

BONZAI VE AKCİĞER

BONZAI AND LUNGS

**Coşkun DOĞAN, Sevda CÖMERT ŞENER, Benan ÇAĞLAYAN, Ali FİDAN,
Elif TORUN PARMAKSIZ, Banu SALEPÇİ, Nesrin KIRAL**

Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve araştırma Hastanesi, Göğüs hastalıkları, İstanbul, Türkiye

Anahtar sözcükler: Bonzai-Sentetik esrar-Akciğer toksitesi

Keywords: Bonzai-synthetic cannabinoids -Pulmonary toxicity

Geliş tarihi: 08 / 05 / 2016

Kabul tarihi: 01 / 09 / 2016

ÖZ

Kannabinoidler doğal kannabinoidler, endojen kannabinoidler ve sentetik kannabinoidler (SK) olmak üzere üçe ayrılır. Doğal kannabinoidlerin etkilerini taklit etmek için laboratuvar ortamında üretilen SK'ler doğal kannabinoidten daha güçlü etkiye sahiptirler. Yeni nesil psiko-aktif maddelerden olan sentetik kannabinoidlerin -bonzai- kullanımı ve yaygınlığı hızlı bir şekilde artış göstermektedir. Diğer sistem ve organlara olan toksik etkileri fazla sayıda bildirilen SK'lerin akciğere toksitesi nadir görülür. Etkilerini kannabinoid reseptörleri 1 ve 2 (CR-1 ve CR-2) üzerinden gerçekleştiren SK'ler, CR 1 reseptörleri üzerinden santral sinir sistemini ve solunum merkezini etkileyerek solunum hızında azalma, hipoksi, hiperkapni ve respiratuvar asidoza yol açarlar. Bu yazıda SK kullanımı sonrası akciğer toksitesi gelişen iki olgu literatür eşliğinde paylaşılmıştır.

GİRİŞ

Psiko-aktif maddeler insanlarda merkezi sinir sistemi üzerinden etkilerini göstererek başta merkezi sinir sisteminin işlevinde değişiklik olmak üzere algıda, ruh halinde bilinçte ve davranışlarda geçici değişikliklere yol açan kimyasal maddelerdir. Günümüzde kannabinoidler özellikle sentetik kannabinoidler en sık kullanılan psiko-aktif maddeler arasında yer alır. Kannabinoidler doğal kannabinoidler, endojen kannabinoidler ve sentetik kana-

ABSTRACT

Cannabinoids natural cannabinoids, endogenous cannabinoids and synthetic cannabinoids (SK) to be divided into three. Synthetic cannabinoids produced in the laboratory to simulate the effects of natural cannabinoids possess potent than natural cannabis. The synthetic cannabinoids (SK) -bonzai- are in the group of new generation psychoactive substances and their utilization and prevalence are increasing rapidly. Although toxic effects of SK to other systems and organs are reported in a large number, toxicity of SK to the lungs are rarely reported. Synthetic cannabinoids (SK) are effective via the cannabinoid receptors 1 and 2 (CR-1 and CR-2). They can affect the central nervous system and respiratory center via CR-1 and lead to a decrease in respiratory rate, hypoxia, hypercapnia and respiratory acidosis. In this manuscript, two cases with pulmonary toxicity after using SK were presented with the discussion of literature.

binoidler (SK) olmak üzere üçe ayrılır. Doğal kannabinoid olan esrar hint keneviri bitkisinden elde edilir. Kannabinoid reseptörlerine bağlanarak öfori, aşırı özgüven, rahatlama gibi nöropsikolojik etkilere sebep olduğu için sık kullanılırlar (1). Doğal kannabinoidlerin etkilerini taklit etmek için laboratuvar ortamında üretilen SK'ler doğal kannabinoidten daha güçlü etkiye sahiptirler. Yeni nesil psiko-aktif maddelerden olan SK'in (bonzai) kullanımı ve yaygınlığı çok hızlı bir şekilde artış göstermektedir.

BONZAI VE AKCİĞER

Kolay ulaşılabilir, ucuz, eşdeğer maddelere göre daha güçlü bir etkisinin olması ve standart madde testlerinden kurtulabilir olması bu artışın en önde gelen nedenleridir (2).

Akciğer ile birlikte diğer organ ve sitemlere etkileri ile ilgili geniş serilerde yapılmış çalışmalar olmayan ve genelde olgu bildirimleri şeklinde bildirilen bonzainin akciğer toksitesi az bilindiği ve nadir görüldüğü için sunulmuştur.

OLGU 1

On sekiz yaşında erkek olgu bilinç bulanıklığı ve ajitasyon şikayeti ile hastanemiz acil servisine getirildi. Acil serviste bakılan tansiyon arteriyali (TA) 125/75 mmHg, dakika solunum sayısı (DSS) 25/dakika, vücut sıcaklığı 39°C, nabız 100/dakika olarak ölçüldü. Yapılan fizik muayenesinde (FM) sağ subskapuler alanda ralleri tespit edildi. Glaskow koma skalası (GKS) 9 (G2V2M5) olarak hesaplanan olgunun

yapılan nörolojik muayenesinde motor defisiti yok, kranial sinirler intakt, duyu defisiti yok, ışık refleksi bilateral ++ diğer sistem muayeneleri doğal olarak kayıt edildi. Soygeçmişinde özellik olmayan olgunun özgeçmişinde benzer yakınmalar ile 3 ay önce acil servise getirildiği ve hastane yatışı olmadan, ayaktan tetkik ve tedavi alarak taburcu olduğu öğrenildi. Sistem kayıtlarında o döneme ait akciğer grafisi olmadığı görüldü. Yaklaşık 3 aydır bonzai kullandığı, en son 1 gün öncede aynı maddeden inhalasyon yolu ile aldığı, madde kullanımından yaklaşık 1 saat sonra bilinç değişikliği gelişmesi üzerine acil servise başvurdıkları hastanın birinci derece yakınlarından ve kendisinden öğrenildi.

Bakılan laboratuvar tetkiklerinde CRP:118 mg/L yüksekliği dışında patolojisi olmayan olgunun (Tablo1), arter kan gazı (AKG) akut dekompanse respiratuvar asidoz ile uyumlu bulundu (Tablo 2).

Tablo 1. Olguların laboratuvar bulguları

	Olgu 1	Olgu 2
• Hemogloblin (gr/dL)	14,6	15,8
• Hematokrit (%)	43,1	47,6
• Beyaz küre (/uL)	8900	17100
• Trombosit (/uL)	205.000	285.000
• Sedimentasyon (mm/saat)	11	4
• Serum rekatif proteinin (mg/L)	118	30,8
• INR	1,1	1,09
• Üre (mg/dl)	24	23
• Kreatinin (mg/dl)	1,01	1,03
• Sodyum (mEq/L)	136	138
• Potasyum (mEq/L)	3,7	3,6
• Kalsiyum (mEq/L)	8,4	9,6
• Klorür (mEq/L)	101	103
• Alanintransaminaz (U/L)	37	131
• Aspartattransaminaz (U/L)	30	64

Tablo 2. Olguların acil servise başvuru anındaki laboratuvar bulguları

	Olgu 1	Olgu 2
Arter kan gazı değerleri		
• pH	7,22	7,19
• PaO2(mm/Hg)	66,9	74,7
• PaCO2(mm/Hg)	69,8	66,7
• HCO3(mEq/L)	21,8	19,6
• Oksijen saturasyonu (%)	89,8	91,7

Olgunun çekilen postero-anterior akciğer grafisinde (PAAG) bilateral alt zonlarda infiltrasyonları tespit edildi (Resim 1). Çekilen toraks bilgisayarlı tomografisinde (Toraks BT) bilateral akciğer alt loblarda içersinde hava bronkogramlarının da izlendiği konsolidasyon alanlarının görülmesi üzerine hasta göğüs hastalıkları kliniğine ileri tetkik ve tedavi amacı ile yatırıldı (Resim 2).

Yatışının 2. saatinde bilincinde belirgin düzelme olan hastanın bakılan kontrol AKG'ı normal olarak değerlendirildi. Olguya ateş ve CRP yüksekliği de olması sebebi ile seftriakson 1 gr 2x1 (İM) ve klaritromisin 500 mg tb (PO) başlandı. Tedavinin 5. günü ileri tetkik ve tedaviyi reddederek taburcu olmak isteyen olgunun kontrol grafisi ve tetkikleri normal olarak değerlendirilerek hasta taburcu edildi (Resim 1).

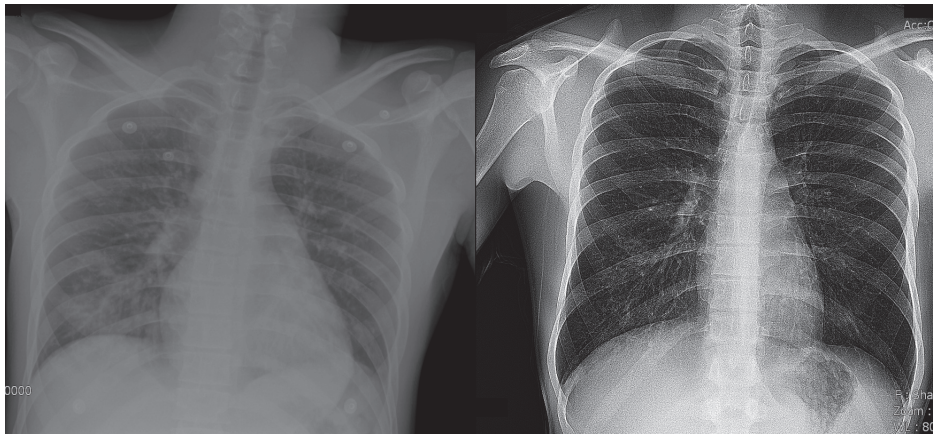
OLGU 2

Madde kullanımı sonrası bilinç kaybı nedeni ile acil servise getirilen 21 yaşında erkek olgunun TA: 140/90 mmHg, DSS: 35/dakika, vücut sıcaklığı 36,1°C, nabız 115/dakika olarak ölçüldü. Yapılan FM'de sağ subskapuler alanda

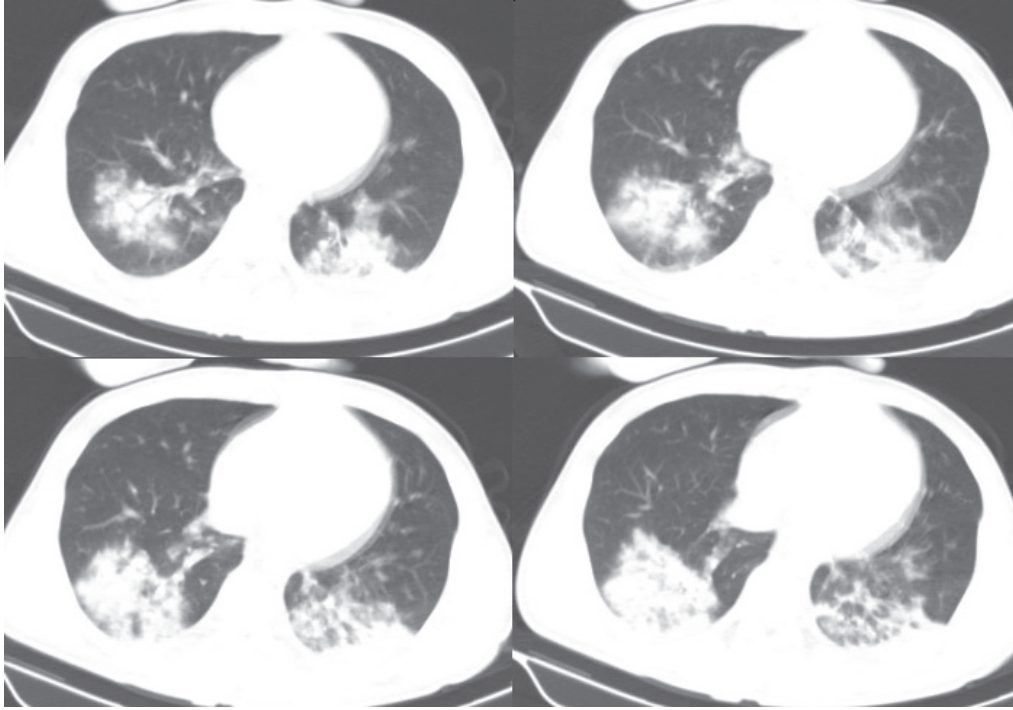
ralleri tespit edildi. Olgunun GKS: 10 (G2V3M5) olarak hesaplanan olgunun taşikardi ve pupil dilatasyonu dışında diğer sistem muayeneleri doğal olarak kayıt edildi. Soy geçmişinde özellik olmayan olgunun öz geçmişinde 1 yıldır alkol ve madde bağımlısı olduğu yaklaşık 4 saat önce 4 şişe bira ve sarma sigara (bonzai) kullandığı öğrenildi.

Laboratuvar tetkikleri ve AKG'si Tablo 1 ve Tablo 2'de verilen olgunun çekilen PAAG'de grafisinde sağ orta alt zonda non homojen infiltrasyonu izlendi (Resim 3).

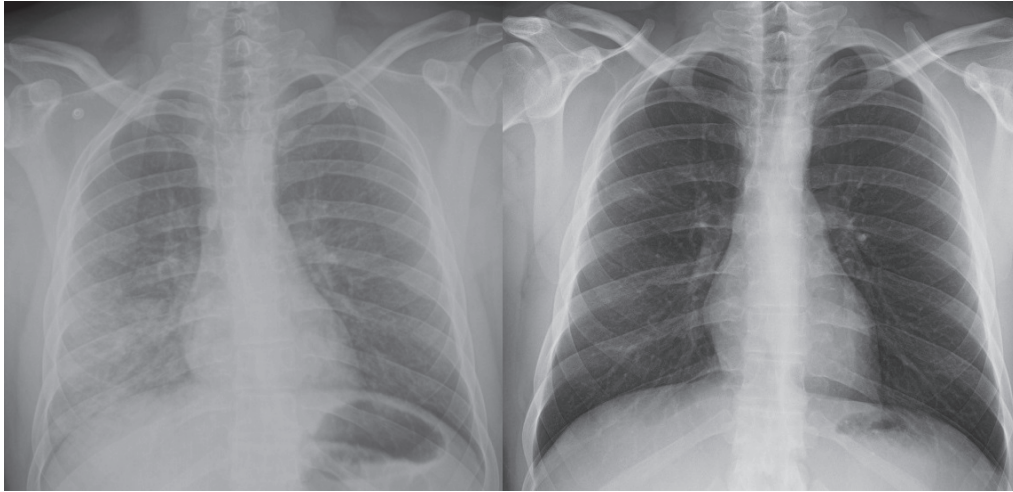
Yatışında genel durumu iyi bilinç açık ve koopere olan olgunun ilk başvurusundan 8 saat sonra bakılan oda havasında AKG'ı pH:7,36 pCO₂: 33,7 mmHg pO₂:63,6 HCO₃:19,5 mmol/L SO₂:%93,7 olarak geldi. Tedavisi seftriakson 1 gr 2x1 (İM) ve klaritromisin 500 mg tb (PO) olarak düzenlenen olgu tedavinin 3. günü ileri tetkik ve tedaviyi reddederek taburcu olmak istedi. Olgunun kontrol akciğer grafisinde tama yakın düzelme izlendi. Bakılan hemogram ve biyokimyasal tetkikleri normaldi. Olgu oral 2. Kuşak sefalosporin ve makrolid tedavisi ile taburcu edildi (Resim 3).



Resim 1. Olgu 1'in çekilen postero-anterior (PA) akciğer grafisinde bilateral alt zonlarda non homojen infiltrasyonlar. Tedavinin 5. günü çekilen kontrol PA akciğer grafisinde belirgin gerileme izleniyor.



Resim 2. Çekilen toraks bilgisayarlı tomografi parankim penceresinde bilateral akciğer alt loblarda içersinde hava bronkogramlarının da izlendiği konsolidasyon alanları izlenmekte



Resim 3. Olgu 2'nin çekilen PA akciğer grafisinde sağ orta alt zonda non homojen infiltrasyon izlenmekte, tedavinin 3. günü çekilen PA akciğer grafisinde tama yakın gerileme izleniyor.

TARTIŞMA

Diğer sistem ve organlara olan toksik etkileri giderek daha fazla sayıda bildirilen SK olan bonzai maddesinin akciğere toksitesi nadir görülür. Akciğer toksitesi akciğerlerde sebebi

kesin olarak bilinmeyen ve çoğunlukla hızlı bir radyolojik düzelme gösteren infiltrasyonlar ve solunum depresyonu/solunum merkezi toksikasyonu ile görülen respiratuvar asidoz olmak üzere iki farklı şekilde görülebileceğine dikkat çekmek için bu iki olgu sunulmuştur.

Sentetik kannabinoidler etkilerini kannabinoid reseptörleri üzerinden gerçekleştirirler. Bu reseptörler kannabinoid reseptör 1 (CR 1) ve kannabinoid reseptör 2 (CR 2) olarak tanımlanmışlardır. Kannabinoid reseptörleri G proteini ile bağlanmış reseptörler aracılığı ile hücre içine kalsiyum girişi ve potasyum çıkışına yol açarak presinaptik hiperpolarizasyon ve nörotransmitter salınımında azalma ile etkilerini gerçekleştirirler. Psikoz, nöbet, ajitasyon, sinirlilik, sedasyon, konfüzyon, hafıza değişikliği, taşikardi, taşiaritmi, göğüs ağrısı, bulantı, kusma, somnolans, pupil dilatasyonu iştah değişiklikleri gibi akut etkilere yol açabilirler (3-4). Sentetik kannabinoidler CR 1 reseptörleri üzerinden santral sinir sistemini ve solunum merkezini etkileyerek solunum hızında azalma, hipoksi, hiperkapni ve asidoza yol açarlar. Schmid K ve arkadaşları (5) hayvanlar üzerinde SK'in etkilerini araştırdıkları çalışmalarında CR 1 reseptörlerinin uyarılması ile kardiyovasküler sistem ve solunum sistemi üzerinde depresyona yol açıldığını bildirmişlerdir.

Sentetik kannabinoid kullanımı sonrası en çok bildirilen fiziksel yan etki taşikardidir (6). Bizim iki olgumuzun da yapılan fizik muayenesinde taşikardi mevcuttu. Sentetik kannabinoidlerin kardiyovasküler ve solunum sistemi ile ilgili etkileri arasında sayılabilecek taşikardi, hipoksi, takipne, hiperkarbi asidoz ve solunum depresyonu literatür ile uyumlu olarak bizim iki olgumuzda da bulunuyordu.

Berkowitz EA ve arkadaşları (7) SK'lerin akciğer toksitesine ilişkin bildirdikleri 4 vakalık olgu serisinde olguların hepsinde bilateral diffüz retiküler, mikronodüler infiltrasyonlarının olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada sonuç olarak inhale edilen SK'lerin bronşial endotele hasar verebileceği böylece akut respiratuar distres ve solunum yetmezliğine yol açabileceği vurgulanmıştır. Bizim olgularımızla benzer şekilde bu 4 olguda 20'li yaşlarda genç erkek olgulardı. Acil servise dispne, taşikardi, göğüs ağrısı gibi semptomlar ile başvurmuşlar, ve yine bizim olgularımızla yakın benzerlik gösteren hipoksi, oksijen saturasyon

düşüklüğü mevcuttu. Olguların sırası ile oksijen saturasyonları %79-%80-%82-%84 olarak ölçülmüştü. Bizim olgularımızın oksijen saturasyonları sırası ile %89 ve %91 olarak ölçüldü. Bizim serimizden farklı olarak bu seride olguların hepsine cerrahi biyopsi yapılmış 3 olgunun sonucu organize pnömoni olarak gelmiş, 1 olgunun sonucuna ulaşılammıştır. Bizim serimizde olgular ileri tetkiki kabul etmedikleri için ve birkaç gün gibi kısa bir sürede radyolojik ve klinik düzelme izlendiğinden cerrahi biyopsi ve benzer invaziv ileri tetkikler yapılamamıştır.

Catlyn K ve arkadaşlarının (8) SK kullanımı ve öksürük balgam ateş şikayeti olan 44 yaşında bir kadın olgunun akciğer grafisi bizim ikinci olgumuz ile benzer şekilde sağ'da infiltrasyonu tespit edilmiş ve olgunun bronkoskopik lavajı tipik olarak siyah görünümde olduğunu, histopatolojik tanısında respiratuar bronşiolit ile ilişkili intersitisyel akciğer hastalığı olarak bildirmişlerdir.

Alhadi S ve arkadaşlarının (9) bildirdiği 21 yaşında SK kullanım öyküsü olan bir olguda bizim birinci olgumuzla benzerlik göstermektedir. Bilinci kapalı bir şekilde acil servise getirilen oksijen saturasyonu oda havasında %75 ölçülen ve bakılan AKG'da respiratuar asidoz tespit edilen pH: 7,27 pCO₂: 51 mmHG pO₂: 171 mmHg, Bikarbonat: 24 mEq/L olarak ölçülen olgunun akciğer grafisinde bilateral infiltrasyonlar tespit edilmiştir. Olgu yoğun bakım ünitesinde geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi almış, bronkoskopi, bronkoalveolar lavaj, transbronşial biyopsi yapılmış, yapılan tetkikler ile otoimmün hastalıklar, maligniteler, enfeksiyonlar, tüberküloz ve konjestif kalp yetmezliği dışlanmış. Bronkoalveolar lavaj sıvısında %49 polimorf nükleer hücre hakimiyetinde gelmiş, histolojik analizinde lenfositik infiltrasyon ve demir spesifik histokimyasal boyama olarak sonuçlanmış. Sonuç olarak bu makalede yazarlar mevcut klinik ve radyolojik sonuçların SK kullanımına bağlı olduğunu düşünmüşler ve olgulardaki hızlı klinik iyileşmenin inhale edilen partiküllerin allerjik alveolit ya da hipersensitivite pnömonisine yol açabileceğini bildirmişlerdir.

Ülkemizde bu konu ile ilgili yakın zamanda yapılan bir araştırmada (10), bonzai kullanımına bağlı acil servis başvurularının giderek arttığı ve bonzai kullanımının fatal seyirli olabileceği bildirilmiştir. Özellikle düşük GKS'si olan, solunum depresyonu görülen ve hiperkarbik seyreden olgularda erken entübasyon açısından dikkatli olmak gerekliliği vurgulanmıştır.

Bildirdiğimiz bu iki olguluk yazıdaki en önemli kısıtlı noktalardan birisi olguların ileri tetkik ve tedaviyi kabul etmedikleri için bronkoskopi gibi minimal invazif ileri tetkiklerinin dahi yapılamamış olmasıdır. Fakat olgularda çok hızlı meydana gelen radyolojik ve klinik düzelme bizlere SK kullanımına bağlı görülebilen bu radyolojik değişikliklerde klinisyenle-

rin invazif tetkikler için çok aceleci davranmaması gerektiğini ileri invazif tetkik kararının yakın klinik ve radyolojik takiple birlikte verilmesi gerektiğini düşündürmüştür.

Sonuç olarak SK kullanımı günümüzde kolay ulaşılabilir, ucuz, eşdeğer maddelere göre daha güçlü bir etkisinin olması ve standart madde testlerinden kurtulabilir olmasından dolayı hızla artmaktadır. Diğer organ ve sistemlere toksik etkileri sık görülmekle birlikte akciğerde hızlı radyolojik düzelme ile seyreden infiltrasyonlar şeklinde görülmesi nadirdir. Respiratuvar asidoz, akciğerlerde infiltrasyonları olan genç hastalarda SK kullanımını mutlaka sorgulanmalı ve akılda tutulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Ashton CH, Pharmacology and effects of cannabis: A brief review. *Br J Psychiatry* 2001; 178 (2): 101-106.
2. Artunç S, Doğan KH, Demirci Ş. Uyuşturucu maddelerde yeni trend: Sentetik kannabinoidler. *Adli Tıp Bülteni* 2014; 19(3): 198-203.
3. 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(2): 234-43.
4. Simmons JR, Skinner CG, Williams J, Kang CS, Schwartz MD, Wills BK. Intoxication from smoking 'spice'. *Ann Emerg Med* 2011; 57(2): 187-188.
5. Schmid K, Niederhofder N, Szabo B. Analysis of the respiratory effects of cannabinoids in rats. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2003; 368 (4): 301-8.
6. Evren C, Bozkurt M. Sentetik kannabinoidler: Son yılların krizi. *The Journal of Psychiatry and Neurological Sciences* 2013; 26: 1-11.
7. Berkowitz EA, Henry TS, Veeraraghavan S, Staton GW. Pulmonary effect of synthetic marijuana. *Chest Radiography and CT Findings. American Journal of Roentgenology* 2015; 204: 750-757.
8. Catlyn K, Moguillansky N, Mehta H, Jantz M, Patel V. Synthetic cannabinoids as a cause for black carbonaceous bronchoalveolar lavage. *Chest* 2013; 144(4): 23-8.
9. Alhadi S, Tiwari A, Vohra R, Gerona R, Acharya J, Bilello K. High times, low sats: Pulmonary infiltrates associated with chronic synthetic cannabinoid use. *J. Med. Toxicol* 2013; 9: 199-206.
10. Aksel G, Bozan Ö, Kayacı M, Güneysel Ö, Sezgin SB. Rising threat; Bonsai. *Türk Emerg Med* 2016; 15 (2): 75-8.

Yazışma Adresi:

Dr. Coşkun Doğan
Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve araştırma Hastanesi, Göğüs hastalıkları, İstanbul, Türkiye
coskund24@hotmail.com