chem Lett* 1994; 4:563-566.
7. Hoyte CO, Jacob J, Monte AA, Al-Jumaan M, Bronstein AC, Heard KJ. A characterization of synthetic cannabinoid exposures reported to the National Poison Data System in 2010. *Ann Emerg Med* 2012; 60:435-438.
8. EMCDDA-Europol 2011 Annual Report on the implementation of Council Decision 2005/387/JHA. [http://www.emcdda.europa.eu/attachements.cfm/att\\_155113\\_EN EMCDDA-Europol%20Annual%20Report%202011\\_2012\\_final.pdf](http://www.emcdda.europa.eu/attachements.cfm/att_155113_EN EMCDDA-Europol%20Annual%20Report%202011_2012_final.pdf). Accessed February 21, 2013.
9. Vardakou I, Pistos C, Spiliopoulou Ch. Spice drugs as a new trend: Mode of action, identification and legislation. *Toxicol Lett* 2010; 197:157-162.
10. Auwärter V, Dresen S, Weinmann W, Mueller M, Puetz M, Ferreiros N. 'Spice' and other herbal blends: Harmless incense or cannabinoid designer drugs? *J Mass Spectrom* 2009; 44:832-837.
11. Merola G, Aturkib Z, D'Oraziob G, Gottardoc R, Macchiaa T, Tagliaroc F, Fanalib S. Analysis of synthetic cannabinoids in herbal blends by means of nano-liquid chromatography. *J Pharm Biomed Anal* 2012; 71:45-53.
12. de Jager AD, Warner JV, Henman M, Ferguson W, Hall. LC-MS/MS method for the quantitation of metabolites of eight commonly-used synthetic cannabinoids in human urine--an Australian perspective. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2012; 897:22-31.
13. Grigoryev A, Savchuk S, Melnik A, Moskaleva N, Dzhurko J, Ershov M, Nosyrev A, Vedenin A, Izotov B, Zabirowa I, Rozhanets V. Chromatography-mass spectrometry studies on the metabolism of synthetic cannabinoids JWH-018 and JWH-073, psychoactive components of smoking mixtures. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2011; 879:1126-1136.
14. Uchiyama N, Kikura-Hanajiri R, Ogata J, Goda Y. Chemical analysis of synthetic cannabinoids as designer drugs in herbal products. *Forensic Sci Int* 2010; 198:31-38.
15. EMCDDA-Europol 2008 Annual Report on the Implementation of Council Decision 2005/387/JHA. Annex 2: New psychoactive substances reported to the EMCDDA and Europol for the first time in 2008 under the terms of Council Decision, 005/387/JHA. [http://www.emcdda.europa.eu/attachements.cfm/att\\_77263\\_EN EMCDDA-Europol\\_Annual\\_Report\\_Art10\\_2008.pdf](http://www.emcdda.europa.eu/attachements.cfm/att_77263_EN EMCDDA-Europol_Annual_Report_Art10_2008.pdf). Accessed February 21, 2013.
16. EMCDDA, 2009 Annual report on the state of the drugs problem in Europe. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, Lisbon, 2009. [http://www.emcdda.europa.eu/attachements.cfm/att\\_93236\\_EN EMCDDA\\_AR2009\\_EN.pdf](http://www.emcdda.europa.eu/attachements.cfm/att_93236_EN EMCDDA_AR2009_EN.pdf). Accessed February 19, 2013.
17. EMCDDA, 2010 Annual report on the state of the drugs problem in Europe. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, Lisbon, 2010. [http://www.emcdda.europa.eu/attachements.cfm/att\\_120104\\_EN EMCDDA\\_AR2010\\_EN.pdf](http://www.emcdda.europa.eu/attachements.cfm/att_120104_EN EMCDDA_AR2010_EN.pdf). Accessed February 19, 2013.
18. Moosmann B, Kneisel S, Girreser U, Brecht V, Westphal F, Auwärter V. Separation and structural characterization of the synthetic cannabinoids JWH-412 and 1-[(5-fluoropentyl)-1H-indol-3-yl]-(4-methylnaphthalen-1-yl)methanone using GC-MS, NMR analysis and a flash chromatography system. *Forensic Sci Int* 2012; 220:17-22.



19. Moosmann B, Kneisel S, Girreser U, Brecht V, Westphal F, Auwärter V. Withdrawal phenomena and dependence syndrome after the consumption of "spice gold". *Dtsch Arztebl Int* 2009; 106:464-467.
20. Fattore L, Fratta W. Beyond THC: The new generation of cannabinoid designer drugs. *Front Behav Neurosci* 2011; 5:60-66.
21. AAPCC Issues Statement on the Synthetic Drug Abuse Prevention Act. American Association of Poison Control Centre, 2012. <http://www.aapcc.org/press/2/>. Accessed February 21, 2013.
22. Johnston, LD, O'Malley PM, Bachman JG, Schulenberg JE. The rise in teen marijuana use stalls, synthetic marijuana use levels, and use of 'bath salts' is very low. University of Michigan News Service: Ann Arbor, MI, 2012. <http://www.monitoringthefuture.org/pressreleases/12drugpr.pdf>. Accessed February 21, 2013.
23. Hu X, Primack BA, Barnett TE, Cook RL. College students and the use of K2: An emerging drug of abuse in young persons. *Subst Abuse Treat Prev Policy* 2011; 6:16.
24. Castellanos D, Singh S, Thornton G, Avila M, Moreno A. Synthetic cannabinoid use: A case series of adolescents. *J Adolesc Health* 2011; 49:347-349.
25. Pertwee RG. Pharmacology of cannabinoid receptor ligands. *Curr Med Chem* 1999; 6:635-664.
26. Ameri A. The effects of cannabinoids on the brain. *Prog Neurobiol* 1999; 58:315-348.
27. Hájos N, Freund TF. Distinct cannabinoid sensitive receptors regulate hippocampal excitation and inhibition. *Chem Phys Lipids* 2002; 121:73-82.
28. McCarberg BH, Barkin RL. The future of cannabinoids as analgesic agents: A pharmacologic, pharmacokinetic, and pharmacodynamic overview. *Am J Ther* 2007; 14:475-483.
29. Ashton JC, Wright JL, McPartland JM, Tyndall JDA. Cannabinoid CB1 and CB2 receptor ligand specificity and the development of CB2-selective agonists. *Curr Med Chem* 2008; 15:1428-1443.
30. Wintermeyer A, Möller I, Thevis M, et al. In vitro phase I metabolism of the synthetic cannabimimetic JWH-018. *Anal Bioanal Chem* 2010; 398:2141-2153.
31. Rieder SA, Chauhan A, Singh U, Nagarkatti M, Nagarkatti P. Cannabinoid-induced apoptosis in immune cells as a pathway to immunosuppression. *Immunobiology* 2010; 215:598-605.
32. Qamri Z, Preet A, Nasser MW, Bass CE, Leone G, Barsky SH, Ganju RK. Synthetic cannabinoid receptor agonists inhibit tumor growth and metastasis of breast cancer. *Mol Cancer Ther* 2009; 8:3117-3129.
33. Olea-Herrero N, Vara D, Malagarie-Cazenave S, Díaz-Laviada I. Inhibition of human tumour prostate PC-3 cell growth by cannabinoids R(+)-methanandamide and JWH-015: Involvement of CB2. *Br J Cancer* 2009; 101:940-950.
34. Van Sickle MD, Duncan M, Kingsley PJ, et al. Identification and functional characterization of brainstem cannabinoid CB2 receptors. *Science* 2005; 310:329-332.
35. Hojo M, Sudo Y, Ando Y, Minami K, Takada M, Matsubara T, Kanaide M, Taniyama K, Sumikawa K, Uezono Y. mu-Opioid receptor forms a functional heterodimer with cannabinoid CB1 receptor: Electrophysiological and FRET assay analysis. *J Pharmacol Sci* 2008; 108:308-319.
36. Desroches J, Beaulieu P. Opioids and cannabinoids interactions: Involvement in pain management. *Curr Drug Targets* 2010; 11:462-473.
37. Aung MM, Griffin G, Huffman JW, Wu M-J, Keel C, Yang B, Showalter VM, Abood ME, Martin BR. Influence of the N-1 alkyl chain length of cannabimimetic indoles upon CB1 and CB2 receptor binding. *Drug Alcohol Depend* 2000; 60:133-140.
38. Huffman JW, Szklennik PV, Almond A, Bushell K, Selley DE, He H, Cassidy MP, Wiley JL, Martin BR. 1-Pentyl-3-phenylacetylindoles, a new class of cannabimimetic indoles. *Bioorg Med Chem Lett* 2005; 15:4110-4113.
39. Huffman JW, Padgett LW. Recent developments in the medicinal chemistry of cannabimimetic indoles, pyrroles and indenes. *Curr Med Chem* 2005; 12:1395-1411.
40. Huffman JW, Mabon R, Wu MJ, Lu J, Hart R, Hurst DP, Reggio PH, Wiley JL, Martin BR. 3-Indolyl-1-naphthylmethanes: New cannabimimetic indoles provide evidence for aromatic stacking interactions with the CB(1) cannabinoid receptor. *Bioorg Med Chem* 2003; 11:539-549.
41. Hudson S, Ramsey J, King L, Timbers S, Maynard S, Dargan PI, Wood DM. Use of high resolution accurate mass spectrometry to detect reported and previously unreported cannabimimetics in "herbal high" products. *J Anal Toxicol* 2010; 34:252-260.
42. Vandrey R, Dunn KE, Fry JA, Girling ER. A survey study to characterize use of Spice products (synthetic cannabinoids). *Drug Alcohol Depend* 2012; 120:238-241.
43. UNODC, Synthetic cannabinoids in herbal products. United Nations Office on Drugs and Crime, 2011. [http://www.unodc.org/documents/scientific/Synthetic\\_Cannabinoids.pdf](http://www.unodc.org/documents/scientific/Synthetic_Cannabinoids.pdf). Last accessed February 19, 2013.
44. Gronewold A, Skopp G. A preliminary investigation on the distribution of cannabinoids in man. *Forensic Sci Int* 2011; 210:7-11.

45. Chimalakonda KC, Bratton SM, Le VH, Yiew KH, Dineva A, Moran CL, James LP, Moran JH, Radomska-Pandya A. Conjugation of synthetic cannabinoids JWH-018 and JWH-073, metabolites by human UDP-glucuronosyltransferases. *Drug Metab Dispos* 2011; 39:1967-1976.
46. EMCDDA, Understanding the 'Spice' phenomenon. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, Lisbon, 2009. [http://www.emcdda.europa.eu/attachements.cfm/att\\_80086\\_EN\\_Spice%20Thematic%20paper%20E2%80%9494%20final%20version.pdf](http://www.emcdda.europa.eu/attachements.cfm/att_80086_EN_Spice%20Thematic%20paper%20E2%80%9494%20final%20version.pdf). Last accessed February 19, 2013.
47. Seely KA, Brents LK, Radomska-Pandya A, Endres GW, Keyes GS, Moran JH, Prather PL. A major glucuronidated metabolite of JWH-018 is a neutral antagonist at CB1 receptors. *Curr Res Toxicol* 2012; 4:825-827.
48. Brents LK, Gallus-Zawada A, Radomska-Pandya A, Vasiljevik T, Prisinzano TE, Fantegrossi WE, Moran JH, Prather PL. Monohydroxylated metabolites of the K2 synthetic cannabinoid JWH-073 retain intermediate to high cannabinoid 1 receptor (CB1R) affinity and exhibit neutral antagonist to partial agonist activity. *Biochem Pharmacol* 2012; 83:952-961.
49. Seely KA, Lapoint J, Moran JH, Fattore L. Spice drugs are more than harmless herbal blends: A review of the pharmacology and toxicology of synthetic cannabinoids. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2012; 39:234-243.
50. Uchiyama N, Kikura-Hanajiri R, Goda Y. Identification of a novel cannabimimetic phenylacetylindole, cannabipiperidiethanone, as a designer drug in a herbal product and its affinity for cannabinoid CB1 and CB2 receptors. *Chem Pharm Bull* 2011; 59:1203-1205.
51. Ghosh S, Preet A, Groopman JE, Ganju RK. Cannabinoid receptor CB2 modulates the CXCL12/CXCR4-mediated chemotaxis of T lymphocytes. *Mol Immunol* 2006; 43:2169-2179.
52. Lombard C, Nagarkatti M, Nagarkatti P. CB2 cannabinoid receptor agonist, JWH-015, triggers apoptosis in immune cells: Potential role for CB2-selective ligands as immunosuppressive agents. *Clin Immunol* 2007; 122:259-270.
53. Onaivi ES, Ishiguro H, Gong JP, Patel S, Perchuk A, Meozzi PA, et al. Discovery of the presence and functional expression of cannabinoid CB2 receptors in brain. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1074:514-536.
54. Fernández-Ruiz J, Romero J, Velasco G, Tolón RM, Ramos JA, Guzmán M. Cannabinoid CB2 receptor: A new target for controlling neural cell survival? *Trends Pharmacol Sci* 2007; 28:39-45.
55. Onaivi ES, Ishiguro H, Gong JP, Patel S, Meozzi PA, Myers L, Perchuk A, Mora Z, Tagliaferro PA, Gardner E, Brusco A, Akinshola BE, Hope B, Lujilde J, Inada T, Iwasaki S, Macharia D, Teasensfitz L, Arinami T, Uhl GR. Brain neuronal CB2 cannabinoid receptors in drug abuse and depression: From mice to human subjects. *PLoS One* 2008; 3:1640.
56. Onaivi ES, Ishiguro H, Gong JP, Patel S, Meozzi PA, Myers L, Perchuk A, Mora Z, Tagliaferro PA, Gardner E, Brusco A, Akinshola BE, Liu QR, Chirwa SS, Hope B, Lujilde J, Inada T, Iwasaki S, Macharia D, Teasensfitz L, Arinami T, Uhl GR. Functional expression of brain neuronal CB2 cannabinoid receptors are involved in the effects of drugs of abuse and in depression. *Ann N Y Acad Sci* 2008; 1139:434-449.
57. Xi ZX, Peng XQ, Li X, Song R, Zhang HY, Liu QR, Yang HJ, Bi GH, Li J, Gardner EL. Brain cannabinoid CB2 receptors modulate cocaine's actions in mice. *Nat Neurosci* 2011; 14:1160-1166.
58. Di Marzo V, De Petrocellis L, Fezza F, Ligresti A, Bisogno T. Anandamide receptors. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2002; 66:377-391.
59. Hudson BD, Hébert TE, Kelly ME. Ligand- and heterodimer-directed signaling of the CB(1) cannabinoid receptor. *Mol Pharmacol* 2010; 77:1-9.
60. Milligan G, Smith NJ. Allosteric modulation of heterodimeric G-protein-coupled receptors. *Trends Pharmacol Sci* 2007; 28:615-620.
61. Wood DM, Dargan PI. Novel psychoactive substances: How to understand the acute toxicity associated with the use of these substances. *Ther Drug Monit* 2012; 34:363-367.
62. Zuba D, Byrska B, Maciow M. Comparison of "herbal highs" composition. *Anal Bioanal Chem* 2011; 400:119-126.
63. Dresen S, Ferreirós N, Pütz M, Westphal F, Zimmermann R, Auwärter V. Monitoring of herbal mixtures potentially containing synthetic cannabinoids as psychoactive compounds. *J Mass Spectrom* 2010; 45:1186-1194.
64. Simmons J, Cookman L, Kang C, Skinner C. Three cases of "Spice" exposure. *Clin Toxicol* 2011; 49:431-433.
65. Simmons JR, Skinner CG, Williams J, Kang CS, Schwartz MD, Wills BK. Intoxication from smoking "Spice". *Ann Emerg Med* 2011; 57:187-188.
66. Müller H, Sperling W, Köhrmann M, Huttner HB, Kornhuber J, Maler JM. The synthetic cannabinoid Spice as a trigger for an acute exacerbation of cannabis induced recurrent psychotic episodes. *Schizophr Res* 2010; 118:309-310.
67. Every-Palmer S. Warning: Legal synthetic cannabinoid-receptor agonists such as JWH018 may precipitate psychosis in vulnerable individuals. *Addiction* 2010; 105:1859-1860.
68. Schneir AB, Cullen J, Ly BT. "Spice" girls: Synthetic cannabinoid intoxication. *J Emerg Med* 2011; 40:296-299.

69. Teske J, Weller JP, Fieguth A, Rothämel T, Schulz Y, Tröger HD. Sensitive and rapid quantification of the cannabinoid receptor agonist naphthalen-1-yl-(1-pentylindol-3-yl) methanone (JWH-018) in human serum by liquid chromatography–tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2010; 878:2659-2663.
70. Harris CR, Brown A. Synthetic cannabinoid intoxication: A case series and review. *J Emerg Med* 2013; 44:360-366.
71. Reece AS. Chronic toxicology of cannabis. *Clin Toxicol* 2009; 47:517-524.
72. Jerry J, Collins G, Stroom D. Synthetic legal intoxicating drugs: The emerging ‘incense’ and ‘bath salt’ phenomenon. *Cleve Clin J Med* 2012; 79:258-264.
73. Mir A, Obafemi A, Young A, Kane C. Myocardial infarction associated with use of the synthetic cannabinoid K2. *Pediatrics* 2011; 128:1622-1627.
74. Rosenbaum CD, Carreiro SP, Babu KM. Here today, gone tomorrow and back again? A review of herbal marijuana alternatives (K2, Spice), synthetic cathinones bath salts), Kratom, *Salvia divinorum*, methoxetamine, and piperazines. *J Med Toxicol* 2012; 8:15-32.
75. McGrath J, Welham J, Scott J, Varghese D, Degenhardt L, Hayatbakhsh MR, Alati R, Williams GM, Bor W, Najman JM. Association between cannabis use and psychosis-related outcomes using sibling pair analysis in a cohort of young adults. *Arch Gen Psychiatry* 2010; 67:440-447.
76. Arseneault L, Cannon M, Poulton R, Murray R, Caspi A, Moffitt TE. Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: Longitudinal prospective study. *BMJ* 2002; 325:1212-1213.
77. D’Souza DC, Sewell RA, Ranganathan M. Cannabis and psychosis/schizophrenia: Human studies. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2009; 259:413-431.
78. Every-Palmer S. Synthetic cannabinoid JWH-018 and psychosis: An explorative study. *Drug Alcohol Depend* 2011; 117:152-157.
79. Hurst D, Loeffler G, McLay R. Psychosis associated with synthetic cannabinoid agonists: A case series. *Am J Psychiatry* 2011; 168:1119.
80. Lin CY, Wheelock AM, Morin D, Baldwin RM, Lee MG, Taff A, Plopper C, Buckpitt A, Rohde A. Toxicity and metabolism of methylnaphthalenes: Comparison with naphthalene and 1-nitronaphthalene. *Toxicology* 2009; 260:16-27.
81. Gregori A, Damiano F, Bonavia M, Mileo V, Varani F, Monfreda M. Identification of two cannabimimetic compounds WIN48098 and AM679 in illegal products. *Science and Justice* 2012 (inpress).
82. Dresen S, Kneisel S, Weinmann W, Zimmermann R, Auwärter V. Development and validation of a liquid chromatography–tandem mass spectrometry method for the quantitation of synthetic cannabinoids of the aminoalkylindole type and methanandamide in serum and its application to forensic samples. *J Mass Spectrom* 2011; 46:163-171.
83. Coulter C, Garnier M, Moore C. Synthetic cannabinoids in oral fluid. *J Anal Toxicol* 2011; 35:424-430.
84. Hutter M, Broecker S, Kneise SI, Auwärter V. Identification of the major urinary metabolites in man of seven synthetic cannabinoids of the aminoalkylindole type present as adulterants in ‘herbal mixtures’ using LC-MS/MS techniques. *J Mass Spectrom* 2012; 47:54-65.
85. Hutter M, Kneisel S, Auwärter V, Neukamm MA. Determination of 22 synthetic cannabinoids in human hair by liquid chromatography–tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2012; 903:95-101.
86. Möller I, Wintermeyer A, Bender K, et al. Screening for the synthetic cannabinoid JWH-018 and its major metabolites in human doping controls. *Drug Test Anal* 2011; 3:609-620.
87. 2011 National report (2010 data) to the EMCDDA. “TURKEY” New Development, Trends and in-depth information on selected issues. *Reitox National Focal Point*, 2012. [http://www.emcdda.europa.eu/attachements.cfm/att\\_191577\\_EN\\_Turkey\\_2011.pdf](http://www.emcdda.europa.eu/attachements.cfm/att_191577_EN_Turkey_2011.pdf). Last accessed February 18, 2013.
88. Griffiths P, Sedefov R, Gallegos A, Lopez D. How globalization and market innovation challenge how we think about and respond to drug use: ‘Spice’ a case study. *Addiction* 2010; 105:951-953.
89. Brents LK, Reichard EE, Zimmerman SM, Moran JH, Fantegrossi WE, Prather PL. Phase I hydroxylated metabolites of the K2 synthetic cannabinoid JWH-018 retain in vitro and in vivo cannabinoid 1 receptor affinity and activity. *PLoS One* 2011; 6:21917.