

Kannabis, tıbbi kullanımı ve ilişkili politikaların topluma yansımaları

Cannabis, medical use and related policies reflections on society

Ebru Aldemir¹, Rukiye Döğer², Melike Aydoğdu², Betül Akyel², Demet Havaçeliği Atlam², Serap Annette Akgür³, Zeki Yüncü³

¹Uz. Dr., ²Araş. Gör., ³Prof. Dr., Ege Üniversitesi Madde Bağımlılığı, Toksikoloji ve İlaç Bilimleri Enstitüsü, İzmir, Türkiye
<https://orcid.org/0000-0002-3808-1956>-<https://orcid.org/0000-0002-4012-3684>-<https://orcid.org/0000-0002-6324-0234>-<https://orcid.org/0000-0002-0098-1254>-<https://orcid.org/0000-0002-8279-4531>-<https://orcid.org/0000-0001-9638-2311>-<https://orcid.org/0000-0002-8893-6449>

ÖZET

Kannabis, kullanımı M.Ö. 4000'li yıllara dayanan, önemli gıda ve tekstil kaynaklarından biridir. Çinliler tarafından bir ilaç olarak kullanılmış olması, dünyanın en eski farmakopesinde yer almasına neden olmuştur. Ancak 20. Yüzyılda, kannabisten esrar elde edilmesi, cannabis tarihinde bir dönüm noktası olmuş ve sonrasında ekim alanlarının ve kullanımının sınırlandırılmasına yol açmıştır. Günümüzde ise cannabis, dünya genelinde en yaygın kullanımı olan yasa dışı maddedir. Cannabisin düzenli kullanımı; işlevsellikte bozulma, akademik performansta azalma, motivasyon kaybı, bağımlılık ve psikoz, şizofreni ve duydudurum bozuklukları gibi ruhsal hastalıklarla ilişkilidir. Öte yandan, son zamanlarda yapılan araştırmalar, cannabis kökenli ilaçların, nörolojik ve psikiyatrik bozukluklar da dahil olmak üzere pek çok tıbbi durum için terapötik potansiyel vaat ettiğini ileri sürmektedir. Bu bulgular, cannabisin tıbbi kullanımının ABD'nin bazı eyaletlerinde ve bazı Avrupa ülkelerinde yasallaşmasına neden olmuştur. Bu derlemede, cannabis kullanımı ve kullanımının tarihsel süreci, tıbbi cannabis kullanımı ve olası sonuçları ve cannabisle ilişkili politika değişikliklerinin toplum düzeyindeki yansımaları ele alınacaktır.

Anahtar Sözcükler: bağımlılık, esrar, cannabis, tıbbi cannabis

SUMMARY

Cannabis is one of the important food and textile resources that has been used since 4000 BC. The fact that it was used as a medicine by the Chinese caused it to be included in the oldest pharmacopoeia in the world. However, in the 20th century, marijuana production from cannabis was a turning point in cannabis history, and then led to the limitation of cultivation areas and use. Today, cannabis is the most popular illicit drug worldwide. Regular use of cannabis is associated with impaired functioning, decreased academic performance, amotivation, addiction and, psychiatric disorders like psychosis, schizophrenia and mood disorders. On the other hand, recent research proposed promising therapeutic potential of cannabis-based drugs for a wide range of medical conditions including neurological and psychiatric disorders. These findings have led to the legalization of medical use of cannabis in certain states of the United States and in certain European countries. In this review, cannabis use, the historical process of cannabis use, medical use of cannabis, possible consequences of medical use of cannabis and the reflections of cannabis-related policy changes on society will be discussed.

Key Words: Addiction, marijuana, cannabis, medical cannabis

(*Klinik Psikiyatri Dergisi* 2020;23:204-213)

DOI: 10.5505/kpd.2020.46547

GİRİŞ

Kannabis, insanlık tarihi boyunca yetiştirilen ve tıbbi olarak kullanılan önemli bitkilerden biridir. Cannabis, kenevir, hint keneviri, kendir, marihuana ve esrar aynı bitkiye veya bitkiden elde edilerek tedavide kullanılan veya kötüye kullanılabilen maddelere ülkemizde verilen farklı isimlerdir. Cannabis bir lif kaynağı olarak kullanıldığında “kenevir”, bir tohum yağı kaynağı olarak kullanıldığında “kendir tohumu”, yasadışı kullanıldığında genel olarak “esrar (marijuana ya da marihuana)” olarak adlandırılır. “Endüstriyel cannabis” lif veya yağ için yetiştirilen mahsulün narkotik olmayan çeşitlerini, “tıbbi cannabis” ise; bütün, işlenmemiş cannabis bitkisinin veya temel bileşenlerinin, hastalık semptomlarını ve diğer koşulları tedavi etmek için kullanılmasını ifade eder.

Kannabis; bağımlılığı tanımlanmış, tıbbi kullanımı için çalışmaları devam eden ve yasadışı kullanımı dünyada en yaygın olan maddedir. Bu yazıda, cannabis kullanımı ve kullanımının tarihsel süreci gözden geçirilecek, tıbbi cannabis kullanımı ve olası sonuçları tartışılacak, cannabisle ilişkili politika değişikliklerinin toplum düzeyindeki yansımaları ele alınacaktır.

Kannabis Kullanımının Kısa Tarihi

Kannabis eski zamanlardan beri tarımı yapılan gıda ve tekstil kaynaklarından bir bitkidir. Cannabisin, M.Ö. 4000 yıllarında Çin’de, bitkinin lifleri için ekildiğini gösteren arkeolojik ve tarihi bulgular mevcuttur. Bitkiden elde edilen liflerin ip olarak tekstil ürünlerinde ve kâğıt üretiminde kullanıldığı bilinmektedir. M.Ö. 2700’lü yıllarda cannabisin Çinliler tarafından bir ilaç olarak kullanılması, dünyanın en eski farmakopesinde yer almaktadır (1). Avrupa’da cannabis ekimi M.S. 500’lü yıllarda yaygınlaşmış, tekstil için yetişen cannabis lifleri, Batı Asya ve Mısır’da, daha sonra 1000 ile 2000 yılları arasında Avrupa’da tanıtılmıştır.

Kannabis eskiden lif bitkileri arasında önemli bir yere sahipken 2. Dünya savaşından sonra ekim alanlarında önemli bir düşüş olmuştur. Sentetik liflerin kullanılmaya başlanmasıyla eski önemini yitirmiştir. Ayrıca, cannabisisten esrar elde edilmesi

de ekim alanlarının sınırlanmasına, kontrol altına alınmasına ve ekim alanlarının azalmasına neden olmuştur (2). Cannabis endüstrisi, “cannabisin esrar olmadığını” belirtmek için büyük çabalar harcamaktadır.

Kannabis Kullanımının Epidemiyolojisi

Kannabis, en yaygın kullanılan yasadışı maddedir. 2018 yılı Dünya Uyuşturucu Raporu’nda dünya genelinde yetişkin popülasyonda yıllık prevalansının %3.8 (%2.7-4.9) olduğu ve bir önceki yılda 183 milyon kişinin cannabis kullandığı bildirilmiştir. Cannabis kullanım yaygınlığında dünya genelinde 2006 yılından bu yana 10 yıllık dönemde %16’lık bir artış gözlenmiştir (3).

Avrupa’da 2017 yılında, yaklaşık 17 milyon genç (15-34 yaş arası) cannabis kullanmışken, yetişkinlerin (15-64 yaş arası) yaklaşık %1’i tarafından günlük olarak ya da hemen hemen her gün kullanılmıştır. Madde kullanımı nedeniyle tedaviye başvuranlar arasında cannabis ilk sırada (%45) yer almaktadır (4).

Türkiye’de yapılan yasadışı maddelerle ilgili yaygınlık çalışmaları ve Türkiye Uyuşturucu ve Uyuşturucu Bağımlılığı İzleme Merkezi’nin (TUBİM) verilerine göre ülkemizde en sık kullanılan maddenin cannabis olduğu belirtilmektedir (5). 2017 yılı Avrupa Uyuşturucu Raporu’na göre, Türkiye’de cannabis kullanım yaygınlığına dair sayısal bir veri olmamakla birlikte, 2016 yılı Avrupa Uyuşturucu Raporu’nda yetişkinlerin 10’da 1’inden azının yaşam boyu esrar kullanımı olduğu bildirilmiştir. Ayrıca 2016 yılında yasadışı madde ile bağlantılı olaylarının %49.1’inin cannabis nedeniyle gerçekleştiği belirtilmiştir (6).

Kannabis İlgili Yasal Düzenlemeler

Kannabis bitkisi 1900’lü yıllarda ABD farmakopesinde yer alırken, cannabisin “bağımlılık” yapmadığı ve sağlık açısından potansiyel faydaları olduğu yönünde devlet destekli çalışmalar yapılmıştır. ABD’de cannabis kullanımı bu dönemlerde doruk noktaya ulaşmış, 1924’te cannabis “narkotik” olarak nitelendirilmiş ve sıkı kontrol

altına alınmasına karar verilmiştir (7). 1930 sonrası yine ABD’de kannabis ismi yerine daha ürkütücü olan marihuana adı kullanılmaya başlanmış ve yapılan yasal düzenlemelerle kannabis kullanımı düşüşe geçmiştir (8). İngiltere’de ise 1928 yılında eğlence amaçlı (rekreasyonel) kannabis kullanımı yasaklanmış ve 1941’de kannabis, yasadışı madde ilan edilmiştir. Yapılan yasal düzenlemeler ile kannabis kötüye kullanıma potansiyeli yüksek olan ve kabul edilebilir tıbbi bir endikasyonu olmayan maddeler arasında yer almıştır. Bu durum kannabisin sadece kötüye kullanımını engellememiş, aynı zamanda araştırmalar için temin edilmesini ve klinikte kullanılmasını da sınırlandırmıştır.

Kannabisin yasallaştırılması ve suç olmaktan çıkarılması tartışmaları, hâlâ fikir birliği olmadan ve çok çeşitli ulusal ve bölgesel politikalarla uluslararası alanda gelişmeye devam etmektedir. 1996 yılında, Kaliforniya (ABD), hekim gözetiminde esrarın tıbbi olarak yasal erişimine ve kullanımına izin veren ilk eyalet olmuştur. Günümüzde ABD, yasal düzenlemelerle 32 eyalette tıbbi kannabis kullanımına izin verirken, Kanada ve pek çok Avrupa ülkesinde de “tıbbi kannabis” yasal statü elde etmiştir (9,10).

Türkiye’de ise, kenevir ekim alanları da dünyadaki gelişmelere bağlı olarak zamanla önemli miktarda azalmıştır (11). Kenevir tarımı, ülkemizde özel izne bağlı olarak, iklim bakımından farklılıklar gösteren çeşitli bölgelerde 2016 yılında Resmi Gazete’de yayınlanan “Kenevir Yetiştiriciliği ve Kontrolü Hakkında Yönetmelik” gereği 19 ilde ve bu illerin bütün ilçelerinde yapılabilmektedir (12).

1961 yılında aralarında Türkiye’nin de bulunduğu 73 ülkeden temsilcinin katıldığı toplantıda, bağımlılık yapan maddeler, bağımlılık yapma potansiyelleri ve tıbbi amaçlarla kullanımlarına göre ayrılarak kontrol altına alınmışlardır. “TEK Sözleşmesi” olarak adlandırılan bu sözleşme ve daha sonra yapılan düzenlemelere göre kannabis, “bağımlılık yapma potansiyeli çok yüksek olup tıbbi kullanımları olmayan veya çok kısıtlı alanlarda kısıtlamalarla kullanılan maddeler” arasında yer almaktadır (13).

Türk Ceza Kanunu’nun (TCK) uyuşturucu veya uyarıcı madde imal ve ticareti başlıklı 188. maddesinin 1. fıkrasında “uyuşturucu veya uyarıcı maddeleri ruhsatsız veya ruhsata aykırı olarak imal, ithal veya ihraç eden kişinin cezalandırılacağı” hükümlenmiştir. TCK’nın 191. maddesine göre uyuşturucu maddeyi (esrar, eroin, kokain vb.) kişisel kullanım amacıyla satın alan, herhangi bir surette uyuşturucu maddeyi kabul eden ve kullanma amacıyla bulunduran kişi uyuşturucu madde kullanma veya bulundurma suçunu işlemiş olur (14). Ayrıca, 2009 yılında yayınlanan İhracı Yasak Mallar Listesi’nde “Uyuşturucu Maddelerin Murakabesi Hakkında Kanun” kapsamında münhasıran esrar yapmak için kenevir ekilmesinin ve her ne şekilde olursa olsun esrarın ihzar, ithal, ihraç ve satışının yasak olduğu bildirilmiştir.

Kannabis Bitkisi ve Kannabinoidler

Cannabaceae botanik familyasına ait olan kannabis; tohumlu, tek yıllık bir bitkidir. Kannabis; botanik, genetik ve kimyasal bileşenler açısından oldukça değişken bir türdür. Kannabis cinsindeki türlerin sayısı uzun zamandır tartışılmaktadır. Morfolojik, anatomik, fitokimyasal ve genetik çalışmalara dayanarak, yüksek derecede polimorfik bir tür olan cannabis sativa tek tür olarak kabul edilir. Diğer bildirilen türlerden cannabis indica ve cannabis ruderalis günümüzde cannabis sativanın çeşitleri olarak kabul edilmektedir. Cannabis sativa ve indica yaygın olarak yetiştirilen ekonomik açıdan önemli türlerdir (15). Bitki türleri yapraklarından ayırt edilebilmektedir (Şekil 1).

Kannabis araştırmaları, kenevir yetiştirme yasakları nedeniyle 1945’li yıllarda iyice azalsa da tamamen bitmemiştir. 1964 yılında kannabis bitkisinin farmakolojik etkilerinden sorumlu olan delta-9-tetrahidrokannabinolün kimyasal yapısının ortaya çıkarılması, kannabinoid reseptörlerinin keşfedilmesi ile bu alanda yapılan çalışmalar hız kazanmıştır (8).

Kannabinoid reseptörlerine bağlanarak etki gösteren maddeler “kannabinoidler” olarak isimlendirilir. Kannabinoidler, kannabisten elde edilen fitokannabinoidler, vücudumuzda bulunan kannabinoid reseptörleri ve onların endojen

ligandları endokannabinoidler ve bunlar dışında kimyasal olarak üretilen sentetik kannabinoidler olarak gruplandırılmaktadır (16). Bu sınıflandırmada yer alan kannabinoidler Tablo 1’de verilmiştir. Kannabis bitkisinde, yaklaşık 100 kannabinoidin ve kannabisin ikincil metabolizasyonu sonucu ortaya çıkan 400 kannabinoid olmayan bileşiğin olduğu düşünülmektedir.

Kannabis bitkisi, çoğu zaman kurutulup, bütün bitkinin veya sadece dişi bitkinin döllenenmiş çiçeklerini içeren karışımlara bölünmektedir. Bitkinin bölümleri, delta-9-tetrahidrokannabinol (Δ^9 -THC) içeriğine göre az etkili (%2-%5) ve çok etkili (%20’ye kadar) çiçek karışımları, haşhiş ve haşhiş yağı olarak ayrılmaktadır. Haşhiş, kenevir bitkisi reçinesidir ve yüksek Δ^9 -THC (%10-15) potansiyeline sahiptir. Haşhiş yağı ise, konsantre reçine ekstraktından oluşan preparatlardır ve %60’a varan Δ^9 -THC potansiyeline ulaşabilmektedir (7).

Kannabinoidlerin Farmakolojisi

Kannabinoidler, beyinde ve periferde bulunan özgün kannabinoid (CB) reseptörleri ile etkileşime girerek çeşitli fizyolojik etkiler gösterir. Beyindeki CB1 reseptörleri özellikle biliş, hafıza, ödül, anksiyete, motor koordinasyon ve endokrin fonksiyon ile ilişkili anatomik bölgelerde yoğunlaşmıştır. CB2 reseptörleri ağırlıklı olarak dalak ve diğer perifer dokularda bulunur. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalar, merkezi sinir sisteminde glial hücrelerde bulduklarını da göstermiştir. Bu reseptörler, kannabinoidlerin immün baskılayıcı etkilerinde rol oynamaktadır (10).

Endokannabinoid sistem ekspresyonu pek çok hastalığın patolojisinde değişiklik göstermektedir. Örneğin, multipl skleroz (MS), parkinson ve hungtington hastalığı gibi nörolojik hastalıklarda progresyonda etkili olduğunu düşündürecek düzeyde CB2 reseptörlerinin ekspresyonunda artış; patolojinin orijinine bağlı olarak da CB1 reseptörlerinin ekspresyonunda artış ya da azalma olduğu tespit edilmiştir. Bu durum, endokannabinoid sistemi yeni tıbbi ilaçlar için önemli bir hedef haline getirmektedir (10). Bu ilaçlar pek çok farklı

mekanizma üzerinden etki göstererek prelinik ve klinik araştırmalara konu olmaktadır.

Kannabisin psikoaktif etken maddesi olan THC, bağımlılık yapıcı etkisinden sorumludur. Kannabis yaygın olarak, kurutulmuş bitki kısımları tütün kâğıdına sarılarak, sigara şeklinde ağızdan (oral yolla) veya dumanı solunarak kullanılır. Esrarın sigara olarak içimi ile birlikte birincil psikoaktif bileşeni olan Δ^9 -THC akciğerlerden kana hızla aktarılır. Δ^9 -THC, %97-99 oranında plazma proteinlerine bağlanır ve dakikalar içinde maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşır. Saniyelerden birkaç dakikaya kadar psikoaktif etkilerine neden olan CB1 reseptörünün Δ^9 -THC bileşiği tarafından aktivasyonu gerçekleşir ve psikotropik etkilere neden olur. Bu etkiler 15-30 dakika sonra maksimuma ulaşır ve 2-3 saat içinde azalır. Δ^9 -THC, yüksek oranda perfüze olmuş dokulara ve daha sonra da yağa hızlı bir şekilde dağılır (17). Kannabinoidler temel olarak karaciğerde metabolize edilir, fakat diğer dokularda da biyotransformasyona uğrayabilirler. Biyotransformasyon sonucu oluşan THC-COOH ve bunun glukuronid konjugatı, insan dâhil birçok türde biyotransformasyonun ana son ürünüdür (18). İdrarla %20, dışkıyla %65’ten daha fazlası elimine edilir.

Kannabinoidlerin Analizi

a) Kannabinoidlerin Bitkisel Ürünlerde Analizi

Bitkideki kannabinoidlerin toksikolojik analizi, bitkinin hangi türe ait olduğu ya da içerisindeki maddenin kalitesi gibi bitki fenotipini tanımlamada kullanılmaktadır. Bu amaçla kannabinol (CBN), kannabidiol (CBD) ve Δ^9 -THC gibi ana bileşenlerin analizi oldukça önemlidir (19). Karakteristik botanik özellikler sergileyen kannabis ürünlerinde, renk testi, ince tabaka kromatografisi ve fiziksel (makroskobik ve mikroskobik) inceleme analizleri yapılabilir. Ayrıca ileri kromatografik teknikler de nicel analizler için kullanılmaktadır (20). Bu analizler ile yetiştirilen kenevir türlerinin hangi amaca uygun olduğu belirlenebilir, yetiştirilen kenevir türlerinin amaç dışı kullanımı olup olmadığı saptanabilir.

b) Kannabinoidlerin Biyolojik Materyallerde



Şekil 1. Kannabis bitkisine ait farklı türler

Analizi

Yasadışı maddelerin ilgili yasal düzenlemeler doğrultusunda biyolojik ortamlarda belirlenmesini sağlayan uluslararası standartlarda geçerli olan analitik yöntemlerin geliştirilmesi, insan sağlığını tehdit eden risklerin tanımlanmasında ve onlardan korunmada son derece önem taşımaktadır. Δ 9-THC ve metabolitleri kan, plazma, dışkı ve idrar dışında, tükürük, ter gibi vücut sıvılarında ve saçta düşük konsantrasyonlarda saptanabilmekte ve laboratuvar testleriyle tayin edilebilmektedir (18).

Kannabis bitkisinin yasadışı madde olarak kullanımını gösteren CBN, CBD ve Δ 9-THC varlığıdır. Kişinin cannabis kullanım göstergesi ise biyolojik materyallerde Δ 9-THC'nin ana metabolitleri olan 11-hidroksi- Δ 9-tetrahidrokannabinol (THC-OH) ve 11-nor- Δ 9-tetrahidrokannabinol-9 karboksilik asit (THC-COOH) tespitidir (19). Kan örneğinde, yakın geçmişe (saatler, günler) dair sonuç alınır ve analitlerin saptanma süresi kısadır. Cannabisin kanda yarılanma süresi 20 saat iken, metabolitlerinin 25-28 saat arasındadır (21). İdrar, biyolojik örnek olarak kolay alınması, yapısının kan gibi karmaşık olmaması, metabolitlerinin uzun süre saptanmasına fırsat vermesi gibi avantajları nedeniyle yasadışı madde analizinde sık olarak kullanılan bir biyolojik materyaldir (22). Akut kullanımda cannabis, idrarda 3 güne kadar saptanabilirken, kronik kullanıcılarda 80 gün sonra bile Δ 9-THC metabolitleri saptanabilmektedir. Bunun nedeni yağ dokusunda depolanıp tekrar yayılmalarıdır (18).

Kannabis kullanımını saptamak için yapılan analizlerde düşük derişimlerdeki maddeleri saptamak için, etkili ve güvenli tarama yöntemleri kullanılmalıdır. İmmunoassay ile yapılan analizlerde bazı maddeler yanlış pozitifliğe neden olabilmektedir. Bu nedenle, pozitif sonuçların daha hassas ve uluslararası standartlara uygun ileri yöntemlerle doğrulaması yapılmalıdır. Yaygın olarak kullanılan tarama yöntemleri EMIT, FPI, ELISA, CEDIA gibi immunoassay yöntemleridir. Doğrulama analizi ise gaz kromatografisi-kütle spektrometresi (GC-MS) ve sıvı kromatografisi-kütle spektrometresi (LC-MS) gibi kromatografik yöntemler kullanılarak yapılır (16).

Endüstriyel Cannabis ve Tıbbi Cannabis

Kannabis bitkisi, yetiştiriciliği yapıldıktan sonra çeşitli şekillerde pazarlanabilmektedir. Tohum ve lifleri için yetiştirilen endüstriyel cannabis, tarımsal ve endüstriyel amaçlar için tasarlanmıştır. Cannabis bitkisinin türüne, ekim yerine ve coğrafi kökenine göre içerdiği cannabinoid miktarları değişim gösterebilmektedir (23).

Endüstriyel cannabis, düşük Δ 9-THC içeriği ve yüksek cannabidiol (CBD) içeriği ile karakterize edilmektedir. Avrupa ülkelerinin çoğunda mevcut cannabis yetiştirme yasal üst sınırı %0.2 Δ 9-THC'dir. Δ 9-THC ve CBN'nin CBD'ye oranı 1'den küçük ise, cannabis bitkisinin bir lif tipi olduğu, oran 1'den büyük ise, ilaç/madde tipi olduğu kabul edilir (24).

Tıbbi cannabisin iç mekânlarda, ısı ve ışık kontrolü altında üretimi yapılabilmektedir. Bitki içeriğinin cannabinoid oranlarında değişkenlik göstermesinin dışında, bitki materyalinin pestisit kalıntısı veya fungal kontaminant içerme potansiyeli ve inhalasyonla kullanımdaki dozlama sorunları, FDA'nın bitkisel cannabis henüz onaylamamasının nedenleri arasındadır (25).

Tıbbi Cannabis Kullanımı

Son yıllarda, cannabisin tıbbi ve/veya eğlence amaçlı kullanımını yasallaştıran ülkelerin artması ile birlikte, alanda çalışan sağlık profesyonellerinin

Tablo 1. Kannabinoidlerin sınıflandırılması*

Fitokannabinoidler	Sentetik Kannabinoidler	Endokannabinoidler
Δ^9 -THC	Adamantolindoller (AB-001, AM-1248 vb.)	Anandamid
Δ^8 -THC	Aminoalkilindoller (WIN-55,212-2 vb.)	2-araşidonil gliserol
Kannabigerol (CBG)	Benzolindoller (AM-694, RCS-4 vb.)	Virodhamin
Kannabikromen (CBC)	Sikloheksilfenol (CP 55,940 vb.)	N-araşidonil dopamin
Kannabidiol (CBD)	Dibenzopiran (HU-210 vb.)	Sfingozin
Kannabinodiol (CBND)	İndol Karboksamidler (ADB-PINACA vb.)	N-araşidonil dopamin
Kannabielsoin (CBE)	Naftolindoller (JWH-015, JWH-018 vb.)	Oleamid
Kannabisiklol (CBL)	Naftilmetilindoller (JWH-175 vb.)	
Kannabinol (CBN)	Naftilmetilindenler (JWH-176 vb.)	
Kannabitriol (CBT)	Naftolpiroller (JWH-307 vb.)	
Diğer Kannabinoidler	Kinolil ester indol (PB-22 vb.)	
	Tetrametilsiklopropil keton indol (UR-144 vb.)	

*(ElSohly 2007 ve Ulugöl 2018'den uyarlanmıştır.)

ilgi odağı, kannabis kullanımı ve kullanımıyla ilişkili bu sorunlardaki olası artışlar olmuştur. Kannabis kullanımı bazı bireylerde herhangi bir sorun oluşturmazken, sıklıkla işlevsellikte bozulma, araç sürme becerilerinde bozukluk, akademik performansta azalma, motivasyon kaybı, psikiyatrik bozukluklar ve bağımlılıkla ilişkilidir. Ayrıca, kannabis kullanımı genellikle ergenlik döneminde başlar ve bu dönemde kullanımın artması, beyin gelişiminde değişiklikler ve eğitim başarısının düşüklüğü ile bağlantılıdır (26).

Kannabisin ana psikoaktif bileşeni olan THC öforizan etkiden sorumludur, analjezik, antiemetik, antienflamatuvar, antispastik ve antioksidan etkileri mevcuttur. CBD ise ana ikincil kannabinoidlerden biridir, psikoaktif değildir, öforizan etkisi yoktur, anksiyolitik, antipsikotik ve antikonvülzan etkileri vardır (27). ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA), kannabis bitkisini ilaç olarak onaylamamıştır. THC içeren ve kapsül formları mevcut olan dronabinol ve nabilon, FDA tarafından onaylanmıştır; dronabinol, kansere bağlı bulantı ve kusmada ve AIDS'e bağlı ortaya çıkan aşırı kilo kaybında iştah artışı sağlamak üzere, nabilon ise kansere bağlı bulantı ve kusmada kullanılmaktadır. Ayrıca, CBD oral solüsyonu (Epidiolex®), ağır çocukluk çağı epilepsileri Dravet sendromu ve Lennox-Gastaut sendromunda FDA onayı almıştır. Birleşik Krallık, Kanada ve birçok Avrupa ülkesinde onayı olan, THC ve CBD birleşimli oral sprey formundaki nabiksimol ise MS'e bağlı spastisite ve nöropatik ağrı ile ileri dönem kanser hastalarında ağrı tedavisinde kullanılmaktadır ancak FDA onayı yoktur (10).

Tıbbi kannabinoidlerin etkinlikleri, pek çok farklı endikasyonda araştırılmıştır. Whiting ve arkadaşları (2015), bu araştırmaların sistematik bir derlemesini yapmış ve kannabinoidlerin tıbbi kullanımına dair kanıt düzeylerini belirlemeye çalışmışlardır. Buna göre; kannabinoidlerin kronik nöropatik ağrı, kanser ağrısı (sigara şeklinde içilen THC ve nabiksimol) ve MS'e bağlı spastisitede (nabiksimol, nabilon, THC/CBD kapsülleri ve dronabinol) yararlı olduğuna dair kanıt düzeyi orta; kemoterapiye bağlı bulantı ve kusma (dronabinol ve nabiksimol), AIDS'e bağlı kilo kaybı (dronabinol), uyku bozuklukları (nabilon, nabiksimol) ve Tourette sendromunda (THC kapsülleri) yararlı olduğuna dair kanıt düzeyi az; anksiyete bozukluklarında (CBD) yararlı olduğuna dair kanıt düzeyi ise çok azdır. Bununla birlikte, tıbbi kannabinoidlerin ciddi yan etkiler de dahil olmak üzere kısa dönem yan etkilerinin fazla olduğu bildirilmiştir. En yaygın görülen yan etkiler; baş dönmesi, ağız kuruluğu, bulantı, bitkinlik, uyku hali, öfori, kusma, oryantasyon bozukluğu, konfüzyon, denge kaybı ve halüsinasyonlardır (28).

Tıbbi kannabis kullanımının yasallaşmasının yol açacağı en önemli sorunlardan biri, ergenlik döneminde kannabis kullanım yaygınlığının artmasına neden olmasıdır. Çünkü erken ergenlik döneminde kannabis kullanımı, kannabis ve diğer maddelere bağımlılık riskini artırmaktadır. Bilindiği kadarıyla, günümüze kadar yapılan araştırmalar, tıbbi kannabis kullanımının yasallaşmasından sonra ergenlerde kannabis kullanımında bir artış olduğunu göstermemiştir (29). Ancak, kannabis yasalarında ve politikalarında yapılan değişikliklerin yetişkinler tarafından esrar

kullanımını etkileyip etkilemediği de bir endişe kaynağıdır ve bu, Hasin ve arkadaşlarının (2017) araştırmasına konu olmuştur. Bu çalışmada araştırmacılar, son 25 yılın epidemiyolojik verilerini analiz etmişler ve tıbbi cannabis yasalarındaki değişikliklerin, yetişkinlerde yasa dışı cannabis kullanımı ve cannabis kullanım bozukluklarında artışla ilişkili olduğunu saptamışlardır (30). Bu bulgu, ruh sağlığı çalışanları açısından ayrı bir önem arz etmektedir. Çünkü ruhsal hastalığı olan bireyler cannabis kullanımına daha yatkındır, akut intoksikasyon ve kronik kullanım ruhsal hastalık belirtilerini alevlendirir, erken dönemde cannabis kullanımı psikoza başlangıcı ve özkıyım riskiyle ilişkilidir ve cannabis kullanımının varlığı ruhsal hastalıkların tedavisini güçleştirir (31).

Bu bulgular değerlendirilirken, cannabis içeriğindeki bileşenlerin oranı da göz önünde bulundurulmalıdır. Cannabisin zararlı etkileri, içeriğindeki THC/CBD oranı ile ilişkilidir. THC, psikoza riskini artırırken; CBD, THC'nin etkilerini azaltır ve hatta antipsikotik etkisi vardır (32). Son yıllarda, cannabisdeki THC miktarları artmış, CBD miktarı ise değişmemiştir. 1980 yılından 2008 yılına, cannabisdeki THC konsantrasyonu %3'ten 9'a çıkmış, CBD konsantrasyonu ise %0.4'te kalmıştır (33). Bu durum, cannabis kullanımının ruhsal hastalıklara, özellikle genetik açıdan yatkın bireylerde psikoza gelişimine yol açmasının daha muhtemel olduğunu düşündürmektedir.

Kannabis ile İlgili Politika Değişikliklerinin Bireylerin Cannabis Kullanımına Yönelik Risk Algısı, Tutum ve Suça Etkisi

Kannabisin tıbbi amaçlı kullanımının bazı ülkelerde yasallaşmasından sonra yapılan epidemiyolojik çalışmalar, ergenlerde cannabis kullanımında belirgin bir artış yaratmadığına işaret etse de, bu politika değişimi cannabisin risk algısı üzerinde etkili olmuştur (34). Ergenler arasında esrar kullanımına ilişkin algıların değerlendirildiği çalışmalarda, cannabis kullanımına yönelik algının daha olumlu hale geldiği açıkça görülmektedir. ABD'de gerçekleştiren ulusal anket çalışmalarında, cannabisin arada sırada kullanımını orta ya da büyük risk olarak gören ergenlerin, 1991 ile 2015 yılları arasında %84'den %53.8'e kadar gerilediği

belirlenmiştir (35). Benzer düşüş oranları birçok farklı çalışma ile de desteklenmiştir. 12-17 yaş arası ergenlerde, cannabis kullanımına dair algılanan risk 2002 yılından itibaren düşüş eğilimi göstermektedir (36).

Planlı Davranış teorisine göre, davranışsal niyetler hem tutumlar hem de normların öznel algıları tarafından belirlenmektedir (37). Teori ile uyumlu olacak biçimde, madde kullanımının onaylanması ve algılanan riske ilişkin tutumların kullanım oranlarını etkilemesi beklenmektedir (38). Bu nedenle, onayın artması ve algılanan riskin düşmesi, cannabis kullanım oranlarındaki artış açısından kaygı verici görünmektedir. Cannabisin tıbbi kullanımının yasallaşmasının ardından, yetişkinlerdeki yasadışı cannabis kullanımında belirlenen artış da bu durumu destekler niteliktedir (39). Yüksek riskli kullanıcı gruplarında yapılan bazı çalışmalar da (çoklu madde kullanıcıları gibi) yasallaşmanın ardından bu gruplarda da yasadışı cannabis kullanımında artma eğilimi oluşturduğunu belirlemiştir (40). Serbestleştirme politikalarının cannabisin diğer maddelerle eş zamanlı kullanımı ve yarattığı olumsuz sağlık sonuçlarına ilişkin daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Buna ek olarak, ergenlerde akranları arasındaki cannabis kullanımına yönelik olumlu algının ve onayın cannabis kullanma oranlarını etkilediği bilinmektedir. Bireysel düzeydeki bu normlara benzer şekilde, ergenler toplumsal düzeydeki normlardan da etkilenebilmektedir. Keyes ve arkadaşları, cannabis kullanımının onaylandığı toplumlarda doğan bireylerin, cannabis kullanımına yönelik bireysel tutumlarından bağımsız olarak, daha fazla cannabis kullandığını saptamışlardır (35). Cannabis kullanımına dair toplumsal düzeydeki bu normların belirlenmesinde, cannabis kullanım yasaları önemli bir role sahiptir. Cannabis kullanımında oluşturulan politika değişiklikleri; kullanım oranları, risk ve kabul edilebilirlikle ilgili tutumlar üzerinde oldukça etkilidir (38).

Kannabisin tıbbi kullanımının, suç ve toplumsal düzeni hangi yönde etkileyeceği bir diğer önemli tartışma konusudur. Tıbbi kullanımın, suç açısından yeni bir kontrol sistemi olduğuna ve suçu

azaltabileceğine yönelik görüşler, yasallaşmasıyla ilgili süreçleri etkilemiştir. Özellikle de yasadışı madde pazarının, organize suçların bozulacağı ve polislin odağını diğer suçlara kaydıracağı savunulmuştur (41). Tıbbi kullanımı onaylamayanlar ise, kannabis tüketimiyle ilişkili sosyal damgalanmayı ortadan kaldırmanın daha fazla tüketime yol açacağını ve dolayısıyla sosyal refahı olumsuz yönde etkileyeceğini savunmuştur (41). Yasaklayıcı, cezai engellerin kaldırılmasının sonucu olarak arz, kullanım, bağımlılık ve zararın artacağı vurgulanmıştır (42). İlgili düzenlemeler sonrasında, özellikle yetişkin erkeklerde kullanıma bağlı tutuklanmalarda %15-20'lik bir artış görülmüştür (40).

Resmi Suç Raporları (Uniform Crime Report) (UCR) referans alınarak yapılan değerlendirmelere göre, madde trafiğinden ötürü şiddet suçlarında, organize suçlarda ve mala yönelik suçlarda azalma bulunmuştur (43). Fakat UCR'nin gönüllülüğe dayalı olması, çocukların işledikleri suçların yer almaması ve veri eksikliğinden dolayı bu saptamalar yanıltıcı ve kısıtlıdır (44). Tıbbi kannabisin suçu azaltacağına yönelik görüşlerinin aksine, tıbbi amaçlı kullanım ve suç arasında önemli bir ilişkinin olmadığına yönelik birçok bulgu da mevcuttur (45,46). ABD'de yapılan kapsamlı bir araştırmada, 1988-2008 yılları arasında şiddet içeren suçlarda ulusal düzeyde önemli bir azalma olmadığı, ağır kannabis kullanımının arttığı ama bunun, suç üzerine belirgin bir etkisi olmadığı gösterilmiştir. Aynı araştırmada, ağır kullanıcıların kannabisi finanse etmek için mala yönelik suç işlediğine dair kanıt da bulunamamıştır (40).

Suça ilişkin değerlendirmelerde, kannabisin şiddet davranışı ile ilişkisini de incelemek gerekir. Kannabisin uzun dönemli kullanımı beyne zarar vermekte ve yarattığı nöropsikolojik etkiler şiddet davranışına yol açabilmektedir (47). Özellikle kannabisin, paranoid düşünceler, korku hissi, panik tepkiler ve kontrol kaybı gibi etkilerinin bir sonucu olarak şiddet davranışı ortaya çıkabilmekte (48); yüksek miktarda kannabis kullanımı da, depersonalizasyon hissi yaratarak agresif davranışı tetikleyebilmektedir (49). Ayrıca kannabis kullanan kişinin şiddet açısından en riskli döneminin yoksunluk olduğu, bu dönemde irritabilite, öfke ve agresyon gibi semptomların şiddeti etkilediği üzerinde

durulmaktadır (48).

Tıbbi kannabis yasalarına göre, kannabisin hasta ya da bakıcısı tarafından evde yetiştirilmesine ve tıbbi kannabisin özel birimlerden (dispanser) temin edilmesine izin verilmektedir. Bu özel birimlerin yerleşim yerlerine coğrafi olarak konumlanması ve sosyoekonomik açıdan nasıl bir yerleşim yeri olduğu da suçu etkilemektedir. Bu özel birimlerin yüksek mülkiyetli mahallelerde yoğunlaşmasının şiddet içeren suçları (45); “bitişik yerleşimin” olduğu mahallelerde konumlanmasının ise mala dayalı suçları arttırdığı bildirilmiştir (50). Bu özel birimlerin arzı karşılayamaması durumunda, kannabisin eskiden olduğu gibi karaborsadan (black market) satılmasının yasadışı kullanımın artmasında etkili olduğu ifade edilmektedir (44).

SONUÇ

Dünya'da en çok kullanılan yasadışı madde olan kannabis ile ilgili olarak yasal uygulamalar hızla değişmekte ve yeni düzenlenmeler yapılmaktadır. Kannabis ürünlerinin ve kullanım yöntemlerinin çeşitliliğinin artması nedeniyle, kannabinoidlerin biyolojik ortamlarda uluslararası standartlarda, geçerli analitik yöntemlerle analizi önem arz etmektedir. Son zamanlarda yapılan araştırmalar kannabisin nörolojik ve psikiyatrik bozukluklar da dâhil olmak üzere pek çok tıbbi durum için terapötik potansiyel vadettiğini ileri sürmüş, bu bulgular; kannabisin tıbbi kullanımının ABD'nin bazı eyaletlerinde ve bazı Avrupa ülkelerinde yasallaşmasına neden olmuştur. Tıbbi kullanıma ek olarak bazı kısıtlamalarla birlikte eğlence amaçlı kullanımın da yasallaşması, toplumun geneli ve özellikle madde kullanım bozukluğu olan bireyler tarafından kannabisin zararsız bir maddeymiş gibi algılanmasının önünü açmıştır. Öte yandan, kannabis kullanımına devam eden bireyler için tıbbi kullanım ve bu maddenin yasal ve hatta zararsız bir madde olduğu savı, maddeyi kullanmayı sürdürmede mantıksallaştırmanın bir yolu haline gelmiştir. Kannabis kullanımının tıbbi yönleri ve sağlığa olası zararları hakkında toplumun bilgilendirilmesi gerekmektedir. Kannabis kullanımı ile ilgili oluşturulan politika değişikliklerinin; kullanım oranları, risk ve kabul edilebilirlikle ilgili tutumlar üzerinde etkili olduğu

unutulmamalıdır.

Lobi faaliyetlerinin, özellikle gençlerin ve madde kullanıcılarının maddeyi değerlendirme süreçlerine etkileri göz önünde bulundurulmalıdır. Sürecin, alkol ve sigara endüstrilerinin geçmiş dönemlerdeki tutumları da dikkate alınarak rasyonel düzeyde değerlendirilmesi önerilmektedir. Bu durumda, yapılacak yasal düzenlemelerden kaynaklanabilecek olumsuz sonuçların önlenmesi ya da en azından

azaltılması için uluslararası lobi faaliyetlerinin karşıtı konuyla ilgili farkındalığı artırma hedefli eğitimler önem kazanmaktadır.

Yazışma Adresi: Uz. Dr., Ebru Aldemir, Ege Üniversitesi Madde Bağımlılığı, Toksikoloji ve İlaç Bilimleri Enstitüsü, İzmir, Türkiye ozturk.ebru2000@gmail.com

KAYNAKLAR

- Zuardi AW. History of cannabis as a medicine: A review. *Rev Bras Psiquiatr.* 2006;28:153–7.
- Mert M, Çopur O. Lif Bitkileri Üretimine Olanaklarının Arttırılması. In: TMMOB Ziraat Mühendisleri Odası VII Teknik Kongresi. Ankara; 2010. p. 397–421.
- United Nations Office on Drugs and Crime. *World Drug Report 2018.* Vienna; 2018.
- EMCDDA. Avrupa Uyuşturucu Raporu Eğilimler ve Gelişmeler. 2018.
- Türkiye Uyuşturucu ve Uyuşturucu Bağımlılığı İzleme Merkezi. 2017 Türkiye Uyuşturucu Raporu. Ankara; 2017.
- EMCDDA. Avrupa Uyuşturucu Raporu Trendler ve Gelişmeler. 2017.
- Budney AJ, Stanger C. Cannabis Use and Misuse. In: *Substance Use Disorders. IACAPAP Textbook of Child and Adolescent Mental Health;* 2012. p. 1–28.
- Uluğöl A. Kannabis Bitkisi ve Kannabinoidlere Giriş. *Türkiye Klin J Pharmacol-Special Top.* 2018;6:1–5.
- EMCDDA. Cannabis legislation in Europe An overview. 2017.
- Fraguas-Sánchez AI, Torres-Suárez AI. Medical use of cannabinoids. *Drugs.* 2018;78:1665–703.
- Temel M, Tinmaz AB, Öztürk M, Gündüz O. Dünyada ve Türkiye’de Tıbbi Aromatik Bitkilerin Üretimi ve Ticareti. *KSÜ Tarım ve Doğa Derg.* 2018;21(özel sayı):198–214.
- Gıda Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı. Kenevir Yetiştiriciliği ve Kontrolü Hakkında Yönetmelik [Internet]. Resmi Gazete. 2016 [cited 2019 Apr 29]. Available from: <http://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2016/09/20160929-3.htm>
- Uyuşturucu Maddelere Dair TEK Sözleşmesi [Internet]. 1961. Available from: https://www.tbmm.gov.tr/tutanaklar/KANUNLAR_KARARLAR/kanuntbmmc050/kanuntbmmc050/kanuntbmmc05000812.pdf
- 5237 Türk Ceza Kanunu, Kişilere Karşı Suçlar, Toplum Karşı Suçlar [Internet]. 2004 [cited 2019 Apr 30]. Available from: <https://www.tbmm.gov.tr/kanunlar/k5237.html>
- Thomas BF, Elsohly MA. The Botany of Cannabis sativa L. In: Thomas BF, Elsohly MA, editors. *The Analytical Chemistry of Cannabis.* Elsevier; 2016. p. 1–22.
- Akgür SA. Esrar ve Kannabinoidler. In: Akgür SA, Coşkunol H, editors. *Bağımlılık Yapıcı Maddeler ve Toksikolojisi.* Ege Üniversitesi Madde Bağımlılığı, Toksikoloji ve İlaç Bilimleri Enstitüsü Yayınları No:3; 2014. p. 93–107.
- Hartman RL, Brown TL, Milavetz G, Spurgin A, Gorelick DA, Gaffney G, Huestis MA. Controlled Cannabis Vaporizer Administration: Blood and Plasma Cannabinoids with and without Alcohol. *Clin Chem.* 2015;61:850–69.
- Huestis MA. Human Cannabinoid Pharmacokinetics. *Chem Biodivers.* 2007;4:1770–804.
- Özşeker PE. Kannabinoidlerin Toksikolojik Analizi. *J Pharmacol-Special Top.* 2018;6:74–7.
- SWGDRUG. Uyuşturucu Analizi Bilimsel Çalışma Grubu [Internet]. [cited 2019 Apr 29]. Available from: www.SWGDRUG.org
- Kaya-Akyüzlü D, Kayaaltı Z. Kan, Saç, İdrar ve Solunum Havası Örneklerinin Bağımlılık Yapan Maddelerin Analizinde Kullanımı. *Marmara Pharm J.* 2015;19:232–7.
- Erdem A, Akgür SA, Ertaş H, Ertaş N. Kötüye Kullanılan Maddelerin Analizi. In: Akgür SA, Coşkunol H, editors. *Bağımlılık Yapıcı Maddeler ve Toksikolojisi.* 1st ed. İzmir: Ege Üniversitesi Basımevi; 2014. p. 211–36.
- Hillig KW, Mahlberg PG. A chemotaxonomic analysis of cannabinoid variation in Cannabis (Cannabaceae). *Am J Bot.* 2004;91:966–75.
- UNODC. Recommended methods for the identification and analysis of cannabis and cannabis products. 2009.
- Schrot RJ, Hubbard JR. Cannabinoids: Medical implications. *Ann Med.* 2016;48:128–41.
- Sarvet AL, Wall MM, Fink DS, Greene E, Le A, Boustead AE, Pacula RL, Keyes KM, Cerdá M, Galea S, Hasin DS. Medical marijuana laws and adolescent marijuana use in the United States: a systematic review and meta-analysis. *Addiction.* 2018;113:1003–16.
- Suryadevara U, Bruijnzeel DM, Nuthi M, Jagarine DA, Tandon R, Bruijnzeel AW. Pros and Cons of Medical Cannabis use by People with Chronic Brain Disorders. *Curr Neuropharmacol.* 2017;15:800–14.
- Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S, Di Nisio M, Duffy S, Hernandez AV, Keurentjes JC, Lang S, Misso K, Ryder S, Schmidtkofer S, Westwood M, Kleijnen J. Cannabinoids for Medical Use: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA.*

2015;313:2456.

29. Cerdá M, Sarvet AL, Wall M, Feng T, Keyes KM, Galea S, Hasin DS. Medical marijuana laws and adolescent use of marijuana and other substances: Alcohol, cigarettes, prescription drugs, and other illicit drugs. *Drug Alcohol Depend.* 2018;183:62–8.

30. Hasin DS, Sarvet AL, Cerdá M, Keyes KM, Stohl M, Galea S, Wall MM. US Adult Illicit Cannabis Use, Cannabis Use Disorder, and Medical Marijuana Laws: 1991-1992 to 2012-2013. *JAMA Psychiatry.* 2017;74:579.

31. Committee On The Health Effects Of Marijuana. *The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids.* Washington, D.C.: National Academies Press; 2017.

32. Zuardi AW, Crippa JAS, Hallak JEC, Bhattacharyya S, Atakan Z, Martin-Santos R, McGuire PK, Guimarães FS. A critical review of the antipsychotic effects of cannabidiol: 30 years of a translational investigation. *Curr Pharm Des.* 2012;18:5131–40.

33. Mehmedic Z, Chandra S, Slade D, Denham H, Foster S, Patel AS, Ross SA, Khan IA, ElSohly MA. Potency Trends of Δ^9 -THC and Other Cannabinoids in Confiscated Cannabis Preparations from 1993 to 2008. *J Forensic Sci.* 2010;55:1209–17.

34. Carliner H, Brown QL, Sarvet AL, Hasin DS. Cannabis use, attitudes, and legal status in the U.S.: A review. *Prev Med (Baltim).* 2017;104:13–23.

35. Keyes KM, Wall M, Cerdá M, Schulenberg J, O'Malley PM, Galea S, Feng T, Hasin DS. How does state marijuana policy affect US youth? Medical marijuana laws, marijuana use and perceived harmfulness:1991–2014. *Addiction.* 2016;111:2187–95.

36. Pacek LR, Mauro PM, Martins SS. Perceived risk of regular cannabis use in the United States from 2002 to 2012: Differences by sex, age, and race/ethnicity. *Drug Alcohol Depend.* 2015;149:232–44.

37. Ajzen I. The Theory of Planned Behavior. *Organ Behav Hum Decis Process.* 1991;50:179–211.

38. Roffman RA, Blevins CE, Stephens RS, Marsh E, Walker DD, Banes KE. The Implications of Cannabis Policy Changes in Washington on Adolescent Perception of Risk, Norms, Attitudes, and Substance Use. *Subst Abus Res Treat.* 2018;12:1–6.

39. Hasin DS, Wall M, Keyes KM, Cerdá M, Schulenberg J, O'Malley PM, Galea S., Pacula R., Feng T. Medical marijuana laws and adolescent marijuana use in the USA from 1991 to 2014: Results from annual, repeated cross-sectional surveys. *The Lancet Psychiatry.* 2015;2:601–8.

40. Chu YWL. The effects of medical marijuana laws on illegal marijuana use. *J Health Econ.* 2014;38:43–61.

41. Carrieri V, Madio L, Principe F. Light cannabis and organized crime: Evidence from (unintended) liberalization in Italy. *Eur Econ Rev.* 2019;113:63–76.

42. Rehm J, Fischer B. Cannabis legalization with strict regulation, the overall superior policy option for public health. *Clin Pharmacol Ther.* 2015;97:541–4.

43. Huber III A, Newman R, LaFave D. Cannabis Control and Crime: Medicinal Use, Depenalization and the War on Drugs. *B E J Econom Anal Policy.* 2016;16:1–35.

44. Chu YWL, Townsend W. Joint culpability: The effects of medical marijuana laws on crime. *J Econ Behav Organ.* 2019;159:502–25.

45. Freisthler B, Ponicki WR, Gaidus A, Gruenewald PJ. A micro-temporal geospatial analysis of medical marijuana dispensaries and crime in Long Beach, California. *Addiction.* 2016;111:1027–35.

46. Shepard EM, Blackley PR. Medical Marijuana and Crime. *J Drug Issues.* 2016;46:122–34.

47. Ostrowsky MK. Does Marijuana Use Lead to Aggression and Violent Behavior? *J Drug Educ.* 2011;41:369–89.

48. Moore TM, Stuart GL. A review of the literature on marijuana and interpersonal violence. *Aggress Violent Behav.* 2005;10:171–92.

49. Rard Niveau G, Cile Dang C. Cannabis and Violent Crime. *Med Sci Law.* 2003;43:115–21.

50. Brantingham PL, Brantingham PJ. Nodes, paths and edges: Considerations on the complexity of crime and the physical environment. *J Environ Psychol.* 1993;13:3–28.