



## Sentetik Kannabinoidlerin Nöropsikiyatrik Etkileri Neuropsychiatric Effects of Synthetic Cannabinoids

Armağan Aral<sup>1</sup>, Bahattin Avcı<sup>2</sup>, Mirac Barış Usta<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Samsun Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları, Samsun, Turkey

<sup>2</sup>Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Samsun, Turkey

<sup>3</sup>Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları, Samsun, Turkey

### ABSTRACT

Synthetic cannabinoids are common names of many compounds produced in a laboratory environment that mimic the psychoactive effects of cannabis. The use of synthetic cannabinoid is a public health problem that has become widespread among young people in recent years. Due to the increasing rate of usage, there are many studies needed to better understand the effects, reduce the consumption rate and facilitate the elimination of the negative effects it creates. Knowing the neuropsychiatric conditions that may occur as a result of the use of synthetic cannabinoids and distinguishing them from cannabis use will guide the arrangements to improve the functionality of the neurorehabilitation process.

**Keywords:** Cannabinoids, drug abuse, neuropsychiatry,

### ÖZET

Sentetik Kannabinoidler esrarın psikoaktif etkilerini taklit eden laboratuvar ortamında üretilmiş birçok bileşimin ortak adıdır. Sentetik Kannabinoid kullanımı son yıllarda gençler arasında hızla yaygınlaşan bir halk sağlığı sorunudur. Kullanım oranının gün geçtikçe artması nedeniyle etkilerinin daha iyi anlaşılabilmesi, tüketim hızının azaltılabilmesi, yarattığı olumsuz etkilerin giderilmesinin kolaylaştırılabilmesi için birçok çalışmaya ihtiyaç vardır. Sentetik kannabinoid kullanımı sonucunda ortaya çıkabilecek nöropsikiyatrik durumların bilinmesi ve esrar kullanımından ayırt edilmesi, nörorehabilitasyon sürecinin işlevselliğini artırmaya yönelik düzenlemelere yol gösterecektir.

**Anahtar Kelimeler:** Kannabinoidler, madde kötüye kullanımı, nöropsikiyatri,

### Giriş

Kannabinoidler temel olarak üç sınıfa ayrılır. Bunlardan doğal kanabinoid (fitokannabinoidler) olarak bilinen esrarın aktif bileşeni  $\Delta^9$ -THC (tetrahidrokannabinol)'dir. 2.grup endojen kannabinoidler ise 2-arasidonilgliserol ve anandamidi içerir. 3.grup olan Sentetik Kannabinoidler (SK) ise  $\Delta^9$ -THC'nin etkilerini, taklit etmek için oluşturulan moleküllerden oluşur<sup>1</sup>.

Hem esrar hem de SK'lar kannabinoid reseptörleri olan CB1 ve CB2 reseptörlerine etki ederler. SK'lar ile esrarın farklılıkları kısaca özetlenecek olursa;  $\Delta^9$ -THC metaboliti 11-hidroksi- $\Delta^9$ -THC'nin, kannabinoid (CB1-CB2) reseptör afinitesi düşük, SK'ların birçok metaboliti kannabinoid reseptörlerine yüksek afiniteye sahip olması, SK'ların yarı ömrünün daha uzun olması,  $\Delta^9$ -THC parsiyel agonist iken SK'lar tam agonist olması ve 1mg da bile psikoaktif etkilerinin olması örnek verilebilir<sup>2</sup>. SK'ların etkilerinin daha hızlı olduğu, daha sık psikotik semptomlar oluşturduğu, daha yüksek oranda yoksunluk yaptığı ve kullanıcılarında işlevselliğin daha düşük olduğu bildirilmiştir<sup>3</sup>.

Günümüzde dünyada ve ülkemizde SK'ların kullanımının sıklaşmasında önemli faktörlerin öfori verici etkisi, ucuzluğu, internet üzerinden temininin kolay olması ve yakın zamana kadar kan ve idrar tahlillerinde saptanamaması olduğu düşünülmektedir<sup>4</sup>. Bu derlemede SK'lar ile ilgili klinik ve prelinik çalışmalardan yararlanılarak SK'ların nöropsikiyatrik etkileri hakkında farkındalığın artırılması için güncel literatür incelenmiştir.



## Nöropsikiyatrik Bulgular

SK'lar da psikoaktif etkilerini esrar gibi CB1 (kannabinoid reseptörü) reseptörleri üzerinden yaparlar. Buna karşın etkileri esrardan çok daha güçlü ve uzun sürelidir. Belli başlı akut psikoaktif etkileri; öfori, anksiyete, ajitasyon, psikoz, bilişsel gerileme, görsel ve işitsel halüsinasyonlardır<sup>5,6</sup>. SK kullanımı sonrası acile başvuranların %58'inde en az bir psikiyatrik semptom olduğu bildirilmiş olup bir çok çalışmaya göre en sık semptomların anksiyete ve halüsinasyonlar olduğu bilinmektedir<sup>7</sup>. Esrar kullanımında daha çok psikomotor retardasyon, letarji ve sedasyon görülmekle birlikte SK'larda daha çok ajitasyon ve iritabilite göze çarpmaktadır<sup>8</sup>. 3 olgu serisinde ise SK kullanımı sonrası intihar düşüncesi olduğundan bahsedilmiştir<sup>9</sup>. SK kullanımı sonrası ayrıca zaman algısında kopma, hafıza kaybı, görsel ve işitsel algıda bozulmalar gözlenmiştir<sup>10</sup>. Birisinde 18 aylık değerinde ise 2 haftalık kullanım olmak üzere SK kullanımı sonrası katatoni belirtilerinin görüldüğü olgular da bildirilmiştir<sup>11</sup>. Nörolojik akut etkilerinde ise baş bönmesi ön planda olup bazı vakalarda epileptik nöbetler<sup>12</sup> ve parestezi bildirilmiştir<sup>7</sup>. Akut nöropsikiyatrik bulguların bildirildiği retrospektif ve insan toksikoloji çalışmalarına Tablo.1'de yer verilmiştir.

**Tablo1. SK'ların Akut Nöropsikiyatrik Bulgularının Bildirildiği Çalışmalar.**

Araştırma	Araştırma türü	Örneklem Büyüklüğü	SK karışımları/ Bileşikleri	Nöropsikiyatrik Bulgular
Locatelli ve ark. <sup>64</sup>	Retrospektif bildirim	17	K2,K9,Spice	Ajitasyon, halüsinasyon
Hoyte ve ark. <sup>8</sup>	Retrospektif bildirim	1898	K2,Spice/ JWH-018, JWH-073	Ajitasyon,irritabilite, konfüzyon, halüsinasyon, delüzyon, baş dönmesi
Hermanss-Clausen <sup>65</sup>	Retrospektif bildirim	29	Spice,Jamika, Bonzai/CP47, 497,JWH-015, JWH-018, JWH-073, JWH-081, JWH-210, JWH-250 AM-694	Ajitasyon, huzursuzluk, psikoz,halüsinasyonlar, panik semptomları
Sobolevsky <sup>66</sup>	Toksikolojik laboratuvar çalışması	3	Tropikal Sinerji/JWH-018,CP47,497	Anksiyete, paranoya, halüsinasyonlar, kısa-dönem belleğinde bozulmalar, zaman algısında bozulma

SK'ların uzun süreli kullanım ile ilgili kanıtlar metodolojik zorluklar nedeniyle kısa süreli kullanıma göre kısıtlıdır. Görülen etkilerden bazıları; psikoz bilişsel bulgular ve "motivasyonsuzluk sendromu" dur. Motivasyonsuzluk Sendromu; enerjide azalma, sosyal içe çekime, amaca yönelik aktivitelerde azalma, duygulanımda küntleşme ve bellek bozuklarıyla karakterizedir<sup>13</sup>. Depresyon ve anksiyete bozukluğu riskinin arttığını ifade eden derlemeler ve olgu bildirimleri de mevcuttur<sup>6,14</sup>. SK'ların akut ve kronik kullanımı sonrası görülen nöropsikiyatrik bulgular tablo2'de özetlenmiştir.

## Sentetik Kannabinoidler ve Psikoz

Son 30 yıldaki birçok araştırma; esrarın, duyarlılığı olan hastalarda psikoz geliştirme riskini artırdığını göstermiştir<sup>15,16</sup>. Esrarın psikoz gelişiminde risk faktörü olarak, yıpranma hızının (attrition rate) yaklaşık %8-10'undan sorumlu olduğu bildirilmiştir<sup>17</sup>. Yani esrar, psikoz riski üzerinde nedensel bir etki göstermesi için diğer bazı faktörlere bağlıdır. SK'lar esrar aksine CBD içermemekte ve CB1 reseptörü üzerindeki aktivitesi maksimal düzeyde olmaktadır<sup>18</sup>. Bu durumun psikotik belirtilere sebebiyet verme potansiyellerinde etkili olabileceği düşünülmektedir<sup>19</sup>. 10 avrupa ülkesinin 16 acil servisinin verileri kullanılarak yapılan geniş

örneklemlerle bir çalışmada akut SK kullanımını nedeniyle acil servise başvuranların %15'inde psikotik semptomlar olduğu gösterilmiştir<sup>20</sup>. Bu rakam diğer psikoaktif madde kullanımına göre oldukça fazladır. SK'ların yol açtığı psikotik bozukluklar; a) toksik akut psikotik epizod b) süregelen-kalıcı psikotik bozukluk c) önceden var olan psikotik atağın kötüleşmesi/alevlenmesi olarak kategorize edilebilir<sup>18</sup>. SK'lara ikincil gelişen akut psikotik epizodlara genelde pozitif semptomlar eşlik etmekte, şizofreni vakalarından farklı olarak negatif semptomların daha nadir görüldüğü bildirilmektedir<sup>21</sup>. SK'ların şizofreniye yol açtığını gösteren birçok olgu sunumunun derlenmesi sonucunda Papanti ve ark. tarafından yapılan 'Spicephrenia' terimi türetilmiş fakat bu psikotik tabloda esrar psikozundan farklı olarak ajitasyonun ön planda olduğu belirtilmiştir<sup>22</sup>. Kannabis psikozundan diğer farklı yönleri ise daha genç yaşta görülmesi, psikotik atak şiddetinin fazla olması, zorunlu yatış sayısının ve uzunluğunun daha fazla olması olarak raporlanmıştır<sup>23</sup>. SK'ların uzun dönemde kullanımlarıyla ilgili yeterli veri bulunmamakla birlikte bazı çalışmalarda adolesan dönemde SK'lara maruziyetin ileri dönemde de şizofreni riskini artırdığı gösterilmiştir<sup>19</sup>.

**Tablo 2. Kannabinoid Kullanımı Sonrası Görülen Nöropsikiyatrik Bulgular**

Semptomlar	Kullanım Süresi	Kannabinoid Türü	
		Sentetik Kannabinoid	Esrar
Psikiyatrik Semptomlar	Akut	Ajitasyon <sup>67</sup> , paranoya, görsel ve işitsel halüsinasyonlar ile karakterize ağır psikotik epizod <sup>74</sup> , depresyon <sup>31</sup> ve intihar düşüncesi <sup>6</sup> , anksiyete <sup>68</sup> , irrtabilite <sup>6</sup>	Doz bağımlı: agresyon ve paranoya <sup>69</sup> , halüsnasyon ve uzamsal algıda bozulma <sup>70</sup> , panik atak <sup>69</sup>
	Kronik	Depresyon <sup>31</sup> , anksiyete bozukluğu <sup>14</sup> Psikotik Bozukluk <sup>19</sup> , katatoni <sup>11</sup>	Psikotik bozukluk <sup>19</sup> , anksiyete <sup>71</sup> , manik atak <sup>72</sup> depresyon <sup>73</sup>
Bilişsel Bulgular	Akut	Konfüzyon <sup>12</sup> Bellek <sup>6</sup> ve dikkat <sup>2</sup> performansında bozulma	Doza bağımlı olarak; dikkat <sup>24</sup> , çalışma belleği <sup>74</sup> ve psikomotor işlevlerde <sup>75</sup> bozulma
	Kronik	Çalışma belleği ve dikkat performansında bozulma <sup>31</sup>	Sözel öğrenme <sup>24</sup> , kısa dönem bellek <sup>76</sup> ve dikkatte <sup>24</sup> bozulma
Nörolojik bulgular	Akut	Baş dönmesi, epileptik nöbet ve fasikülasyonlar <sup>7</sup>	Baş dönmesi <sup>77</sup>
	Kronik	SSS'de yapısal ve işlevsel bozulmalara ait bulgular <sup>42,56</sup>	Hipokampus ve amigdalada yapısal ve işlevsel değişiklikler <sup>53,54</sup>

## Sentetik Kannabinoidlerin Bilişsel İşlevler Üzerine Etkileri

Akut esrar maruziyetinin doza bağımlı olarak; dikkat, çalışma belleği ve psikomotor işlevlerde bozulma gibi bilişsel fonksiyonları etkilediği iyi bilinmektedir. Son 20 yılda uzun dönemli esrar kullanımının bilişsel bozukluklara sebep olmasını araştıran oldukça fazla çalışma mevcuttur. Esrarın akut ve kronik kullanımı hakkındaki son derlemeler, en belirgin bilişsel bozulmaların bellek ve dikkat alanında olduğunu belirtmektedir<sup>24</sup>. SK kullanımının bilişsel bozulmalar ile ilişkisini gösteren sınırlı sayıda araştırma bulunmakla birlikte CB1 reseptörleri üzerindeki etkilerinden dolayı özellikle uzun dönemde bilişsel işlevleri etkileyeceği düşünülmüştür<sup>14</sup>. Konu ile ilgili psikomotor beceriler ve yürütücü işlevler ile ilgili bilgiler bulunmaktadır.

## Psikomotor Beceriler

Psikomotor beceriler ile ilgili çalışmaların büyük bir bölümünde madde taramasına takılan sürücüler ile yapılan araştırmalar oluşturmaktadır<sup>25,26</sup>. Çalışmalar psikomotor becerilerin akut ve kronik kullanımda esrardan olumsuz anlamda etkilendiğini göstermektedir<sup>24</sup>. SK'ların akut ve kronik dönemde psikomotor becerileri etkileyip etkilemediğini gösteren kontrollü çalışmalar henüz yeterli sayıda bulunmamaktadır. JWH-018, AM-2201, JWH-210, JWH-122 maruziyeti sonrası sürücülük becerilerinin ölçüldüğü bir çalışmada SK kullanıcılarının sağlıklı kontrollere göre psikomotor becerilerinin daha düşük olduğu saptanmış olup, çalışmadaki örneklem sayısı sonuçların genellenebilirliği için oldukça düşüktür<sup>27</sup>. Yine Musshoff ve ark. yaptığı 7 vakalık seride de 'Spice' karışımı sonrası sürücülük becerilerinin ciddi anlamda bozulduğu

saptanmıştır<sup>28</sup>. Sürücüler ile yapılan başka bir çalışmaya göre de bir SK türevi olan UR-144'ün esrara göre psikomotor becerileri ve sürücü performansını daha olumsuz etkilediği bildirilmiştir<sup>29</sup>.

## Yürütücü İşlevler

Yürütücü işlevler, plan yapma, yanıt ketleme, problem çözme, sözel akıcılık, dikkat ve bilişsel esneklik gibi bir dizi alanı içine alır. Yürütücü işlevlerin alt tipleri tablo.3'de özetlenmiştir. Yürütücü işlevler Diamond tarafından 3 temel işlev tipine ayrılmış olup bunlar; a) çalışma belleği b) dikkat c) bilişsel esneklik<sup>30</sup>.

**Tablo 3. Yürütücü İşlevler**

Yürütücü İşlev Tipi	Tanım
Çalışma Belleği	Yeni bilginin depolanması ve depolanan bilginin manipülasyonu süreci
Dikkat	Çevredeki daha önemli bilginin saptanması ve bu uyarın üzerine odaklanmanın devam etmesi ve bununla yarışın geçersiz uyarınların göz ardı edilmesi
Karar verme	Bir çok alternatif arasından bir dizi eylemi seçme süreci
Bilişsel Esneklik	Çevreden gelen uyarıcılara yanıt olarak kararını değiştirme
İnhibisyon	Hızlı koşullanan yanıt ve reflekslerin baskılanması sonucu daha uygun cevabın verilebilmesi <sup>78</sup>
Sözel Akıcılık	Kategoriye/konuya uygun kelime bulabilme
Planlama	Amaca ulaşmak veya görevi tamamlamak için yol üretebilme becerisi

### a) Bellek ve Öğrenme

Çalışma belleği (kısa-dönem belleği) yeni bilginin depolanması ve depolanan bilginin manipülasyonu sürecidir<sup>30</sup>. Esrarın insanlarda akut olarak çalışma belleği performansını bozduğu bir çok defa belgelenmiştir, fakat uzun süreli kullanımı sonrası çalışma belleği performansını etkileyip etkilemediği ile ilgili tartışma sürmektedir<sup>31</sup>. Bazı çalışmalarda kronik kullanımda esrar kullanıcılarının çalışma belleği performansının daha kötü<sup>32,33</sup>; bazı çalışmalarda kontrol grubuyla eş düzeyde olduğu bulunmuştur<sup>34,35</sup>. SK'larla yapılan ve labirent görevlerinin uygulandığı hayvan çalışmalarında da JWH-081 ve HU-210'un çalışma belleğini olumsuz etkilediği bulunmuştur<sup>36,37</sup>. Hayvanlarda SK'ların akut etkilerinin araştırıldığı çalışmalarda  $\Delta 9$ -THC veya WIN-55 uygulanan hayvanları uygulama sonrası çalışma belleği isteyen görevlerde kontrollere göre daha fazla hata yaptıkları, SK'nın etki süresi bittikten sonraki denemelerde kontrollerle eşit performans gösterdikleri görülmüştür<sup>38</sup>. Ergen ratlarda JWH-018 ve CP-55 ile yapılan kronik etkilerin araştırıldığı çalışmalarda ergenlikteki maruziyetin erişkinlikte de çalışma belleğini olumsuz etkilediği gösterilmiştir<sup>39</sup>. İnsanlarda SK kullanımının çalışma belleğine etkilerini araştırın sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır<sup>40</sup>. Hipokampus ve prefrontal kortekste ki CB1 reseptörlerine afinitesi nedeniyle çalışma belleği üzerine etkilerinin uzun kullanımda esrardan daha belirgin olduğunu savunan görüşler mevcuttur<sup>14,40</sup>. Bir diğer olası mekanizmada uzun süreli SK kullanımı sonrası D2 reseptörlerinin downregulasyonu sonucunda prefrontal kortekse giden glutamat düzeylerinin azalması ve GABA düzeylerinin artmasıdır<sup>40</sup>.

### b) Dikkat

Esrarın dikkati akut ve kronik kullanımda etkilediği bilinmektedir<sup>24</sup>. SK kullanımının akut dönemde tıpkı esrar gibi dikkat performansında düşüş yaptığı öngörülebilir bir etki olup derlemelerde de yerini almıştır<sup>2</sup>. Kronik esrar kullanımı ve dikkat ile ilgili birçok çalışma olmasına rağmen SK'larda kısıtlı sayıda objektif kanıt mevcuttur<sup>41</sup>. Cohen ve ark. 2017 yılında Stroop testini kullandığı çalışmasında SK kullanıcıları, esrar kullanıcıları ve sağlıklı kontrollere göre renk-kelime görevinde daha düşük performans göstermişlerdir<sup>40</sup>. Stroop testinde ölçülmek istenen çeldirici uyarınlara karşı dikkati sürdürme ve seçici dikkat verebilme becerisidir. Bu çalışma SK kullanıcılarının bu alanda sıkıntı yaşadıklarını göstermektedir. Görsel ve işitsel seçici dikkatte gerekli olmayan arka plan uyarınlarını inhibe etmekte görevli talamusun gri cevherinde (CB1 reseptörlerince zengin) uzun süreli SK kullanıcılarında incelleme tespit edilmiştir<sup>42</sup>. SK kullanıcılarında, CB1

reseptörlerinin yoğun olduğu bir diğer bölge olan ASK'ya giden talamik projeksiyonlarda da incelmeye görülmüştür<sup>43</sup>. SK olarak AM-4054 kullanıldığı prelinik bir çalışmada da dikkati sürdürme becerisinde düşüş saptanmıştır<sup>44</sup>. Cengel ve arkadaşlarının kronik SK kullanıcıları ve esrar kullanıcılarını nöropsikolojik testler açısından karşılaştırdığı çalışmanın sonuçlarına göre de SK kullanıcılarında dikkati sürdürme becerisi daha düşüktür<sup>43</sup>.

### c) Bilişsel Esneklik

Bilişsel esneklik; belli bir konseptteki uyarana tepki verilmesi sırasında uyarana değiştirildiğinde düşünme şeklini eş zamanlı değiştirebilme ve yeni uyarana uygun cevap verebilme kapasitesidir. Bir diğer deyişle dikkatini yeni uyarana kaydırabilme becerisidir. Esrar ve SK'ların bilişsel esnekliğe olumsuz etkisinin olduğu konusunda gerek prelinik gerekse klinik araştırmalar birbiriyle çelişmekte<sup>40</sup> fakat mekanizmanın ASK ve PFK'daki dopamin ve glutamat salınımının etkilenmesi yoluyla olduğu düşünülmektedir<sup>45</sup>.

Literatürde SK ve esrarın bilişsel fonksiyonlar açısından karşılaştırıldığı çalışmalara oldukça az rastlanmaktadır. Bu konuda ülkemizde yapılan tek çalışmaya göre uzun dönem SK kötüye kullanımı olan, esrar kötüye kullanımı olan ve sağlıklı kontrol grupları nöropsikolojik test performansları açısından birbiriyle karşılaştırılmış; SK kullanıcılarının görsel uzamsal beceriler, çalışma belleği ve dikkat performanslarının daha düşük olduğu tespit edilmiştir<sup>43</sup>. Yurtdışında yapılan yakın zamanlı başka bir çalışmaya göre de SK kullanıcılarında esrar kullanıcılarına göre dikkat ve uzun dönem belleğinde eksiklikler gözlenmiştir<sup>40</sup>. Çalışmalarda gösterildiği gibi SK'ların bilişsel fonksiyonlar üzerinde esrardan daha güçlü etkisinin olmasını açıklayabilecek yeni mekanizmalar açıklanmaya çalışılmaktadır. Son çalışmalar CB1 ve CB2 afinitesinin yanında SK'ların heterodimerler oluşturarak TRPV1, D2,  $\mu$ -opioid ve orexin-1 gibi reseptörlere de bağlanabildiğini göstermiştir<sup>46,47</sup>. Esrarda SK'lardan farklı olarak nöroprotektif özellik gösteren CBD bulunması da daha düşük şiddetli belirtileri açıklayabilir<sup>48</sup>. Ayrıca SK'lar içindeki kannabinoid dışı maddeler de bilişsel fonksiyonları etkileyebilir. Esrara göre daha fazla yoksunluk yapması ve sonucunda kullanım sıklığının daha fazla olması da daha yüksek dozlarda CB1 reseptörlerinin işgal edilmesi sonucunda nörotoksik etkileri açıklayabilir<sup>43</sup>.

Bulgular birlikte ele alındığında SK'ların tekrarlayan kullanımda bilişsel fonksiyonlar özellikle de yürütücü işlevlerde bozulmalara sebebiyet vermekte olabileceği fakat etkinin süresi ile ilgili bilgilerin çalışmalarla tamamlanması gerekmektedir<sup>40</sup>. Presinaptik CB1 reseptörlerinin glutamat, serotonin, dopamin ve nöradrenalin sinapslarında varlığının gösterilmesi kannabinoidlerin değişik nöropsikiyatrik etkilerinin daha detaylı araştırılması ihtiyacını doğurmaktadır<sup>49</sup>.

## Nörogörüntüleme Bulguları

Esrar ve SK'lar depresyon, psikoz ve anksiyete gibi birçok mental hastalık ve bilişsel bozulmalardan sorumludur. Bu psikoaktif etkilerden sorumlu CB1 reseptörleri PFK, hipokampus, amigdala, talamus, hipotalamus ve serebellumda bulunmaktadır. Son yıllarda esrarın ilgili beyin yapılarının işleviyle ilgili yaptığı değişiklikleri inceleyen klinik çalışmaların sayısı artmaktadır. Nörogörüntüleme çalışmaları,  $\Delta$ 9-THC'nin serebellum, paralimbik yapılarda ve PFK'da sinyal artışı yaptığını göstermiştir<sup>50</sup>. Kronik kullanımda ise bir çalışmada PFK ve serebellumda<sup>51</sup>, diğer bir çalışmada ise hafıza ve dikkat ile ilgili bölgelerde kan akımında azalma bulunmuştur<sup>52</sup>. Esrar kullanıcılarının PFK ve limbik bölgelerde volümetrik azalmalar gösterdiği güncel derlemelerde belirtilmiştir<sup>53,54</sup>. Ülkemizde yapılan bir çalışmaya göre ise 10 yıldan uzun süredir esrar kullanan bireylerin hipokampus ve amigdala hacimlerinde sırasıyla, %12 ve %7 oranında azalma gözlenmiştir<sup>55</sup>. Hipokampus ve amigdala hacmindeki azalmanın, bağımlılık ve pozitif psikotik semptomlarla ilişkili olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur<sup>53</sup>. Esrar kullanımının aksine SK kullanımının nöral bulgularını gösteren az sayıda nörogörüntüleme çalışması bulunmaktadır. Zorlu ve ark. tarafından DTI kullanılarak yapılan bir çalışmada haftada 5'ten fazla 1 yıllık SK kullanımı olan 22 kişilik ergen ve genç erişkin, 18 kişilik sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılmış ve SK kullanımı olan grupta sol temporal lob, sol fornix, sol cingulum ve sol kortikospinal traktta beyaz cevherde incelmeye tespit edilmiştir<sup>56</sup>. Kortikospinal traktta beyaz cevherdeki incelmeye SK'ya bağlı ani ölümleri açıklayabileceği düşünülmektedir<sup>56</sup>. Diğer alanlardaki incelmeye piskoza yatkınlık ve bilişsel bozulma ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür<sup>56</sup>. Nurmedov ve ark.'nin voxel-temelli morfometriden yararlandıkları bir çalışmada ise SK kullanan grubun kontrollere göre

sağ-sol talamus ve sol serebellumunda gri cevherde volüm azalması saptanmıştır<sup>42</sup>. Bu öncü çalışmalar SK'ların nörotoksik özelliklerini vurgulamakta fakat henüz ön çalışma düzeyinde kalmaktadır. SK'ların nöropsikiyatrik etkileriyle ilgili daha fazla nörogörüntüleme çalışmasına gereksinim duyulmaktadır.

## Erken Yaşta Maruziyet Önemli midir?

Endokannabinoid sistem nörogelişimsel süreçte önemli yer tutmakta bu sistemdeki kannabinod sebebi bozulmalar özellikle ergenlik döneminde hayati öneme sahip olmaktadır. Mevcut kanıtlara göre kannabinodlere ergenlik dönemindeki maruziyetin uzun süreli bilişsel etkilerinin olması sürpriz olmamaktadır. Boylamsal çalışmalara göre esrar kullanımına ergenlik döneminde başlayanların aynı süre ve sıklıkta kullananlara göre bellek performansı daha düşük olduğu vurgulanmaktadır<sup>57</sup>. Ergenlik dönemindeki ratlara yoğun esrar kullanımı sonrasında yapılan çalışmalara göre ratlarda öğrenme ve bellek ile ilgili bozukluklar yetişkinlik döneminde de devam etmekte<sup>58,59</sup>, bu uygulamaya yetişkinlik döneminde maruz kalan ratlarda etkinin kalıcı olmadığı görülmektedir<sup>60,61</sup>. SK'lardan biri olan WIN-55212-2 ile yapılan çalışmalarda ergen ratlarda anksiyete benzeri belirtiler, motor ve tanıma hafızasında bozulmalar saptanmış, fakat erişkin ratlarda değişiklik gözlenmemiştir<sup>62,63</sup>. Bu bulgular henüz gelişim dönemindeki hipokampus ve prefrontal korteksin kannabinoid maruziyetine çok daha duyarlı olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte ergenlik döneminde kullanımın kalıcı bulgularının olmadığını da gösteren bulgular konunun araştırmaya açık olduğunu göstermektedir<sup>61</sup>.

## Sonuç

SK'ların bilişsel işlevler üzerindeki etkilerini inceleyen araştırmaların büyük çoğunluğunu hayvan çalışmaları oluşturmakta olup elde edilen bulguların klinik çalışmalarla güçlendirilmesi gerekmektedir. Yapılan sınırlı sayıdaki araştırmada elde edilen bulgular SK'ların tekrarlayan kullanımda yürütücü işlevleri etkilediği fakat etkinin süresi hakkında yeterli kanıt olmadığı yönündedir. SK kullanımının miktarı, süresi ve sıklığı ile bilişsel işlev bozukluğu arasındaki ilişkinin incelenmesi ve uzun dönem etkileri araştırmak için boylamsal metodolojiye sahip araştırmalar yapılması gerekmektedir. Bilişsel işlevlerdeki bozuklukların nörogörüntüleme ile desteklenmesi ileri araştırmalar için önemli konulardan biridir.

SK'ların psikiyatrik yan etkileri içerisinde en zengin kanıtlar psikoza yatkınlık üzerine yapılmaktadır. SK'ların akut psikoaktif etki olarak esrar kullanımından daha şiddetli ve sık şekilde psikotik bulgular ile seyretmesi ve kendine has özellikler içermesi çalışmalar arasındaki tutarlı bir bulgudur. SK'ların uzun dönemli kullanımda ise; psikoza yatkınlık her ne kadar CB1 reseptörlerine afinitesinin yüksek olması nedeniyle tahmin edilebilir olsa da klinik çalışmalar ile desteklenmesi gerekmektedir.

## Kaynaklar

1. Pacher, P., S. Bátkai, and G. Kunos, The endocannabinoid system as an emerging target of pharmacotherapy. *Pharmacol Rev.* 2006;58:389-462.
2. Spaderna, M., P.H. Addy, and D.C. D'Souza, Spicing things up: synthetic cannabinoids. *Psychopharmacology*, 2013;228:525-40.
3. Winstock, A.R. and M.J. Barratt, Synthetic cannabis: a comparison of patterns of use and effect profile with natural cannabis in a large global sample. *Drug Alcohol Depend.* 2013;131:106-111.
4. Kalyoncu, A., B. Ünlü, and U. Taştan, Gençlerin tehlikeli oyunu: Sentetik kannabinoidler (Bonza) üzerine bir gözden geçirme. *Bağımlılık Dergisi.* 2014;15:150-5.
5. Auwärter, V. et al. Spice and other herbal blends: harmless incense or cannabinoid designer drugs? *J. Mass Spectrom.* 2009;44:832-7.
6. Castellanos, D. et al. Synthetic cannabinoid use: a case series of adolescents. *J Adolesc Health.* 2011;49:347-9.
7. Tournebise, J., V. Gibaja, and J.-P. Kahn, Acute effects of synthetic cannabinoids: update 2015. *Subst Abuse.* 2017;38:344-66.
8. Hoyte, C.O., et al. A characterization of synthetic cannabinoid exposures reported to the National Poison Data System in 2010. *Ann Emerg Med.* 2012;60:435-8.
9. Harris, C.R. and A. Brown, Synthetic cannabinoid intoxication: a case series and review. *J Emerg Med.* 2013;44:360-6.
10. Alıcı, T. and T. Uzbay, Kannabinoidler: Ödüllendirici ve bağımlılık yapıcı etkilerinin nörobiyolojisi ve nöropsikofarmakolojisi üzerine bir gözden geçirme. *Bağımlılık Dergisi.* 2006;7:140-9.
11. Khan, M., et al. Catatonia secondary to synthetic cannabinoid use in two patients with no previous psychosis. *Am J Addict.* 2016;25:25-7.
12. Simmons, J.R. et al. Intoxication from smoking "spice". *Ann Emerg Med.* 2011;57:187-8.

13. Akpınar, A., et al. Cannabis Use Disorder, Synthetic Cannabinoid and Amotivational Syndrome: A Case Report. *Bağımlılık Dergisi*. 2015;16:35-8.
14. Seely, K.A. et al. Spice drugs are more than harmless herbal blends: a review of the pharmacology and toxicology of synthetic cannabinoids. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.*, 2012;39:234-43.
15. Martinotti, G., et al. Prevalence and intensity of basic symptoms among cannabis users: an observational study. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2011;37:111-6.
16. Dragt, S., et al. Cannabis use and age at onset of symptoms in subjects at clinical high risk for psychosis. *Acta Psychiatr Scand*. 2012;125:45-53.
17. Linszen, D. and T. van Amelsvoort, Esrar ve psikoz: seyir ve akla uygun biyolojik mekanizmalar hakkında bir güncelleme. *Curr Opin Psychiatry*. 2007;3:119.
18. Martinotti, G., et al., Synthetic cannabinoids: psychopharmacology, clinical aspects, psychotic onset. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2017;16:567-75.
19. van Amsterdam, J., T. Brunt, and W. van den Brink, The adverse health effects of synthetic cannabinoids with emphasis on psychosis-like effects. *J Psychopharmacol*. 2015;29:254-63.
20. Vallersnes, O.M., et al. Psychosis associated with acute recreational drug toxicity: a European case series. *BMC Psychiatry*. 2016;16:293.
21. Radhakrishnan, R., S.T. Wilkinson, and D.C. D'Souza, Gone to pot—a review of the association between cannabis and psychosis. *Front Psychiatry*. 2014;5:54.
22. Papanti, D., et al. “Spicephrenia”: a systematic overview of “Spice”-related psychopathological issues and a case report. *Hum Psychopharmacol*. 2013;28:379-89.
23. Glue, P., et al. Hospitalisation associated with use of the synthetic cannabinoid K2. *NZ Med J*. 2013;126:18-23.
24. Broyd, S.J., et al. Acute and chronic effects of cannabinoids on human cognition—a systematic review. *Biol Psychiatry*. 2016;79:557-67.
25. Ramaekers, J.G. et al. Dose related risk of motor vehicle crashes after cannabis use. *Drug Alcohol Depend*. 2004;73:109-119.
26. Hartman, R.L. and M.A. Huestis, Cannabis effects on driving skills. *Clin Chem*. 2013;59:478-92.
27. Yeakel, J.K. and B.K. Logan, Blood synthetic cannabinoid concentrations in cases of suspected impaired driving. *J Anal Toxicol*. 2013;37:547-51.
28. Musshoff, F. et al. Driving under the influence of synthetic cannabinoids (“Spice”): a case series. *J Leg Med*. 2014;128:59-64.
29. Adamowicz, P. and W. Lechowicz, The influence of synthetic cannabinoid UR-144 on human psychomotor performance—a case report demonstrating road traffic risks. *Traffic Inj Prev*, 2015;16:754-9.
30. Diamond, A., Executive functions. *Annu Rev Psychol*. 2013;64:135-68.
31. Cohen, K. and A. Weinstein, The effects of cannabinoids on executive functions: evidence from cannabis and synthetic cannabinoids—a systematic review. *Brain Sci*. 2018;8:40.
32. Hanson, K.L., et al. Longitudinal study of cognition among adolescent marijuana users over three weeks of abstinence. *Addict Behav*. 2010;35:970-6.
33. Thames, A.D., N. Arbid, and P. Sayegh, Cannabis use and neurocognitive functioning in a non-clinical sample of users. *Addict Behav*. 2014;39:994-9.
34. Fried, P., B. Watkinson, and R. Gray, Neurocognitive consequences of marijuana—a comparison with pre-drug performance. *Neurotoxicol Teratol*. 2005;27:231-9.
35. Tait, R.J., A. Mackinnon, and H. Christensen, Cannabis use and cognitive function: 8-year trajectory in a young adult cohort. *Addiction*. 2011;106:2195-2203.
36. Basavarajappa, B.S. and S. Subbanna, CB1 receptor-mediated signaling underlies the hippocampal synaptic, learning, and memory deficits following treatment with JWH-081, a new component of spice/K2 preparations. *Hippocampus*. 2014;24:178-188.
37. Ferrari, F., et al. Learning impairment produced in rats by the cannabinoid agonist HU 210 in a water-maze task. *Pharmacol Biochem Behav*. 1999;64:555-61.
38. Heyser, C.J., R.E. Hampson, and S.A. Deadwyler, Effects of delta-9-tetrahydrocannabinol on delayed match to sample performance in rats: alterations in short-term memory associated with changes in task specific firing of hippocampal cells. *J Pharmacol Exp Ther*. 1993;264:294-307.
39. Compton, D.M., et al. Adolescent exposure of JWH-018 “Spice” produces subtle effects on learning and memory performance in adulthood. *J Behav Brain Res*. 2012;2:146.
40. Cohen, K., et al. The effects of synthetic cannabinoids on executive function. *Psychopharmacology*. 2017;234:1121-34.
41. Castaneto, M.S., et al. Synthetic cannabinoids: epidemiology, pharmacodynamics, and clinical implications. *Drug Alcohol Depend*. 2014;144:12-41.
42. Nurmedov, S., et al. Thalamic and cerebellar gray matter volume reduction in synthetic cannabinoids users. *Eur Addict Res*. 2015;21:315-20.
43. Cengel, H.Y., et al. Evaluation of cognitive functions in individuals with synthetic cannabinoid use disorder and comparison to individuals with cannabis use disorder. *Psychiatry Res*. 2018;262:46-54.
44. Miller, R.L., et al. Effects of a novel CB1 agonist on visual attention in male rats: Role of strategy and expectancy in task accuracy. *Exp Clin Psychopharmacol*. 2013;21:416.
45. Pattij, T., J. Wiskerke, and A.N. Schoffelmeer, Cannabinoid modulation of executive functions. *Eur J Pharmacol*. 2008;585:458-63.
46. Di Marzo, V., et al. Anandamide receptors. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2002;66:377-391.

47. Hudson, B.D., T.E. Hebert, and M.E. Kelly, Ligand-and heterodimer-directed signaling of the CB1 cannabinoid receptor. *Mol Pharmacol.* 2010;77:1-9.
48. Demirakca, T., et al. Diminished gray matter in the hippocampus of cannabis users: possible protective effects of cannabidiol. *Drug Alcohol Depend.* 2011;114:242-5.
49. Misner, D.L. and J.M. Sullivan, Mechanism of cannabinoid effects on long-term potentiation and depression in hippocampal CA1 neurons. *J Neurosci.* 1999;19:6795-6805.
50. Chang, L. and E.P. Chronicle, Functional imaging studies in cannabis users. *Neuroscientist.* 2007;13:422-32.
51. Block, R.I., et al. Cerebellar hypoactivity in frequent marijuana users. *Neuroreport.* 2000;11:749-53.
52. Quickfall, J. and D. Crockford, Brain neuroimaging in cannabis use: a review. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2006;18:318-32.
53. Batalla, A., et al. Structural and functional imaging studies in chronic cannabis users: a systematic review of adolescent and adult findings. *PLoS one.* 2013;8:e55821.
54. Weinstein, A., A. Livny, and A. Weizman, Brain imaging studies on the cognitive, pharmacological and neurobiological effects of cannabis in humans: evidence from studies of adult users. *Curr Pharm Des.* 2016;22:6366-79.
55. Yücel, M., et al. Regional brain abnormalities associated with long-term heavy cannabis use. *Arch Gen Psychiatry.* 2008;65:694-701.
56. Zorlu, N., et al. Abnormal white matter integrity in synthetic cannabinoid users. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2016;26:1818-25.
57. Meier, M.H., et al. Persistent cannabis users show neuropsychological decline from childhood to midlife. *Proc Natl Acad Sci.* 2012;201206820.
58. Raver, S.M., S.P. Haugwout, and A. Keller, Adolescent cannabinoid exposure permanently suppresses cortical oscillations in adult mice. *Neuropsychopharmacology.* 2013;38:2338.
59. Hill, M.N., et al. Prolonged cannabinoid treatment results in spatial working memory deficits and impaired long-term potentiation in the CA1 region of the hippocampus in vivo. *Eur J Neurosci.* 2004;20:859-63.
60. Schneider, M., E. Schömig, and F.M. Leweke, Preclinical study: acute and chronic cannabinoid treatment differentially affects recognition memory and social behavior in pubertal and adult rats. *Addict Biol.* 2008;13:345-57.
61. O'shea, M., et al. Chronic cannabinoid exposure produces lasting memory impairment and increased anxiety in adolescent but not adult rats. *J Psychopharmacol.* 2004;18:502-8.
62. Schneider, M. and M. Koch. Chronic pubertal, but not adult chronic cannabinoid treatment impairs sensorimotor gating, recognition memory, and the performance in a progressive ratio task in adult rats. *Neuropsychopharmacology.* 2003;28:1760.
63. Schneider, M., E. Drews, and M. Koch, Behavioral effects in adult rats of chronic prepubertal treatment with the cannabinoid receptor agonist WIN 55,212-2. *Behav Pharmacol.* 2005;16:447-53.
64. Locatelli, C., et al. New synthetic cannabinoids intoxications in Italy: clinical identification and analytical confirmation of cases. *J Emerg Med Title.* 2011;41:220.
65. Hermanns-Clausen, M., et al. Acute toxicity due to the confirmed consumption of synthetic cannabinoids: clinical and laboratory findings. *Addiction.* 2013;108:534-44.
66. Sobolevsky, T., I. Prasolov, and G. Rodchenkov, Detection of JWH-018 metabolites in smoking mixture post-administration urine. *Forensic Sci Int.* 2010;200:141-7.
67. Forrester, M.B., et al. Synthetic cannabinoid exposures reported to Texas poison centers. *J Addict Dis.* 2011;30:351-8.
68. Schneir, A.B., J. Cullen, and B.T. Ly, "Spice" girls: synthetic cannabinoid intoxication. *The J Emerg Med.* 2011;40:296-9.
69. Hall, W. and L. Degenhardt, Adverse health effects of non-medical cannabis use. *The Lancet.* 2009;374:1383-91.
70. Ashton, C.H., Pharmacology and effects of cannabis: a brief review. *Br J Psychiatry.* 2001;178:101-6.
71. Hill, K.P. Cannabis use and risk for substance use disorders and mood or anxiety disorders. *Jama.* 2017;317:1070-71.
72. Weinstock, L.M., et al. Demographic and clinical characteristics associated with comorbid cannabis use disorders (CUDs) in hospitalized patients with bipolar I disorder. *Br J Psychiatry.* 2016;65:57-62.
73. Degenhardt, L., W. Hall, and M. Lynskey, Exploring the association between cannabis use and depression. *Addiction.* 2003;98:1493-1504.
74. Crean, R.D., N.A. Crane, and B.J. Mason, An evidence based review of acute and long-term effects of cannabis use on executive cognitive functions. *J Addict Med.* 2011;5:1.
75. Wintermeyer, A., et al. In vitro phase I metabolism of the synthetic cannabimimetic JWH-018. *Anal Bioanal Chem.* 2010;398:2141-53.
76. Pope, H.G., et al. Neuropsychological performance in long-term cannabis users. *Arch Gen Psychiatry.* 2001;58:909-15.
77. Curran, V.H., et al. Cognitive and subjective dose-response effects of acute oral  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol (THC) in infrequent cannabis users. *Psychopharmacology.* 2002;164:61-70.
78. Yazici, K. and A.E. Yazici, Dürtüselliğin Nöroanatomik ve Nörokimyasal Temelleri/Neuroanatomical and Neurochemical Basis of Impulsivity. *Psikiyatride Guncel Yaklasimler.* 2010;2:254.

#### Correspondence Address / Yazışma Adresi

Armağan Aral  
Samsun Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi  
Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları  
Samsun, Turkey  
e-mail: armiaral0@gmail.com

Geliş tarihi/ Received: 09.02.2019

Kabul tarihi/Accepted: 08.07.2019