

## Sentetik Kannabinoidlerin Nefrotoksik Etkileri

### Nephrotoxic Effects of Synthetic Cananbinoids

Semih Petekkaya<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Adli Tıp Anabilim Dalı, Çanakkale

#### Tanım:

Sentetik kannabinoidler (SK), araştırma laboratuvarlarında medikal tedavide kannabinoid reseptörlerini hedef alması amacıyla geliştirilir. Dronabinol ve nabilone, kemoterapiye bağlı kusmaların önlenmesi için geliştirilen iki SK'dır (1). 2004 yılında, SK'lar geliştirilerek yasal uyuşturucu adıyla renkli ambalajlarla internet sitelerinde satılmaya başlanır. En sık kullanılan ve bilinen adları Avrupa'da "Spice" ve Amerika'da "K2" dir (2-5) . Sokak satışlarında Mr. Nice Guy, Green Buddha, Blonde, Summit, Standard, Blaze, Red Dawn X, Citron, Green Giant, Smacked, Wicked-X, AK-47, Spice, Special K, Kronic, Barely Legal ve Fake Weed gibi birden fazla isimlendirme kullanılmaktadır (6). Türkiye'de ilk satılan ürünlerin dış kısmında Bonzai ağacı resmi olması nedeniyle "Bonzai" olarak adlandırılmaktadır (3).

HU serisi (Hebrew Üniversitesi tarafından geliştirilmiş), cyclohexylphenol serisi (Pfizer tarafından geliştirilmiş) ve JWH serisi (JW Huffman tarafından geliştirilmiş) olmak üzere üç büyük SK grubu vardır. Bu ilaçlar, esrarın etkilerinden temel sorumlu olan  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol ( $\Delta^9$ THC)'e göre kannabinoid reseptörlere bağlanma potansiyeli ve affinitesi daha yüksektir(2,3). Kannabinoid reseptörler, CB1 ve CB2 olarak adlandırılmakta olup birçok vital organda örneğin periferik ve santral sinir sistemi, kalp, böbrek ve immün sistemde bulunur (3). CB2 reseptörü genel olarak periferde lokalize olup psikoaktif yanıtta sorumlu değildir (7). SK'ların CB1 reseptör etkisi nedeniyle, kullanıcı kendini rahatlamış ve mutlu hisseder (4).

Günümüzde popülerliğinin fazla olmasının sebepleri arasında yasal esrar adıyla yapılan satış stratejisi, kolay ulaşılabilirliği, ucuz olması ve  $\Delta^9$ THC için geliştirilmiş olan testlerde negatif sonuç vermesi sayılmaktadır (1,3). Son yıllarda 130'un üzerinde SK türü tanımlanmıştır. Ürünler toz halinde Çin'de yapılarak Avrupa piyasasına sürülmektedir (6). En yaygın kullanım şekli;

Gudsoorkar ve arkadaşlarının, 2015 yılında sundukları olgu sunumunda; 26 yaşındaki erkek hasta 2 dakika süren nöbet benzeri aktiviteden sonra bilinç değişikliği ile acil servise getirildiği, 2 gündür SK kullandığı, yapılan tetkikleri sonucunda SK kullanımına bağlı rabdomyoliz sonrası gelişen akut böbrek hasarı tanısı konulduğu belirtilmektedir (20).

Başka bir çalışmada sunulan iki olguda da SK kullanımı sonrası yan ağrısı, kusma ve oligüri şikayeti nedeniyle hastaneye başvurduğu, böbrek biyopsisinde interstisyel nefritin eşlik ettiği akut tübüler hasar olduğu tespit edilmiştir (21).

Kamel ve arkadaşları tarafından, 2015 yılında yayınladığı olgu sunumunda; 65 yaşında erkek hastada sentetik kannabinoid kullanımı sonrası akut böbrek hasarı ve kalsiyum oksalat birikimi meydana geldiği, BUN değerinin 88 mg/dl ve kreatinin değerinin 5.6 mg/dl olduğu, böbrek biyopsisinde aktif tubulointertisyel nefrit, tübüler hasar bulguları ve tübül lümeninde kalsiyum oksalat kristalleri saptandığı belirtilmektedir (22).

En sık görülen nefrotoksik etkileri; Akut tübüler nekroz (Kardiyak etki-renal kan akışında azalma), akut interstisyel nefrit, rabdomyolizin indüklediği böbrek hasarı, bilateral renal kortikal nekroz, kannabinoid hiperemezis sendromudur. Rabdomyolizin indüklediği böbrek hasarının oluşum mekanizması kesin olmamakla birlikte, SK'nın direkt kaslara toksik etkisi suçlanmaktadır. Tubulointertisyel nefritte ise SK'nın etkisi ek olarak bileşiğe eklenen nefrotoksik kimyasal ajanlar veya ağır metaller neden olabilmektedir.

SK'nın nefrotoksik etkilerinin neden olduğu mekanizma halen bilinmemekle birlikte bu hastaların tedavisinde sadece semptomatik tedavi ile yetinilmektedir (16-22).

## Kaynaklar

1. Young A. C, Evan Schwarz, Genevieve Medina, Adebisi Obafemi, Sing-Yi Feng, Kurt Kleinschmidt. Cardiotoxicity associated with the synthetic cannabinoid, K9, with laboratory confirmation. *American Journal of Emergency Medicine*. 2012; 30: 1320.e5–1320.e7.
2. Tait R.J, Caldicott D, Mountain D, Hill S. L, Lenton S. A systematic review of adverse events arising from the use of synthetic cannabinoids and their associated treatment. *Clinical Toxicology*. 2016; 54:1, 1-13.
3. Atik S. U, Dedeoğlu R, Varol F, Çam H, Eroğlu A. G, Saltık L. Cardiovascular side effects related with use of synthetic cannabinoids “bonzai” : two case reports. *Türk Ped Arş*. 2015; 50: 61-4.
4. Debruyne D, Boisselier R. Emerging drugs of abuse: current perspectives on synthetic cannabinoids. *Substance Abuse and Rehabilitation*. 2015;6: 113–129.
5. White C. M. the Pharmacologic and Clinical Effects of Illicit Synthetic Cannabinoids. *the Journal of Clinical Pharmacology*. 2017; 57(3): 297–304.
6. Castellanos D, Gralnik L. M. Synthetic cannabinoids 2015: An update for pediatricians in clinical practice. *World J Clin Pediatr* 2016; 5(1): 16-24.
7. Su MK, Seely KA, Moran JH, Hoffman RS. Metabolism of Classical Cannabinoids and the Synthetic Cannabinoid JWH-018. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2015; 97: 562-564.
8. Mills B, Yepes A, Nugent K. Synthetic Cannabinoids. *the American Journal of the Medical Sciences*. 2015;350: 59-62.

9. Center for Behavioral Health Statistics and Quality. the DAWN Report: Drug-Related Emergency Department Visits Involving Synthetic Cannabinoids. 2012. Erişim Adresi: <http://archive.samhsa.gov/data/2k12/DAWN105/SR105-syntheticmarijuana.pdf>
10. Substance Abuse and Mental Health Services Administration. Center for Behavioral Health Statistics and Quality. the CBHSQ Report: Update: Drug-related emergency department visits involving synthetic cannabinoids. Erişim Adresi: <http://www.samhsa.gov/data/sites/default/files/SR-1378/SR-1378.pdf>.
11. Von Der Haar J, Talebi S, Ghobadi F, Singh S, Chirurugi R, Rajeswari P, et al. Synthetic cannabinoids and their effects on the cardiovascular system. *J Emerg Med.* 2016;50(2):258–62.
12. Avrupa Uyuşturucu Raporu Tendler ve Gelişmeler 2016. Erişim Adresi: <http://www.emecdda.europa.eu/system/files/publications/2637/TDAT16001TRN.pdf>
13. Türkiye Uyuşturucu Raporu 2014. Erişim Adresi: [http://eos.aeo.org.tr/userfiles/files/230\\_2014-Turkiye-Uyusturucu-Raporu-Hakkinda.pdf](http://eos.aeo.org.tr/userfiles/files/230_2014-Turkiye-Uyusturucu-Raporu-Hakkinda.pdf)
14. Cooper Z. D. Adverse Effects of Synthetic Cannabinoids: Management of Acute Toxicity and Withdrawal. *Curr Psychiatry Rep.* 2016; 18(5): 52.
15. Castaneto M.S, Gorelick D.A, Desrosiers N.A, Hartman R.L, Pirard S, Huestis M.A. Synthetic cannabinoids: epidemiology, pharmacodynamics, and clinical implications. *Drug Alcohol Depend.* 2014;144:12–41.
16. Zhao A, Tan M, Maung A, Salifu M, Mallappallil M. Rhabdomyolysis and Acute Kidney Injury Requiring Dialysis as a Result of Concomitant Use of Atypical Neuroleptics and Synthetic Cannabinoids. *Case Reports in Nephrology.* 2015; 1-4.
17. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Acute kidney injury associated with synthetic cannabinoid use – Multiple states, 2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2013;62:93-8.
18. Pendergraft WF, Herlitz LC, Thornley-Brown D, Rosner M, Niles JL. Nephrotoxic effects of common and emerging drugs of abuse. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014; 9(11): 1996-2005.
19. Bhanushali GK, Jain G, Fatima H, Leisch LJ, Thornley-Brown D. AKI associated with synthetic cannabinoids: a case series. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013; 8:523–6.
20. Gudsoorkar VS, Perez JA. A new differential diagnosis: Synthetic Cannabinoids-associated acute renal failure. *Methodist Debaquey Cardiovasc J.* 2015;11:189–91.
21. Buser GL, Gerona RR, Horowitz BZ, Vian KP, Troxell ML, Hendrickson RG, Houghton DC, Rozansky D, Su SW, Leman RF. Acute kidney injury associated with smoking synthetic cannabinoid. *Clin Toxicol (Phila)* 2014;52: 664–673.
22. Kamel M, Thajudeen B. A case of acute kidney injury and calcium oxalate deposition associated with synthetic cannabinoids. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2015; 26(4):802-3.
23. Alp A, Akdam H, Avcioglu BY, Ersan S. Synthetic cannabinoids in the kidneys. *Rev Assoc Med Bras* 2017; 63(1):10-12