

Yeni nesil sentetik bir kannabinoid olan bonzai'nin solunum sistemi üzerine etkileri

Effects of a new generation synthetic cannabinoid/bonsai on respiratory system

Murat Güzel¹, Anıl Yalçın², Erdiñç Yavuz³, Ali Kemal Erenler⁴, Leman Tomak⁵, Ahmet Baydın⁶

Özet

Amaç: Bu çalışmada sentetik bir kannabinoid olan Bonzai'nin hastaların solunum parametreleri üzerine etkisini değerlendirdik.

Gereç ve Yöntem: Aralık 2013 ile Aralık 2014 arasında Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Servisi'nde takip edilen ve Bonzai kullanım öyküsü olan 52 hastanın tıbbi kayıtları retrospektif olarak incelendi. Hastalar ilaç almından hastaneye başvuru arası geçen süre, semptomlar, vital bulgular, fizik muayene bulguları, arteriyel kan gazı analizi ve diğer laboratuvar testleri ile değerlendirildi.

Bulgular: Ortalama hastaneye başvuru süresi 89.7±57.8 (Min.: 30; Max.:250) dakikaydı. En sık görülen semptomlar 23 hastada (44.2%) bozulmuş mental durum, 13 hastada (25.0%) ajitasyon, 12 hastada (23.0%) halüsinasyonlar, 8 hastada (15.4%) ataksi, 2 hastada (3.8%) bulantı ve kusmaydı. Bradipne tüm hastalarda mevcuttu. Bununla uyumlu olarak tüm hastaların kan gazı analizlerinde hiperkapni ve hipoksi saptandı. Ortalama parsiyel oksijen basıncı (PaO₂), parsiyel karbondioksit basıncı (PaCO₂) ve alveolar-arteriyel oksijen gradient (A-a O₂) değerleri sırasıyla 67.6±29.8 mmHg, 50.4±8.6 mmHg ve 19.4±26.6 mmHg olarak bulundu. Hastaneye başvuru süresi ile kan gazı değerleri arasında istatistiksel olarak ters bir ilişki saptandı (p=0,001).

Sonuç: Sentetik bir kannabinoid Bonzai kullanım öyküsü ile acil servise başvuran hastalarda solunum depresyonu çok sıktır. Hastaların erken oksijenizasyon ve respiratuvar destek açısından değerlendirilmesi önemlidir.

Anahtar kelimeler: Sentetik kannabinoidler, kan gazı analizi, solunum depresyonu

Summary

Purpose: We aimed to evaluate the effects of Bonsai, a synthetic cannabinoid, on patients' respiratory parameters.

Materials and Methods: We retrospectively reviewed the medical records of 52 patients who admitted emergency department (ED) of Samsun Training and Research Hospital between December 2013 and December 2014 after self-reported Bonsai use. We assessed the time from intake to admission, symptoms, physical examination findings, vital signs, arterial blood gas analysis and other laboratory tests at presentation.

Results: The mean time to admission was 89.7±57.8 (Min.:30; Max.:250) minutes. The most common symptom was an altered mental state in 23 patients (44.2%), followed by agitation in 13 patients (25.0%), ataxia in 12 patients (23.0%), hallucinations in 8 patients (15.4%) and nausea and vomiting in 2 patients (3.8%). Bradipne was the common finding in all patients. Also, hypoxia and hypercapnia were detected in arterial blood gas analysis of all patients. In addition the alveolar-arterial oxygen gradient levels (A-a O₂) were also elevated. The mean partial pressure of oxygen (PaO₂), partial pressure of carbon dioxide (PaCO₂) and A-a O₂ gradient values were 67.6±29.8 mmHg, 50.4±8.6 mmHg and 19.4±26.6 mmHg, respectively. There was an inverse relationship between the time from intake to admission and parameters of blood gas analysis. (p=0,001)

Conclusion: Clinicians should be aware of the importance of early blood gas analysis and respiratory depression in order to provide early oxygenation and respiratory support in patients admitted to the ED as a result of synthetic Cannabinoid/Bonsai use.

Key words: Cannabinoids, blood gas analysis, respiratory depression

¹ Gölbaşı Hasvak Devlet Hastanesi Acil Servis, Uzm. Dr., Ankara

² Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Tıp Kliniği, Uzm. Dr., Samsun

³ Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Anabilimdalı, Doç. Dr., Samsun

⁴ Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilimdalı, Doç. Dr., Çorum

⁵ Ondokuz Mayıs Üniversitesi Medikal Biyoistatistik Anabilimdalı, Yard. Doç. Dr., Samsun

⁶ Ondokuz Mayıs Üniversitesi Acil Tıp Anabilimdalı, Prof. Dr., Samsun

Giriş

Türkiye’de “Bonzai”, dünya genelinde ise “K2” ya da “Spice” olarak adlandırılan sentetik kannabinoidler marihuananın aktif bileşiği olan delta-9-tetrahidrokannabinol (THC) ile benzerlik gösterir. Her geçen gün THC ile yeni kimyasal bileşikler karıştırılarak yeni sentetik kannabinoidler üretilmektedir.^[1-3] Bu durum hastaların klinik etkilenmelerinde önemli varyasyonlara yol açmaktadır.^[4] Çoğu vakada Bonzai elde etmek için kullanılan bileşikler bilinmediğinden klinik sonuçları öngörmek mümkün görünmemektedir.^[5] Sentetik kannabinoidlerin merkezi sinir sistemi, kardiyovasküler ve gastrointestinal sistem üzerine etkileri oldukça iyi bilinmekte iken pulmoner etkileri ile ilgili çok az çalışma vardır.^[6] Bu yüzden acil servise başvuran hastalarda sentetik kannabinoidlerin kullanımının pulmoner etkilerini incelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi’ne Aralık 2013 - Şubat 2015 tarihleri arasında Bonzai kullanım öyküsü ile acil servise başvuran 88 hastanın tıbbi kayıtları retrospektif olarak incelendi. Otuz altı hasta, kayıtlarındaki eksiklik ya da Bonzai dışında psikoaktif bir madde kullanmaları nedeniyle çalışmadan dışlandı. Sonuç olarak klinik durumlarının ağırlıklarına göre 1. ve 3. Basamak yoğun bakım ünitelerinde izlenen toplam 52 hasta çalışmaya alındı. Acil servise kabul anında yapılan hastaların arteriyel kan gazı analizi ile acil servisinde rutin bakılan biyokimya tetkikleri mevcuttu. Bonzai kullanımının solunum sistemi üzerine etkilerini değerlendirmek amacıyla hastaların alveolar-arteriyel oksijen gradientini (A-a O₂) hesapladık. Ayrıca madde kullanımı ile acil servise başvuru arasında geçen süre ile solunumsal ve nörolojik bulgular arasındaki korelasyonu da araştırdık.

İstatiksel Analiz

Analiz SPSS for Windows version 15.0 programı kullanılarak gerçekleştirildi. Veriler ortalama ± standart deviasyon (SD), medyan (min-max) ve sıklık olarak gösterildi (%). Normal dağılıma uyan ve

rilerde Shapiro-Wilk testi, iki bağımsız grubun karşılaştırılmasında Mann Whitney U-testi kullanıldı. Kruskal-Wallis testi non-parametrik grup karşılaştırmalarında kullanıldı. p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Sonuçlar

Çalışma grubu 49 erkek (%94,2) ve 3 kadından (%5,8) oluşuyordu. Hastaların ortalama yaşı 24’tü. Başvuru esnasında en sık görülen semptomlar; 23 hastada (%44,2) bozulmuş mental durum, 13 hastada (%25) ajitasyon, 12 hastada (%23) halüsinasyonlar, 8 hastada (%15,4) ataksi, 2 hastada (%3,8) bulantı ve kusmaydı. Hastaların bilinç durumu değerlendirildiğinde; 29 hasta (%55,8) konfüze, üç hastada (%5,8) stupor vardı. 9 hasta (%17,3) komada olarak kaydedilmiş, 11 hastada (%21,2) bilinç normal olarak değerlendirilmişti. Madde kullanımı ile acil servise giriş arasında geçen ortalama süre 60 dakikaydı. En sık görülen elektrokardiogram (EKG) bulgusu 40 hastada (%76,9) sinus taşikardisiydi. İki hastada (%3,8) ventriküler ekstra-sistoller mevcuttu. On hastada (%19,3) EKG bulguları normaldi. Toplamda 48 hasta (%92,3) taburcu edilirken, 4 hasta (%7,7) öldü.

Ölüm sebepleri; bir hastada mekanik ventilasyon esnasında ventriküler disritmi iken, diğer üç hastada pulmoner bir enfeksiyondan kaynaklanan Akut Respiratuar Distres Sendromu (ARDS) idi. Tüm kan gazı analizlerinde hipoksi ve hiperkapni saptandı. Yirmi iki hasta mekanik ventilasyona, on hasta Sürekli Pozitif Hava Basıncı (CPAP)’na ihtiyaç duydu. Ortalama Glasgow Koma Skalası skoru 9; ortalama sistolik kan basıncı 110 mmHg, ortalama kalp atım hızı 104/dakika olarak bulundu. **(Tablo 1)** Alveoler-arteriyel O₂ gradient değerleri normalin üst sınırlarındaydı.

Mental durum ile madde kullanımı ile acil servise giriş süresi arasında anlamlı bir korelasyon saptandı (p<0.001). **(Tablo 2)** Sağ kalanlar ile ölen hastalar karşılaştırıldığında Glasgow koma skalası, sistolik kan basıncı ve PaO₂ değerleri açısından anlamlı farklılık saptandı. Biyokimyasal parametreler yö-

Tablo 1. Başvuru esnasında kaydedilen kan gazı analizi değerleri ve biyokimyasal parametreler ile başvuru süresi.

Parametreler	Ortalama±SD	Ortanca (Min-Max)
A-a O ₂ gradient (mm/Hg)	19.4 ± 26.6	25.3 (-81.3-55.3)
Glasgow Koma Skalası	9.5 ± 3.6	9.0 (3.0-15.0)
Sistolik KB (mm/Hg)	114.2 ± 23.1	110.0 (70.0-180.0)
PaO ₂ (mm/Hg)	67.6 ± 29.8	60.0 (40.0-195.0)
BE (mmol/L)	-0.8 ± 5.8	1.1 (-23.7-6.2)
PaCO ₂ (mm/Hg)	50.4 ± 8.6	51 (27.0-68.0)
Laktat (mmol/L)	2.6 ± 2.9	1.5 (0.5-14.0)
Htc	42.3 ± 4.3	43.0 (34.0-50.9)
AST (U/L)	36.5 ± 55.3	20.0 (13.00-273.0)
ALT (U/L)	31.0 ± 50.9	16.0 (9.00-240.0)
BUN (mg/dl)	14.1 ± 5.8	13.0 (6.00-36.0)
Kreatinin	1.0 ± 0.2	0.9 (0.6-1.5)
Başvuru süresi (dk)	89.7 ± 57.8	60.0 (30.0-250.0)
Nabız (atım/dk)	106.9 ± 12.1	104.5 (89.0-134.0)

A-a O₂; Alveolar–arteriyel O₂ gradienti, PaO₂; Parsiyel O₂ basıncı, PaCO₂; Parsiyel karbon dioksit basıncı, BE; baz açığı, AST; Aspartat transaminaz, ALT; Alanin transaminaz, BUN; Kan üre azotu, Htc; Hematokrit, KB; Kan basıncı.

Tablo 2. Madde alımından acil servise geliş arasında geçen süre ile mental durumun karşılaştırılması.

Mental durum	Zaman (Dakika)		p değeri
	Ortalama ± SD	Ortanca (Min-Max)	
I. Normal (n:11)	48,2±31,7	40 (25-100)	p<0.001
II. Konfüzyon (n:29)	67,8±26,8	60 (45-150)	p<0.001
III. Stupor (n:3)	80,0±45,8	90 (30-120)	p<0.001
IV. Koma (n:9)	190,0±57,0	180 (60-250)	p<0.001
Total (n:52)	89,7±57,7	60 (30-250)	

nünden ise sadece aspartat transaminaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT) anlamlı farklılık göstermekteydi ($p<0.001$). (Tablo 3)

Tartışma

Son yıllarda tüm dünyada olduğu gibi Türkiye’de de sentetik kannabinoid kullanımı özellikle genç erişkinlerde giderek artış göstermiş, buna bağlı olarak acil servislere başvuru sıklığı da yükselmiştir.^[4,5] Sentetik kannabinoid kullanımı sonrası farklı klinik görünümünün ortaya çıkışı kullanılan maddelerin içeriğine ve eklenen kimyasalların farklılığına bağlanmıştır.^[4] En sık sentetik kannabinoid kullanıcıları adolesanlardır.^[6]

Çalışmamızda hastaların ortalama yaşı ve cinsiyeti daha önce yayınlanan literatür ile uyumludur. Otuz sekiz serilik bir çalışmada 17,3 yaş ortalaması ile adolesan kullanıcıların %91’inin erkek olduğu rapor edilmiştir.^[7] Diğer bir çalışma; sentetik kannabinoid kullanıcılarının ortalama yaşını 22,5, %74’ünün de erkek olduğunu saptamıştır.^[8]

Çalışmamızda en sık görülen semptomlar olan

bozulmuş mental durum, ajitasyon ve halüsinasyon kannabinoidlerin santral sinir sistemi üzerine etkilerinden kaynaklanmaktadır. Günümüzde iki kannabinoid reseptörünün varlığı bilinmektedir; CB1 ve CB2.^[9,10] CB1 reseptörleri G protein-bağlı reseptörler ile birlikte beyinde en yaygın bulunan reseptörlerdendir ve gamma-aminobutirik asit (GABA) yoluyla glutamat nörotransmisyonunun düzenlenmesinde önemli rol oynarlar.^[11] CB1 reseptörleri yükselmiş mood, anksiyete ve panik reaksiyonlar gibi psikoaktif etkilerden sorumludur. Bu reseptörler analjezi, bozulmuş motor fonksiyon, bozulmuş hafıza ve zaman algısı ile ilişkilidir.^[7,8] Aynı zamanda görsel ve duyuşsal algıyı da etkilemektedir.^[9,10]

Sentetik kannabinoidlerin solunum sistemi üzerine etkilerini araştıran çok az çalışma vardır. Kısa süre önce yapılan bir çalışmada Bonzai kullanımı sonrası artmış PaCO₂ seviyeleri rapor edilmiştir.^[12] Bu anormal değerlerin sebebi bilinmemektedir. Yine kısa süre önce solunum depresyonuna yol açan ve entübasyona ihtiyaç duyan iki sentetik kannabinoid kullanımı vakası rapor edilmiştir.^[13] Biz bu

Tablo 3. Sağ kalanlar ile ölen hastalarda biyokimyasal parametreler ile Glasgow Koma Skalası ve kan gazı parametrelerinin karşılaştırılması.

Değişkenler	Sağ kalanlar		Ölenler		p değeri
	Ort ± SD	Ortanca (Min-Max)	Ort ± SD	Ortanca (Min-Max)	
A-a O ₂ gradient (mm/Hg)	23,5±17,1	26,6 (-63,5-55,3)	29,0±60,3	29,0 (-81,3-23,3)	0.065
GKS	9,9±3,5	9,0 (3,0-15,0)	5,0±2,3	5,0 (3,0-7,0)	0.008
Sistolik KB (mm/Hg)	116,7±22,0	120,0 (80,0-180,0)	85,0±76,2	85,0 (70,0-100,0)	0.006
PaO ₂ (mm/Hg)	62,5±15,7	59,0 (40,0-131,0)	129,0±76,2	29,0 (63,0-195,0)	0.014
BE (mmol/L)	0,1±3,6	1,1 (-9,9-6,2)	-10,8±76,2	10,8 (-23,7-2,1)	0.584
PaCO ₂ (mm/Hg)	51,3±12,7	51,5(27,0-68,0)	40,0±12,7	40,0(29,0-51,0)	0.105
AST (U/L)	21,5±8,0	20,0 (13,0-65,0)	216,0±65,8	216,0 (159,0-273)	<0.001
ALT (U/L)	17,0±8,0	15,0 (9,0-44,0)	198,5±47,9	198,5 (157,0-250)	<0.001

A-a O₂; Alveolar-arteriyel O₂ gradienti, PaO₂; Parsiyel O₂ basıncı, PaCO₂; Parsiyel karbon dioksit basıncı, BE; Baz açığı, GKS; Glasgow koma skalası, KB; Kan basıncı, AST; Aspartat transaminaz, ALT; Alanin aminotransferaz.

çalışmada, başvuru anında alınan kan gazı analizinde tüm vakalarda hipoksi ve hiperkarbi saptadık. A-a O₂ gradienti hipoksinin kaynağını belirlemede yararlı bir incelemedir. Sigara içmeyen genç bir birey oda havasını solurken A-a O₂ gradienti 5-10 mmHg'dır.^[14] Çalışmamızda ortalama A-a O₂ gradienti 19,4 mmHg olarak saptandı. Arteriyel kan gazı değerlerindeki bu anormalliklerin işaret ettiği pulmoner depresyon sentetik kannabinoidlerin özellikle CB1 reseptörleri yoluyla santral sinir sistemi üzerine nörohormonal etkileri nedeniyle gelişmiş

olabilir.^[9-11,13] Kullanımdan acil servise başvuru sırasında geçen süre ile mental durum arasındaki saptadığımız korelasyon kannabinoidlerin neden olduğu solunum depresyonunun uzamasının bir sonucu olabilir.

Sonuç

Sentetik kannabinoidlerin önemli solunum depresye edici etkileri nedeniyle klinisyenler, Bonzai kullanımı öyküsü ile başvuran hastalarda solunum depresyonu açısından dikkatli olmalıdır.

Kaynaklar

1. Understanding the Spice Phenomenon. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. http://www.emcdda.europa.eu/attachements.cfm/att_80086_EN_Spice%20Thematic%20paper%20-%20final%20version.pdf adresinden 10/7/2014 tarihinde erişilmiştir.
2. Musselman ME, Hampton JP. "Not for human consumption": a review of emerging designer drugs. *Pharmacotherapy* 2014; 34:745-8.
3. Ashton JC. Synthetic cannabinoids as drugs of abuse. *Curr Drug Abuse Rev* 2012; 5:158-62.
4. Yeni Nesil Psikoaktif Maddeler Sempozyumu, 26 Kasım 2013. Adli Tıp Kurumu. <http://www.atk.gov.tr/Pdf/psikoaktifmaddeler.pdf> adresinden 08/06/2014 tarihinde erişilmiştir.
5. Gurdal F, Asirdizer M, Aker RG, et al. Review of detection frequency and type of synthetic cannabinoids in herbal compounds analyzed by Istanbul Narcotic Department of the Council of Forensic Medicine. *Turkey Journal of Forensic and Legal Medicine* 2013; 20:667-72.
6. 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.
7. Forrester M, Kleinschmidt K, Schwarz E, Young A. Synthetic cannabinoid and marijuana exposures reported to poison centers. *Hum Exp Toxicol* 2012; 31:1006-11.
8. Castellanos D, Singh S, Thornton G, Avila M, Moreno A. Synthetic cannabinoid use: a case series of adolescents. *J Adolesc Health* 2011; 49:347-9.
9. Hoyte CO, Jacob J, Monte AA, Al-Jumaan M, Bronstein AC, Heard KJ. A characterization of synthetic cannabinoid exposures reported to the National Poison Data system in 2010. *Ann Emerg Med* 2012; 60:435-8.
10. Pertwee RG. Pharmacology of Cannabinoid Receptor Ligands. *CurMedChem* 1999; 6:635-64.
11. Wintermeyer A, Möller I, Thevis M, et al. In vitro phase I metabolism of the synthetic cannabimimetic JWH-018. *Anal Bioanal Chem* 2010; 398:2141-53.
12. Hájos N, Freund TF. Distinct Cannabinoid Sensitive Receptors Regulate Hippocampal Excitation and Inhibition. *Chem Phys Lipids* 2002; 121:73-82.
13. Aksel G, Bozan Ö, Kayacı M, Güneysel Ö, Sezgin BS. Rising threat; Bonzai. *Turk J Emerg Med* 2015; 15(2):75-8.
14. Jinwala FN, Gupta M. Synthetic cannabis and respiratory depression. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2012; 22(6):459-62.

Geliş tarihi: 08.06.2017

Kabul tarihi: 30.11.2017

Çevrimiçi yayın tarihi: 15.12.2017

Çıkar çakışması:

Herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

İletişim adresi;

Uzm. Dr. Erdiñç Yavuz

e-posta: erdincyavuz@gmail.com