

Kannabinoidlerin Kötüye Kullanımı

Abuse of Cannabinoids

Halil Kara¹

¹Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı

Öz

Yüzyıllardır tedavide ve keyif verici amaçla kullanılan Hint keneviri veya esrar adıyla bilinen “Cannabis sativa”, içeriğinde kannabinoidler denilen bileşenleri barındırmaktadır. Psikoaktif etkili tetrahidrokannabinol (THC), bu bitkinin temel bileşenidir. Sedasyon, kognitif disfonksiyon, kısa süreli hafızada bozulma, zaman değerlendirilmesinde değişiklik gibi etkileri olan esrar bitkisi (marihuana) yıllardır uyuşturucu ve keyif verici olarak yaygın biçimde kullanılmaktadır. Son yıllarda ise laboratuvar ortamında üretilen sentetik kannabinoidler (SK), giderek artan bir biçimde kullanıma girmiştir. Bağımlılık potansiyeli oldukça yüksek olan bu bileşikler 1990’lı yıllarda John William Huffman ve arkadaşları tarafından “JWH maddeleri” adıyla sentezlenmiştir. Günümüzde “Bonzai, Spice, K2, Jamaican Gold” gibi isimlerle bilinen maddeler, sentetik kannabinoidlerin bir solventte çözülüp çeşitli bitkisel karışımlara püskürtülmesiyle elde edilmiştir. Bu maddeler sigara, pipo ya da çay şeklinde pazarlanmakta ve zehirlenme veya ölümlerle sonuçlanan ciddi vakalara neden olmaktadır. Kannabinoidler insan vücudunda endojen olarak da bulunur ve immün sistem, iştah, ağrı, zevk hissi, duyu durum ve hafıza gibi çeşitli fizyolojik olayların düzenlenmesinde rol oynar. Endojen kannabinoidler arasıdonik asit metabolizması ürünleridir. 2-araşidonil gliserol (2-AG) ve anandamid (araşidonil etanolamid) gibi endojen kannabinoidler kannabinoid reseptörlerine (CB₁ ve CB₂) bağlanarak etki gösterir. Kannabinoidler kötüye kullanılan maddelerden olmasının yanı sıra çeşitli hastalıkların tedavisinde veya semptomların hafifletilmesinde de kullanılmaktadır. Günümüzde kanser kemoterapisinde bulantı ve kusmayı azaltmak, AIDS hastalarında iştahı artırmak ve kronik ağrı tedavisine yardımcı olmak amacıyla FDA tarafından onaylanmış kannabinoid analogları bulunmaktadır. Ayrıca kannabinoid sistemin regülasyonunun nörodejeneratif hastalıklarda, postmenopozal osteoporoz, kanser, obezite, diyabet, karaciğer hastalıkları, kardiyometabolik komplikasyonlar, alkol-ilaç bağımlılığı gibi hastalıklarda faydalı olabileceğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır.

Anahtar kelimeler: Kannabinoidler, Bonzai, tetrahidrokannabinol, bağımlılık

Abstract

Cannabis sativa, also known as Indian hemp or cannabis, which has been used for centuries for therapeutic and pleasure purposes, contains compounds called cannabinoids. Tetrahydrocannabinol which has psychoactive effect is the key component of this plant. Cannabis (marijuana), which has sedative, cognitive dysfunction, short-term memory impairment, deterioration in time perception effects has been widely used for many years as a drug and pleasurable substance. In recent years, synthetic cannabinoids produced in the laboratory have been used increasingly. These highly potent addictive compounds have been synthesized under the name "JWH substances" in the 1990s by John William Huffman et al. Nowadays, known as substances such as "Bonzai, Spice, K2, Jamaican Gold" are obtained by dissolving synthetic cannabinoids in a solvent and by spraying them on various herbal mixtures. These substances are marketed in the form of cigarettes, pipes or tea and cause serious incidents resulting in poisoning or death. Cannabinoids are also found endogenously in the human body and play a role in the regulation of various physiological events such as the immune system, appetite, pain, pleasure, mood and memory. Endogenous cannabinoids are arachidonic acid metabolism products. Endogenous cannabinoids such as 2-arachidonyl glycerol (2-AG) and anandamide (arachidonyl ethanolamide) act by binding to cannabinoid receptors (CB₁ and CB₂). Cannabinoids are not only used abusively, but also for the treatment of various diseases or alleviation of symptoms. Today, there are FDA-approved cannabinoid analogues to reduce nausea and vomiting in cancer chemotherapy, to increase appetite in AIDS patients, and to aid in the treatment of chronic pain. There are also studies showing that regulation of the cannabinoid system may be beneficial in neurodegenerative diseases, postmenopausal osteoporosis, cancer, obesity, diabetes, liver diseases, cardiometabolic complications and alcohol-drug addiction.

Key words: Cannabinoids, Bonzai, tetrahydrocannabinol, dependence

Yazışma Adresi / Correspondence:

Dr. Halil Kara

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı, Ankara

e-posta: drhalilkara@gmail.com

Geliş Tarihi: 03.11.2017

Kabul Tarihi: 24.11.2017

Genel Bilgi

Hint keneviri '*Cannabis sativa*' yaklaşık 4000 yıldır rahatlatıcı amaçla kullanılmaktadır. Tarihte ilk defa kanabisinin sıtmaya karşı etkili olduğu Çin imparatoru Shen-Nung (M.Ö. 2737) tarafından belirtilmiştir.¹ Günümüzde antiemetik, analjezik, antikonvulsan ve intraoküler basıncı düşürücü etkileri yanında multipl skleroz, epilepsi, Alzheimer, Parkinson, Huntington gibi pek çok hastalıkta kullanılmaktadır.^{2,3} Bu ilaçlara tekrarlayan maruz kalım, beyinde adaptif değişiklikler meydana getirerek bağımlılığa neden olabilir. Kannabinoidler G_i protein kenetli reseptörler aracılığıyla ödül merkezini uyaran psikoaktif maddelerdir. Kannabinoidler; immün sistem, iştah, ağrı, zevk hissi, duygu durumu, hafıza gibi çeşitli fizyolojik süreçlerin düzenlenmesinde önemli role sahiptir.⁴ Doğal kannabisin (Δ 9-THC, tetrahidrokannabinol)⁵ ve kannabinoid reseptörlerinin (CB₁ ve CB₂) keşfedilmesinin ardından tedavi amacıyla kullanılmak üzere pek çok kannabinoid reseptör agonisti üretilmiştir.⁶ Kannabinoidlerin ortak ismi olan marijuhana (esrar); bugün dünyada en çok üretilen ve kötü amaçlarla tüketilen yasadışı madde haline gelmiştir.⁷

Kannabinoidler, doğal, endojen ve sentetik olarak üç grupta sınıflandırılır. Doğal kannabinoidler içinde en çok bilinen ve en fazla elde edileni esrarın ana bileşeni olan delta 9-tetrahidrokannabinol (Δ 9-THC)'dir. Δ 9-THC lipofilik karakterde olup kan-beyin bariyerini kolayca geçerek reseptörlerine bağlanır ve santral etkilerin oluşmasını sağlar. Δ 9-THC vücuttan hızlı bir şekilde emilerek akciğer ve karaciğerde aktif metaboliti olan 11-hidroksi-9-THC'ye çevrilir. Oluşan bu metabolit Δ 9-THC'den daha potenttir. Keşfedilen ilk endojen kannabinoid anandamiddir. Vücuttaki doğal kannabinoid reseptör agonistleri araşidonik asit metabolitleridir. Bu madde Δ 9-THC'den daha az potent ve kısa ömürlüdür.⁸ Diğer endojen kannabinoidler arasında 2-araşidonilgliserol, noladineter, virodamin ve N-araşidonildopamin bulunmaktadır. Endojen kannabinoidlerden olan 2-araşidonil gliserol (2-AG) ve anandamid (araşidonil etanolamid), postsinaptik membrandan salınarak glutamat ve GABA salımını inhibe ederler. Presinaptik CB₁ reseptörlerine bağlanmak üzere ekstraselüler alandan difüze olurlar. Geriye dönük sinyalleme nedeniyle, retrograd haberciler olarak adlandırılırlar.

Kannabinoidler çeşitli hastalıkların tedavisinde veya semptomların hafifletilmesinde kullanılmaktadır. Dronabinol kapsülleri, nabilon kapsülleri ve nabixsimol içeren oromukozal spreyler reçetelenen kannabinoidler arasındadır.⁹

Sentetik THC türevi olan Dronabinol kanser kemoterapisinde bulantı ve kusmayı azaltmak ve AIDS hastalarında iştahı artırmak için kullanılan FDA onaylı bir kannabinoid agonistidir. Nabilon ise ABD'de kronik ağrı tedavisinde yardımcı ilaç olarak kullanılmaktadır.

Yapılan çalışmalarda, CBI'nin aktivasyonu ile ağrı, anksiyete, depresyon, travma sonrası stres bozukluğu, postmenopozal osteoporoz, kanser ve nörodejeneratif hastalıkların; inhibisyonuyla ise obezite, diyabet, karaciğer hastalıkları, kardiyometabolik komplikasyonlar, alkol-ilaç bağımlılığı gibi hastalıkların tedavisinin sağlanabildiği gösterilmiştir.¹⁰⁻¹³

Yapılan klinik çalışmalar kronik ağrı ve spastisitenin tedavisinde kannabinoid kullanımının faydalı olabileceğine dair kanıtlar sunarken; kemoterapiye bağlı bulantı ve kusma, HIV enfeksiyonunda kilo artışı, uyku bozuklukları ve Tourette sendromunda kannabinoid kullanımı ile ilgili verilerin artırılması gerekmektedir.¹⁴

Eksojen kannabinoid bileşikler Cannabis sativa (Hint keneviri, esrar) bitkisinden izole edilmiştir. Tetrahidrokannabinol (THC) izole edilen psikoaktif kannabinoidlerdendir. Esrar bitkisi ve preparatları kötüye kullanılan ürünlerin başında gelmektedir. Marihuana gibi esrar preparatlarının sindirimi (Cannabis sativa'nın yaprak ve çiçek açan üst kısımları) sedasyon, kognitif disfonksiyon, kısa süreli hafızada bozulma, zaman değerlendirmesinde değişiklik, algılama değişiklikleri, motor koordinasyon bozuklukları ile karakterize intoksikasyon ile sonuçlanır.^{3,15-17} Sentetik kannabinoidler ise laboratuvar ortamında oluşturulan moleküllerdir.

Kötüye kullanılan psikoaktif madde çeşidinde uzun yıllar boyunca az sayıda artış meydana gelmiştir. Ancak son zamanlarda yeni geliştirilen psikoaktif maddelerde büyük bir artış söz konusudur. Sadece 2014 yılı içerisinde yeni 101 madde keşfedildiği bildirilmiştir.¹⁸ John William Huffman ve arkadaşları tarafından 1990'lı yıllarda "JWH maddeleri" olarak isimlendirilen naftoilindoller, naftoilpiroller ve kannabinoid reseptör aktivitesi olan bileşikler sentezlemişlerdir. Daha sonraki yıllarda bu maddeler sentetik kannabinoid içeren yeni maddelerin ana bileşeni haline gelmiştir.¹⁹ Sentetik kannabinoid içeren maddelerin kimyasal yapıları doğal kannabislerden oldukça farklıdır. Reseptöre olan afiniteleri oldukça yüksektir. Bunun yanında günümüzde yeni psikoaktif maddeler olan (designer drugs) sentetik kannabinoidler (SK) madde kullanıcıları arasında yaygınlaşmaya başlamıştır. Sentetik kannabinoid içeren maddeler Türkiye'de "Bonzai, Jamaican Gold ve Jamaika", Avrupa'da "Spice", ABD'de "K2" olarak bilinmektedir. Sentetik kannabinoidler, tüm dünyada yaygın olarak suistimali olan, ucuz, ulaşılması kolay maddelerdir. 2004 yılından bu yana özellikle internet üzerinden satılması ve ilk yıllarda birçok ülkede yasal olması nedeniyle kullanımı hızla artmıştır.

Bu maddelerin birçok farklı isim altında pazarlanması, paketlerinin üzerinde yasal amaçlar için kullanıldığı izlenimi veren yazıların bulunması, sevkiyat sırasında görevli kişilerin bu alanda henüz yeterince eğitilmiş olmaması kullanımı kolaylaştırmaktadır. Pazarlama sürecinde maddelerin bitkisel oldukları ve bu nedenle de zararsız oldukları algısı oluşturulmaya çalışılmaktadır. Bu maddelerin kullanıcılar tarafından tercih edilme nedenleri, birçoğunun hala uyuşturucu madde kapsamında olmaması nedeni ile yasal sorumluluğu bulunmaması; ön tarama testlerinde tespit edilememeleri nedeni ile madde kontrol testlerini geçebilmeleri; kokusuz olmaları nedeni ile fark edilmeden kullanılabilmesi ve kolay ulaşılabilir olmalarıdır.²⁰

SK, bir solventte çözüldükten sonra bitkisel karışıma püskürtülür, solvent buharlaştıktan ve bitkisel karışım tekrar kurutulduktan sonra paketlenerek, piyasaya sürülürler. Genellikle tütsü olarak pazarlanan bu kurutulmuş yapraklar, kullanıcıları tarafından sigara, pipo ya da çay haline getirilerek kullanılırlar.^{4,21} Toz halinde üretilen

bonzai, metanol veya aseton gibi çözücüler kullanılarak bitkisel içeriğin üzerine püskürtülmekte ve kurutulmakta; daha sonra kullanıcılar tarafından bitkisel sigara karışımları olarak kullanılmaktadır.²²

Kannabinoidlerin Farmakolojisi: THC ve diğer kannabinoidler solunum yoluyla alındıktan sonra hızla emilir ve etkileri hemen ortaya çıkar. Oral alımda ise plazma kannabinoid konsantrasyonu inhalasyonla alınanın ancak %20-30'una ulaşabilir. Bu durum kannabinoidlerin karaciğerde elimine edilmesine bağlıdır. Oral olarak alındıktan sonra etkisinin başlaması için 1-2 saat geçmesi gerekir. İnhalasyon veya i.v. enjeksiyon sonrasında 15 dakika içinde beyinde maksimum konsantrasyona ulaşır. Bu süre sonunda fizyolojik ve psikolojik etkiler başlar. Konsantrasyona bağlı olarak etkileri platoya ulaştıktan sonra yavaş yavaş azalarak 2-4 saat içinde sona erer. Oral olarak alındıktan sonra etkisi yaklaşık 1 saat sonra başlar ve 5-6 saat sürebilir. Bazı bilişsel etkileri ise çok daha uzun sürebilir.^{23,24} Kannabinoidler yüksek oranda lipofilik maddeler olup vücuda alındıktan sonra yağ dokuda birikir ve yavaş salınımla tekrar dolaşıma geçer. Vücuttan atılması oldukça yavaş olan kannabinoidlerin kandan temizlenmesi günler alabilir. Şu ana kadar yapılan çalışmalarda kannabinoid reseptörlerinin üç alt tipi tanımlanmıştır (CB₁, CB₂ ve GPR55). CB₁ en fazla santral sinir sisteminde, CB₂ daha çok bağışıklık sistem dokularında, GPR55 ise merkezi sinir sisteminde ve ince barsakta bulunur.²⁵⁻²⁸ CB₁ ve CB₂, G_i proteinine bağlanarak adenil siklaz aktivitesini baskırlar böylece dokularda cAMP birikimini azaltmaktadırlar. CB₁, G proteini kenetli reseptörlere bağlanarak hücre içi adenilat siklazı ve cAMP oluşumunu inhibe eder. Bunun sonucunda voltaj bağımlı Ca⁺² kanalları kapanır, K⁺ kanalları ve mutajen aktiviye protein kinaz aktive edilerek hücre içi presinaptik hiperpolarizasyon ile hücre salınımı azalır.²⁹ G protein aktivasyonu sonrasında kalsiyum girişi ve potasyum çıkışıyla presinaptik hiperpolarizasyona neden olur ve sonuç olarak nörotransmitter salınımı azalmış olur. Bununla birlikte N ve P/Q tipi kalsiyum kanallarını bloke ederler.³⁰ G proteinine bağlı reseptörler içerisinde CB₁ reseptörleri beyinde en çok bulunan reseptör tipi olup GABA ile glutamat düzenlemesinde önemli rol oynarlar.³¹ En fazla merkezi sinir sisteminde bulunan CB₁ reseptörleri kortikal, subkortikal bölgelerde, omurilikte dorsal kök ganglionlarında ve periferdeki organ ve dokulardan ağrı hissini taşıyan periferik sinir sistemi bölgelerinde gösterilmiştir.³² CB₁ reseptörleri kannabinoidlerin duygudurum yükselmesi, anksiyete ve panik reaksiyonları gibi psikoaktif etkilerinden sorumludurlar ve analjeziye, motor fonksiyonda azalmaya, bellekte ve zaman algısında bozulmaya neden olur, görsel ve işitsel algıyı etkilerler.^{33,34} CB₂ reseptörleri, periferik kannabinoid reseptörü olarak isimlendirilmiştir.³⁵ İlk CB₂ reseptörü immün sistem hücrelerinde gösterilmiştir.³⁶ Ağırıklı olarak dalağın marjinal zonunda, tonsillerde, makrofajlarda, B hücrelerinde, doğal öldürücü hücrelerde, monositlerde, T-lenfositlerde, polimorfonükleer nötrofillerde ve astrositlerde bulunduğu bildirilmiştir.^{27,37} Bu nedenle CB₂ reseptörleri anti-inflamatuvar etkilerden sorumlu gibi gözükmektedir.

Kannabinoidlerin Etkileri: Kannabinoidler vücuttaki etkilerini reseptörlerini uyararak gösterirler. SK reseptörlerini yüzlerce kat daha güçlü uyarmakta ve de bu etkileri daha uzun sürebilmektedir. Kişilerde "Bonzai" suistimaline bağlı sık sık ölüm olayları gözlenebilmektedir. SK'ye bağlı akut zehirlenmelerde, esrardan farklı olarak

daha çok uyarıcı ve semptomimetik madde kullanımında görülenlere benzer yan etkiler görülebilmektedir.³⁸⁻⁴⁰

Bonzai kullanımına bağlı olarak kişide gözlenen genel etkiler, sıklıkla terleme, titreme, midriyazis, bulantı, kusma, iştah değişiklikleri, hipertansiyon/hipotansiyon, göğüs ağrısı, taşikardi, bradikardi, solunum depresyonu, konfüzyon, psikomotor ajitasyon, somnolans, sedasyon gibi belirtilerden oluşmaktadır.⁴⁰⁻⁴²

Sistemlere göre etkilere bakıldığında şu belirtiler gözlenebilmektedir;

Merkezi sinir sistemi: Sersemlik, baş dönmesi, huzursuzluk, irkilmeler, konfüzyon, psikoz, anksiyete, irritabilite, ajitasyon, halüsinasyonlar, hafıza kaybı, deliryum, görsel ve işitsel algı bozuklukları, bilinç kaybı, ağrıya yanıtızlık, bradipne, apne, nöbet, koma ve ölüm,

Gastrointestinal sistem: Bulantı-kusma, karın ya da böğür ağrısı, anoreksi/kilo kaybı, diyare, dehidratasyon ve kanlı kusma,⁴³

Kalp-damar sistemi: Taşikardi, bradikardi, ekstrasistoller (hayatı tehdit eden kalp ritim bozuklukları olup hasta tüm bunları çarpıntı olarak tarifleyebilir), hipotansiyon, hipertansiyon, şok, hipertansif kriz, kalp krizi,

Solunum sistemi: Boğazda tahriş hissi, öksürük, nefes darlığı, bronkospazm, hipoksi, asfiksi, göğüs ağrısı, akciğer yetmezliği ve kanseri,⁴⁴

Sindirim sistemi: Bulantı, kusma, karın ağrısı, yutma güçlüğü, kanama ve barsak perforasyonu,

Kas-iskelet sistemi: Kas ağrısı, hassasiyet, kas kasılması, rijidite ve kramplar, seğirmeler,

Metabolik denge ve diğer: Sıvı-elektrolit bozuklukları, hipoglisemi hipertermi aşırı terleme, iştah değişiklikleri.

Gözlenen belirtiler kişiden kişiye farklı olabildiği gibi, zaman içerisinde tüketilen ürünün içindeki sentetik kannabinoid konsantrasyonunun değişmesi ve buna eklenen veya karıştırılan diğer maddelerin değişiklik göstermesinden dolayı belirti ve bulgular olaya müdahale eden sağlık personeli için kafa karıştırıcı olabilmektedir. Ürünün içine karıştırılan maddeler arasında uyarıcılar (örneğin kafein), halüsinojenler, tat ve koku veren maddeler, bronşları genişleten maddeler ve daha birçok bilinmeyen madde bulunabildiği için ve içerikleri üründen ürüne önemli farklılıklar gösterdiğinden, etkiler ve klinik tablodaki bulgular vakadan vakaya farklı şekillerde ortaya çıkabilmektedir.

Kaynaklar

1. Drummer O, Odell M. The Forensic Pharmacology Of Drugs Of Abuse. 1. Baskı London-Great Britain: Arnold; 2001.
2. Agar E. The role of cannabinoids and leptin in neurological diseases. Acta Neurol Scand 2015;132:371-80.
3. Hollister LE. Health aspects of cannabis. Pharmacol Rev 1986;38:1-20.
4. Pertwee RG. Pharmacology of cannabinoid CB₁ and CB₂ receptors. Pharmacol Ther 1997;74:129-80.

5. Gaoni Y, Mechoulam R. Isolation, structure and partial synthesis of an active constituent of hashish. *J Am Chem Soc* 1964;86:1646-7.
6. Howlett AC, Barth F, Bonner TI et al. International Union of Pharmacology XXVII. Classification of cannabinoid receptors. *Pharmacol Rev* 2002;54:161-202.
7. Ameri A. The effects of cannabinoids on the brain. *Prog Neurobiol* 1999;58:315-48.
8. Hirst RA, Lambert DG, Notcutt WG. Pharmacology and potential therapeutic uses of cannabis. *Br J Anaesth* 1998;81:77-84.
9. Hazekamp A, Ware MA, Müller-Vahl KR, Abrams D, Grotenhermen F. The medicinal use of cannabis and cannabinoids—an international cross-sectional survey on administration forms. *J Psychoactive Drugs* 2013;45(3):199-210.
10. Devane WA, Breuer A, Sheskin T, Jarbe TUC, Eisen MS, Mechoulam R. A novel probe for the cannabinoid receptor. *J Med Chem* 1992;35:2065-9.
11. Tellioglu T, Tellioglu Z. Tıbbi esrar psikiyatrik bozuklukların tedavisinde kullanılabilir mi? *Klinik Psikiyatri Bülteni* 2012;22:98-109.
12. Castellanos D, Thornton G. Synthetic cannabinoid use: recognition and management. *J Psychiatr Pract* 2012;18:86-93.
13. Çınar R, Gündüz-Çınar Ö. Kannabinoid tip 1 reseptör (CB₁) ve terapötik yaklaşımlara genel bakış-2. *Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi* 2012;1:149-54.
14. Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S ve ark. Cannabinoids for Medical Use A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 2015;313(24):2456-73.
15. Abood ME, Martin BR. Neurobiology of marijuana abuse. *Trends Pharmacol Sci* 1992;13:201-6.
16. Dewey WL. Cannabinoid pharmacology. *Pharmacol Rev* 1986;38:151-78.
17. Pertwee RG. The central neuropharmacology of psychotropic cannabinoids. *Pharmacol Ther* 1988;36:89-261.
18. Smith JP, Sutcliffe OB, Banks CE. An overview of recent developments in the analytical detection of new psychoactive substances (NPSs). *Analyst* 2015;140(15):4932-48.
19. Huffman J, Dai D, Martin B, Compton D. Design, synthesis and pharmacology of cannabimimetic indoles. *Bioorg Med Chem Lett* 1994;4:563-6.
20. Yeni Nesil Psiko-aktif Maddeler Sempozyumu. 26 Kasım 2013. İstanbul. <http://www.atk.gov.tr/psikoaktifmaddeler.pdf>, Erişim tarihi:03.11.2017.
21. Beal JE, Olson R, Laubenstein L, Morales JO, Bellman P, Yangco B ve ark. Dronabinol as a treatment for anorexia associated with weight loss in patients with AIDS. *J Pain Symptom Manage* 1995;10:89-97.
22. Vardakou I, Pistos C, Spiliopoulou C. Spice drugs as a new trend: mode of action, identification and legislation. *Toxicol Lett* 2010;197:157-62.
23. Kumar RN, Chambers WA, Pertwee RG. Pharmacological actions and therapeutic uses of cannabis and cannabinoids. *Anaesthesia* 2001;56:1059-68.
24. Leirer VO, Yesavage JA, Morrow DG. Marijuana carry-over effects on aircraft pilot performance. *Aviat Space Environ Med* 1991;62:221-7.
25. Buckley NE, McCoy KL, Mezey E, Bonner T, Zimmer A, Felder CC ve ark. Immunomodulation by cannabinoids is absent in mice deficient for the cannabinoid CB₂ receptor. *European journal of pharmacology* 2000;396:141-9.
26. Zimmer A, Zimmer AM, Hohmann AG, Herkenham M, Bonner TI. Increased mortality, hypoactivity, and hypoalgesia in cannabinoid CB₁ receptor knockout mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:5780-5.
27. Galiegue S, Mary S, Marchand J, Dussossoy D, Carriere D, Carayon P ve ark. Expression of central and peripheral cannabinoid receptors in human immune tissues and leukocyte subpopulations. *Eur J Biochem* 1995;232:54-61.
28. Ryberg E, Larsson N, Sjogren S, Hjorth S, Hermansson NO, Leonova J ve ark. The orphan receptor GPR55 is a novel cannabinoid receptor. *British J Pharmacol* 2007;152:1092-101.
29. Gurney SMR, Scott KS, Kacinko SL, Presley BC, Logan BK. Pharmacology, toxicology, and adverse effects of synthetic cannabinoid drugs. *Forensic Sci Rev* 2014;26:53-78.
30. Pertwee RG. Pharmacology of cannabinoid receptor ligands. *Curr Med Chem* 1999;6:635-64.
31. Hajos N, Freund TF. Distinct cannabinoid sensitive receptors regulate hippocampal excitation and inhibition. *Chem Phys Lipids* 2002;121:73-82.
32. McCarberg BH, Barkin RL. The future of cannabinoids as analgesic agents: a pharmacologic, pharmacokinetic, and pharmacodynamic overview. *Am J Ther* 2007;14:475-83.

33. Ashton JC, Wright JL, McPartland JM, Tyndall JD. Cannabinoid CB₁ and CB₂ receptor ligand specificity and the development of CB₂-selective agonists. *Curr Med Chem* 2008;15:1428-43.
34. Wintermeyer A, Moller I, Thevis M, Jubner M, Beike J, Rothschild MA ve ark. In vitro phase I metabolism of the synthetic cannabinimimetic JWH-018. *Anal Bioanal Chem* 2010;398:2141-53.
35. Croxford JL, Yamamura T. Cannabinoids and the immune system: potential for the treatment of inflammatory diseases? *J Neuroimmunol* 2005;166:3-18.
36. Herkenham M, Lynn AB, Johnson MR, Melvin LS, de Costa BR, Rice KC. Characterization and localization of cannabinoid receptors in rat brain: a quantitative in vitro autoradiographic study. *J Neurosci* 1991;11:563-83.
37. Munro S, Thomas KL, Abu-Shaar M. Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature* 1993;365:61-5.
38. Grotenhermen F. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cannabinoids. *Clin Pharmacokinet* 2003;42:327-60.
39. Bozkurt M. Sentetik kannabinoidler: artık herkesin sorunu. *Psikiyatri Güncel* 2014;4:165-177.
40. Cohen J, Morrison S, Greenberg J, Saidinejad M. Clinical presentation of intoxication due to synthetic cannabinoids. *Pediatrics* 2012;129(4):e1064-67.
41. Zimmermann US, Winkelmann PR, Pilhatsch M, Nees JA, Spanagel R, Schulz K. Withdrawal phenomena and dependence syndrome after the consumption of "spice gold". *Dtsch Arztebl Int* 2009;106:464-7.
42. 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 Toxicol* 2013;31:164-71.
43. Forrester MB, Kleinschmidt K, Schwarz E, Young A. Synthetic cannabinoid exposures reported to Texas poison centers. *J Addict Dis* 2011;30:351-8.
44. Bloom JW, Kaltenborn WT, Paoletti P, Camilli A, Lebowitz MD. Respiratory effects of non-tobacco cigarettes. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1987;295:1516-8.