

Bölüm 17

ONKOLOJİDE TIBBİ KANNABİS ve SENTETİK TÜREVLERİNİN KULLANIMI

Metin Deniz KARAKOÇ¹

GİRİŞ

Kenevir veya kendir ismi ile de bilinen kannabis (*Cannabis*) türleri, Cannabaceae familyasına ait 50 santimetreden 3 metreye kadar büyüeyebilen tek yıllık, otsu bir bitki cinsidir. Eşeyli bir bitki olup erkek bitkiler polen üretirken dişi bitki çiçeklenir ve bazı türlerde yüksek oranda delta-9-tetrahidrokanabinol (THC) ihtiva eder. Bitkinin anavatanı Orta Asya ve Hindistan olmasına rağmen günümüzde ılıman bölgelerin çoğunda yetişmekte ve kültürü yapılmaktadır (1). Kannabis, yetiştirilmeye ve ıslah edilmeye başlanan ilk bitki türlerinden birisi olup tarih boyunca bitkisel bir hammadde ve keyif verici madde olarak kullanılmıştır. Ülkemizdeki tanınan adı ile esrar, dünya genelinde marijuana (marihuana/bitkisel kannabis) olarak da bilinmekte ve *Cannabis sativa* L. bitkisinin kurutulmuş yaprak ve çiçeklerinden oluşmaktadır. Geleneksel Çin tıbbında yüzlerce yıl boyunca gut hastalığı, sıtma ve astım tedavileri için kullanılan kannabisin, yaklaşık aynı dönemlerde Hindistan'da migren, nevralsi ve konvülsiyonların giderilmesi amacıyla da kullanıldığı belirlenmiştir (2,3). 19. yüzyılda yalnız Uzakdoğu Asya'da değil Amerika ve Avrupa'da da etil alkolden hareketle elde edilen kannabis tentürlerinin tetanoz, kolera, kuduz ve yenidoğan konvülsiyonları gibi yaşamı tehdit edici hastalıkların tedavilerinde kullanıldığı bilinmektedir. 20. yüzyıla gelindiğinde ise belirli bir hastalık için standart kannabis müstahzarlarının hazırlanamamış olması münasebeti ile terapötik amaçlı kullanımın yavaş yavaş ortadan kalktığı bildirilmektedir (4).

Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ve İngiltere gibi pek çok gelişmiş batılı ülkelerin eczanelerinde çoğu zaman bir majistral preparat olarak yer alan kannabise, farmakolojik aktivitelerinden birisi olan psikoaktif etkilerinden dolayı kötü niyetli kullanılabilceği endişesi ile hekimlerin, yöneticilerin ve halkın belli

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji AD
e-mail: mdkarakoc@pau.edu.tr,

bir bölümü tarafından kuşku ile yaklaşılmış ve yetmişli yıllarda uluslararası anlamda yasadışı bir uyuşturucu madde olarak indekslenmiştir (5,6). İçeriğindeki THC gibi fitokannabinoidlerin psikoaktif niteliklerinin halk tarafından suistimal edilerek kötüye kullanılması ve bağımlılığa yol açması yasaklanmasındaki kuşkusuz ana etmendir. Diğer yandan kannabis bitkisinin tıbbi faydalarından başka iplik, kağıt, inşaat yalıtım malzemesi, bitkisel yemeklik yağ, boya, biyoyakıt ve hayvan yemi üretimi gibi çok çeşitli ve yüksek verimli bir endüstriyel getiri kaynağı olması nedeniyle Çin ve Fransa başta olmak üzere birçok ülkede düşük oranda THC içeren kannabis türlerinin yoğun olarak yetiştirilmeye devam edildiği görülmektedir. Bu bağlamda ülkemizde de 2016 yılında yürürlüğe giren kenevir yetiştiriciliği ve kontrolü hakkında yönetmelikle endüstriyel kenevir üretimi şartları yeniden revize edilerek belirli şartlarda izin verilmiştir (7).

Kannabis bitkisinin endüstriyel anlamdaki faydalarının ortaya konularak üretimine ağırlık verilmesinin yanında tıp alanındaki terapötik faydaları nedeniyle de gündemden hiçbir zaman düşmemiştir. Kannabisin özellikle son yıllarda tıp alanında klinisyenler ve diğer araştırmacılar tarafından çeşitli kullanım önerileri olmuştur. Tıbbi kannabisin farmakolojik etkileri, son yıllarda onkoloji alanında da büyük bir tartışma konusu haline gelmiştir. 2021 yılı itibari ile ABD'nin birçok eyaletinde kannabis bitkisinin tıbbi amaçlarla kullanımı yasal hale getirilmiştir (8). Kullanımın yasal zemine kavuşması ve potansiyel terapötik avantajları nedeniyle önümüzdeki süreçte hastaların hekimlerince gerekli endikasyonlarda kannabis kullanımını konusunda yönlendirilmelerinde artış görülmesi büyük bir olasılıktır. Ancak bu durum anılan maddenin farmakolojik etki ve advers etkilerinin sağlık profesyonelleri tarafından iyi bilinmesi ile mümkündür.

Kannabisin romatizma, tetanoz, kolera, inme ve felçlerde güçlü analjezik, antikonvülsan ve kas gevşetici etkileri olduğuna dair modern tıptaki farmakolojik ve toksikolojik verileri içeren ilk yayınlar 19. yüzyıla dayanmaktadır (3). 1960'lı yıllarda Kannabis bitkisinin aktif elementi olan delta-9-tetrahidrokanabinol (THC) gibi kannabinoidler tanımlanırken; 90'larda ise kannabinoid reseptörleri 1 ve 2 üzerinde etkin olan endokannabinoid sistemde rol oynayan insan endojen molekülleri anandamit (ADA) ve 2-araşidonoil-gliserol (2-AG) keşfedilmiştir (9,10).

Kannabis bitkisinin içeriğinde farklı kannabinoid türevleri ve 20'den fazla flavonoid tanımlanmıştır. Ancak içeriğindeki en potens etkiye sahip ana aktif bileşik THC'dir. Bitkinin yapısında THC'ye ek olarak kannabinol (CBN) ve delta-8-tetrahidrokanabinol (Δ 8-THC) gibi diğer başka kannabinoidler de bulunmaktadır. Bu maddelerin bitkinin yapısında THC'ye oranla çok daha az

oranda bulunduğu ve kannabinoid reseptörlerine (CB1 ve CB2) daha düşük bir afinite ile bağlandıkları bilinmektedir (11,12). THC'nin %10'u kadar aktivite sergileyen, anksiyolitik ve antipsikotik aktiviteye sahip kannabidiol (CBD) THC etkisi ile ortaya çıkan psikotropik özellikleri hafifletebilme potansiyeline sahip olması nedeniyle son yıllarda dikkat çeken bir başka bitkisel kannabioiddir (13,14).

2021 yılı içerisinde ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) dronabinol ve nabilon isimli iki ayrı sentetik THC türevi etken maddeye ait toplam üç ilacın kanser kemoterapisine bağlı bulantı ve kusma ile HIV enfeksiyonlarına bağlı kilo kaybı ve kronik ağrıda kullanımına onay vermiştir (15). Ülkemizde ise halen bu etken maddelerin terapötik amaçlarla kullanımı yasal zemine kavuşmamıştır. Yukarıda tarihçesi ve genel özellikleri özetlenmeye gayret edilen kannabis türevlerinin çalışmamızın ilerleyen bölümlerinde CBD ve THC gibi kannabinoidlerin CB1 ve CB2 reseptörleri üzerindeki etkileri, kemoterapi kaynaklı bulantı ve kusma, ağrı, kaşeksi ve tümör supresyonu üzerindeki rolleri irdelenecektir.

ETKİLERİ

Kannabis bitkisi, içeriğinde yüzden fazla kannabinoid içermektedir. Kannabinoid ailesi içinde, ısı aracılığı ile dekarboksillenmek sureti ile delta-9-tetra hidro kannabinolik asit'ten (THCA) delta-9-tetrahidrokanabinol (THC) ve kannabidiolik asit'ten (CBDA) ise kannabidiol (CBD) meydana gelir. Oluşan bu dekarboksile formlar daha yüksek terapötik etki göstermeleri nedeni ile tıp camiasının ilgisini cezbetmektedir. Kannabinoidler etkilerini insan vücudunun çoğu dokusunda bulunmakla beraber en yoğun şekilde merkezi sinir sisteminde bulunan CB1 ve ağırlıklı olarak bağışıklık sisteminde bulunan CB2 reseptörlerine bağlanarak gösterirler. Esrar kullanımıyla ilişkili olarak iyi bilinen psikoaktif etkilere yol açan hareket THC tarafından CB1 reseptörlerinin aktivasyonu iken, THC'nin CB2 reseptörlerine bağlanması immünomodülasyon sağlar ve psikoaktif aktivite görülmez (16). THC kannabinoid reseptörlerine bir parsiyel agonist olarak bağlanırken, CBD'nin ise her iki reseptör tipine de afinitesi düşüktür. CBD ve THC'nin her ikisinin de ortamda olduğu durumda CBD reseptör bölgesinde bir antagonist gibi davranarak THC'nin etkisini modüle etmektedir. CBD'nin allosterik inhibisyonu, THC'nin CB1 reseptörlerine bağlanamamasına yol açarak normal şartlarda THC-CB1 etkileşiminin neden olduğu halüsinojenik etkinin azalmasına neden olmaktadır (8).

POTANSİYEL RİSKLER

Tıbbi ve keyfi/kötüye kullanım amaçlı kannabis kullanımı halüsinasyonlar, konfüzyon, ağız kuruluğu, mide bulantısı, baş dönmesi, öfori ve uyku hali gibi bazı yan etkilere sahip olduğu bildirilmiştir. Ayrıca, kesin olarak henüz kanıtlanmamış olsa da miyokard enfarktüsü ve inme gibi yan etkilere sahip olduğuna yönelik kanıtlar bulunmaktadır. Kronik ve aşırı miktarda esrar kullananlarda bulantı, kusma ve karın ağrısına neden olabildiği belirtilmektedir (17).

Kannabisin vücuda uygulanma şekli dikkat edilmesi gereken hususların bir diğeridir. Tıbbi uygulamalar amacıyla inhaler kapsüller, inhalasyon solüsyonları, oro-mukozal spreyler, gıda ürünlerine (bisküvi, çikolata, v.b.) karıştırılarak kullanım, kapsül ve haricen uygulanan topikal solüsyonlar şeklinde uygulanabilmektedir. Ancak kannabisin ya da halk arasındaki adı ile esrarın keyfi/kötüye kullanımındaki en sık karşılaşılan kullanım yolu sigara şeklinde tüketimdir. Bunun sonucu olarak ortaya çıkan dumanın solunması kaynaklı formaldehit, arsenik ve benzen gibi tütün dumanında da bulunan pek çok kanserojene maruz kalındığı tespit edilmiştir. Bu nedenle tıbbi amaçlı kullanımda hastaya ya da etraftaki diğer kişilere zarar gelmesini engellemek maksadı ile sigara dışında kalan yukarıda sayılan oral, topikal ve inhalasyon yolu ile uygulama şekillerinin uygulanması tavsiye edilmektedir (18).

Kanser kemoterapisine bağlı olarak görülen yan etkilerin tedavisinde tıbbi kannabis kullanırken klinisyenlerin kannabinoidlerin antineoplastik ajanların etkinliğini etkilemesi olasılığını da göz önünde bulundurması gerekmektedir. İmmünoterapi ve tıbbi kannabis kullanımı arasındaki ilişkinin metastatik kanser hastalarında değerlendirildiği bir çalışmada genel sağ kalım sürelerinde (kannabis kullananlar için 6,4 ay ve kullanmayanlar için 28,5 ay) ve progresyonsuz sağ kalım süresinde (kannabis kullananlar için 3,4 ay ve kullanmayanlar için 13,1 ay) önemli bir düşüş olduğu bildirilmiştir. Araştırmada ayrıca endojen kannabinoid ADA'nın mitojenle aktive olan T ve B lenfosit proliferasyonunu doza bağlı bir şekilde inhibe ettiği bildirilmiştir (19).

Vücudun immün yeteneğini baskılamak ya da durdurmak immünoterapinin etkinliğini inhibe ederek vücudun kanser hücrelerini yok etme yeteneğinde zayıflamaya yol açabilir. Ekzojen kannabinoidlerin, özellikle THC'nin, enfekte hücreleri, tümör hücrelerini ve organ nakli ile gelen hücreleri yok etmede büyük rolü olan sitotoksik T lenfositlerini (CD8 T-hücrelerini) baskıladığı bulunmuştur. THC'nin ayrıca lenfositlerin proliferasyonunu ve sitotoksik T lenfositlerine maturasyonunu da azaltıcı yönde etki ettiği bildirilmiştir (20).

KLİNİK ÖNEMİ

Kemoterapi Kaynaklı Bulantı ve Kusma

Bulantı ve kusma, sitotoksik kemoterapi rejimleri uygulanan hastalarda oldukça sık karşılaşılan advers etkilerdendir. Kusma refleksi beynin medulla bölgesindeki “Kemoreseptör Triger Zon” ve Kusma Merkezi arasında aferent ve eferent sinirler vasıtasıyla gerçekleşen karmaşık bir iletişim sisteminden meydana gelmektedir. Kemoterapinin bu sinyal kaskadını periferik ve santral olmak üzere iki ayrı mekanizma ile tetiklediği düşünülmektedir (21).

Periferik yolak, kemoterapinin ardından ilk 24 saat içinde ortaya çıkan akut bulantı ve kusma ile ilişkilidir. Mekanizma, gastrointestinal mukozadaki serotonin/5-HT₃ reseptörlerinin aktivasyonuna yol açar. Kemoterapi ajanlarının toksik etkisi, gastrointestinal sistemdeki enterokromafin hücrelerinde tahribata yol açar ve bu hücrelerden serotonin salınmasına neden olur. Serotonin moleküllerinin bol miktarda salgılanarak bunların serotonin reseptörlerine bağlanması Kemoreseptör Triger Zon’a aferent sinyaller gönderir. Burada aferent sinyaller doruk noktasına ulaşarak Kusma Merkezinden tekrar periferik doğru eferent sinyalleri tetikler. Eferent sinyaller abdominal kasların, diyaframın ve midenin kasılmasına yol açar. Bu tür kasılmaların sonucunda ise kusma meydana gelir (21,22).

Geç dönemde emezise yol açan ana yolak kemoterapi uygulanmasından 24 saatten daha uzun sürede ortaya çıkan bulantıdır. Süreç ağırlıklı olarak beyinde gerçekleşir ve P maddesinin (substance P) Nörokinin-1 (NK-1) reseptörlerine olan afinitesine göre regüle edilir. Sitotoksik antineoplastik ajanlar vücuttan P maddesi salınmasına neden olurlar. P maddesi beyindeki NK-1 reseptörlerine bağlanır. Meydana genel substrat-reseptör etkileşimi, Kemoreseptör Triger Zon’da bir sinyal kaskadını harekete geçirerek kusmayı tetikleyen Kusma Merkezine eferent uyarılar gönderir (23). Onkoloji pratiğinde klinisyenler, serotonin/5-HT₃ (ondansetron, palonosetron, vb.) ve nörokinin 1 reseptör antagonisti (aprepitant, fosaprepitant, vb.) ilaçların tek başlarına ya da kombinasyonu yoluyla kemoterapi kaynaklı bulantı ve kusmayı hafifletmeye çalışmaktadırlar. Ancak bu tür güçlü antiemetik aktiviteye sahip ilaçların kullanılıyor olmasına rağmen kemoterapi görmekte olan hastaların %40’ın da halen şiddetli bulantı ve/veya kusma görüldüğü bildirilmektedir (24). Bu şikâyetleri ortadan kaldırmak ya da daha da azaltmak maksadı ile günümüzde THC ve CBD kullanımı ve bunların CB1 ve CB2 reseptörleri ile etkileşimi üzerinde yoğun şekilde çalışılmaktadır.

Bir çalışmada olanzapinli ya da olanzapinsiz olarak kemoterapi klavuzlarında antiemetik olarak onaylanan kortikosteroidler, NK-1 antagonistleri ve 5-HT3 antagonistleri ile birlikte oral yolla THC:CBD (2.5 mg : 2.5 mg) uygulanan hastalarda hem bulantının hem de kusmanın önemli ölçüde baskılandığını gösterilmiştir. Ayrıca, THC:CBD eklenmesiyle hastaların tam yanıt oranının (kusma epizodu olmaması) %14'ten %25'e yükseldiği bildirilmiştir. Kemoterapi kaynaklı bulantı ve kusmayı önemli ölçüde azaltabilmelerine rağmen hastaların %31'in de kannabinoid tedavisi kullanımı sonucunda sedasyon, baş dönmesi ve oryantasyon bozukluğu gibi yan etkiler kaydedilmiştir. Ancak advers etki bildirimlerindeki fazlalığa rağmen, hastaların %83'ünün plasebo yerine THC:CBD kombinasyonu kullanımını tercih ettiği bildirilmiştir (25). Pediatrik kanser hastalarında kemoterapiye bağlı bulantı ve kusmanın araştırıldığı bir başka çalışmada sentetik THC analoğu olan nabilon, antiemetik olarak 5-HT3 antagonisti kullanılan hastalarda tedaviye ek olarak uygulanmıştır. Çalışmada yüksek derecede emetojenik kemoterapi alan hastalarda %50,6 ve orta derecede emetojenik kemoterapi alan hastalarda %53,8 oranında daha fazla kemoterapiye bağlı kusma kontrolü sağlandığı bildirilmiştir. Diğer taraftan çalışmada sedasyon, sersemleme ve öfori başta olmak üzere hastaların %34'ünün de nabilon kullanımına atfedilen advers olaylar gözlemlendiği belirtilmiştir. Bu nedenle nabilonun neden olduğu advers etkiler ve yüksek insidansları göz önüne alındığında her ne kadar kuvvetli bir antiemetik etki artışı sağlansa da pediatrik kanser hastalarında 5-HT3 antagonistleri ile birlikte kullanılmasının önerilmediği bildirilmiştir (26).

Analjezi

Ağrı tedavisi amacıyla kannabis bitkisinin kullanımı 5000 yıl öncesine kadar dayanmaktadır. Günümüzde doğal ya da sentetik kannabinoid içeren farmasötik preparatlar çoğunlukla sinir sistemindeki bir lezyon veya fonksiyon bozukluğu sonucu ortaya çıkan nöropatik ağrının hafifletilmesi için kullanılmaktadır. Onkoloji hastalarının birçoğunun da radyoterapi tedavisi, antineoplastik ajanlar ya da hastalığın kendisi nedeniyle ciddi seviyede ağrı problemi yaşadıkları bilinmektedir. Metastatik hastalığı olanların %34'ünün de ve kanser kemoterapisi görmekte olanların %59'unun da ağrı prevalansı olduğu bildirilmiştir. Günümüzde opioid türevi analjezik ilaçlar (morfin, fentanil, vb.) kanser kaynaklı ağrıyı tedavi etmek için sıklıkla başvurulan ajanlardır. Ancak sedasyon, solunum depresyonu, konstipasyon, bulantı/kusma ve tedavi dozlarına tolerans ve bağımlılık başta olmak üzere pek çok yan etkiye sahiptirler. Kanser ağrısını hafifletmek ve kullanılan opioid dozlarını azaltabilmek amacıyla kannabinoid kullanımı üzerinde

son yıllarda giderek artan büyük bir ilgi bulunmaktadır (27). Opioid tedavisi ile kombine halde kannabionid uygulamasının ağrıdaki etkinliğinin iki haftalık süre ile değerlendirildiği bir çalışmada opioid + THC:CBD (2,7 mg; 2,5 mg) oromukozal sprey uygulamasının plaseboya göre ağrıyı önemli oranda azalttığı; yalnız opioid + THC 2,7 mg uygulanan grupta ise önemli bir fark olmadığı belirtilmiştir. Diğer yandan kannabinoidlerin sağladığı ağrı kesici özelliğın kullanılan opioid dozunda herhangi bir azaltmaya olanak vermediği; bu nedenle ilerlemiş kanserli hastalarda ağrı kontrolünü iyileştirmek için THC:CBD ekstraktı takviyesinin yalnızca semptomlar opioid ilaçlarla düzelmediğinde kullanılmasının önerildiği bildirilmiştir (28). Retrospektif bir çalışmada ağrı kontrolü amacıyla opioidlere ilave olarak kannabinoid kullanan kanser hastalarının tedavi sürecinde daha düşük dozlarda opioid kullandığı ve bu sayede belirli bir zaman sonra hastaların büyük bir kısmında görülen opioid toleransının daha geç ortaya çıktığı bildirilmiştir. Bu yolla kannabinoid kullanımının yalnızca ağrı kontrolünü sağlamakla kalmayarak opioid tedavisinin etkinliğini de uzattığı bildirilmiştir (29). Ancak altı ayrı randomize kontrollü çalışmanın ve toplamda 1460 katılımcının mercek altına alındığı bir meta analizde kannabinoid kullanımının plaseboya göre kanser ağrısını anlamlı oranda azaltmadığı, plaseboya göre çok önemli oranda somnolans ve sersemlemeye neden olduğu belirtilmiştir. Bu nedenle tedaviyi bırakma ya da ölüm oranlarının çok daha yüksek olduğu bildirilerek yetişkinlerdeki ilerlemiş kanserlerde opioidlere ilave olarak kannabinoid kullanımının kanser ağrısını azaltmada ek bir fayda sağlamadığını belirtilmiştir (27). Yukarıda irdelenen çalışmalardan elde edilen veriler kannabinoidlerin ağrı tedavisinde çeşitli faydalar sağladığını ortaya koymakla birlikte, pek çok ciddi advers etkilere de sebep oldukları ve opioidlerle birlikte kullanımlarının üzerinde halen daha çok çalışılması gereken bir konu olduğuna işaret etmektedir.

Kaşeksi

Tokluk hormonu olarak da adlandırılabilen ve adipoz dokudan salınan leptin hormonu normal fizyolojik koşullarda afferent sinyalleri tetikleyerek beyinde iştahın azalmasına ve enerji harcamasının artmasına neden olan mekanizmaların harekete geçmesini sağlar. Açlık durumunda ise leptin seviyeleri baskılanır ve grelin hormonu ve nöropeptid Y gibi iştahı stimüle eden nöropeptitlerin seviyeleri artar. Tümörler, leptini taklit eden sitokinleri salma ve ardından grelin ve nöropeptid Y sinyallerini baskılama yeteneğine sahiptir. Bu patolojik süreçlerin sonucu olarak ise anoreksiya (iştah kaybı) ve kaşeksi (adipoz doku kaybıyla veya kaybı olmadan kas kaybı) ortaya çıkmaktadır. Bunun yanında kanser tedavisinde

uygulanan bazı sitotoksik antineoplastiklerin (Örn: 5-fluorourasil, kapesitabin, platin bileşikleri, vb.) de iştah kaybı gibi advers etkiler gösterdikleri bilinmektedir. (30). Yukarıda değinildiği üzere kannaboidler kanser kemoterapisine bağlı bulantı ve kusmayı azaltarak dolaylı olarak kaşeksi ve iştah kaybının azaltılmasına katkıda bulunurlar. Ayrıca kannabinoid tedavisinin iştah arttırmak gibi ek bir terapötik yararı olduğu da ortaya konulmuştur. Bu etkilerinden dolayı sentetik bir kannabinoid olan dronabinol FDA onayı alarak 1985 yılından bu yana AIDS hastalarında anoreksiya'ya karşı kullanılmaktadır. Geçmişten günümüze değin bu hastalarda elde edilen başarılar doğal olarak akıllara onkoloji de görülen anoreksiya ve kaşeksi vakalarında da fayda sağlayıp sağlayamayacağını getirmiştir. Kaşeksi ve anoreksi şikayetleri olan kanser hastalarında 2,5 mg THC ve 1 mg CBD'ye karşı 2,5 mg THC ve plasebo grubundaki değişiklikler 6 haftalık bir zaman dilimi boyunca iştah ve yaşam kalitesini iyileştirme yetenekleri açısından izlenmiştir. İştah artışı ve yaşam kalitesinde kombine grupta %73, THC grubunda %58 ve plaseboda % 69 'luk bir iyileşme kaydedilmiş olmakla birlikte aralarındaki farkın istatistiksel bir anlam ifade etmediği belirtilmiştir (31). Kanser hastaları üzerinde, çok merkezli, çift kör olarak yapılan geniş katılımlı bir araştırmada megestrol asetatın, dronabinole kıyasla iştah ve kilo alımını arttırmada daha üstün olduğu sonucuna varmışlardır. İki ilacın birlikte verilmesinin de yalnız megestrol verilmesine göre anlamlı bir fark yaratmadığı bildirilmiştir (32). 256 ayrı çalışmanın mercek altına alındığı bir meta analizde kannabinoidlerin kanser kaynaklı iştah kaybı ve anoreksiyayı önlemede etkinlikleri olmasına rağmen yan etkileri nedeniyle hastaların yaşam kalitesinde önemli bir bozulmaya yol açtıkları belirtilmiştir (33). Çalışmalardan elde edilen veriler kanser ve antineoplastik ilaçlar kaynaklı iştah kaybı ile anoreksiyaya karşı yan etkileri daha az olan sentetik kannabinoidlerin sentezlenmesi ve megestrol asetat gibi hormon preparatları ile kombine kullanım konusunda yeni doz uygulamalarının denenmesi gerektiğine işaret etmektedir.

Tümör Süpresör Etkileri

Doğal ve sentetik kannabis türevlerinin tümör süpresör etkileri olup olmadığı bazı kanserli hücre hatlarında denenmiş ve bazı olumlu sonuçlar kaydedildiği bildirilmiştir. Çalışmalarda kannabinoidlerin tümör hücresi proliferasyonu ve invazyon kabiliyetinin inhibisyonuna, apoptozisin indüklenmesine ve vücudun tümör hücrelerine karşı immün kapasitesinin arttırılmasına yönelik kanıtlar bulunduğu belirtilmiştir (34). Bu umut verici bilgilere rağmen sonuçların her kanser türü hücre hattında doğrulanmadığını ve hayvan deneyleri ile

desteklenmediğini de göz önünde tutmak da yarar bulunmaktadır. Kemoterapi kaynaklı bulantı için kullanım onayı alan THC'nin, T hücreleri üzerindeki inhibitör etkiyi ortadan kaldırarak tümör hücrelerinin immün sistem aracılığı ile yok edilmesini sağlayabilen anti-PD-L1 antikoru nivolumab ve pembrolizumab gibi ilaçların terapötik etkinliğini azalttığı ortaya konulmuştur. İlaveten, bir endojen kannabinoid olan anandamidin aynı zamanda antitümöral savunmayı engellediği ve immünosupresif bir rolü de olabileceği işaret edilmektedir (35).

Oniki farklı kanser türüne ait hücre hatları ile gerçekleştirilen bir çalışmada apoptozisi indükleme ve hücre proliferasyonunu inhibe etme konusunda elde edilen sonuçların kanser türüne ve uygulanan kannabinodin çeşidine ya da bütün olarak kannabis ekstresi kullanılmasına göre farklılık gösterdiği bildirilmiştir. Belirtilen çalışmada en düşük antitümöral etkinliğin meme ve kolon kanseri gibi oldukça sık karşılaşılan kanserlere ait hücre hatlarında görüldüğü kaydedilmiştir. *İn vitro* antitümöral etkinliğin THC varlığı ya da dozundan ziyade kannabis içeriğindeki kannabinoid kombinasyonu etkileşiminden kaynaklanabileceği, bu nedenle antitümöral tedavide spesifik bir kannabinoid yerine kannabis ekstrelerinin kullanılması gerektiği belirtilmiştir (36). Diğer yandan yüksek serum anandamid seviyeleri, kanser hastalarında düşük genel sağkalım süresi ile ilişkili bulunmuş ve kannabinoidlerin, tümör spesifik T hücrelerinin işlevini CNR2 geni aracılığıyla bozduğu bildirilmiştir. Bir çalışmada fare modelinde CNR2'nin JAK1'e bağlanarak T hücrelerindeki STAT sinyal yolağını inhibe ettiği belirtilmiştir. Elde edilen sonuçların kansere karşı T hücresi bağımsızlığı üzerindeki endojen kannabinoid sistem aracılı baskılamının yeni bir mekanizmasını ortaya çıkardığı ve immünoterapi sırasında doğal ya da sentetik kannabinoid içeren ilaçlardan kaçınılması gerektiği bildirilmiştir (35). Eldeki veriler *in vitro* çalışmalarda kaydedilen umut verici gelişmelerin hayvan deneyleri ile desteklenmediğini, tam aksine kanser tedavisini baltalayıcı etkilere sahip olabileceğini göstermektedir.

SONUÇ

Çalışmamızda kannabis ve sentetik kannabinoidlerin onkoloji alanındaki kullanımlarına dair güncel kaynaklar irdelenerek klinisyenler başta olmak üzere ilgili tüm paydaşlara yeni ve objektif bilgilerin ulaştırılması amaçlanmıştır. Elde edilen veriler kannabis ve kannabinoidlerin kanser kemoterapisi kaynaklı bulantı ve kusma ile kanser ağrısına karşı önemli terapötik yararları olabileceğini göstermektedir. Ancak kaşeksi ve tümör süpresör etkileri konusundaki birbiri ile uyumsuz araştırma sonuçları ve ciddi advers etkilere sahip olmaları bu alanda kullanımları konusunda tereddütlere sebep olmaktadır. Mevcut bilgiler

özellikle immünoterapötik ajanlarla tedavi almakta olan kanser hastalarında kannabinoidlerden uzak durulması gerektiğine işaret etmektedir. Çok yönlü farmakolojik etkileri nedeniyle tıp dünyasının ilgisini cezbetmeye devam etmekle birlikte güvenli ve etkili ürünlerin ortaya çıkabilmesi için zamana ve çok daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç bulunduğu açıktır.

KAYNAKLAR

1. Lebel-Hardenack S, Grant SR. Genetics of sex determination in flowering plants. *Trends in Plant Science*. 1997;2(4):130-136. doi:10.1016/S1360-1385(97)01012-1
2. Touw M. The religious and medicinal uses of cannabis in China, India and Tibet. *J Psychoactive Drugs*. 1981;13(1):23-34. doi: 10.1080/02791072.1981.10471447
3. Pisanti S, Bifulco M. Medical Cannabis: A plurimillennial history of an evergreen. *J Cell Physiol*. 2019;234(6):8342-8351. doi: 10.1002/jcp.27725
4. Kalant H. Medicinal use of cannabis: history and current status. *Pain Res Manag*. 2001;6(2):80-91. doi: 10.1155/2001/469629
5. Ebbert JO, Scharf EL, Hurt RT. Medical cannabis. *Mayo Clin Proc*. 2018;93(12):1842-1847. doi: 10.1016/j.mayocp.2018.09.005
6. Arias S, Leon M, Jaimes D, et al. Clinical evidence of magistral preparations based on medicinal cannabis. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021;14(2):78. doi: 10.3390/ph14020078
7. T.C. Resmi Gazete. *Kenevir yetiştiriciliği ve kontrolü hakkında yönetmelik 2016*. (23.02.2023 tarihinde <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2016/09/20160929-3.htm>) adresinden ulaşılmıştır.
8. Amin MR, Ali DW. Pharmacology of medical cannabis. *Adv Exp Med Biol*. 2019;1162:151-165. doi: 10.1007/978-3-030-21737-2_8
9. Crocq MA. History of cannabis and the endocannabinoid system. *Dialogues Clin Neurosci*. 2020;22(3):223-228. doi: 10.31887/DCNS.2020.22.3/mcrocq
10. Boggs DL, Nguyen JD, Morgenson D, et al. Clinical and preclinical evidence for functional interactions of cannabidiol and Δ^9 -tetrahydrocannabinol. *Neuropsychopharmacology*. 2018;43(1):142-154. doi: 10.1038/npp.2017.209
11. ElSohly MA, Radwan MM, Gul W, et al. Phytochemistry of cannabis sativa L. *Prog Chem Org Nat Prod*. 2017;103:1-36. doi: 10.1007/978-3-319-45541-9_1
12. Schurman LD, Lu D, Kendall DA, et al. Molecular mechanism and cannabinoid pharmacology. *Handb Exp Pharmacol*. 2020;258:323-353. doi: 10.1007/164_2019_298
13. Karimi-Haghighi S, Razavi Y, Iezzi D, et al. Cannabidiol and substance use disorder: dream or reality. *Neuropharmacology*. 2022;207:108948. doi: 10.1016/j.neuropharm.2022.108948
14. Britch SC, Babalonis S, Walsh SL. Cannabidiol: pharmacology and therapeutic targets. *Psychopharmacology (Berl)*. 2021;238(1):9-28. doi: 10.1007/s00213-020-05712-8
15. Bodine M, Kemp AK. *Medical cannabis use in oncology*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
16. Lucas CJ, Galettis P, Schneider J. The pharmacokinetics and the pharmacodynamics of cannabinoids. *Br J Clin Pharmacol*. 2018;84(11):2477-2482. doi: 10.1111/bcp.13710
17. Briscoe J, Casarett D. Medical marijuana use in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2018;66(5):859-863. doi: 10.1111/jgs.15346
18. Cloutier RM, Calhoun BH, Linden-Carmichael AN. Associations of mode of administration on cannabis consumption and subjective intoxication in daily life. *Psychol Addict Behav*. 2022;36(1):67-77. doi: 10.1037/adb0000726
19. Bar-Sela G, Cohen I, Campisi-Pinto S, et al. Cannabis consumption used by cancer patients during immunotherapy correlates with poor clinical outcome. *Cancers (Basel)*. 2020;12(9):2447. doi: 10.3390/cancers12092447

20. Henriquez JE, Bach AP, Matos-Fernandez KM, *et al.* Δ 9-Tetrahydrocannabinol (THC) impairs CD8+ T cell-mediated activation of astrocytes. *J Neuroimmune Pharmacol.* 2020;15(4):863-874. doi: 10.1007/s11481-020-09912-z
21. Janelins MC, Tejani MA, Kamen C, *et al.* Current pharmacotherapy for chemotherapy-induced nausea and vomiting in cancer patients. *Expert Opin Pharmacother.* 2013;14(6):757-66. doi: 10.1517/14656566.2013.776541
22. Aapro M. CINV: still troubling patients after all these years. *Support Care Cancer.* 2018;26(Suppl 1):5-9. doi: 10.1007/s00520-018-4131-3
23. Wickham RJ. Revisiting the physiology of nausea and vomiting-challenging the paradigm. *Support Care Cancer.* 2020;28(1):13-21. doi: 10.1007/s00520-019-05012-8
24. Shirley M. Netupitant/palonosetron: A review in chemotherapy-induced nausea and vomiting. *drugs.* 2021;81(11):1331-1342. doi: 10.1007/s40265-021-01558-2
25. Grimison P, Mersiades A, Kirby A, *et al.* Oral THC:CBD cannabis extract for refractory chemotherapy-induced nausea and vomiting: a randomised, placebo-controlled, phase II crossover trial. *Ann Oncol.* 2020;31(11):1553-1560. doi: 10.1016/j.annonc.2020.07.020
26. Polito S, MacDonald T, Romanick M, *et al.* Safety and efficacy of nabilone for acute chemotherapy-induced vomiting prophylaxis in pediatric patients: a multicenter, retrospective review. *Pediatr Blood Cancer.* 2018;65(12):e27374. doi: 10.1002/pbc.27374
27. Boland EG, Bennett MI, Allgar V, *et al.* Cannabinoids for adult cancer-related pain: systematic review and meta-analysis. *BMJ Support Palliat Care.* 2020;10(1):14-24. doi: 10.1136/bmjspcare-2019-002032
28. Johnson JR, Burnell-Nugent M, Lossignol D, *et al.* Multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of the efficacy, safety, and tolerability of THC:CBD extract and THC extract in patients with intractable cancer-related pain. *J Pain Symptom Manage.* 2010;39(2):167-79. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2009.06.008
29. Pawasarat IM, Schultz EM, Frisby JC, *et al.* The efficacy of medical marijuana in the treatment of cancer-related pain. *J Palliat Med.* 2020;23(6):809-816. doi: 10.1089/jpm.2019.0374.
30. Pin F, Barreto R, Couch ME, *et al.* Cachexia induced by cancer and chemotherapy yield distinct perturbations to energy metabolism. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2019;10(1):140-154. doi: 10.1002/jcsm.12360
31. Strasser F, Luftner D, Possinger K, *et al.* Comparison of orally administered cannabis extract and delta-9-tetrahydrocannabinol in treating patients with cancer-related anorexia-cachexia syndrome: a multicenter, phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial from the cannabis-in-cachexia-study-group. *J Clin Oncol.* 2006;24(21):3394-400. doi: 10.1200/JCO.2005.05.1847
32. Jatoi A, Windschitl HE, Loprinzi CL, *et al.* Dronabinol versus megestrol acetate versus combination therapy for cancer-associated anorexia: a north central cancer treatment group study. *J Clin Oncol.* 2002;20(2):567-73. doi: 10.1200/JCO.2002.20.2.567
33. Wang J, Wang Y, Tong M, *et al.* Medical cannabinoids for cancer cachexia: a systematic review and meta-analysis. *Biomed Res Int.* 2019;2019:2864384. doi: 10.1155/2019/2864384
34. Hinz B, Ramer R. Anti-tumour actions of cannabinoids. *Br J Pharmacol.* 2019;176(10):1384-1394. doi: 10.1111/bph.14426
35. Xiong X, Chen S, Shen J, *et al.* Cannabis suppresses antitumor immunity by inhibiting JAK/STAT signaling in T cells through CNR2. *Signal Transduct Target Ther.* 2022;7(1):99. doi: 10.1038/s41392-022-00918-y
36. Baram L, Peled E, Berman P, *et al.* The heterogeneity and complexity of cannabis extracts as antitumor agents. *Oncotarget.* 2019;10(41):4091-4106. doi: 10.18632/oncotarget.26983