Journal of Dependence bağımlılık Dergisi

DERLEME | REVIEW

Bağımlılık Dergisi, 2025; 26(2):1-13
Doi: 10.51982/bagimli.1508509

Kannabis Kullanımının Epidemiyolojisi ve Farmakolojik Etkileri

Epidemiology and Pharmacological Effects of Cannabis Use

Burçin Ün [1]

1. İstanbul Kent Üniversitesi, İstanbul

Abstract

Cannabis (marijuana) is a widely consumed and frequently abused substance worldwide. Shortly after being ingested, the tetrahydrocannabinol (THC) contained within it is known to cause effects such as euphoria, relaxation, and alterations in perception. Cannabis use and the accompanying problems are rapidly increasing globally and in our country. This situation creates serious problems in social, economic, and health domains. Cannabis addiction not only reduces individuals' quality of life but also damages family structures and negatively impacts the overall welfare of society. Economically, the efforts and treatment processes to combat cannabis use incur significant costs and result in loss of workforce productivity. Health-wise, it leads to various physical and psychological problems. Preventing cannabis use is crucial for the welfare of our country and the health of our future generations. Therefore, it is necessary to have a thorough understanding of cannabis, its pharmacological properties, and the effects it causes in users. This review provides general information on cannabis use, its pharmacological properties, and its effects on users. It is believed that this information can make significant contributions to academic studies aimed at protecting public health and reducing cannabis use

Keywords: Addiction, cannabis, pharmacological effects, tetrahydrocannabinol

Öz

Kannabis (esrar), günümüzde dünya çapında yaygın olarak tüketilen ve sıklıkla suistimal edilen bir maddedir. Vücuda alındıktan kısa bir süre sonra içeriğinde bulunan Tetrahidrokanabinol (THC)'un kullanıcıda keyif, gevşeme ve algıda değişiklikler gibi etkilere neden olduğu bilinmektedir. Kannabis kullanımı ve bunun beraberinde getirdiği sorunlar, dünya genelinde ve ülkemizde hızla artış göstermektedir. Bu durum sosyal, ekonomik ve sağlık alanlarında ciddi problemler yaratmaktadır. Kannabis bağımlılığı bireylerin yaşam kalitesini düşürmekle kalmayıp aile yapısını zedelemekte ve toplumun genel refahını olumsuz etkilemektedir. Ekonomik açıdan bu mücadele ve tedavi süreçleri büyük maliyetler oluşturmakta iş gücü kaybına neden olmaktadır. Sağlık açısından ise, çeşitli fiziksel ve psikolojik problemlere yol açmaktadır. Kannabis kullanımının engellenmesi ülkemizin refahı ve geleceğimizin sağlığı için oldukça önemli bir konudur. Bu nedenle; kannabisin iyi tanınması, farmakolojik özellikleri ve kullanıcılarda oluşturduğu etkilerinin iyi bilinmesi gerekir. Bu derlemede; kannabis kullanımı, kannabisin farmakolojik özellikleri ve kullanıcıda oluşturduğu etkiler hakkında genel bilgilere yer verilmiştir. Bu bilgilerin toplum sağlığını koruma ve kannabis kullanımını azaltma hedeflerine yönelik akademik çalışmalara önemli katkılar sağlayabileceği düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: Bağımlılık, farmakolojik etkiler, kannabis, tetrahidrokanabinol

Correspondence / Yazışma Adresi: Burçin Ün, İstanbul Kent Üniversitesi, İstanbul,Türkiye
E-mail: burcinun@gmail.com
Received /Gönderilme tarihi: 03.07.2024 Accepted /Kabul tarihi: 23.10.2024

Giriş

Toplumlar için büyük bir problem haline gelen madde kullanımı bireyin yaşamında önemli rol oynayan bir maddenin kullanımıyla karakterize edilen geniş bir kavramdır. Bugün dünyada ve ülkemizde çok çeşitli madde türlerinin var olması; özellikle son yıllarda, geleneksel maddelerin yanı sıra kimyasal yöntemler kullanılarak üretilen sentetik maddelerin ortaya çıkması bu problemi daha da karmaşık hale getirmiştir. Bu durum, madde bağımlılığıyla mücadelede yeni ve farklı yaklaşımların geliştirilmesini zorunlu kılmaktadır.

Kannabis (esrar), hem dünyada hem de Türkiye'de en yaygın kullanılan ve en çok üretilen madde olarak dikkat çekmektedir (1). Dünya çapında yaklaşık 200 milyon insanın kannabis kullandığı tahmin edilmektedir (2). Kannabis kullanımı, özellikle zihinsel işlevlerde, öğrenme ve bellekte bozulmaya, psikoz ve paranoid düşüncelerden sosyal ilişkilerde bozulmaya, iş kayıplarına, trafik kazalarına ve şiddet ile saldırganlık gibi hem bireysel hem de toplumsal pek çok sorunla ilişkilidir (3). Bu durum, kannabis kullanımının ciddi bir küresel sorun olduğunu ve daha etkili önlemler alınması gerektiğini göstermektedir. Bu derlemede, kannabis kullanımının epidemiyolojisi, farmakolojik özellikleri ve kullanıcılarda oluşturduğu etkiler ele alınmıştır. Bu bilgilerin paylaşılması, kannabis kullanımı hakkında farkındalık oluşturmayı amaçlamaktadır.

Kannabis

Kannabis, dünya genelinde sigara, alkol ve kafeinden sonra en yaygın kullanılan ve bağımlılık oluşumuna neden olan psikoaktif bir maddedir (4). Hint keneviri bitkisi olan Cannabis Sativa'nın yaprakları ve çiçeklerinden elde edilir (5). İlk kez 1543 yılında Alman hekim ve botanikçi Leonart Fuchs tarafından tanımlanmıştır (6). Her türlü iklim koşulunda rahatlıkla yetişmektedir. Günümüzde seksenden fazla farklı isimle anılmaktadır. Ancak, halk arasında en yaygın kullanılan isimleri marihuana ve esrardır (7).

Kannabis bitkisi içeriğinde yaklaşık 546 farklı kimyasal bileşen bulunmaktadır. Bunların 104'ü kannabinoidler olarak adlandırılır (8). Kannabinoidler, doğal (fitokannabinoidler), endojen (endokannabinoidler) ve sentetik olarak üç grupta sınıflandırılmaktadır (9). (-)-delta-9-trans-tetrahidrokannabinol (Δ9-THC), (-)-delta-8-trans-tetrahidrokannabinol (Δ8-THC), kannabigerol (CBG), kannabikromen (CBC), kannabidiol (CBD), kannabinodiol (CBND), kannabielsoin (CBE), kannabisiklol (CBL), kannabinol (CBN) ve kannabitriol (CBT) dahil olmak üzere çeşitli tipte kannabinoidler bulunmaktadır. THC, doğal kannabinoidler arasında en çok bilinen ve kannabisin fizyolojik ve psikolojik etkilerinden sorumlu olan psikoaktif bir bileşendir (3, 7). CBD ise, psikoaktif özellik taşımayan ve anti-inflamatuar etkileri ile tanınan bir bileşiktir (10).

Tarihçesi

Kannabisin tarih boyunca farklı kültürlerde ve medeniyetlerde çeşitli amaçlarla kullanıldığı bilinmektedir. Kannabisin tedavi amaçlı kullanımı, M.Ö. 2700'lerde Çin'de kayıt altına alınmıştır. Çin İmparatoru Shen-Nung, esrarın sıtma ve romatizma tedavisinde kullanılmasını tavsiye etmiştir (11). M.Ö. 1500'lere ait bazı Mısır papirüslerinde, göz yaralanmaları ve enflamasyonun tedavisi için esrar kullanımına dair kayıtlara rastlanmaktadır. M.Ö. 600'lerde Hindistan'da, esrar bitkisinin yapraklarından elde edilen özel bir karışım olan "Bhang", yaygın olarak anestezik amaçla kullanılmıştır. 800'lü yıllarda ise İslam bilginleri, bazı hastalıkların tedavisinde esrarı önerirken, aynı zamanda onun öldürücü bir zehir olabileceği konusunda da uyarmışlardır (12). Yunan tarihçi Herodot, Orta Doğu savaşçıları olarak bilinen İskitleri kannabis kullanan savaşçılar olarak tanımlamıştır. Kannabisin İskitler tarafından dünyaya tanıtıldığı ve yayıldığı düşünülmektedir. Herodot'a göre İskitler kannabisi eğlence, dini ritüeller, ayinler ve cenaze törenleri gibi çeşitli amaçlarla kullanmışlardır. Ayrıca, Eski Ahit'te tütsü ve kutsal yağ olarak kullanıldığından bahsedilmektedir (13-15). M.S. 79 yılında, Romalı yazar, doğa bilimci ve filozof Gaius Plinius Secundus (Pliny the Elder), kaynatılmış esrar köklerinin gut, ağrı ve krampların tedavisinde kullanılabileceğini belirtmiştir. Kannabisin toksik etkileri ve potansiyel zararları, Fransız yazar Théophile Gautier'nin 1846 yılında yayımlanan "Le Club des Hachichins" adlı eserine kadar büyük ölçüde göz ardı edilmiştir. Bu kitap, kannabis bağımlılığının ilk belirtilerini içermektedir. Yazar, kannabisin yeni bir zevk kaynağı olduğunu anlatırken kendi deneyimlerini paylaşmaktadır. (16). 1920'lerden

itibaren, kannabis kullananlar arasında suç işleme oranının artması hem hükümetin hem de toplumun dikkatini çekmeye başlamıştır. Amerika'da tıbbi amaçlarının dışında her geçen gün kötüye kullanılan kannabisin sigara şeklinde içilmesiyle marihuana terimi ilk kez Amerika'da kullanılmıştır. Gazetelerde çıkan kannabis bağlantılı suç haberleri, kannabis ticareti ve kullanımının yasadışı bir faaliyet olarak ele alınması gerekliliğine işaret etmiştir. Bu amaçla, 1925 yılında Amerika'da kannabisin tıbbi amaçlarla kullanımına kısıtlılık getirilmiş, 1930 yılında Federal Narkotik Bürosu Müdürü olan Harry J. Anslinger kannabise karşı mücadele başlatmıştır. Nitekim bundan sonra 1937 yılına kadar Amerika'nın birçok eyaletinde kannabis kullanımı ve ticareti yasalarla sınırlandırılmış ve tıbbi amaçlarla kullanımı kontrol altına alınmıştır. 1970 yılına gelindiğinde ise yeni çıkarılan yasayla tıbbi kullanımı tamamen yasaklanmıştır. Kanada'da kokain ve opiyatlar gibi yasa dışı maddeler arasında sınıflandırılarak narkotik ilaçlar kategorisine dahil edilmiştir (12, 17).

Epidemiyolojisi

Bugün tüm dünyada halk arasında en çok suistimal edilen maddelerden biri kannabistir (18). Kannabis kullananlarda kullanım sıklığına bağlı olarak kannabis bağımlılığı gelişme riski artmaktadır (19). Kannabis bağımlılığı, bireylerin yaşam kalitesini düşürmekle kalmayıp aile yapısını zedelemekte ve toplumun genel refahını olumsuz etkilemektedir. Ekonomik açıdan bu mücadele ve tedavi süreçleri büyük maliyetler oluşturmakta iş gücü kaybına neden olmaktadır. Sağlık açısından ise çeşitli fiziksel ve psikolojik problemlere yol açmaktadır.

Her gün artan dozlarda kannabis kullanan bireylerde, kannabis bağımlılığı gelişme risk oranının %20 ile %50 arasında değiştiği bildirilmiştir (20, 21). Avrupa Uyuşturucu ve Uyuşturucu Bağımlılığı İzleme Merkezi (EMCDDA)' nin 2023 yılında yayınlanan raporuna göre; Avrupalı yetişkinlerin (15-64 yaş) yaklaşık %8'inin (22,6 milyon) son bir yıl içinde kannabis kullandığı tahmin edilmektedir. Öte yandan, 2021 yılında Avrupa'da yaklaşık 97.000 kişinin kannabis kullanımıyla yaşadığı problemlerden dolayı uyuşturucu tedavisine başvurduğu rapor edilmiştir. Amerika'da aynı yıl ele geçirilen toz (816 ton) ve kubar (256 ton) kannabis miktarları, son on yılın en yüksek miktarı olarak kaydedilmiştir. Bu da kannabisin kolayca temin edilebilir olduğunu göstermektedir (22). Amerika'da gençler arasında madde kullanımını uzun yıllardır inceleyen "Monitoring the Future" araştırmasının 2023 yılı verilerine göre, sekizinci sınıf öğrencilerinin %8,3'ü, 10. sınıf öğrencilerinin %17,8'i ve 12. sınıf öğrencilerinin %29,0'ı esrar kullandığı bildirilmiştir (23).

Üniversite öğrencileri arasında İtalya' da yapılan bir çalışmada, kannabis kullanımına başlama yaşının ortalama 16,9 olduğu saptanmıştır. Ayrıca, bu çalışmaya katılan öğrencilerin %52,1'i kannabisin yasallaştırılması gerektiği yönünde görüşlerini bildirmiştir (24). Asya'da ise üniversite öğrencileri arasında alkol bağımlılığının en yüksek prevalansı %66,8, nikotin bağımlılığının en yüksek prevalansı %76,76 ve kannabis bağımlılığının en yüksek prevalansı %27,3 olarak saptanmıştır (25).

Ülkemizde yapılan son araştırmalarda, gençler arasında madde kullanımının giderek arttığı ve uyuşturucu maddeye başlama yaşının düştüğü tespit edilmiştir. Türkiye'de genç popülasyonda madde kullanım sıklığını inceleyen ilk kapsamlı çalışma, 2011 yılında TUBİM tarafından 8045 gencin katılımıyla gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmanın sonuçlarına göre, yaşamlarında en az bir kez uyuşturucu madde kullanma oranı 15-24 yaş grubunda %2,9, 15-17 yaş grubunda ise %1,5 olarak raporlanmıştır (26). İlköğretim öğrencileri arasında yapılan araştırmalarda, kannabis kullanım oranı %1,2, ortaöğretim öğrencileri arasında ise %4,0 olarak belirlenmiştir. İstanbul'da lise öğrencileri üzerinde yapılan bir çalışmada, yaşamları boyunca en az bir kez kannabis kullananların oranı %0,7, sigara ve alkol haricinde herhangi bir madde kullananların oranı ise %2,6 olarak tespit edilmiştir (27). Aydın'da 2019 yılında üniversite öğrencileriyle yapılan bir araştırmanın sonuçlarına göre, öğrencilerin %49,5'i alkol, %7,5'i ise uyuşturucu madde kullanmaktadır. Bu öğrencilerin %8,8'i her gün, %21,9'u haftada bir, %10,2'si haftada iki ya da daha fazla, %4,1'i ise ayda bir kez uyuşturucu madde kullandığını belirtmiştir. Kullanılan uyuşturucu maddeler arasında kannabis %56 ile en yaygın olanıdır (28). Benzer şekilde üniversite öğrencileri arasında yapılan başka bir çalışmada, yaşam boyunca en az bir kez kannabis kullanma oranı %9,2 olarak rapor edilmiştir (29). Ülkemizde gençler arasında madde kullanım yaygınlığını inceleyen bir diğer çalışma ise Ögel ve Aksoy'un 2007 yılında tutukevi ve ıslahevinde 207 hükümlü gençle gerçekleştirdiği araştırmadır. Bu çalışmada, hükümlü gençlerin %73,8'i

yaşamları boyunca en az bir kez tütün, %71,3'ü esrar, %48,1'i uçucu madde ve %45'i alkol kullandığını belirtmiştir (30).

Kannabis kullanım yöntemleri ve kullanım oranları ülkeden ülkeye değişiklik göstermektedir. Bu farklılıklar; bireysel özelliklerin yanı sıra, coğrafi faktörler, kültürel etkiler veya tıbbi amaçlarla kullanımını serbest bırakma gibi düzenleyici politikalarla da bağlantılıdır. Bu nedenle tüm bu etkenler göz önüne alınarak daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir.

Kullanımı ve Riskleri

Kannabis kullanımı, genellikle sigara kağıtlarına (joint) veya puro yapraklarına (blunt) sarılarak bitki materyalinin dumanının inhalasyonu yoluyla gerçekleşir. Ayrıca, oral yolla kannabis bitkisinden hazırlanan çeşitli preparatlar çay olarak demlenip içilebilir veya yenilebilir. Oral kullanım seçenekleri arasında kapsül ve tablet formları da bulunmaktadır. Alternatif olarak, buharlaştırıcı (vaporizer) kullanarak buharın inhalasyonu, esrar yağlarının damlatılarak veya buharlaştırılarak kullanımı, topikal uygulamalar ve çeşitli gıda ürünleri (edibles) şeklinde tüketim yöntemleri de yaygındır (31, 32).

Kannabis kullanımının ardından geçici ve klinik olarak belirgin bir durum olan kannabis intoksikasyonu gelişir. Bu durumda kullanıcıda bilinç, biliş, algı, duygulanım, davranış ve koordinasyon bozulmaları görülmektedir. Belirtilerin şiddeti alınan kannabis miktarıyla doğrudan ilişkilidir ve kannabis vücuttan atıldığında kaybolur. Klinik belirtiler arasında öfori, dikkat ve yargılama bozuklukları, algısal değişiklikler (örneğin zamanın farklı algılanması veya yüzme hissi), sosyalleşmede değişimler, iştah artışı (hiperfaji), anksiyete, sıradan deneyimlerin yoğun olarak hissedilmesi, kısa süreli bellek bozuklukları yer almaktadır. Fiziksel belirtiler ise gözlerde kızarıklık (konjonktiva) ve kalp atım hızında artış (taşikardi) şeklinde ortaya çıkmaktadır (33).

Kannabis içeriğindeki THC maddesinin, doza bağlı olarak kullanıcının ruh halinde geçici bir iyileşme ve keyif hissi yarattığı belirtilmiştir (34). THC, beyin ödül sistemi üzerinde etkili olarak dopamin salınımını arttırmakta ve bu da kullanıcıda haz duygusunun gelişmesine neden olmaktadır. Kannabis kötüye kullanımı bu özelliği sayesinde bağımlılığa yol açmaktadır (35). Ayrıca, uzun süre yüksek dozda kannabis kullanan bireylerde kullanımın bırakılması veya azaltılması ise kannabis yoksunluğuna neden olmaktadır. Kannabis yoksunluğunda sinirlilik, öfke, agresif davranışlar, huzursuzluk, anksiyete, depresif ya da disforik duygudurum, insomnia, iştah azalması, kilo kaybı, baş ağrısı, terleme, titreme, abdominal kramplar ve kas ağrıları gibi klinik olarak belirgin davranışsal ve fizyolojik belirtiler gözlenir. (33, 36, 37). Bununla birlikte, kannabis ve türevlerini kötüye kullanan kişilerde diğer santral sinir sistemi baskılayıcılarında da görülen amotivasyonel sendrom gelişmektedir. Yapılan çalışmalarda, kronik kannabis kullanım bozukluğu olan kişilerde amotivasyonel sendrom belirtilerinin %16-21 oranında görüldüğü belirlenmiştir (38). Amotivasyonel sendrom, kronik kannabis kullanan kişilerin yaşam tarzı, düşünce yapısı, insan ilişkileri ve motivasyonel özelliklerde çeşitli sorunlarla seyreden bir sendromdur. Bu sorunlar arasında apati, günlük rutin görevlerde işlevselliğin kaybı, uzun süreli plan yapamama, uzun süreli bir işe odaklanamama, konuşma ve yazma becerilerinde bozulma gibi belirtiler bulunur (39, 40). Bu belirtiler; kannabis kullanımının motivasyon, bilişsel işlevler ve sosyal etkileşimler üzerindeki negatif etkilerini yansıtmaktadır. Bu belirtilerin ortaya çıkmasında, limbik yolakta meydana gelen ve noradrenerjik ile dopaminerjik sistemleri içeren değişikliklerin rol oynadığı düşünülmektedir (41).

Kötüye Kullanım ve Bağımlılık Tanı ve Sınıflandırması

Kannabis kullanan bireyler arasında bu alışkanlığın bir hastalık veya sorun olarak görülme inancı genellikle çok düşüktür. Kullanıcılar, kannabisin zararlarını ve bağımlılık potansiyelini küçümseyebilir veya reddedebilir. Çoğu zaman kannabis kullanımının sosyal, psikolojik veya fiziksel sağlık üzerinde olumsuz etkileri olduğunun farkına varılması zor olabilir. Bu genellikle madde kullanımının keyif verici ve rahatlatıcı etkilerinin ön planda tutulmasından kaynaklanır. Bu durum diğer madde kullanım bozukluklarında olduğu gibi tedavide gecikmeye neden olmaktadır. Bu nedenle ayırıcı tanıda hastanın detaylı öyküsü ve izlem oldukça önemlidir (11).

Kannabis kullanım bozukluğu, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün Uluslararası Hastalık Sınıflandırması (International Classification of Diseases ICD-11) ve Amerikan Psikiyatri Birliği'nin Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı (Diagnostic and Statistical Manualof Mental Disorders DSM-5) ölçütlerine göre çeşitli tanı kategorileri altında değerlendirilmektedir.

DSM-5 tanı kriterlerine göre; kannabis kullanım bozukluğu, on iki aylık bir süre içerisinde aşağıdaki belirtilerden en az ikisinin görülmesiyle kendini gösteren ve klinik açıdan belirgin bir sıkıntıya ya da işlevsellikte azalmaya neden olan sorunlu bir kannabis kullanım örüntüsü olarak tanımlanmaktadır (36).

1. Çoğu kez, istendiğinden daha büyük ölçüde ya da daha uzun süreli olarak kannabis kullanılması
2. Kannabis kullanımını kontrol etme veya bırakma çabalarının sürekli olarak başarısız olması
3. Kannabis elde etmek, kannabis kullanmak ya da yarattığı etkilerden kurtulmak için harcanan zamanın artması
4. Kannabis kullanmaya içinin gitmesi ya da kannabis kullanmak için çok büyük bir istek duyma ya da kendini zorlanmış hissetme
5. İşte, okulda ya da evdeki başlıca sorumluluklarını yerine getirememe ile sonuçlanan ve tekrarlanan kannabis kullanımı
6. Kannabisin etkilerinin neden olduğu ya da alevlendirdiği, sürekli ya da yineleyici toplumsal ya da kişilerarası sorunlar olmasına karşın kannabis kullanımını sürdürme
7. Kannabis kullanımından dolayı önemli birtakım toplumsal, işle ilgili etkinliklerin ya da eğlenme-dinlenme etkinliklerinin bırakılması ya da azaltılması
8. Yineleyici bir biçimde, tehlikeli olabilecek durumlarda kannabis kullanılması
9. Büyük bir olasılıkla kannabisin neden olduğu ya da tetiklediği, sürekli ya da yineleyici bedensel ya da ruhsal bir sorunu olduğu bilgisine rağmen kannabis kullanımının sürdürülmesi
10. Aşağıdakilerden biriyle tanımlandığı üzere, dayanıklılık (tolerans) gelişmiş olması:
    a. Esrikliği ya da istenen etkiyi sağlamak için belirgin olarak artan ölçülerde kannabis kullanma gereksinimi
    b. Aynı ölçüde kannabis kullanımının sürdürülmesine karşın belirgin olarak daha az etki sağlanması
11. Kannabisin bırakılmasına veya azaltılmasına bağlı olarak yoksunluk belirtilerinin ortaya çıkması

ICD-11 tanı kriterlerine göre; kannabis bağımlılığı, kannabisin tekrar eden ya da sürekli kullanımının sonucunda ortaya çıkan ve kannabis kullanımının düzenlenmesine ilişkin bir bozukluk olarak tanımlanmaktadır. Bağımlılık özellikleri genellikle en az 12 ay süresince devam eder. Ancak, kannabis kullanımı en az 3 aylık bir süre boyunca sürekli (her gün ya da neredeyse her gün) tekrar ediyorsa bu durumda tanı konulabilir ve aşağıda verilen ölçütleri içermektedir:

1. Kannabis kullanımına yönelik kuvvetli bir içsel dürtünün var olması ve bu durumun kontrol edilememesi
2. Kannabis kullanımına diğer etkinliklere göre giderek daha fazla öncelik verilmesi
3. Olumsuz sonuçlarına veya verdiği zararlara rağmen kullanıma devam edilmesi

Bu deneyimlere kannabis kullanımına yönelik zorlanma veya aşerme hissi eşlik eder. Ayrıca, bağımlılığın fizyolojik belirtileri de ortaya çıkabilir. Bu fizyolojik belirtiler, kannabisin etkilerine karşı tolerans gelişimi, kannabis kullanımının azaltılması ya da kesilmesi sonucu ortaya çıkan yoksunluk belirtileri ve yoksunluk belirtilerini azaltmak için yineleyici olarak kannabis veya kannabise benzer farmakolojik maddelerin kullanımı şeklinde görülebilmektedir (33).

Farmakokinetik Özellikleri

Bir maddenin uygulama şekli ve ilaç formülasyonu, ilacın emilim oranını önemli ölçüde etkiler. Alınan doz, uygulama aracı, absorpsiyon, metabolizma ve atılım gibi fizyolojik faktörler dolaşımdaki madde konsantrasyonlarını belirleyen önemli faktörlerdir. THC, pKa değeri 10.6 olan zayıf asidik özellikte ve lipofilik bir maddedir (13). Kannabis kullanımının yaygın olarak tercih edilen uygulama şekli olan sigara içme akciğerler aracılığıyla hızlı ve etkili bir şekilde beyne madde iletilmesine olanak tanır. Bu hızlı etki, kannabisin kötüye kullanım potansiyelini arttırmaktadır (42). Kannabis inhalasyonunun ardından THC'nin maksimum plazma konsantrasyonuna 3-10 dakika içinde ulaştığı ve biyoyararlanımın %10-35 arasında olduğu bilinmektedir. Bununla birlikte, oral kullanımda absorbsiyon oldukça yavaştır ve maksimum plazma konsantrasyonuna 1-2 saat içinde ulaşılır (43). Kannabisin kaç defa inhale edildiği, dumanın akciğerlerde tutulma süresi, iki duman alımı arasındaki süre, dumanın alındığı hacim ve bireylerin sigara içme alışkanlıkları gibi faktörler bireyin maddeye maruz kalma derecesini büyük ölçüde etkilemektedir (44).

Kannabisin inhalasyon şeklinde kullanımına kıyasla oral kullanımında THC ve metabolitlerinin vücuttaki dağılımlarını araştıran çalışmaların sayısı daha azdır. Terapötik amaçlarla genellikle oral kullanım tercih edilir. Örneğin, sentetik THC preparatlarından biri olan Dronabinol (Marinol) oral yoldan kullanılır. Oral kullanımda absorbsiyon oldukça yavaştır ve maksimum plazma konsantrasyonuna 1-2 saat içinde ulaşılır (42-44). Ayrıca, Brenneisen ve arkadaşları rektal yoldan (THC hemisüksinat fitil) uygulamanın, oral (Marinol) uygulamaya göre yaklaşık iki kat daha yüksek bir biyoyararlanım sağladığını ortaya koymuştur (45).

Kannabinoidlerin yağda yüksek çözünürlüğü nedeniyle kan dolaşımıyla birlikte vücudun tüm bölgelerine dağıldıkları gözlemlenmektedir. THC, plazmada büyük ölçüde proteinlere, özellikle lipoproteinlere bağlı olduğundan yüksek bir dağılım hacmine (Vd) sahiptir (46). Akciğerler, böbrekler ve karaciğer gibi kanlanması yüksek organlardan kolay ve büyük oranda geçmektedir. Ancak, kandaki doruk konsantrasyonunun sadece %1'inin beyne geçtiği belirlenmiştir. Bu da yaklaşık olarak 2-44 mikrogram arasındadır (47, 48). Ek olarak, THC'nin plasentaya hızla geçtiği ve plasentadaki THC konsantrasyonunun annenin kan ve dokularındakinden daha yüksek olduğu gösterilmiştir (32, 48). THC metabolizasyonundan karaciğerde sitokrom p450 enzim sistemi sorumludur. Şu ana kadar THC'nin di ve tri-hidroksi bileşikler, ketonlar, aldehitler ve karboksilik asitler gibi çeşitli bileşiklerin bulunduğu 100'den fazla metabolit tanımlanmıştır (3). Vücuda alındıktan sonra ilk olarak aktif metaboliti olan 11-OH-THC'ye metabolize olmakta ardından inaktif bir form olan THC-COOH'ye dönüşmektedir (49, 50). Beş gün içinde alınan THC'nin %80 ila %90'ı, büyük ölçüde hidroksillenmiş ve karboksillenmiş metabolitler olarak vücuttan atılmaktadır (51).

Psikofarmakolojisi

Kannabis ve türevleri, içeriğinde bulunan THC gibi psikoaktif bileşikler aracılığıyla psikofarmakolojik etkiler göstermektedir. Bu etkiler, santral sinir sistemi ve diğer dokulardaki hücre membranında yer alan kannabinoid reseptörleri aracılığıyla endokannabinoid sistem üzerinden ortaya çıkmaktadır (52). Araşidonik asit türevleri olan endokannabinoidler, presinaptik aktiviteyi düzenlemek amacıyla postsinaptik nöronlardan salınmaktadır. Endokannabinoidler, diğer klasik nörotransmiterlerin aksine veziküllerde depolanmazlar; bunun yerine ihtiyaç duyulduğunda sentezlenip salınırlar (53). İki tip kannabinoid reseptörü bulunmaktadır: CB1 ve CB2. Bu reseptörler, G proteinine bağlı yedi transmembran bölge içeren proteinler olarak tanımlanmıştır (54). Kannabinoid reseptörleri ve bunlara bağlanan endojen ligandlar, çeşitli nörotransmiter sistemlerini etkileyen nöromodülatörler olarak görev yapmaktadır (55). CB1 reseptörleri, endokannabinoidlerin psikoaktif etkilerinden sorumlu olup ağırlıklı olarak merkezi sinir sisteminde; özellikle prefrontal korteks, hipokampus, bazal gangliyonlar ve serebellumda yoğun olarak bulunmaktadır. Ayrıca, periferal dokularda düşük seviyelerde varlıkları gösterilmiştir. CB2 reseptörleri ise, yüksek oranda bağışıklık sistemi hücrelerinde (tonsiller, dalak, makrofajlar ve lenfositler) lokalizedir (54, 56).

Mezolimbikdopamin sisteminin kannabinoidlerin ve diğer bağımlılık yapıcı maddelerin ödüllendirici etkilerinde kritik bir rol oynadığı bugüne kadar yapılan birçok çalışma ile kanıtlanmıştır. Bu maddelerin neredeyse

tamamı mezolimbikdopamin sisteminin önemli bir nöroanatomik yapısı olan nükleus akkumbenste dopamin salınımını artırma özelliğine sahiptir. Araştırmalar, endokannabinoidlerin postsinaptik hücrelerden salındığını ve presinaptik hücrelerde bulunan CB1 reseptörlerini aktive ederek klasik nörotransmitterlerin salınımını baskıladığını göstermektedir (57).

THC, endokannabinoidlere benzerliği nedeniyle kannabinoid reseptörlerine bağlanarak bu reseptörleri modüle eder. THC'nin beyindeki CB1 reseptörleri üzerindeki etkisi kullanıcının deneyimlediği öforik ve diğer etkilerin temel mekanizmasını oluşturur. Kullanıcılarda çeşitli psikolojik ve fiziksel tepkilerin oluşmasına neden olur. CBD ise non-psikoaktif bir bileşik olup anksiyete ve ağrı gibi durumların tedavisinde potansiyel terapötik etkiler sunmaktadır. THC'nin aksine CBD doğrudan psikoaktif etkilere neden olmaz ancak bazı durumlarda THC'nin etkilerini modüle edebilir. Bu bileşiklerin her ikisi de endokannabinoid sistem üzerinden etki göstererek kullanıcılarda farklı derecelerde psikoaktif ve terapötik yanıtlar oluşturabilmektedir (13, 53, 58, 59).

Farmakolojik Etkileri

Santral Sinir Sistemi Üzerindeki Etkileri

Kannabis kullanımının santral sinir sistemi üzerindeki etkilerini belirlemek amacıyla çok sayıda araştırma yapılmıştır. Yapılan araştırmalar, düzenli kannabis kullanımının birçok beyin bölgesinde nöroanatomik değişikliklere yol açtığını göstermiştir (60, 61). Özellikle diğer madde kullanım bozukluklarında da etkilenen ödül, öğrenme ve motivasyon devrelerinin temel bileşenleri olan hipokampus ve orbitofrontal kortekste gri madde hacmindeki azalma kannabis kullanımıyla da ilişkilendirilmiştir (62). Hipokampus'ta kannabinoid reseptörleri yaygın olarak GABAerjik ve glutamaterjik sinir uçlarında yer almaktadır (63, 64). Kannabinoidlerin bu reseptörleri aktive etmesi her iki nörotrasmitter salınımının azalmasına ve böylece nörotransmitterler arasındaki dengenin bozularak uzun vadede nörolojik hasarları tetikleyebileceği öne sürülmektedir (65, 66).

Uzun süreli kannabis kullanımında psikotik bozukluk riskinin arttığı, şizofrenik ve paranoid semptomlar ile anksiyetenin şiddetlendiği belirtilmektedir (67-69). Yüksek dozda kannabis kullanımına bağlı olarak ortaya çıkan algı bozuklukları ve halüsinasyonlarla karakterize panik atak, "freak out" olarak adlandırılan ve kullanıcının gerçeklikten kopma belirtileri gösterdiği psikotik bir reaksiyon gelişebilmektedir (47). Öte yandan, kannabis kullanan bireylerde yapılan Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme (fMRI) çalışmaları, amigdala aktivasyonunda azalma olduğunu ve bu değişikliklerin kannabis kullanım sıklığıyla korele olduğunu göstermektedir (70-72).

Solunum Sistemi Üzerindeki Etkileri

Kannabis kullanımı, solunum sistemi üzerinde potansiyel olumsuz etkilere neden olabilecek endişeleri beraberinde getirmektedir. Pek çok çalışma kannabis içiminin nefes darlığı, farenjit, ses kısıklığı ve astım gibi solunum semptomlarına yol açtığını göstermiştir. (73-76). Sadece kannabis içen 40 kişi ve sadece tütün içen 31 kişiden alınan bronkoskopik mukoza biyopsilerini analiz ederek kannabis ve tütün içiminin bronşiyal mukoza üzerindeki etkilerini araştıran bir çalışmada her iki grupta da bronşiyal mukozada belirgin hasarlar gözlenmiştir. Kannabis içen bireylerdeki hasarın tütün içen bireylere kıyasla daha yaygın inflamasyon ve hücresel anormallikler ile karakterize olduğu görülmüştür (77). Bununla birlikte, uzun süreli kannabis kullanımının akciğerlerdeki makrofaj aktivitesinde azalmaya neden olması akciğerlerin enfeksiyonlara karşı savunmasız hale gelmesine ve akciğer enfeksiyonu riskinin artmasına yol açabilir (13). Kannabis kullanımı ile kanser arasındaki ilişki henüz tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Ancak bu bulgular, kannabis içmenin akciğer kanseri geliştirme riskini artırabileceği ihtimalini ortaya koymaktadır.

Kardiyovasküler Sistem Üzerindeki Etkileri

Kannabisin kardiyovasküler sistem üzerindeki etki mekanizmaları karmaşıktır (78). Kannabinoidlerin, otonom sinir sisteminde doza bağlı bifazik etki oluşturduğu bilinmektedir. Düşük ve orta dozlarda sempatik aktiviteyi

artırıp parasempatik aktiviteyi azaltması, taşikardi ve kardiyak debi artışına neden olurken yüksek dozlarda sempatik aktivitenin inhibisyonu ve parasempatik aktivitenin artışı ile bradikardi ve hipotansiyon gözlemlenir (79). Kannabis kullanan kişilerde doza bağlı olarak miyokard enfarktüsü ve kardiyak aritmiler riskinin arttığı belirtilmektedir (80). Kannabis kullanımından sonra akut koroner sendromu tanımlayan çok sayıda vaka raporu bulunmaktadır. Miyokard enfarktüsü için önemli tetikleyicileri değerlendiren 36 çalışmanın meta-analizi, kannabis içimini miyokard enfarktüsü için üçüncü sıradaki tetikleyici olarak tanımlamıştır (81). Ek olarak, genç yaşlarda kannabis kullanımının inme oluşturabileceği öne sürülmektedir. 2004-2011 yılları arasında 14-54 yaş arası hastaların retrospektif analizi yapılan bir çalışma da, kannabis kullananlarda akut iskemik inme vakalarının kullanmayanlara kıyasla daha sık görüldüğünü göstermiştir (82).

Bağışıklık Sistemi Üzerindeki Etkileri

Kannabinoidlerin bağışıklık sistemi üzerindeki etkileri çift yönlüdür. Anti-inflamatuar ve immün modülatör etkileri, bazı durumlarda terapötik faydalar sağlayabilirken bağışıklık baskılayıcı etkileri özellikle uzun süreli ve yüksek doz kullanımlarda enfeksiyon riskini arttırabilmektedir. Kannabinoidlerin; monositler, makrofajlar, bazofiller, lenfositler ve dendritik hücreler gibi çeşitli bağışıklık hücrelerinde bulunan kannabinoid reseptörleri (CB1 ve CB2) aracılığıyla bağışıklık yanıtını modüle ettiği bilinir (83). Bu hücrelerin işlevlerinin değişmesi bağışıklık sisteminin işlevsel aktivitelerini etkileyebilmektedir. CBD ve diğer bazı kannabinoidlerin anti-inflamatuar özelliklere sahip olduğu gösterilmiştir. Bu da, kronik inflamatuar hastalıkların tedavisinde potansiyel terapötik kullanımlarını gündeme getirmiştir (84). Bununla birlikte, THC'nin bağışıklık sistemi üzerindeki etkileri arasında T lenfositlerinin aktivasyonunu azaltma, sitokin üretimini değiştirme ve makrofajların fagositoz yeteneğini etkileme gibi çeşitli mekanizmalar bulunmaktadır (85). Bu nedenle, kannabis kullanan kişilerde kullanmayanlara göre enfeksiyon gelişme riski daha fazladır (86).

Endokrin Sistem Üzerine Etkileri

Kannabisin yaygın kötüye kullanımı endokrin sistem fonksiyonlarında belirgin değişikliklere yol açmaktadır. Bu etkiler hipofiz, tiroid, adrenal, testis, yumurtalık ve pankreatik β hücreleri ile osteoklastlar, osteoblastlar ve adipositlerde bulunan endojen kanabinoid reseptörleri CB1 ve CB2 aracılığıyla gerçekleşmektedir (87). Kronik kanabinoid maruziyeti çeşitli mekanizmalar aracılığıyla Gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) düzeylerinde azalmaya yol açmaktadır (88). Kemirgenlerde yapılan çalışmalarda, THC'nin norepinefrin ve dopamin ile uyarılan GnRH salınımını azalttığı gösterilmiştir (89, 90). Bir başka çalışmada ise, THC'nin gebeliğin erken döneminde uygulanması dozlamanın başlamasından 14 ila 18 gün sonra yüksek oranda kendiliğinden düşüklerle sonuçlanmıştır. Bu düşükler gebeliğin sonlanmasına yol açan maternal koryonik gonadotropin ve progesteron seviyelerinde hızlı bir düşüş ile ilişkilendirilmiştir (91). Bununla birlikte, CBD'nin sıçan testislerinde androjen sentezinde ihtiyaç duyulan 17α-hidroksilaz enzimini inhibe ederek testiste testosteron üretimini azalttığı gösterilmiştir (92).

Kannabis kullanımının insan cinsel işlevi üzerindeki etkileri kullanım süresine bağlı olarak farklılık göstermektedir. Literatürde akut kullanımın libidoyu artırabileceği ancak kronik kullanımın erektil disfonksiyona neden olabileceği bildirilmektedir (93-96). Yapılan bir çalışmada, kannabis kullanan bireylerde hiç kullanmayanlara kıyasla daha düşük TSH (tiroid uyarıcı hormon) seviyeleri ile daha düşük tiroid peroksidaz antikorlarına sahip oldukları bulunmuştur (97). Çift kör plasebo kontrollü 16 kadını kapsayan bir çalışmada ise, 1 gram akut inhale kannabis dozu, adet döngüsünün luteal fazı sırasında plazma luteinize edici hormon (LH) seviyelerini %30 oranında baskılamıştır (98). Bununla birlikte, sağlıklı gönüllülere akut THC uygulamasının glikoz intoleransına neden olduğu bildirilmiştir (99, 100). Ayrıca, kannabis kullandığını bildiren tip 1 diyabetli hastalarda diyabetik ketoasidoz riskinin arttığı bildirilmiştir (101).

Gebelikte Kannabis Kullanımı

Gebelik sırasında kannabis kullanımı, hem anne hem de bebek sağlığı için önemli riskler taşımaktadır (102). Yapılan araştırmalar, gebelik süresince kannabis kullanımının düşük doğum ağırlığı, intrauterin büyüme geriliği ve yeni doğan yoğun bakım ihtiyacı riskini artırdığını ortaya koymaktadır (103-106). Prenatal dönemde

kannabis maruziyetinin beyin gelişimi üzerinde olumsuz etkiler yarattığı ve uzun vadede çocuklarda bellek, algı, akıl yürütme, yürütücü işlevler, okuma ve sözel beceriler gibi nörobilişsel becerileri olumsuz yönde etkilediği ifade edilmektedir (107). Ayrıca, gebelik döneminde kannabis kullanımı gelişmekte olan bebeğin doğuştan ve sonradan edinilen bağışıklık sistemini etkileyerek ilerleyen yaşlarda enfeksiyonlara ve kansere karşı bağışıklık mekanizmasının zayıflamasına yol açmaktadır (108).

Duyu Organları Üzerindeki Etkileri

Kannabis kullanımı, ağızda uvulanın ve damağın posterosuperior kısmında reaksiyonlara neden olabilmektedir. Kronik kannabis kullanımının oral belirtileri arasında en yaygın olarak diş eti büyümesi ve uvulitis (küçük dil iltihabı) ileri evrelerde ise oral kanser gelişme riski vardır (86, 109, 110). Bunun yanı sıra, gözlerde konjonktivadaki kan damarlarının genişlemesi sonucunda en sık rastlanan yan etki konjunktivittir. Akut anjiyoödem vakaları toksik mekanizmalara bağlı olarak bildirilmiştir. Ayrıca, ürtiker yaygın kaşıntı ve ekskore prurigo gibi cilt reaksiyonları ile tip 1 alerji (astım ve anafilaksi) vakaları da rapor edilmiştir (111).

Sonuç

Bu derlemede; kannabis kullanımı, epidemiyolojisi ve farmakolojik etkileri ele alınmıştır. Literatürdeki mevcut veriler, kannabisin özellikle merkezi sinir sistemi üzerinde ciddi etkiler gösterebildiğini ve bu etkilerin beyin fonksiyonları, duyusal algı ve motor koordinasyon gibi temel alanları etkileyebileceğini ortaya koymaktadır. Ayrıca, uzun süre kannabis kullanımının diğer sistemler üzerindeki olumsuz etkileri konusundaki araştırmalar da önemli bulgular sunmaktadır. Bu makalenin, ileri araştırmalara bir temel oluşturabileceği düşünülmektedir.

Kaynaklar

1. Bussink C, Carpentier C, Davalos L, et al. World Drug Repot 2016. New York: United Nations, 2016.
2. Shao H, Du H, Gan Q, et al. Trends of the global burden of disease attributable to cannabis use disorder in 204 countries and territories 1990–2019 Results from the Disease Burden Study. Int J Ment Health Addict. 2023; doi: 10.1007/s11469-022-00999-4..
3. Pertwee RG. Handbook of Cannabis New York: Oxford University Press, 2014.
4. Degenhardt L, Hall W. Extent of illicit drug use and dependence, and their contribution to the global burden of disease. Lancet 2012; 379(9810): 55-70.
5. Gaoni Y, Mechoulam R. Isolation and structure of. DELTA.+-tetrahydrocannabinol and other neutral cannabinoids from hashish. Chem Bio Eng 1971; 93(1): 217-224.
6. Erkelens JL, Hazekamp A. That which we call Indica, by any other name would smell as sweet. J Cannabis Res 2014; 9(1): 9-15.
7. ElSohly MA, Slade D. Chemical constituents of marijuana: the complex mixture of natural cannabinoids. Life Sci 2005; 78(5): 539-548.
8. ElSohly MA, Mehmedic Z, Foster S, et al. Changes in cannabis potency over the last 2 decades (1995–2014) analysis of current data in the United States. Biol. Psychiatry 2016; 79(7): 613-619.
9. Pertwee RG. Pharmacology of cannabinoid CB1 and CB2 receptors. Clin Pharmacol Ther 1997; 74(2): 129-180.
10. Gaoni Y, Mechoulam R. Isolation, structure, and partial synthesis of an active constituent of hashish. J Am Chem Soc 1964; 86(8): 1646-1647.
11. Evren C, Bozkurt M. Synthetic cannabinoids: crisis of the decade. Dusunen Adam 2013; 26(1): 1-11.
12. Jacobson R. Medical marijuana: how the evidence stacks up. Sci Am Mind 2014; 25(3): 15.
13. Hancock S, McKim W. Drugs and Behavior: An İntroduction to Behavioral Pharmacology, 8th edition. New York: Pearson, 2017.
14. Abel E. Marijuana The First Twelve Thousand Years. New York: Plenum Press, 1980.
15. Heilig S. The pot book: a complete guide to Cannabis, its role in medicine, politics, science, and culture. Cogent Food Agric; 2011.
16. Goode E. Marijuana. London: Routledge; 2017.
17. Bonnie RJ, Whitebread C. The Marijuana Conviction: A History of Marijuana Prohibition in the United States. Srasota, FL: Book World, 1999.

18. Coffey C, Carlin JB, Degenhardt L, et al. Cannabis dependence in young adults: an Australian population study. Addiction 2002; 97(2): 187-194.
19. Agrawal A, Rogers CE, Lessov CN, et al. Alcohol, cigarette, and cannabis use between 2002 and 2016 in pregnant women from a nationally representative sample. JAMA Pediatr 2019; 173(1): 95-96.
20. Hall WD. The contribution of research to the development of a national cannabis policy in Australia. Addiction 2008; 103(5): 712-720.
21. Hall W, Stjepanović D, Caulkins J, et al. Public health implications of legalising the production and sale of cannabis for medicinal and recreational use. Lancet 2019; 394(10208): 1580-1590.
22. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. Avrupa Uyuşturucu Raporu 2023. https://www.emcdda.europa.eu/news/2023. (Accessed 10.06.2024).
23. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, European Drug Report:Trends and Developments; 2023. https://www.euda.europa.eu/publications/european-drug-report/2023 (Accessed 10.06.2024).
24. Kračmarová L, Klusoňová H, Petrelli F, Grappasonni I. Tobacco, alcohol and illegal substances: experiences and attitudes among Italian university students. Rev Assoc Med Bras (1992) 2011; 57(5): 523-528.
25. Majid Z, Mehdi Z, Sheen AI, Karim Z, et al. Prevalence of addiction in university students of asia. Journal of Society of Prevention, Advocacy and Research 2023; 2(1).
26. Yaman ÖM. Türkiye'de Gençlik ve Bağımlılık: Biblyometrik ve Tematik Bir Araştırma (1910-2020), 1.Baskı. İstanbul: Dem Matbaası, 2021.
27. Özer ÖA. Ortaöğrenim Öğrencilerinin Psikoaktif Madde Kullanımına Yaklaşımı ve Demografik Özellikler. Uzmanlık tezi, İstanbul: Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi, 1991.
28. Güner B. Üniversite öğrencilerinde uyuşturucu madde kullanım alışkanlıkları ve yaygınlığı: Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Örneği. ADUSOBED 2019; 6(2): 81-95.
29. Ögel K. Madde kullanım bozuklukları epidemiyolojisi. Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri Dergisi Psikiyatri 2005; 1(47): 61-64.
30. Ögel K, Aksoy A. Tutuklu ve hükümlü ergenlerde madde kullanımı. Bağımlılık Dergisi 2007; 8(1): 11-17.
31. Karch SB. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Abused Drugs. Boca Raton, FL: CRC Press, 2007.
32. Grotenhermen F. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cannabinoids. Clin Pharmacokinet 2003; 42(4): 327-360.
33. WHO. Clinical Descriptions and Diagnostic Requirements for ICD-11 Mental, Behavioural And Neurodevelopmental Disorders. Geneva: World Health Organization, 2024.
34. Murphy L, Bartke A. Marijuana/Cannabinoids: Boca Raton, FL: CRC Press; 1992.
35. Iseger TA, Bossong MG. A systematic review of the antipsychotic properties of cannabidiol in humans. Schizophr Res 2015; 162(1-3): 153-161.
36. Cooper R. Diagnosing the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. New York: Routledge, 2018.
37. Livne O, Shmulewitz D, Lev-Ran S, Hasin DS. DSM-5 cannabis withdrawal syndrome: demographic and clinical correlates in US adults. Drug Alcohol Depend 2019; 195: 170-177.
38. Leweke FM, Koethe D. Cannabis and psychiatric disorders: it is not only addiction. Addict Biol 2008; 13(2): 264-275.
39. Reilly D, Didcott P, Swift W, Hall W. Long-term cannabis use: characteristics of users in an Australian rural area. Addiction 1998; 93(6): 837-846.
40. Ozaki S, Wada K. Amotivational syndrome in organic solvent abusers. Nihon Yakurigaku Zasshi 2001; 117(1): 42-48.
41. Rovai L, Maremmani AGI, Pacini M, Pani PP, Rugani F, Lamanna F, et al. Negative dimension in psychiatry. Amotivational syndrome as a paradigm of negative symptoms in substance abuse. Riv Psichiatr 2013; 48(1): 1-9.
42. Ohlsson A, Lindgren JE, Wahlen A, et al. Plasma delta-9-tetrahydrocannabinol concentrations and clinical effects after oral and intravenous administration and smoking. Clin Pharmacol Ther 1980; 28(3): 409-416.
43. Lindgren J-E, Ohlsson A, Agurell S, et al. Clinical effects and plasma levels of Δ 9-tetrahydrocannabinol (Δ 9-THC) in heavy and light users of cannabis. Psychopharmacology (Berl) 1981; 74(3): 208-212.
44. Azorlosa JL, Heishman SJ, Stitzer ML, Mahaffey JM. Marijuana smoking: effect of varying delta 9-tetrahydrocannabinol content and number of puffs. J Pharmacol Exp Ther 1992; 261(1): 114-122.
45. Brenneisen R, Egli A, Elsohly M, et al. The effect of orally and rectally administered delta 9-tetrahydrocannabinol on spasticity: a pilot study with 2 patients. Int J Clin Pharmacol Ther 1996; 34(10): 446-452.
46. Kelly P, Jones RT. Metabolism of tetrahydrocannabinol in frequent and infrequent marijuana users. J Anal Toxicol 1992; 16(4): 228-235.

47. Brick J, Erickson CK. Drugs, The Brain, and Behavior: The Pharmacology of Abuse and Dependence: Philadelphia, PA: Haworth Press, 1998.
48. Adams IB, Martin BR. Cannabis: pharmacology and toxicology in animals and humans. Addiction 1996; 91(11): 1585-1614.
49. Musshoff F, Madea B. Review of biologic matrices (urine, blood, hair) as indicators of recent or ongoing cannabis use. Ther Drug Monit 2006; 28(2): 155-163.
50. Huestis MA, Henningfield JE, Cone EJ. Blood cannabinoids. I. Absorption of THC and formation of 11-OH-THC and THCCOOH during and after smoking marijuana. J Anal Toxicol 1992; 16(5): 276-282.
51. Halldin M, Widman M, Bahr C, et al. Identification of in vitro metabolites of delta 1-tetrahydrocannabinol formed by human livers. Drug Metab Dispos 1982; 10(4): 297-301.
52. Bloomfield MA, Hindocha C, Green SF, et al. The neuropsychopharmacology of cannabis: A review of human imaging studies. Pharmacol Ther 2019; 195: 132-161.
53. Castillo PE, Younts TJ, Chávez AE, Hashimotodani Y. Endocannabinoid signaling and synaptic function. Neuron 2012; 76(1): 70-81.
54. Howlett AC, Barth F, Bonner T, et al. International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of cannabinoid receptors. Pharmacol Rev 2002; 54(2): 161-202.
55. Ameri A. The effects of cannabinoids on the brain. Prog Neurobiol 1999; 58(4): 315-348.
56. Munro S, Thomas KL, Abu-Shaar M. Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. Nature 1993; 365(6441): 61-65.
57. Kleber HD, Anton RF, George TP, et al. Treatment of patients with substance use disorders. Am J Psychiatry 2007; 164(4): 3-123.
58. Hillard C, Harris R, Bloom A. Effects of the cannabinoids on physical properties of brain membranes and phospholipid vesicles: fluorescence studies. J Pharmacol Exp Ther 1985; 232(3): 579-588.
59. Pertwee R. The diverse CB1 and CB2 receptor pharmacology of three plant cannabinoids: Δ9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and Δ9-tetrahydrocannabivarin. Br J Pharmacol 2008; 153(2): 199-215.
60. Chye Y, Suo C, Lorenzetti V, et al. Cortical surface morphology in long-term cannabis users: A multi-site MRI study. Eur Neuropsychopharmacol 2019; 29(2): 257-265.
61. Scott JC, Rosen AF, Moore TM, et al. Cannabis use in youth is associated with limited alterations in brain structure. Neuropsychopharmacology 2019; 44(8): 1362-1369.
62. Lorenzetti V, Chye Y, Silva P, et al. Does regular cannabis use affect neuroanatomy? An updated systematic review and meta-analysis of structural neuroimaging studies. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2019; 269: 59-71.
63. Tsou K, Mackie K, Sanudo-Pena M, Walker J. Cannabinoid CB1 receptors are localized primarily on cholecystokinin-containing GABAergic interneurons in the rat hippocampal formation. Neuroscience 1999; 93(3): 969-975.
64. Katona I, Urbán GM, Wallace M, et al. Molecular composition of the endocannabinoid system at glutamatergic synapses. J Neurosci 2006; 26(21): 5628-5637.
65. Hájos N, Katona I, Naiem S, et al. Cannabinoids inhibit hippocampal GABAergic transmission and network oscillations. Eur J Neurosci 2000; 12(9): 3239-3249.
66. Robbe D, Montgomery SM, Thome A, et al. Cannabinoids reveal importance of spike timing coordination in hippocampal function. Nat Neurosci 2006; 9(12): 1526-33.
67. Roser P, Della B, Norra C, et al. Auditory mismatch negativity deficits in long-term heavy cannabis users. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2010; 260: 491-498.
68. Chopra GS, Smith JW. Psychotic reactions following cannabis use in East Indians. Arch Gen Psychiatry 1974; 30(1): 24-27.
69. Vaessen TSJ, De Jong L, Schäfer AT, et al. The interaction between cannabis use and the Val158Met polymorphism of the COMT gene in psychosis: A transdiagnostic meta–analysis. PLoS One 2018; 13(2): e0192658.
70. Phan KL, Angstadt M, Golden J, et al. Cannabinoid modulation of amygdala reactivity to social signals of threat in humans. J Neurosci 2008; 28(10): 2313-2319.
71. Fusar-Poli P. Distinct effects of D9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on neural activation during emotional processing. Arch Gen Psychiatry 2009; 24(S1): 1-1.
72. Gruber SA, Rogowska J, Yurgelun-Todd DA. Altered affective response in marijuana smokers: an FMRI study. Drug Alcohol Depend 2009; 105(1-2): 139-153.
73. Tetrault JM, Crothers K, Moore BA, et al. Effects of marijuana smoking on pulmonary function and respiratory complications: a systematic review. Arch Intern Med 2007; 167(3): 221-228.

74. Lee MH, Hancox RJ. Effects of smoking cannabis on lung function. Expert Rev Respir Med 2011;5(4):537-547.
75. Taylor DR, Poulton R, Moffitt TE, et al. The respiratory effects of cannabis dependence in young adults. Addiction 2000; 95(11): 1669-1677.
76. Aldington S, Williams M, Nowitz M, et al. Effects of cannabis on pulmonary structure, function and symptoms. Thorax 2007; 62(12): 1058-1063.
77. Fligiel SE, Roth MD, Kleerup EC, et al. Tracheobronchial histopathology in habitual smokers of cocaine, marijuana, and/or tobacco. Chest 1997; 112(2): 319-326.
78. Pratap B, Korniyenko A. Toxic effects of marijuana on the cardiovascular system. Cardiovasc Toxicol 2012; 12: 143-8.
79. Jones RT. Cardiovascular system effects of marijuana. J Clin Pharmacol 2002; 42(1): 58-63.
80. Reece AS. Chronic toxicology of cannabis. Clin Toxicol (Phila) 2009; 47(6): 517-524.
81. Nawrot TS, Perez L, Künzli N, et al. Public health importance of triggers of myocardial infarction: a comparative risk assessment. Lancet 2011; 377(9767): 732-740.
82. Rumalla K, Reddy AY, Mittal MK. Recreational marijuana use and acute ischemic stroke: a population-based analysis of hospitalized patients in the United States. J Neurol Sci 2016; 364: 191-196.
83. Klein TW, Newton C, Larsen K, et al. The cannabinoid system and immune modulation. J Leukoc Biol 2003; 74(4): 486-496.
84. Nichols JM, Kaplan BL. Immune responses regulated by cannabidiol. Cannabis Cannabinoid Res 2020; 5(1): 12-31.
85. Cabral GA, Staab A. Effects on the immune system. Handb Exp Pharmacol 2005; (168): 385-423..
86. Cho C, Hirsch R, Johnstone S. General and oral health implications of cannabis use. Aust Dent J 2005; 50(2): 70-74.
87. Meah F, Lundholm M, Emanuele N, Amjed H, Poku C, Agrawal L, et al. The effects of cannabis and cannabinoids on the endocrine system. Rev Endocr Metab Disord 2022; 23(3): 401-420.
88. Steger RW, Murphy LL, Bartke A, Smith MS. Effects of psychoactive and nonpsychoactive cannabinoids on the hypothalamic-pituitary axis of the adult male rat. Pharmacol Biochem Behav 1990; 37(2): 299-302.
89. Murphy LL, Steger RW, Smith S, Bartke A. Effects of delta-9-tetrahydrocannabinol, cannabinol and cannabidiol, alone and in combinations, on luteinizing hormone and prolactin release and on hypothalamic neurotransmitters in the male rat. Neuroendocrinology 1990; 52(4): 316-321.
90. Rettori V, Aguila MC, Gimeno MF, et al. In vitro effect of delta 9-tetrahydrocannabinol to stimulate somatostatin release and block that of luteinizing hormone-releasing hormone by suppression of the release of prostaglandin E2. Proc Natl Acad Sci USA 1990; 87(24): 10063-10066.
91. Brents LK. Marijuana, the endocannabinoid system and the female reproductive system. Yale J Biol Med. 2016; 89(2): 175-191.
92. Carvalho RK, Andersen ML, Mazaro-Costa R. The effects of cannabidiol on male reproductive system: A literature review. J Appl Toxicol 2020; 40(1): 132-150.
93. Du Plessis SS, Agarwal A, Syriac A. Marijuana, phytocannabinoids, the endocannabinoid system, and male fertility. J Assist Reprod Genet 2015; 32(11): 1575-1588.
94. Shamloul R, Bella AJ. Impact of cannabis use on male sexual health. J Sex Med 2011; 8(4): 971-975.
95. Chopra GS, Jandu BS. Psychoclinical effects of long-term marijuana use in 275 Indian chronic users. A comparative assessment of effects in Indian and USA users. Ann N Y Acad Sci 1976; 282(1): 95-108.
96. Tart CT. Marijuana intoxication: common experiences. Nature 1970; 226(5247): 701-704.
97. Malhotra S, Heptulla RA, Homel P, Motaghedi R. Effect of marijuana use on thyroid function and autoimmunity. Thyroid 2017; 27(2): 167-173.
98. Mendelson JH, Mello NK, Ellingboe J, et al. Marihuana smoking suppresses luteinizing hormone in women. J Pharmacol Exp Ther 1986; 237(3): 862-6.
99. Hollister LE, Reaven GM. Delta-9-tetrahydrocannabinol and glucose tolerance. Clin Pharmacol Ther 1974; 16(2): 297-302.
100. Podolsky S, Pattavina CG, Amaral MA. Effect of marijuana on the glucose-tolerance test. Ann N Y Acad Sci 1971; 191(1): 54-60.
101. Akturk HK, Taylor DD, Camsari UM, et al. Association between cannabis use and risk for diabetic ketoacidosis in adults with type 1 diabetes. JAMA Intern Med 2019; 179(1): 115-118.
102. Hayatbakhsh MR, Flenady VJ, Gibbons KS, et al. Birth outcomes associated with cannabis use before and during pregnancy. Pediatr Res 2012; 71(2): 215-219.
103. Gunn J, Rosales C, Center K, et al. Prenatal exposure to cannabis and maternal and child health outcomes: a systematic review and meta-analysis. BMJ Open 2016; 6(4): 009986.

104. Gray KA, Day NL, Leech S, Richardson GA. Prenatal marijuana exposure: effect on child depressive symptoms at ten years of age. Neurotoxicol Teratol 2005; 27(3): 439-448.
105. Karila L, Cazas O, Danel T, Reynaud M. Short-and long-term consequences of prenatal exposure to cannabis. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) 2006; 35(1): 62-70.
106. Jaques S, Kingsbury A, Henshcke P, et al. Cannabis, the pregnant woman and her child: weeding out the myths. J Perinatol 2014; 34(6): 417-424.
107. Alpár A, Di Marzo V, Harkany T. At the tip of an iceberg: prenatal marijuana and its possible relation to neuropsychiatric outcome in the offspring. Biol Psychiatry 2016; 79(7): 33-45.
108. Dong C, Chen J, Harrington A, et al. Cannabinoid exposure during pregnancy and its impact on immune function. Cell Mol Life Sci 2019; 76(4): 729-743.
109. Rawal SY, Tatakis DN, Tipton D. Periodontal and oral manifestations of marijuana use. J Tenn Dent Assoc 2012; 92(2): 26-31.
110. Xie M, Gupta MK, Archibald SD, et al. Marijuana and head and neck cancer: an epidemiological review. J Otolaryngol Head Neck Surg 2018; 47(1): 73.
111. Tennstedt D, Saint-Remy A. Cannabis and skin diseases. Eur J Dermatol 2011; 21(1): 5-11.

Yazar Katkıları: Tüm yazarlar ICMJE'in bir yazarda bulunmasını önerdiği tüm ölçütleri karşılamışlardır
Etik Onay: Bu çalışma için ilgili Etik Kurul onayına gerek yoktur.
Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.
Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.
Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

Author Contributions: All authors met criteria recommended by ICMJE for being an author
Ethical Approval: Ethical approval was not required for this study.
Peer-review: Externally peer-reviewed.
Conflict of Interest: The authors have declared that there is no conflict of interest.
Financial Disclosure: Authors declared no financialsupport