**KALP YETERSİZLİĞİNDE TAMAMLAYICI TIP KONUSUNDA YENİ BİLİMSEL AHA BİLDİRİSİ**

tartışılmış ve bildirinin özeti sunulmuştur).

Chow SL; Bozkurt B;Baker WL; Bleske BE; Breathett K;et al. **Complementary and Alternative Medicines in the Management of Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association**

Circulation. 2022;146:00–00. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001110

**Özet-** Tamamlayıcı ve alternatif ilaçlar (TAT), dünya genelinde farklı popülasyonlar ve etnik kökenler tarafından yaygın olarak kullanılmaktadır, ancak büyük ölçüde düzenlenmemiştir. Birçok TAT ajanının halk tarafından etkili ve güvenli olduğu iddia edilse de, TAT'ın kalp yetersizliğinde kullanımını destekleyen klinik kanıtlar sınırlı ve tartışmalıdır. Ayrıca, sağlık uzmanları tıbbi kayıtların bir parçası olarak TAT kullanımını nadiren sorgular veya belgelendirir ve hastaların nadiren daha fazla sorulmadan kullanımlarını açıklar .

.Bu bilimsel beyanın amacı, KY'de TAT ve tamamlayıcı girişimsel sağlık yaklaşımları için yayınlanmış etkinlik ve güvenlik verilerini özetlemektir. Ayrıca, KY hastalarının güvenliğini etkileyebilecek yan etkiler ve ilaç etkileşimleri gibi diğer önemli hususlar da gözden geçirilmiş ve tartışılmıştır.

*Kanıta-dayalı Tıp desteği zayıf*

***Tamamlayıcı ve Alternatif Tıp***

 ***Ve***

***Tıbbi Marihuana, Kannabis***

***Aralık 2022-*** AHA konuyla ilgili yeni bir bilimsel açıklamada, KY'li hastaların semptomları yönetmek için kullanabileceği tamamlayıcı ve alternatif ilaçlar (TAT [complementary and alternative medicines (CAM)]) ile ilişkili bazı faydalar ve potansiyel olarak ciddi riskler olduğunu söylüyor. - Örneğin, yoga ve “tai chi **\*** ” kalp yetersizliği olan kişiler için faydalı olabilir ve omega-3 çoklu doymamış yağ asitlerinin de faydaları olabilir. - Bununla birlikte, D vitamini, mavi ‘cohosh’ ve ‘Lily of the Valley’ dahil olmak üzere yaygın olarak kullanılan diğer reçetesiz (OTC -over-the-counter ) TAT tedavileriyle ilgili güvenlik endişeleri vardır.

***\*- Tai chi:*** *Taici çüen* genellikle *Tai-Chi* olarak bilinen Çin Tao öğretisinden ortaya çıkmış evrenle uyumlanma, içrek savaş sanatıdır. Buradaki savaş sözcüğünü çatışma ile ilişkilendirilmemelidir. Dayanma gücü, dirlik, uyumu bulma mücadelesi daha uygun olacaktır. Tai-Chi'nin temel kökleri kadim iki kitaba dayanır. KY'li yaklaşık 3 hastadan 1 tanesinin TAT kullandığı tahmin edilmektedir. Ancak hastalar sıklıkla TAT kullanımlarını klinisyenlerine bildirmezler, dolayısı ile klinisyenler rutin olarak TAT kullanımı hakkında soru sormayabilir veya TAT tedavilerini değerlendirecek kaynaklara sahip olmayabilir.

Tüketicilerin potansiyel olarak tehlikeli ve çok az düzenlemeye tabi tutulan bu ürünleri, bir sağlık uzmanının bilgi veya tavsiyesi olmadan sıklıkla satın alabildikleri de düşünüldüğünde, aslında bu durumun titizlikle üzerinde durulması gereken göz ardı edilemeyecek kadar büyük bir halk sağlığı sorunu alacağıdır.

*AHA’nın bu 27 sayfalık bilimsel durum raporu 8 Aralık'ta Circulatıon’da çevrimiçi olarak yayınlandı (https://www.ahajournals.org/doi/suppl/10.1161/CIR.0000000000001110).*

**KY'de Yaygın TAT Kullanımı**

Bildiri, TAT'ı geleneksel, kanıta dayalı uygulama kılavuzlarının standartlarına uymayan tıbbi uygulamalar, takviyeler/destekler ve yaklaşımlar olarak tanımlar. TAT ürünleri, eczanelerde, sağlıklı gıda mağazalarında ve çevrimiçi perakendecilerde reçete veya tıbbi rehberlik olmaksızın temin edilebilir.

Bu ajanlar büyük ölçüde FDA tarafından düzenlenmemiştir ve üreticilerin etkinlik veya güvenlik göstermeleri gerekmez. Hem sağlık profesyonellerinin hem de tüketicilerin OTC ( over-the-counter YANİ tezgahın üstünden reçetesiz satılan tedavilerle ilgili iletişimi geliştirmeleri ve potansiyel etkinlik ve zarar riskleri konusunda eğitilmeleri önemlidir, böylece ortak ve bilinçli karar verme gerçekleşebilir.

Bilimsel bildirinin yazı grubu, kalp yetersizliği olan kişiler arasında TAT hakkında Kasım 2021'den önce yayınlanan araştırmayı gözden geçirdi.

* Balık yağı gibi Omega-3 çoklu doymamış (poliansatüre) yağ asitleri (PUFA= polyunsaturated fatty acids), KY'de klinik fayda için TAT ajanları arasında en güçlü kanıtlara sahiptir ve ölçülü olarak ve sağlık ekibine danışılarak hastalar tarafından güvenle kullanılabilir.
* Araştırmalar, omega-3 PUFA'ların var olan kalp yetersizliğinde sol ventrikül sistolik fonksiyonundaki düzelmelerin yanı sıra kalp yetersizliği gelişme riskinin de daha düşük olmasıyla ilişkili olduğunu göstermiştir.

Bununla birlikte, iki klinik çalışma, yüksek doz omega-3 PUFA uygulamasıyla daha yüksek bir atriyal fibrilasyon insidansı bulmuştur. Bu risk doza bağlı gibi görünmektedir ve 2 g/gün balık yağı aşıldığında artmaktadır.

* Araştırmalar, standart KY tedavisine eklendiğinde yoga ve tai chi'nin egzersiz toleransını ve yaşam kalitesini artırmaya ve kan basıncını düşürmeye yardımcı olabileceğini düşündürmektedir.

**Kesin Olmayan veya Potansiyel Olarak Zararlı TAT Tedavileri**

KY için diğer TAT tedavilerinin mevcut verilere göre etkisiz , karışık bulgulara sahip olduğu veya zararlı göründüğü gösterilmiştir. Yazı, aşağıdaki örnekleri vurgulamaktadır:

* KY hastalarında D vitamini desteğinin değerine ilişkin genel kanıtlar "kesin değildir" ve digoksin, kalsiyum kanal blokerleri ve diüretikler gibi KY ilaçları ile alındığında zararlı olabilir.
* KY'li ve klinik olarak anlamlı Tiamin eksikliği olmayan hastalarda rutin Tiamin takviyesi etkili olmayabilir ve bundan kaçınılmalıdır.
* Alkolle ilgili araştırmalar değişiklik gösterir, bazı veriler düşük ila orta miktarlarda içmenin (günde bir ila iki içki) kalp yetersizliğini önlemeye yardımcı olabileceğini gösterirken, alışkanlık haline gemiş içki içmenin veya daha yüksek miktarlarda tüketmenin kalp yetersizliğine katkıda bulunduğu bilinir.
* Literatür E vitamini konusunda karışıktır. Korunmuş ejeksiyon fraksiyonu ile KY riskini azaltmada bazı faydaları olabilir ancak aynı zamanda KY nedeniyle hastaneye yatış riskinin artmasıyla da ilişkilendirilmiştir.
* Genellikle besin takviyesi olarak alınan Koenzim Q10 (Co-Q10), KY sınıfını, semptomları ve yaşam kalitesini düzeltmeye yardımcı olabilir, ancak aynı zamanda antihipertansif ve antikoagülan ilaçlarla etkileşime girebilir. Co-Q10’nun, şu anda KY'de değeri belirsiz kalmıştır. Herhangi bir kesin sonuca varılmadan önce büyük ölçekli randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.
* Bazı çalışmalarda çiçekli bir çalı olan ***Alıç*** (Hawthorn) bitkisinin egzersiz toleransını arttırdığı ve yorgunluk gibi KY semptomlarını düzelttiği gösterilmiştir. Yine de KY'yi kötüleştirme potansiyeline sahiptir ve digoksin ile etkileşime girip girmediği konusunda çelişkili araştırmalar vardır.



***Alııç*** (Hawtorn) bitkisi, akdeniz kuşağında da bulunur.

* Sert ağaç ormanlarında bulunan çiçekli bir bitkinin kökünden elde edilen "***mavi kohoş***" (blue cohosh) bitkisel takviyesi taşikardi, yüksek tansiyon, göğüs ağrısı ve artmış kan şekerine neden olabilir. Ayrıca, yüksek tansiyon ve tip 2 diyabet tedavisi için alınan ilaçların etkisini azaltabileceği belirtiliyorlar



***Mavi kohoş (****Blue cohosh****):*** Berberidaceae familyasından çiçekli bir bitkidir. Mavi dut benzeri meyveler ve mavimsi yeşil yapraklar ile orta boylu çok yıllık bir bitkidir.

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

* Kökü, gövdesi ve çiçeği takviye olarak kullanılan "***Vadi Zambağı***"( Lily of the Valley), digoksine benzer aktif kimyasallar içerdiğinden uzun süredir hafif KY'de kullanılmaktadır. Ancak digoksin ile alındığında hipokalemiye yol açabilir.



*Vadi zambağı (Lily of the Valley)****:*** ‘***Müge***’, çiçekli bitkilerin Ruscaceae familyasına dahil cinslerden Convallaria içindeki tek türdür. Kuzey yarım kürenin ılıman iklimli tüm bölgelerinde yaygındır. İlkbaharda, topraktan 15–20 cm yukarıya kadar uzayan koyu yeşil geniş yapraklar verir.

Yeni AHA bülteni hakkında denilen KY için TAT tedavilerinin risklerini ve faydalarını daha iyi anlamak için genel olarak, daha kaliteli araştırmalara ve güçlü randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu bilimsel açıklama, KY'li insanları tedavi eden sağlık uzmanlarına kritik bilgiler sağlar ve tüketiciler için tamamlayıcı ve alternatif tıp ürünlerinin potansiyel yararları ve zararları hakkında bir kaynak olarak kullanılabilir.

Bilimsel durum raporunun Yazı grubu, sağlık uzmanlarına KY hastalarının TAT tedavilerini kullanımları hakkında rutin olarak soru sormaya teşvik ediyor. Ayrıca, KY hastalarına TAT tedavilerinin kullanımı hakkında danışmanlık sağlamak için eczacıların çok-disiplinli sağlık ekibine dahil edilmeleri gerektiğini söylüyorlar.

Bilimsel açıklama, KY'de de kullanılan esrar (cannabis) veya geleneksel Çin tıbbını içermemektedir. 2020'de AHA, tıbbi esrar ve eğlence amaçlı esrarın kardiyovasküler sağlık üzerinde kullanımına ilişkin ayrı bir bilimsel açıklama yayınladı (Aşağıda tartışılmış ve bildirinin özeti sunulmuştur).

**Esrar: Kalp Yararlarına İlişkin Kanıt Yok, Ancak Potansiyel Zararları**

***Ağustos 2020-*** AHA'nın bilimsel bir açıklamasında esrar kullanımı ile kardiyovasküler sağlık arasında bir bağlantı olduğuna dair kanıtlar desteklenmemekte ve potansiyel riskler, olası faydalardan daha ağır basmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde esrar ve kenevir ürünlerinin (*cannabis and cannabis products*) gittikçe artan şekilde yasallaştırılması, tıp uzmanlarını sağlık koşullarıyla ilgili olarak esrarın güvenliği ve etkililiğini değerlendirmeye yöneltti.Aşağıda özetlenen Circulatıon’da yayınlanan bir bildiride araştırmacılar, kenevirin belirli koşullarda ağrı ve diğer semptomları hafiflettiği gösterilmiş olmasına rağmen, federal yasa kısıtlamaları nedeniyle ABD'deki klinisyenlerin sağlık üzerindeki etkilerini incelemelerinin sınırlandırıldığını belirtti.

* *Esrar, kabul edilmiş bir tıbbi kullanımı olmayan , yüksek bir kötüye kullanım potansiyeli ve kabul edilemez güvenlik profili kabul edilen “program kontrollü” bir madde olmaya devam ediyor*.

Bildiri, kardiyovasküler hastalığı olan veya yüksek risk altındaki kişiler tarafından esrar kullanımıyla ilgili sorunları ele almaktadır. Yazarlar, gözlemsel çalışmaların esrarla ilişkili hiçbir kardiyovasküler fayda göstermediğini belirtti. Esrardaki en yaygın kimyasallar arasında THC (*Tetrahidrokanabinolik asit*) ve CBD (*Kannabidiol*) bulunur.

Yazarlar, bazı araştırmaların düşük kan basıncı ve azalmış inflamasyon dahil olmak üzere CBD ile kardiyovasküler özellikler arasındaki ilişkiler gösterdiğini belirtti.

Bununla birlikte, esrarın yüksek veya zehirlenme ile ilişkili bileşeni THC, de kalp ritm anormallikleriyle ilişkilendirilmiştir. Yazarlar, daha fazla araştırmaya ihtiyaç olmasına rağmen, kalp krizi, AF ve KY riskinde artış olduğunu öne süren verilere de atıfta bulundu.

Kalp hastalığı, Amerika Birleşik Devletlerinde önde gelen ölüm nedenlerinden biri olmaya devam ettiğinden, şu anda esrarla ilişkili kardiyovasküler riskleri anlamak çok önemlidir. Esrar hakkındaki popüler tutumlar/davranışlar kullanıcıların kardiyovasküler sağlığı için risk oluşturabilir. Esrar hakkında önde gelen bir yanılgı, "doğal" olduğu için güvenli olması gerektiğidir. Tüm ilaçlarda olduğu gibi, esrarın da yan etkileri vardır ve bunların bir kısmı doğası gereği kardiyovasküler olabilir. İkiside esrarda bulunan CBD ve THC, birçok kardiyovasküler durumu tedavi etmek için kullanılan çok sayıda ilacı metabolize eden CYP3A4'ü inhibe ettiğinden, esrar kullanımında önemli ilaç-ilaç etkileşimleri meydana gelebilir. Malesef, yayınlanan verilerin çoğu, programlı bir uyuşturucu esrar üzerindeki federal kısıtlamalar nedeniyle doğası gereği gözlemseldir. Bununla birlikte esrar kullanımı ve miyokard enfarktüsü, KY ve AF dahil olumsuz kardiyovasküler sonuçları ile ilişkili güvenlik sinyalleri ortaya çıkmıştır.

Esrar kullanımı ve kardiyovasküler güvenlik ile ilgili dikkatle tasarlanmış prospektif kısa ve uzun vadeli çalışmalara ihtiyaç vardır. Özellikle ek araştırmaya ihtiyaç duyulan alanlar arasında, ergenler, yaşlı yetişkinler, hamile kadınlar, organ nakli yapılan kişiler ve altta yatan kardiyovasküler hastalığı olanlar gibi bazı hassas popülasyonlarda esrarın kardiyovasküler etkileri yer alır.

Bununla birlikte bu klinik Bilimsel durum raporunda açıklanan güvenlik sinyallerine dayanarak,esrar kullanımından önce, hasta ve sağlık hizmeti sağlayıcıları arasında esrar kullanmanın risklerine ilişkin açık bir tartışma yapılmalıdır.

Ayrıca hastalar, kardiyologları ve birinci basamak sağlık hizmeti sağlayıcıları ile esrar kullanımları konusunda şeffaf olmalıdır.

Esrar hikayesi gelişmeye devam edecek ve hızla hareket eden/değişen bir hedeftir.

Esrar kullanımının tütün kullanımında olduğu gibi kardiyovasküler hastalık için kesin bir risk faktörü olup olmadığı hala bilinmemektedir ve bu konuyu ele almak için hem akut hem de uzun vadeli çalışmalara şiddetle ihtiyaç vardır.

**Tıbbi Marihuana, Eğlence Kannabis ve Kardiyovasküler Sağlık:**

Amerikan Kalp Derneği'nden Bilimsel Açıklama

[**Page II**](https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000000883) RL, [**Allen**](https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000000883) LA, [**Kloner**](https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000000883) RA, [**Carriker**](https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000000883) CR,et al.**Medical Marijuana, Recreational Cannabis, and Cardiovascular Health: A Scientific Statement From the American Heart Association** [*https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000883 Circulation*](https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000883%20Circulation). 2020;142:e131–e152

***Özet-*** Esrar veya marihuana, özellikle Δ-9-tetrahidrokanabinol ve kannabidiol olmak üzere çoklu bileşiklerle ilgili potansiyel terapötik ve tıbbi özelliklere sahiptir. Son 25 yılda, ABD'de eyalet düzeyinde tıbbi ve eğlence amaçlı kullanımın yasallaştırılması ve Kanada ve Uruguay'da ulusal düzeyde eğlence amaçlı kullanımın yasallaştırılmasıyla birlikte, esrara yönelik tutumlar hızla gelişti. Sonuç olarak, kenevir ürünlerinin tüketimi, özellikle gençler arasında önemli ölçüde artmaktadır. Esrarın güvenliği ve etkinliğine ilişkin anlayışımız, dünya çapında onlarca yıllık yasadışılıkla sınırlıydı ve ABD'de esrarın Çizelge 1 (Schedule 1) kontrollü bir madde olarak devam eden sınıflandırmasıyla sınırlı kalmaya devam ediyor. Esrar kullanımındaki bu değişimler, klinisyenlerin birbiriyle çelişen yasaları, sağlık üzerindeki etkileri ve terapötik olasılıkları anlamasını gerektirir.

Esrarın terapötik faydaları olabilir, ancak çok azı doğası gereği kardiyovaskülerdir. Tersine, kenevirin ilgili sağlık etkilerinin çoğu, dağıtım mekanizmaları tarafından aracılık edilebilse de k Bu bildiri, özellikle kardiyovasküler sağlıkla ilişkili olarak güvenlik ve etkinlik profilini değerlendirerek, tıbbi ve eğlence amaçlı kenevirin kullanımını klinik açıdan ve aynı zamanda politika ve halk sağlığı açısından eleştirel bir şekilde incelemektedir.

Esrar, özellikle Δ-9-tetrahidrokanabinol (THC) ve kannabidiol (CBD) olmak üzere çoklu bileşiklerinden kaynaklanan potansiyel terapötik ve tıbbi özellikleri nedeniyle milattan sonra (MS) 100 kadar erken bir zamandan beri kullanılmaktadır.

Son 25 yıl içinde, ABD'de esrarın eğlence amaçlı ve tıbbi kullanımına yönelik tutumlar, yasa dışı olmaktan suç olmaktan çıkarılmaya ve eyalet düzeyinde yasallaştırmaya hızla evrildi.1–4 Uruguay ve Kanada'daki ulusal yasallaştırmaya ek olarak, diğer ülkeler de aynı şeyi yaptı.

2019'da Tayland, Güneydoğu Asya'da tıbbi keneviri yasallaştıran ve düşük seviyeli kenevir ve kenevir özlerini yasaklı narkotik maddeler listesinden çıkaran ilk ülke oldu. Meksika, şu anda incelenmekte olan esrarın yasallaştırılması için bir yasa taslağı hazırladı. Esrarda yasal değişiklik yapmayı düşünen diğer ülkeler arasında Kolombiya, Arjantin, Peru, Ekvador, Tayland, Amerika Birleşik Devletleri, Avustralya, Yeni Zelanda ve Şili bulunmaktadır.

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

 2025 yılına kadar Amerika Birleşik Devletleri'nde yasal kenevir satışlarının 23 milyar dolar getirmesi bekleniyor. Amerika Birleşik Devletleri'nde esrar kullanımı özellikle 18 ila 25 yaşları arasında artmıştır (**Figür 1**).

****

**Figür 1.** **ABD'deki diğer maddelerle karşılaştırıldığında esrar kullanımındaki 2016-2018 eğilimleri**.

\* ***Psikoterapötik ilaçlar:*** Barbitüratlar, benzodiazepinler ve benzodiazepin olmayan sakinleştiriciler (ör. zolpidem, eszopiklon, zaleplon), afyonlar, kas gevşeticiler ve uyarıcılar.

**\*\**Halüsinojenler:*** Dimetiltriptamin, ecstasy, ketamin, liserjik asit dietilamid, meskalin, peyote, fensiklidin, psilosibin ve Salvia divinorum.

**\*\*\*** ***İnhalanlar:*** amil nitrat; düzeltme sıvısı, yağ giderici veya temizleme sıvısı; benzin veya çakmak sıvısı; tutkal, ayakkabı cilası veya toluen; halotan, eter veya diğer anestetikler; cila tineri veya boya solventleri; bütan veya propan gibi daha hafif gazlar; nitröz oksitler; sihirli işaretçiler; sprey boyalar; ve bilgisayar klavye temizleyicisi Ulusal Uyuşturucu Kullanımı ve Sağlık Araştırmasından uyarlanmıştır)**1**.

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Bir politika ve kullanımdaki bu büyük değişiklik, klinisyenleri esrarın güvenliğini ve etkililiğini eleştirel bir şekilde değerlendirmeye zorladı.Bununla birlikte, esrarın sağlık üzerindeki etkilerine ilişkin AHA’nın anlayışı, dünya çapında onlarca yıllık yasa dışılıkla sınırlıydı ve ABD'de federal yasaların kısıtlamalarıyla sınırlı olmaya devam ediyor çünkü esrar, kabulenilen tıbbi kullanımı olmdığındayoktur kabul edilmeyen ve yüksek bir suistimal potansiyeli olan Çizelge 1 (Schedule 1)kontrollü bir madde olmaya devam ediyor ve kabul edilemez bir güvenlik profili- 2,3 (safety profile.2,3)vardır. AHA bu belgede, kardiyovasküler sağlıkla ilgili olduğu için güvenlik ve etkinlik profilini değerlendirerek tıbbi ve eğlence amaçlı kenevirin kullanımını klinik açıdan ve aynı zamanda politika ve halk sağlığı açısından eleştirel bir şekilde inceliyor.

**TANIMLAR VE KANNABİS** *(Kenevir)* **FORMÜLASYONLARI**

* Esrar ve kenevir bitkileri, Kannabis cinsinin çeşitleridir. Kannabisin fizyolojik etkileri esas olarak kanabinoidlerinden kaynaklanır. Bugüne kadar, hepatik olarak THC'ye dekarboksile edilen CBD ve tetrahidrokannabinolik asit, üzerinde en iyi çalışılan kannabinoidler olmuştur. - Kannabigerol, kannabikromen, kannabinol ve tetrahidrokannabivarin gibi minör kannabinoidler dahil 100'den fazla farklı fitokanabinoid tanımlanmıştır. Eğlence amaçlı ve tıbbi olarak kullanılan yaygın olarak bilinen üç esrar türü Cannabis sativa, Cannabis indica ve Cannabis rubralis'tir.

Esrar satıcıları genellikle bu bitkileri yüksek THC içeren bir bitki olan sativa ; indica veya karışık bir THC-CBD bitkisi; ve yüksek CBD içeren bir bitki olan Rudurralis olarak nitelendirirler.

* Sativa daha uyarıcı, canlandırıcı ve enerji verici etkiler sağlarken, indica daha rahatlatıcı, yatıştırıcı ve ağrı azaltıcıdır. Bununla birlikte, bu terminolojiler ilkeldir ve çoğu zaman yanlıştır. Kenevir bitkileri ayrıca THC'nin CBD'ye oranlarına göre de sınıflandırılır; bunlar:
* Kenevir bitkisi ayrıca, THC/CBD oranı yüksek (>>1.0) olan kemotip I veya ilaç tipi bitkilerden oluşan THC'nin CBD'ye oranına göre sınıflandırılır; dengeli THC/CBD oranı 1.0'a yakın olan kemotip II veya ara tip bitkiler; ve düşük THC/CBD oranına (<<1,0) sahip olan ve THC yüzdesinin <%0,30 olduğu, saptanabilirlik seviyesinin altında olan kemotip III veya kenevir türü bitkileri ihtiva eder.

ABD politikası açısından Kannabis, tıbbi veya eğlence amaçlı olarak kabul edilir. Keyif amaçlı kenevirin yasallaştırılması ve esrar dispanserlerinin ortaya çıkmasıyla birlikte, ABD ve Kanada pazarlarına ağızdan, dil altından veya rektal yolla; buharlaştırılır; veya tütsülenmiş olarak tüketilen birçok formülasyon girdilei bulunmaktadır (***Figür 1***). Bu ürünler, Amerika Birleşik Devletleri'nde federal düzenlemeden yoksundur ve bu da doz, kannabinoid konsantrasyonları, paketleme ve etiketlemede standardizasyon eksikliğine neden olur. Birinci nesil kenevir ürünleriyle (ör. 1996 öncesi karaborsa) karşılaştırıldığında, bu daha yeni ticari ürünler (ör. devletin izin verdiği/takip edilmeyen ürünler) önemli ölçüde daha yüksek ortalama THC içeriğine sahiptir: 1990'larda %3,8, 2014'te %12,2.

Sentetik kanabinoidler, keyfi olarak reçeteli ve yasadışı olarak ikiye ayrılabilen bir molekül sınıfıdır. Başlangıçta endojen kanabinoid sisteminin farmakolojik araştırmaları olarak hizmet etmek üzere geliştirilen bu sentetik yasa dışı kanabinoidler, şimdi yeni psikoaktif ilaçlar olarak sınıflandırılmaktadır. Karaborsada, bu bileşiklerin birçoğu K2 ve Spice (Baharat) gibi çeşitli marka adları altında geliştirilmiş ve pazarlanmıştır ve karıştırılmış/seyreltilmiş olabilir.

Dört sentetik reçeteli kanabinoid şu anda şu şekilde pazarlanmaktadır: Amerika Birleşik Devletleri ve Kanada'da Marinol (dronabinol) ve Cesamet (nabilone), Amerika Birleşik Devletleri'nde Epidiolex (CBD) ve Kanada'da Sativex (CBD+THC) (***Tablo 1***)

**ESRAR (CANNABIS)- FARMAKOLOJİ, FARMAKOKİNETİK VE FARMAKODİNAMİK**

Endojen endokannabinoid sistem, doğal olarak üretilen, isteğe bağlı 2 kannabinoidden oluşan kapsamlı ve karmaşıktır [ (anandamid ve 2-araşidonoilgliserol) ve 2 CBD reseptörü (CB1 ve CB2 **Figür 4**) ]. Bu reseptörler, AMP'nin cAMP'ye dönüşümünü etkilemek için birleştirilmiş G proteinidir. CB1 reseptörlerinin dağılımı öncelikle presinaptik nöronlar boyunca merkezi sinir sistemi beyin ve omuriliğin yanı sıra periferik sinir sistemi içinde. CB2 reseptörleri esas olarak konsantre bağışıklık hücreleri ve dokularda. Bu reseptörlerle etkileşim yoluyla, endokannabinoid sistem genel homeostazı düzenler (**Figür 3**). Eksojen kanabinoidler, CB1 ve CB2 reseptörlerine değişken afinite gösterir. Tetrahidrokanabinol, her iki CB reseptörü için eşit afiniteye sahip kısmi bir agonisttir; sentetik kannabinoidler, her iki reseptör tipine karşı oldukça seçici agonistler veya antagonistlerdir. CBD, fizyolojik olarak anlamlı konsantrasyonlarda CB1 veya CB2 reseptörlerine bağlanmaz, ancak CB1 reseptörlerinin amodülatörü olarak hareket edebilir, böylece endojen kanabinoidlerin reseptör seviyesindeki afinitesini etkiler.

* Esrarın ve bileşiklerinin farmakokinetiği büyük ölçüde uygulama yoluna, spesifik kanabinoide ve esrar kullanıcısının fiziksel özelliklerine bağlıdır. ***Tablo 1***, hem THC hem de CBD'nin yanı sıra sentetik reçeteli kanabinoidlerin etki mekanizmasını ve farmakokinetiklerini özetlemektedir.

| **Tablo 1. Fitokanabinoidlerin ve Sentetik Reçeteli Kanabinoidlerin Farmakolojisi ve Farmakokinetiğinin Özeti** |
| --- |
| **kanabinoid** | **Hareket mekanizması** | **Emilim** | **Metabolism** | **Dağıtım** | **Eliminasyon** |
| **Fitokannabinoidler ( bitki türevi)** |
|  **CBD** | Anandamit alım inhibitörü; TRPV1, TRPV2, TRPA1, GPR55, 5-HT1a ve PPARy reseptör aktivasyonu | *Inhalasyon:* | Hepatik, CYP1A1, 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 3A4 ve 2D6 yoluyla; UGT1A9 ve UGT2B7; hidroksilasyona uğrar | Zamana bağlı yağlı dokularve beyin, kalp, akciğer ve karaciğer gibi yüksek oranda perfüze olan organlar | Dışkı ve idrar; uygulamaya bağlı olarak |
|  Başlama: 3–5 dk. |
|  Biyoyararlılık: 11%–45% | t½: 18–32 h |
|  Duration: 2–3 h | Klinik öncesi ve hayvan verileri, CBD'nin bir P-glikoprotein substratı ve inhibitörü olabileceğini düşündürmektedir. |
| Adenosin alımını inhibe eder | *Oral:* |
| FAAH'ı ve proinflamatuar sitokinlerin salınımını ve transkripsiyon faktörlerinin (IL-1β, IL-2, IL-6, IL-8, TNF-α, IFN-γ, CCL3, CCL4, NF-κB) ekspresyonunu inhibe eder |  Başlama: saatler |
|  Biyoyararlılık: 6%–33% |
| Süre: 12–24 h |
| *Transdermal:* bilinmiyor |
| Diğer reseptörleri allosterik olarak modüle eder: α1-adrenoseptörler, dopamin D2, GABAA, μ- ve δ-opioid reseptörleri Rekabetçi olmayan antagonizma ile kalsiyum, potasyum ve sodyum kanallarını inhibe eder | *Transrektal:* bilinmiyor  |
|  |
| Serbest radikal çöpçü |
|  **THC** | CB1 reseptörlerine bağlanır | *Inhalasyon:* | Hepatik, CYP2C9, 2C19, 2D6 ve 3A4 yoluyla; UGT1A9 ve UGT2B7; glukuronidasyona uğrar | Zamana bağlı, yağlı dokular ve yüksek perfüzebeyin, kalp, akciğer ve karaciğer gibi organlar | Renal: 20% |
|  Başlama: saniyeler-dakikalar | Feces: 65% |
|  Biyoayararlılık: 2%–56% | t½: 20–30 h |
|  Süre: 2–3 h | THC, hücre zarı proteini P-glikoproteinin bir substratı ve inhibitörü olabilir. |
| Oral: | Protein bağlama: %97 |
|  Başlama: 30 dk–2 h |
|  Biyoyararlılık: 4%–20% |
|  Duration: 5–8 h |
| *Transmukozal:* |
|  Başlama: 15–40 dk. |
|  Biyoyararlılık: bilinmiyor  |
|  Süre: 45 dk–2 h |
| *Transdermal:* bilinmiyor  |
| *Transrektal:* bilinmiyor |
| **Sentetik kannabinoidler (laboratuvar türevi)** |
|  **Cesamet** (nabilone) | THC'ye kimyasal olarak benzer, CB1 reseptörüne bağlanır | *Oral:* | Hepatik, CYP1A2, 2A6, 2C8, 2C9, 2C19, 2E1, 3A4 yoluyla |  THC’ye benzer | Renal: 20%–24% |
|    FDA ve HPFB endikasyonu: ≥18 yaşındaki erişkinlerde kanser kemoterapisi ile ilişkili şiddetli mide bulantısı ve kusma |  Biyoyararlılık: 95%–100% | Dışkı: 60%–65% |
|  Başlama: 1–1.5 h | t½: 35 h |
|  Zirve: 3–4 h | Enzimatik yollar: doğrudan enzimatik oksidasyon ve stereo- spesifik indirgeme |
|  süre: 8–12 h |
|  **Epidiolex** (CBD) | Bilinmiyor ama CBD gibi davrandığı düşünülüyor | Oral: | Hepatik, CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 3A4 ve 2D6 yoluyla; UGT1A9 ve UGT2B7; hidroksilasyona uğrar | Similar to CBD | Renal: minor |
|    FDA endikasyonu: ≥2 yaşındaki hastalarda Lennox-Gastaut sendromu veya Dravet sendromu ile ilişkili nöbetler |  Başlama: bilinmiyor | Protein bağlama: 94% | Feces: major |
|  Biyoyararlılık: bilinmiyor | t½: 56–61 h |
| Başlama: 12–24 h | 7-COOH-CBD (inaktif metabolit), P-glikoproteinin bir substratıdır |
|  **Marinol** (dronabinol) | THC'ye kimyasal olarak benzer, CB1 reseptörüne bağlanır | *Oral:* | CYP2C9, 3A4 yoluyla hepatik; hidroksilasyona uğrar |  THC’ye benzer | Renal: 10%–20% |
|    FDA endikasyonu: AIDS'li erişkin hastalarda kilo kaybıyla ilişkili anoreksiya ve konvansiyonel tedavinin başarısız olduğu erişkinlerde kemoterapiyle ilişkili bulantı ve kusma |  Başlama: 0.5–1 h | Protein binding: 97% | Dışkı: 50% |
|  Biyoyararlılık: 10%–20% | Safra: >50% |
|  Zirve: 2–4 h | t½: 25–36 h |
|  Süre: 4–6 h |
|  **Sativex** (CBD+THC) | Similar to CBD ve THC’ye benzer | *Oral:* | CBD ve THC'ye benzer |  THC ve CBD’ye benzer | Renal ve dışkı |
|    HPFB endikasyonu: multipl sklerozun neden olduğu spastisite |  Başlama: 5–30 dk. | t½: 24–36 h |
|  Biyoyararlılık: bilinmiyor |
|  Süre: 12–24 h |

***Kısaltmalar:*** CB1-  Cannabinoid receptor subtype 1; CBD- Cannabinoid; CCL- Chemokine ligand; CYP, cytochrome P450; FAAH- Fatty acid amide hydrolase; FDA- US Food and Drug Administration; GABA- γ-aminobutyric acid; GPR55- G-protein coupled receptor 55; HPFB- Health Products and Food Branch of Health Canada; 5-HT- 5-hydroxytryptamine; IL- İnterleukin; IFN- interferon; NF-κB- Nuclear factor-κB; PPARγ- Peroxisome proliferator-activated receptor-γ; THC- Δ-9-tetrahydrocannabinol; TNF- Tumor necrosis factor; TRPA- Transient receptor potential ankyrin; TRPV- Transient receptor potential vanilloid; and UGT- Uridine 5’-diphospho-glucuronosyltransferase.

Kannabinoidlerin klinik etkileri için Figür ***4 ve 5'e*** bakınız.

**FORMULASYONLAR**

Esrar ürünleri saf THC veya CBD veya bunların kombinasyonunu içerebilir. Ürünler formülasyon ve uygulamada değişiklik gösterebilir (***Figür 2***). Ürünler, eyalet yasalarına bağlı olarak tıbbi ve eğlence amaçlı kullanım için bir dispanserden satın alınabilir. Farm Bill (çiftlik faturas)'in geçmesiyle, topikal saf CBD ürünleri eczanelerde reçetesiz olarak pazarlanabilir ve satın alınabilir. Ancak bu topikal ürünlerin hastalıkları önlediği, teşhis ettiği, tedavi ettiği veya iyileştirdiği iddia edilemez; dolayısıyla diğer reçetesiz ürünler gibi ABD FDA ilaç onay sürecine tabi değildirler. ABD FDA (Food andDrug Administratıon), bu topikal ürünlerin bazılarında CBD içeriğini test etti ve birçoğunun etikette iddia ettikleri CBD konsantrasyonlarını içermediği bulundu.



**Figür 2.** **Kanabinoidlerin yaygın formülasyonlarının ve veriliş biçimlerinin özeti.**

***Kısaltmalar***: CBD- Cannabidiol; and THC,- Δ-9-tetrahydrocannabinol.

 **\**Sentetik reçeteli kannabinoidler:*** Epidiolex (CBD): Amerika Birleşik Devletleri'nde mevcuttur; Greenwich Biosciences tarafından oral solüsyon olarak pazarlanmaktadır. *Epidiolex*, ≥2 yaşındaki hastalarda Lennox-Gastaut sendromu veya Dravet sendromu ile ilişkili nöbetlerin tedavisi için onaylanan ilk ve tek saflaştırılmış bitki kaynaklı CBD reçeteli ilaçtır. *Marinol* (dronabinol): Amerika Birleşik Devletleri ve Kanada'da mevcuttur; AbbVie Pharmaceuticals tarafından jenerik bir kapsül olarak pazarlanan; ve Amerika Birleşik Devletleri'nde Çizelge III kontrollü bir madde olarak etiketlendi. Marinol (dronabinol), THC'yi taklit eder ve AIDS'li erişkin hastalarda kilo kaybıyla ilişkili anoreksi ve geleneksel tedavide başarısız olan erişkinlerde kemoterapiyle ilişkili bulantı ve kusma için endikedir. *Cesamet* (nabilone): Amerika Birleşik Devletleri ve Kanada'da mevcuttur; Valeant Pharmaceuticals tarafından bir kapsül olarak pazarlanan; ve Amerika Birleşik Devletleri'nde Çizelge II kontrollü bir maddedir. Cesamet (nabilone) THC'yi taklit eder ve 18 yaş ve üstü erişkinlerde kanser kemoterapisi ile ilişkili şiddetli bulantı ve kusmanın tedavisi için endikedir. *Sativex* (CBD +THC): Kanada'da mevcuttur; GW Pharmaceuticals tarafından bir oromukozal sprey olarak pazarlanmaktadır. Sativex, CBD'nin THC'ye 1:1 oranıdır ve Cannabis sativa'dan formüle edilmiş bir ekstrakttır. Multipl sklerozdan kaynaklanan spastisite için onaylanmıştır.

\*\****Terminoloji:*** *Badder/budder*: Kenevir (kannabis) konsantresi, kek benzeri bir hamur elde etmek için ısı altında çırpılır. Konsantre: fazla bitki materyalini ve diğer safsızlıkları giderirken yalnızca en çok arzu edilen bitki bileşiklerini (öncelikle kannabinoidler ve terpenler) tutmak için işlenmiş kenevir bitkisinden yapılan ürünler. Crumble: petek benzeri bir kıvama sahip kurutulmuş kenevir yağı. Çözücü kullanılmadan yapılan konsantreler, trikomları çıkarmak ve toplamak için mekanik veya fiziksel araçlarla üretilir. Kristalin: saf kristal yapılarında izole edilmiş kanabinoidler. Distilat: tipik olarak tat, koku ve tat içermeyen rafine kannabinoid yağı.

Çoğu yenilebilir yiyecek ve buharlaştırma kartuşunun temelidir. Yenilebilirler: THC, CBD veya her ikisinin konsantrasyonlarında değişen kannabis içeren bir gıda ürünü olarak da bilinir. Örnekler arasında unlu mamuller, tozlar, şekerler, patlamış mısır ve içecekler sayılabilir. *Ekstrak*t: esas olarak kannabis bitkisinden trikomları yıkayan solventlerden (alkol, karbon dioksit, vb.) oluşturulan bir kannabis konsantresi. *Hash veya haşhaş*: Cannabis sativa'dan süzülen ve bir güç haline getirilen ve yapışkan bir top veya tuğla şeklinde kalıplanan kurutulmuş çiçek ve tomurcuklar. *Kief:* kenevir çiçeklerinde bulunan toz benzeri bir madde olan THC konsantresinin en temeli. *Reçineler:* Hash oluşturmak için kullanılan kannabis çiçeği veya bitkisinden elde edilen trikomlar. *Rosin*: Kannabis çiçeğinin ısı ve basınç altında sıkılan son ürünü. *Shatter* (Paramparça): Bir çözücü yapmak için kullanılan yarı saydam, kırılgan ve genellikle altından kehribar rengine kadar bir konsantre. *Tentürler* (yeşil veya altın ejderha olarak da bilinir): yenilebilir şeyler yapmak için kullanılan alkol bazlı kannabis özleri.

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

**DOZ**

Tütsülenmiş/buharlaştırılmış esrar için, terapötik etkilere ulaşmak ve olumsuz etkilerden kaçınmak için gereken doz, ürünün gücünden, işlenmesinden ve farklı tütsüleme ve buharlaştırma tekniklerinden etkilenir.

* Dozlama mümkün olan en düşük dozda başlamalı, dikkatle kademeli olarak artırılmalıdır (etkileri ölçmek için nefes almalar/inhalasyonlar arasında yeterli süre, ≈30 dakika) ve aşağıdaki etkilerden herhangi birinin başlamasıyla sona ermelidir: oryantasyon bozukluğu, baş dönmesi, ataksi, ajitasyon , anksiyete, taşikardi ve ortostatik hipotansiyon, depresyon, halüsinasyonlar veya psikoz.
* Esrarın ağızdan uygulanması daha az karakterize edilmiştir; ancak, 0,15 ila 0,30 mg/kg THC dozu (yani, 10–20 mg THC'lik bireysel bir oral doz) psikotropik etkiler elde etmek için yeterli görünmektedir ve 0,45 ila 0,6 mg/kg THC (yani, bireysel oral doz 30-40 mg THC) belirgin zehirlenme oluşturmalıdır.
* Hastalar, etkilerin alımından sonraki 30 dakika ila ≥1 saat içinde başladığı ve 3 ila 4 saat içinde en yüksek etkiye sahip olduğu konusunda bilgilendirilmelidir; bu nedenle, oral dozları istifleme konusunda özellikle dikkatli olmalıdırlar.
* Yenilebilir gıdaların tüketimi, dozlar arasında yeterli zaman bırakılarak, yavaş ve küçük miktarlarda yapılmalıdır. Yüksek yağlı bir yemekle uygulama, oral kanabinoid emilimini önemli ölçüde artırır ve bu etkileri şiddetlendirebilir.



**Figür 4.** **Endojen kanabinoidlerin etkileri.**

***Kısaltmalar:*** CB1R- Cannabinoid receptor subtype 1; CB2R- Cannabinoid receptor subtype 2; SSS- Merkezi sinir sistemi; HDL- High-density lipoprotein; IL- İnterleukin;IFN- İnterferon; LES- Lower esophageal sphincter (aşağı özefagus sfinkteri); Th- Type; and TNFα- Tumor necrosis factor-α.

|  |
| --- |
| **Tablo 2. Esrar Kullanımıyla İlişkili Bilinen, Sözde ve Muhtemel Tıbbi Faydalar** |
| **Bilinen (kesin veya önemli kanıt)** |
| **Ağrı** | Tüttürülen kannabis, dronabinol ve esrar bazlı ilaç ile plaseboya karşı nöropatik ağrıdaki düzelmemeler. |
| Nabilone ve plasebo ile fibromiyalji ağrısındaki düzelmeler. |
| Belirli kannabinoidler (dronabinol) ile ilgili sınırlı klinik kanıt, dronabinolün kanser ağrısı üzerinde mütevazı bir analjezik etkisi olduğunu göstermektedir. |
| **Kaşeksi** | Anoreksiya/kaşeksi sendromu, kilo kaybının (tattaki değişiklikler, açlık eksikliği nedeniyle) ve artan enerji metabolizmasının sonucudur; esrar kullanımı, iştah artışı ve kilo alımı ile ilişkilendirilerek kanser ve HIV ile ilişkili anoreksi/kaşeksi üzerindeki terapötik etkisinin incelenmesine yol açmıştır. |
| Sistematik incelemeden elde edilen sonuçlar, HIV ve kanserde iştahı ve kilo alımını arttırmak için esrar kullanımının düşük etkililiğini göstermektedir.. |
| **Bulantı ve kusma** | Sistematik bir gözden geçirmenin sonuçları, kemoterapinin neden olduğu bulantı ve kusma ortamında, oral kannabinoidlerin (nabilon ve dronabinol) etkili antiemetikler olduğunu göstermektedir. |
| Uzun süreli (≈6–7 yıl) günlük ve haftalık esrar kullanımı hiperemezis (yani, esrar hiperemezis sendromu) ile ilişkilendirilmiştir. Mekanizmalar, CB1 reseptörlerinin aşağı regülasyonunu ve gastrik boşalmada azalmayı içerebilir.. |
| **Multipl skleroz spasitesi** | Esrar bazlı ilaç ve plaseboya karşı dronabinol ile merkezi ağrıdaki düzelmeler. |
| Esrar bazlı ilaçlar ile plaseboya kıyasla spastisitede azalma. |
| **Epilepsi (Dravet syndrome ve Lennox-****Gastaut sendromu** | Çocuklukta şiddetli başlangıçlı, ilaca dirençli epilepsisi olan kişilerde açık etiketli, çok merkezli genişletilmiş erişim programında aylık motor nöbetlerdeki gelişmeler. |
| Çift kör, plasebo kontrollü RKÇ, tedaviye dirençli Dravet sendromu olan pediatrik ve genç erişkin deneklerde plaseboya kıyasla CBD grubunda konvülsif nöbet sıklığında önemli azalma gösterdi. |
| Çift kör, plasebo kontrollü RKÇ, ek tedavi olarak CBD'ye randomize edilen tedaviye dirençli Lennox-Gastaut sendromlu pediatrik ve yetişkin deneklerde plaseboya karşı düşme nöbetlerinin sıklığında önemli bir azalma gösterdi.. |
| CBD açısından zengin özler ve saflaştırılmış CBD ile tedavi edilen deneklerde nöbet sıklığında bildirilen iyileşme ile refrakter epilepsinin tedavisine ilişkin gözlemsel klinik çalışmaların meta-analizi. |
| **Olası (ılımlı kanıt)** |
| **Uzun süreli opioid kullanımında ve afyon yoksunluğunda azalma** | Preklinik ve vaka incelemeleri, belirli kanabinoidlerin opioid koruyucu etkisini gösterse de, oral THC ile yapılan epidemiyolojik ve klinik çalışmalar karışıktır.. |
| Gözlemsel araştırmalar, esrara erişime izin veren yasalara (tıbbi ve tıbbi olmayan amaçlar için) sahip ABD eyaletleri ile reçete edilen opioidlerin ve opioidle ilişkili ölüm oranlarının düşürülmesi arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir. |
|  Gözlemsel çalışmalardan elde edilen kanıtlar, esrar kullanımının opioid yoksunluk semptomlarını hafifletmeye yardımcı olabileceğini düşündürmektedir, ancak herhangi bir güvenilir sonuç çıkarmak için yeterli klinik kanıt yoktur. |
| **Distoni** | Sınırlı preklinik çalışmalardan elde edilen kanıtlar, sentetik bir CB1 ve CB2 reseptörü agonistinin distoni benzeri semptomları hafifletebileceğini ve CBD'nin distoninin ilerlemesini geciktirdiğini düşündürmektedir. |
| Sınırlı sayıda vaka çalışmasından ve küçük plasebo kontrollü veya açık etiketli klinik çalışmalardan elde edilen kanıtlar, inhale cannabis, oral THC'nin karışık etkileri ile distoni semptomlarında düzelme, oral CBD ile distoni semptomlarında düzelme ve nabilonun distoni semptomları üzerinde etkisinin olmaması. |
| **Glokom** | Küçük klinik çalışmalardan elde edilen sınırlı kanıtlar, THC'nin oral yoldan verilmesinin göz içi basıncını düşürdüğünü ve buna karşın CBD'nin oral yoldan verilmesinin göz içi basıncında artışa neden olabileceğini düşündürmektedir. |
| Amerikan Glokom Derneği önermez. |
| **Kesin olmayan kanıt (RKÇ yok)** |
| **Alzheimer hastalık** | Preklinik çalışmalar, THC ve CBD'nin Alzheimer hastalığının hayvan modellerinde eksitotoksisiteye, oksidatif strese ve inflamasyona karşı koruyabileceğini düşündürmektedir. |
| Sınırlı vaka, klinik ve gözlemsel çalışmalar gösteriyor ki oral THC ve nabilon, Alzheimer hastalığı ile ilişkili bir dizi semptomda (örneğin, gece motor aktivitesi, rahatsız davranış, uyku, ajitasyon ve huzursuzluk) iyileşme ile ilişkilidir. |
| **Anksiyete ve depresyon** | Hasta tarafından bildirilen tıbbi kannabis kullanımına ilişkin sistematik bir inceleme ve meta-analiz, hastaların ≈%50'sinin tıbbi kannabis kullanma nedeni olarak anksiyeteyi ve %35'inin neden olarak depresyonu bildirdiğini gösterdi. |
| Sağlıklı bireylerde yardımcı işlevsel nörogörüntüleme ile yapılan küçük araştırmalar, CBD ve dronabinol'ün limbik ve paralimbik beyin bölgelerindeki aktivite üzerindeki etkileriyle ilgili anksiyeteyi azalttığını göstermiştir. |
| ABD'li yetişkinlerin (≥18 yaş) ulusal olarak temsili bir örneğinden elde edilen verilerde, kannabis kullanımı (yani, son 12 ayda bir miktar kullanım ancak ayda birden az kullanım) sosyal anksiyete bozukluğunun yeni oluşumuyla anlamlı bir şekilde ilişkili değildi. Bununla birlikte, daha sık kullanım (ayda ≥1 kez), sosyal anksiyete bozukluğu vakası olasılığının önemli ölçüde artmasıyla ilişkilendirilmiştir. |
| **Antitümör etki** | Klinik öncesi araştırmalar, belirli kannabinoidlerin (THC, CBD, CBG, CBC) her zaman olmamakla birlikte sıklıkla in vitro kanser hücrelerinin büyümesini engellediğini ve in vivo olarak çeşitli antineoplastik etkiler sergilediğini, ancak tipik olarak klinikte görülmeyecek çok yüksek dozlarda olduğunu göstermektedir. |
| 1 gözlemsel çalışmadan elde edilen sınırlı kanıt, kanser hastalarının kanserle ilişkili semptomları (örn. kemosensör değişiklikler, kilo kaybı, depresyon, ağrı) hafifletmek için esrar kullandığını öne sürse de, glioblastoma multiforme hastalarında yalnızca 1 sınırlı klinik çalışma yapılmıştır. yüksek dozlarda THC'nin tümör içi enjeksiyonunun, geleneksel kemoterapötik ajanlarla görülenin ötesinde hasta sağkalımını düzeltmediği bildirildi. |
| **İnflamatuar bağırsak hastalıkları (Crohn hastalığı, ülseratif kolit)** |  İnflamatuar barsak hastalığı hayvan modellerinde yapılan preklinik çalışmalar, bazı kannabinoidlerin (sentetik CB1 ve CB2 reseptör agonistleri, THC, CBD, CBG, CBC, tam bitki kenevir özü) bağırsak inflamasyonu ve hastalık şiddetini değişen derecelerde sınırlayabileceğini düşündürmektedir. |
| Geleneksel tedavilerin başarısız olduğu inflamatuar bağırsak hastalığı olan hastalarla ilgili çok sınırlı sayıda küçük klinik çalışma, esrar tüttürülmesi ile inflamatuar bağırsak hastalığıyla ilişkili bir dizi semptomda iyileşme bildirdi. |
| **Kalp yetersizliği** | KY'li 161 000 hastanın retrospektif eğilim eşleştirmeli analizinde, kannabis kullanmayanlarla karşılaştırıldığında kannabis kullanımı daha az akut KY ile hastaneye yatırılırken (OR, 0,197 [%95 CI, 0,046–0,833]), daha kısa ortalama hastanede kalış süresi daha düşük ölüm riskiyle ( sırasıyla 4,2 - 4,8 gün; P=0,004) ve daha düşük ortalama hastane maliyetleri (sırasıyla 43,800$ - 50,900$; P=0,039) ilişkilendirildi. Ancak, bu veriler geriye dönük ve gözlemseldir ve akran incelemesinden geçmemiştir. |
| **Hepatit C** | Preklinik çalışmalar, CB1 reseptörü aktivasyonunun karaciğer hastalıklarında zararlı olduğunu (örn. steatozu, fibrozisi teşvik eder), oysa CB2 reseptörü aktivasyonunun bazı yararlı etkilere sahip gibi göründüğünü göstermektedir. |
| Devam eden kronik hepatit C hastalarında, günlük esrar kullanımının steatoz şiddetinin bir göstergesi olduğu gösterilmiştir.. |
| Anket ve vaka raporları mide bulantısı semptomlarında düzelme ve kilo kaybında azalma olduğunu göstermektedir. |
| **İskemi/ reperfüzyon hasarı**  | linik öncesi çalışmalar, CBD, THCV ve çok düşük dozlarda THC'nin, CB2 reseptörünün aracılık ettiği anti-enflamatuar özelliklerle ilgili iskemi/reperfüzyon hasarına karşı bazı koruyucu etkileri olabileceğini düşündürmektedir. |
| **Huntington hastalığı** | Preklinik çalışmalar, Huntington hastalığı benzeri semptomlar üzerinde THC ile karışık sonuçlar bildirmektedir.. |
| Vaka incelemelerinden ve küçük klinik çalışmalardan elde edilen sınırlı kanıtlar karışıktır ve CBD'nin etkisinin olmadığını ve kannabis tüttürme ile Huntington hastalığı semptomlarında sınırlı bir düzelme olduğunu öne sürer. |
| **Metabolik sendrom, obezite, diabetes mellitus** | Klinik öncesi çalışmalar, akut CB1 reseptörü aktivasyonunun yağ sentezi ve depolamasında artışa neden olduğunu, kronik CB1 reseptörü aktivasyonunun (veya CB1 reseptörü antagonizması) ise kilo kaybı ve çeşitli metabolik göstergelerde iyileşme ile sonuçlandığını göstermektedir.. |
| Gözlemsel çalışmalar, uzun süreli esrar kullanımı ile düzelmiş bir metabolik profil arasında bir ilişki olduğunu öne sürüyor ve preklinik ve çok sınırlı klinik kanıtlar, THCV'nin glisemik kontrol (tip 2 diabetes mellituslu hastalarda) üzerindeki potansiyel yararlı etkisine işaret ediyor. |
| **Parkinson hastalığı** | Parkinson hastalığının semptomları için belirli kannabinoidlerin sınırlı preklinik, vaka, klinik ve gözlemsel çalışmaları karışıktır. |
| Bir gözlemsel çalışma, tütsülenmiş esrarla semptomlarda düzelme olduğunu öne sürüyor; Oral kenevir özü (THC/CBD) ile ilgili başka bir klinik çalışma ve bir CBD klinik çalışması semptomlarda herhangi bir düzelme olmadığını göstermektedir. |
| **Uyku** | İnsan deneysel verileri, esrar ve THC'nin uyku üzerinde doza bağımlı bir etkiye sahip olduğunu göstermektedir: Düşük dozların uykuya başlama gecikmesini azalttığı ve yavaş dalga uykusunu ve toplam uyku süresini artırdığı, oysa yüksek dozların uyku bozukluklarına neden olduğu görülmektedir. |
| Klinik araştırmalar, esrar, nabilon ve dronabinolün, belirli kronik hastalık durumlarıyla ilişkili uyku bozuklukları olan hastalarda uykuyu düzeltebileceğini düşündürmektedir. |

***Kısaltmalar:*** CB- Kannabinoid; CB1- Cannabinoid reseptör subtip 1; CB2- Cannabinoid reseptör subtip 2; CBC- Cannabichromene; CBD- Cannabidiol; CBG- Cannabigerol; OR- Odds Ratio; RKÇ- randomize kontrollü çalışma; THC, Δ-9-tetrahydrocannabinol; ve THCV- Tetrahydrocannabivarin.

**POTANSİYEL VE BİLİNEN FAYDALARI**

***Tablo 2***, ağrı, kaşeksi, mide bulantısı/ kusma ve spastisite süreçlerinin modülasyonunu içeren esrar kullanımının potansiyel ve bilinen etkilerini özetlemektedir. Esrarın iyi belgelenmiş kardiyovasküler faydaları yoktur.

**GÜVENLİK VE DÜŞÜNCELER**

*Akut etkiler*

Kısa vadede, esrar tüketimi öforinin yanı sıra kardiyovasküler (KV) (ör. taşikardi, erken ventriküler vurular, atriyal fibrilasyon ve ventriküler aritmi), bronkopulmoner (bronşit), oküler (bulanık görme), psikolojik (karar bozukluğu, disfori) ile ilişkilendirilmiştir ve anksiyete; yüksek dozlarda paranoya ve psikoz) ve psikomotor (zayıf motor koordinasyon) etkileri.

* Artan sistemik absorpsiyonu ile yenilebilir esrar tüketiminin daha yavaş başlangıç süresi ve zirve etkileri olan tütsülenmiş esrarla karşılaştırıldığında akut tıbbi bakımı gerektiren, özellikle psikiyatrik ve KV olumsuz etkilere neden olma olasılığı daha yüksektir.



**Figür 4.** **Eksojen Kanabinoidlerin kardiyovasküler sistem üzerindeki etkileri.**

***Kısaltmalar:*** CB1R- Cannabinoid receptor subtype 1; CB2R- Cannabinoid receptor subtype 2; CBD- Cannabinoid; ERK- Extracellular signal-regulated kinases; JNK- c-Jun N terminal kinase; MAPK, mitogen-activated protein kinases; THC- Δ-9-tetrahydrocannabinol; TNFα- Tumor necrosis factor-α; ve ? – Sorgulanabilir.

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

**Kardiyak ve Vasküler- Spesifik Etkiler**

Esrarın kardiyovasküler sistem üzerinde birçok etkisi vardır(**Figür *4***).

* Tetrahidrokanabinol, parasempatik sinir sistemini inhibe ederken sempatik sinir sistemini uyarır; kalp atış hızını, miyokardiyal oksijen talebini, sırtüstü kan basıncını ve trombosit aktivasyonunu artırır; ve endotel disfonksiyonu ve oksidatif stres ile ilişkilidir. Buna karşılık, CBD kalp atış hızını ve kan basıncını azaltabilir, endotel disfonksiyonu modellerinde vazodilatasyonu iyileştirir ve diyabetik modellerde inflamasyonu ve vasküler hiperpermeabiliteyi azaltır.
* Tütün içmeye kıyasla, THC içeriğinden bağımsız olarak esrar içmenin ve teneffüs etmenin kan karboksihemoglobin konsantrasyonlarını katranda 3 kat artışla 5 kat arttırdığı gösterilmiştir.

Uygulama şekli, inspirasyon derinliği ve nefes tutma süresine bağlı olarak değişen karbon monoksit zehirlenmesi, endotel disfonksiyonu, lipoproteinlerin artan oksidasyonu ve bozulmuş oksijen bağlanmasının yanı sıra kardiyomiyopati , angina, AMI, aritmi, KY, pulmoner ödem, kardiyojenik şok ve ani ölüm gibi çeşitli kardiyak klinik tablolarla ilişkilendirilmiştir.

Önemli bir endişe, esrarın AMI ve aritmiler gibi önemli olumsuz KV olaylarını ve ayrıca kardiyovasküler risk faktörleri üzerindeki etkisini tetikleyip güçlendirmediğidir. Ne yazık ki, mevcut verilerin çoğu kısa vadeli, gözlemsel ve doğası gereği retrospektiftir; maruz kalmayı belirleme eksikliği; hatırlama önyargısı sergiler; doz veya ürün standardizasyonu olmadan minimum esrar maruziyetini içerir; ve tipik olarak düşük riskli kohortları değerlendirir. Ek olarak, birçok epidemiyolojik çalışma, sağlık hizmetlerine erişim ve tütün kullanımı gibi diğer olumsuz sağlık davranışlarıyla ilişkili faktörlerle karıştırılabilir. Son olarak, esrardaki THC konsantrasyonu son birkaç yılda arttığından, daha önceki çalışmalar mevcut deneyimle ilgili olmayabilir. (*Circulation. 2020;142:e131–e152. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000883 Tablo 3)*'te özetlenen mevcut literatürde, titiz prospektif kohort çalışmalarından elde edilen çok az veri yayınlanmıştır. >25 yıl izlenen 18 ila 30 yaş arası yetişkinleri içeren CARDIA (*Coronary Risk Development in Young Adults* ) çalışmasında, %84'ü esrar kullanım öyküsü bildirdi. Kümülatif yaşam süresi ve yakın zamanda esrar kullanımı, kardiyovasküler hastalık, koroner kalp hastalığı veya kardiyak mortalite insidansı ile bir ilişki göstermedi. Bununla birlikte, birçok çalışma, çoğunlukla kalıtsal seçim yanlılığı olan hastanede yatan hastalarda, olumsuz kardiyak sonuçlar için sinyaller göstermiştir. Yalnızca hastaneye kaldırılan katılımcıları içeren çalışmalarda, genel popülasyonun yalnızca bir sağlık sonucu yaşayan kısmı analiz edildi. Unutulmamalıdır ki, esrar kullanan hastanede yatan hastalar vaka, esrar kullanmayanlar ise kontrol grubu olduğunda, seçim yanlılığı olasılığı yüksektir. Bu nedenle, hastaneye yatış nedeni olarak esrar kullanımına ilişkin belirsizlik mevcuttur.

Esrarın yasallaştırıldığı eyaletlerde, AMI ve esrarla ilişkili yan etkiler nedeniyle hastaneye yatışlarda ve acil servis ziyaretlerinde artış gözlemlendi. Vaka raporları ve gözlemsel çalışmalar, esrar kullanımı ile atriyal fibrilasyon arasındaki zamansal ilişkiyi, çelişkili olsa da ve çoğunlukla iskemik hastalığı olmayan genç erkeklerde ortaya çıkan AMI'yi destekler. 2010'dan 2014'e kadar Ulusal Yatan Hasta Örneği veri tabanının yakın tarihli bir analizinde, Desai ve arkadaşları hastanede yatan 2.459.856 esrar kullanıcısı tespit etti ve bunların 66.179'unda (%2,7) aritmiler, çoğunlukla atriyal fibrilasyon görüldü.

Marihuana kullanıcıları arasında tütün veya diğer uyuşturucuların eş zamanlı kullanımı konusu da vardır ve bu durum, veri toplama ve istatistiksel düzeltmede yeterince açıklanmamıştır.

* Şimdiye kadar tütün kullananlar arasında esrar kullanımı, abdominal ve koroner arter kalsifikasyonunda bir artışla ilişkilendirilmiştir.
* Esrar maruziyeti, serebrovasküler olaylar için artan bir risk ile ilişkilendirilmiştir.

1999 yılında 20-24 yaş arası (n=2404), 40-44 yaş arası (n=2530) ve 60-64 yaş arası (n=2551) katılımcıları içeren PTHTL (*Personality and Total Health Through Life*) çalışmasının retrospektif değerlendirmesinde sırasıyla 2000'e, 2000'den 2001'e ve 2001'den 2002'ye, Hemachandra ve arkadaşları, geçen yıl içinde esrar kullanıcılarında 3,3 kat inme/geçici iskemik atak riski buldu. Ancak bu yüksek risk, esrarı daha az kullananlara değil, yalnızca haftada bir veya daha sık esrar kullanan katılımcılara özeldi.

Tartışmalı olmasına rağmen, esrar içmek ayrıca periferik arteriyopati veya tromboangiitis obliterans'a benzeyen kannabis arteriti (örn., Buerger hastalığı) ile ilişkilendirilmiştir. Genç erişkinlerde alt ekstremite arteriyopatisinin %20'den fazlasına bu tür vaskülitler neden olabilir; ancak bu tahminler yanıltıcı olabilir çünkü esrar içenlerin %97'si aynı zamanda tütün de içmektedir. Patogenezi tam olarak anlaşılamamış olsa da, tütün dumanı ve esrar arasında sinerjistik bir etkileşim olabilir ve bu da bazı hastalarda periferik nonateromatöz arteriyopati geliştirmesine katkıda bulunur.

* Bununla birlikte, periferik vasküler hastalığı olan 50 yaşın altındaki genç erişkinlerde cannabis arteriti düşünülmelidir.

Genel olarak, kannabis kullanımı ve olumsuz kardiyovasküler sonuçlara ilişkin kanıtlar hâlâ kesin değildir ve bu da dikkatli bir şekilde tasarlanmış, prospektif kısa ve uzun vadeli çalışmalara acil ihtiyaç duyulmasına neden olur. İdeal olarak, çeşitli uygulama formları ve yollarının kontrollü çalışmaları test edilecektir, ancak eğlence amaçlı uyuşturucuların titiz bir şekilde incelenmesi bir zorluk olmaya devam etmektedir.

**Sigara içme içme ve Buhar soluma(***vapping***) endişeleri**

Esrar dumanı, tütün dumanı ile aynı kanserojen ve mutajenlerin çoğunu içerir. Ek olarak, esrar içimi, tütün içenlerdekine benzer şekilde, solunum dokularında çeşitli histopatolojik değişikliklerle ilişkilidir. Bununla birlikte, epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen sınırlı ve çelişkili kanıtlar, esrar kullanımı ile çeşitli kanser türleri arasında sağlam ve tutarlı bir ilişki göstermemiştir. Düşük güçlü kanıtlar, uzun süreli esrar içmenin testis kanseri gelişimi ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Akciğer kanseri bulguları, sadece marihuana içen birkaç kişi, kötü maruz kalma değerlendirmesi ve çalışmalarda yetersiz ayarlama nedeniyle karışık ve kafa karıştırıcıdır. Uzun süreli yoğun esrar içimi (tütün olmadan) ile kronik obstrüktif akciğer hastalığı arasındaki ilişki belirsizliğini koruyor ancak kronik bronşit bildirilmiştir.

Son olarak, yeni koronavirüs şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2(SaRS-2)'nin neden olduğu dünya çapında COVID-19 salgını ile, tütün içenlerin sigara içmeyenlere göre şiddetli COVID-19 semptomlarına sahip olma olasılığı (göreceli risk,1,4 [%95 GA,0,98–2,00]) ve yoğun bakım ünitesine kabul edilme, mekanik ventilasyona ihtiyaç duyma veya ölme olasılığı çok daha yüksek görünmektedir (göreceli risk, 2,4 [%95 GA,1,43–4,04]). Bu riskin sigara içmeyi veya esrar buharlaştırmayı da kapsayıp kapsamadığı bilinmemektedir.

**Safsızlıklar**

Haziran 2018'de ABD FDA, sıçan zehirinde bulunan pıhtılaşmayı önleyici bir bileşik olan Brodifacoum ile bağlanmış sentetik yasadışı ürünlerin tüketimiyle ilişkili sağlık acil durumları hakkında bir uyarı yayınladı.

18 Şubat 2020 itibariyle, 50 eyaletin tamamından, Columbia Bölgesi'nden ve 2 ABD bölgesinden (Porto Riko ve ABD Virgin Adaları) Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezlerine e-sigara veya elektronik sigara kullanımıyla ilişkili akciğer yaralanmaları veya ölümleri nedeniyle toplam 2807 hastanede yatan hasta bildirilmiştir. 29 eyalette ve Columbia Bölgesi'nde altmış sekiz ölüm doğrulandı. Çoğu hasta, THC içeren ürünleri kullanma öyküsünü onaylar. Ulusal ve eyalet bulguları temelinde,

Hastalık Kontrol ve Önleme (*Centers for Disease Control and Prevention*): THC içeren ürünlerin, özellikle karaborsada veya diğer resmi olmayan kaynaklardan (ör. arkadaşlar, aile üyeleri, yasadışı satıcılar) alınan ürünlerin, vakaların çoğuyla bağlantılı olduğunu ve önemli bir rol oynadığını ileri sürer; ancak nikotin içeren ürünlerin rolü göz ardı edilemez. Son zamanlarda, Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri, genellikle THC ve diğer elektronik sigara ürünlerinde yağ bazlı bir çözücü olarak kullanılan E vitamini asetatını, e-sigara veya elektronik sigara, ürün kullanımıyla ilişkili akciğer hasarı için olası bir neden olarak tanımladı. Bununla birlikte, bu bulgular nispeten az sayıda doku örneğine dayanmaktadır.

* Dolayısı ile, bu bulgulara dayanarak esrar elektronik sigara kullanımından kaçınılmalıdır.

Ek olarak, eczanelerde satılan reçetesiz topikal CBD (*Cannabidiol*) ürünleri, ABD FDA düzenleyici gözetim rehberliği, incelemesi ve teftişi ve bunların kapsamındaki İyi Üretim Uygulamaları düzenlemeleri kapsamına girmez. Bu nedenle, bu ürünlerin ağır metaller, herbisitler, pestisitler ve fungisitler gibi safsızlıklar içerme potansiyeli mevcuttur.

**Kronik Yan etkiler**

Devam eden uzun süreli kullanımla, başta CB1 reseptörü olmak üzere kanabinoid reseptörlerinin azalan mevcudiyetinin bir sonucu olarak tolerans gelişecektir. Uzun süreli kullanıcılar, esrar aniden kesildiğinde, doz azaltıldığında veya formülasyon değiştirildiğinde yoksunluk sendromu yaşayabilir.

* Belirti ve semptomlar öfke, kaygı, huzursuzluk, sinirlilik, depresif ruh hali, rahatsız uyku, garip rüyalar, iştah azalması, kilo kaybı, baş ağrısı ve gece terlemelerini içerir. Bu semptomlar tipik olarak esrarın bırakılmasından veya kullanım veya dozun azaltılmasından birkaç gün sonra başlar, semptomlar ≈10 gün sonra zirveye ulaşır ve 30 gün sonra sona erer. Uzun süreli, ağır (THC ağırlıklı) esrar kullanımı, karın rahatsızlığı ve mide bulantısının inatçı kusmaya yol açan prodromal semptomları ile karakterize edilen hiperemezis sendromu riskinde artış ile ilişkilidir.

Klinik öncesi, klinik ve epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen önemli kanıtlar, esrar (özellikle THC-baskın esrar) ile psikoz ve şizofreni riskinin artması arasında, özellikle bu tür bozukluklara yatkınlığı olan ve ilk kez ergenlik döneminde kullanan kişilerde bir ilişkiyi desteklemektedir.

**Bağımlılık Hususları**

Esrar kullanımı bağımlılık yapma potansiyeline sahiptir ve esrar kullanım bozukluğunun (CUD [*cannabis use disorder*] ) gelişimi ile ilişkilidir.

* Kullanıcıların ≈ %9'unda, ergenlikte kullanmaya başlayanların %17'sinde ve günlük kullananların %25 ila %50'sinde esrar bağımlılığı bildirilmiştir.

Diğer madde kullanım bozukluklarına benzer şekilde, CUD'lu bireyler, tüketim ve fiziksel bağımlılık üzerinde kontrol bozukluğu ile ilgili semptomlar gösterirler. Alkol ve İlgili Durumlar Ulusal Epidemiyolojik Araştırması verilerini kullanan Hasin ve arkadaşları, geçmiş yıl esrar kullanan 10 kişiden 3'ünün CUD kriterlerini karşıladığını ve %30 CUD prevalansının alkol kullanım bozukluğu prevalansından (%17,5) daha yüksek olduğunu bildirmiştir. Epidemiyolojik araştırmalara göre, CUD için risk faktörleri arasında daha yüksek yenilebilir tüketim ve buharlaşma oranları, daha yüksek THC gücü ve daha düşük CBD içeriği ve başlangıçta daha genç yaş yer alır. Bununla birlikte, CUD prevalansı daha yüksek olabilir, çünkü mevcut tahminler kişinin kendi bildirdiği anket ve görüşme verilerine dayanmaktadır ve daha eski Mental Bozuklukların Teşhis ve İstatistik El Kitabı, Dördüncü Baskı (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition*) kriterlerini kullanabilir. Bu nedenle, kullanılan CUD tanımı, istek duyma veya esrarın geri çekilmesini içermeyebilir.

* Sınırlı veri olmasına rağmen, özellikle ergenlikte düzenli esrar kullanımı, genç yetişkinlikte yasa dışı uyuşturucu kullanımına, zararlı alkol tüketimine ve nikotin bağımlılığına bir geçit görevi görebilir. Ayrıca, bu ilişki özellikle ergenlerde ve genç erişkinlerde çift yönlü olabilir.

**İlaç- İlaç etkileşimleri**

Ürünler, etkileri, THC ve CBD oranları, dozlar, uygulama yolları ve kanabinoid kullanan popülasyonlardaki geniş değişkenlik göz önüne alındığında, esrar ile ilaç etkileşimlerinin klinik öneme göre anlamlı farklılık göstermesi beklenebilir. Bununla birlikte, birçok etkileşim, kanabinoidin ve olası eş zamanlı ilacın farmakokinetiği tarafından tahmin edilebilir (***Tablo 1***).

İn vitro deneyler, THC'nin CYP (sitokrom P450) 3A4/4, CYP2C9, CYP2C19 ve CYP2D6'yı inhibe etme potansiyeline sahip olduğunu düşündürmektedir; oysa CBD ayrıca CYP3A4/5, CYP2C19, CP2D6 ve CYP1A2'yi inhibe etme potansiyeline sahiptir. tetrahidrokanabinol, özellikle tütsülenmiş esrar ile CYP1A2'yi indükleyebilir.

Klinik öncesi ve hayvan verileri, kannabinoidlerin BCRP (göğüs kanserine dirençli protein) ve p-glikoprotein aktivitesi gibi sistemik taşıma proteinlerini inhibe edebildiğini, protein ekspresyonunu azaltabildiğini göstermektedir. P-glikoproteinin ve BCRP'nin protein ekspresyonunu arttırır. Bununla birlikte, kullanılan konsantrasyonlar, muhtemelen insanlarda gözlemlenen sistemik konsantrasyonları büyük ölçüde aşmıştır; bu da, kannabinoidlerle sistemik taşıyıcı aracılı ilaç (*transporter-mediated drug*) etkileşiminin olası olmadığını düşündürmektedir. Epidiolex ile yapılan farmakokinetik çalışmalar, CBD'nin P-glikoprotein veya OATP1B1 veya OATP1B2 gibi OATP'lerin bir substratı veya inhibitörü olmadığını, ancak UDP-glukuronosiltransferaz1A9 ve 2B7'nin bir inhibitörü olduğunu göstermektedir. ***Tablo 4***, hem fitokanabinoidler hem de sentetik kanabinoidler ile bilinen ve potansiyel ilaç-ilaç etkileşimlerini özetlemektedir.

**ÖZEL POPULASYONLARDA**

**DİKKAT EDİLMESİ GEREKENLER**

**Genç Erişkinler**

Esrar, nikotin dışında, dünya çapında ergenler tarafından en sık kullanılan suiistimal (‘*abuse*’- müptela olma) maddesidir.

Tipik olarak 16 ila 18 yaşından önce başlayan kullanım olarak tanımlanan “erken başlangıçlı kullanım”, daha zayıf sürekli dikkat, azalmış genel veya sözel zeka bölümü ve daha kötü yönetici işlev raporları ile ilişkilendirilmiştir.

* Nörogörüntüleme kullanan çok sayıda çalışma, ergenlik döneminde düzenli esrar kullanımının kortikal gri cevher gelişiminde değişiklik ve beyaz cevher miyelinasyonunda azalma gibi yapısal değişikliklere yol açabileceğini düşündürmektedir.

Yaşlı yetişkinlerde yapılan küçük gözlemsel çalışmalar, esrar kullanımıyla depresyon ve anksiyete gibi afektif semptomlarda iyileşme bildirmiş olsa da, ergenler ve genç yetişkinlerdeki etkiler daha az nettir.

23.317 kişiyi içeren 11 çalışmanın yakın tarihli bir meta-analizi, ergenlikten genç yetişkinliğe kadar farklı zaman noktalarında esrar kullanımı ve depresyonu değerlendirdi.

* Depresyon (olasılık oranı [OR], 1,37 [%95 GA, 1,16–1,62]), intihar düşüncesi (OR, 1,5 [%95 GA, 1,11–2,03]) ve intihar girişimi (OR, 3,46 [95]) geliştirme olasılığı %CI, 1,53–7,84]) esrar kullanıcıları için kullanmayanlara kıyasla daha yüksekti.

Avrupa'da yapılan bir vaka kontrol çalışmasında, günlük esrar kullanımı, hiç kullanmayanlara kıyasla artan psikotik bozukluk olasılığıyla ilişkilendirilmiştir (düzeltilmiş OR, 3,2 [%95 GA, düşük etkili esrar (THC <%10; düzeltilmiş OR, 3,2 [%95 GA, 3,0–16,1]) ile karşılaştırıldığında, yüksek etkili esrar türlerinin (THC ≥%10) günlük kullanımı için yaklaşık 5 kata kadar artan OR'ler2,2–4,1]). Ancak, bu çalışma genetik ve çevresel faktörleri hesaba katmamıştır.

Son olarak, Davranışsal Risk Faktörü Gözetim Sistemi ( *Behavioral Risk Factor Surveillance System)*’denyapılan bir analizde Parekh ve arkadaşları, kullanmayanlarla karşılaştırıldığında, genç esrar kullanıcılarında (yaş, 18-44; düzeltilmiş OR,1,82[%95CI, 1,08–3,10]) , sık kullanıcılar arasında daha da yüksek OR ile (>10 gün/ay; düzeltilmiş OR, 2,45 [%95 GA, 1,31–4,60]) önemli ölçüde daha yüksek inme olasılığı buldu.

**Hamile Kadınlar**

Tetrahidrokanabinol, anne kan akışı yoluyla cenin beynine girerek hem fetüste hem de annede endojen endokannabinoid sistemde bozulmaya yol açabilir. Tıbbi ve eğlence amaçlı cannabis’in yasal olduğu bir eyalette doğum öncesi (prenatal) ve doğum sonrası (postnatal) erken dönem esrar kullanımına ilişkin eyalet düzeyindeki yaygınlık tahminlerini değerlendiren bir çalışma, hamilelik sırasında herhangi bir zamanda esrar kullanımına ilişkin kendileri tarafından bildirilen yaygınlığın %5,7±0,5 olduğunu ve erken doğum sonrası emziren kadınlar arasında esrar kullanımı %5,0 idi (%95 GA, 4,1–6,2).

* Doğum öncesi esrar kullanımı, anne yaşı, ırk/etnik köken, eğitim düzeyi ve gebelik sırasında tütün kullanımından bağımsız olarak %50 oranında artan düşük doğum ağırlığı olasılığı ile ilişkilendirilmiştir (OR, 1.5 [%95 GA, 1.1–2.1]; P=0.02).

Doğum öncesi esrar maruziyeti ile anne ve çocuk sağlığı sonuçlarına ilişkin sistematik bir gözden geçirme ve meta-analiz, gebelik sırasında esrar kullanan kadınlarda anemi olasılığının (OR, 1,36 [%95 GA,1,10–1,69]) hamilelik sırasında esrar kullanmayan diğer kadınlara kıyasla daha yüksek olduğunu göstermiştir. Benzer şekilde, anneleri hamilelik sırasında esrar kullanmayan bebeklerle karşılaştırıldığında, rahimde esrara maruz kalan bebeklerde düşük doğum ağırlığı riski daha yüksekti (OR,1,77 [%95 GA, 1,04–3,01]; doğum ağırlığı için birleştirilmiş ortalama fark,109,42) g [sırasıyla %95 GA, 38,72–180,12]).

* Tetrahidrokanabinol ayrıca anne sütünde son kaydedilen kullanımdan sonra 6 güne kadar bulunmuştur, potansiyel olarak yenidoğanın beyin gelişimini etkiler ve hiperaktivite, zayıf bilişsel işlev ve diğer uzun vadeli sonuçlara neden olur.

Ulusal Bilim Akademileri raporu kesin kanıt eksikliğine göre, özellikle hamile kadınlar gibi hassas (vulnerable) popülasyonlarda esrar kullanımının sağlık üzerindeki etkileri hakkında yetersiz bilgi ile sonuçlanmıştır.

* American College of Obstetricians and Gynecologists, hamile olan veya hamileliği düşünen kadınların Marihuana kullanımını bırakmaya teşvik edilmesi gerektiğini savunuyor.

Esrar kullandığını bildiren kadınlara, hamilelik sırasında sürekli kullanımın potansiyel olumsuz sağlık sonuçlarıyla ilgili endişeleri konusunda danışılmalıdır.

* 2018'de Amerikan Pediatri Akademisi, tüm ergenlere ve genç kadınlara hamile kalmaları halinde hamilelik sırasında esrar kullanılmaması tavsiyesinde bulunulmasını tavsiye etti.
* Ek olarak, bebeklerin emzirme sırasında annenin esrar kullanımına maruz kalmasının etkilerini değerlendirmek için veriler yetersiz olduğundan, emzirme döneminde annenin esrar kullanması önerilmez.

| **Table 3. Kannabis İle Potansiyel İlaç-İlaç Etkileşimlerinin Özeti** |
| --- |
|  | **CBD Etkileri** | **THC Etkileri** | **Klinik Müdahale** | **Potansiyel Olarak Etkileşime Giren İlaçlara/Substratlara Örnekler** |
| **Faz 1 metabolizma** |
|  CYP1A2 |
|   Substrat | ↑ Substrat konsentrasyon | **↓** Substrat konsantrasyonu | Terapötik başarısızlık veya yan etki belirtilerini izleyin; esrar hazırlığına göre substrat dozunu değiştirmeyi düşünün | Klorpromazin, klozapin, siklobenzaprin, duloksetin, haloperidol naproksen, olanzapin, propafenon,**\*** teofilin, trisiklik antidepresanlar |  |
|  CYP2C9 |
|   Substratlar | **↑** Substrat konsentrasyonu | Çelişkili veriler (**↕** Substrat konsantrasyonu) | Substrat dozunu azaltmayı düşünün; 3 gün içinde warfarin için INR'yi izleyin; serbest fenitoin düzeylerini izlemek | Buprenorfin, fluvastatin,**\*** selekoksib, losartan,**\*** naproksen, fenobarbital, montelukast, fenitoin, rosiglitazon, rosuvastatin,**\*** sülfonilüreler, valsartan,**\*** varfarin**\*** |  |  |
|  **CYP2D6** |
|   Substratlar | **↑** Substrat konsentration | **↑** Substrat consentrasyon | Substrat dozunu azaltmayı düşünün; advers reaksiyonları izlemek; antidepresanlar ve antiaritmikler için QTc'yi izleyin; serbest valproat düzeylerini izleyin Esrar ürününün dozunu azaltmayı düşünün | Antidepresanlar (örn. amitriptilin, sitalopram, nortriptilin), antipsikotikler (örn. klozapin, haloperidol, risperidon), antiaritmik**\*** (örn. amiodaron,**\*** dronedaron,**\*** flekainid,**\*** propafenon**\***), β-blokerler**\*** (örn. karvedilol,**\*** metoprolol**\***), opioidler (örn. kodein, morfin, tramadol), valproat**†** |  |  |
|   İnhibitörler | **↑** CBD konsentrasyonu  | **↑** THC konsentrasyonu |  | Desipramin, paroksetin, kinidin,**\*** ritonavir, sertralin |  |  |
|  CYP3A4 |
|   Substratlar | ↑ Substrat koncsentrasyonu | ↑ Substrat konsentrasyonu | Substrat dozunu azaltmayı düşünün | ***(CYP3A4 devam ediyor)***Benzodiazepinler, dihidropiridin kalsiyum kanal blokerleri**\*** (örn., amlodipin,**\*** felodipin**\***), CNI'ler\* (örn., siklosporin,**\*†** takrolimus**\*†**), PDE5 inhibitörleri**\*** (örn., sildenafil**\***), propafenon,**\*** statinler\* (pravastatin**\*** hariç) ve rosuvastatin**\***), zaleplon, zopiklon, zolpidem |  |  |
|   ***Inhibitör-******ler*** | **↑** CBD konsantrasyonu | **↑** THC konsantrasyonu | Kannabis ürününün dozunu azaltmayı düşünün | Antiaritmik**\*** (ör. amiodaron,**\*** dronedaron,**\*** kinidin**\***), azol antifungaller (ör. ketokonazol, itrakonazol, posakonazol), dihidropiridin olmayan**\*** (ör. diltiazem,**\*** verapamil**\***), makrolidler (ör. klaritromisin, eritromisin), proteaz inhibitörleri (örn. ritonavir, indinavir, nelfinavir, sakinavir, telaprevir, atazanavir, boceprevir, lopinavir), tirozin kinaz inhibitörleri, valproat**‡** |  |  |
|   I***ndükleyici- ler*** | **↓** CBD konsantrasyonu | **↓** THC kconsantrasyonu | Kannabisürününün dozunu artırmayı düşünün | Karbamazepin, simetidin, fenitoin, fenobarbital, pioglitazon, rifampin, sarı kantaron, topiramat |  |  |
|  **CYP2C19** |
|   Substratlar | **↑** Substrat konsantrasyonu | **↑** Substrat konsantrasyonu | Substrat dozunu azaltmayı düşünün; olumsuz etkileri izlemek; klopidogrel için alternatif antitrombosit kullanmayı düşünün; serbest fenitoin düzeylerini izlemek | Antidepresanlar (ör. amitriptilin, sitalopram, bupropion), nöbet önleyici ()*(CYP2C19 Devam ediyor)*(ör. klobazam,‡ diazepam, fenitoin, fenobarbital, klopidogrel\*), proton pompası inhibitörleri (ör. omeprazol, pantoprazol) |  |  |
|   ***Inhibitörler*** | **↑** CBD konssantrasyonu | **↑** THC konsantrasyonu | Kannabis ürününün dozunu azaltmayı düşünün; olumsuz etkileri izleyin | Kloramfenikol, felbamat, fluoksetin, fluvoksamin, izoniazid, proteaz inhibitörleri (ör. ritonavir, indinavir, nelfinavir, sakinavir, telaprevir, atazanavir, boceprevir, lopinavir) |  |  |
|   ***indükleyici- ler*** | **↓** CBD konsantrasyonu | **↓** THC konsantrasyonu |  Kannabis ürününün dozunu artırmayı düşünün; olumsuz etkileri izleyin | Karbamazepin, ketokonazol,‡ fenitoin, fenobarbital, rifampin, rifampisin,‡ St. John’s wort |  |  |
| **Faz 2 metabolizma** |
|  UGT1A9 |
|   Substratlar | **↑** Substrat konsantrasyonu | Veri yok | Substrat dozunu azaltmayı düşünün; olumsuz etkileri izleyin | Asetaminofen, canagliflozin,**\*** dabigatran**,\*** dapagliflozin,**\*** haloperidol, ibuprofen, irinotekan, mikofenolat mofetil,**\*** propofol, regorafenib, sorafenib, valproik asit**‡** |  |  |
| UGT2B7 |
|   Substratlar | **↑** Substrat konsantrasyonu | Veri yok | Substrat dozunu azaltmayı düşünün; olumsuz etkileri izlemek | Karbamazepin, hidromorfon, ezetimib,**\*** ibuprofen, losartan,**\*** lovastatin,**\*** naproksen, simvastatin,**\*** valproat**‡** |  |  |

***Kısaltmalar:*** CBD- Cannabidiol; CNI- Calcineurin inhibitor; CYP- Cytochrome P450; INR- İnternational normalized ratio; PDE5- Phosphodiesterase type 5; THC- Δ-9-tetrahydrocannabinol; and UGT- Uridine 5’diphospho-glucoronosyltransferase.

\* Kardiyovasküler ilaçlar.

**†** Gözlem çalışmalarına veya vaka raporlarına dayanarak.

**‡** Klinik çalışmalara veya in vivo verilere dayalıdır.

**Geriyatrik populasyon**

Cannabis kullanımının, nöropatik ağrıda azalma, yaşam kalitesinde artış ve reçeteli ilaç kullanımında azalma (opioidler dahil) arayan yaşlı popülasyonlar için güvenli ve etkili olduğu öne sürülmüştür. Ek olarak, Parkinson ve Alzheimer hastalığı da dahil olmak üzere yaşa bağlı hastalıkları olan hastalar için faydalar bildirilmiştir (***Tablo 2***). Bununla birlikte, yaşlı/geriatrik hasta popülasyonundaki etkilere özgü longutudinal veriler yetersizdir. 2012'den 2013'e Ulusal Alkol ve İlgili Durumlar Epidemiyolojik Araştırması (e*pidemiological Survey on Alcohol and Related Conditions*)'sından alınan ulusal verilerin kesitsel analizi, 65 yaş ve üstü yetişkinlerin daha genç yaş gruplarına kıyasla önemli ölçüde daha düşük esrar kullanım oranlarına sahip olduğunu göstermektedir.

Ancak daha önce geçen yıl esrar kullanmış50 yaş ve üzeri gruptaki bireyler anksiyete, manik-depresif bozukluk, travma sonrası stres bozukluğu ve bipolar bozukluk dahil olmak üzere, geçmişte kullananlar (%26,5) ve hiç kullanmayanlar (%19,4) ile karşılaştırıldığında çok daha yüksek ruhsal bozukluk oranlarına sahipti (%33,2). Bu bulgular, genel popülasyonda majör depresif dönemler ile kendi kendine ilaç tedavisi arasındaki güçlü pozitif ilişkiden kaynaklanabilir.

* THC farmakokinetiği için bireyler arası varyasyon mevcuttur, ancak yaşlı erişkinlerde maksimum konsantrasyona ulaşma süresi genç erişkinlerdekine benzerdir. Bununla birlikte, daha yaşlı bir kohorttaki farmakodinamik, G proteinleri ve sinyal yolaklarındaki yaşa bağlı bozukluklardan kaynaklanan daha genç bir kohorta kıyasla belirli bir dozda gözlenebilen daha küçük etkiler ile değişebilir.
* Uygulama yolu (örn. oral veya inhalasyon), belirli bir doza verilen yanıtı etkileyebilir; daha yaşlı bir kohortta ilk geçiş etkisi ve hepatik kan akışı/ klirensi kannabinoid etkinliğini büyük ölçüde etkileyebilir.
* Yaşlanan bir popülasyonda polifarmasinin yaygınlığı göz önüne alındığında, özellikle antikoagülanlar, antidepresanlar, antipsikotikler, antiaritmikler ve statinlerle ilgili olarak ilaç-ilaç etkileşim potansiyeli yüksek olabilir (***Tablo 3***).

**Transplantasyon Hastaları**

Geleneksel olarak, katı organ nakli programlarının çoğu, aktif uyuşturucu veya alkol kötüye kullanımı olan hastaların nakil yapılmamasını tavsiye etmektedir. Bununla birlikte, en az 7 ABD eyaletinde (California, Washington, Illinois, Arizona, Delaware, New Hampshire ve Maine) bir hastanın tıbbi esrar kullanmasına dayanarak nakil listesinin reddedilmesini açıkça yasaklayan bir yasa çıkarılmıştır. 26 ülkedeki kalp nakli sağlayıcılarının esrar kullanımına yönelik uygulama modellerini ve tutumlarını incelemek üzere tasarlanan *web* tabanlı bir anketten elde edilen veriler, yanıt verenlerin çoğunluğunun (%64,4) yasal tıbbi esrar kullanan hastalar için nakil listesini desteklediğini ortaya koydu. Bununla birlikte, kannabis kullanan hastaların transplantasyonun reddedilmesini yasaklayan yasalara sahip eyaletlerden yanıt verenler de dahil olmak üzere sağlayıcıların %68,3'ü, hastanın transplantasyon için uygun hale gelmesinden önce belgelenmiş bir perhiz (*abstinence* - yokluk) süresi talep etmektedir. Önemli ölçüde daha az katılımcı (%27,5) yasal eğlence amaçlı esrar kullanan hastalar için nakil listesini destekledi.

Bağışıklığı baskılanmış bir hastada benzersiz riskler vardır çünkü inhale edilen tütsülenmiş veya buharlaştırılmış esrar, kullanıcıyı yaşamı tehdit eden akciğer enfeksiyonlarına (en yaygın olarak Aspergilloz) maruz bırakabilir. Ek olarak, kalsinörin inhibitörleri ile eksojen kannabinoidlerin önemli ilaç-ilaç etkileşimi mevcut olabilir ve bu da potansiyel olarak artan kalsinörin inhibitör konsantrasyonlarına ve toksisiteye yol açar (***Tablo 3***).

**Eşlik eden (***Komorbid***) Kardiyovasküler Hastalık**

Esrar tüketimi miyokardiyal oksijen talebini arttırdığı ve miyokardiyal oksijen arzını azalttığı için, Altta iskemik hastalığı olan hastalarda, özellikle esrar içildiğinde anjinada bir artış görülebilir.

2005'ten 2016'ya Ulusal Sağlık ve Beslenme Muayenesi (*National Health and Nutrition ExaminationSurvey*) Anketinden elde edilen verileri kullanarak, DeFilippis ve arkadaşları, esrar kullandığını bildiren 89,6 milyon yetişkinden 2 milyonunun (%2,3) kardiyovasküler hastalığa sahip olduğunu tahmin etmektedir.

* Gözlemsel çalışmalar, esrarın AMI için bir tetikleyici olabileceğini öne sürdü.

Son veriler, AMI ile başvuran ≤50 yaşındaki hastaların %6'sında esrar kullanımının mevcut olduğunu ve daha kötü tüm nedenlere bağlı ve kardiyovasküler mortalite ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Bu risk geçici olarak esrar kullanımının zamanlaması ile ilgili olabilir. Mittleman ve arkadaşları, AMI'li 3882 hastada hastaların %3'ünün önceki yılda esrar içtiğini bulmuşlardır. Bu hastalardan 37'si AMI sunumundan önceki 24 saat içinde ve 9'u 1 saat içinde sigara içmişti. Daha küçük çalışmalar, koroner arter hastalığı olan ve esrar kullanan hastalarda ölüm oranının arttığına dair bir sinyal göstermiştir, ancak bu bulguların birçoğu istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Kronik stabil anjinası olan hastalarda, tek bir esrar sigarası içmek, plaseboya kıyasla anjinaya kadar geçen egzersiz süresini %48 oranında azaltmıştır. Bununla birlikte, koroner arter hastalığı ve anjinası olan hastalarda yapılan bir çalışmada, esrar kullanımı, sistol sonu hacminde veya kalp indeksinde herhangi bir değişikliğe neden olmadan, diyastol- sonu hacminde, atım indeksinde ve ejeksiyon fraksiyonunda düşme ile ilişkilendirilmiştir. Diğer çalışmalar, esrar kullanımını daha yüksek serebrovasküler olay ve kalp yetersizliği riskiyle ilişkilendirmiştir. Bununla birlikte, dahil edilenlerin hepsinin bilinen kardiyovasküler hastalığı yoktu.

**Kardiyak Risk Faktörleri Olan Hastalar**

Kesitsel veriler, uzun süreli (ör. yıllar) sürekli esrar kullanımının, hiç kullanılmamasına kıyasla artmış metabolik sendrom riski ile ilişkili olduğunu göstermektedir.

* Bununla birlikte, çelişkili araştırmalar, esrar kullananların, kullanmayanlarla karşılaştırıldığında benzer veya düşük hiperglisemi, yüksek açlık kan şekeri ve diabetes mellitus insidansının yanı sıra daha düşük vücut kitle indeksi, toplam kolesterol ve düşük yoğunluklu lipoproteine sahip olduğunu göstermiştir.
* Kullanmayanlarla karşılaştırıldığında genç erişkinlerde (18-44 yaş),
* Eş zamanlı yanıcı sigara kullanımı (düzeltilmiş OR, 3,12 [%95 GA, 1,40–6,97]) ve e-sigara kullanımı (düzeltilmiş OR, 2,63 [%95 GA,1,076,46]) ile sık marihuana kullananlarda inme riski daha yüksekti.

Kesitsel araştırmalardaki sınırlı boylamsal veriler ve hatırlama yanlılığının doğası, ek araştırma ihtiyacını vurgulamaktadır; Özellikle kardiyak risk faktörleri olan hastalarda sağlık sonuçları ile esrar kullanımı arasında bir bağlantı olduğuna dair mevcut kanıtlar yetersizdir.

**HASTA EĞİTİMİ VE DİKKAT EDİLMESİ GEREKENLER**

Tıbbi veya eğlence amaçlı esrar kullanma kararı, eyalet ve federal yasaları, çeşitli uygulama biçimleri için olası riskleri ve faydaları ve yan etkileri vurgulayarak sağlayıcı ve hasta arasında ortak karar almayı içermelidir. Kontaminasyon ve tağşiş riski nedeniyle, kara veya gri piyasada bulunan tüm kannabis ürünlerinden, özellikle sentetik yasa dışı kanabinoidlerden kaçınılmalıdır.

* Tütün ve nikotin ürünlerinde olduğu gibi, özellikle astım veya kronik obstrüktif akciğer hastalığı gibi solunum yolu hastalıkları olan hastalarda tütsülenmiş veya buharlaştırılmış kannabis genellikle önerilmez ve potansiyel fibroz veya steatore riski nedeniyle şiddetli karaciğer hastalığı olan hastalarda kaçınılmalıdır.
* 2 ila 5 ng/mL'lik kan THC konsantrasyonları önemli ölçüde sürüş bozukluğu ile ilişkili olduğundan, araba kullanmaktan veya ağır makine kullanmaktan kaçınılmalıdır.
* Benzer şekilde, esrar opioidler, alkol veya sedatif/hipnotiklerle birlikte kullanıldığında çapraz tolerans ve esrarın merkezi sinir sistemi üzerinde güçlendirilmiş depresan etkileri gelişebilir.

Potansiyel olumsuz etkileri en aza indirmek için yenilebilir kannabis tüketildiğinde etkinin gecikmeli olarak başlaması açıklanmalıdır. Uzun süreli, yoğun esrar kullanıcısı olan hastalara, esrar yoksunluk sendromu riski nedeniyle esrarı aniden bırakmamaları tavsiye edilmelidir. Esrar yoksunluğu ve hiperemezis sendromu belirtileri ve semptomları ortaya çıkarsa hastalar derhal sağlayıcılarıyla iletişime geçmelidir.

Ek olarak, esas olarak THC (varsa çok az CBD içerir), özellikle daha yüksek seviyelerde THC içeren kannabis, kişisel psikiyatrik bozukluk öyküsü olan (örneğin, psikoz, şizofreni, anksiyete ve duygudurum bozuklukları) yatan hastalarda; alkol veya eşlik eden psikoaktif ilaçlar dahil olmak üzere madde kötüye kullanımı öyküsü; veya alevlenme riski nedeniyle ailede şizofreni öyküsü olanlarda kullanılmamalıdır.

ABD de Eyalet yasalarındaki farklılıklar nedeniyle, kannabis kullanan hastalar, 30'dan fazla eyalette kannabisi tıbbi amaçlar için yasallaştırmış olsa da, yarısından daha azının, pozitif bir kannabis testi sonucunda hastaları kovulmaktan veya bir iş için reddedilmekten koruduğunu anlamalıdır. Son olarak, hastanın onaylanmış bir tıbbi endikasyonu olsa bile eyaletler arası esrar nakliyesi federal bir suçtur.

*Temel Kaynaklar:*

1. Chow CL; Bozkurt B;BakerWL, et al. **Complementary and Alternative Medicines in the Management of Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association.** Circulation. 2022;146:00–00.*DOI: 10.1161/CIR.0000000000001110*
2. Page II RL, Allen LA, Kloner RA,et al. **Marijuana, Recreational Cannabis,and Cardiovascular HealthA Scientific Statement From the American Heart Association.** **Circulation. 2020;142:e131–e152.** *DOI: 10.1161/CIR.0000000000000883*