



KENEVİR VE KANNABİNOİDLER İÇİN YENİ KLİNİK UYGULAMALAR

SON BİLİMSEL LİTERATÜR İNCELEMESİ



PAUL ARMENTANO - NORML GENEL MÜDÜR YARDIMCISI

VE

DR. GREG CARTER, DR. DUSTIN SULAK, DR. ESTELLE TOBY GOLDSTEIN



Avrupa
Birliği
sivil
düşün

ISBN: 978-1-7379902-1-5

Kitabın Özgün Adı: Clinical Applications for Cannabis & Cannabinoids: A Review of the Recent Scientific Literature

Yazarı: Paul Armentano

Çevirmen: Güldeniz ÇETİN

Çeviri Editörü: Prof. Dr. Ufuk KOCA ÇALIŞKAN

Yayın Yönetmeni: Furkan Cenk PINARBAŞI

Son Okuma: Keyar Gönüllüleri

© Marihuana Yasa Reformu Ulusal Örgütü tarafından yayınlanmıştır. Kenevir ve Kannabinoidler için klinik uygulamalar © 2021, Paul Armentano. Tüm hakları saklıdır. Bu kitabın hiçbir bölümü, yayıncının yazılı izni olmadan çoğaltılamaz veya iletilemez.

Norml İletişim bilgileri:
NORML I NORML Vakfı
1420 K Street NW, Suite 350
Washington, DC 20005
orders@norml.org

“Bu yayın, Kenevir Yasa Reformu Girişimi tarafından NORML Vakfından gerekli izinler alınarak, Türkiye’deki tıbbi kenevir çalışmalarını desteklemek amacıyla çevrilmiş ve bastırılmıştır.”

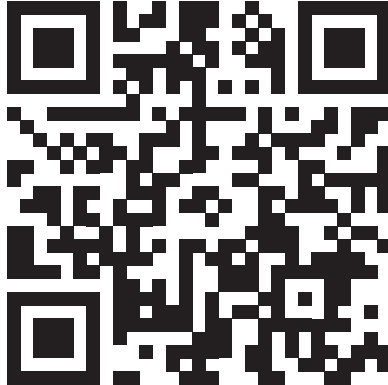


“Bu kitap çevirisi, Avrupa Birliği Sivil Düşün Programı kapsamında Avrupa Birliği desteği ile hazırlanmıştır. İçeriğin sorumluluğu tamamıyla Kenevir Yasa Reformu Girişimi’ne aittir ve AB’nin görüşlerini yansıtmamaktadır.”

“Tıbbi anlamda kullanılan marihuana, yaygın olarak tükettiğimiz birçok gıdadan çok daha güvenlidir. Kenevir bitkisi insanoğlunun bildiği en güvenli terapötik aktif maddelerden biridir. Herhangi bir rasyonel analiz ölçüsüyle ve denetimli bir tıbbi destek rutini içerisinde güvenle kullanılabilir.”

Francis L. Young, İdari Yargıç Şefi
Uyuşturucuyla Mücadele Dairesi
NORML v. DEA (1988)

Aşağıdaki karekod ile bu kitabın içeriğine ücretsiz bir şekilde erişebilirsiniz:



İçindekiler

| | |
|---|----|
| Giriş | 2 |
| Önsöz | 5 |
| Endokannabinoid sisteme giriş | 8 |
| Medikal kannabisi neden öneriyorum? | 13 |
| Alzheimer's Hastalığı | 15 |
| Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) | 18 |
| Kronik Ağrı | 20 |
| Diabetes Mellitus (Şeker Hastalığı) | 24 |
| Epilepsi | 28 |
| Fibromiyalji | 31 |
| Gastrointestinal Hastalıklar | 35 |
| Glioma | 39 |
| Hepatit C | 46 |
| Human Immunodeficiency Virus (HIV) | 48 |
| Huntington Hastalığı | 51 |
| Hipertansiyon | 53 |
| Inkontinans (İdrar Kaçırma) | 56 |
| Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA) | 57 |
| Migren | 59 |
| Multiple Skleroz | 62 |
| Otizm Spektrum Bozukluğu | 65 |
| Parkinson Hastalığı | 67 |
| Pruritus (Kaşıntı) | 69 |
| Romatoid Artrit (İltihaplı Romatizma) | 71 |
| Tourette Sendromu | 73 |
| Travma Sonrası Stres Bozukluğu (TSSB) | 75 |
| Uyku Apnesi | 79 |

GİRİŞ

Halk arasında ‘marihuana’ olarak bilinen dişi kenevir bitkisinin çiçekli üst kısımları, insanlık tarihinin en eski zamanlarından itibaren yetiştirilmektedir. MÖ 7000 senesinden beri bilinen kenevir Kuzey Çin’de son dönemlerde tanınmış olsa da bitkinin tıbbi sebeplerle ruh halini değiştiren bileşen veya ürün olarak kullanımını çok uzun senelere dayanır. Orta Asya’da arkeologlar 2008 yılında antik bir şamanın, 2,700 yıllık mezarında iki kilogramın üzerinde tıbbi kenevir olduğunu ortaya çıkarmışlardır. Bilim insanları ürünün potansiyel etkileri üzerinde kapsamlı araştırmalar yaptıktan sonra; antik kültürün farmasötik, psikoaktif ve kendilerine özgü kutsal sebeplerle keneviri işlediklerini doğrulamıştır.

Dünya genelinde bitkinin işlenip kullanımına ilişkin on yıllardır süren engellere rağmen, modern ülkelerde esrar tüketimi hızla devam etmektedir. ABD’de kenevirin eğlence sektörü başta olmak üzere endüstriyel ve medikal alanda kullanımını engelleyen yasaklar ilk olarak 1937 tarihli Marihuana Vergi Yasası kapsamında Kongre tarafından dayatılmış, ardından milletvekillerinin 1970 tarihli Kontrollü Maddeler Yasasını kabul etmesiyle kannabis bitkisinin ve kannabinoid olarak bilinen tüm organik bileşiklerinin Program 1 ilaç grubunda sınıflandırılmasına karar verilmiştir. Bu sınıflandırma; terapötik sebeplerle kullanılan kannabis bitkisinin ve kannabinoidlerin kötüye kullanımına ilişkin riskleri yüksek bulmakla beraber, dar güvenlik aralıklarına sahip olduklarını ve bu nedenle de tıbbi amaçla kullanımının doğru olmadığı sonucuna varmışlardır. Bu ilaçlar kesin yasaklı gruptadır. Diğer taraftan doktor gözetimi altında kullanımına izin verilen kokain ve metamfetamin preparatları Program 2 ilaç grubuna alınmıştır. Alkol ve tütün bu sınıflandırmada yer almamaktadır.

PROGRAM 1 GRUBU HAKKINDA

Kenevir bitkisinin program 1 grubuna alınarak kontrollü bir madde olarak değerlendirilmesi; bilimsel düşüncenin, kamuoyunun ve eyalet hukukunun ezici çoğunluğu ile çelişmektedir. Artık elimizde federal hükümetin iddialarını çürütecek sayıda ve yeterlilikte bilimsel kanıt vardır. Neredeyse bir asırdır yasaklanmasına rağmen, kenevir bitkisi tarihte en çok çalışılan terapötik özellikli aktif madde ünvanına sahiptir. ABD hükümetinin hakemli bilimsel araştırma arşivi olan PubMed Central arama motorunun anahtar kelimelerine göre; bugüne kadar kenevir bitkisi ve kannabinoidlerle ilgili 36.000’den fazla hakemli makale mevcuttur. Bu sayı son on yılda yayınlanan 20.000’den fazla makale ile de katlanarak büyümüştür. FDA onaylı altın standart klinik denemeler de dahil olmak üzere, araştırmaların çoğu; çeşitli hasta popülasyonlarında kenevirin terapötik etkinliğinin araştırılması ve doğrulanmasıyla ilişkilidir.

Klinik araştırmadan elde edilen veriler özetle şu sonuca varmaktadır: “Kannabinoidlerin bazı endikasyonlarda kullanımının yararlı olabileceğine ilişkin kanıtlar gün geçtikçe artmaktadır. Esrarın Program 1 ilaç grubuna alınarak tıbbi yararının tartışılması bu konudaki ilerlemenin önündeki en büyük engeldir. Mevcut verilere dayanarak kenevir bitkisinin tıbbi bir değerinin olup olmadığı veya güvenlik bilgisinden yoksun olduğu bilgisi doğru değildir. Bu nedenle Program 1 grubuna alınması kabul edilemez”

TIBBİ KENEVİR ALIşMALARINDA DEĞİşEN ODAKLAR

Kannabinoidlerin terapötik değeri üzerine yapılan klinik çalışmalar arttıça, hastalıklarla mücadele edebilme değeri de artmıştır. 1970- 80- 90' larda kenevirin kanser hastalarında kemoterapi ile ilişkili mide bulantısı semptomlarını hafifletme özelliği konuşulurken, günümüzde kannabinoidlerin hastalıkların modülasyonu üzerine etkisi çalışılmaktadır. Örnek verecek olursak multipl skleroz, romatoid artrit, inflamatuvar bağırsak hastalığı gibi otoimmün ve Alzheimer hastalığı, Amyotrofik lateral skleroz gibi dejeneratif hastalıkların tedavisi hakkında çalışmalar yapılmıştır. Ayrıca preklinik verilere dayanarak kannabinoidlerin apoptozis (programlanmış hücre ölümü) ve anjiyogenezi (yeni kan damarlarının oluşumunu) inhibe etmesi ile kanser hücrelerinin yayılımını engelleyebileceği sonucuna varılmıştır.

Araştırmacılar; esrar kullanımını birçok hastada meydana gelen zararı azaltmak için alternatif bir yöntem olarak da incelemektedir. Bugüne kadar yapılan çalışmalarda çeşitli reçeteli ilaçlara ve özellikle opioidlere alternatif olarak kenevir kullanımı belgelenmiştir.

Bu keşifler, birçok araştırmacının yaklaşık 20-30 sene önce hayal edebileceğinden çok daha geniş ve önemli bir tedavi çağının başladığını göstermektedir.

MEDİKAL KANNABİSİN GÜVENLİK PROFİLİ

Klinisyenler; kenevirin tıbbi kullanımı öncesinde uygun endikasyonda kullanıldığına ve güvenilir olduğuna emin olmalıdır.

YAYININ KULLANIMI HAKKINDA

Eyaletler tıbbi kenevirin denetimli kullanımına izin veren yasaları onaylamaya devam ettikçe, hastalar farklı hastalık türlerine yönelik terapötik kenevir kullanımını araştırmaktadır.

Hastaların ve doktorlarının çoğu bu konuyu ilk kez tartışmakla birlikte kenevir kullanımının tavsiye edilip edilemeyeceği konusunda da rehberlik istemektedir. Bu rapor, çeşitli endikasyonlar için kenevir ve tentürlerin terapötik potansiyeli hakkında yakın zamanda yayınlanan yüzlerce bilimsel araştırmayı (2000-2021) vurgulayarak ihtiyaç olan rehberliği sağlamayı amaçlamaktadır. İncelenen bu araştırma özeti, modern literatürde mevcut olan en kapsamlı incelemelerden biri olmakla birlikte yüzlerce saatlik araştırmanın sonucudur.

Modern bilim, bazı vakalarda (örn; GI bozukluklarını hafifletmek için); tıbbi kenevir kullanımını anekdotal raporlarla onaylamaktadır. Diğer vakalarda ise bu rehber sayesinde yeni potansiyel klinik faydalar vurgulanmaktadır (örn. Diyabetin progresyonu üzerine modifikasyonu) Her durumda, kenevirin belirli hasta popülasyonları için güvenli ve etkili olduğu yeterince gösterilmiştir. Bu gerçek artık ciddi bir tartışma konusu olmamalıdır.

Bu rapor; hastaları ve hekimleri için tıbbi kenevir kullanmayı düşünenler veya önerenler için bir temel niteliğinde olup, diğerleri için de kenevirin terapötik kullanımı konusuna giriş sağlaması amaçlanmıştır.

Paul Armentano Deputy Director
NORML | NORML Foundation Washington DC November 20, 2017

*Katkılarından dolayı Drs. Dale Gieringer, Estelle Goldstein, Dustin Sulak, Gregory Carter, Steven Karch and Mitch Earleywine, Bernard Ellis, John Lucy, Christopher Rasmussen Rita Bowles'a teşekkürü borç biliriz.

** NORML tarafından yürütülen bu çalışmalar kişilerin destekleri ve derneğe bağlılıkları ile mümkün olmaktadır. NORML derneği hakkında daha fazla bilgi almak için lütfen norml.org/support adresini ziyaret ediniz.

ÖNSÖZ

Gregory T. Carter, MD
Providence Medical Group Centralia, WA

Esrar, dişi *Cannabis Sativa* ve *Cannabis İndica* bitkilerinin kurutulmuş çiçeklerine ithaf edilen argo bir terimdir. Marihuana veya diğer adıyla kenevir/esrar, insanlık tarihinde her dönemde ecza dolabının bir parçası olmuştur.

Kannabis bitki formları oldukça karışıktır. İçerisinde 400'den fazla kimyasal içermesine rağmen yaklaşık 60'ı kannabinoidler olarak adlandırılır. Psikoaktif özelliği en yüksek kannabinoidler arasında delta-9-tetrahidrokanabinol (THC), reçete edilebilen en aktif formu dronabinol (Marinol) ve nabolin (Cesamet) bulunur. Psikoaktif özelliği olmayan cannabidiol (CBD) ve cannabinol (CBN) ise diğer yüksek etkili kannabinoidler arasında yer alır.

Resmi olarak ilk defa 1854'te United States Pharmacopeia (USP) listesine alınmış olsa da esrarın, terapötik amaçlı kullanımı MÖ 2800 yılına dayanmaktadır. Yakın tarihe kadar Amerika'da (1900'lerde) alkol ve opiatlardan sonra üçüncü sırada patentli ilaç listesinde yer alırken; 1910 Meksika Devrimi'nden sonra Meksikalı göçmenler Amerika'da eğlence amaçlı esrar kullanımını yaygın hale getirmiş, uyuşturucu karşıtı eylemciler ciddi ve şiddet oranı yüksek suçların artışından esrar kullanımını sorumlu tutmuş, bu durum "marihuana tehdidi" adı altında salgın olarak değerlendirilmiş, sonunda da kitlelerin karşı gelmeye başlamasıyla 1937 yılında esrarın sadık rakibi; 1930'ların Federal Narkotik Komiseri Harry Anslinger önderliğinde esrarın taşınmasını ve kullanılmasını yasaklayan bir Kenevir Vergi Yasası çıkarılmıştır. Kenevir Vergi Yasası'nın yürürlüğe girmesiyle ABD'de tıbbi marihuana üretimi tamamen durdurulmuş, 1942'de de resmi olarak Physician's Desk Reference rehberliğinden çıkarılmıştır. Yasa kabul edildiğinde ABD eczanelerinde reçete edilebilen, patentli, 28'den fazla kenevir içeren preparat mevcuttu. Squibb, Merck ve Eli Lilly gibi saygın ilaç şirketleri tarafından üretilen bu ilaçlar senelerce, on binlerce ABD vatandaşı tarafından güvenle kullanılmıştı.

Son yıllarda, kenevirin terapötik kullanımına yönelik çalışmalar yeniden önem kazanmıştır. Önemli etkileri dışında çok düşük oranlarda toksisiteye sahip olması bu değişimin en önemli sebeplerindedir. İnsanlarda bu zamana kadar letal doz (ölümcül doz) bildirilmemiştir. Bu güvenlik düzeyi modern ilaçlar arasında reçetesiz satılanlar da dahil olmak üzere çok nadirdir.

Sonuç olarak National Institutes of Health (NIH), National Academy of Sciences Institute of Medicine ve US Food and Drug Administration (FDA); kenevir ve kannabinoidlerin terapötik kullanımı hakkında daha fazla araştırma yapılması gerektiğini savunmaktadır.

Endojen kannabinoid sistemin spesifik reseptörler ve ligandlarıyla beraber keşfi esrarın terapötik faaliyetlerine ilişkin görüşlerimizi çok kısa zaman içerisinde değiştirmiştir.

Kannabinoid sistemin türümüzle birlikte evrimleştiği ve normal insan fizyolojisiyle biyolojik işlevlerin yanı sıra hareket, ağrı, üreme, hafıza ve iştah kontrolünde de yer aldığı çalışmalarla elde edilmiştir. Ek olarak, kannabinoid reseptörlerinin beyinde ve perifer dokularda yüksek miktarda bulunması endokannabinoid sistemin sinir sistemi içerisindeki tarihinin çok daha eski olabileceği teorisini oluşturur.

Kannabinoid reseptörlerinin hayvanların sinir sistemlerinde tek hücreliler ve yumuşakçalardan daha yüksek sayıda olduğu artık bilinmektedir. Aradaki bu fark en az 500 milyon yıllık evrimin bir sonucu olarak değerlendirilir. İnsan sinir, dolaşım, endokrin, sindirim ve kas-iskelet sistemlerinin hepsinde kannabinoid reseptörlerinin olduğu gösterilmiştir. Kıkırdak dokusunda bile kannabinoid reseptörlerinin olması, tıbbi keneviri osteoartrit tedavisi için tercih edilen terapötik bir madde haline getirmiştir. Kannabinoidlerin, tümör nekroz faktörü (TNF) ve diğer akut faz sitokinlerinin üretimini ve aktivasyonunu engelleyerek anti-inflamatuar etkilere sahip olduğu gösterilmiş, bu özelliğin artritin otoimmün formları dahil ideal tedavi olduğu düşüncesi hakimdir. Bazı araştırmacılar, geniş çapta dağılmış bu kannabinoid reseptörlerinin, vücudun homeostazını (hücre sel fonksiyonu düzenleyen) sağladığı ve dokularının birbirleriyle iletişimine izin verdiği bir mekanizmaya sahip olduğunu öne sürmüştür. Bu sayede kannabinoidlerin insan sistemleri üzerindeki işleyişine bakıldığında osteoartritten ALS'ye kadar olan hastalıklar yelpazesinde nasıl etkinlik sağladığını anlamak daha kolay olacaktır.

Esrarın etki ettiği bir başka ilginç terapötik alan da kronik ağrıdır. Kannabinoidler analjezik etkilerini ventral torasik medulladaki nöronal aktiviteyi farmakolojik olarak morfine benzer şekilde modüle ederek düzenler. Bu analjezik etki, belirli endojen kannabinoidler (anandamid) ve sentetik kannabinoidler (metanandamid) tarafından da sağlanır. Bu özellikler göz önüne alındığında kronik ağrıları olan hastaları tedavi etmek, yaşam kalitelerini artırmak ve günlük yaşama dahil etmek amacıyla kannabinoidler tek başına veya opioidlerle birlikte kullanılabilir.

Kannabinoidlerin tedavideki en önemli özelliği; bir başka ilaca ihtiyaç duymamasıdır. Hatta çalışmalar sırasında ek ilaç alınmamasına özellikle dikkat edilmiştir. Solunumla ilişkili etkilere hızlıca ulaşmak isteyen ancak sigara şeklindeki kenevirin olası zararlarından endişe duyan hastaların, tütün sigaralarının kimyasal ve kanserojen etkilerinden daha fazla kendilerine zarar vermedikleri düşünülmektedir. Esrar sigaraları; kannabinoid buharının olduğu bir sıcaklığa (genellikle 180-190 santigrat derece civarında) geldiğinde solunum toksinlerini sınırlar, ancak 230 santigrat dereceye gelindiğinde zararlı dumanların ve ilgili toksinlerin (örneğin: kanserojen hidrokarbonlar) üretimi de başlar. Klinik deneylerde esrar sigaralarının

farmakolojik olarak aktif kannabinoidleri akciğerlerin derinliklerine iletmediği, burada zengin vasküler tabakanın bunları hızla tüm vücuttaki dokulara güvenli ve etkili bir şekilde yönlendirdiği gösterilmiştir.

Alzheimer hastalığı, Amyotrofik lateral skleroz, diyabet, hepatit C, multipl skleroz, romatoid artrit ve Tourette sendromu da dahil olmak üzere birçok hastalıkta kannabis bitkisi ve kannabinoidlerin kullanımı hakkında çokça yayın yapılmıştır. Temennimiz okuyucularımızın bu çalışmaları tarafsız ve dengeli bir bakış açısıyla değerlendirmesidir. Elbette kannabinoidler tüm rahatsızlıkların anahtarı ve mucizevi tedavi yöntemi değildir. Ancak çabamız; bilimsel araştırmaların önündeki yasal engellerin kaldırılması, konu hakkında daha fazla araştırma yapılabilmesi ve elde edilen verilerin insanlığa faydası göz önüne alınarak farkındalık oluşturmaktır.

Son 40 yılda ABD, yasadışı uyuşturucuların, özellikle de kenevirin kullanımını engellemek için milyarlarca dolar harcamıştır. Çok sayıda hasta, tedavi amacıyla kullandıkları bileşikler için kendilerini savunmak ve uzun zaman yasal savaşlar vermek zorunda kalmıştır.

Uyuşturucuyla mücadele kavramını, terapötik amaçla kullanılan medikasyonlardan ayırt etmeli ve bu şekilde davranmalıyız. Mitleri gerçeklerden, doğruyu yanlıştan, tıbbi kullanımı faydasız eylemlerden ayırmalı, uyuşturucuyla mücadeleyi bu bakışla yeniden ele almalıyız.

Terapötik esrar kullanıcıları hiçbir eyalette suçlu olarak kabul edilmemelidir. Tıp Enstitüsü de dahil olmak üzere tıp camiası; esrarın önemli derecede terapötik potansiyele sahip olduğu ve diğer ilaçlarla karşılaştırıldığında kabul edilebilir derecede yan etkileri olduğu konusunda hemfikirdir. 30 yılı aşkın bir süre önce Drug Enforcement Administration (DEA- Uyuşturucuyla Mücadele İdaresi) esrarın tıbbi faydalarını araştırmış, kapsamlı araştırmalar sonucunda DEA İdari Yargıç Francis L. Young; kurumun bu kadar yararlı bir maddeyle ihtiyacı olan hastalar arasında kalmaya devam etmesinin saçma, keyfi ve kaprisli olduğu kanaatinde bulunmuştur.

Ancak halen; on yıldan uzun zaman geçmesine rağmen DEA ve federal hükümetin çoğunluğu, esrarı keskin yasaklama politikalarında ısrar etmektedir. Diğer bir taraftan devam eden araştırmalar ve elde edilen veriler ile esrarın terapötik etkileri incelenmeye devam etmektedir. Hukuk sistemimiz esrarın tıbbi kullanımı söz konusu olduğunda, eğlence amaçlı kullanımının zararlı etkileri hakkındaki iddialara, politikalara ve yanlış anlamalara dayanmak yerine bilim ve mantığı temel almalıdır.

ENDOKANNABİNOİD SİSTEME GİRİŞ

Dustin Sulak DO Healer.com

Esrar ve kannabinoidlerin tıbbi etkileri hakkındaki çalışmamız incelenirken; esrarın insan vücudu üzerinde önemli bir etkisi olduğu düşüncesi çok çabuk görülecektir. Bitkinin kendisinin ve bileşenlerinin insan bedenini ve zihnini her yönüyle nasıl etkilediği ise güzel bir sorudur.

Maine ve Massachusetts'te bulunan tamamlayıcı sağlık kliniklerimizde meslektaşlarım ve ben, çok çeşitli hastalık ve semptomları olan 18.000'den fazla hastayı tedavi ettik. Bir günde kanser, Crohn hastalığı, epilepsi, kronik ağrı, multipl skleroz, uykusuzluk, Tourette sendromu ve egzama şikayeti olan hastalar görüyordum. Tüm hastaların farklı nedenleri, farklı fizyolojik durumları ve çok farklı semptomları vardı. Aldıkları tedavilerden ve yaştan bağımsız olarak hastalarımın neredeyse tamamı tek bir konuda -esrarın şikayetlerine yardımcı olduğu- hemfikir oldu.

Bir doktor olarak, herkesi iyileştirdiğini iddia eden bir ilaca doğal olarak karşıyım. Her derde deva, yılan yağı gibi pahalı ilaçlar genellikle büyük iddialarla, ancak etkinliklerini destekleyecek çok az bilimsel/ klinik kanıtla gelir ve çok çabuk giderler. Esrarın tıbbi potansiyelini araştırırken herhangi bir kanıt sıkıntısı yaşamadım. Hatta standart tedavilerde yaygın olarak kullanılan ilaçlardan daha fazla kanıtla sahip bilimsel araştırma sayısı görüyorum.

Bu yazının yazıldığı tarihte (Şubat 2015), son 20 yılda Pubmed'de yayınlanan ve "cannabis" kelimesini içeren bilimsel makale sayısı 8637'e ulaşmıştır. "Kannabinoid" kelimes eklendiğinde ise sayı 20.991'e yükselir. Bu sayı son 20 yılda günde ikiden fazla bilimsel yayın ortalamasına denk gelir. Bu rakamlar yalnızca esrar ve bileşenlerini daha iyi anlamayı sağlayan akademik ilgi ve finansal yatırımı göstermekle kalmaz, aynı zamanda daha fazla sayıda bilimsel incelemelere ve okumak üzere olduğunuz gibi kaliteli derlemelere olan ihtiyacı da vurgular.

Peki bir bitki bu kadar çok hastalığa nasıl yardımcı olabilir? Hem palyatif hem de iyileştirici özelliği nasıl garanti edebilir? Hem nasıl bu kadar güçlü etki sağlayıp hem de bu kadar güvenli olabilir? Bilim insanları bu soruların cevaplarını araştırmak için her insanın sağlığı üzerinde bilinmeyen etkiye sahip olan şu fizyolojiyi açıklamaya yönelmiştir: Endokannabinoid Sistem.

ENDOKANNABİNOİD SİSTEM NEDİR?

Adını keşfine sebep olan bitki türlerinden alan endojen kannabinoid sistemi, belki de insan sağlığının korunması ve sürdürülmesinde rol alan en önemli fizyolojik

sistemdir.

Endokannabinoid reseptörleri vücutta beyin, çeşitli organlar ve bağ dokularında, salgı bezlerinde ve bağışıklık hücrelerinde bulunur. Her dokuda farklı görevler gerçekleştirirse de amaç; her zaman dış ortamdaki dalgalanmalara rağmen sabit iç ortamın korunması yani homeostazdır.

Kannabinoidler; hücreden organizmaya, sistemlere ve organizmalara kadar uzanan, biyolojik hayatın tüm evresinde homeostazı teşvik eder. Örneğin otofaji (hücrenin kendi kendini sindirmek ve geri dönüştürebilmek için içeriğinin bir kısmını programlı ölüme uğratması) kannabinoid sistemler tarafından gerçekleştirilir. Normal hücreler arasında üretim, çoğalma, ölüm ve yıkım ürünlerinin geri dönüşümü arasındaki dengeyi sağlarken malign (kötü huylu) kanser hücreleri üzerinde ölümcül etkiye sahiptir. Kanser hücrelerinin öldürülmesi tüm organizmada yaşamı ve homeostazı sağlar.

İnsan vücudunda endokannabinoidler ve kannabinoidler farklı özelliklere sahip sistemlerin kesişim noktasında bulunur. Bu özellik sayesinde hücreler arasında iletişim ve koordinasyon sağlanır. Örneğin, travma sonrası yaralı dokudan salınan mediatörler ağrı yollarının aktivasyonunu ve duyarlılığını azaltır, nöron stabilizasyonunu sağlayarak pro-inflamatuar özellikler gösterir ve bağışıklık hücreleri üzerinde antiinflamatuar etkide bulunarak çoklu güçlü etkiye sahip olur. Sonuç olarak yaralanmalardan kaynaklı ağrı ve acıyı en aza indirmek için 3 farklı mekanizma kullanılır.

Hücrel dengemizi ve sistemlerimizi düzenlemenin yanı sıra dış çevreyle olan ilişkilerimizi de etkiler. Sosyal açıdan kannabinoid kullanımının insan davranışlarını açıkça değiştirdiği görülmüştür. Nörogenез, nöronal plastisite ve öğrenme üzerine etkileriyle sağlam fikirlerle düşünmeyi ve kişinin geçmişte gösterdiği düşünce ve davranış kalıplarının ötesine geçme yeteneğini doğrudan etkileyebilir. Paylaşmayı, mizahı ve yaratıcılığı da teşvik eder.

Endokannabinoid sistem, bağışıklık sistemi, sinir sistemi ve tüm organlar üzerinde karmaşık eylemleriyle beden ve zihin arasında köprü görevi görür. Bu mekanizmaları anlamak, akıl yoluyla hastalıkların ve sağlığın nasıl değişebileceğini anlamak demektir.

ENDOKANNABİNOİD RESEPTÖRLERİ NELERDİR?

Ascidians, küçük nematodlar ve tüm omurgalı türleri dahil tüm canlılar yaşamın ve çevreye adaptasyonun temelinde endokannabinoid sistemi barındırır. Çeşitli kannabinoid reseptörlerinin genetiğini karşılaştırarak, endokannabinoid sisteminin 600 milyon yıl önce ilkel hayvanlardan evrimleştiği tahmin edilmektedir.

Kannabinoidler hakkında çok şey biliyor görünsek de tahmini 20.000 bilimsel makaleyle konuya ancak giriş yapabildiğimizi söylesek daha doğru olur. Farklı kannabinoidlerle, hücre tipleri, sistemler ve bireysel organizmalar arasındaki etkileşimlerin karmaşıklığı, bilim insanlarının fizyoloji ve sağlık hakkında yeni fikirler üretmesine sebep olmuştur.

Kannabinoid reseptörleri vücudun her yerinde bulunur ve diğer reseptör çeşitlerinden sayıca daha fazla olduklarına inanılır. Hücre zarına gömülü olan bu reseptörler uyarıldığında çeşitli fizyolojik süreçler meydana getirir.

Araştırmalara göre CB1 ve CB2 adında iki kannabinoid reseptörü tanımlanmıştır. Bunlardan CB1; esas olarak sinir sistemi, bağ dokusu, gonadlar, bezlerde, CB2 ise bağımsızlık sistemiyle ilişkili yapılarda bulunur. Birçok doku hem CB1 hem de CB2 reseptörleri içerir. Konu hakkındaki araştırmacılar keşfedilmeyi bekleyen üçüncü bir kannabinoid reseptörünün var olduğunu düşünmektedir.

Vücudumuzun bu reseptörleri uyarmak için doğal olarak ürettiği kannabinoidlere "Endokannabinoid" adı verilir. Bu moleküllerden en iyi bilinenler: anandamid ve 2-araşidonil gliserol (2AG)'dir. Hücre zarlarındaki araşidonik asit türevlerinden sentezlenir, lokal etkilidir ve hızlıca yağ asidi amid hidrolaz (FAAH) ve monoasilgliserol lipaz (MAGL) enzimleri tarafından parçalanmaları nedeniyle kısa yarı ömre sahiptir.

Fitokannabinoidler ise kannabinoid reseptörlerini uyaran bitkisel bileşiklerdir. Bu bileşikler içinde en iyi bilineni Delta-9-tetrahidrokannabinol (THC) olmakla birlikte psikoaktif özelliklere sahiptir. Daha az bilinen kannabidiol (CBD) ve kannabinol (CBN) bileşikleri ise terapötik özelliklere sahiptir. Fitokannabinoidlerin çoğu, *Cannabis Sativa*'dan üretilmiş olsa da *Echinacea purpurea* (L.) gibi bazı bitkiler de psikoaktif olmayan kannabinoid üretiminde kullanılır.

Kannabisin kendi sağlığını korumak ve hastalıklardan korunmak için içerdiği THC ve diğer kannabinoidleri kullanması bitkinin bir başka ilginç özelliğidir. Bitkinin yaprakları ve çiçekleri UV ışınlarından korunmayı sağlayan antioksidan özelliklere sahiptir. UV ışınlarının ürettiği zararlı serbest radikallerini nötralize ederek hücre bütünlüğünü korur. İnsanlarda yaşlanma, kansere ve iyileşmenin gecikmesine sebep olan bu serbest radikallerin bitkinin nötralizasyon etkisiyle bir araya gelme düşüncesi bu konuda çığır açan yeniliklerin başında gelir.

Kannabinoidlerin laboratuvar ortamında üretildiği de bilinmektedir. Sentetik THC Dronabinol (Marinol) ve THC analogu Nabilone (Cesamet), şiddetli mide bulantısı ve anorekside FDA onaylı iki ilaçtır. Bazı klinisyenler kannabinoidlerin kronik ağrı, migren ve diğer ciddi hastalıkların endikasyon dışı tedavisinde kullanımını yararlı bulmuştur. Birçok sentetik kannabinoid, hayvan çalışmalarında kullanılmış,

bazılarının THC'den 600 kat daha güçlü olduğu kanıtlanmıştır.

ESRAR, ENDOKANNABİNOİD SİSTEM VE SAĞLIK

Esrar ve kannabinoid çalışmaları devam ederken net olan birşey varsa o da "İyi sağlık için iyi çalışan kannabinoid sisteminin şart" olduğudur. Anne karnında rahim duvarı değişikliklerinden başlayarak büyümeyi ve gelişmeyi engelleyebilecek "her türlü tehdide karşı uyum sağlayarak bizi hazırladığı" keşfinden sonra kafamda şu sorular canlandı: Bir kişi supplemental esrar kullanarak endokannabinoid sistemini iyileştirebilir mi? Semptomları tedavi etmenin ve hastalıkları iyileştirmenin yanı sıra eskiden biyolojimizde var olan sistemleri aktive ederek hastalıkların gelişimi ve sağlığımız üzerinde etkisi olabilir mi?

Ben bugün bu soruların cevabının "evet" olduğuna inanıyorum. Yapılan çalışmalar sonucu vücudun daha fazla endokannabinoid üretmesine ve reseptör sayısını artırmasına yönelik sinyal iletileri bulunmuştur. Bu sebeptendir ki; ilk defa esrar kullanan kişilerde herhangi bir etkisi yokken ikinci yada üçüncü denemede reseptör sayılarının artışı sebebiyle elde edilen etki de artar. Buna bağlı olarak düşük dozda esrar kullanımının santral sistemimizde büyük faydası olabileceği düşünüyorum. Pek çok doktorun bitkisel ilaç önerme konusunda tereddüt etmesi ve sigara içmeyi hoş görmemesi nedeniyle sağlık sistemimiz, izole şekilde yutulabilen veya enjekte edilebilen formda ürünlerle daha rahattır. Ancak ne yazık ki bu düşünce yapısı ve alışkanlıkları kannabinoidlerin potansiyelinin ortaya çıkmasını engeller.

Sentetik türevlerinin aksine bitkisel kenevir, THC dahil olmak üzere 100'den fazla farklı kannabinoid içerir ve bunların tümü, tek başına THC'nin ürettiğinden çok daha fazla etki ve daha az yan etki sağlamak için sinerjistik çalışır. Esrar sigarasının içimi güvenli ve etkili olmasına rağmen, birçok hasta hava yolu tahrişini önlemek için vaporizatörler, kenevir tentürleri veya topikal merhemler kullanır. Bilimsel çalışmalar ve hastaların beyanları göz önüne alındığında bitkisel kenevirin sentetik kannabinoidlere oranla daha üstün terapötik etkinliğe sahip olduğu düşünülmektedir.

Peki terapötik esrar; hastalıkların standart ve koruyucu tedavilerinde değerli olmakla beraber gittikçe yayılan toksik kanserojenik çevreye de uyum desteğinde bulunabilir mi? Evet, bulunabilir. Bu bilgiyi batı bilimi yavaş yavaş öğrenirken Hindistan, Çin ve Tibet'in yerli tıbbi sistemleri çok uzun zamandır biliyordu. DEA'nın esrarla ilgili araştırmaları engellemelerine rağmen kanıt tabanı gittikçe artmıştır. Ancak bu etkilerin incelenebilmesi için daha fazla insan çalışmalarına ihtiyacımız vardır.

Örneğin doktorunuz medikal kannabisin yararlarını anlıyor mu? Tedavi için kullanılacak ilacın endikasyonları, dozu ve hangi yolla alınacağı hakkında bilgi verebilir mi? Büyük olasılıkla hayır. ABD'de en büyük iki doktor derneği (Amerikan

Tabipler Birliği ve Amerikan Hekimler Koleji) konu hakkında daha fazla araştırma talep etmiş ancak federal engeller nedeniyle kısıtlılığa uğramıştır. 5000 yıllık güvenli kullanım hikayesi ve çok sayıda çalışma yayınlanmışsa da halen doktorların çoğu terapötik esrar hakkında çok az veya hiçbirsey bilmiyor. Bu görüş artık değişiyor çünkü artık insanlar doğal yollarla vücudu iyileştiren, bu özellikleri harekete geçiren, yaşam kalitelerini arttıran faydalı, güvenli ve uygun fiyatlı tedaviler arıyorlar. İşte tüm bu özellikleri kannabis tek başına karşılar. Dileğimiz bu kılavuzun, hastalar ve doktorlarını kannabinoidlerin tıbbi kullanımını destekleyen akademik çalışmalarla bilgilendirmek ve eğitmek için mükemmel bir araç olmasıdır.

MEDİKAL KANNABİSİ NEDEN ÖNERİYORUM?

Estelle Toby Goldstein, MD San Diego, CA

Neden yüksek öğrenimli bir psikofarmakolog, board-onaylı psikiyatrist ve eski FDA klinik araştırmaları direktörü tıbbi kenevirin savunucusu olsun ki? Özellikle de daha önce hiç kullanmadığı düşünöldüğünde?

Size nedeninini açıklayayım.

Son iki senedir, gerçekten medikal kannabinoid ihtiyacı olan hastalara tarafsız bilimsel ve tıbbi bilgiler sağlamak için çalışıyorum. Hatta bunlarla alakalı betterbrainsonline.com'da düzenli olarak bloglar yazıyorum. Kendimi sadece bir eğitimci olarak değil, aynı zamanda bir bekçi, kamu çıkarını koruyucu, ifşacı, halk sağlığı aktivisti ve tüketici savunucusu olarak görüyorum. Bazıları neden medikal çalışmaların dışında böyle tehlikeli sularda yüzdüğümü soruyor. Çünkü aslında isteklerim tamamen basit ve bencilce. Kendime karşı dürüst olmak, geceleri yatağında rahatça uyumak ve her sabah uyanıp aynada kendime bakabilmek istiyorum.

Başlangıçta beyin cerrahı olmak istiyordum, bu alanda da ihtisasımı bitirdim ve nöroloji bursu kazandım. ABD Ordusunda görev yaptıktan sonra ise fikir değiştirerek psikofarmakoloji bursuyla psikiyatriye geçtim. Mezun olduktan hemen sonra Kansas Üniversitesi'nde ve ardından Oklahoma Üniversitesi'nde doçent oldum. Bu kurumlar, Prozac ve Zyprexa gibi çok iyi bilinen ilaçların piyasaya üretilmeden önceki aşamalarında çalışmalara destek olmuştur.

Akademiden ayrıldığımda "Asi Doktor" lakabını benimsemiştim. Yalnız "yayınla ya da yok et" politikasıyla değil, aynı zamanda büyük ilaç şirketlerinin dayattığı araştırma kısıtlamalarıyla da hayal kırıklığına uğramıştım. Tıp öğrencisi olduğum günden beri, ilaç şirketlerinin her yerde var olan sarsılmaz etkisinin her zaman farkındaydım. Her ne kadar halk herşeye inanmasa da hükümetlerin ilaç şirketleriyle yakın ilişkisini gün geçtikçe öğrenmiş oldu.

1999'da geleneksel tıbbın yanlış teşhis ve tedavisi sonucunda ölümün eşiğine geldim. Hayatta kalmak için kendimi iyileştirmem gerekiyordu. Bu mücadele hakkında bir kitap da yazdım, ancak özetleyecek olursam hayatta kalmak için medikal bakış açısının dışına çıkmak zorundaydım. Bu süreçte ilaçsız, diyetsiz, egzersiz veya ameliyatsız yaklaşık 200 kilo verdim. Sonrasında ise uzmanlaşmış alternatif bir tıp merkeziyle vitamin ve mineral destekleri dışında tamamen güvenli ve zehir içermeyen tedavi protokolüne başladım.

Ancak yaşadığım deneyimlere rağmen, Kaliforniya'da tıbbi kenevir yasal hale geldiğinde konuya hala kuşkuyla yaklaşıyordum. O dönemde San Diego'da çalışırken

sağlık sigortası yalnızca reçeteli tedaviler için ödeme yapıyor, diğer tüm masraflar hastalardan karşılanıyordu. Zamanla insanlar sağlık hizmetleri için devlet tarafından finanse edilen programlara daha çok güvenmeye başladı ve ben de bu sayede daha fazla çalışma yapma fırsatı yakaladım.

Kannabis hakkındaki görüşlerimi yeniden gözden geçirdim. Dünyanın her yerinde yapılan yayınları okudum. Araştırma sonuçlarını, elde edilen verilerin doğru olup olmadıklarını anlamak için özenle inceledim. Sonuç olarak kenevirin medikal farmakopediye önemli katkıları olduğuna inandım ve 2012 senesinde “Kannabis Doktoru” oldum. Marihuana bugüne kadar hastalarımı önerdiğim en güvenli ilaçtır. Öyle ki; ABD’de piyasada bulunan herhangi bir anksiyolitik, duygudurum düzenleyici, uyku ilacı veya ağrı kesiciye tercih ederim.

Hükümetler esrarın tıbbi kullanımını tanımaya direnç göstermesi nedeniyle uzmanlık alanım beni halen zorluyor. Eyaletlerin tıbbi kullanıma izin vermesi ve tüm yetişkinler için yasal hale getirmesiyle hastaların medikal ilaç kullanımıyla ortaya çıkan sorunlara yararlı ve güvenli bir alternatif oluşturabileceğini ve işte o zaman mükemmel bir tedavi yöntemi olarak ciddiye alınabileceğini düşünüyorum

Şimdi gururla başımı dik tutuyorum ve insanlara “Tıbbi Kenevir Uzmanı” olduğumu söylüyorum.

ALZHEİMER HASTALIĞI

Alzheimer hastalığı (AD); hafıza ve öğrenilmiş davranışların ilerleyici kaybı ile karakterize, nedeni bilinmeyen nörolojik bir hastalıktır. Hastaların depresyon, ajitasyon ve anoreksi yaşama olasılığı hastalığın diğer semptomlarına oranla daha yüksektir. 4,5 milyondan fazla Amerikalının etkilendiği tahmin edilmektedir. Hastalığın ilerlemesini engellemek mümkün olmamakla birlikte sebep olduğu şikayetler için de çok az sayıda ilaç kullanılır.

Preklinik çalışmalardan bazıları, kannabinoidlerin ve endokannabinoid sistemlerinin gelecekte Alzheimer hastalığının tedavisinde umut verici hedefler olduğunu göstermiştir. California'daki Scripps Araştırma Enstitüsü'nde yapılan araştırmalar; THC molekülünün Alzheimer hastalığının en önemli sebebi olan amiloid plakları birikiminde rol alan enzimi inhibe ettiği ve bu yöntemin AD tedavisinde onaylı donepezil ve takrine göre daha efektif olduğu sonuçlarına ulaşmıştır. Yine bu çalışma sonucuna göre THC ve analog moleküllerin hem hastalığının hem de semptomların ilerlemesini tedavi ettiği gösterilmiştir [1]. 2016 yılında Salk Enstitüsü araştırmacılarının sonuçları da bu tezi destekler niteliktedir [2] Berlin Charite Üniversitesi Psikiyatri ve Psikoterapi Departmanındaki araştırmacılar iki haftalık süre boyunca 2.5 mg/gün sentetik THC kullanımının AD hastalarında motor aktiviteyi ve ajitasyonu azalttığını bildirmiştir [3].[4]

Journal of Neuroscience'da çıkan bir makaleye göre; amiloid beta peptid (Alzheimer hastalığına sebep olan protein) enjekte edilen sıçan beyinlerinde sentetik kannabinoid olan WIN 55,212-2 kullanımının kognitif yıkımı engellediği ve beyin dokusundaki nörotoksisiteyi azalttığı sonuçlarına ulaşılmıştır. Ek olarak sentetik kannabinoidlerin insan beyin dokusunda AD ile ilişkili dejeneratif süreci azalttığı da bulunmuştur [4]. Takip eden çalışmalarda, hastalıklı bir fare modelinde psikoaktif özelliği olmayan fitokannabinoidlerin kognisyon kaybını azalttığı gösterilmiştir [5].

Hayvan modellerinde THC ve sentetik kannabinoid agonistlerinin hafızayı olumlu etkilediği de elde edilen sonuçlar arasındadır. Ohio Eyalet Üniversitesi Psikoloji ve Sinirbilim Departmanındaki araştırmacıların yaptığı çalışmaya göre; üç haftalık bir süre boyunca günlük WIN 55.212-2 dozu verilen yaşlı sıçanların su labirenti

[1] Eubanks et al. 2006. A molecular link between the active component of marijuana and Alzheimer's disease pathology. *Molecular Pharmaceutics* 3: 773-777.)

[2] Salk News. June 27, 2016. "Cannabinoids remove plaque-forming Alzheimer's proteins from brain cells"

[3] Walther et al. 2006. Delta-9-tetrahydrocannabinol for nighttime agitation in severe dementia. *Psychopharmacology* 185: 524-528

[4] Ramirez et al. 2005. Prevention of Alzheimer's disease pathology by cannabinoids. *The Journal of Neuroscience* 25: 1904-1913.

[5] Israel National News. December 16, 2010. "Israeli research shows cannabidiol may slow Alzheimer's disease."

hafıza testinde tedavi edilmeyen kontrol farelere göre önemli ölçüde iyi performans gösterdiği anlaşılmıştır. Bu çalışmaya göre bileşik tedavi edilen farelerin kontrollere kıyasla hafızada %50 iyileşme ve inflamasyonda %40-50 azalma olduğu gösterilmiştir [6]. 2017'de İsraili araştırmacılar tarafından, THC kullanımının farelerde yaşa bağlı kognisyon kaybının tersine çevirebileceğini, bunama ve diğer nörodejeneratif hastalıkları olan hastalarda ise potansiyel bir tedavi seçeneği olabileceği fikrini ortaya atmıştır [7]

Prelinik çalışmalar; kannabinoidlerin nöronal hücre ölümünü engelleyebileceğini de göstermiştir [8]. Buna göre bazı uzmanlar, kannabinoidlerin nöroprotektif özelliklerinin hastalığın gelişiminde önemli rol oynadığına inanmaktadır [9].

Yakın zamanda prelinik veriler yeniden gözden geçirilmiş ve kannabinoidlerin AD'nın başlangıcıyla ilişkili hem nöroinflamasyonu hem de oksidatif stresi azaltma potansiyeline sahip olduğu sonucuna varılmıştır. Endokannabinoid sistemin hedeflenmesi AD tedavisi için etkili bir strateji yöntemi olabilir. Ayrıca kannabinoidler, kısıtlı yan etkilere sahip, güvenilir ve düşük maliyetli bir tedavi yöntemi olarak görülebilir. Bu nedenle gelecekte AD tedavisinde kannabinoidlerin kullanımını inceleyen daha fazla sayıda araştırmaya ihtiyaç vardır [10].

Alzheimer hastalığında kannabinoidlerin etkinliğini değerlendiren insan çalışması olmasa da, hem bitkisel hem de sentetik kannabinoidlerin, ajitasyon ve anksiyete gibi bazı AD semptomları üzerindeki etkisini değerlendiren klinik araştırma ve vaka çalışmaları kısıtlı sayıda mevcuttur.

Berlin Psikiyatri ve Psikoterapi Kliniği'nden araştırmacılar, AD hastalarında 2 hafta boyunca günlük 2.5 mg sentetik THC uygulamasının gece motor aktivitesi ve artmış huzursuzluğa iyi geldiğini belirtmiştir [11]. Başka bir çalışmada 10 mg'a kadar sentetik THC'nin oral uygulamasının, geç evre Alzheimer hastalığına sahip

[6] Marchalant et al. 2007. Anti-inflammatory property of the cannabinoid agonist WIN-55212-2 in a rodent model of chronic brain inflammation. *Neuroscience* 144: 1516-1522

[7] Science Daily. May 8, 2017. "Cannabis reverses aging process in the brain, study suggests

[8] Hampson et al. 1998. Cannabidiol and delta-9-tetrahydrocannabinol are neuroprotective antioxidants. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 95: 8268-8273.

[9] Science News. June 11, 1998. "Marijuana chemical tapped to fight strokes."

[10] Uddin et al. 2020. Emerging promise of cannabinoids for the management of pain and associated neuropathological alterations of Alzheimer's disease. *Frontiers in Pharmacology* [open access publication].

[11] Walther et al. 2006. Delta-9-tetrahydrocannabinol for nighttime agitation in severe dementia. *Psychopharmacology* 185: 524-528.

olan hastalarda ajitasyonu azalttığını ve kilo alımını desteklediğini göstermiştir [12]. Bu çalışmanın sonuçları önceki çalışmalarla tutarlı bulunmuştur [13].

Daha yakın zamanda, İsrail’de yapılan 4 haftalık bir araştırmada Alzheimer hastalarında THC içeren yağların güvenliği ve etkinliğini değerlendirilmiş, tedaviden sonra hastaların sanrı, ajitasyon, sinirlilik ve ilgisizlik oranlarında azalma ve uyku kalitelerinde artış gözlenmiştir. Yapılan çalışmalar değerlendirildiğinde AD tedavisinde tıbbi kenevir yağı kullanımının umut verici ve güvenli olduğu söylenebilir [14]. Benzer şekilde 2018 senesinde yapılan bir çalışmada da, nabilone kullanımının AD ile ilişkili ajitasyonda önemli bir azalma sağladığı gösterilmiştir [15].

Yakın zamanda, Neurodegenerative Disease Management dergisinde yayınlanan bir dizi vaka raporunda, demanslı yaşlı hastaların kenevir tüketimi araştırılmıştır. Bu rapora göre 69 yaşındaki bir hastanın günde iki kez kenevir tüketimi sonrasında ruh halinde düzelme ve dürtüsellikte azalma bildirilmiştir. Ek olarak, 63 yaşındaki bir hastada günde üç kez CBD kullanımını sonrasında sinirlilik ve kaygı seviyelerinde azalma sağlanmış ve bu sayede hasta alprazolam kullanmayı bırakmıştır. Ek olarak gece THC kullanımını sonrası uyku kalitesinde düzelme de bildirilmiştir. Son olarak, 65 yaşındaki bir hasta kenevir kullandıktan sonra daha az endişe hissiyle beraber kronik ağrı yönetiminin daha iyi olduğunu belirtmiştir.

Araştırmacılar bu koşullar altında ve kanıta dayalı tedavilerin yokluğunda, CBD kullanımının semptomları iyileştirmeye yardımcı olabileceğini düşünmektedir [16].

[12] BBC News. August 21, 2003. “Cannabis lifts Alzheimer’s appetite.”

[13] Volicer et al. 1997. Effects of dronabinol on anorexia and disturbed behavior in patients with Alzheimer’s disease. International Journal of Geriatric Psychiatry 12: 913-91

[14] Shelef et al. 2016. Safety and efficacy of medical cannabis oil for behavioral and psychological symptom of dementia: An open label, add-on pilot study. Journal of Alzheimer s Disease 51: 15-19.

[15] Science News, “Treating non-cognitive symptoms of people with dementia,” July 24, 2018.

[16] Gopalakrishna et al. 2021. Cannabinoids in the management of frontotemporal dementia: A case series. Neurodegenerative Disease Management 11: 61-64.

AMYOTROFİK LATERAL SKLEROZ (ALS)

Lou Gehrig hastalığı olarak da bilinen Amyotrofik Lateral Skleroz (ALS), omurilik, beyin sapı ve motor kortekste seçici motor nöron kaybıyla karakterize ölümcül, nörodejeneratif bir bozukluktur. Etiyolojisi tam olarak bilinmemekle beraber yaklaşık 30,000 Amerikalının ALS ile yaşamakta olduğu tahmin edilmektedir. Yaşam süresi; semptomların başlangıcından itibaren ortalama 3-5 senedir.

Preklinik modeller, kannabinoidlerin ALS'nin hızlı ilerleyişini yavaşlatabileceğini gösterir. Bu nedenle kannabinoidlerin hastalığın ilerlemesini yavaşlatmada ve ağrı, depresyon, salya artışı ve iştahsızlık gibi ALS ile ilişkili semptomları hafifletmede etkili olabileceği düşünülmektedir [1]. California Pacific Medical Center'da araştırmacılar, hayvanlarda THC'nin, ALS semptomlarının başlangıcından önce ve sonra kullanımının hastalığın ilerlemesini yavaşlattığını ve hayatta kalma süresini artırdığını gözlemlemiştir [2]. Arkansas Üniversitesi'nde ise kannabinoid agonisti AM-1241 uygulamasının, kontrollere kıyasla sağkalımı ikiye katladığını bildiren çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmaya göre araştırmacılar, semptomların başlangıcında elde edilen AM-1241 molekülü etkisinin, semptomların başlangıcından çok daha önce kullanılanlar da dahil olmak üzere herhangi bir farmasötik ürün için şimdiye kadar bildirilen en iyi sonuç olduğu kanısına varmışlardır [3]. Bitki bazlı kenevir ekstraktları üzerine yapılan bir başka çalışma; hastalığın erken evresinde kullanımın semptomları yavaşlattığına dair sonuçlar elde etmiştir [4]. Son zamanlara ait çalışmalarda ise CBD'nin ALS hastalığını iyileştirebileceği sonucuna varılmıştır [5].

Bununla birlikte, şimdiye kadar ALS hastalarında kannabinoidlerin etkinliğini gösteren klinik veriler eksiktir [6].

[1] Amtmann et al. 2004. Survey of cannabis use in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *The American Journal of Hospice and Palliative Care* 21: 95-104.

[2] Raman et al. 2004. Amyotrophic lateral sclerosis: delayed disease progression in mice by treatment with a cannabinoid. *Amyotrophic Lateral Sclerosis & Other Motor Neuron Disorders* 5: 33-39

[3] Shoemaker et al., 2007. The CB2 cannabinoid agonist AM-1241 prolongs survival in a transgenic mouse model of amyotrophic lateral sclerosis when initiated at symptom onset. *Journal of Neurochemistry* 101: 87

[4] Moreno-Martet et al. 2014. Changes in endocannabinoid receptors and enzymes in the spinal cord of SOD1(G93A) transgenic mice and evaluation of Sativex-like combination of phytocannabinoids: Interest for future therapies in amyotrophic lateral sclerosis. *CNS Neuroscience and Therapeutics* 20: 809-815.

[5] Dash et al. 2021. Emerging potential of cannabidiol in reversing proteinopathies. *Ageing Research Reviews* 65 [online ahead of print].

[6] Lim et al. 2017. A systematic review of the effectiveness of medical cannabis for psychiatric, movement, and neurodegenerative disorders. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience* 30: 301-312.

Randomize, plasebo kontrollü bir çalışma, 22 ALS hastasından oluşan bir kohortta günde iki kez 5 mg sentetik THC uygulamasının nöbet yoğunluğunu azalttığını tespit edememiştir [7]. ALS'nin ilerlemesini yavaşlatmak ve hasta sağkalımını uzatmak için bitkisel özlerin potansiyelini değerlendirmek için plasebo kontrollü denemeler devam etmektedir [8].

Mevcut bilimsel verilere dayanarak, esrarın ALS'nin ilerlemesini önemli ölçüde yavaşlatabileceğine, hastalık yükünü önemli ölçüde azaltabileceğine, potansiyel olarak hastalık başlangıç yaşını erteleyebileceğine ve beklenen yaşam süresini arttırabileceğine dair görüşler gün geçtikçe artmaktadır [9]. Bu nedenle araştırmacılar; ALS hastalarının farmakolojik yönetiminde kannabinoid bileşiklerinin kullanımını önermek için sağlam temellere sahip olduklarını güvenle vurgulamışlardır [10].

[7] Weber et al. 2009. Tetrahydrocannabinol (THC) for cramps in amyotrophic lateral sclerosis: A randomized, double-blind crossover trial. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 81: 1 135-1 140.

[8] Urbi et al. 2019. Study protocol for a randomized, double blind, placebo controlled study evaluating the efficacy of cannabis-based medicine extract in slowing the disease progression of amyotrophic lateral sclerosis or motor neurone disease: The EMERALD trial. *BMJ Open* 11 [open access journal].

[9] Carter et al. 2010. Cannabis and amyotrophic lateral sclerosis: hypothetical and practical applications, and a call for clinical trials. *American Journal of Hospice & Palliative Medicine* 27: 347-356.

[10] Giacoppo and Mazzon. 2016. Can cannabinoids be a potential therapeutic tool in amyotrophic lateral sclerosis? *Neural Regeneration Research* 1 1:1896-1899.

KRONİK AĞRI

Amerika Birleşik Devletleri'ndeki her beş yetişkinden birinin, altı aydan uzun süren ve tıbbi müdahale gerektiren kronik ağrıya sahip olduğu düşünülmektedir. Bu hastaların yaklaşık yarısında, NSAİİ'ler ve opioidler gibi geleneksel ağrı kesicilerin kullanımına rağmen geçmeyen ağrılar bildirilmektedir. Sağlık ekonomistleri, ABD'de kronik ağrı yönetiminin yıllık maliyetinin, sağlık bakım maliyetleri ve üretkenlik kaybı dahil edilerek 635 milyar dolar olduğunu tahmin etmektedir [1].

Kenevir ve kannabinoidlerin yanı sıra bitkideki spesifik flavonoidler de ağrı kesici özellikleriyle dikkat çekmektedir [2]. Klinik literatürlerin son derlemelerinde; ağrı yönetiminde kannabinoidlerin güvenilirliğini ve etkinliğini belirleyen düzinelerce kontrollü çalışma mevcuttur [3]. 2017 yılında; Ulusal Bilimler, Mühendislik ve Tıp Akademisi tarafından 10.000'den fazla hakemli bilimsel makale derlemesinde şu sonuca ulaşılmıştır: “ Kenevirin erişkinlerde kronik ağrı tedavisinde etkili olduğuna dair kesin kanıtlar mevcut olmamakla birlikte kannabinoidlerle tedavi edilen erişkinlerin ağrı semptomlarında azalma sağlanması oldukça yüksek olasılıktadır [4].

Ek olarak birçok klinik çalışma, esrar sigarasının nöropatik ağrıyı azalttığı yönündedir. Birkaç çalışma (randomize, plasebo kontrollü), inhale esrarın, farklı popülasyonlarda olduğu kadar sağlıklı gönüllülerde, laboratuvar ortamında indüklenen ağrıyı önemli ölçüde azalttığını kanıtlamıştır [5]-[6]. Bazı tıbbi durumların yanı sıra HIV [7]-[8],

[1] Science Daily, September 11, 2012, “Chronic pain costs U.S. up to \$635 billion, study shows.”

[2] Medical Xpress, July 24, 2019, “Researchers unlock access to pain relief potential of cannabis.”

[3] Grotenhermen and Muller Vahl. 2017. Medicinal uses of marijuana and cannabinoids. *Critical Reviews in Plant Sciences* 35: 378-405.

[4] National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine 2017. *The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids: The Current State of Evidence and Recommendations for Research*.

[5] Wallace et al. 2007. Dose-dependent Effects of Smoked Cannabis on Capsaicin-Induced Pain and Hyperalgesia in Healthy Volunteers. *Anesthesiology* 107: 785-796.

[6] Cooper et al. 2013. Comparison of the analgesic effects of dronabinol and smoked marijuana in daily marijuana smokers. *Neuropsychopharmacology* 38: 1984-1992.

[7] Abrams et al. 2007. Cannabis in painful HIV-associated sensory neuropathy: a randomized placebo-controlled trial. *Neurology* 68: 515-521.

[8] Ellis et al. 2008. Smoked medicinal cannabis for neuropathic pain in HIV: a randomized, crossover clinical trial. *Neuropsychopharmacology* 34: 672-80.

diyabet [9], omurilik yaralanması [10] veya ciddi tedaviye dirençli nöropati (nevralji) hastalarında [11]-[12]-[13] ağrı üzerine iyileştirici etkisi olduğu bildirilmiştir. Bu çalışma düşük doz kannabis kullanımı [14]-[15] ve bitkisel kenevir preparatları [16]-[17] ile tekrar edilmiş ve aynı sonuçlar elde edilmiştir.

Uzun süreli gözlem altında kannabinoidlerin ağrı yönetiminde oldukça etkili ve güvenli olduğu da kanıtlanmış, ciddi bir yan etki de gözlenmemiştir [18]. İleri yaştaki hastalarda yapılan çalışmalar da aynı sonuçlara ulaşmıştır [19]-[20].

2011 yılında yapılan bir klinik çalışma, tedavi protokolünde morfin veya oksikodon rejimine sahip kronik ağrı hastalarında inhaler kenevir bitkisi uygulanmasını incelemiş ve solunan esrarın, opioidlerin analjezik etkilerini arttırdığı sonuçlarına ulaşmıştır.

[9] Wallace et al., 2015. Efficacy of inhaled cannabis on painful diabetic neuropathy. *Journal of Pain* 7: 616-627.

[10] Wilsey et al. 2016. An exploratory human laboratory experiment evaluating vaporized cannabis in the treatment of neuropathic pain from spinal cord injury and disease. *The Journal of Pain* 17: 982-1000.

[11] Wilsey et al. 2008. A randomized, placebo-controlled, crossover trial of cannabis cigarettes in neuropathic pain. *Journal of Pain* 9: 506-521.

[12] Ware et al. 2010. Smoked cannabis for chronic neuropathic pain: a randomized controlled trial. *CMAJ* 182: 694-701.

[13] Eisenberg et al. 2014. The pharmacokinetics, efficacy, safety, and ease of use of a novel portable metered-dose cannabis inhaler in patients with chronic neuropathic pain: a phase la study. *Journal of Pain and Palliative Care Pharmacotherapy* 28: 216-225.

[14] Wilsey et al. 2013. Low-dose vaporized cannabis significantly improves neuropathic pain. *The Journal of Pain* 14: 136-148.

[15] Almog et al. 2020. The pharmacokinetics, efficacy, and safety of a novel selective-dose inhaler in patients with chronic pain: A randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *European journal of Pain* 24: 1505-1516.

[16] Johnson et al. 2009. Multicenter, double-blind, randomized, placebo controlled, parallel-group study of the efficacy, safety and tolerability of THC: CBD extract in patients with intractable cancer-related pain. *Journal of Symptom Management* 39: 167-179.

[17] Kawka et al., 2021. Clinical outcome data of first cohort of chronic pain patients treated with cannabis-based sublingual oils in the United Kingdom - analysis from the UK Medical Cannabis Registry. *Journal of Clinical Pharmacology* [online ahead of print].

[18] Ware et al. 2015. Cannabis for the Management of Pain: Assessment of Safety Study. *Journal of Pain*. 16: 1233 -1242.

[19] Lum et al. 2019. Patterns of Marijuana Use and Health Impact: A Survey Among Older Coloradans. *Gerontology & Geriatric Medicine* 5 [open access publication]

[20] Abuhasira et al. 2018. Epidemiological characteristics, safety and efficacy of medical cannabis in the elderly. *European journal of Internal Medicine* 49: 44-50.

Özellikle opioid/ kannabinoid kombinasyonunun daha az yan etki ile daha düşük dozlarda opioid tedavisine izin verdiği gözlenmiştir [21]. Başka bir çalışma, düşük dozlarda oral THC ile hidromorfon (Dilaudid) bileşiğinin benzer şekilde ağrı kesici etkisini bildirmiş, bu sonucun kannabinoidlerin opioidlere benzer etkilerinin göstergesi olduğunu vurgulamıştır [22]. Bu sinerjistik etkiler, terapötik dozların altında yalnızca esrar ve opioid alındığı durumlarda da gözlemlenmiştir [23].

Kronik ağrı [24]-[25], kanser [26], fibromiyalji [27], multipl skleroz [28] ve diğer rahatsızlıklar dahil olmak üzere çeşitli hasta popülasyonları üzerinde yapılan çok sayıda çalışma, hastaların esrar kullandıktan sonra reçeteli ağrı kesicileri kullanmayı bıraktığını ve hatta ortadan kaldırdığını tutarlı bir şekilde göstermiştir [29]-[30].

[21] Abrams et al. 2011. Cannabinoid-opioid interaction in chronic pain. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 90: 844-851.

[22] Dunn et al. 2021. Within-subject, double-blinded, randomized, and placebo-controlled evaluation of the combined effects of the cannabinoid dronabinol and the opioid hydromorphone in a human laboratory model. *Neuropsychopharmacology* [online ahead of print].

[23] Cooper et al., 2018. Impact of co-administration of oxycodone and smoked cannabis on analgesia and abuse liability *Neuropsychopharmacology* 43:2046-2055.

[24] Boehnke et al. 2016. Medical cannabis use is associated with decreased opiate medication use in a retrospective cross-sectional survey of patients with chronic pain. *The Journal of Pain* 17: 739-744.

[25] Reiman et al., 2017. Cannabis as a substitute for opioid-based pain medication: Patient self-report. *Cannabis and Cannabinoid Research* 2: 160-166.

[26] Zylla et al. 2021. A randomized trial of medical cannabis patients with stage IV cancers to assess feasibility, dose requirements, impact on pain and opioid use, safety, and overall patient satisfaction. *Supportive Care in Cancer* [online ahead of print].

[27] Manuela Mazza. 2021. Medical cannabis for the treatment of fibromyalgia syndrome: A retrospective, open-label case series. *Journal of Cannabis Research* [open access publication].

[28] McCormack et al. 2019. Multiple Sclerosis and use of medical cannabis: A retrospective review evaluating symptom outcomes. *Neurology (Supplement)*.

[29] Meng et al. 2021. Patient-reported outcomes in those consuming medical cannabis: A prospective longitudinal observational study in chronic pain patients. *Canadian Journal of Anesthesia* 68: 633-644.

[30] Lucas et al. 2021. Cannabis significantly reduces the use of prescription opioids and improves quality of life in authorized patients: Results of a large prospective study. *Pain Medicine* 22: 727-739.

Bu yaklaşım, desteğini düzinelerce hakemli makaleden almaktadır. Bazı gözlemsel çalışmaların sonuçlarında ise kenevire ulaşan hastalarda, opioid ile ilişkili ölüm oranlarında azalma bildirilmiştir [31]-[32]-[33].

Şaşırtıcı olmayan bir şekilde, eyaletin Tıbbi Kenevir Erişim Programına kayıtlı hastaların %65'inden fazlası, keneviri kronik ağrıyı tedavi etmek için kullanmaktadır [34]. Bu durum ABD'de yeşilkart sahipleri arasında en yaygın bildirilen tıbbi endikasyondur.

Ağrı kesici özelliği ile opioidlere ve diğer reçeteli ağrı kesicilere alternatif olarak kannabinoid kullanımı klinisyenler arasında gittikçe desteklenirken [35]-[36] 2020 yılında “opioid azaltma ile birlikte kannabinoidlerin güvenli bir şekilde uygulanması ve titrasyonu ile ilgili fikir birliği önerileri” konusunda bir heyet oluşturulmuştur [37].

[31] Powell et al. 2015. Do medical marijuana laws reduce addictions and deaths related to pain killers? NBER Working Paper No. 21 345.

[32] Averett and Smith. 2019. Medical marijuana laws and their effect on opioid related mortality. Economics Bulletin [open access journal].

[33] Hsu et al. 2021. Association between county level cannabis dispensary counts and opioid related mortality rates in the United States: panel data study. BMJ [open access journal].

[34] Boehnke et al., 2019. Qualifying conditions of medical cannabis license holders in the United States, HealthAffairs 38: 295-302.

[35] Mark Collen. 2012. Prescribing cannabis for harm reduction. Harm Reduction Journal 9: 1.

[36] Sunil Agarwal. 2012. Cannabinergic pain medicine: a concise clinical primer and survey of randomized-controlled trial results. The Clinical Journal of Pain 29: 162-171.

[37] Sihota et al. 2020. Consensus-based recommendations for titrating cannabinoids and tapering opioids for chronic pain control. International Journal of Clinical Practice [online ahead of print].

DIABETES MELLİTUS

Diabetes Mellitus (DM); yetersiz insülin sekresyonu ile karakterize hiperglisemiye (kanda anormal derecede yüksek glikoz seviyesi) sebep olan otoimmün bir hastalıktır. İki ana diyabet türü vardır. Tip 1 diyabet (juvenil diyabet olarak da bilinir) teşhisi konan kişiler, pankreas insülini üretemezler. Bu nedenle; hayatta kalmak için insülin ilaçlarını kullanmak zorundadırlar. Tip 2 diyabette ise (erişkin başlangıçlı diyabet olarak da adlandırılır) yetersiz miktarlarda insülin üretilir. Genellikle diyetle yönetilen daha az ciddi bir durumdur. Diyabet hastalığı zamanla körlüğe, böbrek yetmezliğine, sinir hasarına, ateroskleroze ve ölüme yol açabilir. ABD’de kalp hastalığı ve kanserden sonra en sık görülen üçüncü ölüm nedenidir.

Prelinik ve gözlemsel çalışmalar, kannabinoidlerin diyabetle ters orantılı olduğunu, kannabinoidlerin hastalığın progresyonunu değiştirebildiğini [1] ve şikayeti olan hastalarda semptomatik rahatlama sağladığını göstermektedir [2]-[3]. Autoimmunity adında bir dergide yayınlanan 2006 tarihli bir çalışmada, farelere günde 5 mg CBD (non-psikoaktif kannabinoid) enjekte etmenin diyabet insidansını önemli ölçüde azalttığını göstermiştir. Araştırmacılar, bu çalışmada tedavi edilmeyen kontrol farelerinin %86’sında diyabet gelişmesine karşın CBD ile tedavi edilen farelerin sadece %30’unda hastalık geliştiği sonucuna ulaşmışlardır [4]. Aynı araştırma ekibi tarafından yapılan başka bir deneyde ise, kontrol farelerinin tümünde medyan 17. haftada (15-20 hafta aralığında) diyabet geliştiğini, buna karşın CBD ile tedavi edilen farelerin ise çoğunluğunun (% 60) 26. haftaya kadar sağlıklı kaldıkları izlenmiştir [5]. 2013 senesinde genetiği değiştirilmiş obez farelerde THC’nin (tetrahidrokannabinoid) etkilerini değerlendiren bir çalışmada, kannabinoid uygulamasının diyabetle ilişkili metabolik hastalıklar açısından da birçok yararlı etkileri olduğu bildirilmiştir. Glukoz intoleransında azalma, insülin duyarlılığında artma, karaciğer trigliseritleri enzimlerinin düzelmesi sağladığı yararlılardan bazılarıdır. Araştırmacılar bu verilere dayanarak, THC tek başına veya mevcut tedavilerle kombinasyonu halinde, metabolik sendrom ve/veya tip 2 diyabet (yetişkin başlangıçlı diyabet) tedavisinde yararlı olabileceği tezini ortaya atmıştır [6]. Diabetes Care dergisinde yayınlanan 2017 plasebo kontrollü klinik çalışmada,

[1] Alshaarway and Anthony. 2015. Cannabis smoking and diabetes mellitus: Results from meta-analysis with eight independent replication samples. *Epidemiology* 26: 597-600.

[2] Croxford and Yamamura. 2005. Cannabinoids and the immune system: Potential for the treatment of inflammatory diseases. *Journal of Neuroimmunology* 166: 3-18.

[3] Lu et al. 2006. The cannabinergic system as a target for anti-inflammatory therapies. *Current Topics in Medicinal Chemistry* 13: 1401-1426.

[4] Weiss et al. 2006. Cannabidiol lowers incidence of diabetes in non-obese diabetic mice. *Autoimmunity* 39: 143-151.

[5] Ibid.

[6] Wargent et al. 2013. The cannabinoid Δ^9 -tetrahydrocannabivarin (THCV) ameliorates insulin sensitivity in two mouse models of obesity. *Nutrition & Diabetes* 3 [open

THC uygulamasının, tip 2 diyabetli kişilerde açlık serum glikoz seviyelerini “önemli ölçüde düşürdüğü” ve pankreas hücrelerini iyileştirdiği bilgisi, kendinden önceki çalışmaları destekler niteliktedir [7].

Kannabinoidlerin hastalığın çeşitli semptomlarını hafifletebileceğine ilişkin görüşler de ortaya atılmıştır. Virginia Üniversitesi’nde yapılan bir çalışmada 1-4 haftalık süre boyunca CBD ile tedavi edilen sıçanların diyabetik retinopatiye yakalanma riskinde azalma gözlenmiştir [8]. Bir başka çalışmadan çıkarılan sonuç; kannabinoid kullanımının diyabetle ilişkili dizestezi (cilde zarar vermeyen nöron kaynaklı ağrı) ve diyabetik kardiyomiyopatiye yakalanma riskinde azalma yönündedir [9]-[10]. Bu sonuçlar, insanlarda CBD nin mükemmel güvenilirlik ve tolere edilebilirliği ile birlikte DM komplikasyonlarının tedavisinde önemli terapötik potansiyele sahip olabileceğini düşündürmektedir [11].

Journal of Pain dergisinde yayınlanan 2015 tarihli bir araştırma; ağrı kesicilere tolerans gösteren kişilerde kenevir sigaralarının diyabetik nöropatik ağrı şikayetini doza bağlı olarak azalttığını göstermiştir [12].

Daha önceden kenevir kullanan kişilerin, hiç kenevir kullanmamış kişilere göre tip 2 diyabet gelişme riskinin daha düşük olduğunu düşündüren gözlemsel çalışmalar da yapılmıştır. Los Angeles California Üniversitesi’nde 10.896 kişilik ABD yetişkin popülasyonunun temsili bir örneğinde 20 ila 59 yaş arasında, ailede DM öyküsü olan yetişkinlerde diabetes mellitus ve kenevir kullanımı arasındaki ilişki incelenmiş, sosyal değişkenler de (etnik köken, fiziksel aktivite düzeyi, vb.) göz önüne alınarak, geçmişte ve şimdi kenevir kullanan kişilerin hiç kenevir kullanmamış kişilere göre diyabete yakalanma riskinin daha düşük olduğunu belirtmişlerdir [13]. Benzer verilere sahip bir başka gözlemsel çalışma ise; 2013 yılında American Journal of Medicine’ de yayınlanmıştır.

access journal]

[7] Jadoon et al. 2017. Efficacy and safety of cannabidiol and tetrahydrocannabinol on glycemic and lipid parameters in patients with type 2 diabetes: A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group pilot study. *Diabetes Care* 39: 1777-1786.

[8] El-Remessy et al. 2006. Neuroprotective and blood-retinal barrier preserving effects of cannabidiol in experimental diabetes. *American Journal of Pathology* 168: 235-244.

[9] Dogrul et al. 2004. Cannabinoids block tactile allodynia in diabetic mice without attenuation of its antinociceptive effect. *Neuroscience Letters* 368: 82-86.

[10] Ulugol et al. 2004. The effect of WIN 55,212-2, a cannabinoid agonist, on tactile allodynia in diabetic rats. *Neuroscience Letters* 71: 167-170.

[11] Rajesh et al. 2010. Cannabidiol attenuates cardiac dysfunction, oxidative stress, fibrosis, and inflammatory and cell death signaling pathways in diabetic cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology* 56: 2115-2125.

[12] Wallace et al. 2015. Efficacy of inhaled cannabis on painful diabetic neuropathy. *The Journal of Pain* 16: 616627.)

[13] Rajavashisth et al. 2012. Decreased prevalence of diabetes in marijuana users. *BMJ*

Harvard Tıp Okulu ve Boston'daki Beth Israel Deaconess Tıp Merkezi'nde 4.657 erkek denek örneğinde son 30 gün hariç hayatında en az bir kez esrar kullanmış kişilerde, hiç kullanmamış kişilere oranla açlık insülin, glukoz, insülin direncinde azalma ve HDL (iyi kolesterol) belirgin derecede yüksek bulunmuştur [14].

Bir başka çalışma da Quebec Üniversitesi Sağlık Merkezi Konferansı'nda kuzey kutbu yerli halkı arasında, yaşları 18 ile 74 arasında değişen kişilerde esrar kullanımını ve vücut kitle indeksini (BMI) incelemiş, son 1 sene içerisinde esrar kullanan kişilerin, hiç esrar kullanmayan kişilere göre daha düşük BMI, açlık insülin ve HOMA-IR (insülin direnci) görülme olasılığının daha yüksek olduğunu bildirmiştir [15]. Tüm bu çalışmalar ışığında; kannabinoid kullanımı ile DM yakalanma riskinin ters orantılı olduğunu, esrar kullanan kişilerin kullanmayan kişilere göre daha düşük BMI'ye sahip olduğu [16], metabolik sendrom riskinin daha düşük olduğu [17]-[18], non-alkolik karaciğer yağlanması olasılığının ise [19] kullanmayanlara göre daha düşük olduğu [20]-[21] sonuçlarına ulaşılmıştır.

Son çalışmalar bu tezi defalarca doğrulamıştır. Örneğin, 2018 yılında Kanada'da yapılan bir çalışma, yaşam tarzına ilişkin sosyodemografik ve psikiyatrik bozukluklar dahil olmak üzere çeşitli potansiyel faktörleri hesaba katarak esrar kullanımı ile diyabet arasındaki ilişkiyi incelemiş ve özetle; hem yaşam boyu hem de 12 aylık esrar kullanımına sahip hastalarda, kullanmayanlara göre mental bozuklukların dahil olduğu eşlikçi durumlarda diyabet gelişme olasılığının daha düşük olduğu sonucuna varılmıştır [22].

[14] Penner et al. 2013. Marijuana use on glucose, insulin, and insulin resistance among US adults. *American Journal of Medicine* 126: 583-589.

[15] Ngeuta et al. 2015. Cannabis use in relation to obesity and insulin resistance in the inuit population. *Obesity* 23: 290-295.

[16] Beulaygue and French. 2016. Estimating the Relationship between Marijuana Use and Body Mass Index. *The Journal of Mental Health Policy and Economics*.

[17] Vidot et al. 2016. Metabolic syndrome among marijuana users in the United States: An analysis of National Health and Nutrition Examination Survey Data. *The American Journal of Medicine* 129: 173-179.

[18] Waterreus et al. 2016. Metabolic syndrome in people with a psychotic illness: Is cannabis protective? *Psychological Medicine* 46: 1651-1662.

[19] Adejumo et al. 2017. Cannabis use is associated with reduced prevalence of non-alcoholic fatty liver disease: A cross-sectional study. *PLOS ONE* [open access journal]

[20] Le Strat and Le Foll. 2011. Obesity and cannabis use: Results from 2 representative national surveys. *American Journal of Epidemiology* 174: 929-933.

[21] Li et al. 2016. Associations between body weight status and substance use among African American women in Baltimore, Maryland: The CHAT Study. *Substance Use & Misuse*

[22] Imtiaz and Rehm. 2018. The relationship between cannabis use and diabetes: Results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions III. *Drug & Alcohol Review* 37: 897-902.

2020 yılında yayınlanan bir diğçer gözlemsel çalışma da 129.000 hastadan oluşan bir popülasyonda, kenevir tüketimi ile açlık insülin seviyeleri ve insülin direnci arasındaki ilişki değerlendirilmiş, şimdi ve geçmişte esrar kullanan obezlerde, kullanmayanlara göre daha fazla süreklilik gösteren insülin seviyeleri bildirilmiştir. Ancak her nedense bu değişiklikler yalnızca aşırı obez hastalarda gözlenmiştir. Bu konu hakkında yazarlar şu çıkarımlarda bulunmuştur: “Ömür boyu marihuana kullanan obezlerde, kullanmayanlara göre daha düşük açlık insülin ve HOMA-IR (insülin direnci ölçütü) ilişkisi olduğunu gördük. Uzun bir süre (>10 yıl) sonra, geçmişte kullanım sıklıklarından bağımsız olarak kenevir kullanan hastaların hiç kullanmayanlara göre açlık insülin ve HOMA-IR düzeylerinde de azalma olduğunu kanıtladık” [23].

Hepatit C ile enfekte kişiler arasında esrar kullananların kullanmayanlara göre daha düşük diyabet geliştirme riskine sahip olduğu da gösterilmiştir. 2020 yılında yapılan bir araştırma; marihuana kullanımını kabul eden kişilerin diyabet riskinin kabul etmeyenlere oranla yarı yarıya az ($p=0,49$) olduğu bildirilmiştir. Özgeçmişinde kenevir kullanan hastalarda hiç kullanmamışlara kıyasla daha düşük bir diyabet riski mevcut olsa da ($p= 0,81$) bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır [24].

Alandaki uzmanlar, denetimli koşullar altında diyabetiklerde kannabinoid kullanımının değerlendirilmesi için daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç olduğunu belirtmişlerdir [25].

Kannabinoidler ile diyabet arasındaki ilişkiyi değerlendiren gözlemsel çalışmalar ise halen devam etmektedir.

[23] Ngueta and Ndjaboue. 2020. Lifetime use of marijuana use in relation to insulin resistance in lean, overweight, and obese US adults. The Journal of Diabetes 12 [open access journal].

[24] Barre et al. 2020. Cannabis use is associated with a lower risk of diabetes in chronic hepatitis C-infected patients. Journal of Viral Hepatitis 2 7:1473-1483.

[25] Science Daily. May 15, 2013 “Marijuana users have better blood sugar control.”

EPİLEPSİ

Epilepsi; kontrol edilemeyen kol, bacak kasılmaları ve nöbetlerle karakterize bir merkezi sinir sistem hastalığıdır. Epilepsi Vakfı tarafından yayınlanan istatistiklere göre, 26 Amerikalıdan 1'i epilepsi hastasıdır. Nöbet semptomlarını hafifletmeye yönelik konvansiyonel tedaviler arasında ilaçlar ve bazen ameliyatlar yer alır. Bununla birlikte, epilepsi hastalarının %30'unun geleneksel tedavilere rağmen dirençli nöbetleri mevcuttur.

Epilepsili hastalar genellikle kannabinoid içeren müdahalelerden subjektif bir rahatlama sağlarlar [1]-[2]. Son yıllarda, şiddetli çocukluk çağı epilepsisi olan ergenler tarafından kannabinoid temelli tedavilerin kullanımına daha fazla ilgi gösterilmiştir. Bununla birlikte epilepsili çocukların ebeveynleri de medyada [3] ve bilimsel araştırmalarda kenevirin terapötik faydalarını ve özellikle CBD açısından zengin içeriklerin kullanımını desteklemişlerdir [4]-[5]. Ailenin çocuklara desteği sonraki çalışmalarda da devam etmiştir. Colorado'daki bir epilepsi merkezinde oral kannabis özü alan çocukların ve ergenlerin tıbbi kayıtlarının geriye dönük incelenmesi sonucunda hastaların %57'sine varan oranda nöbet sıklığında azalma ve buna ek olarak davranış ve uyarılabilirlikte (%33), konuşmada (%10) ve motor performansta (%10) iyileşmeler gözlenmiştir [6]. Benzer şekilde, 2016'da yapılan bir araştırmada dirençli epilepsisi olan 74 hastada bitkisel CBD yağının etkilerini retrospektif olarak değerlendirmiş ve çalışma sonunda çocukların büyük çoğunluğunda (%89) nöbet sıklığında azalma, davranış ve dikkat, dil, iletişim, motor becerileri üzerine ve uyku düzeninde iyileşmeler olduğu anlaşılmıştır [7].

Bu konu hakkında yapılan ilk çalışmalar Epidiolex olarak da bilinen bitki türevli bir CBD özütünün güvenliği ve etkinliği üzerinedir. Nisan 2015'te Amerikan Nöroloji Akademisi toplantısında sunulan klinik çalışmada 12 haftalık izlemde kannabinoid kullanımının tedaviye dirençli epilepsili çocuklarda nöbet sıklığını %54 oranında

-
- [1] Massot-Tarrus and McLachlan. 2016. Marijuana use in adults admitted to a Canadian epilepsy monitoring unit. *Epilepsy & Behavior* 63: 73-78
 - [2] Kerr et al. 2019. Marijuana use among patients with epilepsy at a tertiary care center. *Epilepsy & Behavior* 97: 144-148.
 - [3] Sandra Young, CNN.com. August 7, 2013. "Marijuana stops child's severe seizures."
 - [4] Porter and Jacobson. 2013. Report of a parent survey of cannabidiol-enriched cannabis use in pediatric treatment-resistant epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 29: 574-577
 - [5] Hussain et al. 2015. Perceived efficacy of cannabidiol-enriched cannabis extracts for treatment of pediatric epilepsy: A potential role for infantile spasms and Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsy & Behavior* 47: 138-141
 - [6] Press et al. 2015. Parental reporting of response to oral cannabis extracts for treatment of refractory epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 45: 49-52.
 - [7] Tzadok et al. 2016. CBD-enriched medical cannabis for intractable pediatric epilepsy: The current Israeli experience seizure.

azalttığını göstermiştir [8].

2015 sonbaharında ise Amerikan Epilepsi Derneği Yıllık Toplantısında sunulan araştırma verilerine göre; ergen hastaların %40'ında ekleme Epidiolex tedavisinin uzun süreli nöbet kontrolü ile ilişkili olduğunu bildirmiştir [9].

Lancet Neurology dergisinde yayınlanan sonuçlara göre; Epidiolex ile tedavi edilen ergen hastaların nöbetlerinde %40'e varan azalma sağlanmıştır. Yazarlar bu sonuçlar hakkında kannabidiolün nöbet sıklığını azaltabileceğini ve tedaviye dirençli epilepsisi olan çocuklarda ve genç erişkinlerde yeterli güvenliğe sahip olabileceğini düşünmektedir [10]. 2016 senesinde devlet tarafından desteklenen ve Birmingham Alabama Üniversitesi tarafından yürütülen bir çalışmanın ön verilerine göre, CBD tedavisinden sonra epilepsili çocukların tahminen %90'ında önemli iyileşmeler gözlenmiştir [11].

Klinik deney verileri Epidiolex ile tedavinin nadir ve şiddetli bir epilepsi türü olan Lennox-Gastaut sendromunda da güzel sonuçlar elde edildiğini göstermektedir [12]-[13]. Epidiolex/CBD kombinasyonunun ateşli hastalıktan sonra başlayan ve yıkıcı bir epilepsi türü olan "Ateşli hastalıkla ilişkili epilepsi sendromu (FIRES)" [14] ve pediatrik yaş grubunda *Tuberous Sclerosis* hastalığının sebep olduğu dirençli epileptik nöbetleri iyileştirmesi [15] nedeniyle umut verici bir tedavi seçeneği olarak düşünülmüştür.

2018'de Kanada'da yayınlanan bir başka çalışmada, yüksek oranda CBD ve düşük oranda THC içeren bitki özlerinin, Dravet sendromlu çocuklarda güvenli ve etkili olduğu gözlenmiştir [16]. CBD ve klobazam takviyelerinin pediatrik hasta grubunda

[8] American Academy of Neurology press release, "Medical marijuana liquid extract may bring hope for children with severe epilepsy," April 13, 2015

[9] HealthDay. December 8, 2015. "Marijuana chemical shows promise for hard-to-treat epilepsy in kids."

[10] Devinsky et al. 2015. Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial. Lancet Neurology.

[11] Al.com/Birmingham News. January 29, 2016. "Does medical marijuana oil work? UAB shares insight into Carly's Law study."

[12] Epilepsy Research.org. June 28, 2016. "Results of Epidiolex trial in Lennox-Gastaut Syndrome announced

[13] GW Pharmaceuticals announces second positive Phase III pivotal trial for Epidiolex (cannabidiol) in the treatment of Lennox-Gastaut syndrome," September 26, 2016

[14] Gofshteyn et al. 2016. Cannabidiol as a potential treatment for febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES) in the acute and chronic phases. Journal of Child Neurology

[15] Hess et al. 2016. Cannabidiol as a new treatment for drug-resistant epilepsy in tuberous sclerosis complex., Epilepsia

[16] McCoy et al. 2018. A prospective open-label trial of a CBD/THC cannabis oil in Dravet syndrome. Annals of Clinical and Translational Neurology 9:1077-1088.

da güvenli ve etkili olduğu anlaşılmıştır [17].

Elde edilen verilere dayanarak; ABD Gıda ve İlaç İdaresi Haziran 2018'de Lennox-Gastaut ve Dravet sendromlu hastaların tedavisinde kullanılmak üzere Epidiolex preparatına pazarlama onayı vermiş ve sonrasında ilaç, Program V kontrollü madde grubuna alınmıştır.

2020'de ise Tuberous Sclerosis Complex (TSC) hastalarında Epidiolex'in reçeteli kullanımını onaylanmıştır. Epidiolex dışındaki cannabidiol formları FDA tarafından onay almamıştır.

Son yıllarda yapılan takip çalışmalarında uzun süreli Epidiolex kullanımının güvenliği ve etkinliği doğrulanmıştır. 2020'de yayınlanan verilere göre, uzun süredir takip edilen pediatrik hastalarda; ilacın günde iki kez kullanımının “kognitif işlemlerde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik yapmadığı” gösterilmiştir [18]. 2021'de yayınlanan başka bir çalışmada ise; antiepileptik ilaç olarak değerlendirilen Epidiolex etkinliğinin, uzun süreli kullanımla orantılı olarak arttığı belirtilmiştir. Bu çalışmaya göre; nöbet sıklığında %50 oranında azalma sağlanan çocukların 1. aydaki oranı %44, 1. yıldaki oranı %41 ve 2. yıldaki oranı %61 olarak; Erişkinlerde ise 1. ayda %34, 1. yılda %53 ve 2. yılda %71 olarak hesaplanmıştır [19].

[17] Geffrey et al. 2015. Drug–drug interaction between clobazam and cannabidiol in children with refractory epilepsy. *Epilepsia* 56: 1246-1251

[18] Thompson et al. 2020. Cognitive function and adaptive skills after a one year trial of cannabidiol (CBD) in a pediatric sample with treatment resistant epilepsy. *Epilepsy & Behavior*. [E pub ahead of print].

[19] Gaston et al. 2021. Long-term safety and efficacy of highly purified cannabidiol for treatment of refractory epilepsy. *Epilepsy & Behavior*. [Epub ahead of print].

FİBROMİYALJİ

Fibromiyalji (FM) nedeni bilinmeyen kronik ağrı sendromudur. Tahminen 3-6 milyon Amerikalıyı etkileyen, yaygın kas-iskelet ağrısı, boyun, omurga, omuz ve kalçalarda çok sayıda hassas nokta ile karakterize, standart ağrı kesicilerin genellikle etki etmediği, yönetimi zor bir hastalıktır.

Fibromiyalji hastaları, semptomlarını başarılı bir şekilde kontrol altına almak için sıklıkla esrar kullandıklarını bildirirler [1]-[2]-[3]-[4]-[5]-[6]-[7]-[8]-[9]-[10]. Alandaki uzmanlar, fibromiyaljinin klinik hormonal yetersizliklerden (endojen kannabinoid üretimi eksikliği) kaynaklanabilecek bir grup hastalıktan biri olduğunu ileri sürmüşlerdir [11]-[12]-[13].

[1] Swift et al. 2005. Survey of Australians using cannabis for medical purposes. *Harm Reduction Journal* 4: 2-18

[2] Ware et al. 2005. The medicinal use of cannabis in the UK: results of a nationwide survey. *International Journal of Clinical Practice* 59: 291-295

[3] Ste-Marie et al. 2012. Association of herbal cannabis use with negative psychosocial parameters in patients with fibromyalgia. *Arthritis Care & Research* 64: 1202-1208

[4] Trout and DiDonato. 2015. Medical cannabis in Arizona: Patient characteristics, perceptions, and impressions of medical cannabis legalization. *Journal of Psychoactive Drugs* 47: 259-266

[5] Habib and Avisar. 2018. The consumption of cannabis by fibromyalgia patients in Israel. *Pain Research and Treatment* [online publication].

[6] Wipfler et al. 2019. Cannabis use among patients in a large US rheumatic disease registry. *American College of Rheumatology Meeting Abstracts*, Abstract Number: 2929

[7] Boehnke et al. 2021. Cannabidiol use for fibromyalgia: Prevalence of use and perception of effectiveness in a large online survey. *Journal of Pain* [online ahead of print].

[8] Fitzcharles et al. 2021. Use of medical cannabis by patients with fibromyalgia in Canada after cannabis legalization: A cross-sectional study. *Clinical and Experimental Rheumatology* [online ahead of print].

[9] Guillooard et al. 2021. Cannabis use assessment and its impact on pain in rheumatologic disease: A systematic review and meta-analysis. *Rheumatology* 60: 549-556.

[10] Habib et al. 2021. The Effect of Medical Cannabis on Pain Level and Quality of Sleep among Rheumatology Clinic Outpatients. *Pain Research and Management* [online publication].

[11] Ethan Russo. 2004. Clinical endocannabinoid deficiency (CECD): Can this concept explain therapeutic benefits of cannabis in migraine, fibromyalgia, irritable bowel syndrome and other treatment-resistant conditions? *Neuroendocrinology Letters* 25: 31-39.

[12] Smith and Wagner. 2014. Clinical endocannabinoid deficiency (CECD) revisited: can this concept explain the therapeutic benefits of cannabis in migraine, fibromyalgia, irritable bowel syndrome and other treatment resistant conditions? *Neuroendocrinology Letters* 35: 198-201

[13] Ethan Russo. 2016. Clinical endocannabinoid deficiency reconsidered: Current research supports the theory in migraine, fibromyalgia, irritable bowel, and other treatment-resistant syndromes. *Cannabis and Cannabinoid Research* 1: 154-165

Birçok çalışmada FM sahip olan hastaların kannabinoidler ile tedavisi başarıyla sonuçlanmıştır.

Almanya, Heidelberg Üniversitesi'nde THC'nin analjezik etkilerini değerlendirmek amacıyla 9 fibromiyalji hastasına, başka hiçbir ağrı kesici eklenmeksizin üç ay, oral 2.5-15 mg/gün THC verilmiş, çalışmanın sonunda tüm hastalarda günlük ağrı skorlarında önemli azalmalar olduğu görülmüştür [14].

Journal of Pain dergisinde yayınlanan randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada, fibromiyalji olan 40 hastada, sentetik kannabinoid "Nabilone" uygulamasının ağrıyı önemli ölçüde azalttığı belirtilmiştir [15]. Yine Montreal McGill Üniversitesi'nde yapılan 2010 tarihli başka bir çalışmada ise; düşük dozlarda Nabilone kullanımının FM hastalarında uyku kalitesini önemli ölçüde arttırdığı görülmüştür [16].

2011 yılında yapılan gözlemsel vaka-kontrol çalışmasında, bütün kenevir bitkisi kullanımının, ağrı ve kas katılığı dahil olmak üzere çeşitli fibromiyalji semptomları üzerinde önemli etkisi olduğu anlaşılmıştır. İspanya Institut de Recerca del Mar Hastanesi'nde kannabis kullanan ve kullanmayan 28 hasta arasında, kannabis kullananların kullanmayan hastalara göre daha sağlıklı oldukları sonucuna varılmıştır. Hastaların esrarı yalnızca ağrı için değil, fibromiyalji ile ilişkili neredeyse tüm semptomlar için kullandıkları ve bu semptomlarda kötüleşme bildirmediği öğrenilmiştir. Kannabis uygulamasından iki saat önce ve iki saat sonra; VAS skoru ölçüğü kullanılarak, hastaların ağırlı kas kramplarında, uyku hali ve algılanan iyilik halinde iyileşmeler gözlenmiştir. Çalışmada ayrıca kannabis kullananların kannabis kullanmayanlara göre daha iyi zihinsel sağlık durumu sergiledikleri gözlenmiştir. Sonuç olarak kannabinoidlerin fibromiyalji hastalarında kullanmaya değer oldukları düşünülmüştür [17].

2018'de İsraili araştırmacılar, 26 fibromiyalji hastada inhale esrarın güvenliğini ve etkinliğini değerlendirmiş, kenevir tedavisinin, ağrı kesici ve enerji artışı gibi değerlendirilen öğelerin her birinde önemli ölçüde olumlu sonuçlarla ilişkili olduğunu belirtmişlerdir. Çalışmaya katılanların yaklaşık yarısı, opiatlar ve benzodiazepinler gibi diğer reçeteli ilaçların kullanımını azaltmışlardır. Araştırmacılar, "Tıbbi kenevir tedavisinin fibromiyalji hastaları üzerinde çok az yan etki ile önemli ölçüde olumlu

[14] Schley et al. 2006. Delta-9-THC based monotherapy in fibromyalgia patients on experimentally induced pain, axon reflex flare, and pain relief. *Current Medical Research and Opinion* 22: 1269-1276.

[15] Skrabek et al. 2008. Nabilone for the treatment of pain in fibromyalgia. *Journal of Pain* 9: 164-173.

[16] Ware et al. 2010. The effects of nabilone on sleep in fibromyalgia: results of a randomized controlled trial. *Anesthesia and Analgesia* 11 O: 604-610.

[17] Fiz et al. 2011. Cannabis use in patients with fibromyalgia: Effect on symptoms relief and health related quality of life. *PLoS One* 6 [open access journal].

bir etkiye sahip olduğu” sonucuna ulaşmıştır [18].

Aynı yıl, 31 FM hastası içerisinde sırt ağrısı olanlarda hem opioidlerin hem de tıbbi kenevirin analjezik etkililiği değerlendirilmiş ve sonuçlar yayınlanmıştır. Katılımcılara, en az altı ay boyunca nispeten düşük THC potansiyeline sahip (yüzde beşten az) inhale esrar tedavisi uygulanmıştır. Çalışmanın sonunda esrar ile tedavi edilen hastalarda yalnızca opioidlerle tedavi edilenlere göre ağrıda belirgin azalma sağlanmıştır. Kenevir tedavisinden sonra muayenede gözlenen artmış hareket aralığı; opioid kullananlarda gösterilememiştir. Kenevir kullanan hastaların çoğunluğu ya analjezik tüketimini azaltmış ya da kesmeyi tercih etmiştir. Bu durum; önceki çalışma sonuçlarıyla tutarlı bulunmuştur. Çalışma sonunda yazarlar şu sonuçlara ulaşmıştır: “Bu gözlemsel çalışma; standart analjezik tedaviye yanıt vermeyen, bel ağrılı fibromiyalji hastalarında MCT (tıbbi kenevir tedavisi) avantajlarını göstermektedir. Bu sonuçların fibromiyalji hasta popülasyonları için genellenip genellenemeyeceği ise daha fazla randomize klinik araştırmalarla belirlenebilir.” [19].

2019 senesinde yayınlanan longitudinal bir çalışmada, 211 fibromiyalji hastasının altı aylık bir süre boyunca esrar tüketimi değerlendirilmiş ve çalışmaya katılan hastaların %81’i herhangi bi ciddi yan etki olmaksızın şikayetlerinde orta derecede azalma bildirmiştir. Kenevir tedavisinden sonra ağrı semptomlarında genel bir azalma ve yaşam kalitelerinde artış bildirilen diğer bulgular arasındadır. Sonuç olarak; terapötik kenevir tedavisi, fibromiyalji semptomlarında etkili ve güvenli bir yöntem olarak kabul edilebilir [20].

2020 yılında; kenevir tedavisinin FM hastalarında daha iyi uyku ve ağrı yönetimi ile ilişkili olduğunu, bu sayede reçeteli ilaç kullanımının azaltılabileceğini bildiren çalışmalar yapılmıştır. Yazarlar çalışma sonunda şu sonuca varmıştır: “Tıbbi kenevir fibromiyalji hastaları için etkili bir tedavidir. Terapötik kenevir sayesinde miyalji semptomu bildiren hastaların çoğu medikal tedavilerini bırakmıştır.” Katılımcılar sevindiklerinin başına bu tarz bir hastalık geldiğinde tıbbi kenevir tedavisini mutlaka önereceklerini de belirtmiştir [21].

Aynı yıl, bir grup İtalyan araştırmacı, daha öncesinde geleneksel tıbbi tedavilere yanıt vermeyen 102 fibromiyalji hastasında kenevir bitkisi özütü kullanımını değerlendirmiştir. Altı aylık izlem sonrasında araştırmaya katılan hastaların

[18] Habib and Artul. 2018. Medic.al cannabis for the treatment of fibromyalgia. Clinical Rheumatology 24: 255-258.

[19] Yassin et al. 2018. Effect of adding medical cannabis treatment to analgesic treatment in patients with low back pain related to fibromyalgia: an observational cross-over single centre study. Clinical and Experimental Rheumatology 116: 13-20.

[20] Sagy et al. 2019. Safety and efficacy of medical cannabis in fibromyalgia. Journal of Clinical Medicine 8: 807.

[21] Habib and Levinger. 2020. Characteristics of medical cannabis usage among patients with fibromyalgia. Harefuah 159: 343-348.

yarısında kaygı ve depresyon seviyelerinde iyileşmeler bildirilmiştir. Bununla birlikte hastaların yarısında uyku kalitesinde iyileşme; üçte birinde ise hastalık şiddetinde genel bir azalma gözlenmiştir. Bu gözlemsel çalışma, özellikle uyku bozukluğu olan fibromiyalji hastalarında adjuvan kenevir tedavisinin klinik faydasını göstermektedir [22].

2020 yılında Brezilya'da; plasebo kontrollü klinik çalışmalardan elde edilen verilere göre, THC' den zengin bitkisel kenevir yağının (4,4 mg THC ve 0,08 mg CBD içeren) günlük kullanımının fibromiyalji hastaları üzerine etkili olduğunu ve hastalar tarafından iyi tolere edildiği bildirilmiştir. Fibromiyalji Etki Anketi (FIQ) ölçeği ile değerlendirildiğinde kenevir kullanan hastaların semptomlarında ve yaşam kalitelerinde belirgin iyileşmeler sağlanmıştır. Bu durum enerji seviyelerinde yükselme ve iyilik halinde artış ile açıklanabilir. Ağrı atak sıklıkları da belirgin olarak azalmıştır [23].

Daha yakın zamanda, 2021'de yayınlanan veriler, inatçı fibromiyaljisi olan 38 hastada esrarın uzun vadeli etkilerini değerlendirmek amacıyla; reçeteli ilaçlara ek olarak 12 ay boyunca kenevir kullanımını konu edinmiştir. Buna göre; çoğu hastada esrar tedavisine başlandıktan sonra "önemli gelişmeler" kaydedilmiş, katılımcıların ağrı skorlarında ve semptom şiddetinde azalma ile birlikte Engellilik İndeksi skorunda da düşüş yaşandığı gösterilmiştir. Tıbbi esrara yanıt veren hastaların çoğu ya hafif derecede bildirmiş yada hiç yan etki bildirmemişlerdir. Çalışma süresi boyunca kenevir dozlarını artırmaları gerekmediğinden, uzun süreli kullanıma bağlı tolerans da gelişmemiştir [24].

Son olarak The Journal of Alternative and Complementary Medicine dergisi yazarları, konuyla ilgili olarak tıbbi esrarın FMS'li bireyler için faydalı olabileceğini düşündüklerini bildirmiştir [25].

[22] Giorgi et al. 2020. Adding medical cannabis to standard analgesic treatment for fibromyalgia: A prospective observational trial. *Clinical and Experimental Rheumatology* 12 3: 53-5 9.

[23] Chaves et al. 2020. Ingestion of THC-rich cannabis oil in people with fibromyalgia: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Pain Management* 21: 221 2-2218.

[24] Manuela Mazza. 2021. Medical cannabis for the treatment of fibromyalgia syndrome: A retrospective, open-label case series. *Journal of Cannabis Research* [online ahead of print].

[25] Kurlyandchik et al. 2021. Safety and efficacy of medicinal cannabis in the treatment of fibromyalgia: A systematic review. *Journal of Alternative and Complementary Medicine* 27: 198-213.

GASTROİNTESTİNAL HASTALIKLAR

Gastrointestinal hastalıklar genel olarak sıklıkla kadınlar olmak üzere beş Amerikalıdan birini etkileyen, İrritabl Barsak Sendromu (IBS) gibi fonksiyonel barsak hastalıklarını, Crohn hastalığı (CD) ve kolit gibi inflamatuvar barsak hastalıklarını içeren sindirim sistemi ilişkili bozukluklardır. Sindirim sistemi şikayetleri genellikle kramp, karın ağrısı, kalın ve/veya ince bağırsak zarının iltihaplanması, kronik ishal, rektal kanama ve kilo kaybını içerir. Bu şikayetlerden bazıları diyet ve farmasötik ilaçlarla kontrol edilebilirken, bazılarının tedavisinde ilaçlar yetersiz kalır.

Hastalar karın ağrısı, kramp ve ishal gibi semptomları tedavi etmek için terapötik kannabis kullandıklarını bildirmişlerdir [1]-[2]-[3]-[4]-[5]-[6]-[7]-[8]-[9]. 2011 yılında, Avrupa Gastroenteroloji ve Hepatoloji Dergisinde yayınlanan anket çalışmasına göre "İBH hastalarının özellikle abdominal cerrahi öyküsü, kronik karın ağrısı ve/veya yaşam kalitesi düşük olanlarında semptomların giderilmesi için esrar kullanımını yaygındır" sonucuna varılmıştır [10]. Bu hastalarla ilgili, daha yeni tarihli anket verileri şunu da gösteriyor ki ; önemli sayıda İBH hastası şikayetleri üzerine faydalı olduğunu bilmeleri nedeniyle kannabis kullanmaktadır [11].

[1] Gahlinger, Paul M. 1984. Gastrointestinal illness and cannabis use in a rural Canadian community. *Journal of Psychoactive Drugs* 16: 263-265.

[2] Swift et al. 2005. Survey of Australians using cannabis for medical purposes. *Harm Reduction Journal* 4: 2-18.

[3] Baron et al. 1990. Ulcerative colitis and marijuana. *Annals of Internal Medicine* 112: 471.

[4] Jeff Hergenrather. 2005. Cannabis alleviates symptoms of Crohn's Disease. *O'Shaughnessy's* 2: 3.

[5] Bruce et al. 2017. Preferences for medical marijuana over prescription medications among persons living with chronic conditions: Alternative, complimentary, and tapering uses. *Journal of Complimentary Medicine*.

[6] Rahman et al. 2017. Drug-herb interactions in the elderly patient with IBD: A growing concern. *Current Treatment Options in Gastroenterology*.

[7] Storr et al. 2014. Cannabis use provides symptom relief in patients with inflammatory bowel disease but is associated with worse disease prognosis in patients with Crohn's disease. *Inflammatory Bowel Diseases* 20: 472- 480.

[8] Weiss and Friedenbergl. 2015. Patterns of cannabis use in patients with Inflammatory Bowel Disease: A population based analysis. *Drug and Alcohol Dependence* 156: 84-89

[9] Hasenoehri et al. 2017. Cannabinoids for treating inflammatory bowel diseases: Where are we and where do we go? *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology* 11: 329-337.

[10] Lal et al. 2011. Cannabis use among patients with inflammatory bowel disease. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 23: 891-896.

[11] Ravikoff et al. 2013. Marijuana use patterns among patients with inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Diseases* 19: 2809-2814.

Preklinik çalışmalar, kannabinoid reseptörleri CB1 ve CB2 aktivasyonunun, gastrointestinal sistemde biyolojik işlevlere sahip olduğunu gösterir [12]. Hayvanlardaki etkileri arasında gastrointestinal motilitenin inhibisyonu [13], bağırsak sekresyonunun inhibisyonu [14]-[15] ve inflamasyona karşı korumanın [16] yanı sıra insan dokularının epitelyal iyileşmesinin desteklenmesi yer alır [17]. Uzmanlar, endojen kanabinoid sistemin “İBH patogeneğinde önemli bir rol oynadığını [18] ve “kannabinoidlerin bu nedenle kolit ve gastrointestinal hastalıklar gibi inflamatuvar bozukluklarda faydalı olabileceğini” öne sürmüştür [19].

Yapılan birçok insan çalışması, kannabinoidlerin veya bütün bitki keneviri kullanımının, çeşitli gastrointestinal sistem ilişkili semptomları başarılı bir şekilde tedavi edebileceğini göstermektedir. Örneğin, multipl sklerozlu hastalarda 2021 yılında yapılan bir çalışmada, ‘Son 3 ayda esrar tüketimi ile idrara çıkma sıklığı ve sıkışma hissi, mesane kaynaklı kaçırmalar, tam boşaltamama ve ıslaklıkla ilişkili ped kullanımı durumlarında iki kattan fazla iyileşme olduğu gösterilmiştir [20]. İtalya’dan alınan verilere göre; şiddetli GI bozukluğu olan kişilerde ishal şikayetlerinin azaltılmasında nabilonun başarısı belgelenmiştir [21]. Journal of Women’s Health dergisinde yayınlanan Yeni Zelanda verilerinde de benzer şekilde, kenevir tüketiminin endometriozisli kadınlarda azalmış gastrointestinal semptomlarla ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır. Çalışma grubundaki hastalar, kenevir tedavisine başladıktan sonra reçeteli ilaç kullanım sıklığının azaldığını da belirtmişlerdir [22].

[12] Massa and Monory. 2006. Endocannabinoids and the gastrointestinal tract. Journal of Endocrinological Investigation 29 (Suppl): 47-57.

[13] Roger Pertwee. 2001. Cannabinoids and the gastrointestinal tract. Gut 48: 859-867

[14] DiCarlo and Izzo. 2003. Cannabinoids for gastrointestinal diseases: potential therapeutic applications. Expert Opinion on Investigational Drugs 12: 39-49.

[15] Lehmann et al. 2002. Cannabinoid receptor agonism inhibits transient lower esophageal sphincter relaxations and reflux in dogs. Gastroenterology 123: 1129-1134.

[16] Massa et al. 2005. The endocannabinoid system in the physiology and pathophysiology of the gastrointestinal tract. Journal of Molecular Medicine 12: 944-954.

[17] Wright et al. 2005. Differential expression of cannabinoid receptors in the human colon: cannabinoids promote epithelial wound healing. Gastroenterology 129: 437-453

[18] Ahmed and Katz. 2016. Therapeutic use of cannabis in Inflammatory Bowel Disease. Gastroenterology & Hepatology 12: 668-679.

[19] Natfali et al. 2014. Cannabis for inflammatory bowel disease. Digestive Diseases 32: 468-474.

[20] Kim-Fine et al. 2021. Cannabinoids and bladder symptoms in multiple sclerosis. Multiple Sclerosis and Related Disorders [online ahead ofprint].

[21] Pellessi et al. 2019. Nabilone administration in refractory chronic diarrhea: A case series. BMC Gastroenterology 19 [open access publication].

[22] Armour et al. 2020. Illicit cannabis use as a management strategy in New Zealand women with endometriosis: An online survey. Journal of Women’s Health [online ahead of print].

2019'da yayınlanan çalışma verilerine göre, tedaviye dirençli gastroparezi olan hastalarda bitkisel kenevirin etkisi belgelenmiştir. Çalışmanın yazarları şu sonuca varmıştır: "Kannabinoidler, karın ağrısı da dahil olmak üzere dirençli gastroparezi semptomlarını önemli ölçüde iyileştirir. Marihuana, bu semptomları iyileştirmede dronabinolden daha üstün olabilir, ancak her iki kannabinoid de gastropareziye yeni terapötik seçenekler olarak umut verici görünmektedir". Ağrı yönetimindeki bu rol, gastroparezi ile ilişkili karın ağrısı tedavisi için şu anda onaylanmış bir tedavinin bulunmadığı bir alandaki atılımı temsil etmektedir [23]. Yine 2019'da yayınlanan bir başka gözlemsel çalışma, ülseratif kolit nedeniyle hastaneye yatırılan hastalarda kannabis kullanımının daha iyi sonuçlarla ilişkili olduğunu bildirmiştir [24] 2020 vaka raporu, CIPO'lu (kronik intestinal psödo-obstrüksiyon) bir ergen hastada oral THC'nin (dronabinol) başarılı bir uygulama örneğini temsil etmiştir. Bu çalışma sonucuna göre dronabinol uygulamasının 'GI şikayetlerde önemli ölçüde bir rahatlama' sağladığı bildirilmiştir [25].

IBS (irritabl bağırsak sendromu) tanıları hastaların esrar kullanım öyküsü olan grubunda; daha düşük endoskopik prosedürler geçirme olasılığı, daha kısa hastanede yatış süresi ve daha düşük hastane yatış maliyetleri ile ilişkilendirildiği görülmüştür [26].

Bir kısım insan çalışmasında, Crohn hastalığı olan grupta esrarın güvenilirliği ve etkinliği gösterilmiştir. Bu veriler; bütün bitki kenevirinin uzun süreli kullanımının, Crohn'lu hastalarda hem semptomların iyileşmesi hem de reçeteli ilaçların kullanımının azalması ile ilişkili olduğunu göstermektedir [27]. Bir başka gözlemsel çalışma; bütün bitki kenevirinin, Crohn hastalığı aktivitesi ve buna bağlı hastane yatış oranlarında azalmayla ilişkili olduğunu gösterir. Meir Tıp Merkezi Gastroenteroloji ve Hepatoloji Enstitüsü'nden araştırmacılar, 30 hastada esrar kullanımından önce ve sonra "hastalık aktivitesi, ilaç kullanımı, ameliyat ihtiyacı ve hastaneye yatış" parametrelerini incelemiş, çalışma sonunda 21 hastada "dikkate değer iyileşme"

[23] Barbash et al. 2019. Impact of cannabinoids on symptoms of refractory gastroparesis: A single-center experience. *Cureus* [online access publication].

[24] Mbachi et al. 2019. Association between cannabis use and complications related to ulcerative colitis in hospitalized patients: A propensity matched retrospective cohort study. *Medicine* 98 [open access journal].

[25] Zemrani et al. 2020. Cannabinoids improve gastrointestinal symptoms in a parenteral nutrition-dependent patient with chronic intestinal pseudo obstruction. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* [online ahead of print].

[26] Desai et al. 2020. Association between cannabis use and healthcare utilization in patients with irritable bowel syndrome: A retrospective cohort study. *Cureus* 12 [open access journal].

[27] Naftali et al. 2019. Medical cannabis for inflammatory bowel disease: Real-life experience of mode of consumption and assessment of side effects. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 31: 13 76-1381.

kaydedilmiş, ek ilaç ve cerrahi ihtiyaçları azalmış, tüm hastalarda cannabis kullanımının hastalık aktivitesi üzerine olumlu bir etkisi olduğu bildirilmiştir [28]. Yine bir başka çalışmada, hastaneye yatış arayan esrar kullanıcısı Crohn hastalarının, hastalığa bağlı daha az komplikasyon yaşadığının bulunduğu benzer sonuçlar bildirildi [29].

Randomize, plasebo kontrollü bir başka çalışmada, inhale kenevir bitkisinin, Crohn hastalığının tedaviye dirençli formu olan kişilerde semptomları azalttığı gözlemlenmiştir [30]. Buna karşılık, CBD oral uygulamasının Crohn hastalığına yararı izlenmemiştir [31].

Bugün; konunun uzmanları, elde edilen verilere dayanarak, CBD kullanımının inflamatuvar barsak hastalığı, gastroözofageal reflü hastalığı, ishal, mide ülserleri ve kolon kanseri dahil olmak üzere çeşitli gastrointestinal bozuklukları tedavi etmek için yeni bir terapötik yaklaşımı temsil ettiğine inanmaktadır [32]-[33].

[28] Naftali et al. 2011. Treatment of Crohn's disease with cannabis: an observational study. *Journal of the Israeli Medical Association* 13: 455-458. Mbachi et al. 2019. Association between cannabis use and complications related to Crohn's disease: A retrospective cohort study. *Digestive Diseases and Sciences* 64: 2939-2944.

[29] Naftali et al. 2013. Cannabis induces a clinical response in patients with Crohn's disease: a prospective placebo-controlled study. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 11: 1276-1280.

[30] Natfali et al. 2017. Low-dose cannabidiol is safe but not effective in the treatment for Crohn's disease, a randomized controlled trial. *Digestive Diseases* 62: 1615-1620.

[31] Massa and Monory. 2006. op. cit.

[32] Izzo and Coutts. 2005. Cannabinoids and the digestive tract. *Handbook of Experimental Pharmacology* 168: 573-598.

[33] Izzo et al. 2009. Non-psychoactive plant cannabinoids: new therapeutic opportunities from an ancient herb. *Trends in Pharmacological Sciences* 30: 515-527.

GLİOMA

Gliomlar genellikle 1-2 yıl içinde ölümlle sonuçlanan, agresif beyin maligniteleridir. Kesin bir tedavisi yoktur ve mevcut tedavilerin çoğu yalnızca semptomlarda rahatlatma sağlar.

Modern bilimsel literatürlerde kannabinoidlerin, glioma hücrelerinde antikanser etkileri üzerine çok sayıda prelinik çalışma, birkaç vaka raporu ve klinik çalışma yapılmıştır. İlk olarak FEBS Letters dergisinin Eylül 1998 sayısında Madrid Complutense Üniversitesi Biyoloji Okulu araştırmacıları, THC'nin hayvan glioma hücrelerinde apoptozu (programlanmış hücre ölümü) indüklediğini [1] hem THC hem de sentetik kannabinoid agonisti WIN 55,212-2'nin uygulamasının "önemli bir remisyon sağladığını" bildirmiştir [2]. 2003 yılında yapılan bir başka çalışma kannabinoidlerin hayvanlarda gliomu inhibe ettiğini yeniden doğrulamıştır [3].

Aynı yıl İtalyan araştırmacılar psikoaktif olmayan CBD'nin doza bağlı olarak insan glioma hücre büyümesini *in vivo* ve *in vitro* olarak engellediğini ortaya atmıştır. Fast Forward Experimental Pharmacology and Therapeutics 2003 Kasım sayısında; "Psikoaktif olmayan CBD, hem *in vitro* hem de *in vivo* olarak önemli anti-tümör aktivitesine neden olur, bu nedenle CBD'nin bir anti-kanser ajanı olarak uygulanabileceğini düşündürür" açıklamasında bulunmuştur [4].

2004'te Guzman ve meslektaşları, kannabinoidlerin insanlarda ve hayvanlarda glioblastoma multiforme (GBM) tümör hücrelerinin büyümesini vasküler (örn. VEGF yolu) değişiklikler yoluyla engellediğini göstermiştir. Cancer Research dergisinin Ağustos 2004 sayısında; mevcut klinik ve laboratuvar sonuçlarıyla desteklenmiş kannabinoid tedavilerinin yeni bir bakış açısı sağladığı kanısına varılmıştır [5].

Kaliforniya Pasifik Tıp Merkezi Araştırma Enstitüsü'ndeki araştırmacılar, GBM hastalarında THC uygulamasının malign hücre proliferasyonunu azalttığını, apoptozisi indüklediğini, sentetik kannabinoid agonisti WIN 55,212-2 ile

[1] Guzman et al. 1998. Delta-9-tetrahydrocannabinol induces apoptosis in C6 glioma cells. FEBS Letters 436: 6-10

[2] Guzman et al. 2000. Anti-tumoral action of cannabinoids: involvement of sustained ceramide accumulation and extracellular signal-regulated kinase activation. Nature Medicine 6: 313-319

[3] Guzman et al. 2003. Inhibition of tumor angiogenesis by cannabinoids. The FASEB Journal 17: 529-531

[4] Massi et al. 2004. Antitumor effects of cannabidiol, a non-psychoactive cannabinoid, on human glioma cell lines. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics Fast Forward 308: 838-845

[5] Guzman et al. 2004. Cannabinoids inhibit the vascular endothelial growth factor pathways in gliomas (PDF). Cancer Research 64: 5617-5623

karşılaştırıldığında daha hızlı hücre ölümüne neden olduğunu açıklamıştır. Araştırmacılar ayrıca, THC'nin malign hücreleri sağlıklılardan ayırarak seçici olarak hedeflediğini ve bunu sentetik derivelerden daha kuvvetli yaptığını göstermiştir [6]. Ayrı bir prelinik deneme, THC ve Temozolomid (TMZ) kombine kullanımının, geleneksel kanser tedavilerine dirençli beyin tümörlerinde apoptozisi indüklediğini kanıtlamıştır [7].

Guzman ve arkadaşları, "tekrar eden GBM" teşhisi konan bazı hastalarda THC uygulamasının multifokal tümör büyümesini azalttığını bildirmiştir. GBM hastalarında kannabinoidlerin etkinliğini araştıran ilk pilot çalışmada, araştırmacılar, THC'nin oral yoldan verilmesinin, 9 hastadan 2'sinde tümör hücre proliferasyonunun azalmasıyla ilişkili olduğunu bulmuştur. Araştırma sonucunda; "THC'nin makul güvenlik profili ve tümör hücreleri üzerindeki olası anti-proliferatif etkisini değerlendirmek daha fazla çalışma gerekmektedir ve böylece geleceğin inşasının kurulması hedeflenmektedir" [8]-[9]-[10]-[11].

2017 yılında, İngiliz biyoteknoloji şirketi GW Pharmaceuticals'a bağlı araştırmacılar, kenevir bitki ekstraktlarının ilave kullanımının glioma hastalarında artan hayatta kalma süresi ile ilişkili olduğunu bildirmiştir. Bu çalışmaya göre; tıbbi kenevir kullanan test katılımcıları ortalama 550 gün yaşarken, kullanmayanlar ortalama 369 gün yaşamıştır [12].

2011'de Uluslararası Pediatrik Nöroşürüji Dergisi'nde yayınlanan bir vaka çalışmasında çocuk hastaların kannabis kullandıkları dönemde rezidüel beyin tümörlerinin kendiliğinden gerilediği belgelenmiştir [13].

[6] Allister et al. 2005. Cannabinoids selectively inhibit proliferation and induce death of cultured human glioblastoma multiforme cells. *Journal of Neuro-oncology* 74: 31-40

[7] Torres et al. 2011. A combined preclinical therapy of cannabinoids and Temozolomide against glioma. *Molecular Cannabis Therapeutics* 10: 90

[8] Guzman et al. 2006. A pilot clinical study of delta-9-tetrahydrocannabinol in patients with recurrent glioblastoma multiforme. *British Journal of Cancer* 95: 197-203

[9] Parolaro and Massi. 2008. Cannabinoids as a potential new drug therapy for the treatment of gliomas. *Expert Reviews of Neurotherapeutics* 8: 37-49

[10] Galanti et al. 2007. Delta9-Tetrahydrocannabinol inhibits cell cycle progression by downregulation of E2F1 in human glioblastoma multiforme cells. *Acta Oncologica* 12: 1-9

[11] Calatuzzolo et al. 2007. Expression of cannabinoid receptors and neurotrophins in human gliomas. *Neurological Sciences* 28: 304-310

[12] GW Pharmaceuticals, "GW Pharmaceuticals achieves positive results in Phase 2 proof of concept study in glioma," February 7, 2017.

[13] Foroughi et al. 2011. Spontaneous regression of septum pellucidum/forniceal pilocytic astrocytomas -- possible role of cannabis inhalation. *Child's Nervous System* 27: 671-679

2018'de yayınlanan başka bir vaka bildiriminde , sentetik CBD uygulamasının ardından 5 yaşındaki bir hastanın beyin tümöründe gerileme olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmaya göre; Aralık 2016'da yapılan bir analizle, tümör hacminin yaklaşık %60 oranında azaldığı ve bu tarihten sonraki kontrollerde de tümör stabilizasyonunun korunduğu gözlenmiştir. CBD bu süreçte alınan tek tedavidir [14].

Ertesi yıl, Brezilyalı araştırmacılar beyin kanseri olan 38 yaşındaki iki hastada CBD kullanımını değerlendirmiş, çalışmanın sonunda; geleneksel antikanser tedavisine ek olarak CBD kullanımının, klinik sonuçlarda 'önemli bir iyileşme' sağladığını ve iki yıl boyunca da progresyon olmadığını rapor etmişlerdir. Bu gözlemler ilgi çekicidir, çünkü kannabinoidlerin farmakolojisi mevcut onkoloji ilaçlarından farklı görünmektedir. Bu sayede gelecekte glioma tedavisi için benzersiz ve muhtemelen sinerjik bir seçenek sunulabilir [15].

Aynı yıl yayımlanan bir vaka serisiyle beyin kanseri olan hastalarda bitki kaynaklı CBD kullanımını hakkında bir rapor hazırlanmıştır. Buna göre; standart antikanser tedavisi ile birlikte 400 mg CBD uygulamasının, seçilmiş dokuz hastanın sekizinde beklenenden daha uzun sağkalım süreleri ile ilişkili olduğu bildirilmiştir [16].

Son zamanlarda, bir Avustralyalı araştırmacı ekibi, glioma tanısı alan 83 hastada 1:1 veya 4:1 oranında THC ve CBD oranı içeren kenevir preparatlarının günlük alımını değerlendirmiştir. Çalışma grubundaki hastalardan bu preparatları en az dört haftalık süre boyunca tüketmeleri istenmiş ve çalışma sonunda şu sonuçlara varılmıştır: "Bu çalışma, bu hasta popülasyonuna uygulanan terapötik kenevirin semptomlarda rahatlatma sağlamakla beraber güvenli ve iyi tolere edilebilir olduğuna kanıt sunmaktadır. Özellikle 1: 1 oranındaki CBD/THC preparatının, bu hasta popülasyonunda yaşam kalitesini etkileyen semptomların çoğuna, özellikle de uyku bozukluğuna iyi geldiği düşünülmektedir. Bu şekilde kötü prognoz popülasyonu için medikal kenevir en iyi yaşam kalitesini sunmakla beraber günlük yaşam aktivitelerini sürdürmek için de değerli bir potansiyel araçtır. Ek olarak antikanser ve yaşam süresini uzatıcı etkileri tedavi sırasında hastalara yardımcı olabilir [17].

[14] Kenyon et al., 2018. Report of objective clinical responses of cancer patients to pharmaceutical-grade synthetic cannabidiol. *Anticancer Research* 38: 5831-5835

[15] Dall'Stella et al., 2019. Case Report: Clinical Outcome and Image Response of Two Patients With Secondary High-Grade Glioma Treated With Chemoradiation, PCV, and Cannabidiol. *Frontiers in Oncology* [open access journal].

[16] Likar et al., 2019. Concomitant treatment of malignant brain tumors with CBD: A case series and review of the literature. *Anticancer Research* 39:5797-5801.

[17] Schloss et al., 2021. A phase II randomized clinical trial assessing the tolerability of two different ratios of medicinal cannabis in patients with high grade gliomas. *Frontiers in Oncology* [online access publication].

Kannabinoidlerin ve endokannabinoidlerin glioma hücrelerinin proliferasyonunu inhibe etmesine [18]-[19] benzer şekilde meme kanseri [20]-[21]-[22]-[23]-[24], prostat kanseri [25]-[26]-[27]-[28]-[29], kolorektal kanser [30]-[31], mide

-
- [18] Kis et al. 2019. Cannabidiol--from Plant to Human Body: A Promising Bioactive Molecule with Multi-Target Effects in Cancer. *International Journal of Molecular Sciences* 20: 5905.
- [19] Pokrywka et al. 2016. Cannabinoids--a new weapon against cancer? *Postepy Hig-Med Dosw* 70: 1309-13 20.
- [20] Cafferall et al. 2006. Delta-9 Tetrahydrocannabinol inhibits cell cycle progression in human breast cancer cells through Cdc2 regulation. *Cancer Research* 66: 6615-6621
- [21] Di Marzo et al. 2006. Anti-tumor activity of plant cannabinoids with emphasis on the effect of cannabidiol on human breast carcinoma. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics Fast Forward* 318: 1375-1387.
- [22] De Petrocellis et al. 1998. The endogenous cannabinoid anandamide inhibits human breast cancer cell proliferation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 95: 8375-8380
- [23] McAllister et al. 2007. Cannabidiol as a novel inhibitor of Id-1 gene expression in aggressive breast cancer cells. *Molecular Cancer Therapeutics* 6: 2921-2927.
- [24] Cafferall et al. 2010. Cannabinoids reduce ErbB2-driven breast cancer progression through Akt inhibition. *Molecular Cancer* 9: 196.
- [25] Sarfaraz et al. 2005. Cannabinoid receptors as a novel target for the treatment of prostate cancer. *Cancer Research* 65: 16 35-1641.
- [26] Mimeault et al. 2003. Anti-proliferative and apoptotic effects of anandamide in human prostatic cancer cell lines. *Prostate* 56: 1-12.
- [27] Ruiz et al. 1999. Delta-9-tetrahydrocannabinol induces apoptosis in human prostate PC-3 cells via a receptor-independent mechanism. *FEBS Letters* 458: 400-404.
- [28] Ramos and Bianco. 2012. The role of cannabinoids in prostate cancer: Basic science perspective and potential clinical applications. *Journal of Urology* 28: 9-14.
- [29] DePetrocellis et al. 2013. Non-THC cannabinoids inhibit prostate carcinoma growth in vitro and in vivo: pro-apoptotic effects and underlying mechanisms. *British Journal of Pharmacology* 168: 79-102
- [30] Pastos et al. 2005. The endogenous cannabinoid, anandamide, induces cell death in colorectal carcinoma cells: a possible role for cyclooxygenase-2. *Gut* 54: 1741-1750.
- [31] Aviello et al. 2012. Chemopreventive effect of the non-psychotropic phytocannabinoid cannabidiol on experimental colon cancer. *Journal of Molecular Medicine* 90: 925-934.

adenokarsinom [32], cilt kanseri [33], lösemi [34]-[35]-[36]-[37]-[38], nöroblastom [39]-[40], akciğer kanseri [41]-[42], rahim kanseri [43], tiroid epitelyoması [44], pankreas adenokarsinom [45]-[46], serviks kanseri [47]-[48], ağız kanseri [49],

[32] Di Marzo et al. 2006. op. cit.

[33] Casanova et al. Inhibition of skin tumor growth and angiogenesis in vivo by activation of cannabinoid receptors. *Journal of Clinical Investigation* 11 1: 43-50.

[34] Powles et al. 2005. Cannabis-induced cytotoxicity in leukemic cell lines. *Blood* 10 5: 12 14-1221

[35] Jia et al 2006. Delta-9 tetrahydrocannabinol-induced apoptosis in Jurkat leukemic T cells is regulated by translocation of Bad to mitochondria. *Molecular Cancer Research* 4: 549-562.

[36] Liu et al. 2008. Enhancing the in vitro cytotoxic activity of Delta9- tetrahydrocannabinol in leukemic cells through a combinatorial approach. *Leukemia and Lymphoma* 49: 1800-1809.

[37] Scott et al. 2013. Enhancing the activity of cannabidiol and other cannabinoids in vitro through modifications to drug combinations and treatment schedules 33: 4373-4380.

[38] Kampa-Schittenhelm et al. 2016. Dronabinol has preferential antileukemic activity in acute lymphoblastic and myeloid leukemia with lymphoid differentiation patterns. *BMC Cancer*.

[39] Manuel Guzman. 2003. Cannabinoids: potential anticancer agents. *Nature Reviews Cancer* 3: 745-755.

[40] Marcu et al. 2010. Cannabidiol enhances the inhibitory effects of delta9- tetrahydrocannabinol on human glioblastoma cell proliferation and survival. *Molecular Cancer Therapeutics* 9: 180-189.

[41] Guzman. 2003 op. cit

[42] Preet et al. 2008. Delta9-Tetrahydrocannabinol inhibits epithelial growth factor-induced lung cancer cell migration in vitro as well as its growth and metastasis in vivo. *Oncogene* 10: 339-346

[43] Manuel Guzman. 2003. Cannabinoids: potential anticancer agents. *Nature Reviews Cancer* 3: 745-755

[44] Baek et al. 1998. Boron trifluoride etherate on silica-A modified Lewis acid reagent (VII). Antitumor activity of cannabigerol against human oral epitheloid carcinoma cells. *Archives of Pharmacal Research*: 21: 353-3 5 6.

[45] Carracedo et al. 2006. Cannabinoids induce apoptosis of pancreatic tumor cells via endoplasmic reticulum stress-related genes. *Cancer Research* 66: 6748-6755.

[46] Michalski et al. 2008. Cannabinoids in pancreatic cancer: correlation with survival and pain. *international journal of Cancer* 122: 742-750.

[47] Ramer and Hinz. 2008. Inhibition of cancer cell invasion by cannabinoids via increased cell expression of tissue inhibitor of matrix metalloproteinases-1. *Journal of the National Cancer Institute* 100: 59-69.

[48] Lukhele and Motadi. 2016. Cannabidiol rather than Cannabis sativa extracts inhibit cell growth and induce apoptosis in cervical cancer cells. *BMC Complementary and Alternative Medicine* 16: 336.

[49] Whyte et al. 2010. Cannabinoids inhibit cellular respiration of human oral cancer cells. *Pharmacology* 85: 328-335.

kolanjiokarsinom [50], ürolojik kanser [51] ve lenfoma [52]-[53] insidansını azalttığı elde edilen diğer sonuçlar arasındadır. Kannabinoidlerin ayrı ayrı değil de kombinasyon halinde daha güçlü antikanser etkileri oluşturduğunu belirten yayınlar da mevcuttur [54]-[55]. Akut lenfoblastik löseminin agresif formu teşhisi konan 14 yaşındaki bir genç kızın kannabinoid tedavisi başarıyla sonuçlanmıştır [56]. Toplum tabanlı çalışmalarda kannabis kullanımı ile akciğer kanseri [57], baş ve boyun kanseri [58] ve mesane kanseri [59] dahil olmak üzere çeşitli kanser türlerinin prevalansı arasında ters ilişki olduğu tezi desteklenmektedir.

Araştırmacılar; kannabinoidlerin prelinik kanser modellerinde önemli derecede antikanser aktivite sergilediklerine [60], kannabinoid kullanımının kanser hücrelerinin anjiyogenezisi ve metastaz riskini ertelediğine ve bu nedenle kanser tedavisinde “yeni bir sınıfı temsil edebileceğine” inanmaktadır [61]-[62].

[50] Leelawat et al. 2010. The dual effects of delta(9)-tetrahydrocannabinol on cholangiocarcinoma cells: anti-invasion activity at low concentration and apoptosis induction at high concentration. *Cancer Investigation* 28: 357-363.

[51] Gandhi et al. Systematic review of the potential role of cannabinoids as antiproliferative agents for urological cancers. *Canadian Urological Association Journal* 11: 3-4.

[52] Gustafsson et al. 2006. Cannabinoid receptor-mediated apoptosis induced by R(+)-methanandamide and Win5 5,212 is associated with ceramide accumulation and p38 activation in mantle cell lymphoma. *Molecular Pharmacology* 70: 161 2-1 620.

[53] Gustafsson et al. 2008. Expression of cannabinoid receptors type 1 and type 2 in non-Hodgkin lymphoma: Growth inhibition by receptor activation. *International Journal of Cancer* 123: 1025-1033.

[54] Torres et al. 2011. op. cit.

[55] Scott et al. 2013. op. cit.

[56] Singh and Bali. 2013. Cannabis Extract Treatment for Terminal Acute Lymphoblastic Leukemia with a Philadelphia Chromosome Mutation. *Case Reports in Oncology* 6: 585-592.

[57] Washington Post. May 26, 2006. “Study finds no cancer-marijuana connection.”

[58] Liang et al. 2009. A population-based case-control study of marijuana use and head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer Prevention Research* 2: 759-768.

[59] Thomas et al. 2015. Association between cannabis use and the risk of bladder cancer: Results from the California Men’s Health Study. *Urology* 85: 388-393.

[60] Velasco et al 2015. The use of cannabinoids as anticancer agents. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Chemistry*. 64: 259-266.

[61] Natalya Kogan. 2005. Cannabinoids and cancer. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry* 5: 941-952.

[62] Sarafaraz et al. 2008. Cannabinoids for cancer treatment: progress and promise. *Cancer Research* 68: 339-342.

Terapötik kannabinoid kullanımını yaygın olsa da çeşitli kanser türlerine sahip hastalar bugün onkologlarından konuyla alakalı bilgi alamamaktadır [63]. Klinik çalışmaların azlığına rağmen birçok vaka örneğinde doza bağlı olarak antikanser davranışında bulunan kannabinoidlerin aydınlatılması için çok daha fazla sayıda insan çalışmasına ihtiyaç vardır [64].

[63] Pergam et al. 2017. Cannabis use among patients at a comprehensive cancer center in a state with legalized medicinal and recreational use. *Cancer* [online ahead of print].

[64] Donald Abrams. 2016. Integrating cannabis into clinical care. *Current Oncology* 23: S8-S14.

HEPATİT C

Tahminen 4 milyon Amerikalıyı etkileyen kronik hepatit C; karaciğerin fonksiyon bozukluğu sonucunda yorgunluk, depresyon, eklem ağrısı, siroz ve karaciğer kanseriyle prezente olan viral bir hastalıktır.

Bilim adamları kronik karaciğer hastalığının bazı yönlerini endokannabinoid sistem ile hafifletebileceğini ileri süren teorilere sahiptir [1]-[2]. Demografik veriler, kannabis kullanım öyküsü olan erişkinlerin, Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı (NAYKH) gibi sorunlardan muzdarip olma olasılığının, kullanmayanlara göre daha düşük olduğunu gösterir. 2017 yılında Massachusetts Üniversitesi'nde yapılan bir araştırma, kannabis kullananların kullanmayanlara göre NAYKH teşhisi konma olasılığının %52 daha az olduğunu ve yine hasta kişiler arasında kannabis kullananların kullanmayanlara göre hastalık şiddetini %15 daha az yaşadığını rapor etmiştir [3]. Stanford Üniversitesinde de buna benzer bir çalışma yapılmış, çalışmanın sonunda metabolik risk faktörlerinden bağımsız olarak, kannabis kullanımının doza bağlı bir şekilde NAYKH gelişme riskini azalttığını bildirilmiştir [4].

Hepatit C teşhisi konan hastalar hem hastalık semptomlarını hem de antiviral tedaviyle ilişkili mide bulantısını tedavi etmek için sıklıkla kenevir kullandıklarını belirtmişlerdir [5]-[6].

California Üniversitesinde yapılan gözlemsel bir çalışmada esrar kullanan hepatit C hastalarının sıkı tedavi rejimlerine bağlı kalma olasılıklarının, kullanmayanlara göre daha yüksek olduğu kanısına varmıştır [7].

[1] Zamora-Valdes et al. 2005. The endocannabinoid system in chronic liver disease (PDF). *Annals of Hepatology* 4: 248-254.

[2] Gabbey et al. 2005. Endocannabinoids and liver disease – review. *Liver International* 25: 921-92.

[3] Adejumo et al. 2017. Cannabis use is associated with reduced prevalence of non-alcoholic fatty liver disease: A cross-sectional study.

[4] Kim et al. 2017. Inverse association of marijuana use with nonalcoholic fatty liver disease among adults in the United States.

[5] Schnelle et al. 1999. Results of a standardized survey on the medical use of cannabis products in the German-speaking area. *Forschende Komplementarmedizin (Germany)* 3: 28-36.

[6] MedScape Today. 2004. "Hepatitis C – Current state of the art and future directions."

[7] Sylvestre et al. 2006. Cannabis use improves retention and virological outcomes in patients treated for hepatitis C. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 18: 1057-1063.

Son dönemlerde yapılan çalışmalarda, inhale kannabinoidlerin Hepatit C'li kişilerde toksik etkiye sebep olmaması bir yana [8]-[9]-[10]-[11] karaciğer yağlanmasına karşı koruyucu bir ajan olarak da kullanılabilirdiği gösterilmiştir [12]-[13]-[14]. Spesifik olarak, yaklaşık 6 milyon hastayı içeren dokuz çalışmanın 2019 tarihli bir derlemesi şu sonuca varmıştır: 'Kenevir kullanımı, HCV ve HIV ile ko-enfekte hastalarda hepatik fibrozis prevalansını veya progresyonunu artırmamıştır. Aksine, kannabis kullanıcılarında NAYKH prevalansında bir azalma saptanmıştır' [15].

Hepatit C ve HIV ile ko-enfekte olan ve kenevir tüketen hastaların, tüketmeyenlere kıyasla insülin direncinin daha düşük olduğuna dair bilimsel veriler de mevcuttur [16]. Daha da önemlisi; AIDS and Behavior dergisinde 2019'da yayınlanan beş yıllık bir çalışmanın sonuçlarına göre, özgeçmişinde esrar kullanım öyküsü olan ko-enfekte HIV/hepatit C hastaları, kullanım öyküsü olmayanlara kıyasla daha düşük bir ölüm riskine sahiptir. Ayrıca araştırmacılar şunları da bildirmiştir: 'Düzenli/günlük kannabis tüketimi, artmış kahve alımı ve tütün sigarasının kullanılmaması; HCV mortalitesindeki azalmayla tek başına ilişkilendirilebilir. Kenevir bazlı tedavilerin potansiyel etkileri için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır [17].

[8] Hezode et al. 2005. Daily cannabis smoking as a risk factor for progression of fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 42: 63-71.

[9] Ishida et al. 2008. Influence of cannabis use on severity of hepatitis C disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 6: 69-75.

[10] Parfieniuk and Flisiak. 2008. Role of cannabinoids in liver disease. *World Journal of Gastroenterology* 14: 6109- 6114.

[11] Brunet et al. 2013. Marijuana smoking does not accelerate progression of liver disease in HIV-hepatitis C coinfection: a longitudinal cohort analysis. *Clinical Infectious Diseases* 57: 663-670.

[12] Nordmann et al. 2017. Daily cannabis and reduced risk of steatosis in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus co-infected patients. *Journal of Viral Hepatitis*.

[13] Adejumo et al. 2018. Reduced incidence and better liver disease outcomes among chronic HCV infected patients who consume cannabis. *Canadian Journal of Gastroenterology & Hepatology*. [open access journal].

[14] Barre et al. 2021. Cannabis use and reduced risk of elevated fatty liver index in HIV-HCV co-infected patients: A longitudinal analysis. *Expert Review of Anti-Infective Therapy* [online ahead of print].

[15] Farooqui et al. 2019. Marijuana is not associated with progression of hepatic fibrosis in liver disease: A systemic review and meta- analysis. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 31: 149-156.

[16] Patrizia-Carrie et al 2015. Cannabis use and reduced risk of insulin resistance in HIV-HCV infected patients: A longitudinal analysis. *Clinical Infectious Diseases* 61: 40-48.

[17] Santos et al. 2020. HCV-related mortality among HIV/HCV co-infected patients: The importance of behaviors in the HCV cure era. *AIDS and Behavior* 24: 1069-1084.

HİV

İnsan immün yetmezlik virüsü (HİV), insan vücudunda bağışıklık sistemini baskılayarak enfeksiyona duyarlı hale getiren bir retrovirüstür.

Anket verileri, Kuzey Amerika her 3 HIV/AIDS hastasından 1'inin, hastalığın semptomlarını ve antiretroviral ilaçların yan etkilerini tedavi amacıyla kannabis kullandığını gösterir [1]-[2]-[3]-[4]. Yine anket verilerine göre HİV tedavisi alan hastaların %60'ı; kendilerini "düzenli kenevir kullanıcısı" olarak tanımlamaktadır [5]. Hastalar yaşadıkları anksiyete, iştahsızlık, mide bulantısı gibi sorunlarla mücadele etmek için esrar kullandıklarını bildirmişlerdir [6]. Esrar kullanım öyküsü olan HIV hastalarının, kullanmayanlara göre opioidler gibi reçeteli ilaçları tüketme olasılığı daha düşük bulunmuştur [7]. Son zamanlarda yapılan birkaç çalışma, kannabis kullanan HIV hastalarının, eşleştirilmiş kontrollere kıyasla daha iyi nörobilişsel performans sergilediklerini göstermiştir [8]-[9]. Bu durum; kannabinoidlerin antienflamatuar etkileri ile açıklanabilir [10].

[1] Woolridge et al. 2005. Cannabis use in HIV for pain and other medical symptoms. *Journal of Pain Symptom Management* 29: 358-367.

[2] Prentiss et al. 2004. Patterns of marijuana use among patients with HIV/AIDS followed in a public health care setting [PDF]. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 35: 38-45.

[3] Braitstein et al. 2001. Mary-Jane and her patients: sociodemographic and clinical characteristics of HIV positive individuals using medical marijuana and antiretroviral agents. *AIDS* 12: 532-533.

[4] Ware et al. 2003. Cannabis use by persons living with HIV/AIDS: patterns and prevalence of use. *Journal of Cannabis Therapeutics* 3: 3-15 Zamora-Valdes et al. 2005. The endocannabinoid system in chronic liver disease (PDF). *Annals of Hepatology* 4: 248-254.

[5] Belle-Isle and Hathaway. 2007. Barriers to access to medical cannabis for Canadians living with HIV/AIDS. *AIDS Care* 19: 500-506.

[6] D'Souza et al. 2012. Medicinal and recreational marijuana use among HIV-infected women in the Women's Interagency HIV Cohort (WHIS) 1994-2010. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 61: 618-626.

[7] Sohler et al. 2018. Cannabis use is associated with lower odds of prescription opioid analgesic use among HIV-infected individuals with chronic pain. *Substance Use & Misuse* 53: 1602-1607.

[8] We-Ming Watson et al. 2020. Cannabis exposure is associated with a lower likelihood of neurocognitive impairment in people living with HIV. *Journal of Acquired Immunity Deficiency Syndrome* 83: 56-64.

[9] Crook et al. 2020. The neurocognitive effects of past cannabis use disorder in a diverse sample of people living with HIV. *AIDS Care* 21: 1-10.

[10] Wei-Ming Watson et al. 2021. Daily cannabis use is associated with lower CNS inflammation in people with HIV. *Journal of the International Neuropsychological Society* 27: 661-672.

Başka bir çalışmada ise, terapötik olarak kenevir kullanan hastaların, kullanmayanlara göre antiretroviral tedavi rejimlerine uyum sağlama olasılıklarının üç kattan daha fazla olduğu sonucuna varılmıştır [11].

2008'de yapılan bir veri analizi; kenevir kullanan hem HIV (+) hem de HIV (-) erkeklerin CD4 ve CD8 T hücre sayılarını olumsuz etkilemediğini bildirmiştir [12]. Yapılan diğer çalışmalar, esrar kullanımının bazı HIV hastalarında bağışıklık fonksiyonunu artırabileceğini de göstermiştir [13]-[14]. San Francisco, California Üniversitesi'nden araştırmacılar HIV ile enfekte 198 hasta üzerinde yapılan bir araştırmada 'Yoğun esrar kullanımının HIV ile enfekte olmuş, ART ile tedavi edilen bireylerde, kullanmayanlara göre daha düşük oranda aktif CD4 ve CD8 T hücrelerine rastlamıştır. Ek olarak; T hücre sayısında ve AIDS ile ilişkil olmayan komorbid hastalıklarda da azalma gözlenmiştir. Bu nedenle kannabis tüketiminin HIV üzerinde olumlu etkileri olduğunu söylemek bizim açımızdan oldukça kolaydır [15].

HIV ve Hepatit C koenfeksiyonu olan hastalarda günlük kannabis kullanımı karaciğer yağlanması [16] ve insülin direncinde azalma ile prezente olmuştur [17]. Ek olarak; HIV hastalarında esrar kullanımının artmış ölüm oranıyla ilişkisi bulunamamıştır [18]. Hatta son beş yıllık çalışma verilerine bakıldığında; özgeçmişinde kannabis kullanım öyküsü olan HIV/hepatit C koenfekte hastalarında, kullanmayanlara

[11] de Jong et al. 2005. Marijuana use and its association with adherence to antiretroviral therapy among HIV-infected persons with moderate to severe nausea. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 38: 43-46.

[12] Chao et al. 2008. Recreational drug use and T lymphocyte subpopulations in HIV-uninfected and HIV-infected men. *Drug and Alcohol Dependence* 94:165-171.

[13] Abrams et al. 2003. Short-term effects of cannabinoids in patients with HIV-1 infection: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Annals of Internal Medicine* 139: 258-266.

[14] Fogarty et al. 2007. Marijuana as therapy for people living with HIV/AIDS: social and health aspects. *19: 29 5-301*.

[15] Manuzaket al. 2018. Cannabis use associated with reductions in activated and inflammatory immune cell frequencies in anti-retroviral therapy treated human immunodeficiency infected individuals. *Clinical Infectious Diseases* 66: 1872-1882.

[16] Adams et al., 2017. Association of cannabis, stimulant, and alcohol use with mortality prognosis among HIV-infected men. *AIDS and Behavior* [online ahead of print].

[17] Nordmann et al. 2017. Daily cannabis and reduced risk of steatosis in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus co-infected patients. *Journal of Viral Hepatitis* [online ahead of print].

[18] Patrizia-Carriero et al. 2015. Cannabis Use and Reduced Risk of Insulin Resistance in HIV-HCV Infected Patients: A Longitudinal Analysis. *Clinical Infectious Diseases* 61: 40-48.

kıyasla daha düşük bir ölüm oranı bildirilmiştir [19].

Klinik deney verileri, günde dört kez kenevir sigarası içen HIV/AIDS hastalarında çok az rahatsızlık ve bilişsel bozuklukla birlikte iştahta artış yaşandığını göstermektedir [20]. Başka bir klinik çalışma; kenevir sigarasının HIV ile ilişkili nöropatik ağrıyı plaseboya kıyasla belirgin ölçüde azalttığı düşüncesini desteklemiştir [21]. San Diego California Üniversitesi'ndeki araştırmacılar da benzer şekilde kannabinoid tedavisinin HIV'e bağlı nöropatik ağrı, psikiyatrik ve fiziksel kısıtlamaları ve düşük yaşam kalitesi üzerine iyileşme sağladığını göstermiştir [22].

Bu konu hakkındaki çalışmalar devam etmekle birlikte ve bazı araştırmacılar kenevir bazlı tedavilerin bir gün mutlaka 'faydalı bir müdahale' olarak görüleceğine ve HIV ile yaşayan insanlarda mortalite ve morbiditeyi azaltmak için kullanılabileceğine inanmaktadır [23]-[24].

[19] Santos et al. 2020. HCV Related Mortality Among HIV/HCV Co-infected Patients: The Importance of Behaviors in the HCV Cure Era. *AIDS and Behavior* 24: 1069-1084.

[20] Haney et al. 2007. Dronabinol and Marijuana in HIV-Positive Marijuana Smokers: Caloric Intake, Mood, and Sleep. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 45: 545-554.

[21] Abrams et al. 2007. Cannabis in painful HIV-associated sensory neuropathy: a randomized placebo-controlled trial. *Neurology* 68: 515-5 21.

[22] Ellis et al. 2008. Smoked medicinal cannabis for neuropathic pain in HIV: a randomized, crossover clinical trial. *Neuro psychopharmacology* 34:672-680.

[23] Ellis et al., 2021. Cannabis and inflammation in HIV: A review of human and animal studies. *Viruses* [open access journal].

[24] Costiniuk and Jenabian 2019. Cannabinoids and inflammation: implications for people living with HIV. *AIDS* 33: 22 73-2288.

HUNTINGTON HASTALIĞI

Huntington hastalığı (HH) serebral korteks ve korpus striatum lezyonlarının neden olduğu motor anormallikler ve demans ile karakterize kalıtsal nörodejeneratif bir hastalıktır.

Günümüzde Huntington semptomlarını hafifletmek veya hastalıkla ilişkili striatal dejenerasyonu geciktirmek için etkin tedavi yöntemi bulunmamaktadır. Kannabinoidlerin HH gibi nörodejeneratif hastalıklarda çeşitli terapötik özelliklere sahip olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur [1]-[2]-[3]-[4]. Preklinik ve vaka gözlem çalışmalarında kannabinoidlerin HH tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir [5]-[6]-[7]-[8]-[9].

HH'li 44 hastada sentetik kannabinoid (nabilone) kullanımını değerlendiren 2009 tarihli bir çalışma, davranışsal ve semptomatik iyileşmeler göstermiştir [10]. Daha sonra bitki kenevir özleri (Sativex) kullanımını değerlendiren iki yeni çalışma bu konu hakkında çelişkili sonuçlar içerir.

-
- [1] Luvone et al. 2009. Cannabidiol: a promising drug for neurodegenerative disorders? *CNS Neuroscience & Therapeutics* 15: 65-75.
- [2] Sagredo et al. 2012. Cannabinoids: Novel Medicines for the Treatment of Huntington's Disease. *Recent Patents on CNS Drug Discovery* 7: 41-48.
- [3] Gowran et al. 2011. The multiplicity of action of cannabinoids: implications for treating neurodegeneration. *CNS Neuroscience & Therapeutics* 17: 637-644)Woolridge et al. 2005. Cannabis use in HIV for pain and other medical symptoms. *Journal of Pain Symptom Management* 29: 358-367.
- [4] Sagredo et al. 2012. Cannabinoids: novel medicines for the treatment of Huntington's disease. *Recent Patents on CNS Drug Discovery* 7: 41 -48.
- [5] Sagredo et al. 2011. Neuroprotective effects of phytocannabinoid-based medicines in experimental models of Huntington's disease. *Journal of Neuroscience Research* 89: 1509-1518).
- [6] Valdeolivas et al. 2012. Sativex-like combination of phytocannabinoids in neuroprotective in malonate lesioned rats, an inflammatory model of Huntington's disease: role of CB1 and CB2 receptors. *ACS Chemical Neuroscience* 16: 400-406.
- [7] Valdeolivas et al. 2017. Effects of a Sativex-like combination of phytocannabinoids on disease progression in R6/2 mice, an experimental model of Huntington's disease. *International Journal of Molecular Sciences* 18: 684.
- [8] Meisel and Friedman. 2012. Medical marijuana in Huntington's disease: report of two cases. *Medicine and Health, Rhode Island* 95: 178-179).
- [9] Curtis and Rickards. 2006. Nabilone could treat chorea and irritability in Huntington's disease. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 18: 553-554.
- [10] Curtis et al. 2009. A pilot study using nabilone for symptomatic treatment in Huntington's disease. *Movement Disorders* 24: 2254-2259.

Çalışmanın birinde, kenevir kullanan hastaların Ortak Huntington Hastalığı Derecelendirme Ölçeğine göre motor alt puanlarında önemli değişiklikler tespit edilmezken [11] diğer çalışmada kenevir tedavisinin ardından motor skorlarda iyileşmeler gözlenmiştir [12].

Yakın zamanda, 2021 yılında, esrar ve kannabinoidlerin tremor, spazm ve Huntington hastalığının diğer semptomları üzerindeki etkilerini değerlendiren 22 çalışmanın literatür taramasında; yazarlar şu sonuçlara varmıştır: “Çalışmaların çoğu, özellikle motor semptomları ve uyku kalitesini iyileştirmek için tıbbi esrar kullanımını destekleyen istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar göstermiştir.” Yazarlar bu konuda daha fazla çalışma yapılması gerektiğini belirtirken; Huntington hastalarında spazm, tremor, spastisite, kore, distoni, davranışsal, nöropsikiyatrik ve uyku bozuklukları gibi semptomlarda rahatlama sağlama, progresyonu yavaşlatma ve hatta kliniği tersine çevirmede tıbbi kannabinoid reçetelemesi öneriyoruz.” yorumunda bulunmuşlardır. [13].

[11] Lopez-Sendon Moreno et al. 2016. A double-blind, randomized, cross over, placebo-controlled, pilot trial with Sativex in Huntington's disease. *Journal of Neurology* 263:1 390-1400.

[12] Saft et al. 2018. Cannabinoids for treatment of dystonia in Huntington's disease. *Journal of Huntington's Disease* 7: 167-179.

[13] Akinyemi et al. 2020. Medical marijuana effects in movement disorders: Focus on Huntington disease; A literature Review. *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences* 23: 389-395.

HİPERTANSİYON

Amerika'da her 4 yetişkinden 1'inin; artmış kan basıncı olarak bilinen hipertansiyondan etkilendiği düşünülmektedir. Yüksek kan basıncı; kalp ve kan damarları üzerine baskı oluşturur. Bu nedenle kalp hastalığı ve felç gelişim riski önemli ölçüde artar.

Etki mekanizması yeterince anlaşılmamış olsa da; endokannabinoid sistemin kan basıncını düzenlemede önemli bir etkiye sahip olduğu düşünülmektedir [1]. Hayvan çalışmaları; anandamid ve diğer endokannabinoidlerin kardiyak kontraktileteyi güçlü şekilde baskılayabildiğini ve bu şekilde kan basıncını normaleştirebildiğini öne sürmektedir [2]-[3]. Bazı araştırmacılar endokannabinoid sistemin "çeşitli kardiyovasküler hastalıklar için yeni terapötik yaklaşımlar sunabileceğini iddia etmektedir [4].

Ekzojen kannabinoidlerin insanlarda ve deney hayvanlarında çelişkili kardiyovasküler etkiler yarattığı görülür [5]-[6]-[7]-[8]-[9]. Bu etkiler; doz, uygulama yolu ve ilaca tolerans dahil olmak üzere birçok faktörden etkilenebilir.

Gözlemsel çalışmalar kannabinoidlerin insanlarda kalp hızı ve kan basıncında hafif artışlara sebebiyet verdiğini göstermiş olsa da bu etkiye hızlı tolerans gelişmesi üzerine bu etkilerin minimale indiğini göstermiştir [10]-[11]-[12]. Hayvanlarda

[1] Franjo Grotenhermen. 2006. Clinical pharmacodynamics of cannabinoids. In Russo et al (Eds) Handbook of Cannabis Therapeutics. Binghamton, New York: Haworth Press.

[2] Batkai et al. 2004. Endocannabinoids acting at cannabinoid-1 receptors regulate cardiovascular function in hypertension. Circulation 110: 1996-220.

[3] Pacher et al. 2005. Blood pressure regulation by endocannabinoids and their receptors. Neuropharmacology 48: 1130-1138)Sagredo et al. 2012. Cannabinoids: Novel Medicines for the Treatment of Huntington's Disease. Recent Patents on CNS Drug Discovery 7: 41-48.

[4] Ibid.

[5] Cecilia Hillard. 2000. Endocannabinoids and vascular function. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. 294: 27-32.

[6] Kunos et al. 2000. Endocannabinoids as cardiovascular modulators. Chemistry and Physics of Lipids 108: 159- 168.

[7] Reese Jones. 2002. Cardiovascular system effects of marijuana. Journal of Clinical Pharmacology. 42: 58-63.

[8] Ribout et al. 2005. Cardiac and vascular effects of cannabinoids: toward a therapeutic use? Annales de Cardiologie et d'Angéiologie (France) 54: 89-96.

[9] Steven Karch. 2006. Cannabis and cardiotoxicity. Forensic Science, Medicine, and Pathology. 2: 13-18)Valdeolivas et al. 2012. Sativex-like combination of phytocannabinoids in neuroprotective in malonatelesioned rats, an inflammatory model of Huntington's disease: role of CB1 and CB2 receptors. ACS Chemical Neuroscience 16: 400-406.

[10] Ibid.

[11] Rodondi et al. 2006. Marijuana use, diet, body mass index and cardiovascular risk factors. American Journal of Cardiology 98: 478-484.

[12] Watanabe et al. 2021. A systemic review and meta-analysis of randomized cont-

ise; uygulama sonrasında kardiyak damarlarda vazodilatasyon, ani hipotansiyon, bradikardi [13] ateroskleroz inhibisyonu [14]-[15]-[16] bildirilmiştir.

Son dönemlerde yapılan insan çalışmaları; klinik öncesi sonuçların tekrarını sağlar niteliktedir. 2018'de yapılan bir gözlemsel çalışma, yaşam boyu esrar kullanımının, genç ve orta yaştaki yetişkinlerde artmış ateroskleroz riski ile ilişkili olmadığını göstermiştir [17].

Ulusal olarak temsili 57.000 ABD'li yetişkinden oluşan bir popülasyonda esrar kullanımı ile kardiyovasküler bozukluklar arasındaki ilişkiyi değerlendiren 2021 tarihli bir araştırma şu sonuca varmıştır: "Birkaç değişkeni kontrol ettikten sonra, esrar kullanımıyla kardiyovasküler olayların prevalansında bir azalma olduğunu gözlemlemiş bulunmaktayız" [18]. Ancak elbette bu sonuçla çelişkili olan çalışmalar da mevcuttur [19].

Hipertansiyonu olan yaşlılarla yapılan yakın tarihli bir gözlemsel çalışmada, üç aylık bir süre boyunca kannabinoid kullanan hastalarda (yağ özlerinin yutulması ya da kenevir çiçeğinin solunması yoluyla) kalp hızında ve hem sistolik hem diyastolik kan basıncında azalma saptanmıştır [20]. Benzer şekilde, THC dahil olmak üzere sentetik veya saf kannabinoidlerin tıbbi kullanımını içeren 46 klinik araştırma incelenmiş ve bu derlemenin sonunda kullanım ile ilişkili hipotansiyon gözlenmiştir [21].

Yakın zamanda, American journal of Medicine dergisinde yayınlanan 67 çalışmanın 2021 tarihli derlemesi ise şu sonuçlara varmıştır: "Kenevirin tek başına kendisi

rolled trials for cardiovascular toxicity of medical cannabinoids.]Journal of the American Pharmacists Association [online ahead of print].

[13] Reese Jones. 2002. op. cit.

[14] Steffens and Mach. 2006. Towards a therapeutic use of selective CB2 cannabinoid receptor ligands for atherosclerosis. Future Cardiology 2:49-53.

[15] Steffens et al. 2005. Low dose oral cannabinoid therapy reduces progression of atherosclerosis in mice. Nature 434: 782-786.

[16] Steffens and Mach. 2006. Cannabinoid receptors in atherosclerosis. Current Opinion in Lipidology 1 7: 519-526.

[17] Auer et al. 2018. Lifetime marijuana use and subclinical atherosclerosis: The Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) study. Addiction 11 3: 845-856.

[18] Jivanji et al. 2021. Association between marijuana use and cardiovascular disease in US adults. Cureus [online publication].

[19] Shah et al. 2020. Association of Marijuana Use and Cardiovascular Disease: A Behavioral Risk Factor Surveillance System Data Analysis of 13 3,706 US Adults. American journal of Medicine [online ahead of print].

[20] Abuhasira et al. 2021. Cannabis is associated with blood pressure reduction in older adults: A 24-hours ambulatory blood pressure monitoring study. European Journal of Internal Medicine 86: 79-85.

[21] Watanabe et al. 2021. op. cit.

kardiyovasküler risk faktörleri ile ilişkili görünmemektedir. İlişkili olabilecek; alkol ve tütün kullanımı gibi sağlıksız davranışların kardiyovasküler sistem üzerine etkilerine daha çok dikkat edilmelidir.” [22].

Mevcut durumda kannabinoidlerin hipertansiyonda kullanımını araştıran çalışmalar henüz başlangıç aşamasındadır [23]. Uzmanların yüksek riskli popülasyonların esrar içmemeleri konusundaki uyarısı ise güncelliğini halen korumaktadır [24].

[22] Pasha et al. 2021. Cardiovascular Effects of Medical Marijuana: A Systemic Review. American journal of Medicine 134: 182-193.

[23] Francois Mach. 2006. New anti-inflammatory agents to reduce atherosclerosis. Archives of Physiology and Biochemistry 112: 130-137.

[24] Thomas et al. 2014. Adverse cardiovascular, cerebrovascular, and peripheral vascular effects of marijuana inhalation: what cardiologists need to know. American Journal of Cardiology 113: 187-190.

İNKONTİNANS (İDRAR KAÇIRMA)

İdrar kaçırma, mesane kontrolünün kaybı olarak tanımlanır. Enfeksiyonlar, mesane kaslarının zayıflığı, multipl skleroz (MS) ve Parkinson hastalığı gibi nörolojik hastalıklardan ve çeşitli biyolojik faktörlerden kaynaklanabilir. 65 yaş üzeri her 10 Amerikalıdan 1'inde ve özellikle kadın cinsiyette sık görülür.

Kenevir bitkisinden elde edilen ekstraktların mesane kasları üzerine kontrol sağladığını ortaya atan araştırmalarla birlikte MS ve omurilik yaralanması olan ve kenevir tüketen hastaların idrar kaçırma şikayetinin plaseboya kıyasla daha az olduğunu gösteren klinik çalışmalar mevcuttur [1]. Londra Nöroloji Enstitüsü'nde ileri evre 15 MS hastasının kannabis ekstraktı tedavisinden sonra idrara sıkışma ve noktüri (gece idrara çıkma) sıklığınıI azalttığı gösterilmiştir [2].

Benzer sonuçlar 630 hasta ile çok merkezli, randomize, plasebo kontrollü bir araştırmada desteklenmiş, inkontinans sıklığı kannabis ekstratlarıyla %38 , yalnız THC kullanımıyla %33 oranında azalmıştır [3]. Tedaviye dirençli aşırı aktif mesane şikayeti olan hastalarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir [4]. Mesane kontrolünde bütün bitki keneviri kullanımını değerlendiren çalışmalar henüz yapılmamış olmakla birlikte bu konuda fazlaca desteğe ihtiyaç vardır [5].

Bu çalışmalar göz önüne alındığında,inkontinans tedavisinde kannabinoidlerin potansiyel "ikinci basamak" tedavi ajanı olarak değerlendirilmesi önerilmektedir.

[1] Wade et al. 2003. A preliminary controlled study to determine whether whole-plant cannabis extracts can improve intractable neurogenic symptoms. *Clinical Rehabilitation* 17: 21-29.

[2] Brady et al. 2004. An open label pilot study of cannabis-based extracts for bladder dysfunction in advanced multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 10: 425-433.

[3] Freeman et al. 2006. The effect of cannabis on urge incontinence in patients with multiple sclerosis: a multicentre, randomized placebo-controlled trial. *The International Urogynecology Journal* 17: 636-641.

[4] Teresa-Maniscalco et al. 2017. THC/CBD oromucosal spray in patients with multiple sclerosis overactive bladder: a pilot prospective study. *Neurological Sciences*.

[5] Kalsi and Fowler. 2005. Therapy insight: bladder dysfunction associated with multiple sclerosis. *Nature Clinical Practice Neurology* 2: 492-501.

METİSİLİN DİRENÇLİ *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* (MRSA)

Birçok bakteriyel enfeksiyon çoklu ilaç direncine sahiptir. Bu bakterilerin belki de en önemlisi; MRSA olarak bilinen Metisiline Rezistans *Staphylococcus Aureus*'tur. Bu bakteri, penisilin de dahil olmak üzere standart antibiyotiklerin tümüne dirençlidir. JAMA dergisine göre MRSA enfeksiyonu ABD'de her sene; yaklaşık 20.000 hastanın hastane kaynaklı enfeksiyon ölümünden sorumludur [1].

Kannabinoidlerin antibakteriyel ve antifungal özelliklere sahip olduğu artık kabul edilen bir gerçektir [2]. Bitkinin bu amaçla topikal kullanım tarihçesi yüzyıllar öncesine dayanır [3].

2008 yılında, İtalya Oriental Piedmont Üniversitesi ve Londra Üniversitesi Eczacılık Fakültesi işbirliğinde yapılan araştırmalar beş farklı kannabinoidin MRSA dahil olmak üzere çoklu ilaca dirençli bakteri suşları üzerindeki bakterisidal etkinliği değerlendirmiş, sonuç olarak kannabinoidlerin "güçlü antibakteriyel özelliklere" sahip olduklarını ve MRSA yayılımını engellemede "mükemmel" olduklarını göstermiştir [4].

Bitkilerdeki terpenoidler gibi kannabinoid olmayan bileşiklerin de MRSA ve sıtmaya karşı antimikrobiyal özelliklere sahip olduğu bildirilmiştir [5]-[6]-[7].

Ezilmiş kenevir yaprakları içeren etanol bazlı tentürlerin MRSA yayılımını engellediği gösterilmiştir [8].

[1] Klevens et al. 2007. Invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in the United States. *Journal of the American Medical Association* 298: 1763-1771.

[2] Izzo et al. 2009. Non-psychotropic plant cannabinoids: New therapeutic opportunities from an ancient herb. *Trends in Pharmaceutical Sciences* 30: 515-527.

[3] Radwan et al. 2009. Biologically active cannabinoids from high-potency *Cannabis Sativa*. *Journal of Natural Products* 72: 906-911)Brady et al. 2004. An open label pilot study of cannabis-based extracts for bladder dysfunction in advanced multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 10: 425-433.

[4] Appendino et al. 2008. Antibacterial cannabinoids from *Cannabis Sativa*: a structure study. *Journal of Natural Products* 71: 1427-1430.

[5] Radwan et al. 2008. Non-cannabinoid constituents from a high potency *Cannabis Sativa* variety. *Phytochemistry* 69: 26727-26339.

[6] Ahmed et al. 2015. Minor oxygenated cannabinoids from high potency *Cannabis Sativa L*. *Phytochemistry* 117: 194-199.

[7] Ethan Russo. 2011. Taming THC: potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects. *British Journal of Pharmacology* 163: 1344-1364.

[8] Chakraborty et al. 2018. Antimicrobial activity of *Cannabis Sativa*, *Thuja Orientalis*, and *Psidium Guajava* leaf extracts against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Journal of Integrative Medicine* 5: 350-357.

Yapılan son çalışmalar; kanabinoidlerin diş bakterilerleri koloni sayısında da azalma sağladığını göstermiş [9], bu durum araştırmacıların 'etkili ve daha güvenli gargara ürünleri ile yeni nesil ağız bakım ürünleri geliştirmede kannabinoidlerin potansiyeli' görüşü lehine fikir bildirmelerine yol açmıştır [10].

Kannabinoidlerin MRSA'ya karşı kullanımı önerilmiş olsa da bu konu hakkında klinik insan çalışmaları yapılmamıştır. Cannabis Sativa'nın MRSA ve diğer patojenik bakterilerde, çoklu ilaç direnci sorunuyla başa çıkmak için ilginç bir antibakteriyel ajan olabileceği düşünülmektedir [11].

[9] Stahl and Vasudevan. 2020. Comparison of Efficacy of Cannabinoids versus Commercial Oral Care Products in Reducing Bacterial Content from Dental Plaque: A Preliminary Observation. *Cureus* 12 [open access journal].

[10] Vasudevan and Stahl. 2020. Cannabinoids infused mouthwash products are as effective as chlorhexidine on inhibition of total-culturable bacterial content in dental plaque samples. *Journal of Cannabis Research* 23 [open access journal].

[11] Appendino et al. 2008. op. cit.

MİGREN

Migren, tedavi edilmediği takdirde bulantı-kusma, baş dönmesi, ışığa- sese hassasiyet, bazen konuşma zorluğu ve bilinç bulanıklığı semptomlarıyla prezente olan, 72 saate kadar devamlılık gösterebilen tekrarlayıcı baş ağrısı sendromudur. Çoğunluğu kadın cinsiyetten olmak üzere Amerikalıların yaklaşık %14'ü migren baş ağrısına sahiptir.

Endokannabinoid sistemin migren patofizyolojisinde önemli bir rol aldığı düşünülmektedir [1]-[2]-[3]. Birçok çalışma migren hastalarında kontrol gruplarına kıyasla endokannabinoid sistemin üretimi ve işlevinde önemli farklılıklar olduğunu ortaya çıkarmıştır [4]-[5]-[6]-[7].

Kenevir bitkisinin migren tedavisinde kullanımını çok uzun bir geçmişe dayanır [8]-[9]-[10]. Son anket verileri; migren hastalarının yaklaşık üçte birinin semptom yönetimi için esrar kullandığını ve kullanan kişilerin ağrılarında belirgin bir rahatlatma sağladığını göstermiştir [11].

[1] Ethan Russo. 2016. Clinical endocannabinoid deficiency reconsidered: Current research supports the theory in migraine, fibromyalgia, irritable bowel, and other treatment-resistant syndromes. *Cannabis and Cannabinoid Research* 1: 154-165.

[2] Ethan Russo. 2004. Clinical endocannabinoid deficiency (CECD): Can this concept explain therapeutic benefits of cannabis in migraine, fibromyalgia, irritable bowel syndrome and other treatment-resistant conditions? *Neuroendocrinology Letters* 25: 31-399.

[3] Greco et al. 2010. The endocannabinoid system and migraine. *Experimental Neurology* 224: 85-91) Klevens et al. 2007. Invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in the United States. *Journal of the American Medical Association* 298: 1763-1771.

[4] Cupini et al. 2003. Abnormal degradation of endocannabinoids in migrainous women. *Cephalalgia* 23: 684).

[5] Sarchielli et al. 2007. Endocannabinoids in chronic migraine: CSF findings suggest a system failure. *Neuropsychopharmacology* 32:1384-1390.

[6] Cupini et al. 2008. Degradation of endocannabinoids in chronic migraine and medication overuse of headache. *Neurobiology of Diseases* 30: 186-1899.

[7] Rossi et al. 2008. Endocannabinoids in platelets of chronic migraine patients and medication-overuse headache patients: relation with serotonin levels. *European Journal of Clinical Pharmacology* 64: 1-8.

[8] Ethan Russo. 2001. Hemp for headache: an in-depth historical and scientific review of cannabis in migraine treatment. *Journal of Cannabis Therapeutics* 1:2 1-92.

[9] E. Baron. 2015. Comprehensive review of medicinal marijuana, cannabinoids, and therapeutic implications in medicine and headache. *Headache* 55: 885-916.

[10] Lochte et al. 2017. The use of cannabis for headache disorders. *Cannabis and Cannabinoid Research*.

[11] Healint, September 23, 2020. "New Study Reveals 30% of Migraine Sufferers in American Have Tried Cannabis For Migraine Relief."

Tıbbi kenevirin önerildiği hastaların 3'te 2'si migren tedavisinde geleneksel ilaç kullanımını azalttıklarını bildirmiştir [12]-[13]. Hem esrar hem de geleneksel anti-migren tedavilerini kullanan migren hastalarından derlenen anket verilerine göre, katılımcıların büyük bir kısmı çoğu semptomlarını hafifletmede kannabinoidlerin daha etkili olduğunu düşünmektedir [14].

Migren teşhisi konan 121 hastanın retrospektif incelemesinde, “ terapötik kannabis kullanımının migren sıklığını ayda 10,4'ten 4,6'ya düşürdüğünü” göstermiştir [15]. 2017 Avrupa Nöroloji Derneği Kongresinde sunulan klinik çalışma verilerine göre, günlük kannabinoid ekstraktları uygulamasının, 79 kronik migren hastasının migren sıklığını %40 oranında azalttığını göstermiştir [16].

2019'da Washington Eyalet Üniversitesi, çevrimiçi bir uygulama aracılığıyla 16 aylık bir süre boyunca esrar kullanımını ve baş ağrısı sıklığını izleyen 1.959 esrar tüketicisinin arşivlenmiş verilerini yeniden değerlendirmiş ve bu derlemenin sonucuna göre; erkek cinsiyette daha belirgin olmak üzere; inhale esrar tüketen migren hastalarının baş ağrısı şiddetinin yüzde 50 oranında daha az olduğunu gözlemlemiştir [17].

2020'de yayınlanan araştırma sonuçlarına göre ; uzun süre inhale esrar tüketen hastaların tipik olarak migren sıklığında azalma gözlenmiştir. Çalışmaya katılan hastaların büyük bir çoğunluğu (%61), kenevir tedavisinin ardından aylık migren atakları sıklığında yüzde 50'den fazla azalma ile geleneksel anti-migren ilaç kullanımlarını da azaltmıştır [18]. Amerikan Baş Ağrısı Derneği'nin yıllık toplantısında sunulan hasta verileri de benzer sonuçlar göstermiştir.

Philadelphia'daki Thomas Jefferson Üniversitesi Baş Ağrısı Merkezi'ne bağlı araştırmacılar 9 ay boyunca migren hastaları için esrar kullanımını değerlendirmiş ve hastaların çoğunluğunda bu süre boyunca reçeteli ilaç kullanımında azalma olduğunu belirtmişlerdir.

[12] Piper et al. 2017. Substitution of medical cannabis for pharmaceutical agents for pain, anxiety, and sleep. *Journal of Psychopharmacology* 3 1:569-575.

[13] Sexton et al. 2017. A cross-sectional survey of medical cannabis users: Patterns of use and perceived efficacy. *Cannabis and Cannabinoid Research* 1: 131-138.

[14] Gibson et al. 2021. Experience of migraine, its severity, and perceived efficacy of treatments among cannabis users. *Complementary Therapies in Medicine* [open access journal].

[15] Rhyne et al 2016. Effects of medical marijuana on migraine headache frequency in an adult population. *Pharmacotherapy* 36: 505-5 10.

[16] Kassam. June 29, 2017. “Cannabinoids suitable for migraine prevention.” *European Pharmaceutical Review*.

[17] Cutler et al. 2019. Short- and Long-Term Effects of Cannabis On Headache and Migraine. *Journal of Pain* 21: 722-730.

[18] Aviram et al. 2020. Migraine frequency decrease following prolonged medical cannabis treatment: A cross-sectional study. *Brain Sciences* [open access journal].

Çalışmaya katılanların yüzde 20'si ise esrarın migren tedavisindeki etkinliğini birden ona kadar puanlayan bir ölçek ile değerlendirmiş ve migren tedavisinde tıbbi kenevirin etkinliğini 10 puan olarak derecelendirmiştir [19].

Yakın zamanda, New Mexico Üniversitesi'ne bağlı bir araştırma ekibi, 32 aylık bir süre boyunca 699 denekte bitkisel kenevir inhalasyonunun migren üzerindeki etkilerini değerlendirmiştir. Katılımcılar evde kendi kendilerine esrar uygulayarak, mobil yazılım uygulamasında gerçek zamanlı semptom değişikliklerini bildirmiştir. İnceleme sonucunda katılımcıların yüzde 94'ünde; esrar tüketimi sonrası iki saat içinde semptomlarda rahatlama ile 10 puanlık ağrı skoru ölçeğinde ağrı şiddetinde ortalama 3,3 puanlık bir azalma sağlanmıştır. Bu iyileşmenin yüksek THC içeren (yüzde 10'un üzerinde) kenevir preparatlarıyla daha fazla olduğu gözlemlenmiştir. Çalışmanın yazarları şu sonuca varmıştır: 'Mevcut sonuçlara göre, kenevir bitkisi kullanmayı seçen çoğu insan için, baş ağrısı ve migrene bağlı ağrı şiddetinde azalma görülmektedir. Davranışsal değişikliklerle beraber olan kenevir tüketimi, geleneksel reçeteli ilaçların kullanımına kıyasla daha doğal, daha güvenli ve daha etkili bir tedavi rejimi sunmaktadır [20].

[19] Medscape, July 25, 2020, "Marijuana for migraine? Some tentative evidence."

[20] Stith et al. 2020. Alleviative effects of cannabis flower on migraine and headache. Journal of Integrative Medicine 18: 416-424.

MULTİPL SKLEROZ (MS)

Multipl skleroz (MS); merkezi sinir sisteminin inflamasyonu ile prezente, kas zayıflığı ve motor koordinasyon kaybına sebep olan kronik nörodejeneratif bir hastalıktır. Bu hastalıkta zamanla kalıcı sakatlıklar ve ölüm gelişebilir. ABD Ulusal Multipl Skleroz Derneği'ne göre her hafta yaşları 20 ila 40 yaşları arasında değişen ortalama 200 hastaya MS tanısı konmaktadır.

MS hastalarında kenevir kullanımı sık görülmekle beraber [1]-[2]-[3] yaklaşık her 2 hastanın 1'inde terapötik amaçlı esrar kullanım öyküsü mevcuttur [4]-[5]. Bu hastaların çoğu, esrar kullanımlarının semptomatik iyileşmeler sağladığını ve reçeteli ilaç kullanımlarını azaltma şansı verdiğini belirtmektedir [6].

Randomize, plasebo kontrollü çalışmalar dahil olmak üzere çok sayıda çalışma, MS hastalarında kenevir bitkisinin ve bütün bitki keneviri özlerinin güvenliğini ve etkinliğini kanıtlamışlardır [7]-[8]-[9]-[10]-[11]-[12]-[13]-

[1] Clark et al. 2004. Patterns of cannabis use among patients with multiple sclerosis. *Neurology* 62: 2098-2010.

[2] Rudroff and Honce. 2017. Cannabis and multiple sclerosis: The way forward. *Frontiers in Neurology* 8: 299.

[3] Banwell et al. 2016. Attitudes to cannabis and patterns of use among Canadians with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 10: 123-126.

[4] Reuters News Wire. August 19, 2002. "Marijuana helps MS patients alleviate pain, spasms."

[5] Braley et al. 2020. Cannabinoid use among Americans with MS: Current trends and gaps in knowledge. *Multiple Sclerosis Journal - Experimental, Translational and Clinical* 6 [open access journal].

[6] McCormack et al. 2019. Multiple Sclerosis and use of medical cannabis: A retrospective review evaluating symptom outcomes. *Neurology* 92 (Supplement).

[7] Kindred et al. 2017. Cannabis use in people with Parkinson's disease and Multiple Sclerosis: A Web-based investigation. *Complementary Therapies in Medicine* 33: 99-104.

[8] Farzaei et al. 2017. Efficacy and tolerability of phyto-medicines in multiple sclerosis patients: A review. *CNS Drugs* 31: 867-889.

[9] Chong et al. 2006. Cannabis use in patients with multiple sclerosis *Multiple Sclerosis* 12: 646-651.

[10] Rog et al. 2005. Randomized, controlled trial of cannabis-based medicine in central pain in multiple sclerosis. *Neurology* 65: 812-819.

[11] Wade et al. 2004. Do cannabis-based medicinal extracts have general or specific effects on symptoms in multiple sclerosis? A double-blind, randomized, placebo-controlled study on 160 patients. *Multiple Sclerosis* 10:434-441.

[12] Brady et al. 2004. An open label pilot study of cannabis-based extracts for bladder dysfunction in advanced multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 10: 425-433.

[13] Vaney et al. 2004. Efficacy, safety and tolerability of an orally administered cannabis extract in the treatment of spasticity in patients with multiple sclerosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Multiple Sclerosis* 10: 417-424.

[14]-[15]-[16]-[17]-[18]-[19]-[20]. Örneğin, San Diego Üniversitesi tarafından desteklenen klinik bir deneyde, 'Esrar sigarası tüketiminin; tedaviye dirençli spastisitesi olan MS hastalarında, semptomlarda ve ağrıda azalma sağladığını göstermiştir' [21].

MS semptomları tedavisinde bitkisel kenevir kullanımı; Kanada, Danimarka, Almanya, Yeni Zelanda, İspanya ve Birleşik Krallık dahil olmak üzere birçok ülkede onay almıştır. Bu ekstraktların uzun süreli kullanımının güvenli ve etkili olduğu da gösterilmiştir [22]. Nispeten düşük dozlarda kullanılan bitki türevlerinin de semptom yönetimi üzerinde etkili olduğu ve insanlar tarafından iyi tolere edildiği gösterilmiştir [23].

Preklinik araştırmalar; kanabinoidlerin MS semptomlarını iyileştirmenin yanı sıra hastalığın progresyonunu engelleyebileceğini düşündürür. University College of London Nöroloji Enstitüsü araştırmacıları; MS'li bir hayvan modelinde sentetik kannabinoid agonisti WIN 55,212-2 uygulamasının "önemli bir nöroproteksiyon" sağladığını bildirmiştir. Bu çalışmanın sonuçları MS gibi kronik sakatlığa yol açan nörodejeneratif hastalıkları tedavi etmenin yanı sıra, dejenerasyonu yavaşlatması bakımından da önemlidir [24]. İspanyol araştırmacılar da benzer şekilde; farelere uygulanan kannabinoid agonisti WIN55,512-2 tedavisinin hastalığın dizabilitesini

[14] Zajicek et al. 2003. Cannabinoids for treatment of spasticity and other symptoms related to multiple sclerosis: multicentre randomized placebo- controlled trial. *The Lancet* 362: 15 17-1 526.

[15] Page et al. 2003. Cannabis use as described by people with multiple sclerosis [PDF]. *Canadian Journal of Neurological Sciences* 30: 201-205.

[16] Wade et al. 2003. A preliminary controlled study to determine whether whole-plant cannabis extracts can improve intractable neurogenic symptoms. *Clinical Rehabilitation* 17: 21-29.

[17] Consroe et al. 1997. The perceived effects of smoked cannabis on patients with multiple sclerosis. *European Journal of Neurology* 38: 44-48.

[18] Meinck et al. 1989. Effects of cannabinoids on spasticity and ataxia in multiple sclerosis. *Journal of Neurology* 236: 120-122.

[19] Ungerleider et al. 1987. Delta-9-THC in the treatment of spasticity associated with multiple sclerosis. *Advances in Alcohol and Substance Abuse* 7: 39-50.

[20] Denis Petro. 1980. Marijuana as a therapeutic agent for muscle spasm or spasticity. *Psychosomatics* 21: 81-85.

[21] Corey-Bloom et al. 2012. Smoked cannabis for spasticity in multiple sclerosis: a randomized, placebo-controlled trial. *CMAJ* 10: 11 43-1150.

[22] M. Trojano. 2016. THC:CBD observational study data: Evolution of resistant MS spasticity and associated symptoms. *European Neurology* 75:4-8.

[23] Gustavsen et al. 2021. Safety and efficacy of low-dose medical cannabis oils in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 48 [online ahead of print].

[24] Pryce et al. 2003. Cannabinoids inhibit neurodegeneration in models of multiple sclerosis. *Brain* 126: 2191-2202.

(engellilik durumu) ve progresyonunu azalttığını bildiren sonuçlar elde etmişti [25].

Oral THC uygulamasının MS hastalarında bağışıklığı artırabileceğini bildiren klinik veriler mevcut olup kannabinoidlerin "proinflamatuvar hastalığı modifiye edici" olduğu sonucunu çıkarmıştır [26].

Az sayıda kontrollü çalışma, kenevir tedavisinin insanlarda MS progresyonunu yavaşatabileceğini düşündürür [27]. Geniş bir open-label çalışmadan elde edilen gözlemsel veriler, bütün bitki kenevirinin, 167 MS hastasında ağrı, spastisite ve mesane inkontinansı üzerine uzun süre rahatlama sağladığını ortaya koymuştur [28]. Bir başka çalışmada, kenevir özü uygulamasının MS hastalarının uzun süreli izleminde nöropatik ağrı üzerine etkili olduğu sonucuna varılmıştır. Standart tedavide kullanılan ilaçlara; daha düşük dozlarda, daha uzun süre ihtiyaç duymaları nedeniyle ortalama ağrı skorlarında azalma saptanmıştır [29]. Ancak araştırmacılar; kannabinoid tedavisinin MS gibi ilerleyici bir hastalıkta progresyona etki etmeyeceğini de bildirmektedir.

MS için kenevir özleri kullanımı dünya çapında kabul edilmiş olsa da hastaların tümünde tedavi yanıtı alınmamaktadır. Az da olsa ekstratlardan fayda görmeyen hastaların bütün bitki kenevirinden yararlandığı vakalar da vardır [30].

[25] de Lago et al. 2012. Cannabinoids ameliorate disease progression in a model of multiple sclerosis in mice, acting preferentially through CB(1) receptor-mediated anti-inflammatory effects. *Neuropharmacology* 62:2299-2308.

[26] Killestein et al. 2003. Immunomodulatory effects of orally administered cannabinoids in multiple sclerosis. *Journal of Neuroimmunology* 13 7:140-143.

[27] Pryce et al. 2015. Neuroprotection in experimental autoimmune encephalomyelitis and progressive multiple sclerosis by cannabis-based cannabinoids. *Journal of Neuroimmune Pharmacology* 10: 281-292.

[28] Wade et al. 2006. Long-term use of a cannabis-based medicine in the treatment of spasticity and other symptoms of multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 1 2: 639-645.

[29] Rog et al. 2007. Oromucosal delta-9-tetrahydrocannabinol/cannabidiol for neuropathic pain associated with multiple sclerosis: an uncontrolled, open-label, 2-year extension trial. *Clinical Therapeutics* 29: 2068-2079.

[30] Secca et al. 2016. The use of medical-grade cannabis in patients non responders to nabiximols. *Journal of Neurological Sciences* 15 : 349-3 51.

OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUKLARI

Otizm Spektrum Bozukluğu (OSB); kısıtlı veya tekrarlayan kas hareketleriyle beraber iletişim ve sosyal etkileşim bozukluğunun görüldüğü nörogelişimsel sistem hastalığıdır. Bazı durumlarda, genel kognitif bozukluklarla da ilişkilendirilebilir. Her yaşta teşhis edilebilmesine rağmen, semptomlar genellikle yaşamın ilk iki yılında ortaya çıktığı için “gelişimsel bozukluk” olarak tanımlanır. Semptomları hafif dereceden özürüllüğe sebep olabilecek kadar değişken aralıkta olabildiği için bir spektrum bozukluğu olarak adlandırılır.

Endokannabinoid sistem modülasyonu OSB tedavileri için hedef olarak önerilmiştir [1]. OSB’li çocuklarda, anandamid de dahil olmak üzere çeşitli endojen cannabinoidlerin seviyelerinin normalden düşük olduğu çalışmalarla ortaya konmuştur [2]. Bu nedenle son yıllarda, OSB hastalarında çeşitli cannabinoid preparatlarının uygulaması sonrası klinik düzelmeyi belgeleyen insan çalışmaları ve vaka raporları gittikçe artmaktadır [3].

Örneğin, 2019 yılında Brezilya’da yapılan bir gözlemsel çalışma, günde iki kez kullanılan bitki bazlı CBD preparatının 15 ergen hastanın 14’ünde OSB semptomlarını iyileştirdiğini bildirmiştir [4].

İsrail’de yapılan çalışmalarda da benzer sonuçlar kaydedilmiştir. 2018’de Neurology dergisinde yayınlanan bir çalışmada; CBD’nin baskın olduğu bir kenevir preparatının dirençli davranış sorunları olan OSB hastalarının %60’ından fazlasında iyileşme sağladığı gösterilmiştir [5].

188 hastadan oluşan 2019 tarihli bir araştırma, en az altı ay boyunca CBD preparatı alan katılımcıların %90’ından fazlasında “semptomlarda bir miktar iyileşme” gösterdiğini bildirmiştir. Ankete katılan hastaların üçte biri; kenevir özütü aldıkları sırada diğer standart tedavilere olan ihtiyaçlarının azaldığını söylemişlerdir. Yazarlar, “otizm spektrum bozukluğu olan hastaları için tıbbi kenevirin iyi tolere edildiği, güvenli olduğu ve nöbetler, tikler, depresyon, ajitasyon ve öfke nöbetleri

[1] Zamberletti et al. 2017. The endocannabinoid system and autism spectrum disorders: Insights from animal models. International Journal of Molecular Sciences 18: 1916 [open access journal].

[2] Aran et al. 2019. Lower circulating endocannabinoid levels in children with autism spectrum disorder. Molecular Autism 10 [open access journal].

[3] da Silva et al. 2021. Cannabis and cannabinoid use in autism spectrum disorder: A systematic review. Trends in Psychiatry and Psychotherapy [open access journal].

[4] Fleury-Teixeira et al. 2019. Effects of CBD-enriched cannabis sativa extract on autism spectrum disorder symptoms: An observational study of 18 participants undergoing compassionate use. Frontiers in Neurology 10 [open access journal].

[5] Aran et al. 2018. Cannabidiol-based medical cannabis in children with autism: A retrospective feasibility study. Neurology 90.

gibi semptomları hafiflettiği” sonucuna varmıştır [6]. Aynı yıl tamamlanan başka bir çalışmada; CBD özütü kullanımının, OSB’li 53 çocuktan oluşan bir kohortta “genel iyileşme” sağladığını rapor etmişlerdir [7].

2020’de Boston Tufts Üniversitesi’ne bağlı ABD’li araştırmacılar; esrar ve kenevir preparatlarını tüketen OSB’li çocuklar/genç yetişkinlerle yaptıkları klinik çalışmada; hastaların %60’ında OSB ile ilişkili saldırganlığın azaldığı yönünde sonuçlara ulaşmışlardır. Hem OSB hem de epilepsi teşhisi konan hastaların yüzde 91’inde ise nöbet kontrolünde bir miktar iyileşme sağlanmıştır [8]. Ertesi yıl, Kanadalı araştırmacılar, otizmlili 15 yaşındaki bir hastanın tedavisine eklenen düşük dozda CBD/THC preparatının tedaviyi başarıyla etkilediği sonucuna ulaşmıştır. Araştırmacılar; hastanın semptomlarının tedaviden altı ay sonra düzeldiğini ve o zamandan beri ‘davranışsal semptomları, kaygısı, uykusu ve sosyal eksiklikleri üzerinde’ olumlu etkiler yaşadığını belirtmiştir [9].

Yakın zamanda, plasebo kontrollü bir klinik çalışma, otizmlili 150 ergenden oluşan bir kohortta bütün bitki keneviri uygulamasının güvenli ve etkili olduğu sonucuna ulaşmıştır. Bu çalışma, ilk plasebo kontrollü çalışma olup kannabinoidlerle tedavinin OSB’nin yıkıcı semptomlarını kabul edilebilir ve tolere edilebilir hale getirmiştir. [10] CGI-I [Klinik Küresel İzlenim-İyileştirme] ölçeğine göre OSB li hastaların yıkıcı davranış oranındaki azalma plasebo grubunda %21 iken bütün bitki özü alan hasta grubunda %49 oranındadır. Medyan SRS [Sosyal Duyarlılık Ölçeği] toplam puanı ise bütün bitki keneviri alan grupta 14,9 puan; plasebo grubunda ise 3,6 puan artmıştır [10].

İlgili literatürün 2021 tarihli özeti ise şu şekildedir: ‘Kenevir ürünlerinin hiperaktivite, kendini yaralama atakları, öfke, sinirlilik, saldırganlık, depresyon, uyku sorunları, kaygı, huzursuzluk, psikomotor ajitasyon gibi farklı semptomların sıklığını ve/veya şiddetini azalttığı, kognisyonda, duyuşal hassasiyette, dikkatte, sosyal etkileşimde ve dilde pozitif yönde gelişmeler sağladığı görülmektedir. Buna nedenle; kannabinoidler OSB ile ilgili semptomların tedavisinde umut verici etkilere sahip olabilir ve bu semptomların giderilmesinde terapötik bir alternatif olarak kullanılabilir [11].

[6] Bar-Lev Schleider et al. 2019. Real life experiences of medical cannabis treatment in autism: Analysis of safety and efficacy. Scientific Reports 9: 200.

[7] Barchel et al. 2019. Oral cannabidiol use in children with autism spectrum disorder to treat related symptoms and comorbidities. Frontiers in Pharmacology 9: 1 521.

[8] Mostafavi and Gaitanis. 2020. Autism spectrum disorder and medical cannabis: Review and clinical experience. Seminars in Pediatric Neurology 35 [online publication].

[9] Andrea-Ponton et al. 2021. A pediatric patient with autism spectrum disorder and epilepsy using cannabinioid extract as complementary therapy: A case report. Journal of Medical Case Reports [open access journal].

[10] Aran et al. 2021. Cannabinioid treatment for autism: A proof-of-concept randomized trials. Molecular Autism 1 2 [open access journal].

[11] da Silva et al. 2021. Op. cit.

PARKİNSON HASTALIĞI

Parkinson hastalığı (PH) tremor (titreme), hareketlerde yavaşlık (bradikinezi) ve rijidite (kaslarda katılık) ile prezente, ilerleyici merkezi sinir sistemi bozukluğudur. Parkinson

hastalığını yok edecek bir tedavi yoktur ancak hastalığın semptomlarını hafifletmek için standardize edilmiş ilaçlar mevcuttur.

Parkinson hastalarının terapötik olarak esrar kullandıkları bilinen bir gerçektir [1]-[2]-[3]-[4]-[5]. Yakın tarihli bir anket çalışmasında Parkinson hastalığı olan ABD li hastaların yaklaşık yüzde 25'inde son altı ay içinde esrar tüketimi bildirilmiş [6], bu hastaların tipik olarak, ağrı, depresyon, tutukluk/akinezi ve uyku problemlerinin kenevir tedavisiyle hafiflediği sonucuna ulaşılmıştır [7]. Tel Aviv Üniversitesi Nöroloji Bölümü'nden araştırmacılar, Parkinson hastalarının semptomlarını kannabis inhalasyonundan önce ve 30 dakika sonra değerlendirmiş, inhale esrarın parkinsona özgü tremor, rijidite ve bradikinezi üzerine önemli iyileşmeler sağladığını göstermiştir. Bu sırada ciddi yan etkiler de gözlenmemiştir [8].

Başka bir çalışmada yine parkinson hastalarında esrar inhalasyonunun hem kısa hem de uzun vadede kuvvetli ağrı kesici özelliği olduğu kanısına varılmıştır [9].

- [1] Finseth et al. 2015. Self-reported efficacy of cannabis and other complementary medicine modalities by Parkinson's disease patients in Colorado. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine
- [2] Venderova et al. 2002. Survey on cannabis use in Parkinson's disease: Subjective improvement of motor symptoms. Movement Disorders 19: 1102-1106).
- [3] Kindred et al. 2017. Cannabis use in people with Parkinson's disease and multiple sclerosis: A web-based investigation. Complimentary Therapies in Medicine 33:99-104
- Vratislav Schrieber. 1995. Endocrinology 1994-1995. Casopis Lekarů Ceskych (Czech Republic) 134: 535-536.
- [4] Yenilmez et al. 2021. Cannabis in Parkinson's disease: The patient's view. Journal of Parkinson's Disease 11: 309-321.
- [5] The Michael J. Fox Foundation, Fox Insight Survey Sheds Light on Cannabis Use and Parkinson's. April 26, 2021.
- [6] Feeney et al. 2021. Weeding through the haze: A survey on cannabis use among people living with Parkinson's disease in the US. NJP: Parkinson's Disease [online publication].
- [7] Press release. Journal of Parkinson's Disease, Over Half of Cannabis Users with Parkinson's Disease Report Clinical Benefits. January 26, 2021.
- [8] Lotan et al. 2014. Cannabis (medical marijuana) treatment for motor and non-motor symptoms of Parkinson disease: an open-label observational study. Clinical Neuropharmacology 37: 41-44.
- [9] Shohet et al. 2017. Effect of medical cannabis on thermal quantitative measurements of pain in patients with Parkinson's disease. European Journal of Pain 3: 486-493.

Bir başka çalışma 47 Parkinson hastasının günlük esrar kullanımını, birkaç ay boyunca (3 ila 84 ay arasında değişen) izlemiş ve çalışma sonunda hastaların %82'si; tıbbi esrarın "genel olarak şikayetlerini azalttığını", kas ağrısı, kas sertliği ve titremelerinin yanı sıra ruh hali ve uyku kalitesinde de iyileşme sağladığını göstermiştir. Katılımcılar arasında esrar kullanımından sonra daha az düşme problemi yaşadığını belirtenler de olmuştur [10].

Çalışma verileri kenevir tedavisinin parkinson hastalarının yaşam kaliteleri üzerine iyileşme sağladığını da belirtmektedir. 2014 yılında Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics dergisinde yayınlanan bir dizi vaka özetine göre, günlük CBD tedavisi; Parkinson hastalarında hastalıkla ilişkili REM uyku davranış bozukluğu semptomuna (RUDB) [11] iyi gelmektedir. Aynı araştırma ekibinin bir başka klinik çalışmasında ise; CBD uygulamasının PD hastalarında iyileştirilmiş 'yaşam kalitesi' ve 'iyilik hali' ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır [12]. Daha yakın tarihli bir plasebo kontrollü çalışmada; CBD tedavisiyle (300 mg), Parkinson hastalarında deneysel olarak indüklenen anksiyete ve tremorda istatistiksel olarak anlamlı bir azalma sağlanmıştır [13]. CBD bileşiğinin parkinson hastalarında psikoz semptomlarını azalttığı da österilmiştir [14].

Sonuç olarak, uzmanların "endokannabinoid sistemi hedef alan çeşitli kannabinoidler veya diğer bileşiklerin Parkinson hastalığının semptomları tedavisinde yararlı olabileceği" düşüncesi artık popüler hale gelmeye başlamıştır [15]-[16].

[10] Balash et al. 2017. Medical cannabis in Parkinson's disease: Real life patients' experience. Clinical Neuropharmacology [online ahead of print] .

[11] Chagas et al. 2014. Cannabidiol can improve complex sleep-related behaviours associated with rapid eye movement sleep behaviour disorder in Parkinson's disease patients: a case series. Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics 39: 564-566.

[12] Chagas et al. 2014. Effects of cannabidiol in the treatment of patients with Parkinson's disease: an exploratory double-blind trial. Journal of Psychopharmacology 28: 1088-1098.

[13] Martins de Faria et al. 2020. Effects of acute cannabidiol administration on anxiety and tremors induced by a simulated public speaking test in patients with Parkinson's disease. Journal of Psychopharmacology 34:189-196.

[14] Zuardi et al. 2009. Cannabidiol for the treatment of psychosis in Parkinson's disease. Journal of Psychopharmacology 23: 979-983.

[15] Venderova et al. 2002. Op. cit.

[16] Carlos-Ferreira Jr. et al. 2020. Cannabidiol and cannabinoid compounds as potential strategies for treating Parkinson's disease and L-DOPA-induced dyskinesia. Neurotoxicity Research 37: 12-29.

PRURİTUS

Pruritus yani kaşıntı, primer olarak cilt bozuklukları ile ilişkilendirilse de böbrek ve karaciğer yetmezliği gibi durumlara eşlik eden semptomların başında gelir. Diğer cilt problemlerinin aksine, merkezi sinir sistem aktivitesinin bir sonucudur ve standart medikal tedaviye yanıt vermez.

Endokannabinoid sistemin cilt sağlığının korunmasında önemli bir rol oynadığı [1] kabul edilmekle beraber; akne [2], kaşıntı [3], epidermolizis bülloza [4]-[5] ve diğer cilt hastalıkları [6]-[7]-[8] tedavisi için umut verici durumdadır.

Kaşıntı tedavisinde kannabinoidlerin kullanımını araştıran en az üç klinik çalışma, derleme başlığı altında toplanmıştır. Bu derlemenin ilk çalışması American Journal of Gastroentology dergisinde yayınlanan Miami Üniversitesi Tıp Fakültesi'ndeki araştırmacılar tarafından yayınlanmıştır. Bu çalışmada kolestatik karaciğer hastalığı olan 3 hastada 5 mg THC kullanarak kaşıntının başarılı bir şekilde tedavi edildiği sonucuna ulaşılmıştır. Kaşıntının şiddeti nedeniyle çalışmayan ve geceleri uyku problemleri olan kolestatik hepatit hastalarının standart tedaviye yanıt vermeyen kaşıntılarına, geceleri 5 mg THC denenmiş ve takipte 3 hastanın da şikayetlerinin azaldığı, gece uykusunun düzeldiği ve işlerine geri dönebildiği gözlemlenmiştir. 3 hastanın 2'sinde olan depresif yakınmalar da azalmıştır [9].

Bir sonraki sene İngiliz araştırmacılar tarafından sentetik kannabinoid agonisti HU-211 molekülünün periferik yoldan uygulanması ile 12 denekte deneysel olarak

-
- [1] Trusler et al. 2017. The endocannabinoid system and its role in eczematous dermatoses. *Dermatitis* 28: 22-32.
- [2] Phillip Cohen. 2021. Therapeutic and cosmetic uses of cannabis: Cannabinoids for acne treatment and skin rejuvenation. *Skinmed* 19: 45-47.
- [3] Science News. "Cannabinoids may soothe certain skin diseases, say researchers," April 18, 2017.
- [4] Schrader et al. 2019. Combined tetrahydrocannabinol and cannabidiol to treat pain in epidermolysis bullosa: A report of three cases. *The British Journal of Dermatology* 180: 922-924.
- [5] Chelliah et al. 2018. Self-initiated use of topical cannabidiol oil for epidermolysis bullosa. *Pediatric Dermatology* 35: 224-227.
- [6] Baswan et al., 2020. Therapeutic potential of cannabidiol for skin health and disorders. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology* 13: 927-942.
- [7] Nickles and Lio. 2020. Cannabinoids in dermatology: Hope or hype? *Cannabis and Cannabinoid Research* [E-pub ahead of print].
- [8] Eagleston et al. 2018. Cannabinoids in dermatology: A scoping review. *Dermatology Onlinejournal* [online access journal].
- [9] Neff et al. 2002. Preliminary observation with dronabinol in patients with intractable pruritus secondary to cholestatic liver disease. *American journal of Gastroenterology* 97: 2117-2119.

indüklenen kaşıntının önemli ölçüde azaldığı gösterilmiştir [10]. Araştırmacılar aynı şekilde, indüklenen ağrı ve yanma semptomlarını HU-210'un insan derisine topikal uygulamasıyla azalttığı sonucunu da elde etmiştir [11].

Yakın dönemde Polonyalı araştırmacılar tarafından yapılan çalışmalarda, endokannabinoid bazlı topikal kremin hemodiyaliz hastalarında günde iki kez 3 hafta uygulamasının ardından hastaların %38'inde kaşıntı şikayetinin "tamamen ortadan kalktığı", diğerlerinde ise "önemli derecede azalma" sağlandığı gösterilmiştir. Çalışma hastalarının %81'inde kserozis (aşırı kuru cilt) şikayetleri tamamen iyileşmiştir [12]. 2021 yılında ise; John Hopkins Üniversitesi araştırmacılarından oluşan bir ekip, kenevir tedavisiyle 10 yıldır kaşıntı öyküsü olan 60 yaşlarındaki bir kadının şikayetlerinin gerilediğini bildirmiştir. Topikal kortikosteroidler de dahil olmak üzere çoklu kaşıntı önleyici tedaviye yanıt vermeyen bu vakada 20 ay boyunca bitkisel kenevir ürünlerinin ve tentürlerinin kullanımı sonrasında iyileşmeler gözlenmiştir. Hastanın Dermatoloji Yaşam Kalitesi İndeksi Puanı, çalışmanın başında 17 puandan 1'e düşmüştür. Kenevir kullanımı ile diğer kaşıntı önleyici ilaçların kullanımı bırakılmış, bu sırada belirgin bir yan etki profili de gözlenmemiştir [13]. Aynı yıl yayımlanan başka bir vaka çalışmasında oral kenevir formları tüketiminden sonra refrakter kaşıntıları olan 60 yaşındaki bir ALS hastasında iyileşmeler gözlenmiştir. Bu çalışmanın sonucuna göre; kannabinoidlerin, nöropatik ağrıya bağlı kaşıntı tedavisinde de güvenli ve etkili olduğunu söylemek doğru olacaktır [14].

Sonuç olarak bu ve diğer çalışmalar sonunda [15]-[16] bazı dermatoloji uzmanları, kannabinoidlerin 'kaşıntıyı daha etkili bir şekilde yönetmek için umut verici yeni yollar' temsil edebileceğine [17] ve kannabinoid kullanımının hastalar için uygun bir seçenek olabileceğine inanmaktadır [18].

[10] Dvorak et al. 2003. Histamine induced responses are attenuated by a cannabinoid receptor agonist in human skin (PDF). *Inflammation Research* 25: 238-245.

[11] Dvorak et al. 2003. Cannabinoid agonists attenuate capsaicin-induced responses in human skin. *Pain* 102: 283-288.

[12] Szepletowski et al. 2005. Efficacy and tolerance of the cream containing structured physiological lipid endocannabinoids in the treatment of uremic pruritus: a preliminary study. *Acta Dermatovenerologica Croatica (Croatia)* 13:97-103.

[13] Roh et al., 2021. Treatment of chronic pruritus with medical marijuana. *JAMA Dermatology* [E-pub ahead of print].

[14] Lou et al., 2021. Cannabinoids for the treatment of refractory neuropathic pruritus in amyotrophic lateral sclerosis: a case report. *Palliative Medicine* [online ahead of print].

[15] Sheriff et al. 2020. The potential role of cannabinoids in dermatology. *The Journal of Dermatological Treatment* 3 1: 83.

[16] Samaha et al. 2020. Cannabis use for restless legs syndrome and uremic pruritus in patients with maintenance dialysis: A survey. *Canadian Journal of Kidney Health and Disease* [E-pub ahead of print].

[17] Paus et al. 2006. Frontiers in pruritus research: scratching the brain for more effective itch therapy. *Journal of Clinical Investigation* 116: 1 1 74-1 185.

[18] Mounessa et al. 2017. The role of cannabinoids in dermatology. *Journal of the*

ROMATOİD ARTRİT

Romatoid artrit (RA) eklemlerde ağrı, sertlik, şişme ve nihayetinde ekstremitelerde fonksiyon kaybı ile karakterize inflamatuvar bir hastalıktır. Çoğunluğu kadın olmak üzere toplumun yaklaşık %1'inin etkilendiği düşünülmektedir. Kenevir bitkisinin ve endokannabinoidlerin anti-inflamatuvar, anti-artrit ve anti-romatizmal özellikleri nedeniyle [1]-[2]-[3]-[4] RA tedavisinde etkili olabileceği düşüncesi [5]-[6] gittikçe değer kazanmaktadır.

Ocak 2006'da, Kraliyet Ulusal Romatoloji Hastanesi'nden araştırmacılar, RA hastalarında bitkisel kenevir özleri etkinliğini değerlendiren ilk kontrollü çalışmada tedavinin başarılı sonuçlar elde ettiği göstermiştir. Çalışmada beş haftalık uygulama sonunda; egzersiz/ dinlenmeyle ilişkili eklem ağrıları, uyku kalitesi ve ağrı şiddetinde plaseboya kıyasla istatistiksel olarak anlamlı iyileşmeler saptanmış ve herhangi bir ciddi yan etki de gözlemlenmemiştir [7]. Romatizma hastalarında sentetik kannabinoid ürünlerinin kullanımını değerlendiren diğer insan çalışmaları ise çelişkili sonuçlar içerir [8].

2021 yılında Journal of Clinical Rheumatology dergisinde yayınlanan bir derleme; 26 yayının sistematik incelemesi ile oluşturulmuş ve çalışma sonucunda şu sonuçlara ulaşılmıştır: Esrar, kenevir içeren ürünler ve sentetik kannabinoidler, RA hastalarında hastalığın etkisini azaltabilir. Bununla birlikte, romatizmal ağrılar üzerinde az etkili veya etkisiz olabilir.

American Academy of Dermatology 77: 188-190.

[1] Zaka et al. 2017. Comparative in silico analyses of Cannabis Sativa, Prunella Vulgaris and Withania Somnifera compounds elucidating the medicinal properties against rheumatoid arthritis. Journal of Molecular Graphs & Modeling 74: 296-304.

[2] Malfait et al. 2000. The nonpsychoactive cannabis constituent cannabidiol is an oral anti-arthritic therapeutic in murine. Journal of the Proceedings of the National Academy of Sciences 97: 956 1-9566.

[3] Lowin et al., 2020. Cannabidiol: A killer for inflammatory rheumatoid arthritis synovial fibroblasts. Cell Death & Disease 11 [Epub ahead of print].

[4] Croxford and Yamamura. 2005. Cannabinoids and the immune system: potential for the treatment of inflammatory diseases. Journal of Neuroimmunology 166: 3-18.

[5] Gui et al. 2015. The endocannabinoid system and its therapeutic implications in rheumatoid arthritis. International Immunopharmacology 26: 86-91.

[6] Kaur et al. 2020. The endocannabinoid signaling pathway as an emerging target in pharmacotherapy, earmarking mitigation of destructive events in rheumatoid arthritis. Life Sciences 257 [Epub ahead of print].

[7] Blake et al. 2006. Preliminary assessment of the efficacy, tolerability and safety of a cannabis medicine (Sativex) in the treatment of pain caused by rheumatoid arthritis. Rheumatology 45: 50-52.

[8] Fitzcharles et al. 2016. Efficacy, tolerability and safety of cannabinoids in chronic pain associated with rheumatic diseases: A systematic review of randomized controlled trials. Schmerz 30: 47-61.

Sinir sistemi üzerinde yan etkiler de ortaya çıkarabilir. Kenevir bazlı ürünlerin ciddi yan etki riskine ilişkin sonuçlar halen belirsizdir [9]. Ek olarak osteoartritli hastalarda CBD kullanımını değerlendiren insan çalışmaları halen devam etmektedir [10].

Bütün belirsizliklere rağmen, bu hastalık grubunda terapötik kenevir tüketimi devam etmektedir. Örneğin; 2005 yılında Avustralya'da yapılan bir anket çalışması; RA hastalarının %25'inin bir kez de olsa terapötik amaçlı esrar kullandığını gösterir [11]. Kendi çabalarıyla terapötik esrar kullanan hastaların %20 si [12] yasal izinler dahilinde kullanan hastaların da %27'si artrit şikayetleri nedeniyle esrar kullandıklarını belirtmiştir [13].

Son olarak, 2020 senesinde Rheumatology dergisinde yayınlanan anket verileri şu sonuçları bildirmiştir: "Romatolojik hastalıklardan muzdarip olan hastaların yaklaşık yüzde 20'si ağrılarında iyileşme sağlamak amacıyla aktif olarak kenevir tüketmektedir. Esrarın ağrı üzerindeki olumlu etkisi analjezik amaçlar için kullanılabileceği fikrini de güçlendirmektedir [14].

[9] Schulze-Schiappacasse et al. 2021. Are cannabis, cannabis-derived products, and synthetic cannabinoid.s a therapeutic tool for rheumatoid arthritis? A friendly summary of the evidence. Journal of Clinical Rheumatology. [Epub ahead of print].

[10] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04195269>.

[11] Swift et al. 2005. Survey of Australians using cannabis for medical purposes. Harm Reduction journal 4: 2-18.

[12] Ware et al. 2005. The medicinal use of cannabis in the UK: results of a nationwide survey. International Journal of Clinical Practice 59: 291-295.

[13] Aggarwal et al. 2009. Characteristics of patients with chronic pain accessing treatment with medical cannabis in Washington state. Journal of Opioid Management 5: 257-286

[14] Guilloard et al. 2020. Cannabis use assessment and its impact on pain in rheumatologic diseases: A systematic review and meta analysis. Rheumatology 60: 549-556.

TOURETTE SENDROMU

Tourette sendromu (TS) istemsiz vokal tiklerle karakterize, nedeni bilinmeyen karmaşık bir nöro-psikiyatrik bozukluktur. Şikayetler hastadan hastaya göre değişmekle beraber tedavisi yoktur ve genellikle yaş ilerledikçe semptomlar düzeler. Amerika'da 100.000 kişinin TS'ye sahip olduğu tahmin edilmektedir.

TS'yi tedavisinde kannabinoidlerin kullanımına ilişkin çalışmalardan ilki Amerika'da Hanover Tıp Okulu Klinik Psikiyatri ve Psikoterapi Bölümünde yapılmıştır. Bu çalışma, 25 yaşındaki bir erkek hastanın TS için tek doz 10 mg THC ile başarılı bir şekilde tedavi edildiğini bildirmiştir. Kannabinoid tedavisinden 2 saat sonra, hastanın toplam tik şiddeti skoru 41'den 7'ye düştüğü ve bu iyileşmenin 7 saat sürdüğü gözlenmiştir [1].

Araştırmacılar bu bulguları, TS'li 12 yetişkin hastada randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir başka çalışmada tek doz THC denemesiyle doğrularak; THC ile tedaviden sonra plaseboya kıyasla tikler ve obsesif-kompulsif davranışlar üzerinde (OCB) önemli iyileşmeler kaydetmişlerdir [2]-[3]-[4]. Aynı araştırmacılar daha sonra altı hafta boyunca günde 10 mg'a kadar THC alan 24 hastada ikinci bir randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışma gerçekleştirmiştir. Uzun süreli kannabinoid kullanımından sonra da hastaların tiklerinde önemli bir azalma olduğu [5], öğrenme, hatırlama veya sözel hafıza üzerinde de hiçbir yan etkisi olmadığını bildirmişlerdir [6].

Expert Opinions in Pharmacotherapy dergisinde yayınlanan 2003 tarihli bir derlemede, TS'li yetişkinler için, "Eğer standart ilaçlar tikleri iyileştirmiyorsa veya önemli yan etkilere neden oluyorsa, delta-9-THC ile tedavi mutlaka denenmelidir" yorumunda bulunulmuştur. [7]

[1] Muller-Vahl et al. 1999. Treatment of Tourette's syndrome with delta-9-tetrahydrocannabinol. American Journal of Psychiatry 156: 495.

[2] Muller-Vahl et al. 2002. Treatment of Tourette's syndrome with Delta-9-tetrahydrocannabinol (THC): a randomized crossover trial. Pharmacopsychiatry 35: 57-61.

[3] Muller-Vahl et al. 2001. Influence of treatment of Tourette syndrome with delta-9-tetrahydrocannabinol (delta-9-THC) on neuropsychological performance. Pharmacopsychiatry 34: 19-24.

[4] Muller-Vahl et al. 2002. op. cit.

[5] Muller-Vahl et al. 2003. Delta 9-tetrahydrocannabinol (THC) is effective in the treatment of tics in Tourette syndrome: a 6-week randomized trial. Journal of Clinical Psychiatry 64:459-65.

[6] Muller-Vahl et al. 2003. Treatment of Tourette syndrome with delta-9-tetrahydrocannabinol (delta-9-THC): no influence on neuropsychological performance. Neuropsychopharmacology 28: 384-8.

[7] Kirsten Muller-Vahl. 2003. Cannabinoids reduce symptoms of Tourette's syndrome. Expert Opinions in Pharmacotherapy 4: 1717-25.

Bu nedenle tedaviye dirençli erişkin hastalarda THC kullanımını mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır [8].

2016 yılında bir vaka çalışmasında tedaviye dirençli TS hastalarına günde iki kez kannabinoid ekstraktları uygulamasının hastalarda motor tikleri %85 ve vokal tikleri %90 oranında azalttığını bildirmiştir [9]. Yakın tarihli bir başka vaka çalışmasında da günlük alınan kannabinoid tedavilerinin dirençli TS hastalarında “septomlarda önemli iyileşme” sağladığını doğrulamıştır [10].

En yakın dönemde Toronto Üniversitesinde TS’lu 19 hastada inhale esrarın güvenliğini ve etkinliğini retrospektif olarak değerlendiren araştırmacılar; tüm katılımcıların tiklerin yanında obsesif-kompulsif bozukluk, dürtüsellik, kaygı, sinirlilik ve öfke patlamaları da dahil olmak üzere tüm semptomlarda anlamlı iyileşmeler gözlemlemişlerdir. Neredeyse tüm katılımcıların en az bir anti-tik ilaç kullanarak tedaviye yanıtız oldukları ve esrar kullanımıyla herhangi bir yanetki bildirilmeden kolayca tolerans sağladıkları göz önüne alındığında esrarın tikler ve ilişkili semptomlar için umut verici olduğu sonucu çıkarılabilir [11].

Terapötik kenevir dünya çapında daha popüler hale geldikçe, artan sayıda TS hastası kenevir kullanmaya başlamış ve bu kullanımdan çeşitli öznel faydalar bildirmişlerdir. İsrail’de yapılan yakın zamanlı bir çalışmanın sonuçlarına göre; çoğu TS hastası kannabis kullanımıyla semptomlarından kurtulmuştur. Yine yakın zamanda özgeçmişinde esrar kullanım öyküsü olan 98 TS hastanın anket verilerine göre; katılımcıların %85’inde esrar kullanımı sırasında semptomları azalmış, %93’ünün ise yaşam kalitesinde artış sağlanmışır [12].

Bu çalışmalar ışığında, kenevir bazlı ürünlerin TS’li erişkin hastalarda tikler ve hastalığa eşlik eden komorbiditeler üzerine etkili ve güvenli olabileceği düşüncesi desteklenmektedir [13].

[8] Kirsten Muller-Vahl. 2013. Treatment of Tourette syndrome with cannabinoids. *Behavioral Neurology* 27: 119124.

[9] Trainor et al. 2016. Severe motor and vocal tics controlled with Sativex. *Australian Psychiatry* 24: 541-544.

[10] Jakubovski and Muller-Vahl. 2017. Speechless in Gilles de la Tourette Syndrome: Cannabis-based medicines improve severe vocal blocking tics in two patients. *International Journal of Molecular Sciences* 18: 1739.

[11] Abi-Jaoude et al. 2017. Preliminary evidence on cannabis effectiveness and tolerability for adults with Tourette Syndrome. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience* 29: 391-400.

[12] Thaler et al. 2019. Single center experience with medical cannabis in Gilles de la Tourette syndrome. *Parkinsonism and Related Disorders* 61: 211-213.

[13] Milosev et al. 2019. Treatment of Gilles de la Tourette Syndrome in cannabis-based medicine: Results from a retrospective analysis and online survey. *Cannabis and Cannabinoid Research* 4: 265-274.

TRAVMA SONRASI STRES BOZUKLUĞU (TSSB)

Travma sonrası stres bozukluğu (TSSB), travmatik bir olaya karşı gelişen psikiyatrik tepki davranışıdır. Travma sonrası stres belirtileri arasında geçmişe dönüşler, kabuslar, yoğun kaygı ve olayla ilgili kontrol edilemeyen düşünceler yer alır. Bu semptomlar uzun süre devam edebilir ve standart tedavilere yanıt vermeyebilir. Her 10 Amerikalıdan 1'inin TSSB yaşadığı tahmin edilmektedir.

TSSB teşhisi konan hastalar; genel popülasyondan çok daha yüksek oranlarda esrar tüketmektedir [1]. TSSB semptomlarından muzdarip olan ABD savaş gazilerinde benzer şekilde genel nüfusa kıyasla yüksek oranda esrar tükettikleri bildirilmiştir. Amerikan Lejyonu anket verilerine göre, gazilerin yüzde 22'si 'zihinsel veya fiziksel bir durumu tedavi etmek için esrar kullandığını' dile getirmiş, anketi cevaplayanların yüzde 39'u ise esrarı terapötik ajan olarak kabul etmiştir.

İnsanlarda endokannabinoid sistemin TSSB patogeneğinde kilit bir rol aldığına inanılır [2]. Araştırmacıların teorisine göre cannabinoidler TSSB'li kişilerde geçmişe dönük anıların etki gücünü, depresyon ve kaygı seviyesini azaltıp uyumayı kolaylaştıran ve kaygıyı azaltan sinerjik mekanizmalar yoluyla travmatik olayların silinmesinde önemli rolü vardır [3]-[4]-[5].

Sentetik cannabinoid olan nabilon uygulamasının uykusuzluk, kronik ağrı ve tedaviye dirençli kabuslar dahil olmak üzere TSSB semptomlarını güvenli bir şekilde azalttığını bildirmiştir [6]-[7].

[1] Lake et al. 2019. Does cannabis use modify the effect of post-traumatic stress disorder on severe depression and suicidal ideation? Evidence from a population-based cross-sectional study of Canadians. *Journal of Psychopharmacology* 34: 181-188.

[2] Neumeister et al. 2013. Elevated brain cannabinoid CBI receptor availability in post-traumatic stress disorder: a positron emission tomography study. *Molecular Psychiatry* 18: 1034-1040.

[3] Passie et al. 2012. Mitigation of post-traumatic stress symptoms by cannabis resin: A review of the clinical and neurobiological evidence. *Drug Testing and Analysis* 4: 649-659.

[4] Rabinak et al. 2012. Cannabinoid facilitation of fear extinction memory recall in humans. *Neuropharmacology* 64: 396-402.

[5] Rabinak and Phan. 2014. Cannabinoid modulation of fear extinction brain circuits: A novel target to advance anxiety treatment. *Current Pharmaceutical Design* 20: 2212-221.

[6] Cameron et al. 2014. Use of a synthetic cannabinoid in a correctional population for posttraumatic stress disorder-related insomnia and nightmares, chronic pain, harm reduction, and other indications: a retrospective evaluation. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 34: 559-564.

[7] Fraser G. 2009. The use of a synthetic cannabinoid in the management of treatment-resistant nightmares in posttraumatic stress disorder (PTSD). *CNS Neuroscience & Therapeutics* 15: 84-88.

2014 yılında İsrail’de yapılan bir kohort çalışmasında, oral olarak emilen THC içeriğinin, 10 kişilik çalışma grubu hastalarının uyku kalitesi, kabus sıklığı ve TSSB aşırı uyarılma semptomlarını istatistiksel olarak iyileştirdiği sonucuna varılmıştır [8].

Ancak TSSB’li hastalarda esrarın etkinliğini değerlendiren gözlemsel çalışmalarda birbiriyle çelişen sonuçlar bulunmaktadır. Journal of Psychoactive Drugs dergisinde yayınlanan 2014 tarihli bir retrospektif incelemede TSSB hastalarının esrar kullanımı sonrasında klinisyenler tarafından uygulanan travma sonrası stres ölçek puanlarında (CAPS) %75’ten fazla bir azalma rapor edilmiştir [9]. Buna karşın dört aylık izlem sonucunda TSSB hastaları arasında hiç esrar kullanmamış olanların; esrar kullanmaya yeni başlayan/ kullanmaya devam edenlere göre, TSSB semptomları şiddetinin daha hafif olduğunu gösteren yayınlar da mevcuttur [10]. Benzer şekilde gazilerle yapılan bir vaka kontrol çalışmasında, esrar kullanımı ile zihinsel sağlık arasında ilişkiye rastlanmamıştır [11]. Yine benzer konulu bir araştırmada; kannabis kullanımının 1. ve sonuncu günü karşılaştırıldığında esrar kullanımı ile TSSB semptomları şiddeti arasında pozitif veya negatif bir ilişki bulunamamıştır [12].

Buna karşılık, 2019 yılında; Minnesota Sağlık Bakanlığı tarafından bu eyaletin tıbbi esrar erişim programına kayıtlı 700 TSSB hastasının; kaygı, stres ve kronik ağrı düzeylerinin yanı sıra uyku ve ruh hali üzerinde ‘klinik olarak anlamlı iyileşme’ sağlanmıştır. Benzer şekilde 2020 yılında kendini TSSB olarak tanımlayan 404 tıbbi esrar hastasından elde edilen veriler, esrar inhalasyonunun anksiyete ve flashbackler dahil olmak üzere TSSB semptomlarını geçici olarak azalttığı gözlemlenmiştir. Katılımcılar esrar inhalasyonu sonrasında; araya giren zorlu düşünce şiddetinde %62, flashbacklerde %51, irritabilite şiddetinde %67 ve kaygı sıklığında %57 azalma bildirmiştir [13].

Bu konu hakkındaki yakın tarihli çalışmalar çelişkili sonuçlar vermeye devam etmektedir. 2020 yılında ABD gazileriyle yapılan bir araştırma, ‘Esrar kullanımının bu popülasyonda TSSB semptomlarının iyileşmesi veya kötüleşmesi ile ilişkili

[8] Roitman et al. 2014. Preliminary, open-label, pilot study of add-on oral delta-9-tetrahydrocannabinol in chronic post-traumatic stress disorder. *Clinical Drug Investigation* 34: 587-5911.

[9] Greer et al. 2014. PTSD symptom reports of patients evaluated for the New Mexico Medical Cannabis Program. *Journal of Psychoactive Drugs* 46: 73-77

[10] Medscape. December 15, 2004. “Medical marijuana may worsen PTSD symptoms, increase violence.) 8: 1088-1098

[11] Johnson et al. 2016. Mental health symptom severity in cannabis using and non-using Veterans with probable PTSD. *Journal of Affective Disorders* 190: 439-442

[12] Ruglass et al. 2017. Impact of Cannabis Use on Treatment Outcomes among Adults Receiving Cognitive-Behavioral Treatment for PTSD and Substance Use Disorders. *Journal of Clinical Medicine* 7 [online ahead of print].

[13] LaFrance et al. 2020. Short and long-term effects of cannabis on symptoms of post-traumatic stress disorder. *Journal of Affective Disorders* 274: 298-304.

olmadığını” yinelemiştir [14]. 361 gazide esrar kullanımını değerlendiren başka bir çalışma “uzun süreli esrar kullanımının TSSB ilişkili semptomlarda ve remisyonunda iyileşme sağlamadığı” sonucuna ulaşmıştır [15]. Buna karşın, Aralık 2020 çalışmasında devlet lisanslı esrar ürünleri tüketen TSSB hastalarının, kullanmayanlara kıyasla zaman içerisinde daha az TSSB semptomları geliştirdiği sonucuna da ulaşılmıştır [16].

Bu kanıtlar doğrultusunda; yakın zamanda yayınlanmış iki literatür incelemesi, TSSB semptomlarında kannabinoid kullanımını desteklemektedir. Brezilyalı araştırmacılardan oluşan bir ekip tarafından hazırlanan 2020 tarihli bir derleme şu sonuca varmıştır: “Mevcut veriler, düşük dozlarda THC’nin sağlıklı gönüllülerde korku hafızasının yok olmasına ve anksiyete seviyelerinin azalmasına sebep olduğunu gösterir. TSSB hastalarında ise bu etki psikoz oluşturulmadan meydana gelir.” [17]. 2021 senesinde Hollanda’da yapılan bir çalışma da bu sonuçları destekler niteliktedir [18].

Bununla birlikte, 2021’de yayınlanan ilk randomize, plasebo kontrollü çalışmanın sonuçları, kenevirin kısa vadede ancak sınırlı etkileri olduğunu belirtmiştir. Bu çalışmada TSSB’li askeri gazilerden oluşan bir kohortta üç tip bütün bitki kenevirinin (%12 THC, %11 CBD, ve yaklaşık olarak THC/CBD preparatı) kısa vadeli (3 hafta) dönemde güvenliği ve etkinliği değerlendirilmiş, çalışma sonuçlarına göre; semptom şiddet puanlarında gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmazken, plasebonun da dahil olduğu dört tedavi grubunun tümünde, başlangıçtan (vizit 0) tedavinin sonuna (vizit 5) kadar CAPS-5 skorlarında önemli iyileşmeler tespit edilmiştir.

Semptom şiddeti ortalaması gruplar içerisinde ayrı ayrı değerlendirildiğinde ise; 1.grupta plasebo alan katılımcılarda ortalama 13,1 puan, yüksek THC alan grupta 15,2, yüksek CBD alan grupta 8,4 puan ve THC+CBD alan grupta 8,5 puanlık bir

[14] De Aquino et al. 2020. Impact of cannabis on non-medical opioid-use and symptoms of post-traumatic stress disorder: A nationwide longitudinal VA study. *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse*. 46: 81 2-822.

[15] Metrik et al. 2020. Cannabis use and post-traumatic stress disorder: prospective evidence from a longitudinal study of veterans. *Psychological Medicine*. [E-pub ahead of print].

[16] Bonn-Miller et al. 2020. The Long-Term, prospective, therapeutic impact of cannabis on post traumatic stress disorder. *Cannabis and Cannabinoid Research*. [E-pub ahead of print].

[17] Raymundi et al. 2020. Effects of Delta-9-tetrahydrocannabinol on aversive memories and anxiety: A review from human studies. *BMC Psychiatry*. [E pub ahead of print].

[18] Forsythe et al. 2021. Use of cannabinoids for the treatment of patients with post-traumatic stress disorder. *Basic and Clinical Physiology and Pharmacology*. [E-pub ahead of print].

azalma gözlemlenmiştir [19].

Yazarlar bu araştırmanın kısıtlılığını; sürenin azlığı ve federal hükümet kaynaklarından elde edilen kenevirin yüksek kalitede olmaması ile ilişkilendirir. Sonuç olarak; esrar sigarasının TSSB semptomlarına iyi geldiğini söyleyebilmek için FDA tarafından desteklenmiş, iyi kontrol edilmiş ve yeterince güçlendirilmiş çalışmalara ihtiyacımız vardır [20].

[19] Bonn-Miller et al. 2021. The short-term impact of 3 smoked cannabis preparations versus placebo on PTSD symptoms: A randomized cross-over clinical trial. PLOS One. [E-pub only].

[20] Ibid.

UYKU APNESİ

Uyku apnesi, uyku sırasında en az 10 saniye ve sık olarak solunumun durması ile karakterize nörolojik bir hastalıktır. Ek olarak gün içerisinde yorgunluk, baş ağrısı, yüksek tansiyon, aritmi, kalp krizi, felç vb. gibi hastalıklarla ilişkili bulunmuştur. Tanı almış ya da almamış olsun, 30-60 yaş arasındaki erkeklerin yaklaşık %4'ünün, kadınların ise %2'sinin bu hastalığa sahip olduğu düşünülmektedir.

Kannabinoidlerin uyku apnesi tedavisinde kullanımını değerlendiren çalışmalar kısıtlı olsa da; umut vaat eden araştırmalar arasındadır. Sıçanlarda ekzojen veya endojen yolla verilen kannabinoidlerin uyku apnesini "güçlü şekilde baskıladığı" [1], sentetik THC enjeksiyonunun apne sıklığını azaltmakla beraber üst solunum yolu kaslarını güçlendirdiği ve bu şekilde sinerjistik etki yarattığı gösterilmiştir [2].

Klinik çalışmalarda erişkin hastalar üzerinde dronabinol uygulamasının apne sıklığını azalttığı gözlemlenmiştir. 2013 yılında Journal Frontiers in Psychiatry dergisinde üç haftalık süre boyunca THC uygulamasının Obstrüktif Uyku Apnesi (OSAS) şikayeti olan hastalarda semptomları önemli ölçüde azalttığı sonucuna ulaşılmıştır [3].

Orta ve ağır obstrüktif uyku apnesi olan 73 kişiden oluşan bir klinik çalışmada; yatmadan önce dronabinol uygulamasının semptom şiddetini azalttığı ve gün içerisinde subjektif uykululuk durumunu iyileştirdiği bildirilmiştir [4]. Daha sonrasında Minnesota yasa düzenleyicileri OSAS hastalığının kenevir kullanım endikasyonu içerisinde yer almasını ve klinisyenlerin hastalarına tavsiye etmeleri gerektiğini belirtmiştir [5].

Kannabinoidler ve OSAS ilişkisini inceleyen son çalışmalar, nabilone ve dronabinol gibi sentetik kannabinoidlerin, serotonin aracılı yollar sayesinde kısa süreli de olsa iyileşme sağladığını göstermiştir. CBD molekülü, REM uykusu davranış bozukluğu ve gündüz aşırı uykululuk üzerine daha fazla etkiliyken; nabilone, TSSB ile ilişkili kabuslar ve kronik ağrısı olan hastalarda uyku düzeni bakımından daha etkili bulunmuştur. Esrar ve uyku üzerine yapılan araştırmalar, çelişkili sonuçlarla birlikte

[1] Carley et al. 2002. Functional role for cannabinoids in respiratory stability during sleep. Sleep 25: 399-400.

[2] Calik et al. 2014. Intranodose ganglion injections of dronabinol attenuate serotonin-induced apnea in Sprague-Dawley rat. Respiratory, Physiology & Neurobiology 190: 20-24.

[3] Prasad et al. 2013. Proof of concept trial of dronabinol in obstructive sleep apnea. Frontiers in Psychiatry.

[4] Carley et al. 2018. Pharmacotherapy of apnea by cannabimimetic enhancement, the PACE clinical trial: effects of dronabinol on obstructive sleep apnea. Sleep [open access journal].

[5] Kevin Takakuwa. 2018. Stop the attack on Minnesota's courageous stance to allow its residents to sleep safely. Journal of Clinical Sleep Medicine 14 [open access journal].

hala gizemini korumaktadır [6].

OSAS tedavisinde kannabinoidlerin kullanımını araştıran klinik araştırmalar ve bunların uykusuzluk gibi diğer uyku bozuklukları için kullanımını değerlendirmeye yönelik çalışmalar halen devam etmektedir [7]. Bununla birlikte; ‘umut verici ön sonuçlara’ rağmen, herhangi bir uyku bozukluğu tedavisi için rutin kannabinoid kullanımını desteklemek için yeterli kanıt olmadığu konusunda uzmanlar hemfikirdir [8].

[6] Babson et al. 2017. Cannabis, cannabinoids, and sleep: A review of the literature. *Current Psychiatry Reports* 19: 23.

[7] Kaul et al. 2021. Effects of cannabinoids on sleep and their therapeutic potential for sleep disorders. *Neurotherapeutics* 18: 21 7-22 7.

[8] Suraev et al. 2020. Cannabinoid therapies in the management of sleep disorders: A systematic review of preclinical and clinical studies. *Sleep Medicine Reviews* 5 3 [online ahead of print].

“Terapötik keneviri yasallaştırmalıyız. Bunu ulusal olarak yapmalıyız. Ve şimdi yapmalıyız!”

Dr. Sanjay Gupta Beyin ve Sinir Cerrahisi
CNN’in Tıbbi Muhabere Amiri
(2015)

“Halihazırda mevcut olan kanıtlara dayanarak, Program 1 sınıflaması savunulabilir değildir. Kenevirin tıbbi bir değeri olmadığı veya güvenlikle alakalı bilgilerin eksik olduğu düşüncesi gerçeği yansıtmamaktadır.”

Dr. Igor Grant, California Üniversitesi
San Diego
(2012)

"Tıbbi keneviri anavatanında dışlamak bize çok şey kaybettirdi. Yüzbinlerce yaşam kurtulabilecekken, onları acı çekmeye mahkum ettik. Cehaletimizi esrar diye adlandırdık, ondan çok korktuk, öğrenmek yerine kaçtık.

Bunun bir son bulması için akademisyenlerimizle birlikte ülkemizde eşi görülmemiş büyüklükte bir araştırma seferberliği başlatmak istiyoruz.

Türkiye'nin de taraf olduğu insan hakları evrensel bildirgesinde adı geçen sağlık hakkını tahsis etmek için danışmanımız olmayı kabul eden saygıdeğer hocalarımızın da destekleriyle girişimimizin dernekleşmesi sonrası amacımıza giden yolda ivmelenerek ilerlemeye devam edeceğiz.

Daha sağlıklı bir Türkiye inşa etmek için halkımızın tüm bireylerinin desteği bizim için çok önemli."

Furkan Cenk Pınarbaşı, Tıbbi Kenevir Savunucusu
Kenevir Yasa Reformu İnisyatifi
(2021)

Marihuana Yasa Reformu Ulusal Örgütü (NORML), Amerika'daki en eski ve en büyük tıbbi kenevir yasallaştırma örgütüdür. NORML, kurulduğu 1970 yılından bu yana, kenevir yasağına karşı çıkan ve esrar tüketicilerini tutuklama uygulamasına son verilmesini isteyen Amerikalılar için kamu politikası tartışmalarında bir ses sağladı. NORML, ister seçmen inisiyatifiyle isterse seçilmiş yasama organları aracılığıyla, eyalet ve federal kenevir yasalarında reform mücadelesine öncülük ediyor ve esrarı sorumlu bir şekilde kullanan on milyonlarca Amerikalının çıkarlarını temsil ediyor.

MARIHUANA POLİTİKASI KANITA DAYALI OLMALIDIR

NORML Bilgi İçeriği

Kenevir düzenlenmesi: Sağlık üzerine etkisi
Kenevir ile opiyatların ilişkisi
Kenevir düzenlemesi ve erişkin kullanım oranları
Kenevir muafiyetlerinin toplumsal etkisi

Mitlere İtiraz Et!
NORML.ORG/FACTS

National Organization for the Reform of Marijuana Laws (NORML)
1420 K Street NW, Suite 35 0, Washington, DC 20005
(202) 483-5500 I norrn.org
Paperback : store.norml.org
Bulk orders: orders@norml.org



Türkiye sınırlarında, tedavi bulamadığımız kronik hastalıkları olan yakınlarımız için girdiğimiz arayış bizi gelişmiş ülkelerin çoğunda reçetelendirilebilen bir ilaç olan Tıbbi Kenevir'e götürdü.

Bu yeni tedavi şeklini farklı bilimsel platform ve bilimsel çalışmalardan araştırıp öğrendikçe umutlarımız daha da yeşerdi. Ülke içinde ve dışında görev yapan tıp akademisyenleri ile birebir görüşmelerimizde; tıbbi kenevirin doğru bir şekilde kullanıldığında son derece etkili ve güvenilir bir tedavi şekli olduğu teyidi, bir an önce ihtiyaç sahibi hastaların kullanımına müsaade edilmesi için yasal mücadele verebilecek legal bir oluşum kurma kararı almamızı sağladı.

Kenevir Yasa Reformu Girişimi, sağlık hakkı üzerine hak savunuculuğu ve farkındalık çalışmaları yapan bir inisiyatif olarak çıktığı bu yolda, halkımıza daha etkili ve etkin hizmet verebilmek için dernekleşiyor.

Hasta, hasta yakınları ve akademisyenlerle birlikte kurmak istediğimiz derneğimiz, bilimsel verileri dayanak alarak, hastaların haklarını eksiksiz bir şekilde savunan bir Tıbbi kenevir düzenlemesi yapılmasını teşvik etme amacıyla hareket edecektir.

Kenevir Yasa Reformu Girişimi hakkında daha ayrıntılı bilgi alabilmek için lütfen aşağıdaki karekod bağlantısını kullanın.

