

BÖLÜM 20

KANNABİS İLE İLİŞKİLİ BOZUKLUKLAR

Kadir KARAKUŞ¹

Giriş

Kenevir bitkisinin yaklaşık 12.000 yıl önce Orta Asya'daki Altay Dağları yakınlarında bulunduğu doğrulanmış ve o zamandan beri kenevir tohumları göçebelerin göçüne eşlik ederek yayılmıştır. Kannabis (esrar) ise bu bitkinin çiçeklerinden ve tohum yataklarından elde edilerek kullanılan ve kullanıldığı zaman psikoaktif etkilere neden olan maddeye verilen isimdir. Kannabisin tıbbi kullanımına ilişkin ilk kayıtlar, milattan önce Çin, Mısır ve Yunanistan'da ve daha sonraları Roma imparatorluğunda ortaya çıkmıştır. 19 yüzyılda ise Müslüman ve Hint kültürleriyle temasa geçen batılı bilim insanları, kannabisin tıbbi olarak kullanımını Avrupa'ya tanıtmışlardır (1). Ana psikoaktif madde fitokannabinoid olan tetrahidrokannabinolün (THC) yapısı, İsrail'de Gaoni ve Mechoulam tarafından 1964'te ortaya çıkarılmıştır (2). Bu keşif, endokannabinoid sistem araştırmaları alanında daha sonraki gelişmelerin de öncüsü olmuştur (1).

Kenevir bitkisi insanlar için tarih boyunca önemli gıda ve tekstil kaynağı olmuştur. 1900'lü yıllarda kenevirden kannabis elde edilmiş ve bu olaydan sonra üretim alanları ve kullanımı sınırlandırılıp, kontrol altına alınmıştır. Kannabisin

süreğen kullanımı, kullanıcıların işlevselliklerini ve bilişsel işlevlerini bozmakta, akademik başarılarını ve motivasyonlarını olumsuz etkilemekte, bağımlılığa yol açmakta ve psikoz, duydudurum bozukluğu, anksiyete bozukluğu gibi çeşitli psikiyatrik bozukluklarla ilişkili olabilmektedir (3,4). Kannabisin içeriğinde yaklaşık olarak 550'den fazla kimyasal bileşik vardır ve Δ 9-THC ve kannabinidiol (CBD) dahil olmak üzere 100'den fazla fitokannabinoid içeriği tanımlanmıştır (5). Sentetik kannabinoidler (SK), kannabinoid CB1 ve CB2 reseptörlerine güçlü bir şekilde bağlanan ve THC'ye benzer farmakolojik profil sergileyen yeni nesil bir psikoaktif madde sınıfıdır. SK'ler, K2 ve Spice gibi isimler ile satılmakta ve gençler arasında popüler bir şekilde kötüye kullanılmaktadırlar. Piyasaya sürüldüklerinden beri, SK'lerin sayısı artmış ve adli tespit vb. durumlardan kaçınmak için yapısal çeşitlilik açısından da geliştirilmişlerdir. İstenilen öfori yapıcı ve antinosiseptif etkilerine ek olarak SK'ler; nöbetler, solunum depresyonu, kardiyak aritmiler, felç ve psikoz gibi ciddi toksisitelere neden olabilmektedirler (6).

Tıbbi olarak kullanılan kannabisin, nöropatik ağrı, epilepsi, bulantı, kanser ve nörodejeneratif hastalıklar gibi hastalıkların tedavisinde önemli

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD., kadir.karakus@alanya.edu.tr

sanların, karışık (serotonerjik ve noradrenerjik) etkili antidepressanların, bupropion, buspiron ve atomoksetinin KB tedavisinde muhtemelen çok az bir değere sahip olduğu bulguları elde edilmiştir. Sınırlı etkinlik kanıtı göz önüne alındığında, THC müstahzarlarının da yoksunluk belirtileri ve aşırma üzerinde bazı olumlu etkileri olsa da hala deneysel olarak kabul edilmesi gerektiği de belirtilmiştir. Antikonvülsan gabapentin, oksitosin ve NAC için kanıt temelini zayıf olduğu ancak bu ilaçların daha fazla araştırmaya değer olduğu da belirtilmiştir (74).

Sonuç

Günümüzde değişen yasalar ve bazı ülkelerde tıbbi olmayan kannabis kullanımının yasallaştırılması, kannabis ürünlerini daha kolay ulaşılabilir hale getirmiştir. Kannabis kullanımını sosyal olarak daha kabul edilebilir hale geldikçe de yetişkinlerde kannabis kullanımı ve özellikle de yoğun kullanım oranları son yıllarda önemli ölçüde artmıştır. Tekrarlanan ya da uzun süre kannabis kullanımı, solunum hastalıkları ve kardiyovasküler hastalıklar, bilişsel bozukluklar, psikotik bozukluklar, şizofreni, anksiyete ve duygudurum bozuklukları gibi kısa süreli ve uzun süreli yan etkilerle ilişkilendirilmiştir. Kannabis kullanımı ile bu olumsuz etkiler arasındaki ilişkiler tam net bir şekilde olarak anlaşılamamıştır. Diğer taraftan, yapılan son araştırmalarda çok çeşitli tıbbi durumlar için kannabinoid bazlı ilaçların umut verici terapötik potansiyeli olduğu da öne sürülmüştür. Psikiyatristler ve diğer ruh sağlığı uzmanları KKB'si olan hastaların takip ve tedavilerinde çok önemli bir role sahiptirler. Günümüzde hala KKB tedavisi için FDA onaylı ilaçlar bulunmamasına rağmen, uygulayıcılar için kanıtı dayalı birkaç farmakolojik ve psikoterapötik tedavi yöntemi mevcuttur. İlaç tedavileri bir gün KKB tedavisinin bir parçası haline gelebilirler fakat mevcut kanıtlardaki sınırlılıklara bakılırsa psikososyal müdahaleler ilk seçenek tedavi olarak düşünülmelidirler. Psikososyal müdahalelerden BDT, MAT ve ADY kannabis kullanımını ve kannabisle ilgili sorunları önemli ölçüde azaltabilirler.

Kannabis yoksunluk bulgularının tedavisinde bazı umut veren sonuçlar olmakla beraber araştırma sonuçlarının kliniğe yansımaları henüz yeterli değildir. KKB tedavisinde cesaret verici olarak son dönemde klinikte NAC ve gabapentin kullanımı dikkat çekmektedir. Önemli bir halk sağlığı sorunu olan KKB tedavisinde etkili tedavi seçenekleri üzerinde araştırmalar yapmak önem arz etmektedir. Kannabis kullanımını yasallaştıran devletler, kullanıcıları KKB riskleri hakkında ve kannabis ile ilgili ruhsal ve fiziksel sağlık sorunları hakkında bilgilendirmeli, nasıl yardım ve destek alabilecekleri konusunda bilgi vermelidirler.

Kaynakça

1. Crocq MA. History of cannabis and the endocannabinoid system. *Dialogues in Clinical Neuroscience*. 2020 Sep 30;22(3):223–8
2. Gaoni Y, Mechoulam R. Isolation, Structure, and Partial Synthesis of an Active Constituent of Hashish. *J Am Chem Soc*. 1964 Apr 1;86(8):1646–7.
3. Jaffe J, Anthony J. Substance-related disorders: introduction and overview. In: *Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry*. In: Sadock H, Sadock V, editors. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins.; 2005. p. 1137–67.
4. Aldemir E, Döğter R, Aydoğdu M, et al. Cannabis, medical use and related policies reflections on society (tur). *Journal of Clinical Psychiatry*. 2020;23(2):204–13.
5. Rock EM, Parker LA. Constituents of Cannabis Sativa. *Adv Exp Med Biol*. 2021;1264:1–13.
6. Walsh KB, Andersen HK. Molecular Pharmacology of Synthetic Cannabinoids: Delineating CB1 Receptor-Mediated Cell Signaling. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020 Aug 25;21(17):6115.
7. Amin MR, Ali DW. Pharmacology of Medical Cannabis. In: *Recent Advances in Cannabinoid Physiology and Pathology*. 2019. p. 151–65.
8. World Drug Report 2021, United Nations publication, Sales No. E.21.XI.8.
9. Manthey J, Freeman TP, Kilian C, et al. Public health monitoring of cannabis use in Europe: prevalence of use, cannabis potency, and treatment rates. *The Lancet Regional Health - Europe*. 2021 Nov;10:100227.
10. Hasin DS, Saha TD, Kerridge BT, et al. Prevalence of Marijuana Use Disorders in the United States Between 2001-2002 and 2012-2013. *JAMA Psychiatry*. 2015 Dec 1;72(12):1235–42.
11. Winters KC, Lee CYS. Likelihood of developing an alcohol and cannabis use disorder during youth: association with recent use and age. *Drug Alcohol Depend*. 2008 Jan 1;92(1–3):239–47.
12. Leung J, Chan GCK, Hides L, et al. What is the prevalence and risk of cannabis use disorders among people who use cannabis? a systematic review and meta-analysis.

- Addictive Behaviors*. 2020 Oct;109:106479.
13. Kerridge BT, Pickering R, Chou P, et al. DSM-5 cannabis use disorder in the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions-III: Gender-specific profiles. *Addictive Behaviors*. 2018 Jan;76:52–60.
 14. Blanco C, Ruffolo C, Wall MM, et al. Towards a comprehensive developmental model of cannabis use disorders. *Addiction* (Abingdon, England). 2014 Feb;109(2):284–94.
 15. Dugas EN, Sylvestre MP, Ewusi-Boisvert E, et al. Early Risk Factors for Daily Cannabis Use in Young Adults. *The Canadian Journal of Psychiatry*. 2019 May 29;64(5):329–37.
 16. Rajapaksha RMD, Hammonds R, Filbey F, et al. A preliminary risk prediction model for cannabis use disorder. *Preventive Medicine Reports*. 2020 Dec;20:101228.
 17. Verweij KJH, Zietsch BP, Lynskey MT, et al. Genetic and environmental influences on cannabis use initiation and problematic use: a meta-analysis of twin studies. *Addiction* (Abingdon, England). 2010 Mar;105(3):417–30.
 18. Courtney KE, Mejia MH, Jacobus J. Longitudinal Studies on the Etiology of Cannabis Use Disorder: A Review. *Current Addiction Reports*. 2017 Jun 6;4(2):43–52.
 19. Silins E, Horwood LJ, Patton GC, et al. Young adult sequelae of adolescent cannabis use: an integrative analysis. *Lancet Psychiatry*. 2014 Sep;1(4):286–93.
 20. Stinson FS, Ruan WJ, Pickering R, et al. Cannabis use disorders in the USA: prevalence, correlates and co-morbidity. *Psychol Med*. 2006 Oct;36(10):1447–60.
 21. Shrivastava A, Johnston M, Terpstra K, et al. Cannabis and psychosis: Neurobiology. *Indian Journal of Psychiatry*. 2014;56(1):8.
 22. Borodovsky JT, Crosier BS, Lee DC, et al. Smoking, vaping, eating: Is legalization impacting the way people use cannabis? *International Journal of Drug Policy*. 2016 Oct;36:141–7.
 23. Kamali M, Oquendo MA, Mann JJ. Understanding the neurobiology of suicidal behavior. *Depression and Anxiety*. 2001;14(3):164–76.
 24. MacCallum CA, Russo EB. Practical considerations in medical cannabis administration and dosing. *Eur J Intern Med*. 2018;49:12–9.
 25. Barrus D, Capogrossi K, Cates S, et al. Tasty THC: Promises and Challenges of Cannabis Edibles. *Research Triangle Park, NC*; 2016 Nov.
 26. Cohen K, Weinstein A. The Effects of Cannabinoids on Executive Functions: Evidence from Cannabis and Synthetic Cannabinoids—A Systematic Review. *Brain Sciences*. 2018 Feb 27;8(3):40.
 27. Zagzoog A, Mohamed KA, Kim HJJ, et al. In vitro and in vivo pharmacological activity of minor cannabinoids isolated from Cannabis sativa. *Scientific Reports*. 2020 Dec 23;10(1):20405.
 28. Papaseit E, Pérez-Mañá C, Pérez-Acevedo AP, et al. Cannabinoids: from pot to lab. *Int J Med Sci*. 2018;15(12):1286–95.
 29. Howlett AC, Barth F, Bonner TI, et al. International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of cannabinoid receptors. *Pharmacol Rev*. 2002 Jun;54(2):161–202.
 30. Volkow ND, Baler RD, Compton WM, et al. Adverse Health Effects of Marijuana Use. *New England Journal of Medicine*. 2014 Jun 5;370(23):2219–27.
 31. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed. Washington D.C: American Psychiatric Association.; 2013.
 32. Zehra A, Burns J, Liu CK, et al. Cannabis Addiction and the Brain: a Review. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2018;13(4):438–52.
 33. Oomen PP, van Hell HH, Bossong MG. The acute effects of cannabis on human executive function. *Behavioural Pharmacology*. 2018 Oct;29(7):605–16.
 34. Piccioni A, Cicchinelli S, Saviano L, et al. Risk Management in First Aid for Acute Drug Intoxication. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(21).
 35. Schmid Y, Scholz I, Mueller L, et al. Emergency department presentations related to acute toxicity following recreational use of cannabis products in Switzerland. *Drug and Alcohol Dependence*. 2020 Jan;206:107726.
 36. Alghamdi AM, Samman OY, Bahader WK, et al. Cannabinoid Acute Intoxication, Diagnosis, and Management. *International Journal Of Pharmaceutical Research And Allied Sciences*. 2021;10(4):42–6.
 37. Borgelt LM, Franson KL, Nussbaum AM, et al. The pharmacologic and clinical effects of medical cannabis. *Pharmacotherapy*. 2013 Feb;33(2):195–209.
 38. Cooper ZD, Williams AR. Cannabis and Cannabinoid Intoxication and Toxicity. In: *Cannabis Use Disorders*. Cham: Springer International Publishing; 2019. p. 103–11.
 39. Crippa JA, Derenusson GN, Chagas MH, et al. Pharmacological interventions in the treatment of the acute effects of cannabis: a systematic review of literature. *Harm Reduction Journal*. 2012;9(1):7.
 40. Bonnet U, Preuss U. The cannabis withdrawal syndrome: current insights. *Substance Abuse and Rehabilitation*. 2017 Apr;Volume 8:9–37.
 41. Urits I, Gress K, Charipova K, et al. Cannabis Use and its Association with Psychological Disorders. *Psychopharmacol Bull*. 2020;50(2):56–67.
 42. Lowe DJE, Sasiadek JD, Coles AS, et al. Cannabis and mental illness: a review. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. 2019 Feb 19;269(1):107–20.
 43. Langlois C, Potvin S, Khullar A, Tourjman SV. Down and High: Reflections Regarding Depression and Cannabis. *Frontiers in Psychiatry*. 2021 May 14;12.
 44. Ferrari AJ, Charlson FJ, Norman RE, et al. Burden of depressive disorders by country, sex, age, and year: findings from the global burden of disease study 2010. *PLoS Med*. 2013 Nov;10(11):e1001547.
 45. Hillard CJ, Weinlander KM, Stuhr KL. Contributions of endocannabinoid signaling to psychiatric disorders in humans: genetic and biochemical evidence. *Neuroscience*. 2012 Mar;204:207–29.
 46. Boorman E, Zajkowska Z, Ahmed R, et al. Crosstalk between endocannabinoid and immune systems: a potential dysregulation in depression? *Psychopharmacology (Berl)*. 2016 May; 20;233(9):1591–604.
 47. Wycoff AM, Metrik J, Trull TJ. Affect and cannabis use in daily life: a review and recommendations for future research. *Drug and Alcohol Dependence*. 2018 Oct;191:223–33.
 48. Mechoulam R, Parker LA. The Endocannabinoid System

- and the Brain. *Annual Review of Psychology*. 2013 Jan 3;64(1):21–47.
49. Chetia S, Borah G. Δ 9-Tetrahydrocannabinol Toxicity and Validation of Cannabidiol on Brain Dopamine Levels: An Assessment on Cannabis Duplicity. *Natural Products and Bioprospecting*. 2020 Oct 28;10(5):285–96.
 50. Pacek LR, Martins SS, Crum RM. The bidirectional relationships between alcohol, cannabis, co-occurring alcohol and cannabis use disorders with major depressive disorder: results from a national sample. *J Affect Disord*. 2013 Jun;148(2–3):188–95.
 51. Gorfinkel LR, Stohl M, Hasin D. Association of Depression With Past-Month Cannabis Use Among US Adults Aged 20 to 59 Years, 2005 to 2016. *JAMA Netw Open*. 2020;3(8):e2013802.
 52. Lev-Ran S, Roerecke M, le Foll B, et al. The association between cannabis use and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Psychol Med*. 2014 Mar;44(4):797–810.
 53. Cuttler C, Spradlin A, McLaughlin RJ. A naturalistic examination of the perceived effects of cannabis on negative affect. *Journal of Affective Disorders*. 2018 Aug;235:198–205.
 54. Stoner SA. Effects of Marijuana on Mental Health: Anxiety Disorders. [Internet]. Alcohol & Drug Abuse Institute, University of Washington, 2017 [cited 2022 Jun 24]. Available from: <http://adai.uw.edu/pubs/pdf/2017mjanxiety.pdf>.
 55. Buckner JD, Heimberg RG, Matthews RA, et al. Marijuana-related problems and social anxiety: The role of marijuana behaviors in social situations. *Psychology of Addictive Behaviors*. 2012 Mar;26(1):151–6.
 56. Blessing EM, Steenkamp MM, Manzanares J, et al. Cannabidiol as a Potential Treatment for Anxiety Disorders. *Neurotherapeutics*. 2015 Oct;12(4):825–36.
 57. Sharpe L, Sinclair J, Kramer A, et al. Cannabis, a cause for anxiety? A critical appraisal of the anxiogenic and anxiolytic properties. *Journal of Translational Medicine*. 2020 Dec 2;18(1):374.
 58. Kingston REF, Marel C, Mills KL. A systematic review of the prevalence of comorbid mental health disorders in people presenting for substance use treatment in Australia. *Drug and Alcohol Review*. 2017 Jul;36(4):527–39.
 59. Di Forti M, Quattrone D, Freeman TP, et al. The contribution of cannabis use to variation in the incidence of psychotic disorder across Europe (EU-GEI): a multicentre case-control study. *The Lancet Psychiatry*. 2019 May;6(5):427–36.
 60. Grewal RS, George TP, Frpc. Cannabis-induced psychosis: A review. *Psychiatric Times*. 2017 Jul 14;34(7):1–5.
 61. Radhakrishnan R, Wilkinson ST, D'Souza DC. Gone to Pot - A Review of the Association between Cannabis and Psychosis. *Front Psychiatry*. 2014;5:54.
 62. Pinto JV, Medeiros LS, Santana da Rosa G, et al. The prevalence and clinical correlates of cannabis use and cannabis use disorder among patients with bipolar disorder: A systematic review with meta-analysis and meta-regression. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2019 Jun;101:78–84.
 63. Lev-Ran S, le Foll B, McKenzie K, et al. Rehm J. Bipolar disorder and co-occurring cannabis use disorders: Characteristics, co-morbidities and clinical correlates. *Psychiatry Research*. 2013 Oct;209(3):459–65.
 64. Gates PJ, Sabioni P, Copeland J, et al. Psychosocial interventions for cannabis use disorder. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 May 5;(5):CD005336.
 65. Connor JP, Stjepanović D, le Foll B, et al. Cannabis use and cannabis use disorder. *Nature Reviews Disease Primers*. 2021 Dec 25;7(1):16.
 66. Stanger C, Budney AJ. Contingency Management: Using Incentives to Improve Outcomes for Adolescent Substance Use Disorders. *Pediatr Clin North Am*. 2019;66(6):1183–92.
 67. Petry NM. Contingency management: what it is and why psychiatrists should want to use it. *Psychiatrist*. 2011 May;35(5):161–3.
 68. Guven FM, Camsari UM, Senormanci O, et al. Cognitive Behavioral Therapy in Cannabis Use Disorder. In: *Handbook of Cannabis and Related Pathologies*. Elsevier; 2017. p. 1056–65.
 69. Williams AR, Hill KP. Cannabis and the Current State of Treatment for Cannabis Use Disorder. *FOCUS*. 2019 Apr;17(2):98–103.
 70. Bahji A, Meyyappan AC, Hawken ER, et al. Pharmacotherapies for cannabis use disorder: A systematic review and network meta-analysis. *Int J Drug Policy*. 2021;97:103295.
 71. Gray KM, Carpenter MJ, Baker NL, et al. A Double-Blind Randomized Controlled Trial of N -Acetylcysteine in Cannabis-Dependent Adolescents. *American Journal of Psychiatry*. 2012 Aug;169(8):805–12.
 72. Gray KM, Sonne SC, McClure EA, et al. A randomized placebo-controlled trial of N-acetylcysteine for cannabis use disorder in adults. *Drug Alcohol Depend*. 2017;177:249–57.
 73. Mason BJ, Crean R, Goodell V, et al. A proof-of-concept randomized controlled study of gabapentin: effects on cannabis use, withdrawal and executive function deficits in cannabis-dependent adults. *Neuropsychopharmacology*. 2012 Jun;37(7):1689–98.
 74. Nielsen S, Gowing L, Sabioni P, et al. Pharmacotherapies for cannabis dependence. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;1:CD008940.