

# Tıbbi Esrar Psikiyatrik Bozuklukların Tedavisinde Kullanılabilir mi?

Tahir Tellioglu<sup>1</sup>, Zuhale Tellioglu<sup>2</sup>

## ÖZET:

Tıbbi esrar psikiyatrik bozuklukların tedavisinde kullanılabilir mi?

Esrar en yaygın ve en çok tüketilen yasadışı uyuşturucu maddedir. Esrarın bilinen uyuşturucu etkileri yanısıra bazı tıbbi hastalık belirtilerini düzeltmek için de kullanıldığı iddia edilmektedir. Son yıllarda esrarın kanser ve Edinilmiş Bağışıklık Yetersizliği Sendromu (AIDS) gibi bazı hastalıklara bağlı aşırı kusma ve kilo kaybı durumları için tıbbi otoritelerden onay alması, esrarın bazı diğer hastalıklarda da kullanılabileceğini düşündürmektedir. Bu derlemede, esrarın bilimsel literatürde bildirilmiş olan bazı tıbbi kullanım alanları tartışılacak ve esrarın bazı psikiyatrik bozuklukların (ya da belirtilerinin) tedavisinde yardımcı olabileceğini bildiren iddialar bilimsel olarak gözden geçirilecektir. Bu sunumun esrar kullanımını yasallaştırmayı destekleme amacı yoktur.

**Anahtar sözcükler:** Kannabis, kannabinoid sistem, tıbbi esrar, psikiyatrik bozukluklar

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2012;22(1):98-109

## ABSTRACT:

Can medical marijuana be used in the treatment of psychiatric disorders?

Cannabis is known to be the most commonly and most widely consumed illicit drug. Despite the known risks of cannabis use, there are anecdotal reports advocating that cannabis can be used in the treatment of or to correct the symptoms of some diseases. Since the approval of use of cannabis in some diseases such as AIDS, cancer, and extreme weight loss, it is suggested that cannabis may safely be used in the treatment of some other medical disorders. In this review, the medical use of cannabis in some medical conditions that were reported in the scientific literature will be reviewed and possible benefits of cannabis use in some psychiatric disorders (or symptoms) will be discussed. This presentation does not aim to support the legalization of cannabis use.

**Key words:** Cannabis, cannabinoid system, medical marijuana, psychiatric disorders

Bulletin of Clinical Psychopharmacology 2012;22(1):98-109

<sup>1</sup>Brown University, Alpert Medical School, Rhode Island Hospital, Potter 317, Providence, RI 02903, USA

<sup>2</sup>DDS, MD Medical Observer, Brown Üniversitesi Psikiyatri Departmanı, Providence, RI 02903, USA

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Tahir Tellioglu, MD, Asst. Professor of Psychiatry and Human Behavior, Brown University, Alpert Medical School, Director, Substance Abuse Division, Rhode Island Hospital, Potter 317, Providence, RI 02903, USA

Telefon / Phone: 1-401-444-0952

Faks / Fax: 1-401-444-3298

Elektronik posta adresi / E-mail address: ttellioglu@lifespan.org

Gönderme tarihi / Date of submission: 12 Kasım 2011 / November 12, 2011

Kabul tarihi / Date of acceptance: 10 Aralık 2011 / December 10, 2011

## Bağıştı beyanı:

T.T., Z.T.: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

## Declaration of interest:

T.T., Z.T.: The authors reported no conflict of interest related to this article.

## Esrar Nedir?

Hint keneviri (Cannabis Sativa) bitkisinin yapraklarının ve tozlarının farklı işlemlerden geçirilmesi sonucu elde edilen esrar maddesi, dünyada en yaygın üretilen, en fazla kaçakçılığı yapılan ve en çok tüketilen yasadışı uyuşturucu maddedir. Birleşmiş Milletler, 2008 yılında dünyanın yetişkin nüfusunun yaklaşık %2.9-4.3 oranında esrar kullandığını ve %0.6'sının da esrarı günlük olarak kullandığını bildirmiştir (1). Amerika Birleşik Devletleri (ABD) yetişkin nüfusunun benzer olarak yaklaşık %4'ü esrar kullanırken, esrar bağımlılığı yaygınlığının bazı altgruplarda (genç siyah erkekler ve kadınlar ile İspanyol erkekler) önemli ölçüde arttığı gösterilmiştir (2). Esrarın bu kadar yaygın olarak kullanılması öncelikle bu Asya kökenli kannabis sativa bitkisinin dünyanın hemen hemen her yerinde ve ikliminde yetişme özelliğine sahip olması yanısıra,

esrarın birçok yerde kolayca bulunabilirliğinden dolayıdır. Hemen her ülkede esrar üretimi yapılmaktadır. Uluslararası yasadışı ticaret için esrar üretimi yoğun olarak Güneydoğu ve Güneybatı Asya ülkelerinde, Afrika'da; Fas, Tunus, Sudan'da, Avrupa'da ise; Arnavutluk ve Makedonya'da gözlenmektedir.

Esrar, Türkiye'de emniyet güçlerince en fazla yakalanan uyuşturucu maddedir (3). Esrarın kullanımı ve sokakta bulunan formu, bölgeden bölgeye değişiklik göstermektedir. Doğu ve Güneydoğu Anadolu bölgelerinde ağırlıklı olarak toz/plaka esrara rastlanmakta iken, diğer bölgelerde yaprak esrar daha sık görülmektedir. Esrar kullanıcıları kendi ihtiyaçları olan esrarı, genellikle dış ortamda, az miktarda da iç ortamlarda ettikleri kenevirler yoluyla elde etmektedirler. Türkiye'de kenevir tohumunun alımı ve satımı kontrole tabi değildir. Bununla birlikte Türkiye'de, 21/10/1990 tarihli "Kenevir Ekimi

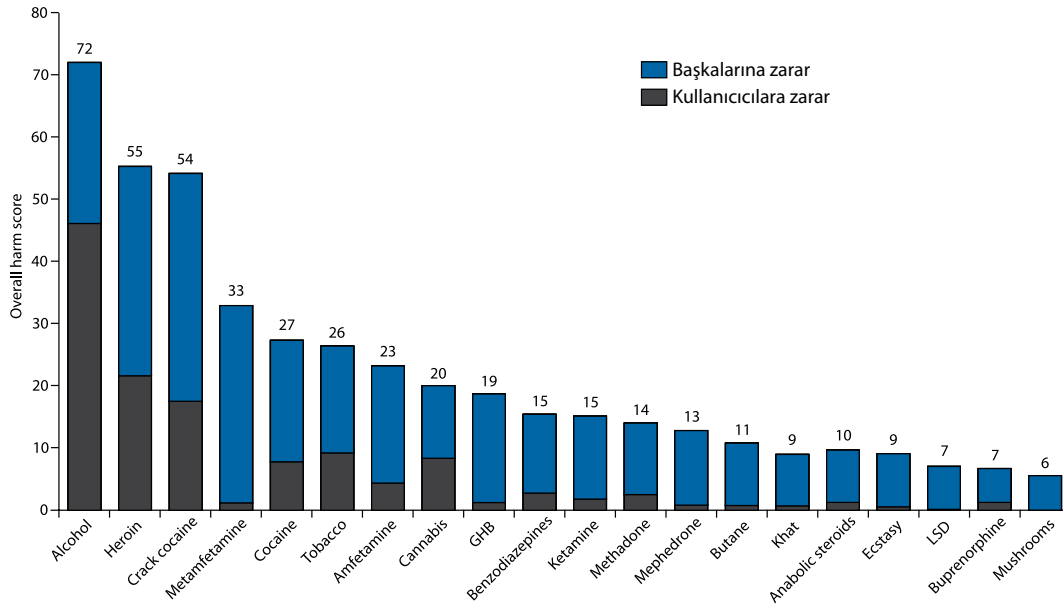
ve Kontrolü Hakkında Yönetmelik” doğrultusunda belirlenen sınırlı bölgede, endüstriyel amaçlar için (kenevir bitkisinin elyafından halat, çuval vb. yapılmakta ve tohumlarından yağ üretilmektedir) yasal kenevir ekimine izin verilmektedir. Bu durumun, esrara karşı güvenlik güçleri tarafından yürütülen mücadeleyi olumsuz etkilediği bildirilmiştir.

Esrarın yaygın olarak kullanılmasının diğer bir nedeni ise toplumda esrarın sigara veya alkolden daha güvenli, ya da daha az zararlı olduğuna inanılmasıdır. Halk arasında esrar bitkisel kökenli olmasından dolayı, fabrikalarda üretilmiş kimyasal maddeler olan ilaçlara göre daha “güvenli” olarak nitelenir (“ottur, zararı yoktur”). Bu inanış bazı tıbbi otoritelerce de desteklenmiştir. Lancet dergisinde 2007 yılında yayınlanan bir araştırmada, bağımlılık yapıcı maddeler “kullanıcılara olan zarar” (bağımlılık, mortalite ve zihinsel işlev bozukluğu gibi) ve “başkalarına zarar” (örneğin, suç, çevresel hasar ve uluslararası zararlar gibi) iki ana kategoride karşılaştırılmış ve buna göre; alkol, eroin, kokain gibi maddeler ilk sıralarda yer alırken, esrar daha aşağılarda, klinik kullanımda yer alan benzodiazepin, metadon gibi ilaçların yanında yer almıştı (Şekil 1) (4). Ancak, bu makalenin verilerinin danışman psikiyatristler yanısıra kimya, farmakoloji, epidemiyoloji ve adli bilimler alanlarında madde bağımlılığı konusunda uzman kişiler arasında yapılmış olan bir anket ile toplandığını da unutmamak gerekir.

## Esrarın Kullanımı ve Etkileri

Esrar, hem keyif verici olarak, hem de tıbbi amaçlar için dünyanın her yerinde yüzlerce yıldır kullanılmaktadır (5). Cannabis bitkisinin kurutulmuş yaprakları ve bitkinin tepesinde oluşan çiçeklerdeki tozların elenip ısı altında preslenmesi ile elde edilen plakalar genellikle tütünle birlikte sarılarak sigara gibi içilir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO)’ne göre, yakılarak içildiğinde sadece 2-3 miligram esrar bile çoğu insanda istenen etkiyi yaratmak için yeterlidir (1). Buna göre, ortalama tek bir esrar sigarası 2-10 kişiyi tatmin etmeye yetecek kadar esrar sağlayabilir. Bu durum, esrarın neden gruplar halinde, paylaşarak içildiğini açıklayabilir. Sigara-esrara alternatif olarak, esrar Batı ülkelerinde kurabiye, kek, ya da diğer gıdalar içine konulmak suretiyle, yenilerek de tüketilmektedir. Bazı kullanıcılar yenilerek kullanılan esrarın sigaradan daha farklı bir etki yarattığını, genellikle daha güçlü ve daha uzun süreli bir vücut hafifliği oluşturduğunu iddia ederler (62).

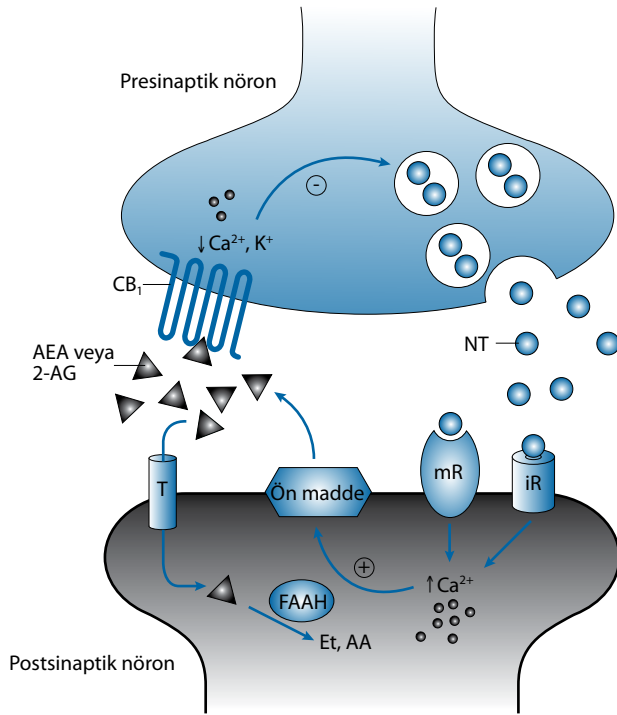
Esrarın farmakolojik etkilerinden sorumlu olan etkin ana madde  $\Delta^9$ -THC / $\Delta^9$ -tetrahidrokannabinol (THC)’dür (6). THC, yağda çözünen bir maddedir ve hızlı bir şekilde beyin ve diğer organlara geçer. THC, vücuttaki endojen kannabinoid maddelerin (endokannabinoidler) de etkilediği sinir hücreleri üzerindeki CB1 ve CB2 kannabinoid reseptörlerinin aktivitesini değiştirir. Endojen kannabinoid sisteminin esas olarak beyin nöromodulasyonda rol



**Şekil 1: Uyuşturucu maddelerin kullanıcılara ve başkalarına verdiği zararları gösteren çok Kriterli Karar Analizi**  
David Nutt, Leslie King, Lawrence Phillips. “Drug Harms in the UK: A Multicriteria Decision Analysis,” The Lancet, Nov. 1, 2010 (4)

oynadığı düşünülmektedir. Endokannabinoid öncülleri postsinaptik nöronların membranlarından sentezlendikten sonra, üzerinde bulunduğu glutamat, dopamin ve Gama-amino butirik asit (GABA) hücrelerinin aktivasyonuna bağlı olarak aktif hale gelir. Endokannabinoidler retrograd haberci olarak presinaptik CB1 kannabinoid reseptörlerine bağlanarak voltaj-duyarlı  $Ca^{++}$  kanal inhibisyonu ve  $K^{+}$  kanal aktivasyonu oluşturarak membran depolarizasyon ve ekzositoz olaylarını engeller. Sonuçta, etkilenen sinir hücresinde norotransmitter salınımı baskılanır (şekil 2).

Kannabinoid reseptörlerinin beynin zevk, bellek, düşünce, konsantrasyon, duyu ve zaman, algı ve koordineli hareket gibi işlevlerinden sorumlu bölgelerinde daha yoğun olarak bulunduğu gösterilmiştir (7). Kannabinoid



**Şekil 2: Bitkisel kökenli -9-tetrahidrokannabinol (THC) ve sentetik analoglarının sinaptik aralıktaki etki mekanizması**  
Modified from (16): Guzman, M. (2003). "anticancer agents." *Nat Rev Cancer* 3(10): 745-55.

CB1: kannabinoid 1 reseptörü  
AEA: N-arasidonil-ethanolamid (endojen kannabinoid reseptör agonisti)  
2-AG: 2-Arasidonil-gliserol (endojen kannabinoid reseptör agonisti)  
T: transporter (taşıyıcı)  
NT: norotransmitter  
mR: metabotropik reseptör  
iR: iyonotropik reseptör  
FAAH: Yağ asidi amid hidrolaz

sistemin metabolik düzenleme, ağrı, anksiyete, kemik büyümesi ve bağışıklık sistemi fonksiyonları yanısıra, madde bağımlılığında da rol oynadığı düşünülmektedir. Kannabinoid sistem bozukluklarının ise obezite ve bazı kardiyovasküler hastalıklar ile nörolojik bozukluklarda rol oynadığı öne sürülmüştür (8,9).

Esrar içilmeye başladıktan birkaç dakika içinde kalp hızında artışa, kan basıncında düşmeye ve kaslarda gevşemeye yol açar. Bu etkilere göz kızarıklığı, göz içi basıncı azalması, ağız kuruluğu, ısı veya soğuk hissi de eşlik eder. Bir süre sonra zaman, dokunma, ses ve görme algılarında bozukluklar ortaya çıkar. Bellek ve öğrenme zayıflar, düşünme ve problem çözme yavaşlar, koordinasyon kaybı oluşur. Bazen esrar kullanımı, kaygı, korku, güvensizlik, veya panik gibi bulgulara da yol açabilir. Bu olayların sıklığı ve büyüklüğü doza bağlı olarak kişisel farklılıklar gösterir.

Esrarın merkezi sinir sistemi etkileri dört ana grupta toplanabilir:

- duygusal (öfori ve sebepsiz gülme)
- duyuşsal (zamansal ve mekansal algı ve oryantasyon bozukluğu)
- somatik (uyuşukluk, baş dönmesi ve motor koordinasyon)
- bilişsel (konfüzyon, hafıza sorunları ve konsantrasyon güçlükleri)

Esrarın uzun süreli kullanılmasının çeşitli akciğer hastalıkları, baş-boyun kanserleri, immun sistem bozuklukları gibi sağlık sorunları yanısıra depresyon, sosyal çekilme ve diğer ruh sağlığı sorunları, madde bağımlılığı, diğer bağımlılık yapıcı madde kullanımında artış ve motivasyon yoksunluğu sendromuna neden olabileceği bildirilmiştir (10). Tüm bu özelliklerinden ve risklerinden dolayı, esrar ve esrar içeren ilaçlar Çizelge 1 grubu kontrollü ilaçlar sınıfına yani, "yüksek kötüye kullanım potansiyeline sahip, tıbbi kullanımı kabul edilmeyen" (11) dahil edilmiş ve ilaç kodekslerinden çıkarılıp, satışları yasaklanmıştır (12). Halen, esrarın yetiştirilmesi, bulundurulması, kullanımını ve satışı dünyanın birçok ülkesinde suç sayılmaktadır. Türkiye'de esrar, diğer uyuşturucular gibi Türk Ceza Kanunu (TCK) 188-192. maddelerinde düzenlenmiştir. 2313 sayılı Uyuşturucu Maddelerin Murakabesi Hakkında Kanunla, esrar elde etmek için kenevir ekimi yasaklanmış (madde 3), başka amaçlarla kenevir ekimi ise izne bağlanmış (mad. 23/1); yasağa aykırı ya da izinsiz kenevir ekme ayrı ayrı suç olarak düzenlenmiştir (3).

## Esrarın Potansiyel Tıbbi Etkileri

Esrarın öfori (neşe, keyif) etkisi binlerce yıldır bilinmektedir. Çin İmparatoru Shen Nung'un M.Ö. 2737 tarihli yazılarında esrar çayı, romatizma, gut hastalığı, sıtma ve hafıza bozuklukları için bir ilaç olarak önerilmiş; çok fazla tüketimi halinde ise iktidarsızlık, körlük ve "şeytanlar görme"ye neden olduğu kaydedilmiştir.

Tıbbi alanda esrar, ağrı kesici ve uyku verici etkileri nedeniyle 19. ve 20. yüzyılda kullanılmıştır. Çeşitli kaynaklar esrarın Birinci Dünya Savaşı yıllarında başağrısı, durgunluk, iştahsızlık, zayıflama gibi yakınmalarda, bazı kanamalarda ve epilepside ilaç olarak önerildiğinden bahseder. Geçen yüzyılda ağrısız doğum için esrar önerilmiştir. Fransız doktor Louis Aubert-Roche Kuzey Afrika'da yaptığı tıbbi gözlemlerde esrar kullanan Mısır'lıların Avrupa'yı etkileyen veba ve tifo gibi hastalıklara karşı daha az duyarlı olduğunu gözlemlemiş ve 1840'ta yılında yayınladığı kitabında esrarı "veba ve tifo belirtilerini tedavi etmek için" önermiştir. 1890 yılında Kraliçe Victoria'nın doktoru, Sir John Russell Reynolds, esrarın "dismenore, migren, nevralsi gibi ağrılı hastalıkların tedavisinde ve ayrıca konvülsiyonlar ve uykusuzluk için en yararlı ilaç" olduğunu bildirmiştir. Modern tıbbın babası olarak bilinen Sir William Osler, 1915 yılında yazdığı tıbbi ders kitabında esrar için "Migren için en iyi tedavi" ifadesini kullanmıştır (13).

Ağrı tedavisinde esrar kullanımı kronik ağrı ile yaşamak zorunda kalan hastalar arasında sıklıkla başvuru bir "kendi kendini tedavi" seçeneğidir. Kannabinoidlerin ağrı giderici etkisinin mekanizması tam olarak bilinmemesine karşın, bu maddelerin nöropatik ağrı (özellikle fibromyalji ve romatoid artrit) tedavisi için güvenli ve etkili olduğunu gösteren ön kanıtlar vardır. THC'nin spinal korddaki dorsal kök ganglionlarında ve periakvaduktal gray alanlarında norotansmitter salınımını değiştirerek hafif ve orta düzey analjezik etki ortaya çıkardığı düşünülmektedir (14). Kanseri-harici kronik ağrı tedavisinde kannabinoid kullanan randomize kontrollü çalışmaların sistematik incelemesinde kannabinoidler plaseboya göre önemli bir analjezik etki gösterdiği, ve hatta uyku bozukluklarını düzelttiği bildirilmiştir (15).

Kannabinoidler, kemoterapiye bağlı bulantıyı önleyici olarak, ayrıca ağrıyı engelleyici ve iştah arttırıcı etkilerinden dolayı kanser hastaları tarafından da kullanılmaktadır (16). Benzer şekilde, AIDS gibi kesin tedavisi olmayan

hastalıklarda da bulantı önleyici ve iştah arttırıcı olarak kullanılabileceğine ilişkin yayınlar yapılmıştır (17,18). Santral sinir sisteminin demiyelinizan hastalığı olan multiple skleroz (MS) için mevcut tedaviler bazı hastalarda etkisizdir veya ciddi yan etkilere yol açmaktadır. Esrarın, MS'deki spastisite, ağrı, titreme ve mesane disfonksiyonu gibi durumların tedavisinde yararlı olabileceği ileri sürülmüştür (19). ABD'de esrarın etkin ana maddesi  $\Delta 9$ -THC türevi olan iki sentetik ilaç tıbbi kullanımdadır: Dronabinol (Merinol®) ve nabilone (Cesamet®). Bu ilaçlar, geleneksel antiemetik tedavilere yeterli yanıt alınamayan hastalarda kemoterapinin neden olduğu bulantı ve kusmayı tedavi etmek için reçete edilebilmektedirler. Edinilmiş Bağışıklık Yetersizliği Sendromu (AIDS) olan kişilerde yapılan randomize, çift kor plasebo-kontrollü klinik çalışmada dronabinol'un 2.5-20 mg/gün arasında değişen dozlarda, görsel analog skalası ile ölçülen iştah uyarıcı etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (20). Aynı çalışmada, bulantının azaldığı ve vücut ağırlığı ile duygulanım halinde iyileşme görüldüğü bildirilmiştir.

Esrarın tıbbi olarak kanser ve AIDS yanısıra, multipl skleroz, ağrı, glokom, epilepsi ve diğer bazı hastalıklar için de güvenli ve etkili bir tedavi olabileceği konusu, hem bilim adamlarının, hem de hastaların ilgisini uyandırmaktadır.

## Esrarın Psikiyatrik Hastalıklarda Potansiyel Kullanımı

Esrarın biyolojik hastalıklarda kullanımı yanısıra depresyon, bipolar bozukluklar, anksiyete, ve benzeri duygudurum bozuklukları gibi psikiyatrik hastalıklar için de etkili bir tedavi olup olmadığı tartışma konusudur. Bazı depresyon hastaları esrar kullanımı sayesinde duygudurumlarının düzeldiğini, hayata bağlandıklarını, yürüyüşlere ve bisiklete binmeye başladıklarını, düzenli yemek ve uykuya kavuştuklarını ve daha önce depresif durumda yapmayı hiç düşünemedikleri şeyleri yapabildiklerini iddia etmektedirler. İlk baskısı 1997 yılında yayınlanan Tıbbi Esrar El Kitabı'nda esrarın "depresyon ile mücadele etme" özelliği olduğundan bahsedilmiştir (21). Denson'un 2006'da yayınladığı bir çalışmada internette sorulan soruları yanıtlayan 4400 yetişkin arasında, düzenli olarak günlük esrar kullananlar kullanıcı olmayanlara göre daha az depresif ruh hali ve daha olumlu duygulanım bildirmişlerdir (22). AIDS hastaları arasında yapılan bir çalışmada

esrar kullanan hastaların yarısından fazlası esrarın anksiyete, depresyon, ağrı ve iştah üzerine olumlu etkileri olduğunu, sağlık durumunu ve genel iyilik halini (well-being) düzelttiğini bildirmişlerdir (20). Adet öncesi sendromunda (PMS) da bazı kadınların semptomlarını iyileştirmek için esrar kullandıkları bildirilmiştir (13). Bunlara benzer birçok anekdotal bildirimler ve doktorların hastalarından aktardıkları deneyimler esrarın (ve aktif maddesi THC'nin) psikiyatrik hastalıklarda da potansiyel kullanım alanları olabileceğine işaret etmektedir. Bazı yayınlarda ise geleneksel tedaviden yarar görmeyen bazı hastalarda esrarın semptomları iyileştirmede ya da ilaçların yan etkilerini azaltmada yararlı olabileceği bildirilmiştir. Bunların yanısıra, savunulan başka bir önemli nokta ise: tıbbi esrar kullanımı ile opiatlar, uyarıcılar (ritalin), sakinleştiriciler, uyku hapları, antidepresanlar ve diğer psikiyatrik ilaçların kullanımını azaltmanın veya ortadan kaldırmanın mümkün olabileceğidir. Ancak bu konuların hiçbirini üzerinde henüz yeterli ve kontrollü çalışmalar yapılmamıştır.

## Duygudurum Bozuklukları

Esrar kullanımının duygudurum düzeltici bir etkisi olabileceği de savunulmaktadır (23). Bu konuda referans gösterilen ilk yayın 1944 yılında New York Belediye Başkanı LaGuardia'nın AMA üyesi olan doktorlardan oluşturduğu Kannabis Komitesi'nin raporudur (24). Bu rapora göre esrar başlıca iki terapötik uygulamada kullanılabilir. Bunlardan birincisi: çeşitli depresyon türlerinin tedavisi, ikincisi ise oldukça farklı ve ilginç bir özellik olan iştah arttırma etkisidir. Günümüzde depresyon tedavisinde kullanılan antidepresan ilaçların başlıca etkilerinin serotonin nörotransmisyonunu artırmak, hipokampal 5-HT1A reseptörlerinin tonik aktivitesini arttırmak, nörojenezi teşvik ve noradrenerjik nöronların ateşleme aktivitesini modüle (azalma veya artma) etmek olduğu göz önüne alındığında, ilginçtir ki, kannabinoid agonistlerinin ve endokannabinoid arttırıcıların da benzer şekilde hipokampusta serotonin salınımını ve noradrenerjik nöron aktivitesini artırdığı, aynı zamanda nörojenezi desteklediği gösterilmiştir (61). Buna karşılık, duygusal düzenleme ve stres yanıtı ile ilişkili beyin bölgelerinde yaygın olarak bulunan CB1 kannabinoid reseptörleri farelerde genetik olarak ortadan kaldırıldığında artmış anksiyete davranışlarına yol açmış (25), insanlarda ise seçici CB1 endokannabinoid reseptör anta-

gonisti rimonabant kullanımı, artmış anksiyete ve intihara kadar giden depresyona sebep olmuştur (9). Depresif kişilerde esrar kullanımı sonrası bir "iyilik ve düzelme hali" bildirilmişse de, genel motivasyon kaybı ve verimlilikte azalma, bu "iyi olma" halinin bir yanısıra olabileceğini düşündürmektedir. Tıbbi literatürde henüz iyi tasarlanmış, kontrollü klinik çalışmalar olmamasına rağmen, bu gözlemler, depresyon tedavisinde esrar veya CB1 endokannabinoid reseptör agonistlerinin belli bir yarar sağlayabileceğini düşündürmektedir.

Diğer bir duygudurum bozukluğu olan iki uçlu bozuklukta (BB) esrar esrar kullanımı oldukça yaygındır. Harvard Tıp Fakültesi Psikiyatri Profesörü olan Dr. Grinspoon, 1997 yılında yayınlanan kitabında (Marihuana: Yasak İlaç) bipolar bozukluğu olan hastaların %30-40 oranda geleneksel tedaviden yarar görmediğini; esrarın bu hastalarda semptomları iyileştirmede ya da lityum yan etkilerini azaltmada yararlı olabileceğini yazmıştır (26).

İki uçlu bozukluk tanısı ile izlenen bazı hastalar esrar kullanımı ile bazı BB belirtilerinin düzeldiği konusunda ısrar etmelerine rağmen, literatür esrar kullanımı ile BB'da manik belirtilerin ortaya çıkmasına neden olduğunu ve hassas kişilerde BB oluşumunu tetikleyebileceğini bildirmektedir. Esrar kullanımı ile manik durumun süresi arasında bir ilişki gözlenmiştir (27). Erken yaşta esrar kullanmaya başlama bipolar bozukluk riskini arttırırken, yaşam boyu esrar kullanımı BB yakalanma riskini beş kat arttırmaktadır (28,29).

## Anksiyete Bozuklukları

Anksiyete ve panik atak, esrar kullanımı ile ilişkili en sık akut belirtilerdir. Ancak, beklenenin aksine, anksiyete bozukluğu olan hastalarda artmış esrar kullanımı olduğu sık olarak gözlemlenir (30). Uzun süreli esrar kullanımının diğer psikiyatrik bozukluklar yanısıra anksiyete bozuklukları gelişme riskini de arttırdığı öne sürülmektedir. Kannabinoide bağlı anksiyete yanıtlarının GABAerjik ve glutamaterjik nöronlarda bulunan kannabinoid reseptörlerinin hassasiyetine göre, farklı anksiyete yanıtı oluşturdukları düşünülmektedir. Esrar kullanımı Travma Sonrası Stres Bozukluğu (TSSB) hastalarında da yaygındır ve bazı hastalar esrarın TSSB belirtilerini azaltmaya yönelik etkileri olduğunu ileri sürmektedirler. Bizim kliniğimizde cinsel travmaya bağlı TSSB tanısı taşıyan bayan hastalar esrar kullanımı ile uykuya dalma süresinin kıaldığını, uyku

saatlerinin arttığını ve en önemlisi de travmaya bağlı karabasan sıklığının önemli ölçüde azaldığını bildirmektedirler. Yakın zamanda bir grup araştırmacı esrarın 5 farklı dozunun güvenlik ve etkinliğini ilaç tedavisi ya da psikoterapiye dirençli TSSB hastalarında incelemek için başvurmuşlardır. Ancak, FDA, klinik çalışmayı protokol tasarımı ile ilgili çeşitli problemler nedeniyle durdurmuştur (31). Anksiyete bozukluklarında esrarın “kendi kendini tedavi” amaçlı olarak kullanıldığı bildirilmişse de (32), esrarın anksiyolitik veya anksiyojenik olarak kullanılabileceğini gösteren güvenilir klinik çalışmalar halen mevcut değildir.

Sinir hücreleri üzerindeki kannabioid reseptörlerinin aktivitesi endojen kannabioidlerin etkisini sonlandıran yağ asidi amid hidrolaz (FAAH) ve monoaçilgliserol lipaz (MAGL) enzimlerinin inhibisyonu ile de değiştirilebilir (şekil 2 ). Sıçanlarda endokannabinoid katabolik enzim inhibisyonunun endojen kannabioidlerin beyin düzeylerini artırmak suretiyle anksiyolitik benzeri etkiler gösterdiği bildirilmiştir (33). İlginç olarak, katabolik enzim inhibisyonunun doğrudan THC verilen sıçanlara kıyasla lokomotor davranışlarda değişikliğe sebep olmaması bu enzim inhibisyonunun anksiyeteyi tedavi ederken sedasyon yapmadığının kanıtıdır. Bu suretle, katabolik enzim inhibisyonunu anksiyete bozukluklarının tedavisinde potansiyel hedefler olabilir (34).

## Uyku Bozuklukları

Klinikte sıkça karşılaşılan uyku bozuklukları psikiyatrik bozukluklar ile yüksek oranda komorbid olarak gözlemlenir. Günlük esrar kullanıcıları esrarın uyku bozukluklarında da etkili ve diğer ilaçlara göre çok daha az yan etkileri olduğunu savunmaktadırlar. Kanada’da yapılan bir çalışmada uyku bozukluğu bulunan bir grup fibromyalji hastasında sentetik THC olan nabilone (0.5-1.0 mg) amitriptilin ile (10-20 mg) değişmeli olarak denenmiş ve uyku her iki grupta da düzelmiş olmasına rağmen, nabilonun daha etkili olduğu ve daha az yan etkiye yol açtığı bildirilmiştir (35). Yazarlar, ağırlı hastalıklara bağlı uyku bozukluklarında düşük doz nabilonun amitriptiline alternatif olarak düşünülebileceğini önermektedirler. Buna karşın, esrar bağımlılarında esrarı bırakma sonrasında uyku bozuklukları oranının yüksek (%32) olduğu bulunmuştur. En sık görülen uyku sorunları uyku süresinin azalması, uykuya dalmanın gecikmesi ve yavaş dalga uykusu azalmasıdır

(36). Ancak, uyku bozukluğu için ilaç olarak esrar kullanımının hastalarda hem pozitif hem de negatif pekiştirici olarak esrar bağımlılığı riskini artırabileceği de akıldan çıkarılmamalıdır.

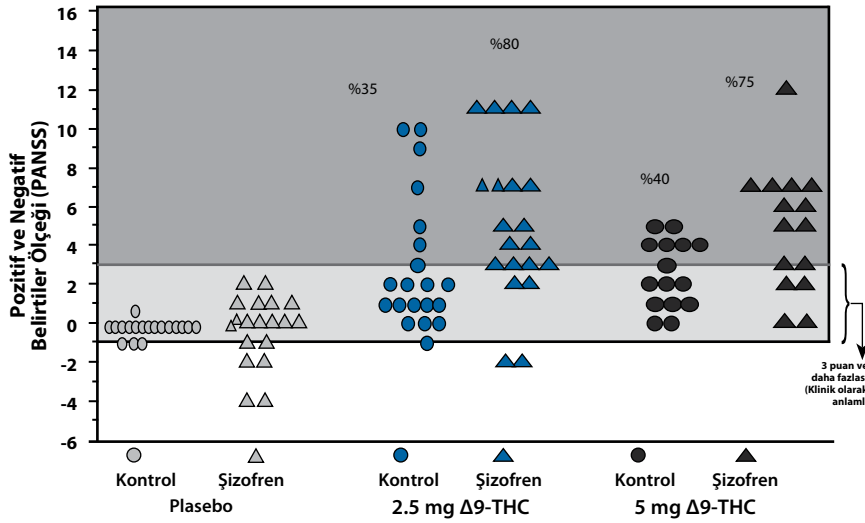
## Psikotik Bozukluklar

Esrarın eskiden beri bilinen bir özelliği olan esrar psikoza, bu psikozun şizofreniye dönüşebileceği iddiasıyla son zamanlarda yeniden gündeme gelmiştir. Esrar kullanan şizofreni hastalarında şizofreni bulgularının daha erken yaşlarda başladığını bildiren bazı araştırmacılar gençlerde esrar kullanımının artışı ile şizofreninin daha fazla görülmeye başladığını savunmuşlardır (37,38). Ancak, yapılan taramalarda son 30 yılda şizofreni genel insidansının artmadığı, hatta azaldığı bulunmuştur (39). Psikozun şizofreniye dönüşebileceğine işaret eden bir diğer teori ise, esrar kullanımının şizofreni bulgularını daha erken yaşlarda ortaya çıkartabileceğini ve bu nedenle esrarın daha kötü prognozlu bir şizofreniye neden olabileceğini ifade eder. Esrar dopamin salınımını arttırdığından esrar kullanan şizofrenlerde nüks oranı daha da artabilir (40). Benzer, şekilde, uzun süreli esrar kullanımının depresyon ve intihar riskini arttırdığı bildirilmiş ise de (41), birçok otorite doğrudan neden-sonuç ilişkisi yerine, esrar kullanımı ve depresyonu ortaya çıkaran genetik ve çevresel etkenlerin ortak olduğunu düşünmektedirler (42).

Son yapılan çalışmalar kannabioidlerin sağlıklı bireylerde şizofreni benzeri geçici semptomlar ortaya çıkardığını ve de şizofreni hastalarında semptomları arttırabildiğini açıkça göstermiştir. Yale Üniversitesi araştırmacıları tarafından yapılan bir çalışmada normal deneklere ve antipsikotik tedavisi alan, stabil, 13 şizofreni hastasına intravenöz olarak 0 mg, 2,5 mg ve 5 mg THC verilmiş ve her iki grupta da bilişsel bozukluklardaki artış yanısıra pozitif ve negatif belirtiler ölçeğinde (PANSS) klinik olarak önemli artışlar saptanmıştır (58). Bu sonuçlar, esrarın bilinen bir psikotik bozukluğu olan bireylerde, hastalık belirtilerini arttırdığı ve hastalığın seyri üzerinde olumsuz etkileri olduğu göstermiştir (şekil 3).

## Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu

Esrar kullanımının bazı çocuk ve yetişkinlerde dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğunun (DEHB) belirtilere



**Şekil 3: Şizofrenide Δ9-THC psikomimetik etkilerine olan artmış hassasiyet. pozitif ve negatif belirtiler ölçeği (PANSS) ile ölçülen pozitif belirtilerde en çok artış. Klinik olarak önemli artış PANSS pozitif belirti alt ölçeğinde 3 puan veya daha fazlası anlamı. Gri semboller plasebo; mavi semboller 2.5 mg Δ9-THC; siyah semboller 5 mg Δ9-THC; yuvarlaklar kontrol; üçgenler şizofreni (58). D'Souza DC, Sewell RA, Ranganathan M. Cannabis and psychosis/schizophrenia: human studies. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. Oct 2009;259(7):413-431.**

rini azalttığı yönünde bazı klinik gözlemler vardır. “Marihuana: Yasak İlaç” adlı kitabın yazarı olan emekli Harvard Tıp Fakültesi psikiyatri profesörü ve esrar aktivisti Lester Grinspoon esrarın bazı çocuklarda, geleneksel tedavilerden daha etkili olduğunu iddia etmektedir. New York Times gazetesinde 2009 yılında yayınlanan bir makalede (43) Kalifornia’da, DEHB tanısı olan erişkinlerin yanısıra bazı çocukların da esrar ile tedavi edildiği bildirilmiştir. Buna göre, esrar DEHB’deki odaklanmayı zorlaştıran hızlı düşünceleri yavaşlatmaktadır. İddia edilen bir diğer önemli bir nokta da esrarın potansiyel tehlikelerinin DEHB tedavisinde kullanılan metilfenidat, amfetamin gibi stimulan ilaçlardan daha az olduğudur. Ancak, tıbbi literatürde esrarın DEHB belirtilerini nasıl etkilediğini gösteren güvenilir bir çalışma yoktur.

Son yıllarda esrarın ilk kullanım yaşında bir düşüş ve bununla birlikte gençler arasında esrarın sürekli kullanımı ile yaygınlığında bir artış olmuştur. Hayvan ve insan çalışmaları esrar kullanımının bilişsel gelişim üzerinde etkilerinin esrar kullanımının başladığı yaşa bağlı olduğunu göstermektedir. Kronik esrar kullanımı ileride kişisel ve mesleki eğitime engel olmaktadır. Biyolojik açıdan bakıldığında, olgunlaşan beyinde kritik gelişimsel dönemler içinde esrar kullanımı beyin yapısı ve beyin fonksiyonunda kalıcı değişikliklere neden olabilir. Bu nedenle,

ergenlik döneminde sık esrar kullanımının etkileri erişkin kullanıcılara göre daha ciddi olabilir (44).

## Madde Bağımlılığı

Esrar, 19. yüzyılda ABD’de yayınlanmış bazı tıbbi metinlerde standart deliryum tremens için bir tedavi olarak yer almıştır (45). Ancak, sınırlı etkisi ve olumsuz değerlendirmeler nedeniyle alkol yoksunluğunda esrar kullanımını pek fazla yaygınlaşmamıştır. Bazı araştırmacılar kannabinoidlerin farklı modellerde nöronal hasar koruyucu olarak rol oynadığını öne sürmüştür ve dolayısı ile alkol kesilmesinden sonraki eksitotoksistide esrarın yararları olabileceğini savunmuşlardır. Esrarın bu nöronal hasar koruyucu etkisini inceleyen bir in vitro çalışmada bir kannabinoid agonisti olan HU-210 maddesinin etanol yoksunluğuna bağlı N-methyl-D-aspartat (NMDA) aracılı nöronal ölümleri azalttığı gösterilmiştir (46). Bu koruyucu etkinin hücreye NMDA-aracılı aşırı kalsiyum girişinin kannabinoid agonisti verilmesi ile azaltılmasına bağlı olduğu düşünülmektedir. Aynı çalışmada, kannabinoid sisteminin CBI reseptör antagonisti rimonabant ile inhibisyonunun NMDA aracılı toksisiteyi alkol yoksunu olan nöronlarda arttırdığı gösterilmiştir. Bu sonuçlar endokannabinoid sistemi uyarılmasının alkol yoksunluğu sırasında gelişen

hiperekstibilitete karşı koruyucu olduğunu göstermektedir.

Yapısal beyin anormallikleri, alkol kullanım bozukluğu olan ergenlerde sıklıkla gözlenmiştir ancak 2009'da yapılan bir beyin görüntüleme çalışmasında aşırı alkol içenlerde kontrole göre daha yoğun nöropatoloji gözlemlenirken, alkolle birlikte yoğun esrar kullananlarda kontrollere çok yakın beyin yapıları izlenmiştir (47). Alkol ve esrarı birlikte kullananlarda gözlenen bu beklenmedik durumun, esrarın alkole bağlı oksidatif stres ya da ekzitotoksik hücre ölümünü önleyerek nöronal hasar koruyucu bir etki yapmasından dolayı oluştuğu iddia edilmiştir.

Esrarın opioid yoksunluğu belirtilerini azaltıcı etkileri de bilinmektedir. Ramesh ve arkadaşları morfin-bağımlı farelerde nalokson ile oluşturulan opioid yoksunluğu belirtilerinin, endojen kannabinoidler olan AEA veya 2-AG düzeylerini arttırmak suretiyle (katabolik enzim blokajı ile) azaldığını göstermişlerdir (48). Bu sonuçlar, endokannabinoid katabolik enzimlerinin opioid bağımlılığı tedavisinde umut verici bir yöntem olabileceğini göstermektedir.

## Psikiyatrik Bozukluklar ve Esrar

Esrarın tıbbi kullanımı tartışılırken unutulmaması gereken önemli bir konu, esrar kullanan kişilerde psikiyatrik bozuklukların görülme oranının yüksek olduğudur (49,50). 2004 yılında Avustralya'da yapılan ulusal bir ankete göre (NDSHS) esrar kullanmamış erkeklerin ve kadınlarda %11 ve %14 oranında psikiyatrik bozukluklar gözlemlenirken aktif esrar kullanışı olan erkekler ve kadınların %21 ve %29'unda bir ruh sağlığı bozukluğu bulunmuştur (51). DSM-IV-TR'da esrarın esas sorumlu madde olarak neden olduğu 8 psikopatolojik durum bildirilmiştir (Tablo 1) (52). Esrar kullanımı ile ortaya çıkan esrar zehirlenmesi (toxication) ve çekilme (withdrawal) durumları genelde tartışmasız kabul edilir. Esrar bağımlılığı konusu

**Tablo 1: Kanabis ile bağlantılı bozukluklar**

Esrar ...	
o	305.20 Kötüye kullanımı
o	304.30 Bağımlılığı
o	292.89 - bağıl anksiyete bozukluğu
o	292.11 - ile endüklenen psikotik bozukluk, delüzyonlarla birlikte
o	292.12 - ile endüklenen psikotik bozukluk, halusasyonlarla birlikte
o	292.89 zehirlenmesi
o	292.81 zehirlenmesi, deliriumla birlikte
o	292.9 - ile ilgili diğer bozukluklar

ise hala tartışmalıdır (42). Esrarın bu doğrudan neden olduğu durumlar yanısıra, önceden varolan psikiyatrik bozuklukları (panik, depresyon, psikoz) daha da kötüleştirebileceği veya henüz ortaya çıkmamış bir hastalığın ortaya çıkmasına neden olabileceği de düşünülmektedir. Johns ve arkadaşları şizofreni veya kişilik bozukluğu tanısı olan kişilerde esrar zehirlenmesinin daha uzun sürdüğünü bildirmişlerdir. Anksiyete bozukluklarında ise esrarın "kendi kendini tedavi" amaçlı kullanıldığı bildirilmişse de (32), esrarın anksiyolitik veya anksiyojenik olarak kullanılabileceğini gösteren çalışmalar bulunmamaktadır. Bütün bu çalışmalar, esrarın doğrudan bir psikiyatrik bozukluğa yol açmasa bile aile öyküsü veya psikiyatrik geçmişi olan bazı duyarlı kişilerde daha fazla bozukluklara yol açabileceğine işaret etmektedir. Bu uyarılara ek olarak, genetik olarak modifiye edilen kannabis bitkisinde THC içeriği 1960'ların sonlarından bu yana %1-5'ten %10-15 oranına kadar önemli ölçüde artmıştır (1). Bu artış, esrarın daha fazla etki göstermesine, psikiyatrik etkilerinin daha belirgin olarak ortaya çıkmasına ve de esrar bağımlılığının artışına sebep gösterilebilir.

## Tıbbi Esrar Araştırmaları

Tıbbi esrar, esrar ve kannabinoidlerin sentetik formlarının bir doktor tarafından önerilen bir tedavi biçimi olarak belirli hastalıklarda kullanılması olarak tanımlanır. Esrarın potansiyel tedavi değerini ve yan etkilerini kanıtaya-dayalı olarak ortaya koyan tarafsız bilimsel çalışmalar henüz yeterince mevcut olmamasına rağmen, birçok bilimsel ve tıbbi kurum tıbbi esrar konusunda bilimsel çalışmalar yapılmasını desteklemektedir. Amerikan Tıp Birliği (AMA)1996'da yayınladığı tıbbi esrar raporunda etkin hasta bakımında alternatif tedavi yöntemlerinin hasta ile doktor arasında özgürce tartışılması gerektiğini ve de bu tedavilerin her iki taraf için de cezai yaptırımları olmaması gerektiğini bildirmektedir (53). Benzer şekilde, diğer bir tıp derneği olan American College of Physicians ise esrarın tıbbi kullanımını araştırmak için esrarla ilgili kanıtaya-dayalı tüm potansiyel yararların tekrar gözden geçirilip, öncelikle esrarın Çizelge 1 grubundan çıkarılmasını, ardından da önerilen tıbbi durumlar için etkinlik ve optimal doz araştırmalarının başlamasını istemektedir (54). Ancak, bulundurulması ve kullanımı suç olan bir madde ile klinik çalışma yapabilmek için birçok yasal düzenlemeye ihtiyaç vardır.



## Esrarı Yasallaştırma Çabaları

Esrarın yasallaşması için çalışan birçok grup, esrarın tıbbi etkilerinden çok “her insan kendi sağlığı konusunda kendisi karar verebilir” fikrini savunmakta ve esrar kullanımını mümkün olduğunca suç kapsamından çıkarmaya uğraşmaktadırlar. Bunlara göre, küçük suçlar için çok katı ilaç politikaları uygulanması, binlerce kişinin hapsedilmesi ve bu maddelerin kontrolünün elden çıkması ile sonuçlanmıştır. Bu düşünce çerçevesinde Hollanda hükümeti esrarın “coffee shop” adı verilen kontrollü ortamlarda tıbbi kullanım ihtiyacı olup olmadığına bakılmaksızın satışına izin vermiştir. Amerika Birleşik Devletleri’nde ise ilginç bir durum vardır: Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi’ne (FDA) göre esrarın kabul edilmiş tıbbi bir kullanımı yoktur (55) ve bu sebeple esrar bulundurmaya halen federal bir suçtur. Buna rağmen, bazı eyaletler çıkarttıkları özel yasalarla esrarın tıbbi amaçlar için kullanımına sınırlı olarak izin verebilmektedirler. Örneğin, Rhode Island eyaletinin 2006’da çıkarttığı Tıbbi Esrar Yasası’na göre (56) doktorlarından “esrar kullanımının potansiyel faydaları risklerinden daha fazladır” yazılı bir form alan hastalara/kişilere bir özel kimlik kartı ve bu kartla birlikte 2.5 ons (70 gram) esrar bulundurma ve 12 esrar bitkisi yetiştirme hakkı verilmektedir. Esrarı kendi yetiştirmek istemeyenler ise yine eyalet aracılığı ile oluşturulan Bakım Merkezleri’den (Compassionate Care Centers) kartlarını göstererek esrar satın alabilirler. Yasada kart almaya uygun koşullar olarak belirli tıbbi hastalıklar (kanser, glokom, AIDS, Hepatit C, epilepsi) ve diğer kronik ya da zayıflatıcı bir hastalık veya tıbbi durum (aşırı bulantı, kaşeksi, kronik ağrı, kas spazmları ve Alzheimer ajitasyonu) olarak belirtilmiştir. Psikiyatrik bozukluklar henüz bu liste içerisinde yer almamasına rağmen, yasaya eklenen bir madde ile “bazı diğer durumların” da eyalet Sağlık Bakanlığı onayı ile kabul edilebileceği bildirilmiştir.

Tıbbi kullanım için esrar bulundurmaya yasal olarak izin veren eyaletlerin arasında yer alan Kolorado 2000 yılında esrarı yasallaştırmıştır (57). Yasaya göre, tıbbi esrar kullanabilecek olan hasta grupları: kanser, glokom, HIV / AIDS ve multipl skleroz olarak belirlenmiştir. Bunlar yanısıra “şiddetli bulantı”, “şiddetli ağrı” ve “zayıflatıcı tıbbi koşullar” için de herhangi bir doktorun tavsiyesi üzerine kişilere esrar bulundurma ve kullanma izni verilmiştir. Kolorado tıbbi esrarın uygun biçimde kullanımı için “Bakıcı (caregiver) modeli” benimsenmiştir. Buna göre

her hasta, kullanımı için 6 bitki büyütebilir, bunun yanısıra 5 tane ek hasta için esrar sağlayabilir. Burada amaç, esrar yetiştiren kişilerin “tıbbi” amaçtan uzaklaşıp vurgunculuk yapmasını önlemektir. Programa 2000’den 2007 yılına kadar, yaklaşık 2.000 hasta kaydolmuştur. Ancak, 2007 yılında bir devlet mahkemesi kişi başı “5 hasta” sınırının anayasaya aykırı olduğuna karar vermiştir. Bu şekilde onu açılan programa sonraki iki yıl içinde 100.000’den fazla Kolorado’lu tıbbi esrar hasta kartı için başvurmuş ve bu yoğun talebi karşılamak üzere, eyalette 1.000’den fazla dispanser açılmıştır. Ancak, Kolorado Sağlık Departmanı’na tıbbi esrar için kayıt olmuş hastaların ancak %3’ü kanser ve HIV / AIDS nedeni ile esrar kullanırken, %94’ü ne olduğu tam belirli olmayan “şiddetli ağrı” tanısı ile esrar kullanımı için izin almıştır. Bu korkutucu tabloyu daha da kötüleştiren bilgilere göre eyalet genelinde tıbbi esrar kullanan hastalarda her dört kişiden üçü 40 yaşın altındadır. Dispanserlerin hastabaşı kazancının yılda 5.000 dolar civarında olduğu ve iyi bir dispanserin düzenli birkaç yüz müşterisi olduğu düşünülürse esrar “tıbbi kullanım” adı altında büyük paralar getiren bir ticarete dönüştüğü aşikârdır.

Time dergisinde yayınlanan bir makaleye göre (60), esrar, ABD’de en fazla para kazandıran tarım ürünüdür. Ülke çapında dağıtımı 22 milyon pound olan esrarın bir onsunun (~28 gram) 100 dolar olduğu göz önüne alındığında yıllık kazanç: 35,8 milyar dolar olarak tahmin edilmektedir. Amerikan halkının büyük çoğunluğu uyuşturucuya karşı olmasına rağmen anketlerde “hastalar için alternatif ağrı kesici” olarak sunulan tıbbi esrar önerisini desteklemiş ve politikacılar da bu “kolay kazanılabilir” meselelere yatırım yapmıştır. Madde bağımlılığı ile uğraşan otoriteler tıbbi esrar uygulamasının büyük paralar dönen bu endüstrinin bir yanılmacası olduğunu iddia ederler. Bunlara göre sokaklardaki uyuşturucu satıcılarının yerini “bakıcılar” almıştır. Bir uyuşturucu madde olan esrar “ilaç”, Uyuşturucu kullanan bağımlılar ise “hasta” olarak tanımlanmış ve uyuşturucu kullanmak bir çeşit “tedavi almak” diye nitelenmiştir. Bu anlam saptırmaları ile esrar halka “zararsız bir bitkisel ilaç” olarak sunulmaya çalışılmaktadır.

## Sonuç

Sonuç olarak, eski çağlardan beri kullanıldığı bilinen ve de günümüzde de yaygın olarak kullanılan esrarın ve

aktif maddesi THC'nin diğer tıbbi alanlarda olduğu gibi, psikiyatrik hastalıklarda da potansiyel bir tedavi değeri olduğu düşünülmektedir. Ancak, esrar ve türevlerinin yeniden tedavi alanına girmesi, ilaç kodekslerine alınması için esrarın etki mekanizmalarını aydınlatacak, potansiyel tedavi değerini ve yan etkilerini kanıta-dayalı olarak ortaya koyacak bilimsel çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu çalışmalar için de öncelikle bilimsel araştırmaların önündeki yasal ve bürokratik engellerin kaldırılması gerekir. Bu çalışmalar yapılırken, diğer taraftan da kamuoyu esrarın bağımlılık yapıcı potansiyeli ve diğer önemli sakıncaları konusunda eğitilerek esrarın “zararsız bitkisel ilaç” olduğuna ilişkin

yanlış anlaşılmalara önlenmelidir.

### Anahtar Noktalar

- Tıbbi esrar nöropatik ağrı, AIDS kaşeksisi ve kemoterapiye bağlı bulantı gibi bazı durumların tedavisi için bir seçenek olabilir.
- Esrarın başlıca psikiyatrik riskleri bağımlılık, anksiyete ve psikozdur.
- Herhangi bir psikiyatrik bozukluk için tıbbi esrarı bir tedavi olarak tavsiye etmek için yeterli bilimsel kanıt yoktur.

### Kaynakalar:

1. WHO. World Drug Report 2010. New York, NY World Health Organization; 2010.
2. Compton WM, Grant BF, Colliver JD, Glantz MD, Stinson FS. Prevalence of marijuana use disorders in the United States: 1991-1992 and 2001-2002. *JAMA* 2004;291(17):2114-21.
3. KOM. Kaçakçılık ve Organize Suçlarla Mücadele Daire Başkanlığı. <http://www.kom.gov.tr/Tr/>.
4. Nutt DJ, King LA, Phillips LD. Drug harms in the UK: a multicriteria decision analysis. *Lancet* 2010;376(9752):1558-65.
5. Zuardi AW. History of cannabis as a medicine: a review. *Rev Bras Psiquiatr* 2006;28(2):153-7.
6. Gaoni Y, Mechoulam R. The isolation and structure of delta-1-tetrahydrocannabinol and other neutral cannabinoids from hashish. *J Am Chem Soc* 1971;93(1):217-24.
7. Howlett AC, Breivogel CS, Childers SR, Deadwyler SA, Hampson RE, Porrino LJ. Cannabinoid physiology and pharmacology: 30 years of progress. *Neuropharmacology* 2004;47 (Suppl 1):S345-S58.
8. Di Marzo V. The endocannabinoid system: its general strategy of action, tools for its pharmacological manipulation and potential therapeutic exploitation. *Pharmacol Res* 2009;60(2):77-84.
9. Mackie K. Cannabinoid receptors as therapeutic targets. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2006;46:101-122.
10. Hall W, Pacula, R. Cannabis use and dependence. Public health and public policy. Cambridge: Cambridge University Press; 2003.
11. DEA. Controlled Substance Schedules. <http://www.deadiversion.usdoj.gov/schedules/index.html#list>. Accessed 10/30/11.
12. Moore TH, Zammit S, Lingford-Hughes A, Barnes TR, Jones PB, Burke M, et al. Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. *Lancet* 2007;370(9584):319-28.
13. Grotenhermen F. Cannabis and Cannabinoids: Pharmacology, Toxicology and Therapeutic Potential. New York Haworth Press; 2002.
14. Elphick MR, Egertova M. The neurobiology and evolution of cannabinoid signalling. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2001;356(1407):381-408.
15. Lynch ME, Campbell F. Cannabinoids for treatment of chronic non-cancer pain; a systematic review of randomized trials. *Br J Clin Pharmacol* 2011;72(5):735-44.
16. Guzman M. Cannabinoids: potential anticancer agents. *Nat Rev Cancer* 2003;3(10):745-55.
17. Tramer MR, Carroll D, Campbell FA, Reynolds DJ, Moore RA, McQuay HJ. Cannabinoids for control of chemotherapy induced nausea and vomiting: quantitative systematic review. *BMJ* 2001;323(7303):16-21.
18. Woolridge E, Barton S, Samuel J, Osorio J, Dougherty A, Holdcroft A. Cannabis use in HIV for pain and other medical symptoms. *J Pain Symptom Manage* 2005;29(4):358-67.
19. Croxford JL, Miller SD. Towards cannabis and cannabinoid treatment of multiple sclerosis. *Drugs Today (Barc)* 2004;40(8):663-76.
20. Struwe M, Kaempfer SH, Geiger CJ, Pavia AT, Plasse TF, Shepard KV, et al. Effect of dronabinol on nutritional status in HIV infection. *Ann Pharmacother* 1993;27(7-8):827-31.
21. Gieringer D, Rosenthal E, Carter GT. Marijuana Medical Handbook: Practical Guide to Therapeutic Uses of Marijuana: Quick American; 2008.
22. Denson TF, Earleywine M. Decreased depression in marijuana users. *Addict Behav* 2006;31(4):738-42.
23. Grinspoon L, Bakalar JB. The use of cannabis as a mood stabilizer in bipolar disorder: anecdotal evidence and the need for clinical research. *J Psychoactive Drugs* 1998;30(2):171-7.
24. The La Guardia Committee Report <http://www.druglibrary.org/schaffer/library/studies/lag/lagmenu.htm>, 1944. Accessed on 10/30/11.
25. Haller J, Bakos N, Szirmay M, Ledent C, Freund TF. The effects of genetic and pharmacological blockade of the CB1 cannabinoid receptor on anxiety. *Eur J Neurosci* 2002;16(7):1395-8.

26. Grinspoon L, Bakalar JB. *Marijuana: The Forbidden Medicine*. New Haven, CT: Yale University; 1997.
27. Strakowski SM, DelBello MP, Fleck DE, Arndt S. The impact of substance abuse on the course of bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2000;48(6):477-85.
28. Lagerberg TV, Sundet K, Aminoff SR, Berg AO, Ringen PA, Andreassen OA, et al. Excessive cannabis use is associated with earlier age at onset in bipolar disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2011;261(6):397-405.
29. Leweke FM, Koethe D. Cannabis and psychiatric disorders: it is not only addiction. *Addict Biol* 2008;13(2):264-75.
30. Crippa JA, Zuardi AW, Martin-Santos R, Bhattacharyya S, Atakan Z, McGuire P, et al. Cannabis and anxiety: a critical review of the evidence. *Hum Psychopharmacol* 2009;24(7):515-23.
31. MAPS. US Marijuana PTSD Study. <http://www.maps.org/research/mmj/> accessed on 10/30/11.
32. Reinarman C, Nunberg H, Lanthier F, Heddleston T. Who are medical marijuana patients? Population characteristics from nine California assessment clinics. *J Psychoactive Drugs* 2011;43(2):128-35.
33. Kinsey SG, O'Neal ST, Long JZ, Cravatt BF, Lichtman AH. Inhibition of endocannabinoid catabolic enzymes elicits anxiolytic-like effects in the marble burying assay. *Pharmacol Biochem Behav* 2011;98(1):21-7.
34. Petrosino S, Di Marzo V. FAAH and MAGL inhibitors: therapeutic opportunities from regulating endocannabinoid levels. *Curr Opin Investig Drugs* 2011;11(1):51-62.
35. Ware MA, Fitzcharles MA, Joseph L, Shir Y. The effects of nabilone on sleep in fibromyalgia: results of a randomized controlled trial. *Anesth Analg* 2011;110(2):604-10.
36. Bolla KI, Lesage SR, Gamaldo CE, Neubauer DN, Funderburk FR, Cadet JL, et al. Sleep disturbance in heavy marijuana users. *Sleep* 2008;31(6):901-8.
37. Linszen DH, Dingemans PM, Lenior ME. Cannabis abuse and the course of recent-onset schizophrenic disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51(4):273-9.
38. Mathers DC, Ghodse AH, Caan AW, Scott SA. Cannabis use in a large sample of acute psychiatric admissions. *Br J Addict* 1991;86(6):779-84.
39. Suvisaari JM, Haukka JK, Tanskanen AJ, Lonnqvist JK. Decline in the incidence of schizophrenia in Finnish cohorts born from 1954 to 1965. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56(8):733-40.
40. Jablensky A, Sartorius N, Ernberg G, Anker M, Korten A, Cooper JE, et al. Schizophrenia: manifestations, incidence and course in different cultures. A World Health Organization ten-country study. *Psychol Med Monogr* 1992;(Suppl): S1-S97.
41. Rowe BH, Therrien S, Johnson C, Sahai VS, Bota GW. Regional variations of northern health: the epidemic of fatal trauma in northeastern Ontario. *Can J Public Health* 1995;86(4):249-54.
42. Grover S, Basu, D. Cannabis and Psychopathology: Update 2004. *Indian Journal of Psychiatry* 2004;46(4):299-309.
43. Ellison K. Medical Marijuana: No Longer Just for Adults *New York Times*; 2009. <http://www.nytimes.com/2009/11/22/health/22sfmedical.html> accessed on 10/30/11.
44. Jager G, Ramsey NF. Long-term consequences of adolescent cannabis exposure on the development of cognition, brain structure and function: an overview of animal and human research. *Curr Drug Abuse Rev* 2008;1(2):114-23.
45. Snelders S, Kaplan C, Pieters T. On cannabis, chloral hydrate, and career cycles of psychotropic drugs in medicine. *Bull Hist Med* 2006;80(1):95-114.
46. Rubio M, Villain H, Docagne F, Roussel BD, Ramos JA, Vivien D, et al. Pharmacological activation/inhibition of the cannabinoid system affects alcohol withdrawal-induced neuronal hypersensitivity to excitotoxic insults. *PLoS One* 2011;6(8):23690.
47. Jacobus J, McQueeney T, Bava S, Schweinsburg BC, Frank LR, Yang TT, et al. White matter integrity in adolescents with histories of marijuana use and binge drinking. *Neurotoxicol Teratol* 2009;31(6):349-55.
48. Ramesh D, Ross GR, Schlosburg JE, et al. Blockade of endocannabinoid hydrolytic enzymes attenuates precipitated opioid withdrawal symptoms in mice. *J Pharmacol Exp Ther* 2011;339(1):173-85.
49. Arendt M, Munk-Jorgensen P. Heavy cannabis users seeking treatment- prevalence of psychiatric disorders. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2004;39(2):97-105.
50. Chen CY, Wagner FA, Anthony JC. Marijuana use and the risk of Major Depressive Episode. Epidemiological evidence from the United States National Comorbidity Survey. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2002;37(5):199-206.
51. Van Ours JC, Williams J. Cannabis use and mental health problems. Vol 7384: CEPR Discussion Paper; 2009.
52. American Psychiatric Association. Task Force on D-I. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV-TR: American Psychiatric Association; 2000.
53. American Medical Association (AMA). Use of Cannabis for Medicinal Purposes 2009.
54. American College of Physicians. Supporting Research into the Therapeutic Role of Marijuana. Philadelphia 2008.
55. Food and Drug Administration (FDA). Inter-Agency Advisory Regarding Claims That Smoked Marijuana Is a Medicine; 2006.
56. Rhode Island Medical Marijuana Act. <http://www.health.ri.gov/healthcare/medicalmarijuana/index.php>. Accessed 10/30/11, 2011.
57. The Colorado Medical Marijuana Registry. <http://www.cdph.state.co.us/hs/medicalmarijuana/>.
58. D'Souza DC, Sewell RA, Ranganathan M. Cannabis and psychosis/schizophrenia: human studies. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2009;259(7):413-31.
59. Yanik M. İlk esrar kullanımında oluşan panik atak: İki olgu nedeniyle esrar kullanımı ile panik bozukluk ilişkisi. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni - Bulletin of Clinical Psychopharmacology* 2002;12(4):191-3.

60. Ferguson A. The United States of Amerijuana. Time Magazine; 2010. <http://www.time.com/time/magazine/article/0,9171,2030925,00.html> accessed on 10/30/11.
61. Bambico FR, Katz N, Debonnel G, Gobbi G. Cannabinoids elicit antidepressant-like behavior and activate serotonergic neurons through the medial prefrontal cortex. *J Neurosci* 24 2007;27(43):11700-11.
62. Haney M. Effects of smoked marijuana in healthy and HIV + marijuana smokers. *J Clin Pharmacol* 2002;42(Suppl 11):S34-S40.