

Sentetik Kannabinoid Reseptör Agonisti Kullanımına Bağlı Psikotik Bozukluk: Olgu Sunumu



Dr. İpek SÖNMEZ¹, Dr. Ferdi KÖŞGER²

ÖZET

Son zamanlarda, sentetik kannabinoid reseptör agonistleri (SKRA) en sık kötüye kullanılan maddeler arasına girmiştir. Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti'nde en yaygın kullanılan SKRA, sokak ismi bonzai olan JWH-018'dir. SKRA kullanımı ile ilgili bildirilen olgularda en sık görülen belirtiler ajitasyon, öfke, kötülük görme ve alınma sanrıları, yönelim bozukluğu, epileptik nöbetler ve bulantıdır. SKRA'lerinin etkileri esrara benzese de esrara göre uyarıcı etkileri daha fazladır. SKRA içeren karışımlarda esrarın psikoza yol açan etkilerini azalttığı bildirilen kannabinoid maddesinin olmaması, SKRA'leri ile psikotik bozukluklar arasındaki ilişkiyi açıklayabilir. Bu olgu şimdiye kadar yazında nadir görülen tekrarlayan SKRA kullanımı sonrası gelişen psikotik bozukluk ve tedavisini tartışmak amacıyla sunulmuştur.

Anahtar Sözcükler: Sentetik kannabinoid reseptör agonisti, psikotik bozukluk, esrar

SUMMARY

Synthetic Cannabinoid Receptor Agonist-Associated Psychotic Disorder: A Case Report

Synthetic cannabinoid receptor agonists (SCRA) has become one of the most abused substances, recently. JWH-018 street name known as Bonzai is one of the most abused substances in Turkish Republic of Northern Cyprus. The most common symptoms in cases reported with synthetic cannabis use are agitation, angry, paranoia and reference delusions, disorientation, seizure and nausea. Although the effects are very similar to cannabis, stimulant effects are more likely in SCRA use. In preparations containing SCRA do not contain cannabindol agent which is reported to reduce the psychotic effects of the cannabis. This may explain the relationship between SCRA and psychotic disorders. We aimed to discuss a brief psychotic disorder associated with SCRA use and treatment which is less reported in the literature in this case report.

Keywords: Synthetic cannabinoid receptor agonist, psychotic disorder, cannabis

GİRİŞ

Son zamanlarda, sentetik kannabinoid reseptör agonistleri (SKRA) en sık kötüye kullanılan maddeler arasına girmiştir. SKRA'lerin internet üzerinden satışı ilk olarak 2004 yılında başlamıştır (Bozkurt 2014). Sağlık sorunları ve bağımlılık oluşturma risklerine rağmen SKRA'leri 2008 yılına kadar birçok ülkede yasa dışı madde olarak tanımlanmamıştır (Tung ve ark. 2012). Şimdiye kadar 140'ın üzerinde SKRA içeren madde tanımlanmıştır (Levin ve ark. 2014). SKRA içeren birçok ürün olmasına rağmen Amerika Birleşik Devletleri'nde K2,

Avrupa'da Spice, Avusturalya'da Kronic, Türkiye'de Bonzai ve Jamaikan en sık kullanılan SKRA'lerdir. Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti'nde en yaygın kullanılan SKRA, sokak ismi Bonzai olan JWH-018'dir. Bu maddenin kullanımı 2011 yılından sonra yasaklanmıştır.

Kannabinoidler kannabinoid tip 1 (KB1) ve kannabinoid tip 2 (KB2) reseptörleri üzerinden etki gösteren psikoaktif maddelerdir (Kayaalp ve Uzbay 2012). KB1 ve KB2 adenil siklaz aktivitesini baskılayan G proteinine bağlı reseptörlerdir (Pertwee 1999). Esrar maddesinin içinde yer alan

Geliş Tarihi: 30.05.2014 - **Kabul Tarihi:** 02.09.2014

¹Yrd. Doç., Psikiyatri Bl., Yakın Doğu Üniv. Tıp Fak., Lefkoşa. ²Yrd. Doç., Psikiyatri Bl., Eskişehir Osmangazi Üniv. Tıp Fak., Eskişehir.

Dr. İpek Sönmez, e-posta: dr_ipeks@yahoo.com

doi: 10.5080/u10109

Δ 9-tetrahidrokannabinoid (THC) en çok bilinen doğal kanabinoiddir ve yirminci yüzyılın başında bağımlılık potansiyeli riski nedeniyle kullanımı sınırlandırılmıştır (Bozkurt 2014). SKRA'ler ise ilk olarak 1990'larda tıbbi amaçlı kullanım için laboratuvar ortamında üretilmişlerdir (Huffman ve ark. 1994). SKRA'lerin THC'ye göre daha yüksek etki gücüne sahip olduğu, bu yüzden psikoaktif etkisinin de daha fazla olduğu bilinmektedir (Harris ve Brown 2013). Ayrıca THC reseptörler üzerine parsiyel agonistik etki gösterirken, SKRA'ler tam agonisttir (Jerry ve ark. 2012).

SKRA kullanım yaygınlığı tam olarak bilinmemekle birlikte özellikle gençler arasında daha sık kullanıldığı bildirilmektedir (Bozkurt 2014). Yaş ortalaması 20.6 ± 5.1 olan ve % 47'sini kadınların oluşturduğu 852 üniversite öğrencisi ile yapılan bir çalışmada, bir SKRA olan K2 kullanım oranı % 8 olarak bildirilmiş ve erkeklerde K2 kullanımının daha yaygın olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada K2 kullanımının üniversitede ilk iki yılında olanlarda, üç ve üzeri yılında olanlara göre ve 18- 19 yaşında olanlarda, 20 ve üzeri yaşta olanlara göre daha yaygın olduğu saptanmıştır (Hu ve ark. 2011). Almanya'da yapılan bir çalışmada 18-24 yaş arası SKRA kullanımı % 1.8-1.9 iken, 30- 49 yaş arasında % 0.1-0.3 olarak bildirilmiştir (Pabst ve ark. 2010). Avustralya'da SKRA kullanımını araştıran bir çalışmada ilk kullanım sebepleri merak etme (% 50), yasal olması (% 39), ulaşılabilirlik (% 23), eğlence arayışı (% 20), terapötik etki (% 9), standart idrar testlerinde saptanamaması (%8) ve esrar kullanımını azaltmayı veya kesmeyi hedefleme (% 5) olarak saptanmıştır (Barratt ve ark. 2013).

Tekrarlayan SKRA kullanımından sonra bildirilen az sayıda akut psikotik bozukluk olgusu vardır (Muller ve ark. 2010, Hurst ve ark. 2011). Bu olgu şimdiye kadar yazında nadir görülen tekrarlayan SKRA kullanımı sonrası gelişen akut psikotik bozukluk ve tedavisini tartışmak amacıyla sunulmuştur.

OLGU

31 yaşında erkek, ortaokul mezunu, işsiz, bekar, ailesiyle yaşıyor. Bir psikiyatri polikliniğine ilk kez başvurusu olan hasta öfke, uykusuzluk ve şüphelenme yakınmaları ile ailesi tarafından getirildi. Başlangıçta 6 ay boyunca haftada 3 gün 2 gr bonzai kullanımı varken, son 6 ay hemen her gün 6 gram kullanmaya başlamış. Kullanım yolu sigara şeklindeymiş. Bu süre içinde bıraktığı dönem olmamış. İki ay önce uykusuzluk, kendisine ve ailesine zarar verileceği düşünceleri başlamış. Komşusu tarafından takip edildiğini, bir yere çıktığı zaman yemeğine ilaç konulduğunu düşünüyor. Gece 2-3 saat uyuyabiliyormuş.

Hastanın daha önce başka bir madde veya düzenli alkol kullanım öyküsü yoktu. Soygeçmişinde bir özellik saptanmadı. Kliniğimize başvurduğunda en son 10 saat önce bonzai kullanmıştı.

Ruhsal durum muayenesinde psikomotor aktivitesi artmıştı. Tedirgin, sıkıntılı duygulanım gözlemlendi, tedirgin, sıkıntılı duygudurum tanımlandı. Yüksek sesle konuşuyordu, çağrışımları gevşekti, amacından sapıyordu. Düşünce içeriğinde kötülük görme ve alınma sanrıları tanımlandı. Algı kusuru saptanmadı. Gerçeği değerlendirmesi bozulmuştu. Hasta klinik izlemi süresince Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği (KPDÖ) ile değerlendirildi (Overall ve Gorham 1962). Türkçeye çeviren: Dr. İncila Kaplan, Psik. Dr. Mehmet Akif Sayılğan, Dr. Nilgün Tanrıverdi, Psik. Senar Yıldız). Yatışındaki KPDÖ puanı 51 idi.

Genel tıbbi duruma bağlı bozuklukları dışlamak için istenen Beyin Bilgisayarlı Tomografi Görüntüleme, tam kan sayımı, biyokimya, tiroid fonksiyon testleri, B12 vitamin düzeyi testlerinin sonucu normaldi. Diğer maddelerin kötüye kullanımını dışlamak için istenilen idrar ve kanda madde tetkik sonuçlarında madde saptanmadı. Hastada herhangi bir madde için özellik gösteren bir yoksunluk bulgusu yoktu.

Hastaya DSM IV-TR'ye (Amerikan Psikiyatri Birliği 2000) göre madde kullanımına bağlı psikotik bozukluk tanısı konuldu ve yatırılarak olanzapin 20 mg/gün tedavisi başlandı. Beş gün sonra yapılan psikiyatrik muayenede psikomotor aktivite doğal, duygulanımı sıkıntılı, çağrışımları düzenli ve amacına uygundu. Kötülük görme ve alınma sanrıları gerilemişti. Onuncu günün sonunda ise psikiyatrik muayenede psikotik bulgu saptanmadı. KPDÖ puanı 10 idi. Hasta 20 mg/gün olanzapin ve bilişsel davranışçı tedavi planlanarak taburcu edildi.

TARTIŞMA

SKRA'lerinin etkileri esrara benzese de akut zehirlenme belirtileri esrardan farklı olarak daha çok uyarıcı ve semptomimetik madde kullanımında görülenlere benzer niteliktedir (Bozkurt 2014). SKRA kullanımı ile gelişen akut zehirlenmede en sık bulgular; algı değişiklikleri, görme bozukluğu ve görsel varsanılar, huzursuzluk, taşkınlık, taşikardi, hipertansiyon, bulantı, hipokalemi, midriazis ve hiperglisemi olarak bildirilmiştir. SKRA zehirlenmesinde görülen ajitasyon, nöbet, hipertansiyon, bulantı ve hipokalemi yüksek doz esrar kullanımından sonra genellikle görülen bulgular değildir. Olasılıkla bu bulgular KB1 reseptörlerinin güçlü uyarımına bağlıdır (Hermanns-Clausen ve ark. 2013). Barratt ve arkadaşları (2013) SKRA kullanan kişilerin %68'inin en az bir yan etki yaşadığını bildirmiştir. Bu çalışmada en sık bildirilen yan etkiler; motor koordinasyonda azalma (% 39), dissosiasyon (% 22), baş dönmesi (% 20), paranoya (% 18) ve psikoz (% 4) olarak belirtilmiştir. SKRA kullanımı ile ilgili olgularda ise en sık görülen belirtiler ajitasyon, öfkelenme, yönelim bozukluğu, kötülük görme ve alınma sanrıları, epileptik nöbetler ve bulantıdır (Schneir ve ark. 2010).

Olgumuzda ise öfkelenme, ajitasyon, kötülük görme ve alınma sanrıları belirgin; nöbet, hipertansiyon ve hipokalemi

yoktu. SKRA'lerine bağılı görülen bu geniş bulgu çeşitliliğini SKRA'lerinin KB1 ve KB2 reseptörleri üzerine olan etkileriyle açıklayabiliriz. KB1 reseptörleri beynin duyuşal düzenlemesi ile ilgili olan Amigdala, Ventral Tegmental Alan ve Nucleus Accumbens ile biliş ve hafıza fonksiyonları ile ilgili bölgeler olan Hipokampus ve Neokorteks'te yoğun olarak bulunur (Glass ve ark. 1997). KB1 reseptörleri ayrıca beyin sapında da bulunur ve uyarılmaları SKRA'lerinin kardiyovasküler, solunum sistemi ile ilgili ve emetik etkilerinden sorumlu olabilir (Muccioli 2007). KB2 reseptörleri ise en fazla yoğunlukta dalak, timüs ve tonsillerde bulunur, ve böylelikle immün fonksiyon düzenleyicisi olarak tanımlanır (Seely ve ark. 2011).

Yazında, uzun yıllar fazla miktarda THC kullanımına rağmen psikotik bulgusu olmayan ve 60 gün SKRA kullanımından sonra ajitasyon, görsel varsanılar, dezorganize ve bizar davranışların ortaya çıktığı psikotik bir dönem tanımlanan bir olgu bildirilmiştir (Peglow ve ark. 2012). Yine başka olgularda da SKRA'lerinin akut psikoza yol açtığı gösterilmiştir (Muller ve ark. 2010, Every-Palmer 2010). Yeni Zellanda'da SKRA kullanımı sonrası 17 hastanın toplam 21 kez psikiyatri servisine yatırıldığı, hastalarda paranoya, dezorganize davranış gibi psikotik bulgular, çökkünlük, bunaltı gibi duygulanım değişiklikleri ve özkıyım düşüncesi ya da davranışı olduğu bildirilmiştir (Glue ve ark. 2013). Olgumuzun öyküsünde alkol veya başka madde kötüye kullanımı olmaması, özgeçmiş ve soygeçmişinde psikotik bozukluk öyküsü olmaması da SKRA'lerinin akut psikoza yol açtığına dair güçlü kanıt sunmaktadır. SKRA içeren karışımlarda esrarın psikoza yol açan etkilerini azalttığı bildirilen kannabinidol maddesinin olmaması, SKRA'lar ile psikotik bozukluklar arasındaki ilişkiyi açıklayabilir (Spaderna ve ark. 2013).

KAYNAKLAR

- Alıcı T, Uzday T (2006) Kannabinoidler: Ödüllendirici ve bağımlılık yapıcı etkilerinin nörobiyolojisi ve nöropsikofarmakolojisi üzerine bir gözden geçirme. *Bağımlılık Dergisi* 7:140-9.
- Amerikan Psikiyatri Birliği (2000) *Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayısal El Kitabı, Dördüncü Baskı Yeniden Gözden Geçirilmiş Tam Metin (DSM-IV-TR)* (Çev. ed.: E Köroęlu) Hekimler Yayın Birliği, Ankara, 2007.
- Barratt MJ, Cacic V, Lenton S (2013) Patterns of synthetic cannabinoid use in Australia. *Drug Alcohol Rev* 32:141-6.
- Bozkurt M (2014) Sentetik kannabinoidler: Artık herkesin sorunu. *Psikiyatride Güncel* 4:165-77.
- Every-Palmer S (2010) Warning: Legal synthetic cannabinoids – receptor agonists such as JWH-018 may precipitate psychosis in vulnerable individuals. *Addiction* 105:1859-60.
- Glass M, Dragunow M, Faull RL (1997) Cannabinoid receptors in the human brain: a detailed anatomical and quantitative autoradiographic study in the fetal, neonatal and adult human brain. *Neuroscience* 77:299-318.
- Glue P, Al-Shaqsi S, Hancock D ve ark. (2013) Hospitalisation associated with use of the synthetic cannabinoid K2. *N Z Med J* 126(1377):18-23.
- Harris CR, Brown A (2013) Synthetic cannabinoid intoxication: a case series and review. *J Emerg Med* 44:360-6.
- Hermanns-Clausen M, Kneisel S, Szabo B ve ark. (2013) Acute toxicity due to the confirmed consumption of synthetic cannabinoids: Clinical and laboratory findings. *Addiction* 108:534-44.

Almanyada 8 ay düzenli olarak Spice adlı SKRA kullanımı olan ve SKRA kullanımının kesilmesinden sonra hastaneye yatışının dördüncü gününde titreme, başağrısı, gece kabusları, burun akıntısı, madde kullanma isteği, hipertansiyon ve taşikardiden oluşan yoksunluk bulguları ortaya çıkan bir olgu bildirilmiştir (Zimmermann ve ark. 2009). Olgumuzda ise yoksunluk bulgusu gözlenmemiştir. THC'nin yoksunluk oluşturmaları tartışmalı bir konudur. DSM IV- TR'ye göre esrar kullanımına bağılı yoksunluk belirtileri klinik olarak çok anlamlı bulunmamaktadır. Kronik THC kullanımının bırakılmasından sonra bunaltı, sinirlilik hali, mide ağrıları ve iştahsızlık gibi yoksunluk belirtilerinin ortaya çıktığını bildiren bir çalışmada, THC'nin yarı ömrünün çok uzun olmasının ani yoksunluk belirtilerinin gözlenmesini zorlaştırdığı belirtilmiştir (Alıcı ve Uzday 2006).

SKRA zehirlenmesinde hastalarda kullanılacak bir antidot yoktur. Semptomatik ve destekleyici tedavi önerilmektedir (Spaderna ve ark. 2013). Hastaların yaşamsal bulguları izlenmeli, dehidratasyona karşı intravenöz sıvı desteği sağlanmalı, hipertermi durumunda soğuk uygulama yapılmalıdır (Bozkurt 2014). Ajitasyon için benzodiazepinler, psikotik bulgular için olanzapin ve haloperidol kullanılabilir (Spaderna ve ark. 2013, Bozkurt 2014). SKRA'lerine bağılı nöbetlerde intravenöz benzodiazepinler kullanılabilir (Simmons ve ark. 2011).

Sonuç olarak, esrara göre daha etkili ve tehlikeli olduğu gösterilmiş olan ve yasal engelleri aşabilmek için sürekli farklı isimlerle üretilip piyasaya sürülen SKRA'lerine karşı daha etkin bir mücadelenin gerektiğini, SKRA'lerinin psikotik bozukluklarla ilişkisinin bulunabileceğini ancak bu konuda daha fazla araştırmanın yapılması gerektiğini önerebiliriz.

- Hu X, Primack BA, Barnett TE ve ark. (2011) College students and use of K2: an emerging drug of abuse in young persons. *Subs Abuse Treat Prev Policy* 6:16.
- Huffman JW, Dai D, Martin BR ve ark. (1994) Design, synthesis and pharmacology of cannabimimetic indoles. *Bioorg Med Chem Lett* 4:563-6.
- Hurst D, Loeffler G, McLay R (2011) Psychosis associated with synthetic cannabinoid agonists: a case series. *Am J Psychiatry* 168:1119.
- Jerry J, Collins G, Stroom D (2012) Synthetic legal intoxicating drugs: the emerging 'incense' and 'bath salt' phenomenon. *Cleve Clin J Med* 79:258-64.
- Kayaalp SO, Uzday İT (2012) Santral sinir sistemini etkileyen ilaçlar ve anesteziyolojide kullanılan diğer bazı ilaçlar. *Akılcı Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*, 13. Baskı, cilt 1, SO Kayaalp (Ed), Pelikan Yayıncılık, Ankara, s. 685-9.
- Lewin AH, Seltzman HH, Carroll FI ve ark. (2014) Emergence and properties of spice and bath salts: a medicinal chemistry perspective. *Life Sci* 97:9-19.
- Muccioli GG (2007) Blocking the cannabinoid receptors: Drug candidates and therapeutic promises. *Chem Biodivers* 4:1805-27.
- Muller H, Sperling W, Kohrmann M ve ark. (2010) The synthetic cannabinoid Spice as a trigger for an acute exacerbation of cannabis induced recurrent psychotic episodes. *Schizophr Res* 118:309-10.
- Overall JE, Gorham DR (1962) The Brief Psychiatric Rating Scale. *Psychol Rep* 10:789-812.
- Pabst A, Piontek D, Kraus L ve ark. (2010) Substance use and substance use disorders: results of the 2009 epidemiological survey of substance abuse. *Sucht* 56:327-36.

- Peglow S, Buchner J, Briscoe G (2012) Synthetic cannabinoid induced psychosis in a previously nonpsychotic patient. *Am J Addict* 21:287-8.
- Pertwee RG (1999) Pharmacology of cannabinoid receptor ligands. *Curr Med Chem* 6:635-64.
- Schneir AB, Cullen J, Ly BT (2010) 'Spice girls': Synthetic cannabinoid intoxication. *J Emerg Med* 40:296-9.
- Seely KA, Prather PL, James LP ve ark. (2011) Marijuana-based drugs: innovative therapeutics or designer drugs of abuse? *Mol Interv* 11:36-51.
- Simmons J, Cookman L, Kang C ve ark. (2011) Three cases of "spice" exposure. *Clin Toxicol* 49:431-3.
- Spaderna M, Addy PH, D'Souza DC (2013) Spicing things up: synthetic cannabinoids. *Psychopharmacology* 228:525-40.
- Tung CK, Chiang TP, Lam M (2012) Acute mental disturbance caused by synthetic cannabinoid: a potential emerging substance of abuse in Hong Kong. *East Asian Arch Psychiatry* 22:31-3.
- Zimmermann US, Winkelmann PR, Pilhatsch M ve ark. (2009) Withdrawal phenomena and dependence syndrome after the consumption of "spice gold". *Dtsch Arztebl Int* 106:464-7.