

KENEVİR VE KENEVİR TÜREVLERİNİN ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİDE KULLANIMI

Op. Dr. Mehmet Fatih Uzun



İmtiyaz Sahibi / Yaşar Hız
Yayına Hazırlayan / Gece Kitaplığı

Birinci Basım / Eylül 2026 - Ankara
ISBN / 978-625-321-251-3

© copyright

Bu kitabın tüm yayın hakları Gece Kitaplığı'na aittir.
Kaynak gösterilmeden alıntı yapılamaz, izin almadan hiçbir yolla çoğaltılamaz.

Gece Kitaplığı

Kızılay Mah. Fevzi Çakmak 1. Sokak
Ümit Apt No: 22/A Çankaya/ANKARA
0312 384 80 40
www.gecekitapligi.com / gecekitapligi@gmail.com

Baskı & Cilt

Bizim Büro
Sertifika No: 42488

KENEVİR VE KENEVİR TÜREVLERİNİN ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİDE KULLANIMI

Op. Dr. Mehmet Fatih Uzun¹

gece
kitaplığı

¹ Yozgat Şehir Hastanesi, ORCID: 0000-0003-2327-5536

İçindekiler

İçindekiler	5
BÖLÜM 1 — Giriş ve Tarihsel Perspektif	9
1.1 Kenevirin Tıpta Kullanım Tarihi	9
1.2 Ortopedi Alanında Kenevir Araştırmalarının Gelişimi	10
1.3 Güncel Yasal ve Klinik Durum	11
Kaynaklar	13
BÖLÜM 2 — Kenevir Bitkisi ve Kimyasal Yapısı	15
2.1 Cannabis Bitkisinin Botanik Özellikleri ve Taksonomisi	15
2.2 Fitokannabinoidler: THC, CBD, CBG, CBN, CBC	16
2.3 Terpenler ve "Entourage Etkisi"	17
Kaynaklar	19
BÖLÜM 3 — Endokannabinoid Sistem	21
3.1 CB1 ve CB2 Reseptörleri	21
3.2 Endojen Kannabinoidler: Anandamid ve 2-AG	21
3.3 Endokannabinoid Sistemin Kemik, Kıkırdak ve Kas Dokusundaki Dağılımı	22
Kaynaklar	24
BÖLÜM 4 — Farmakoloji ve Farmakokinetik	26
4.1 Alım Yolları (Oral, İnhalasyon, Topikal, Sublingual)	26
4.2 Metabolizma ve Eliminasyon	27
4.3 İlaç Etkileşimleri	27
Kaynaklar	30
BÖLÜM 5 — Kannabinoidlerin Kemik Metabolizmasına Etkisi	31
5.1 Osteoblast/Osteoklast Aktivitesi Üzerine Etkiler	31
5.2 CB1/CB2 Reseptörlerinin Kemik Dokusundaki Rolü	31
5.3 Hayvan Deneyi Bulguları	32
Kaynaklar	34
BÖLÜM 6 — Kırık İyileşmesinde Kannabinoidler	35
6.1 Kırık İyileşme Evreleri ve Kannabinoid Etkileşimi	35
6.2 Kallus Oluşumu Üzerine Deneysel Çalışmalar	35
6.3 CBD'nin Kırık İyileşmesini Hızlandırma Potansiyeli	36
Kaynaklar	38
BÖLÜM 7 — Osteoporoz ve Kemik Yoğunluğu	39
7.1 Kronik Kullanımın Kemik Mineral Yoğunluğuna Etkisi	39
7.2 Klinik Çalışma Sonuçları	39
Kaynaklar	42

BÖLÜM 8 — Ortopedik Ağrı Fizyopatolojisi ve Kannabinoidler	43
8.1 Nosiseptif, Nöropatik ve İnflamatuvar Ağrı Mekanizmaları	43
8.2 Kannabinoidlerin Analjezik Etki Mekanizmaları.....	44
Kaynaklar	46
BÖLÜM 9 — Kronik Bel ve Boyun Ağrısında Kullanım	47
9.1 Mevcut Klinik Kanıtlar	47
9.2 Opioid Azaltıcı Potansiyel (Opioid-Sparing Effect)	48
Kaynaklar	50
BÖLÜM 10 — Osteoartrit ve Eklem Ağrısında Kannabinoidler.....	51
10.1 Diz, Kalça Osteoartriti Çalışmaları	51
10.2 Topikal CBD Uygulamaları	52
10.3 İntraartiküler Kullanım Araştırmaları	52
Kaynaklar	54
BÖLÜM 11 — Postoperatif Ağrı Yönetimi	55
11.1 Ortopedik Cerrahi Sonrası Ağrı Kontrolünde Kannabinoidler.....	55
11.2 Multimodal Analjezi Protokollerinde Yeri	56
Kaynaklar	58
BÖLÜM 12 — Fibromiyalji ve Kronik Kas-İskelet Ağrı Sendromları	59
12.1 Fibromiyalji ve Klinik Endokannabinoid Yetersizliği Hipotezi.....	59
12.2 Klinik Kanıtlar: Nabilon ve Diğer Kannabinoidler.....	59
12.3 Klinik Değerlendirme ve Ortopedik Pratikteki Yeri	60
Kaynaklar	62
BÖLÜM 13 — Tendon ve Ligament Yaralanmalarında Kullanım	63
13.1 Tendinopati Tedavisinde Potansiyel Roller	63
13.2 Yara İyileşmesi Üzerine Etkiler	64
Kaynaklar	66
BÖLÜM 14 — Kas Yaralanmaları ve Spastisite.....	67
14.1 Kas Spazmı ve Spastisitede Kannabinoid Kullanımı	67
14.2 Sporcu Yaralanmalarında Güncel Yaklaşımlar	68
Kaynaklar	70
BÖLÜM 15 — Spinal Cerrahi Hastalarında Kannabinoid Kullanımı	71
15.1 Preoperatif Kenevir Kullanımı ve Cerrahi Sonuçlar	71
15.2 Medikal ve Rekreatif Kullanım Ayrımı ve Klinik Öneriler.....	72
Kaynaklar	74

BÖLÜM 16 — Kompleks Bölgesel Ağrı Sendromu (KBAS/CRPS)	75
16.1 Patofizyoloji ve Kannabinoid Sisteminin Rolü	75
16.2 Klinik Kanıtlar: İngiltere Tıbbi Kenevir Kaydı Çalışması	75
Kaynaklar	77
BÖLÜM 17 — Rehabilitasyon Sürecinde Kannabinoidler	78
17.1 Fizik Tedavi ile Kombinasyon	78
17.2 Uyku Kalitesi ve İyileşme Süreci İlişkisi	79
Kaynaklar	81
BÖLÜM 18 — Pediatrik Ortopedide Kannabinoid Kullanımı — Sınırlamalar ve Etik Boyut	82
18.1 Çocuklarda Kullanımın Kısıtlılıkları	82
18.2 Mevcut Kanıt Eksikliği ve Dikkat Edilmesi Gerekenler	83
Kaynaklar	85
BÖLÜM 19 — Yan Etkiler ve Kontrendikasyonlar	86
19.1 Kısa ve Uzun Dönem Yan Etkiler	86
19.2 Cerrahi Öncesi/Sonrası Dikkat Edilecek Noktalar (Anestezi Etkileşimleri)	87
Kaynaklar	89
BÖLÜM 20 — Yasal Düzenlemeler ve Reçeteleme	90
20.1 Ülkelere Göre Yasal Durum	90
20.2 Türkiye'deki Mevzuat	91
20.3 Reçeteleme Kılavuzları	92
Kaynaklar	93
BÖLÜM 21 — Devam Eden Klinik Çalışmalar ve Araştırma Boşlukları	94
21.1 Devam Eden Klinik Çalışmalar	94
21.2 Araştırma Boşlukları	94
Kaynaklar	97
BÖLÜM 22 — Sonuç ve Klinik Öneriler	98
22.1 Sonuçlar	98
25.2 Ortopedi ve Travmatoloji Pratiği için Klinik Yaklaşım Önerisi	99

BÖLÜM 1 — Giriş ve Tarihsel Perspektif

1.1 Kenevirin Tıpta Kullanım Tarihi

Kenevirin (*Cannabis sativa* L.) tıbbi amaçlarla kullanımı, insanlık tarihinin en eski farmakolojik uygulamalarından birini oluşturur. Bitkinin tedavi amaçlı kullanımına ilişkin ilk yazılı kayıt, Çin'de MÖ 2700-2800 yıllarına, "Çin tıbbının babası" olarak anılan İmparator Shen Nung'a atfedilen farmakopeye dayanır; bu metinde kenevirin romatizma, sıtma ve ağrı gibi durumlarda kullanıldığı belirtilmektedir [1,2]. Aynı dönemde Hindistan'da Vedik metinlerde de kenevirden söz edilmekte, bitki hem dini ritüellerde hem de Ayurveda tıbbında ağrı kesici ve iltihap giderici olarak yer almaktadır [1,3].

Antik Yakın Doğu ve Akdeniz dünyasında da kenevirin tedavi amaçlı kullanımına dair kanıtlar mevcuttur. Asur tıbbi bileşimlerinde analjezik ve antiinflamatuvar bir ajan olarak geçtiği, Yunan hekim Dioskorides'in "De Materia Medica" adlı eserinde kenevir tohumlarının kulak ağrısı gibi şikâyetlerde kullanıldığının aktarıldığı bilinmektedir [3]. Orta Çağ İslam dünyasında İbn-i Sina (Avicenna) gibi hekimler kenevirden ağrı tedavisinde faydalanmış, bu bilgi birikimi Rönesans döneminde Avrupa'ya taşınmıştır; İngiliz hekim Nicholas Culpeper'ın 1653 tarihli "The Complete Herbal" adlı eserinde kenevirin iltihaplanma tedavisindeki yeri övülmüştür [3].

Kas-iskelet sistemi açısından özellikle dikkat çekici olan nokta, kenevirin 18. yüzyıldan itibaren doğrudan eklem ve yumuşak doku şikâyetlerinde topikal olarak kullanılmaya başlanmasıdır. 1764 tarihli New English Dispensatory'de, kenevir yapraklarından hazırlanan bir merhem cilt iltihabı, tümörler ve eklem ağrısının tedavisinde uygulandığı tarif edilmiştir [4]. 18. yüzyılın ikinci yarısından itibaren dünya genelinde tıp dernekleri keneviri ciddi bir doğal tedavi ajanı olarak değerlendirmeye başlamış; konuyla ilgili ilk uluslararası toplantılardan biri 1860 yılında Ohio Tıp Derneği tarafından Amerika Birleşik Devletleri'nde düzenlenmiştir [4].

Kenevirin modern Batı tıbbına girişi ise 19. yüzyılda, Hindistan'da görev yapan İrlandalı hekim William Brooke O'Shaughnessy'nin çalışmalarıyla gerçekleşmiştir; O'Shaughnessy, kenevir tentürünün analjezik ve antikonvülsan etkilerini sistematik olarak araştırarak bitkiyi 1839 sonrasında Batı farmakopesine tanıtmıştır [2,3]. 20. yüzyılın ilk yarısında kenevir bazlı müstahzarlar (örneğin kenevir ekstresi içeren tentürler) Batı ülkelerinde eczanelerde satılırken, yüzyılın ortasından itibaren uluslararası düzenlemeler -1937 tarihli Amerikan Marihuana Vergi Yasası ve 1961 tarihli Birleşmiş Milletler Tek Sözleşmesi gibi- kenevirin tıbbi kullanımını

büyük ölçüde kısıtlamış ve araştırmaları yarım yüzyıla yakın bir süre durma noktasına getirmiştir [2].

Bilimsel dönüşüm, 1960'lı yıllarda İsrailli kimyager Raphael Mechoulam ve Yechiel Gaoni'nin kenevirin ana psikoaktif bileşeni olan delta-9-tetrahidrokannabinolü (THC) izole edip yapısını aydınlatmasıyla başlamıştır. Bu keşfi, 1988 yılında Allyn Howlett'in ilk kannabinoid reseptörünü (CB1) tanımlaması, 1990'da bu reseptörün klonlanması, 1992'de ilk endojen kannabinoid olan anandamidin (Mechoulam laboratuvarınca) izole edilmesi, 1993'te ikinci reseptör CB2'nin tanımlanması ve 1995'te ikinci büyük endokannabinoid olan 2-arahidonoilgliserolün (2-AG) keşfi izlemiştir [5,6,7]. Mechoulam bu süreci değerlendirirken, reseptörlerin bitkiden değil, vücudun kendi ürettiği bileşiklerin bu reseptörleri etkinleştirilmesi nedeniyle var olduğunu vurgulamış ve endokannabinoid sistemin keşfinin bitkinin incelenmesi sayesinde mümkün olduğunu belirtmiştir [6]. Bu keşifler, kenevirin ortopedi de dâhil olmak üzere birçok tıp disiplinde yeniden bilimsel ilgi görmesinin temelini oluşturmuştur.

1.2 Ortopedi Alanında Kenevir Araştırmalarının Gelişimi

Kenevirin kas-iskelet sistemi ile ilişkisi, yukarıda değinilen 18. yüzyıl kayıtlarında görüldüğü gibi ampirik gözlemlerle başlamış olsa da, bu ilişkinin moleküler düzeyde anlaşılması ancak endokannabinoid sisteminin tanımlanmasından sonra mümkün olmuştur. Kemik dokusu ile kannabinoid reseptörleri arasındaki bağlantı ilk kez 2005 yılında yapılan çalışmalarla ortaya konmuş; CB1 reseptör modülasyonunun kemik yeniden yapılanması (remodeling) üzerindeki etkisi gösterilmiştir [8]. Bunu izleyen yıllarda Itai Bab (Hebrew University of Jerusalem) ve çalışma arkadaşlarının öncülük ettiği araştırmalar, endokannabinoid sistemin kemikteki sempatik sinir uçlarında CB1 aracılı sinyalleşme yoluyla kemik formasyonunu düzenlediğini, CB1 ve CB2 reseptörlerinin osteoklast ve osteoblast fonksiyonlarını etkilediğini deneysel olarak göstermiştir [7,9].

İlerleyen dönemde yapılan sistematik derleme ve meta-analizler, CB1, CB2 ve ilişkili GPR55 reseptörlerinin farklı yaş gruplarında farklı etkiler gösterebildiğine işaret etmiştir: genç organizmalarda bu reseptörlerin farmakolojik veya genetik olarak baskılanması kemik rezorpsiyonunu azaltıp kemik kütesini artırırken, yaşlanan iskelette CB1 ve CB2 eksikliğinin tam tersine hızlanmış osteoporoza yol açtığı bildirilmiştir [9]. Bu bulgular, kenevir türevlerinin kemik metabolizması üzerindeki etkisinin tek yönlü olmadığını, yaş, doz ve reseptör alt tipine bağlı olarak değişebileceğini ortaya koymuş ve alanın karmaşıklığını göstermiştir.

2010'lu ve 2020'li yıllarda, kenevir kullanımının küresel ölçekte yasal olarak yaygınlaşmasına paralel biçimde, ortopedik klinik araştırmalar da hız kazanmıştır. Kalça ve diz protezi (artroplasti) uygulanan hastalarda kenevir kullanım öyküsünün cerrahi sonuçlarla ilişkisini inceleyen bir sistematik derleme ve meta-analiz, kenevir kullanım öyküsü bulunan hastalarda revizyon cerrahisi, mekanik gevşeme, periprostetik kırık, çıkık, kardiyovasküler ve solunumsal komplikasyon oranlarının anlamlı derecede yüksek olduğunu bildirmiştir [10]. Üst ekstremité kırık cerrahisi geçiren hastalarda yapılan başka bir çalışmada da kenevir kullanımının, nikotin kullanımından bağımsız olarak, cerrahi ve psikososyal olumsuz sonuçlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir [11].

2026 yılı başında yayımlanan kapsamlı bir derleme, kenevir kullanımının kırık iyileşmesi, opioid gereksinimi ve klinik sonuçlar üzerindeki etkilerini PubMed ve Embase taramasına dayanarak sentezlemiştir. Bu derlemeye göre deneysel çalışmalarda inhale edilen kenevirin kansellöz kemik iyileşmesini olumsuz etkileyebileceği, buna karşın kannabidiolün (CBD) kırık iyileşmesini hızlandırabileceği yönünde bulgular mevcuttur; insan çalışmalarında ise yoğun kenevir kullanımı düşük kemik mineral yoğunluğu, artmış kırık riski ve bazı ortamlarda artmış postoperatif komplikasyon oranlarıyla ilişkilendirilmiştir [12]. Aynı derleme, farmasötik kannabinoidlerin opioid tüketimini azaltma yönündeki etkisinin küçük çalışmalarda ancak sınırlı düzeyde gösterilebildiğini ve bu etkinin klinik olarak anlamlı bir fayda düzeyine henüz ulaşmadığını vurgulamaktadır [12]. Bu literatür birikimi, kenevir ve türevlerinin ortopedi ve travmatoloji pratiğinde hem potansiyel bir tedavi aracı hem de dikkatle değerlendirilmesi gereken bir risk faktörü olarak ele alınması gerektiğini ortaya koymaktadır.

1.3 Güncel Yasal ve Klinik Durum

Son on beş yılda kenevirin yasal statüsünde dünya genelinde belirgin bir liberalleşme yaşanmıştır. Amerika Birleşik Devletleri'nde 2012 yılında Colorado ve Washington eyaletlerinin rekreasyonel kenevir kullanımını yasallaştırmasının ardından bu eğilim ülke geneline yayılmış, 2024 yılına gelindiğinde 25 eyalet benzer düzenlemeler kabul etmiştir [11]. Uruguay ve Kanada ulusal düzeyde tam yasallaştırmaya giden ülkeler olurken, günümüzde 50'den fazla ülke tıbbi kenevir ürünlerinin veya kenevir kökenli farmasötik ilaçların kullanımına belirli koşullarla izin vermektedir [13].

Türkiye'de de bu alanda yakın zamanda önemli bir yasal düzenleme hayata geçirilmiştir. Daha önce yalnızca Sativex gibi reçeteli tıbbi CBD ürünlerinin kullanımına izin verilirken, Türkiye Büyük Millet Meclisi düşük THC içerikli tıbbi kenevir ürünlerinin eczanelerde satışına imkân

tanıyan bir yasayı kabul etmiştir [13]. Bu çerçeve, 24 Temmuz 2025 tarihli Resmî Gazete'de yayımlanan yönetmelikle somutlaştırılmış; kenevir kökenli tıbbi ürünler, sağlık ve destek ürünleri ile kişisel bakım ürünlerinin üretim, ruhsatlandırma, denetim ve satış süreçleri yasal bir çerçeveye kavuşturulmuştur. Yönetmeliğe göre bu ürünlerin satışı yalnızca eczaneler aracılığıyla yapılabilecek, ruhsatlandırma ve kayıt işlemleri Sağlık Bakanlığı tarafından yürütülecek, tarımsal üretim süreci ise Tarım ve Orman Bakanlığı'nın sorumluluğunda olacaktır [14]. Bu düzenleme, Türkiye'nin kenevir bazlı ürün pazarına girişini destekleyen önemli bir adım olarak değerlendirilmektedir [14].

Klinik uygulama açısından bakıldığında ise, yasal alanın hızla genişlemesine karşın standartlaştırılmış, kanıta dayalı klinik kılavuzların henüz yeterince gelişmediği görülmektedir. Anesteziyoloji alanında 2025 yılında güncellenen bir değerlendirmede, kenevir kullanan hastalarda cerrahi öncesi ürünün türü, uygulama yolu, sıklığı, dozu, son kullanım zamanı ve eşlik eden alkol, opioid veya sedatif kullanımının ayrıntılı biçimde sorgulanması gerektiği, ancak cerrahi öncesinde kenevir kullanımının ne kadar süre önce sonlandırılması gerektiğine dair güçlü, kanıta dayalı bir kılavuzun bulunmadığı belirtilmiştir [15]. Akut kenevir intoksikasyonunun perioperatif dönemde en belirgin risk oluşturduğu, anksiyete, parapoya veya psikoz bulguları olan hastalarda elektif girişimlerin hasta tam olarak ayılana kadar ertelenmesinin önerildiği vurgulanmaktadır [15].

Ortopedi özelinde güncel kanıtların sentezi, kenevirin perioperatif dönemde rutin olarak opioid gereksinimini azaltmak amacıyla kullanılmasının şu an için desteklenmediğini, buna karşın özellikle yoğun kullanıcılarda kemik sağlığı ve bazı postoperatif komplikasyonlar açısından dikkatli olunması gerektiğini ortaya koymaktadır. Bu doğrultuda kırık tespiti veya füzyon cerrahisi çevresinde inhalasyon yoluyla kenevir kullanımından kaçınılması yönünde danışmanlık verilmesi, sistematik tarama yapılması ve kanıtlanmış multimodal analjezi stratejilerine öncelik verilmesi önerilmektedir [12]. Bununla birlikte alan, halen aktif bir araştırma sahasıdır; postoperatif ağrı yönetiminde kenevir kullanımının etkilerini inceleyen retrospektif kohort çalışmaları ile lomber spinal cerrahi sonrası inflamasyon ve anestezi parametrelerini değerlendiren prospektif çalışmalar dâhil olmak üzere çok sayıda klinik araştırma halen sürdürülmektedir [16,17]. Bu kitabın izleyen bölümlerinde, burada özetlenen tarihsel ve güncel çerçeve temel alınarak, kenevir ve türevlerinin ortopedi ve travmatoloji pratiğindeki spesifik uygulama alanları, kemik metabolizması, kırık iyileşmesi, ağrı yönetimi, inflamasyon ve rehabilitasyon başta olmak üzere- kanıt düzeyleri gözetilerek ayrıntılı şekilde ele alınacaktır.

Kaynaklar

1. History of medical cannabis. Wikipedia. https://en.wikipedia.org/wiki/History_of_medical_cannabis
2. The History of Medical Marijuana: From Ancient Times to Modern Day. CannabisMD TeleMed, 2025. <https://cannabismdtelemed.com/blog/the-history-of-medical-marijuana-from-ancient-times-to-modern-day>
3. The History of Medicinal Cannabis: From Ancient Times to Today. Nădarra Health, 2023. <https://www.nadarrahealth.com/articles/history-medicinal-cannabis>
4. Palmi G, Marini F, Giusti F, ve ark. Cannabinoids in fragility fractures and joint diseases prevention. Int J Bone Frag. 2022. <https://www.journalbonefragility.com/wp-content/uploads/journal/2022/2.3/84-92.pdf>
5. History of Cannabis Regulation and Medicinal Therapeutics: It's Complicated. ScienceDirect, 2023. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0149291823001509>
6. Raphael Mechoulam and the history of cannabis research. International League Against Epilepsy, Epigraph, Vol. 21, Issue 1, 2019. <https://www.ilae.org/journals/epigraph/epigraph-vol-21-issue-1-winter-2019/raphael-mechoulam-and-the-history-of-cannabis-research>
7. Hiding in plain sight: The discovery of the endocannabinoid system. International League Against Epilepsy, Epigraph, Vol. 21, Issue 1, 2019. <https://www.ilae.org/journals/epigraph/epigraph-vol-21-issue-1-winter-2019/hiding-in-plain-sight-the-discovery-of-the-endocannabinoid-system>
8. Association of cannabinoid receptor modulation with normal and abnormal skeletal remodelling: A systematic review and meta-analysis of in vitro, in vivo and human studies. ScienceDirect, 2021. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1043661821005120>
9. Cannabinoid Receptors as Target for Treatment of Osteoporosis: A Tale of Two Therapies. PMC. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3001217/>
10. Association between history of cannabis use and outcomes after total hip or knee arthroplasty: a systematic review and meta-analysis. PMC. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11140086/>
11. Cannabis and nicotine use are independently associated with adverse surgical, medical, and psychosocial outcomes following upper extremity fracture fixation. PMC. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC12903482/>
12. Martinez HEL, Rivera Troia FM, Babilonia Beltran PA, ve ark. Cannabis Use in Orthopaedic Surgery: Effects on Fracture Healing, Opioid Requirements, and Clinical Outcomes. Cureus. 2026. DOI:10.7759/cureus.100930. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC12875395/>
13. Turkish Parliament Votes to Legalize Low-THC Medical Cannabis Product Sales. Ganjapreneur, 2025. <https://ganjapreneur.com/turkish-parliament-votes-to-legalize-low-thc-medical-cannabis-product-sales/>
14. New Regulation on Medical Products, Health and Support Products, and Personal Care Products Derived from Cannabis. CBC Law, 2025. <https://www.cbclaw.com.tr/en/new-regulation-on-medical-products-health-and-support-products-and-personal-care-products-derived-from-cannabis>
15. Cannabis and Anesthesia: A 2025 Update on Perioperative Considerations. Anesthesia Patient Safety Foundation. <https://www.apsf.org/article/cannabis-and-anesthesia-a-2025-update-on-perioperative-considerations/>
16. Cannabis in Postoperative Pain Management. ClinicalTrials.gov, NCT06903624. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06903624>

17. Investigating Cannabis Use Parameters on Anesthesia and Inflammation in Lumbar Spinal Surgeries.
ClinicalTrials.gov, NCT07354412. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT07354412>

BÖLÜM 2 — Kenevir Bitkisi ve Kimyasal Yapısı

2.1 Cannabis Bitkisinin Botanik Özellikleri ve Taksonomisi

Kenevir, Cannabaceae familyasına ait, tek yıllık ve genellikle dioik (erkek ve dişi bireylerin ayrı bitkilerde bulunduğu) bir bitki olan Cannabis cinsinin üyesidir. Güncel botanik sınıflandırmada tür düzeyinde tek bir tür -Cannabis sativa L.- kabul edilmekte, geleneksel olarak "sativa", "indica" ve "ruderalis" adlarıyla anılan gruplar ise bu türün alt türleri veya varyeteleri olarak ele alınmaktadır [1,2]. Ancak taksonomi literatüründe bu konuda tam bir görüş birliği yoktur; bazı yazarlar Cannabis cinsi içinde birden fazla bağımsız türün (C. sativa, C. indica, C. ruderalis) bulunduğunu savunurken, güncel moleküler çalışmalar yaygın melezlemenin bu grupları genetik olarak büyük ölçüde iç içe geçirdiğini göstermektedir [2,3].

Geleneksel morfolojik ayrıma göre, ekvatorial bölgelerde doğal olarak yayılan "sativa" tipi bitkiler uzun boylu, ince ve uzun yapraklı olup uzun bir çiçeklenme dönemine sahiptir; Hindukuş bölgesi kökenli "indica" tipi bitkiler ise daha kısa boylu, gür dallanmalı ve geniş yapraklıdır, tarihsel olarak haşhaş (hashish) üretiminde tercih edilmiştir [1,4]. Orta Asya ve Rusya'nın sert iklim koşullarına uyum sağlamış "ruderalis" tipi bitkiler ise oldukça küçük boylu olup gün ışığı süresinden bağımsız olarak (otomatik çiçeklenme) gelişebilmekte ve doğal olarak daha düşük THC, göreceli olarak daha yüksek CBD içeriğine sahip olabilmektedir [1,5].

Klinik ve farmakolojik açıdan asıl önemli olan nokta, "sativa" ve "indica" gibi ticari/morfolojik sınıflandırmaların, bitkinin kimyasal (kannabinoid ve terpen) profiliyle güvenilir bir şekilde örtüşmediğidir; yaygın melezleme nedeniyle piyasada satılan "sativa" veya "indica" etiketli ürünlerin genetik kökenleri çoğunlukla belgelenmemiştir [3]. Bu nedenle güncel bilimsel ve klinik literatürde bitkiler, morfolojik gruplamadan ziyade kimyasal içeriklerine (kemotip) göre sınıflandırılmaktadır: Tip I kemotipler yüksek THC/düşük CBD oranına, Tip II kemotipler dengeli THC:CBD oranına, Tip III kemotipler ise düşük THC/yüksek CBD oranına sahiptir [6]. Ortopedik ve travmatolojik uygulamalarda bir kenevir türevinin etkisini değerlendirirken bitkinin "sativa" veya "indica" olarak adlandırılmasından çok, kemotipinin ve cannabinoid-terpen profilinin bilinmesi klinik açıdan çok daha anlamlıdır.

Bitkinin dişi çiçek başaklarını örten trikomlar (salgı tüyleri), cannabinoidlerin ve terpenlerin sentezlendiği ve depolandığı temel yapılardır. Bu nedenle tıbbi amaçlı kenevir hazırlıklarında genellikle döllenenmemiş dişi bitkilerin çiçek kısımları kullanılır; erkek bitkiler ticari/tıbbi üretimde istenmez, zira dölllenme sonrası tohum oluşumu trikom ve dolayısıyla cannabinoid içeriğini azaltır [1].

2.2 Fitokannabinoidler: THC, CBD, CBG, CBN, CBC

Cannabis sativa bitkisinde bugüne kadar 100'den fazla farklı fitokannabinoid tanımlanmış olmakla birlikte, bunların büyük bölümü bitkide yalnızca iz miktarlarda bulunur; klinik ve farmakolojik açıdan en çok araştırılan beş majör fitokannabinoid kannabigerol (CBG), kannabikromen (CBC), kannabidiol (CBD), tetrahidrokannabinol (THC) ve kannabinoldür (CBN) [7]. Bu moleküllerin biyosentezinde kannabigerolik asit (CBGA) merkezi bir öncül bileşik olarak görev yapar; spesifik sentaz enzimleri aracılığıyla CBGA sırasıyla THC asidine (THCA), CBD asidine (CBDA) ve CBC asidine (CBCA) dönüştürülür. Bitkideki bu asidik formlar, ısı veya ışığa maruziyetle (dekarboksilasyon) nötr, farmakolojik olarak aktif formlarına -THC, CBD, CBC- dönüşür. CBN ise doğrudan enzimatik olarak sentezlenmez; THC'nin oksidatif bozunma ürünüdür ve bu nedenle eski/uzun süre depolanmış kenevir materyalinde daha yüksek oranda bulunur [8].

Tetrahidrokannabinol (THC), kenevirin başlıca psikoaktif bileşenidir ve CB1 ile CB2 reseptörlerine yüksek afinite ile bağlanan bir kısmi agonisttir; bu güçlü reseptör etkileşimi hem karakteristik psikoaktif "yüksek" (high) hissinden hem de analjezik ve antiinflamatuvar etkilerinin bir kısmından sorumludur [7,9]. Buna karşılık kannabidiol (CBD), CB1 ve CB2 reseptörlerine doğrudan bağlanma afinitesi çok düşük olan, psikoaktif etkisi bulunmayan bir moleküldür; CBD'nin başlıca etki mekanizması CB1 reseptörünün negatif allosterik modülasyonu olup, ayrıca 5-HT1A serotonin reseptörü, TRPV1 kanalı ve PPAR γ gibi kannabinoid-dışı hedefler üzerinden de etki gösterebilmektedir [10]. Bu farklı etki profili, CBD'nin ortopedik ağrı ve inflamasyon yönetiminde THC'den bağımsız bir terapötik ajan olarak araştırılmasının temel gerekçesidir.

Kannabigerol (CBG), biyosentetik yolla diğer kannabinoidlerin öncülü olması nedeniyle bazen "ana kannabinoid" olarak adlandırılır; CB1 ve CB2 reseptörlerine THC'ye kıyasla 10 ila 100 kat daha düşük afinite gösterir ve etkisini büyük ölçüde PPAR γ reseptörü üzerinden gerçekleştirdiği düşünülmektedir [10,11]. Kannabinol (CBN) ise CB1 ve CB2 reseptörlerinde THC'ye yakın-orta düzeyde afiniteye sahip zayıf bir agonisttir; yüksek dozlarda hafif psikoaktif etkiler gösterebileceği ve sedatif özellikler taşıyabileceği bildirilmektedir [7,11]. Kannabikromen (CBC) ise reseptör bağlanma testlerinde CB1/CB2'ye düşük afinite göstermesine rağmen, işlevsel hücrel deneylerde CB2 reseptöründe belirgin bir agonist aktivite sergilemektedir; sıçan ve fare modellerinde karragenan ve lipopolisakkarit ile indüklenen inflamasyonu azalttığı, ayrıca THC'nin analjezik etkisini güçlendirdiği gösterilmiştir [12,13].

Sistematik bir inceleme ve meta-analiz, THC ve CBN'nin CB1/CB2 reseptörlerine güçlü afinite gösterdiğini, buna karşılık CBG, CBC ve CBD'nin bu reseptörlere 10-100 kat daha düşük afinite sergilediğini istatistiksel olarak doğrulamıştır; bu bulgu, THC-dışı fitokannabinoidlerin terapötik etkilerinin büyük ölçüde GPR55, TRPV1 ve TRPM8 gibi klasik olmayan hedefler üzerinden gerçekleştiği hipotezini desteklemektedir [7]. Ortopedi ve travmatoloji pratiği açısından bu farklılık önemlidir: psikoaktif etki istenmeyen ağrı ve inflamasyon yönetiminde CBD, CBG ve CBC gibi düşük CB1 afiniteli moleküllerin ön plana çıkması, THC'nin ise sınırlı dozlarda ve dikkatli klinik gözetim altında değerlendirilmesi gerektiği anlaşılmaktadır.

2.3 Terpenler ve "Entourage Etkisi"

Terpenler, kenevir de dâhil olmak üzere birçok bitkide bulunan, karakteristik koku ve tat özelliklerinden sorumlu uçucu organik hidrokarbonlardır. Kenevir bitkisinde 100'den fazla farklı terpen tanımlanmış olup, bunların bir kısmı yalnızca aromatik özellik taşımanın ötesinde, bağımsız biyolojik ve farmakolojik etkilere sahiptir [14]. Kas-iskelet sistemi ile ilişkili en çok araştırılan terpenler arasında miyrsen, beta-karyofillen, limonen, linalol ve pinen izomerleri yer almaktadır.

Miyrsen, kenevirdeki en bol bulunan terpenlerden biri olup belirgin sedatif, kas gevşetici, antiinflamatuvar ve antikatabolik özellikleriyle öne çıkar; bu özellikleri nedeniyle artrit gibi kronik eklem hastalıklarında potansiyel bir destekleyici ajan olarak değerlendirilmektedir [15,16]. Beta-karyofillen ise terpenler arasında özel bir konuma sahiptir: doğrudan CB2 reseptörüne bağlanabilen, bilinen tek diyetseterpen/kannabinoid-dışı bileşiktir. Nöropatik ağrı fare modellerinde CB2 reseptör aktivasyonu yoluyla belirgin antiinflamatuvar ve analjezik etkiler gösterdiği, bu etkilerin hem endokannabinoid hem de opioid sistemleri üzerinden aracılık edildiği bildirilmiştir [15,17].

Limonen, hayvan çalışmalarında kas ve kemik ağrısına duyarlılığı azalttığı gösterilen, antiinflamatuvar ve anksiyolitik özellikleri de bulunan bir monoterpendir [15]. Linalol, lavanta yağının karakteristik bileşeni olup insan çalışmalarında inhalasyon veya aromaterapi yoluyla uygulandığında postoperatif ağrı ve morfin tüketimini azalttığı, ayrıca spinal kord düzeyinde ağrı iletimini azaltıcı etkiler gösterdiği bildirilmiştir [15]. Alfa- ve beta-pinen izomerleri ise siklooksijenaz (COX) enzimlerinin inhibisyonu yoluyla nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlarla (NSAİİ) benzer bir mekanizma üzerinden- antiinflamatuvar etki göstermektedir [15]. Humulen ve valensen gibi diğer terpenlerin de sırasıyla antiinflamatuvar ve kıkırdak koruyucu etkiler açısından incelendiği çalışmalar mevcuttur [14,18].

Bu bileşiklerin kenevirin bütüncül terapötik etkisine katkısı, literatürde "entourage etkisi" (entourage effect) kavramıyla ifade edilmektedir. Kavram ilk olarak 1998 yılında Ben-Shabat ve Mechoulam tarafından endokannabinoidler arasındaki sinerjistik etkileşimi tanımlamak üzere ortaya atılmış, daha sonra 2011 yılında Ethan Russo tarafından British Journal of Pharmacology'de yayımlanan bir derlemeyle fitokannabinoid-terpen etkileşimlerini de kapsayacak şekilde genişletilmiştir; bu derlemede terpenlerin varlığının CBD'nin etkilerini belirgin biçimde güçlendirebildiği bildirilmiştir [19]. Entourage hipotezine göre, izole edilmiş tek bir kannabinoid molekülü yerine kenevirin doğal terpen ve kannabinoid bileşimini içeren "tam spektrum" (full-spectrum) hazırlıkların, bileşenler arasındaki sinerjistik etkileşim nedeniyle daha güçlü veya daha dengeli bir terapötik profil sunabileceği ileri sürülmektedir [14,19].

Ortopedi ve travmatoloji pratiği açısından entourage etkisi kavramı, kanıt düzeyi hâlâ sınırlı olmakla birlikte, kas-iskelet sistemi ağrısı ve inflamasyonunun yönetiminde hangi kenevir hazırlığının (izole kannabinoid mi, tam spektrum ekstrakt mı) tercih edileceği konusunda klinik karar sürecini etkileyebilecek önemli bir değişkendir. Bu kitabın ilerleyen bölümlerinde, kemik metabolizması, kırık iyileşmesi ve ağrı yönetimi başlıkları ele alınırken, hem izole fitokannabinoidlere hem de terpen içeriği zengin tam spektrum hazırlıklara ilişkin bulgular ayrı ayrı değerlendirilecektir.

Kaynaklar

1. What's the Difference Between Cannabis Sativa, Indica and Ruderalis? GreenState, 2024.
<https://www.greenstate.com/explained/whats-the-difference-between-cannabis-sativa-indica-and-ruderalis/>
2. Cannabis sativa. Wikipedia. https://en.wikipedia.org/wiki/Cannabis_sativa
3. A classification of endangered high-THC cannabis (*Cannabis sativa* subsp. *indica*) domesticates and their wild relatives. PMC. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7148385/>
4. The Cannabis Taxonomy Debate: Where Do Indica and Sativa Classifications Come From? Leafly, 2020.
<https://www.leafly.com/news/cannabis-101/the-cannabis-taxonomy-debate-where-do-indica-and-sativa-classific>
5. Cannabis ruderalis. Wikipedia. https://en.wikipedia.org/wiki/Cannabis_ruderalis
6. The shape of Cannabis sativa L. seeds for the differentiation of commercial medicinal cultivars from Argentina. bioRxiv, 2023. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2023.08.07.552192.full.pdf>
7. Chemical diversity, receptor binding affinity, and pharmacology of phytocannabinoids: Insights into neuronal mechanisms. PubMed, 2025. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40967679/>
8. The development and therapeutic potential of classical and next-generation cannabinoid ligands. ScienceDirect, 2025. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1043661825004475>
9. Cannabinoids and Cannabinoid Receptors: The Story so Far. ScienceDirect, 2020.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2589004220304880>
10. Pharmacological Switching in Minor Phytocannabinoids: A Mechanistic Framework for Compound–Indication Matching and Precision Neurotherapeutic Development. PMC.
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC13516538/>
11. Differences in receptor binding affinity of several phytocannabinoids do not explain their effects on neural cell cultures. PubMed. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25311884/>
12. Cannabichromene is a cannabinoid CB2 receptor agonist. bioRxiv.
<https://www.biorxiv.org/content/10.1101/435057.full.pdf>
13. In vitro and in vivo pharmacological activity of minor cannabinoids isolated from Cannabis sativa. PMC.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7684313/>
14. The entourage effect in Cannabis Medicinal products: a comprehensive review. Universidade Lusófona Research Portal. <https://research.ulusofona.pt/en/publications/the-entourage-effect-in-cannabis-medicinal-products-a-comprehensi/>
15. Ask Dr. Leigh: What are terpenes, and do they have medicinal benefits? GreenState.
<https://www.greenstate.com/health/ask-dr-leigh-what-are-terpenes-and-do-they-have-medicinal-benefits/>
16. 6 Most Popular Terpenes in Cannabis Strains. Dr. Michele Ross. <https://drmicheleros.com/6-most-popular-terpenes-in-cannabis-strains/>
17. Terpenes and their potential health benefits. Aroya Education Guide. <https://aroya.io/education-guides/terpenes-potential-health-benefits>
18. Terpene Guide. Entour. <https://entourbrand.com/terpenes/>

19. Russo EB. Taming THC: potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects. Br J Pharmacol. 2011 (as cited in: 6 Most Popular Terpenes in Cannabis Strains, Dr. Michele Ross).
<https://drnicheleross.com/6-most-popular-terpenes-in-cannabis-strains/>

BÖLÜM 3 — Endokannabinoid Sistem

3.1 CB1 ve CB2 Reseptörleri

Endokannabinoid sistem (EKS), kenevir bitkisinden bağımsız olarak vücutta doğal şekilde bulunan, G proteinine bağlı reseptörler (GPCR), bu reseptörlerin endojen ligandları (endokannabinoidler) ve bu ligandların sentez/yıkım enzimlerinden oluşan geniş kapsamlı bir sinyal iletim ağıdır [1,2]. Sistemin iki klasik reseptörü olan CB1 ve CB2, yedi transmembran alanlı, Gi/o proteinine bağlı reseptörlerdir; aktive olduklarında adenilat siklaz enzimini inhibe ederek hücre içi siklik AMP (cAMP) düzeyini azaltır, ayrıca voltaj kapılı kalsiyum kanallarını inhibe edip içe doğrultucu potasyum kanallarını (GIRK) aktive ederek nöronal uyarılabilirliği düzenler ve mitojenle aktive olan protein kinaz (MAPK/ERK) yollarını etkinleştirir [3].

CB1 reseptörü ilk kez 1988 yılında Allyn Howlett'in laboratuvarı tarafından tanımlanmış, 1990 yılında hem sıçan hem insan dokusunda klonlanmıştır [4,5]. CB1, merkezi sinir sisteminde bilinen en yoğun ifade edilen G proteinine bağlı reseptörlerden biri olup beyinde özellikle serebral korteks, hipokampus, bazal ganglionlar ve serebellumda yüksek yoğunlukta bulunur; buna karşın periferik dokularda -yağ dokusu, karaciğer, iskelet kası ve kemik iliğindeki sempatik sinir uçları dâhil olmak üzere- de eksprese edilir [3,6]. İkinci kannabinoid reseptörü CB2 ise 1993 yılında tanımlanmış olup başlıca bağışıklık sisteminin hücrelerinde (makrofajlar, B lenfositleri, mast hücreleri) yüksek düzeyde ifade edilir; ancak kemik dokusunda osteoblast, osteoklast ve osteositlerde, eklem kıkırdağında kondrositlerde ve merkezi sinir sisteminde mikroglia hücrelerinde de bulunduğu gösterilmiştir [6,7].

CB1 ve CB2'ye ek olarak, kannabinoid benzeri ligandlara yanıt veren ancak klasik kannabinoid reseptör ailesine dâhil edilmeyen "öksüz" (orphan) reseptörler de tanımlanmıştır; bunların başında, bazı yazarlarca üçüncü bir kannabinoid reseptörü ("CB3") adayı olarak değerlendirilen GPR55 ile GPR18 gelmektedir. Bu reseptörler kemik ve eklem dokusunda CB1 ve CB2 ile birlikte eksprese edilmekte olup kemik yeniden yapılanması ve eklem homeostazisinin düzenlenmesinde tamamlayıcı bir rol üstlendikleri düşünülmektedir [7,8].

3.2 Endojen Kannabinoidler: Anandamid ve 2-AG

Endokannabinoid sistemin endojen ligandları olan endokannabinoidler, klasik nörotransmitterlerin aksine sinaptik keseciklerde depolanmaz; bunun yerine hücre içi kalsiyum düzeyinin artışına yanıt olarak membran fosfolipid öncüllerinden "ihtiyaç anında" (on-demand) sentezlenir [1,9]. İlk tanımlanan endokannabinoid olan anandamid (araşidonoiletanolamid, AEA), 1992 yılında Raphael Mechoulam'ın laboratuvarında -domuz beyninden izole edilerek-

keşfedilmiştir [4,10]. Anandamid, N-araşidonoil-fosfatidiletanolamin öncülünden NAPE-PLD enzimi aracılığıyla sentezlenir ve başlıca yağ asidi amid hidrolaz (FAAH) enzimi tarafından yıkılır; CB1 reseptöründe kısmi agonist olarak etki gösterirken, aynı zamanda TRPV1 (vanilloid) kanalını da aktive edebildiği için literatürde "gerçek endovanilloid" olarak da adlandırılmaktadır [9,11].

İkinci majör endokannabinoid olan 2-araşidonoilgliserol (2-AG), 1995 yılında hem Mechoulam'ın ekibi hem de Japon araştırmacılar tarafından bağımsız olarak tanımlanmıştır [4,12]. 2-AG, diaçilgliserol lipaz (DAGL α/β) enzimleri aracılığıyla sentezlenir ve başlıca monoaçilgliserol lipaz (MAGL) enzimi tarafından yıkılır (beyinde toplam 2-AG hidrolizinin yaklaşık %85'inden MAGL sorumludur); ABHD6 ve ABHD12 gibi diğer serin hidrolazlar da yıkımına katkıda bulunur [13,14]. Anandamidin aksine 2-AG, hem CB1 hem CB2 reseptöründe tam agonist olarak işlev görür ve dokularda anandamide kıyasla 100-1000 kat daha yüksek konsantrasyonlarda bulunur; bu nedenle CB1/CB2 reseptörlerinin fizyolojik koşullardaki asıl endojen ligandının 2-AG olduğu kabul edilmektedir [11,15].

Endokannabinoidlerin sinaptik düzeydeki en iyi tanımlanmış işlevi "retrograd sinyalleşme"dir: postsinaptik nöronda sentezlenen endokannabinoidler, sinaptik boşluğu geriye doğru geçerek presinaptik terminaldeki CB1 reseptörlerini aktive eder ve nörotransmitter salınımını baskılar [1,9]. Son yıllarda bu klasik çerçeve, Vincenzo Di Marzo tarafından 2013 yılında öne sürülen "endokannabinoidom" kavramıyla genişletilmiştir; bu kavram, anandamid ve 2-AG'ye yapısal olarak benzeyen ancak farklı reseptörler üzerinden etki gösterebilen geniş bir lipid aracı ailesini (diğer N-açiletanolaminler ve 2-açilgliseroller) ve bunların vücuttaki lipidom ve bağırsak mikrobiyomuyla etkileşimini kapsamaktadır [16]. Bu genişletilmiş bakış açısı, kenevir türevi cannabinoidlerin vücuttaki etkilerinin yalnızca CB1/CB2 reseptörleri ile sınırlı olmadığını, çok daha geniş bir moleküler ağ üzerinden gerçekleştiğini ortaya koymaktadır.

3.3 Endokannabinoid Sistemin Kemik, Kıkırdak ve Kas Dokusundaki Dağılımı

Kemik dokusunda endokannabinoid sistemin işlevi, büyük ölçüde kemik iliğindeki sempatik sinir uçlarında bulunan CB1 reseptörleri üzerinden sempatik tonusun modülasyonu yoluyla gerçekleşir; osteoblastlardan salınan endokannabinoidlerin bu sempatik sinir uçlarındaki CB1 reseptörlerini aktive ederek norepinefrin salınımını baskıladığı ve böylece kemik formasyonunu dolaylı olarak düzenlediği gösterilmiştir [17]. Bunun yanı sıra CB1 ve CB2 reseptörleri doğrudan osteoblast, osteoklast ve osteositlerde de eksprese edilmektedir [8,17]. Bu reseptörlerin işlevi yaşa bağlı olarak farklılık göstermektedir: genç hayvan modellerinde

CB1/CB2'nin farmakolojik veya genetik olarak baskılanması kemik rezorpsiyonunu azaltıp kemik kütlesini artırırken, yaşlanan iskelette tam tersine CB1 veya CB2 eksikliği hızlanmış kemik kaybına ve yaşa bağlı osteoporoza yol açmaktadır [8].

Eklem kıkırdağında yapılan çalışmalar, hem normal hem de osteoartritlik (OA) insan artiküler kondrositlerinin CB1, CB2, GPR55, GPR18, TRPV1, PPAR α ve PPAR γ reseptörlerinin tamamını eksprese ettiğini göstermiştir; bu reseptörlerin ekspresyon düzeyi kıkırdak dejenerasyon derecesinden bağımsız olarak korunmakta, kondrositlerdeki reseptör yoğunluğu ise alttaki kemik dokusundaki osteositlere kıyasla daha yüksek bulunmaktadır [18,19,20]. Bu bulgular, ileri derecede dejenere olmuş OA kıkırdağının dahi kannabinoid ve endokannabinoid uyarılarına yanıt verme potansiyelini koruduğunu göstermektedir. Ayrıca büyüme plağının hipertrofik kondrosit tabakasının da CB1 ve CB2 reseptörlerini eksprese ettiği ve burada endokannabinoid tonusunun embriyonel dönemden erişkinliğe kadar uzun kemik gelişimini etkilediği bildirilmiştir [21].

Hayvan modelleri, CB2 reseptörünün eklem homeostazisindeki koruyucu rolüne dair güçlü kanıtlar sunmaktadır: Cnr2 (CB2) geni baskılanmış (knockout) farelerde yaşa ve travmaya bağlı diz osteoartritinin belirgin şekilde arttığı, buna karşın seçici bir CB2 agonistinin uygulanmasının eklem hasarını azalttığı gösterilmiştir. Aynı çalışmada, CB2 geni baskılanmış farelerden elde edilen artiküler kondrositlerin normal farelere kıyasla daha az proteoglikan ürettiği bildirilmiş, bu da CB2 sinyalizasyonunun kıkırdak matriks sentezi için önemli olduğuna işaret etmiştir [21,22]. İleri yaşta CB2 aktivitesinin azalmasının, eklem yapısal hasarının hızlanmasına katkıda bulunan önemli bir faktör olduğu değerlendirilmektedir [21].

İskelet kası dokusunda ise endokannabinoid sistemin rolü daha yeni anlaşılmaya başlanmıştır. 2-AG/CB1 sinyal yolağının, Kv7 potasyum kanallarının inhibisyonu yoluyla iskelet kası hücrelerinin farklılaşma (miyogenez) sürecini düzenlediği gösterilmiştir; bu bulgu, endokannabinoid sistemin yalnızca kemik ve kıkırdakta değil, kas dokusunun gelişim ve rejenerasyon süreçlerinde de aktif bir rol oynadığına işaret etmektedir [23]. Kas-iskelet sisteminin üç temel bileşeni olan kemik, kıkırdak ve kasta endokannabinoid sistemin bu denli yaygın ve işlevsel biçimde bulunması, kenevir türevi kannabinoidlerin ortopedi ve travmatoloji pratiğinde araştırılması için güçlü bir biyolojik gerekçe oluşturmaktadır. Bu kitabın izleyen bölümlerinde, burada özetlenen moleküler ve hücresel temel esas alınarak, kemik metabolizması, kırık iyileşmesi, osteoartrit, tendon-ligament yaralanmaları ve ağrı yönetimi başlıklarında endokannabinoid sistemin klinik yansımaları ayrıntılı olarak ele alınacaktır.

Kaynaklar

1. The endocannabinoid system: an overview. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 2012.
<https://www.frontiersin.org/journals/behavioral-neuroscience/articles/10.3389/fnbeh.2012.00009/full>
2. The endocannabinoid 2-AG controls skeletal muscle cell differentiation via CB1 receptor-dependent inhibition of Kv7 channels. *PNAS*, 2014. <https://www.pnas.org/doi/10.1073/pnas.1406728111>
3. Structural Insights into CB1 Receptor Biased Signaling. *PMC*.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6515405/>
4. Raphael Mechoulam and the history of cannabis research. *International League Against Epilepsy, Epigraph*, Vol. 21, Issue 1, 2019. <https://www.ilae.org/journals/epigraph/epigraph-vol-21-issue-1-winter-2019/raphael-mechoulam-and-the-history-of-cannabis-research>
5. Hiding in plain sight: The discovery of the endocannabinoid system. *International League Against Epilepsy, Epigraph*, Vol. 21, Issue 1, 2019. <https://www.ilae.org/journals/epigraph/epigraph-vol-21-issue-1-winter-2019/hiding-in-plain-sight-the-discovery-of-the-endocannabinoid-system>
6. IUC26690-88 Cannabinoid Receptor Profiling Reveals a Low CB1 and High CB2 signature in Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *PMC*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC13494772/>
7. Expression of Cannabinoid Receptors in Human Osteoarthritic Cartilage: Implications for Future Therapies. *PMC*, 2016. <https://ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5576594>
8. Cannabinoid Receptors as Target for Treatment of Osteoporosis: A Tale of Two Therapies. *PMC*.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3001217/>
9. Endocannabinoids and related N-acyl ethanolamines: biological activities and metabolism. *Inflammation and Regeneration*, 2018. <https://inflammregen.biomedcentral.com/articles/10.1186/s41232-018-0086-5>
10. Endocannabinoid Discovery Timeline. *Project CBD*, 2023. <https://projectcbd.org/science/endocannabinoid-research-timeline/>
11. Potent dual MAGL/FAAH inhibitor AKU-005 engages endocannabinoids to diminish meningeal nociception implicated in migraine pain. *PMC*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10088116/>
12. Localization of the cannabinoid CB1 receptor and the 2-AG synthesizing (DAGL α) and degrading (MAGL, FAAH) enzymes... *Frontiers in Neuroanatomy*, 2014.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4073216/>
13. The serine hydrolases MAGL, ABHD6 and ABHD12 as guardians of 2-arachidonoylglycerol signalling through cannabinoid receptors. *PMC*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3320662/>
14. From Classical to Alternative Pathways of 2-Arachidonoylglycerol Synthesis: AlterAGs at the Crossroad of Endocannabinoid and Lysophospholipid Signaling. *PMC*.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11314389/>
15. Effects of Fatty Acid Amide Hydrolase Inhibitors Acute Administration on the Positive and Cognitive Symptoms of Schizophrenia in Mice. *PMC*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6815283/>
16. Endocannabinoid Discovery Timeline (endocannabinoidome concept, Di Marzo 2013). *Project CBD*, 2023.
<https://projectcbd.org/science/endocannabinoid-research-timeline/>
17. A collaboration investigating endocannabinoid signalling in brain and bone. *De Gruyter*, 2016.
<https://www.degruyterbrill.com/document/doi/10.1515/jbcpp-2015-0125/html?lang=en>

18. Expression of Cannabinoid Receptors in Human Osteoarthritic Cartilage: Implications for Future Therapies. PubMed. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28861474/>
19. Expression of cannabinoid receptors by human articular chondrocytes. University of Edinburgh Research Explorer. <https://www.research.ed.ac.uk/en/publications/expression-of-cannabinoid-receptors-by-human-articular-chondrocyt/>
20. Bones and Joints: The Effects of Cannabinoids on the Skeleton. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2019. <https://academic.oup.com/jcem/article/104/10/4683/5523890>
21. A Fenchone Derivative Effectively Abrogates Joint Damage Following Post-Traumatic Osteoarthritis in Lewis Rats. PMC. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9777073/>
22. Bones and Joints: The Effects of Cannabinoids on the Skeleton (Cnr2 knockout osteoarthritis findings). The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2019. <https://academic.oup.com/jcem/article/104/10/4683/5523890>
23. The endocannabinoid 2-AG controls skeletal muscle cell differentiation via CB1 receptor-dependent inhibition of Kv7 channels. PNAS, 2014. <https://www.pnas.org/doi/10.1073/pnas.1406728111>

BÖLÜM 4 — Farmakoloji ve Farmakokinetik

4.1 Alım Yolları (Oral, İnhalasyon, Topikal, Sublingual)

Kenevir ve türevlerinin klinik etkinliği ve güvenliği, seçilen uygulama yoluna bağlı olarak büyük farklılıklar gösterir; her yolun kendine özgü emilim hızı, biyoyararlanımı ve etki süresi bulunmaktadır [1,2]. İnhalasyon yoluyla alım (sigara içme veya buharlaştırma/vaporizasyon), akciğerlerden doğrudan sistemik dolaşıma geçiş sağladığı için karaciğerdeki ilk geçiş (first-pass) metabolizmasını büyük ölçüde atlar; bu nedenle etki başlangıcı son derece hızlıdır (buharlaştırmada 0-10 dakika içinde), ancak etki süresi görece kısadır (2-4 saat). İnhalasyon yoluyla biyoyararlanım ortalama %25-30 civarında olup bildirilen değerler çalışmalar arasında %2 ile %56 arasında değişebilmektedir [2,3]. İlk geçiş metabolizmasının atlanması nedeniyle inhalasyon sonrası oluşan aktif metabolit 11-hidroksi-THC (11-OH-THC) oranı oral alıma kıyasla çok daha düşüktür (inhalasyonda THC'ye oranı 1:20'nin altında iken oral alımda 1:1'in üzerine çıkabilmektedir) [3].

Oral yolla alım (kapsül, yağ, yenilebilir ürünler), sindirim sisteminden yavaş ve değişken emilim ile karaciğerde yoğun ilk geçiş metabolizmasına uğrar; bu durum gecikmiş etki başlangıcına (30 dakika ile birkaç saat arası), düşük ve öngörülemeyen doruk plazma konsantrasyonlarına, ancak uzamış bir etki süresine yol açar. Oral CBD'nin mutlak biyoyararlanımı insanda yaklaşık %6 gibi düşük bir düzeydedir [4]. Oral alım sonrası ilk geçiş metabolizması THC'nin önemli bir kısmının, kendisinden yaklaşık 10 kat daha potent olan aktif metaboliti 11-OH-THC'ye dönüşmesine yol açar; bu durum özellikle ilk dozun etkisini hissetmeyen ve tekrar doz alan hastalarda gecikmiş ve beklenmedik yoğun psikoaktif etkilere, hatta akut psikotik semptomlara zemin hazırlayabilir [1].

Sublingual/oromukozal uygulama (örneğin THC ve CBD'yi yaklaşık 1:1 oranında içeren, oromukozal sprey formundaki nabixsimol/Sativex), ağız mukozası yoluyla doğrudan venöz dolaşıma geçiş sağlayarak ilk geçiş metabolizmasını kısmen atlar; etki başlangıcı 15-60 dakika arasında olup, doruk etkiye yaklaşık 45 dakikada ulaşılır ve etki süresi 4-6 saat sürebilir. Bu yol, inhalasyon ile oral alım arasında bir farmakokinetik profil sunarak daha öngörülebilir doz-yanıt ilişkisi sağlar [1]. Topikal uygulamalar (krem, jel, merhem) ise yalnızca lokal dokuda etki gösterir; kannabinoidlerin yüksek lipofilik özelliği nedeniyle dermisin ötesine geçişleri sınırlıdır, bu nedenle sistemik etki ve psikoaktivite oluşturmazlar. Topikal kannabinoidler, ciltteki CB1/CB2 reseptörleri, keratinositler ve periferik sinir uçları üzerinden etki göstererek lokalize kas-iskelet sistemi ağrısı ve inflamasyonunun yönetiminde potansiyel bir seçenek

olarak değerlendirilmektedir; ancak klinik kanıtlar halen büyük ölçüde deneysel lokal inflamasyon ve ağrı modelleriyle sınırlıdır [5]. Rektal uygulamanın biyoyararlanımı, karaciğer ilk geçiş etkisinin daha düşük olması nedeniyle oral yola kıyasla yaklaşık iki kat daha fazladır; nazal ve nanoemülsiyon bazlı yeni formülasyonlar da emilim hızını ve biyoyararlanımı artırmaya yönelik güncel araştırma alanlarıdır [3,5].

4.2 Metabolizma ve Eliminasyon

THC ve CBD, alım yolundan bağımsız olarak vücutta büyük ölçüde karaciğerdeki sitokrom P450 (CYP) enzim ailesi tarafından metabolize edilir. THC başlıca CYP2C9 ve CYP3A4 enzimleri aracılığıyla, CBD ise CYP2C19 ve CYP3A4 enzimleri aracılığıyla oksidatif metabolizmaya uğrar [6,7]. THC'nin insanda 40'tan fazla metaboliti tanımlanmıştır; CYP2C9 enziminin başlıca ürünü olan 11-OH-THC farmakolojik olarak aktif olup kendisinden yaklaşık 10 kat daha potenttir, CYP3A4 ise büyük ölçüde 8-OH-THC ve 7-OH-THC metabolitlerinin oluşumundan sorumludur [8]. 11-OH-THC daha sonra ileri oksidasyonla farmakolojik olarak inaktif olan 11-nor-9-karboksi-THC'ye (THC-COOH) dönüştürülür; bu bileşik UDP-glukuronozil transferaz (UGT) enzimleri aracılığıyla glukuronidasyona uğrayarak atılıma hazır hale gelir [3,8].

CBD ise başlıca CYP2C19 enzimi tarafından aktif metaboliti 7-hidroksi-kannabidiol (7-OH-CBD) dönüştürülür; bu metabolit daha sonra CYP3A4 aracılığıyla inaktif 7-karboksi-kannabidiol (7-COOH-CBD) okside edilir. Bu metabolik süreçlere UGT1A9, UGT2B7 ve UGT2B17 gibi glukuronidasyon enzimleri ile bazı sülfotransferazlar da katkıda bulunur [9]. Kannabinoidlerin yüksek lipofilik özelliği, yağ dokusunda önemli ölçüde birikmelerine yol açar; bu durum eliminasyonun bifazik bir seyir izlemesine, terminal eliminasyon yarı ömrünün uzun ve değişken olmasına neden olur (CBD için bildirilen eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 18-32 saattir) [10]. THC ve metabolitlerinin atılımı başlıca feçes (yaklaşık %65) ve idrar (yaklaşık %20) yoluyla gerçekleşir; özellikle kronik ve yoğun kullanıcılarda yağ dokusundan yeniden dağılım nedeniyle metabolitler idrarda uzun süre saptanabilir kalabilir. Bu farmakokinetik özellik, perioperatif dönemde kenevir kullanımının ne zaman sonlandırılması gerektiği konusundaki belirsizliğin altında yatan önemli bir nedendir ve bu kitabın 1. bölümünde ele alınan perioperatif değerlendirme zorluklarıyla doğrudan ilişkilidir.

4.3 İlaç Etkileşimleri

Kenevir türevi kannabinoidlerin sitokrom P450 sistemi üzerindeki etkileri, özellikle ortopedi ve travmatoloji pratiğinde sık kullanılan antikoagülan, antiagregan ve analjezik ilaçlarla klinik

açından önemli etkileşimlere yol açabilmektedir. Varfarin ile etkileşim bu konuda en iyi belgelenmiş örnektir: CBD, CBN ve THC'nin CYP3A4 enzimi tarafından metabolize edilmesi, R-varfarinin (CYP3A4, CYP1A2, CYP2C19 ile metabolize edilir) bu enzim üzerinden rekabetçi biçimde inhibisyonuna yol açabilirken, daha potent olan S-varfarinin CYP2C9 aracılı 7-hidroksilasyonunun kannabinoidler tarafından inhibe edildiği in vitro çalışmalarla gösterilmiştir; bu durum dolaşımdaki varfarin düzeyinin artmasına, uluslararası normalleştirilmiş oranın (INR) yükselmesine ve kanama riskinin artmasına yol açabilir [11,12]. Ayrıca THC'nin plazma proteinlerine yaklaşık %95 oranında bağlanması, yüksek oranda proteine bağlı olan varfarini bağlanma bölgelerinden yer değiştirerek serbest varfarin düzeyini daha da artırabilecek ek bir mekanizma oluşturmaktadır [11]. Doğrudan oral antikoagülanlardan (DOAK) rivaroksaban ve apiksaban kısmen CYP3A4 üzerinden metabolize edilir ve tüm DOAK'lar P-glikoprotein (P-gp) aracılı emilime tabidir; CBD'nin P-gp'yi inhibe ettiği gösterildiğinden, bu ilaç grubunun plazma düzeylerinin kannabinoid kullanımıyla artabileceği ve kanama riskinin yükselebileceği bildirilmektedir [11,13]. Bu bulgular, tromboprofilaksi uygulanan kırık cerrahisi ve artroplastisi hastalarında kenevir kullanımının sorgulanmasının klinik önemini ortaya koymaktadır.

Ortopedik ağrı yönetiminde sıklıkla kullanılan nonsteroid antiinflatuar ilaçlarla (NSAİİ) etkileşim potansiyeli de dikkat gerektirir. THC'nin CYP1A2 enzimini indüklediği bilinmektedir; bu durum teorik olarak CYP1A2 ile metabolize edilen naproksen gibi NSAİİ'lerin plazma düzeylerini azaltarak etkinliklerini zayıflatabilir [14]. Buna karşın diklofenak gibi büyük ölçüde CYP2C9 ve CYP3A4 üzerinden metabolize edilen NSAİİ'lerin düzeyleri, THC'nin bu enzimler üzerindeki inhibitör etkisi nedeniyle artabilir; bir çalışmada THC'nin CYP2C9 aracılı diklofenak metabolizmasını nonkompetitif biçimde inhibe ettiği gösterilmiştir [15]. CBD ise CYP2C9 ve CYP2C19'u orta düzeyde, CYP3A4 ve CYP2D6'yı ise değişken düzeyde inhibe eden bir moleküldür, bu nedenle bu enzimlerin substratı olan birçok ilacın plazma düzeyini artırma potansiyeli taşır [6,16].

Opioidlerle birlikte kullanımda spesifik bir sitokrom P450 aracılı etkileşim daha sınırlı düzeyde tanımlanmış olsa da, kannabinoidlerin merkezi sinir sistemi depresan etkisinin opioidlerle, benzodiazepinlerle ve alkolle birlikte alındığında additif biçimde artabileceği bildirilmektedir; bu durum özellikle postoperatif çok modelli analjezi protokolleri uygulanan hastalarda sedasyon ve solunum depresyonu riski açısından dikkatle izlenmesi gereken bir husustur [16,17]. Bu bölümde özetlenen farmakokinetik ve etkileşim profili, bu kitabın ileriki bölümlerinde ele alınacak olan postoperatif ağrı yönetimi, tromboprofilaksi ve multimodal

analjezi protokollerinin planlanmasında kenevir kullanan ortopedi hastalarının bireyselleştirilmiş şekilde değerlendirilmesi gerekliliğinin farmakolojik temelini oluşturmaktadır.

Kaynaklar

1. Clinical Evaluation of the Cannabis-Using Patient: A Moving Target. The Permanente Journal, 2024. <https://www.thepermanentejournal.org/doi/10.7812/TPP/24.088>
2. Routes of Administration, Pharmacokinetics and Safety of Medicinal Cannabis. Springer Nature Link. https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-030-78559-8_11
3. Accurate Education - Marijuana (Cannabis): THC Pharmacokinetics. Accurate Clinic, 2022. <https://accurateclinic.com/accurate-education-marijuana-cannabis-thc-pharmacokinetics/>
4. Compositions including a cannabinoid and protocatechuic acid (oral CBD bioavailability). US Patent Application. <https://image-ppubs.uspto.gov/dirsearch-public/print/downloadPdf/11337934>
5. Cannabis Bioavailability — Inhaled vs Oral, Nanoemulsion. CannaScience, 2026. <https://cannascience.org/pharmacology/routes-of-administration>
6. Cannabinoids and drug-drug interactions with CV medications. Healio, 2022. <https://www.healio.com/news/cardiology/20220909/cannabinoids-and-drugdrug-interactions-with-cv-medications>
7. Rx drugs that don't mix with CBD, THC, and marijuana. MDLinx, 2019. <https://www.mdlinx.com/article/rx-drugs-that-don-t-mix-with-cbd-thc-and-marijuana/lfc-4695>
8. Interaction of cytochrome P450 3A4 with cannabinoids and the drug darifenacin. PMC. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC12538432/>
9. CBD for Chronic Radicular Pain on Chronic Opioid Therapy (COT). ClinicalTrials.gov protocol, NCT04760613. https://cdn.clinicaltrials.gov/large-docs/13/NCT04760613/Prot_SAP_001.pdf
10. Compositions including a cannabinoid and protocatechuic acid (CBD elimination half-life). US Patent Application. <https://image-ppubs.uspto.gov/dirsearch-public/print/downloadPdf/11337934>
11. Anticoagulant Drug-Drug Interactions with Cannabinoids. Wayne State University Digital Commons. https://digitalcommons.wayne.edu/cgi/viewcontent.cgi?article=1040&context=pharm_practice
12. CANPAIN Feasibility Study Pragmatic Real World Trial Investigating CBMP in Chronic Pain Patients. ClinicalTrials.gov protocol, NCT05288010. https://cdn.clinicaltrials.gov/large-docs/10/NCT05288010/Prot_000.pdf
13. Methods of treating ovarian cancer with hemp extract (CBD P-glycoprotein inhibition). US Patent Application. <https://image-ppubs.uspto.gov/dirsearch-public/print/downloadPdf/12440528>
14. Medical Cannabis Adverse Effects & Drug Interactions. Government of the District of Columbia, Department of Health. https://doh.dc.gov/sites/default/files/dc/sites/doh/publication/attachments/Medical%20Cannabis%20Adverse%20Effects%20and%20Drug%20Interactions_0.pdf
15. Inhibitory effects of Δ^8 -tetrahydrocannabinol on major hepatic cytochrome P450 enzymes and implications for drug disposition. PMC. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC12597552/>
16. CBD for Chronic Radicular Pain on Chronic Opioid Therapy (COT) — CYP450 drug interaction review. ClinicalTrials.gov protocol, NCT04760613. https://cdn.clinicaltrials.gov/large-docs/13/NCT04760613/Prot_SAP_001.pdf
17. CANPAIN Feasibility Study — CNS depressant additive effects. ClinicalTrials.gov protocol, NCT05288010. https://cdn.clinicaltrials.gov/large-docs/10/NCT05288010/Prot_000.pdf

BÖLÜM 5 — Kannabinoidlerin Kemik Metabolizmasına Etkisi

5.1 Osteoblast/Osteoklast Aktivitesi Üzerine Etkiler

Kemik dokusunu oluşturan üç ana hücre tipi -osteoblastlar, osteoklastlar ve osteositler- CB1 ve CB2 kannabinoid reseptörlerinin her ikisini de eksprese etmekle birlikte, kemik hücrelerinde CB2 reseptörünün baskın olduğu gösterilmiştir [1,2]. Osteoblast öncül hücreleri, örneğin kemik iliği kökenli stromal hücreler ve MC3T3-E1 pre-osteoblast hattı, farklılaşmamış durumdayken çok düşük düzeyde CB1 ve CB2 ifade eder; ancak bu hücreler osteoblastik farklılaşmayı destekleyen ortamda 5-28 gün kültüre edildiğinde, CB2 mRNA ekspresyonu, doku-spesifik olmayan alkalen fosfataz, paratiroid hormon reseptörü 1 (PTH1R) ve osteoblastik ana düzenleyici gen RUNX2 gibi osteoblastik belirteç genlerin ekspresyonuna paralel biçimde kademeli olarak artmaktadır [3]. Bu bulgu, CB2 reseptörünün osteoblast farklılaşma sürecinin ileri evrelerinde daha aktif hale geldiğini göstermektedir.

CB2 aktivasyonunun osteoblastlar üzerindeki etkisi, hücrenin farklılaşma evresine göre değişkenlik göstermektedir. Erken osteoblast öncüllerinde, seçici CB2 agonisti HU-308 -seçici CB1 agonisti noladin eterin aksine- Gi proteini aracılı bir mitojenik etki tetikleyerek pre-osteoblastik havuzun genişlemesini sağlamaktadır; bu sinyal yolağı Erk1/2 fosforilasyonuna, MAP kinaz aracılı protein kinaz 2'nin (MAPKAPK2) de novo sentezine, ardından CREB transkripsiyonel aktivitesinin artışına ve siklin D1 mRNA ekspresyonunun yükselmesine dayanmaktadır [3,4]. Kemik iliği stromal hücrelerinden Cb2^{-/-} (CB2 geni baskılanmış) farelerde ex vivo osteoblastik koloni oluşumunun belirgin biçimde azaldığı gösterilmiştir [3].

Osteoklastlarda ise CB1 düşük düzeyde eksprese edilirken, CB2 mRNA transkriptleri yüksek bollukta bulunmaktadır [3]. İnsan çalışmalarında hem monositlerin hem de tam farklılaşmış osteoklastların mRNA düzeyinde CB1 ve CB2'yi eksprese ettiği, CB2 ekspresyonunun farklılaşmamış monositlerde tam farklılaşmış osteoklastlara kıyasla anlamlı derecede daha yüksek olduğu gösterilmiştir [1]. Ayrıca hem fare trabeküler kemiğinde hem de insan osteoklastlarında endokannabinoidler 2-AG ve anandamidin doğrudan üretildiği saptanmıştır; bu da kemik dokusunun endokannabinoid sinyalleşmesi açısından yalnızca reseptör eksprese eden değil, aynı zamanda kendi ligandını üreten otokrin/parakrin bir sistem oluşturduğunu göstermektedir [1].

5.2 CB1/CB2 Reseptörlerinin Kemik Dokusundaki Rolü

CB1 reseptörünün kemik dokusundaki en yoğun ekspresyon bölgesi, doğrudan kemik hücreleri değil, kemiği innerve eden iskelet sempatik sinir uçlarıdır [3]. Bu lokalizasyon, CB1'in kemik

formasyonunu dolaylı bir mekanizma üzerinden -adrenerjik sinyalleşmenin modülasyonu yoluyla- düzenlediğini göstermektedir: sempatik sinir sisteminin osteoblastlar üzerindeki beta-adrenerjik reseptörler aracılığıyla kemik formasyonunu baskıladığı bilinmektedir; sempatik sinir uçlarındaki CB1 reseptörlerinin aktivasyonu norepinefrin salınımını inhibe ederek bu baskılayıcı etkiyi azaltmakta, dolayısıyla kemik formasyonunu dolaylı olarak desteklemektedir [3,5]. Buna karşılık CB2 proteini doğrudan trabeküler osteoblastlarda, onların soyundan gelen osteositlerde ve osteoklastlarda saptanmıştır; bu da CB2'nin kemik hücreleri üzerinde doğrudan, hücre-otonom bir etki gösterdiğine işaret etmektedir [3].

Klasik CB1/CB2 reseptörlerine ek olarak, kannabinoid benzeri ligandlara yanıt veren GPR55 reseptörü de kemik yeniden yapılanmasında rol oynamaktadır. GPR55 geni baskılanmış farelerde, osteoklastik kemik rezorpsiyonundaki bir kusura bağlı olarak artmış kemik kütlesi gözlenmiş, ancak GPR55'in kemik formasyonunun düzenlenmesinde belirgin bir rolü olmadığı bildirilmiştir [6]. Bu bulgular, kemik dokusundaki kannabinoid reseptör sisteminin CB1, CB2 ve GPR55 arasında işlevsel olarak ayrıştığını; CB1'in ağırlıklı olarak sempatik/dolaylı yolla formasyonu, CB2'nin hem formasyon hem rezorpsiyonu doğrudan, GPR55'in ise seçici olarak rezorpsiyonu etkilediğini ortaya koymaktadır.

5.3 Hayvan Deneyi Bulguları

CB1 geni baskılanmış (Cnr1^{-/-}) genç erişkin farelerde, osteoklast farklılaşmasındaki bir kusura bağlı olarak azalmış kemik rezorpsiyonu nedeniyle doruk kemik kütlesinin arttığı gösterilmiştir. Ancak yaşlanma ile birlikte bu fareler, kemik iliği stromal hücrelerinin osteoblast yerine adipositlere farklılaşmasının artması sonucu oluşan bir osteoblast kusuruna bağlı olarak, kemik iliğinde yağ birikimi ile ilişkili osteoporoz geliştirmektedir [6]. Bu bulgu, CB1'in kemik metabolizmasındaki etkisinin statik olmadığını, yaşa bağlı olarak yön değiştirebildiğini göstermesi açısından önemlidir.

CB2 geni baskılanmış (Cnr2^{-/-}) farelerde elde edilen bulgular ise kısmen çelişkili olmakla birlikte genel eğilim olarak hızlanmış kemik kaybına işaret etmektedir. Ofek ve arkadaşlarının 2006 yılında yayımladığı temel çalışmada, C57BL/6 genetik arka planına sahip Cnr2^{-/-} dişi farelerde femur ve tibia da azalmış trabeküler kemik hacminin 8 haftalık yaş kadar erken bir dönemde bile saptandığı, bu fenotipin 1 yaşındaki dişi ve erkek farelerde daha da belirginleşerek azalmış osteoklast sayısı ile artmış mineral apozisyonu ve kemik formasyon hızının eşlik ettiği bir osteoporoz benzeri tabloya dönüştüğü bildirilmiştir [1,7]. Aynı çalışmada Cnr2^{-/-} farelerin, insan postmenopozal osteoporozunu andıran biçimde, hem kemik

rezorpsiyonunda hem formasyonunda artışla seyreden ancak net dengesi negatif olan yüksek kemik döngüsü ("high bone turnover") sergilediği gösterilmiştir [8]. Bu fenotip, artmış trabeküler osteoblast aktivitesi, artmış osteoklast sayısı ve belirgin biçimde azalmış diyafizyal osteoblast öncül hücre sayısı ile karakterizedir [7].

Farklı fare soylarında yapılan çalışmalar, CB2 eksikliğinin kemik fenotipi üzerindeki etkisinin genetik arka plan, cinsiyet ve yaşa bağlı olarak değişkenlik gösterdiğini ortaya koymuştur; örneğin CD1 genetik arka planına sahip 3 aylık dişi Cnr2^{-/-} farelerde tibia ve femurda azalmış kemik formasyon hızına karşın artmış trabeküler kemik hacmiyle seyreden yüksek kemik kütleli bir fenotip bildirilmiş, aynı hayvanlar 1 yaşına geldiğinde ise tibia metafizinde belirgin trabeküler kemik kaybı gözlenmiştir [9]. Bu farklılıklar, endokannabinoid sistemin kemik üzerindeki etkisinin tek yönlü ve basit olmadığını, türler arası ve hatta aynı tür içindeki genetik varyasyona bağlı olarak dahi değişebilen karmaşık bir düzenleyici ağ olduğunu göstermektedir [9].

Farmakolojik müdahale çalışmaları da bu karmaşıklığı desteklemektedir: hem CB1 hem CB2 reseptörlerinin farmakolojik olarak bloke edilmesinin over alımı (ovarietomi) sonrası gelişen kemik kaybına karşı koruyucu olduğu gösterilmiş, buna karşın seçici bir CB2 agonistinin uygulanmasının da dişi farelerde ovarietomi kaynaklı osteoporozdan koruyucu etki gösterdiği bildirilmiştir; bu görünüşte çelişkili bulgular, CB2 aktivasyonunun koruyucu etkisinin rezorpsiyonun inhibisyonu yoluyla mı yoksa formasyonun uyarılması yoluyla mı gerçekleştiğinin henüz netleşmediğini göstermektedir [9,10]. Genel olarak literatürdeki bulgular, kannabinoid reseptör antagonistlerinin esas olarak kemik formasyonunu aktive etmekten çok kemik rezorpsiyonunu baskılama yönünde etki gösterdiğine işaret etmektedir [7].

Bu bölümde özetlenen hayvan deneyi bulguları, endokannabinoid sistemin kemik metabolizmasındaki rolünün yaşa, cinsiyete, genetik arka plana ve kullanılan spesifik kannabinoid ligandına bağlı olarak değişen çok katmanlı bir düzenleyici ağ oluşturduğunu göstermektedir. Bu mekanistik temel, bir sonraki bölümde ayrıntılı olarak ele alınacak olan kırık iyileşmesi üzerine kannabinoid etkilerinin -özellikle CBD ve kannabigerol gibi fitokannabinoidlerin kırık kallusu üzerindeki etkilerinin- anlaşılması için gerekli zemini oluşturmaktadır.

Kaynaklar

1. Cannabinoids and bone: endocannabinoids modulate human osteoclast function in vitro. PMC.
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3423262/>
2. Frontiers | Impact of the Endocannabinoid System on Bone Formation and Remodeling in p62 KO Mice. Frontiers in Pharmacology, 2022.
<https://www.frontiersin.org/journals/pharmacology/articles/10.3389/fphar.2022.858215/full>
3. Bab I, Zimmer A, Melamed E. Cannabinoid receptors and the regulation of bone mass. Br J Pharmacol, 2008.
<https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1038/sj.bjp.0707593>
4. CB2 Cannabinoid Receptor Targets Mitogenic Gi Protein–Cyclin D1 Axis in Osteoblasts. PMC.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3179350/>
5. A collaboration investigating endocannabinoid signalling in brain and bone. De Gruyter, 2016.
<https://www.degruyterbrill.com/document/doi/10.1515/jbcpp-2015-0125/html?lang=en>
6. Type 2 Cannabinoid Receptor Regulates Bone Mass and Ovariectomy-Induced Bone Loss by Affecting Osteoblast Differentiation and Bone Formation. Endocrinology, 2011.
<https://academic.oup.com/endo/article/152/6/2141/2457257?login=true>
7. Ofek O, et al. Peripheral cannabinoid receptor, CB2, regulates bone mass. PNAS, 2006.
<https://www.pnas.org/doi/full/10.1073/pnas.0504187103>
8. Bab I, Zimmer A, Melamed E. Cannabinoid receptors and the regulation of bone mass (postmenopausal osteoporosis analogy). Br J Pharmacol, 2008.
<https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1038/sj.bjp.0707593>
9. Impact of the Endocannabinoid System on Bone Formation and Remodeling in p62 KO Mice. PMC.
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8980328/>
10. Frontiers | Impact of the Endocannabinoid System on Bone Formation and Remodeling in p62 KO Mice (pharmacological CB1/CB2 blockade, ovariectomy model). Frontiers in Pharmacology, 2022.
<https://www.frontiersin.org/journals/pharmacology/articles/10.3389/fphar.2022.858215/xml>

BÖLÜM 6 — Kırık İyileşmesinde Kannabinoidler

6.1 Kırık İyileşme Evreleri ve Kannabinoid Etkileşimi

Kırık iyileşmesi, birbirini izleyen üç temel evreden oluşan karmaşık bir biyolojik süreçtir: enflamatuar evre, onarım (reparatif) evresi ve yeniden yapılanma (remodeling) evresi [1]. Enflamatuar evre, travma sonrası saatler-günler içinde kırık hattında hematoma oluşumu, bağışıklık hücrelerinin (nötrofil, makrofaj) bölgeye göçü ve mezenkimal kök hücrelerin toplanmasıyla karakterizedir; bu evrede başlayan enflamatuar yanıt, onarım kaskadını tetikleyen sinyal olarak kabul edilmektedir [1]. Onarım evresinde periosttan köken alan öncül hücreler önce yumuşak, kıkırdaktan zengin bir kallus oluşturur; bu yumuşak kallus, endokondral osifikasyon yoluyla kademeli olarak sert kallusa (örgü kemik) dönüşür. Son evre olan yeniden yapılanmada ise örgü kemik, aylar-yıllar süren bir süreçte lameller kemikle yer değiştirerek orijinal kortikal yapı yeniden kazanılır [1].

Bu kitabın önceki bölümlerinde ayrıntılı olarak ele alındığı üzere, CB2 reseptörü hem bağışıklık hücrelerinde hem de kemik hücrelerinde baskın olarak eksprese edildiğinden, kırık iyileşmesinin özellikle enflamatuar ve erken onarım evrelerinde endokannabinoid sistemin doğal olarak devrede olduğu düşünülmektedir. Nitekim güncel bir fare kırık modeli çalışması, kannabidiol (CBD) ve kannabigerolün (CBG) kırık iyileşmesinin birden fazla evresinde etkili olduğunu göstermiştir: erken enflamatuar evrede her iki kannabinoid de iyileşen hematomdaki periosteal kemik öncül hücrelerinin bolluğunu artırmış ve bu öncüllerin osteojenik yönde farklılaşmasını desteklemiş; iyileşmenin daha ileri evrelerinde ise fibrokartilajinöz kallusun mineralizasyonunu hızlandırmış ve kemik ile kemik iliği hücrelerinin canlılığını ve proliferasyonunu artırmıştır [2,3]. Bu bulgular, kannabinoidlerin kırık iyileşmesine tek bir evrede değil, sürecin başından sonuna kadar çok yönlü bir biçimde katkıda bulunabileceğini göstermektedir.

6.2 Kallus Oluşumu Üzerine Deneysel Çalışmalar

Kannabinoidlerin kırık kallusu üzerindeki etkisini araştıran öncü çalışma, 2015 yılında Kogan ve arkadaşları tarafından sıçan orta femur kırığı modelinde gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada, 8 hafta boyunca CBD ve THC karışımı verilen sıçanlarda, iyileşen femurların maksimum yük taşıma kapasitesi ve kırılmaya kadar harcanan iş (work-to-failure) belirgin biçimde artmış, ancak bu etkinin yalnızca CBD'ye bağlı olduğu, psikoaktif bileşen THC'nin tek başına bu etkiyi göstermediği saptanmıştır; ilginç biçimde THC, CBD'nin 6. haftadaki work-to-failure artırıcı etkisini güçlendirirken, 8. haftada bu etkiyi zayıflatmıştır [4,5]. Mikro-bilgisayarlı tomografi

(mikro-CT) ile yapılan değerlendirmede kallus hacminin CBD veya THC ile 4. haftada geçici olarak azaldığı, ancak 6. ve 8. haftalarda kontrol grubu düzeyine ulaştığı gösterilmiştir; kallusun mineral yoğunluğu ise CBD ve/veya THC uygulamasından etkilenmemiştir [5]. Kogan ve arkadaşları, CBD'nin osteoblastlar üzerinde doğrudan bir etki göstererek kollajen olgunlaşması ve çapraz bağlanması rol oynayan lizil hidroksilaz enzimini kodlayan Plod1 geninin ekspresyonunu artırdığını belirlemiştir; bu nedenle CBD'nin kallusun biyomekanik gücünü, mineralizasyondan çok kollajen matriksinin niteliğini iyileştirerek artırdığı sonucuna varmışlardır [4,5].

2023 yılında Khajuria ve arkadaşları tarafından fare kırık modelinde gerçekleştirilen daha yeni bir çalışma ise kısmen farklı bulgular ortaya koymuştur: bu çalışmada hem CBD hem de -bone iyileşmesi bağlamında ilk kez incelenen- CBG'nin kallusun mineral yoğunluğunu ve kemik hacmi fraksiyonunu (BV/TV) artırdığı, ayrıca yeni oluşan kemiğin biyomekanik kalitesini iyileştirdiği gösterilmiştir; bu bulgu, Kogan ve arkadaşlarının sıçan modelinde bildirdiği "mineralizasyonda değişiklik yok" sonucundan farklılık göstermektedir [2,3]. Bu iki çalışma arasındaki farklılığın tür farkı (sıçan-fare), kullanılan doz ve formülasyon farklılıkları ile ilişkili olabileceği, konunun editöryal değerlendirmesinde vurgulanmıştır; her iki çalışma da birbirinden bağımsız olarak kannabinoidlerin kırık kallusunun biyomekanik kalitesini iyileştirdiği sonucunda birleşmektedir [6]. Ayrıca aynı araştırma grubunun daha önceki bir çalışmasında CBD'nin sıçanlarda spinal kord yaralanmasına bağlı gelişen kemik kaybını azalttığı da bildirilmiştir [3].

Bu olumlu deneysel bulguların, bu kitabın 1. bölümünde ele alınan gözlemsel insan verileriyle bir arada değerlendirilmesi gerekmektedir: inhale edilen (dumanı çekilen) kenevirin hayvan modellerinde kansellöz kemik iyileşmesini olumsuz yönde etkileyebildiği bildirilmiştir [7]. Bu görünüşte çelişkili tablo, saflaştırılmış, izole fitokannabinoidlerin (özellikle CBD ve CBG gibi psikoaktif olmayan bileşiklerin) kontrollü dozda kullanımı ile inhalasyon yoluyla alınan bütün bitki (whole-plant) kenevir ürünlerinin karmaşık ve değişken bileşimi arasındaki önemli farkı vurgulamaktadır; bu ayırım, kitabın ilerleyen bölümlerinde klinik uygulamalar tartışılırken tekrar ele alınacaktır.

6.3 CBD'nin Kırık İyileşmesini Hızlandırma Potansiyeli

Mevcut deneysel kanıtlar, CBD'nin kırık iyileşmesini hızlandırma potansiyelinin birden fazla tamamlayıcı mekanizmaya dayandığını göstermektedir. Bunlardan ilki, Kogan ve arkadaşlarının gösterdiği gibi osteoblastlar üzerindeki doğrudan etki yoluyla kollajen

matriksinin olgunlaşmasının ve çapraz bağlanmasının desteklenmesidir [5]. İkinci mekanizma, Khajuria ve arkadaşlarının bulgularına göre, periosteal kemik öncül hücrelerinin erken enflamatuvar evrede osteojenik yönde farklılaşmasının teşvik edilmesi ve kemik ile kemik iliği hücrelerinin canlılık ve proliferasyonunun artırılmasıdır [2,3]. Bu iki mekanizma birbirini dışlamamakta, aksine kırık iyileşmesinin farklı evrelerinde (erken hücre program ile geç matriks olgunlaşması) tamamlayıcı biçimde işlev görebileceğine işaret etmektedir.

CBD ve CBG'nin kırık iyileşmesi bağlamındaki bir diğer önemli özelliği, iyileşme sürecini desteklerken eşzamanlı olarak güçlü bir analjezik etki de göstermeleridir; fare kırık modelinde her iki kannabinoidin de ağrı duyarlılığını, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) ve opioidlerle karşılaştırılabilir düzeyde normalleştirdiği bildirilmiştir [2,3]. Bu çift yönlü etki - hem kırık iyileşmesini desteklemesi hem de etkili analjezi sağlaması- kannabinoidleri, özellikle opioid bağımlılığı krizinin küresel ölçekte öncelikli bir halk sağlığı sorunu haline geldiği günümüzde, postfraktür ağrı yönetiminde NSAİİ ve opioidlere alternatif veya tamamlayıcı bir seçenek olarak öne çıkarmaktadır [6]. Bu konu, kitabın ağrı yönetimine ayrılan bölümlerinde daha ayrıntılı olarak ele alınacaktır.

Bununla birlikte, mevcut kanıtların neredeyse tamamının hayvan modellerinden elde edildiği ve insanlarda kontrollü klinik çalışmaların henüz bulunmadığı vurgulanmalıdır; CBD ve CBG'nin kırık iyileşmesindeki terapötik potansiyelinin doğrulanması ve altta yatan mekanizmaların netleştirilmesi için ileri klinik araştırmalara ihtiyaç duyulduğu, alandaki editöryal değerlendirmelerde açıkça belirtilmektedir [6]. Klinik pratiğe geçişte dikkat edilmesi gereken bir diğer nokta, bu olumlu bulguların saflaştırılmış, standardize CBD/CBG preparatlarına dayandığı; inhalasyon yoluyla alınan, THC oranı değişken ve standardize edilmemiş bütün bitki kenevir ürünlerinin aynı yararlı etkiyi göstereceğinin varsayılamayacağıdır. Bu ayrım, ortopedi ve travmatoloji pratiğinde hastaya özgü kenevir kullanım öyküsünün (ürün tipi, THC:CBD oranı, alım yolu) ayrıntılı şekilde sorgulanmasının klinik önemini bir kez daha ortaya koymaktadır.

Kaynaklar

1. Claes L, Recknagel S, Ignatius A. Fracture healing under healthy and inflammatory conditions. *Nat Rev Rheumatol*, 2012. <https://scienceopen.com/document/vid/56673a2e-d6c5-4369-88a1-5a0bc775bd55>
2. Khajuria DK, Karuppagounder V, Nowak I, et al. Cannabidiol and Cannabigerol, Nonpsychotropic Cannabinoids, as Analgesics that Effectively Manage Bone Fracture Pain and Promote Healing in Mice. *J Bone Miner Res*, 2023. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37597163/>
3. Cannabidiol and cannabigerol, nonpsychotropic cannabinoids, as analgesics that effectively manage bone fracture pain and promote healing in mice. *J Bone Miner Res*, 2023. <https://academic.oup.com/jbmr/article/38/11/1560/7610464>
4. Cannabidiol, a Major Non-Psychotropic Cannabis Constituent Enhances Fracture Healing and Stimulates Lysyl Hydroxylase Activity in Osteoblasts - PubMed. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25801536/>
5. Kogan NM, Melamed E, Wasserman E, et al. Cannabidiol, a Major Non-Psychotropic Cannabis Constituent Enhances Fracture Healing and Stimulates Lysyl Hydroxylase Activity in Osteoblasts. *J Bone Miner Res*, 2015. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jbmr.2513>
6. Gabet Y. Therapeutic Potential of Cannabidiol and Cannabigerol in Fracture Healing. *J Bone Miner Res*, 2023. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jbmr.4934>
7. Martinez HEL, Rivera Troia FM, Babilonia Beltran PA, ve ark. Cannabis Use in Orthopaedic Surgery: Effects on Fracture Healing, Opioid Requirements, and Clinical Outcomes. *Cureus*, 2026. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC12875395/>

BÖLÜM 7 — Osteoporoz ve Kemik Yoğunluğu

7.1 Kronik Kullanımın Kemik Mineral Yoğunluğuna Etkisi

Kronik ve yoğun kenevir kullanımının kemik mineral yoğunluğu (KMY) üzerindeki etkisini inceleyen en kapsamlı insan çalışmalarından biri, 2016 yılında Sophocleous ve arkadaşları tarafından İngiltere'de gerçekleştirilen kesitsel bir çalışmadır. Bu çalışmada, yaşam boyu 5.000'den fazla kenevir kullanım öyküsü bildiren "ağır kullanıcılar" (ortalama kullanım sıklığı yaklaşık 47.000 kez olup bu, 25 yıl boyunca günde ortalama 5 kez kullanıma denk gelmektedir) ile sigara içen kontrol grubu karşılaştırılmıştır. Sonuçlar, ağır kenevir kullanıcılarında kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede daha düşük total kalça KMY Z-skoru (-0,20'ye karşı +0,2), daha düşük omurga KMY'si (-0,5'e karşı 0,0) ve daha düşük vücut kitle indeksi (VKİ) saptandığını, ayrıca kırık oranının ağır kullanıcılarda belirgin biçimde arttığını (rölatif risk=2,17) göstermiştir [1,2]. Ağır kullanıcılarda kemik rezorpsiyon belirteci CTX ve kemik formasyon belirteci P1NP düzeyleri kontrol grubuna kıyasla yüksek bulunmuş, bu da yüksek kemik döngüsüne işaret etmiştir; ayrıca serum 25-hidroksivitamin D düzeyleri de ağır kullanıcılarda anlamlı derecede düşük saptanmıştır [1,2].

Çoklu regresyon analizi, ağır kenevir kullanımının omurga KMY'sindeki varyansın %5,4'ünü ve total kalça KMY'sindeki varyansın %5,8'ini bağımsız olarak açıkladığını göstermiştir; ancak mediasyon analizi, omurga KMY'si üzerindeki etkinin dolaylı olduğunu ve düşük VKİ üzerinden aracılık edildiğini ortaya koymuştur [1,2]. Araştırmacılar sonuç olarak, ağır kenevir kullanımının kemik sağlığını hem doğrudan hem de VKİ üzerindeki etkisi yoluyla dolaylı olarak olumsuz etkilediğini belirtmişlerdir [2]. Bu bulgular, önceki bölümlerde ele alınan hayvan çalışmalarında gösterilen endokannabinoid sistemin kemik döngüsü üzerindeki karmaşık, yaşa ve reseptöre bağlı düzenleyici etkisiyle uyumlu bir klinik tablo sunmaktadır.

7.2 Klinik Çalışma Sonuçları

Kenevir kullanımı ile kemik sağlığı arasındaki ilişkiye dair klinik literatür, birbiriyle çelişen sonuçlar içermektedir. Sophocleous ve arkadaşlarının bulgularının aksine, Bourne ve arkadaşlarının 2007-2010 Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Anketi (NHANES) verilerini kullanarak gerçekleştirdiği geniş ölçekli kesitsel çalışmada, 20-59 yaş arası bireylerde kendi bildirdikleri kenevir kullanımı ile kalça veya omurga KMY'si arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır; bu çalışma da ağır kullanıcılarda düşük VKİ bulgusunu doğrulamış olmakla birlikte, KMY üzerinde bağımsız bir etki gösterememiştir [3,4]. 2023 yılında yayımlanan bir sistematik derleme, rekreasyonel kenevir kullanımının KMY üzerindeki etkisini değerlendiren

literatürü tarayarak yalnızca üç kesitsel çalışma ve bir randomize kontrollü çalışmanın (toplam 4.032 katılımcı) dahil edilme kriterlerini karşıladığını, mevcut klinik kanıtların birbiriyle çeliştiğini ve kesin bir sonuca varılamadığını bildirmiştir [5].

Randomize kontrollü çalışma düzeyinde elde edilen veriler, gözlemsel çalışmalardan farklı bir yöne işaret etmektedir: Kulpa ve arkadaşları tarafından yürütülen çift kör, plasebo kontrollü bir klinik çalışmada, sağlıklı bireylere standardize CBD-baskın veya THC-baskın tıbbi kenevir ürünleri kısa süreli olarak uygulanmış ve her iki ürünün de bir kemik rezorpsiyon belirtecini baskıladığı gösterilmiştir; bu baskılanma klinik olarak anlamlı düzeyde olmasa da, kannabinoidlerin kemik üzerinde potansiyel koruyucu bir etkisi olabileceğine işaret etmektedir [6,7]. Bu bulgu, Sophocleous ve arkadaşlarının kronik ağır kullanıcılar da gösterdiği yüksek kemik döngüsü bulgusuyla doğrudan çelişmektedir ve alandaki araştırmacılar tarafından açıkça "çelişkili sonuçlar" olarak nitelendirilmektedir [7].

Bu çelişkili tablonun olası açıklamaları arasında, çalışmaların metodolojik farklılıkları önemli bir yer tutmaktadır: kesitsel gözlemsel çalışmalar, kendi bildirimine dayalı, yıllarca süren ve genellikle inhalasyon yoluyla gerçekleşen yoğun kullanımı değerlendirirken; randomize kontrollü çalışmalar standardize edilmiş ürünlerin kısa süreli ve kontrollü uygulanmasını incelemektedir. Ayrıca ağır rekreasyonel kullanıcılar da görülen düşük VKİ, düşük vitamin D düzeyi, eşlik eden tütün kullanımı, beslenme durumu ve sosyoekonomik faktörler gibi karıştırıcı değişkenlerin, gözlemsel çalışmalarda kenevirin kemik üzerindeki gerçek etkisini gölgeleme potansiyeli bulunmaktadır [2,5]. Bu iki tür kanıt arasındaki uyumsuzluk, hayvan modellerinde de gözlenmiştir; kronik THC inhalasyonunun ovariektomi sonrası (postmenopozal duruma benzetilen) kemik kaybını nasıl etkilediğini araştırmak üzere geliştirilen bir sıçan inhalasyon modeli, tam da bu tür translasyonel belirsizliği gidermeyi amaçlamaktadır ve özellikle postmenopozal kadınlar gibi risk altındaki popülasyonlar için sonuçların doğrudan uygulanabilirliğinin sınırlı olduğunu vurgulamaktadır [8].

Ortopedi ve travmatoloji pratiği açısından bu bölümde özetlenen bulguların klinik anlamı şudur: kronik, ağır ve inhalasyon yoluyla gerçekleşen rekreasyonel kenevir kullanımı, özellikle postmenopozal kadınlar ve osteoporoz açısından risk taşıyan diğer hasta gruplarında düşük KMY ve artmış kırık riskiyle ilişkilendirilebilecek bir davranış örüntüsü olarak değerlendirilmeli ve hasta öyküsünde sorgulanmalıdır; buna karşın standardize, düşük dozlu CBD veya THC içeren tıbbi kenevir ürünlerinin kısa süreli kullanımının aynı olumsuz etkiyi gösterdiğine dair kanıt bulunmamaktadır. Literatürdeki bu ayrım, bu kitabın 1. ve 6.

bölümlerinde vurgulanan "rekreasyonel/inhale edilen bütün bitki ürünleri" ile "saflaştırılmış, standardize fitokannabinoid preparatları" arasındaki temel klinik farkı bir kez daha doğrulamaktadır. Alanın ilerlemesi için, kullanım yolu, doz, kannabinoid oranı ve hasta popülasyonunu (özellikle osteoporoz riski taşıyan gruplarını) net biçimde ayıran, uzun soluklu ve iyi kontrollü klinik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır [5].

Kaynaklar

1. Sophocleous A, Robertson R, Ferreira NB, McKenzie J, Fraser WD, Ralston SH. Heavy Cannabis Use Is Associated With Low Bone Mineral Density and an Increased Risk of Fractures. *Am J Med*, 2017;130(2):214-221. <https://ueaeprints.uea.ac.uk/id/eprint/60057/>
2. Heavy cannabis use is associated with low bone mineral density and an increased risk of fractures (accepted manuscript). University of East Anglia repository. https://ueaeprints.uea.ac.uk/60057/1/Accepted_manuscript.pdf
3. Bourne D, Plinke W, Hooker ER, Nielson CM. Cannabis use and bone mineral density: NHANES 2007–2010. *Arch Osteoporos*, 2017. <https://link.springer.com/article/10.1007/s11657-017-0320-9>
4. Cannabis use and bone mineral density: NHANES 2007-2010. PubMed. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28286929/>
5. Effect of recreational cannabis use on bone mineral density: a systematic review. *Osteoporos Int*, 2023. <https://link.springer.com/article/10.1007/s00198-023-06992-4>
6. Serum Markers of Bone Turnover Following Controlled Administration of Two Medical Cannabis Products in Healthy Adults. PMC. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10874824/>
7. Human osteoclasts in vitro are dose dependently both inhibited and stimulated by cannabidiol (CBD) and Δ 9-tetrahydrocannabinol (THC). *ScienceDirect*, 2024. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S8756328224000243>
8. Chronic Δ 9-Tetrahydrocannabinol Inhalation Following Osteoporosis Results in Bone Deficits. PMC. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC13406459/>

BÖLÜM 8 — Ortopedik Ağrı Fizyopatolojisi ve Kannabinoidler

8.1 Nosisseptif, Nöropatik ve İnflamatuar Ağrı Mekanizmaları

Ortopedi ve travmatoloji pratiğinde karşılaşılan ağrı, tek bir mekanizmaya indirgenemeyecek kadar heterojen bir fenomendir; klinik yönetim açısından ağrının altında yatan mekanizmayı sınıflandırmak, tedavi seçimini doğrudan etkilemektedir. Nosisseptif ağrı mekanizmaları, birincil afferent nöronların periferik reseptif uçlarının zararlı kimyasal (enflamatuar), mekanik veya termal uyarılara yanıt olarak aktive edilmesiyle ilişkili patofizyolojik süreçleri ifade eder; doku hasarına bağlı enflamatuar yanıtta veya doku yüklenmesi/kompresyonuna bağlı iskemiden kaynaklanan kimyasal aracılı nosisepsiyon, birçok kas-iskelet sistemi ağrısı kliniğinin altında yatan olası mekanizmalardır [1,2]. Nosisseptif ağrı, evrimsel olarak korunmuş bir erken uyarı sistemi işlevi görerek vücut bütünlüğünün korunmasına hizmet eder [2].

Enflamatuar ağrı, nosisseptif ağrı ile örtüşen ancak kendine özgü moleküler bir profile sahip bir kategoridir. Doku hasarı veya enfeksiyona yanıt olarak aktive olan makrofaj, nötrofil ve mast hücreleri gibi bağışıklık hücreleri; prostaglandin E2 (PGE2), tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α), interlökin-1 beta (IL-1 β) ve interlökin-6 (IL-6) gibi sitokinler ile beyin kökenli nörotrofik faktör (BDNF) gibi nörotrofik faktörleri salgılar. Bu enflamatuar araçlar, küçük çaplı nosisseptif afferent nöronları depolarize ederek nöronal uyarılabilirliği artırır ve bu şekilde birincil hiperaleziye yol açar [3]. Nöropatik ağrı ise somatosensöriyel sinir sisteminde doğrudan bir lezyon veya işlev bozukluğundan kaynaklanan ağrı olarak tanımlanmaktadır; klinik olarak allodini, hiperaleji ve parestezi gibi pozitif duysal semptomlar veya hipoaleji ve hipoestezi gibi negatif duysal semptomlarla kendini gösterebilir [4,5]. Nöropatik ağrının altında yatan mekanizmalar arasında merkezi sensitizasyon, NMDA reseptörü bağımlı sinaptik plastisite ve astrosit/mikroglia gibi glial hücrelerin nöronlarla etkileşimi yer almaktadır [6].

Bu üç mekanizma kategorisi klinik pratikte sıklıkla iç içe geçmiş biçimde bulunur: örneğin romatoid artritli bir hastada başlangıçta enflame, hassas ve şiş eklemlere lokalize ağrı nosisseptif olarak değerlendirilirken, mükemmel enflamatuar kontrole rağmen hassas ancak şiş olmayan eklemlerde ve ekstremiteler/sırt kaslarında devam eden ağrı ve hassasiyet, üçüncü bir kategori olan "nosiplastik ağrı" kriterlerini karşılayabilir [7]. Nosisseptif sinyaller periferik uçlardan omuriliğin dorsal boynuzuna, oradan da supraspinal merkezlere iletilirken hem inhibitör hem fasilitatör mekanizmalar tarafından dinamik olarak modüle edilir; dorsal boynuz, periferik nosisseptif bilginin ilk santral aktarım istasyonunu oluşturur [8]. Ortopedik ağrı sendromlarının (akut kırık ağrısı, kronik osteoartrit ağrısı, postoperatif ağrı, radiküler ağrı) her biri bu üç temel

mekanizmanın farklı oranlarda katkısını içerebilir; bu nedenle etkili bir analjezik stratejinin, hedeflenen mekanizmaya uygun şekilde seçilmesi gerekmektedir.

8.2 Kannabinoidlerin Analjezik Etki Mekanizmaları

Endokannabinoidler, fitokannabinoidler ve sentetik kannabinoid reseptör agonistleri, hayvan modellerinde akut, enflamatuar ve nöropatik ağrının her üçünde de antinosiseptif etkiler göstermektedir. CB1 ve CB2 reseptörleri periferik, spinal ve supraspinal düzeylerde bulunarak bu antinosiseptif etkileri aracılık eden başlıca hedefleri oluşturur; kannabinoidlerin analjezik etkilerinin altında yatan mekanizmalar arasında presinaptik nörotransmitter ve nöropeptit salınımının inhibisyonu, postsinaptik nöronal uyarılabilirliğin modülasyonu, inen (desendan) inhibitör ağrı yolağının aktivasyonu ve nöroenflamatuar sinyalleşmenin azaltılması sayılabilir [9,10].

Supraspinal düzeyde, kannabinoidler opioidlere benzer şekilde periaquaduktal gri madde (PAG) ve buradan rostral ventromedial medulla (RVM) uzanan, oradan da omuriliğin dorsal boynuzuna inhibitör projeksiyonlar gönderen inen analjezik yolağı aktive ederek merkezi analjezi sağlar. PAG'daki presinaptik GABAerjik uçlarda eksprese edilen kannabinoid reseptörlerinin aktivasyonu, GABA salınımı olasılığını azaltarak PAG-RVM-dorsal boynuz antinosiseptif yolağının disinhibisyonuna yol açmaktadır [11]. Bu mekanizma, akut ağrıdan kronik enflamatuar ve nöropatik ağrı modellerine kadar geniş bir yelpazede davranışsal analjezi ile sonuçlanmaktadır [11].

Periferik ve spinal düzeyde ise kannabinoid sistemi TRPV1 (geçici reseptör potansiyeli vanilloid tip 1) kanalı ile yakın işlevsel etkileşim içindedir. Anandamid hem CB1 reseptörünün hem de TRPV1 kanalının dual agonisti olarak işlev görmektedir, bu iki hedef dorsal kök gangliyonu nöronlarında, spinal terminallerde ve supraspinal bölgelerde birlikte eksprese edilerek nosiseptif eşiklerin ayarlanmasında işlevsel bir bütünleşme sağlamaktadır [12]. Karragenan ile indüklenen periferik enflamasyon modellerinde, enflamasyonun anandamid konsantrasyonunu ve CB1/TRPV1 aracılı spinal sinyalleşmeyi değiştirdiği, bu dengenin enflamasyon sırasında bozulabileceği gösterilmiştir [13].

Nöropatik ağrı bağlamında özellikle CB2 reseptörü klinik açıdan önem taşımaktadır: periferik sinir hasarı sonrası CB2 reseptör ekspresyonunun dorsal kök gangliyonunda ve omuriliğin dorsal boynuzundaki mikrogliya hücrelerinde belirgin biçimde arttığı gösterilmiştir; bu artış osteoartrit ve iskemi-sonrası ağrı modellerinde de benzer şekilde gözlenmektedir [14,15]. CB2 aracılı analjezinin klinik açıdan cazip olmasının nedeni, CB1 agonistlerinin bağımlılık

potansiyeli gibi ciddi yan etkileri nedeniyle klinik kullanıma uygun olmamasına karşın, CB2'nin ağırlıklı olarak bağışıklık hücrelerinde ve mikroglia üzerinde eksprese edilmesi nedeniyle psikoaktif etki oluşturmada analjezi sağlama potansiyeli taşımasıdır [15]. THC ise CB1'e CB2'den daha yüksek afiniteyle bağlanan kısmi bir agonist olarak, NMDA reseptör yanıtlarını azaltarak ağrı yollarındaki eksitator uyarımı doğrudan azaltabilmektedir [16].

Bu bölümde özetlenen mekanistik çerçeve, kannabinoidlerin ağrı yolağının birden fazla düzeyinde (periferik nosiseptör, spinal dorsal boynuz, supraspinal inen modülasyon) ve birden fazla mekanizma kategorisinde (nosiseptif, enflamatuvar, nöropatik) etkili olabileceğini göstermektedir. Bu çok yönlülük, kitabın izleyen bölümlerinde ele alınacak olan kronik bel-boyun ağrısı, osteoartrit, postoperatif ağrı yönetimi ve fibromiyalji gibi spesifik ortopedik ağrı sendromlarında kannabinoid temelli tedavi yaklaşımlarının değerlendirilmesi için gerekli mekanistik temeli oluşturmaktadır.

Kaynaklar

1. Clinical indicators of 'nociceptive', 'peripheral neuropathic' and 'central' mechanisms of musculoskeletal pain. A Delphi survey of expert clinicians. Man Ther, 2010.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1356689X09001271>
2. Can we achieve pain stratification in musculoskeletal conditions? Implications for clinical practice. PMC.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10958789/>
3. Pathological Mechanisms and Therapeutic Targets for Trigeminal Neuropathic Pain. PMC.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6789505/>
4. Pathophysiology of pain and mechanisms of neuromodulation: a narrative review. J Pain Res, 2024.
<https://www.dovepress.com/pathophysiology-of-pain-and-mechanisms-of-neuromodulation-a-narrative-peer-reviewed-fulltext-article-JPR>
5. Pain Mechanism Classification Clinical Pearl Part 2: Nociceptive pain.
https://www.orthopt.org/uploads/content_files/files/Pain_Mechanism_Classification_Clinical_Pearl_Part_2.pdf
6. Neuronal and microglial mechanisms of neuropathic pain. PMC.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3163530/>
7. Chronic nociplastic pain affecting the musculoskeletal system: clinical criteria and grading system. Pain, 2021. https://journals.lww.com/pain/fulltext/2021/11000/chronic_nociplastic_pain_affecting_the.4.aspx
8. Dual Role of the Spinal Endocannabinoid System in Response to Noxious Stimuli: Antinociceptive Pathways and Neuropathic Pain Mechanisms. PMC. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC12608865/>
9. Cannabinoids and Pain: Sites and Mechanisms of Action. PubMed, 2017.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28826543/>
10. Cannabinoids and Pain: Sites and Mechanisms of Action. ScienceDirect, 2017.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1054358917300443>
11. The Role of Cannabinoid Receptors in the Descending Modulation of Pain. PMC.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4033943/>
12. TRPV1, endocannabinoid, and opioid systems in analgesia: molecular mechanisms and drug development strategies. <https://doi.org/10.1139/cjpp-2025-0328>
13. Peripheral inflammation affects modulation of nociceptive synaptic transmission in the spinal cord induced by N-arachidonoylphosphatidylethanolamine. PMC. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5980568/>
14. Activation of dorsal horn cannabinoid CB2 receptor suppresses the expression of P2Y12 and P2Y13 receptors in neuropathic pain rats. PMC. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5596460/>
15. Cannabinoid CB2 receptors are upregulated via bivalent histone modifications and control primary afferent input to the spinal cord in neuropathic pain. PMC.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9168157/>
16. Marijuana Pain. American College of Emergency Physicians, Pain Management and Addiction Medicine Section, 2019. <https://www.acep.org/painmanagement/newsroom/sept2019/marijuana-pain>

BÖLÜM 9 — Kronik Bel ve Boyun Ağrısında Kullanım

9.1 Mevcut Klinik Kanıtlar

Kronik bel ağrısı, küresel ölçekte sakatlığın en sık nedenlerinden biri olup hastalık yükü çalışmaları önümüzdeki yıllarda bu yükün daha da artacağını öngörmektedir [1]. Bu durum, kenevir bazlı ürünlerin kronik bel ve boyun ağrısı yönetimindeki potansiyel rolüne yönelik klinik ilgiyi artırmıştır. Ancak 2022 yılında yayımlanan sistematik bir derleme, kronik bel veya boyun ağrısı olan hastalarda kısa süreli (1-3 ay) kannabinoid tedavisinin etkinliğine ilişkin genel kanıt kalitesini "ÇOK DÜŞÜK" olarak derecelendirmiştir; bu derlemede omurilik yaralanmasına bağlı kronik ağrıyı değerlendiren yalnızca iki randomize kontrollü çalışma (RKÇ) bulunabilmiştir [2]. Bu düşük kanıt kalitesi, alanın uzun süre yeterli sayıda ve kalitede kontrollü çalışmadan yoksun kaldığını göstermektedir [3].

Bu tabloyu değiştirebilecek önemli bir gelişme, 2025 yılında Nature Medicine dergisinde yayımlanan ve VER-01 adlı tam spektrumlu kenevir ekstresini değerlendiren faz 3, çift kör, plasebo kontrollü, çok merkezli bir klinik çalışmadır. Bu çalışma, kronik nonspesifik bel ağrısı olan hastalarda VER-01'in ağrıyı azalttığını, fiziksel işlevselliği ve uyku kalitesini iyileştirdiğini, bağımlılık veya yoksunluk belirtisi göstermediğini ortaya koymuştur [3,4]. Araştırmacılar, standardize kenevir bazlı ürünlerin iyi tanımlanmış ağrı durumlarında, net dozlama rejimleriyle ve yeterince uzun tedavi süreleriyle değerlendirildiği titiz, çift kör, plasebo kontrollü, çok merkezli klinik çalışmaların literatürde eksik olduğunu vurgulamış; bu çalışmanın bu boşluğu doldurmaya yönelik önemli bir adım olduğunu belirtmişlerdir [4]. VER-01'in opioidlerle doğrudan karşılaştırıldığı ayrı bir takip çalışmasının da tamamlandığı ve ayrıca yayımlanacağı bildirilmektedir [4].

Ortopedik pratikteki klinik önemi açısından, tıbbi kenevir sertifikasyonu başvurusunda bulunan hastalar üzerinde yapılan prospektif bir çalışma, bel ağrısının bu başvurular arasında en sık görülen endikasyon olduğunu (%56), bunu boyun ve ekstremiteler şikâyetlerinin izlediğini göstermiştir [5]. Tıbbi kenevir kullanıcılarını değerlendiren bir sistematik derleme, kullanıcıların genellikle 28-63 yaş aralığında olduğunu, günlük 0,05-1 gram arasında değişen dozlarda ve çoğunlukla dumanlı (sigara) yolla kenevir tükettiklerini, konvansiyonel tedavilere kıyasla kenevirin daha etkili algılandığını ve daha az ciddi yan etki bildirildiğini ortaya koymuştur; ancak bu bulguların yorumlanması kendi bildirimine dayalı yanlılık, madde kullanımı komorbiditeleri ve idrar tahlillerinde diğer ilaçların varlığı nedeniyle sınırlıdır [5]. Kronik ağrıda kannabinoidleri değerlendiren 79 çalışmayı inceleyen bir başka derlemede ise

yalnızca dördünün düşük yanlılık riski taşıdığı, genel olarak orta kalitede bir kanıt düzeyi elde edildiği bildirilmiştir [5].

9.2 Opioid Azaltıcı Potansiyel (Opioid-Sparing Effect)

Opioid bağımlılığı krizinin küresel bir halk sağlığı sorunu haline gelmesiyle birlikte, kenevir türevi kannabinoidlerin opioid ihtiyacını azaltabileceği ("opioid-sparing effect") hipotezi büyük ilgi görmüştür. Preklinisel düzeyde yapılan meta-analizler, THC ile birlikte uygulandığında eşdeğer bir analjezik etki elde etmek için gereken morfin dozunun yaklaşık 3,5 kat daha düşük olduğunu göstermiştir; bu bulgu, iyi kontrollü klinik çalışmalarda tekrarlanabildiği takdirde klinik açıdan anlamlı olacaktır [6]. Gözlemsel ve kohort düzeyindeki insan verileri de bu yönde umut verici sonuçlar bildirmiştir: kronik kanser dışı ağrıda medikal kenevirin opioidlerle birlikte kullanımını değerlendiren bir sistematik derleme, opioid dozunda %64-75 oranında azalma bildirmiş, hastaların %32-59,3'ünün kenevir kullanımını opioid ikamesi olarak rapor ettiğini belirlemiştir; ancak dahil edilen tüm çalışmaların yöntemsel nedenlerle yüksek yanlılık riski taşıdığı vurgulanmıştır [7]. New York eyaletinde 8.165 kronik ağrı hastasını kapsayan bir kohort çalışmasında, daha uzun süreli medikal kenevir kullanımının reçeteli opioid dozunda azalma ile ilişkili olduğu, başlangıçta daha yüksek opioid dozu kullanan hastalarda bu azalmanın daha belirgin olduğu bildirilmiştir [8].

Ancak bu gözlemsel verilerin aksine, konunun en kapsamlı ve güncel değerlendirmesi olan 2022 tarihli güncellenmiş sistematik derleme (Nielsen ve arkadaşları), çok daha temkinli bir tablo ortaya koymaktadır. Bu derleme 92 çalışmayı (40 prelinik, 37 klinik, 15 devam eden çalışma dahil) incelemiş; akut ağrıda üç RKÇ'nin opioid azaltıcı etkiye dair hiçbir kanıt bulamadığını, kanser ağrısında dört RKÇ'nin meta-analizinde kannabinoid uygulamasının opioid dozu üzerinde anlamlı bir etkisinin gösterilemediğini (ortalama fark: -3,8 mg, %95 güven aralığı: -10,97 ile 3,37) bildirmiştir [9,10]. Kronik kanser dışı ağrıda yürütülen beş kontrollü çalışmadan yalnızca birkaçının uygun bir kontrol koluna sahip olduğu, bulguların büyük ölçüde tek tek çalışmalar tarafından yönlendirildiği ve genel kanıt kesinliğinin düşük olduğu belirtilmiştir; doz azaltıcı etkinin esas olarak THC baskın formülasyonlarda görüldüğü ancak bu etkinin de heterojen olduğu bildirilmiştir [10].

Bu iki kanıt katmanı (gözlemsel kohort verileri ile RKÇ verileri) arasındaki tutarsızlık, alandaki yöntemsel sınırlamalarla açıklanabilir: gözlemsel çalışmalarda kontrol kolu eksikliği, seçim yanlılığı ve yüksek kayıp oranları (örneğin, bir çalışmada aktif kolda 102 hastadan 46'sı bir yıl içinde çalışmadan ayrılırken kontrol kolunda 53 hastadan yalnızca 1'i ayrılmıştır) sonuçların

yorumlanmasını zorlaştırmaktadır [11]. Sistematik derlemelerin genel sonucu, medikal kenevirin kronik ağrıda opioid azaltıcı etkisinin "çok düşük kesinlikte kanıta dayalı olarak belirsizliğini korumaya devam ettiği" yönündedir [12]. Bu nedenle güncel uzman değerlendirmeleri, kenevirin opioid azaltma sürecinin doğrudan bir mekanizması olarak değil, opioid dozunun kademeli olarak azaltıldığı (tapering) süreçte -egzersiz temelli tedavi, uyku tedavisi ve psikolojik terapiler gibi kanıta dayalı diğer yaklaşımlarla birlikte- yardımcı bir konfor önlemi olarak tartışılmasını önermektedir [10].

Ortopedi ve travmatoloji pratiği açısından bu bölümde özetlenen kanıtların klinik anlamı şudur: kenevir bazlı ürünler, özellikle standardize tam spektrumlu ekstreler biçiminde, kronik bel ve boyun ağrısının doğrudan yönetiminde yeni ve gelecek vadeden bir seçenek olarak ortaya çıkmaktadır; ancak bu ürünlerin opioid tüketimini güvenilir biçimde azalttığı iddiası, mevcut randomize kontrollü kanıtlarla yeterince desteklenmemektedir. Bu ayrım, hastalarla kenevir kullanımı konuşulurken gerçekçi beklentiler oluşturulması açısından klinik önem taşımaktadır ve kitabın postoperatif ağrı yönetimine ayrılan bölümünde tekrar ele alınacaktır.

Kaynaklar

1. Ferreira ML, et al. Global, regional, and national burden of low back pain, 1990–2020, its attributable risk factors, and projections to 2050. *Lancet Rheumatol*, 2023. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41925858/>
2. Price RL, Charlot KV, Frieler S, Dettori JR, Oskouian R, Chapman JR. The Efficacy of Cannabis in Reducing Back Pain: A Systematic Review. *Global Spine J*, 2022. <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/21925682211065411>
3. From controversy to clinical evidence: the evolving role of cannabis in pain therapy. *PubMed*, 2025. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41925858/>
4. Karst M, et al. Full-spectrum extract from Cannabis sativa DKJ127 for chronic low back pain: a phase 3 randomized placebo-controlled trial. *Nat Med*, 2025. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12705446/>
5. The Evidence for Medical Cannabis in Chronic Musculoskeletal Pain Management. *SurgiColl*, 2025. <https://surgicoll.scholasticahq.com/article/138573-the-evidence-for-medical-cannabis-in-chronic-musculoskeletal-pain-management>
6. Opioid-Sparing Effect of Medical Cannabis. *Sapphire Medical Clinics*, 2026. <https://curaleafclinic.com/news/opioid-sparing-effect-medical-cannabis-pain-analgesia/>
7. Medical cannabis for the reduction of opioid dosage in the treatment of non-cancer chronic pain: a systematic review. *PMC*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7388229/>
8. Changes in Prescribed Opioid Dosages Among Patients Receiving Medical Cannabis for Chronic Pain, New York State, 2017-2019. *PMC*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9887491/>
9. Opioid-sparing effects of medical cannabis or cannabinoids for chronic pain: a systematic review and meta-analysis of randomised and observational studies. *PubMed*, 2021. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34321302/>
10. Cannabis Opioid Sparing: What the Evidence Shows. <https://cedclinic.com/cannabis-opioid-sparing-evidence/>
11. Opioid reduction in patients with chronic non-cancer pain undergoing treatment with medicinal cannabis. *PMC*. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12490380/>
12. Opioid-sparing effects of medical cannabis or cannabinoids for chronic pain: a systematic review and meta-analysis of randomised and observational studies (conclusion). *PubMed*, 2021. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34321302/>

BÖLÜM 10 — Osteoartrit ve Eklem Ağrısında Kannabinoidler

10.1 Diz, Kalça Osteoartriti Çalışmaları

Hem normal hem de osteoartritik (OA) insan artiküler kondrositleri ve alttaki kemik dokusundaki osteositler CB1, CB2, GPR55, GPR18, TRPV1, PPAR α ve PPAR γ reseptörlerinin tamamını eksprese etmektedir; bu güçlü mekanistik temel, kannabinoidlerin diz ve kalça osteoartrisinde tedavi edici bir rol oynayabileceği hipotezini desteklemiştir. Ancak bu hipotez, güncel ve titizlikle tasarlanmış insan çalışmalarında beklenen düzeyde doğrulanamamıştır. 2023 yılında Viyana Tıp Üniversitesi'nde gerçekleştirilen çift kör, plasebo kontrollü, randomize bir klinik çalışmada, semptomatik diz osteoartriti olan 86 hastaya (43 CBD, 43 plasebo) parasetamol (3 g/gün) tedavisine ek olarak 8 hafta boyunca yüksek doz oral CBD (600 mg/gün) veya plasebo uygulanmıştır [1,2]. Birincil sonlanım noktası olan WOMAC ağrı alt ölçeğindeki azalma, CBD grubunda 2,5 puan, plasebo grubunda ise 2,4 puan olarak bulunmuş ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,80$); fiziksel işlev, eklem sertliği ve hastanın genel değerlendirmesi gibi ikincil sonlanım noktalarında da anlamlı bir fark gözlenmemiştir [1,3].

Bu olumsuz sonuç, 2025 yılında yayımlanan ve tam spektrumlu, CBD açısından zengin bir kenevir yağının (günlük 45 mg oral CBD dozunda) diz osteoartriti ağrısı üzerindeki etkisini değerlendiren başka bir çift kör, plasebo kontrollü klinik çalışma (CANOA) ile de doğrulanmıştır; bu çalışmada tedavi iyi tolere edilmiş ve ciddi yan etki gözlenmemiş olmakla birlikte, ağrının hafifletilmesinde veya ikincil sonlanım noktalarının iyileştirilmesinde plasebodan üstünlük gösterilememiştir [4]. Viyana çalışmasının baş araştırmacısı, sonuçları değerlendirirken diz osteoartriti gibi ağrıların CBD'nin şu ana kadar kanıtlanmış tıbbi endikasyonları (örneğin belirli çocukluk çağı epilepsi sendromları) arasında yer almadığını açıkça ifade etmiştir [5]. Bu iki bağımsız, yüksek kaliteli randomize kontrollü çalışmanın birbirini doğrulayan olumsuz sonuçları, hayvan modellerinde gözlenen antiinflamatuvar ve analjezik etkinin insan diz osteoartritine güvenilir biçimde aktarılamadığını güçlü bir şekilde ortaya koymaktadır [1,4].

Kalça osteoartriti özelinde kannabinoidleri değerlendiren, benzer kalitede randomize kontrollü çalışmalar literatürde şu an için bulunmamaktadır; mevcut klinik araştırmaların neredeyse tamamı diz osteoartritine odaklanmıştır. Bu durum, kalça eklemi için sonuçların dolaylı olarak diz verilerinden ekstrapole edilmesini gerektirmekte, ancak eklem anatomik ve biyomekanik farklılıkları nedeniyle bu ekstrapolasyonun sınırlı bir güvenilirlik taşıdığı akılda tutulmalıdır.

10.2 Topikal CBD Uygulamaları

Topikal kannabinoid uygulamaları, sistemik emilimin ve dolayısıyla psikoaktif etkinin sınırlı olması nedeniyle özellikle el gibi yüzeysel eklemlerin osteoartritinde cazip bir seçenek olarak değerlendirilmektedir. El osteoartriti için gerçekleştirilen açık etiketli bir fizibilite çalışmasında, geçirgenliği artıran tokoferil fosfat karışımı (TPM) içeren %4 ağırlık/ağırlık oranında transdermal bir CBD jeli test edilmiş; tedavi sonunda yapılan idrar tahlili, topikal uygulama sonrası CBD'nin bir miktar sistemik emilime uğradığını doğrulamıştır [6]. Ancak bu çalışmanın açık etiketli tasarımı, tıbbi kenevir ve diğer müdahalelerle yapılan birçok randomize klinik çalışmada ağrı azalmasına önemli ölçüde katkıda bulunan plasebo yanıtının etkisini dışlayamamaktadır; yazarlar, kesin etkinlik kanıtı için plasebo kontrollü randomize klinik çalışmaların gerekli olduğunu vurgulamışlardır [6].

El osteoartritinde topikal CBD losyonunu (8,0 mg/mL) topikal diklofenak jeli ile karşılaştıran çapraz geçişli (crossover) randomize kontrollü bir çalışma da güncel literatürde yer almaktadır; bu çalışmada katılımcılar 14 gün süreyle günde üç kez bir tedaviyi uygulamış, 7 günlük bir arınma (washout) döneminin ardından diğer tedaviye geçmiştir [7]. Bu tür karşılaştırmalı çalışmaların sonuçları, topikal kannabinoidlerin mevcut standart tedavi olan topikal NSAİİ'lere kıyasla konumunu netleştirmesi açısından önemlidir; ancak alan genelinde topikal CBD uygulamalarına ilişkin kanıtlar halen büyük ölçüde fizibilite ve erken faz düzeyinde kalmaktadır ve diz osteoartritinde gözlenen oral CBD'nin olumsuz sonuçlarının topikal yol için de geçerli olup olmadığı henüz netleşmemiştir.

10.3 İntraartiküler Kullanım Araştırmaları

Eklem içi (intraartiküler) kannabinoid uygulamasına ilişkin veriler şu an için tamamen prelinik düzeyde olup, sodyum monoyodoasetat (MIA) enjeksiyonu ile oluşturulan sıçan diz osteoartriti modeli bu alandaki başlıca deneysel platformu oluşturmaktadır. Bu modelde CB2 ve TRPV1 reseptörlerinin hem sağlıklı hem de OA'lı eklemlerde dorsal kök gangliyonu nöronlarında ve sinoviyositlerde birlikte lokalize olduğu gösterilmiştir [8,9]. Dikkat çekici ve klinik açıdan uyarıcı bir bulgu, seçici CB2 agonisti GW405833'ün eklem içi uygulamasının sağlıklı diz eklemlerinde afferent sinir lifi ateşleme oranını %31'e varan oranda azaltarak analjezik etki gösterirken, OA'lı eklemlerde tam tersine belirgin bir duyarlılaştırıcı (sensitizan) etki göstermesi ve arka bacak yük taşımama davranışını artırmasıdır; bu paradoksal pronosiseptif etkinin TRPV1 kanalı bağımlı olduğu, TRPV1 antagonisti ile bu etkinin baskılabildiği ve kalsitonin geni ile ilişkili peptit (CGRP) salınımı üzerinden aracılık edildiği gösterilmiştir [8,9].

Bu paradoksun aksine, başka bir seçici CB2 agonisti olan JWH133'ün aynı MIA modelinde sistemik/spinal uygulamasının OA ağrı davranışını azalttığı ve omurilik nöronlarının santral sensitizasyonla ilişkili aşırı yanıtlılığını baskıladığı gösterilmiştir; bu etki sağlıklı kontrol hayvanlarında gözlenmemiş, yalnızca OA modelinde ortaya çıkmıştır [10]. Kronik eklem içi JWH-133 uygulamasının (14-28. günler arasında diz başına 100 ng, üç doz) OA'lı sıçanlarda ağrı semptomlarını azalttığı, OA'lı kıkırdakta artmış olan CB2 protein düzeyini normalize ettiği ve kıkırdak rejenerasyonu üzerinde olumlu etkiler gösterebileceği bildirilmiştir [11]. Aynı bir çalışmada ise CBD'nin MIA modelinde ağrıyı ve eşlik eden sinir hasarını önlediği gösterilmiştir [12].

Bu bulguların bütünü, eklem içi kannabinoid farmakolojisinin ajan-spesifik ve hastalık durumuna bağlı olarak son derece karmaşık, hatta paradoksal olabileceğini göstermektedir: aynı reseptör ailesini (CB2) hedefleyen iki farklı agonist (GW405833 ve JWH133), hastalıklı eklemde birbirine zıt yönde etkiler sergileyebilmektedir. Bu durum, insan eklem içi kannabinoid enjeksiyonlarına geçişte büyük bir dikkat gerektirdiğine işaret etmektedir; nitekim şu ana kadar insanlarda eklem içi kannabinoid enjeksiyonunu değerlendiren herhangi bir klinik çalışma bulunmamaktadır. Bu bölümde özetlenen genel tablo -hayvan modellerindeki güçlü mekanistik temel ve kısmen olumlu bulgulara karşın, insan diz osteoartritinde oral CBD ile elde edilen iki bağımsız olumsuz RKÇ sonucu ve eklem içi uygulamada gözlenen paradoksal, ajan-bağımlı etkiler- kannabinoidlerin osteoartrit tedavisindeki yerinin, mevcut haliyle, ileri klinik araştırma gerektiren açık bir soru olarak kaldığını göstermektedir.

Kaynaklar

1. Pramhas S, Thalhammer T, Terner S, Pickelsberger D, Gleiss A, Sator S, Kress HG. Oral cannabidiol (CBD) as add-on to paracetamol for painful chronic osteoarthritis of the knee: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Lancet Reg Health Eur*, 2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10682664/>
2. Oral cannabidiol (CBD) as add-on to paracetamol for painful chronic osteoarthritis of the knee (trial results). https://oalib-perpustakaan.upi.edu/Record/doaj_20ef751ffd5f4023a71cfd9f0758e1a7/Description
3. The use of cannabidiol (CBD) as an analgesic component (commentary on Pramhas et al.). PMC. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10679851/>
4. Effects and safety of a CBD-rich Cannabis sativa oil in knee osteoarthritis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial — CANOA. *PubMed*, 2025. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41487518/>
5. CBD as a painkiller: Efficacy not clinically proven. Medical University of Vienna, 2023. <https://www.meduniwien.ac.at/web/en/about-us/news/2023/news-in-november-2023/cbd-als-schmerzmittel-wirksamkeit-klinisch-nicht-nachweisbar/>
6. An open-label feasibility trial of transdermal cannabidiol for hand osteoarthritis. *Sci Rep*, 2024. <https://www.nature.com/articles/s41598-024-62428-x>
7. A Randomized Controlled Trial Comparing Topical Cannabidiol to Topical Diclofenac for the Treatment of Osteoarthritis of Hand. American Association for Hand Surgery. <https://meeting.handsurgery.org/program/2026/HS84.cgi>
8. Paradoxical effects of the cannabinoid CB2 receptor agonist GW405833 on rat osteoarthritic knee joint pain. *Osteoarthritis Cartilage*, 2010. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1063458410003158>
9. Paradoxical effects of the cannabinoid CB2 receptor agonist GW405833 on rat osteoarthritic knee joint pain. *PubMed*. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20863899/>
10. Cannabinoid CB2 Receptors Regulate Central Sensitization and Pain Responses Associated with Osteoarthritis of the Knee Joint. *PLOS One*, 2013. <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371%2Fjournal.pone.0080440>
11. The Impact of JWH-133 on Articular Cartilage Regeneration in Osteoarthritis. <https://curaleafclinic.com/news/the-impact-of-jwh-133-on-articular-cartilage-regeneration-in-osteoarthritis/>
12. Cannabidiol Prevents Pain and Nerve Damage in a Rat Model of Osteoarthritis. *Natural Health Research*, 2021. <https://naturalhealthresearch.org/cannabidiol-prevents-pain-and-nerve-damage-in-a-rat-model-of-osteoarthritis/>

BÖLÜM 11 — Postoperatif Ağrı Yönetimi

11.1 Ortopedik Cerrahi Sonrası Ağrı Kontrolünde Kannabinoidler

Artroskopik rotator manşet tamiri (ARCR), ortopedik spor cerrahisinde en sık uygulanan ve belirgin postoperatif ağrıyla seyreden işlemlerden biridir; bu nedenle kannabinoidlerin postoperatif ağrı yönetimindeki rolünü değerlendiren en kaliteli randomize kontrollü çalışmalar bu cerrahi model üzerinde yürütülmüştür. Alaia ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen, ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) onaylı, çok merkezli, plasebo kontrollü, çift kör randomize bir çalışmada, ARCR geçiren hastalara ameliyat sonrası 14 gün boyunca günde üç kez bukkal yoldan emilen CBD tableti (80 kg altındaki hastalara 25 mg, üzerindeki hastalara 50 mg) veya özdeş plasebo uygulanmıştır; tüm hastalar ayrıca interskalen sinir bloğu ve gerektiğinde oksikodon/parasetamol (5/325 mg) almıştır [1,2].

Çalışmanın sonuçlarına göre, CBD grubundaki hastalar ameliyat sonrası 1. günde görsel analog skala (VAS) ile ölçülen ağrı düzeyinde plasebo grubuna kıyasla anlamlı derecede daha düşük skorlar bildirmiş, 1. ve 2. günlerde ağrı kontrolünden duydukları memnuniyet de anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur [2,3]. Alt grup analizinde, 50 mg CBD alan hastaların 25 mg alanlara kıyasla daha düşük ağrı skorları ve daha yüksek memnuniyet bildirdiği gözlenmiştir [3]. Ancak opioid tüketimi açısından her iki grupta da düşük düzeyde kalmış ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır; 7. ve 14. günlerde ise VAS skorları, opioid tüketimi ve memnuniyet açısından gruplar arasında klinik olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir [3]. Karaciğer fonksiyon testlerinde de iki grup arasında anlamlı bir farklılık bulunmamış, güvenlik profili olumlu olarak değerlendirilmiştir [2].

Bu çalışmanın 1 yıllık takip sonuçları da 2024 yılında ayrıca sunulmuştur; perioperatif dönemde CBD kullanımının, plasebo ile karşılaştırıldığında hastaların bildirdiği ağrı kontrolü, memnuniyet veya fonksiyonel sonuçlar açısından herhangi bir olumsuz farkla ilişkili olmadığı gösterilmiştir [4,5]. Bu bulgu, önceki bölümlerde ele alınan kannabinoidlerin kemik ve yumuşak doku iyileşmesi üzerindeki potansiyel etkileri bağlamında özellikle güven vericidir; zira CBD kullanımının cerrahi sonrası doku iyileşmesini veya uzun dönem fonksiyonel sonuçları olumsuz etkilemediği ortaya konmuştur. Araştırmacılar, bu bulgular ışığında cerrahların ve diğer hekimlerin CBD'yi en azından multimodal bir ağrı yönetimi şemasının bir parçası olarak değerlendirmeyi düşünmeleri gerektiğini vurgulamışlardır [3].

11.2 Multimodal Analjezi Protokollerinde Yeri

Opioid bağımlılığı krizi, ortopedik cerrahi camiasını perioperatif ağrı yönetiminde bölgesel blok, NSAİİ, parasetamol ve gabapentinoidler gibi ajanları birleştiren multimodal, opioid azaltıcı protokollere yönlendirmiştir. Nitekim ARCR sonrası uygulanan multimodal opioidsiz protokollerin, standart opioid analjezisine kıyasla eşdeğer veya daha iyi ağrı kontrolü sağladığı gösterilmiştir [6]. Bu bağlamda CBD'nin katkısı, yukarıda özetlenen çalışmada görüldüğü üzere, zaten interskalen blok ve gerektiğinde düşük doz opioid içeren güçlü bir multimodal protokolün üzerine eklendiğinde dahi, özellikle en ağrılı erken postoperatif dönemde (1-2. günler) ek bir fayda sağlayabildiğini göstermektedir [2,3].

Bununla birlikte, mevcut kanıtlar CBD eklenmesinin toplam opioid tüketimini azalttığı yönünde değildir; aksine, güçlü bir multimodal protokol zaten uygulandığında opioid tüketimi her iki grupta da düşük kalmakta ve CBD bu düşük düzeyi daha da azaltmamaktadır [3]. Bu nedenle CBD'nin postoperatif ağrı yönetimindeki rolü, opioid ihtiyacını ortadan kaldıran bağımsız bir ajan olarak değil, mevcut opioid azaltıcı multimodal protokolün üzerine eklenen ve özellikle erken dönem ağrı kontrolü ile hasta memnuniyetini artırabilecek tamamlayıcı bir bileşen olarak konumlandırılmalıdır.

Bu noktada önemli bir klinik ayırım yapılmalıdır: standart, saflaştırılmış CBD preparatlarının kontrollü perioperatif kullanımı ile hastanın önceden var olan kenevir kullanım bozukluğu (KKB) arasındaki fark, cerrahi sonuçlar açısından belirleyici olabilmektedir. ARCR hastalarını inceleyen geniş ölçekli, propensity-skor eşleştirmeli bir retrospektif kohort çalışması, cerrahi öncesi kenevir kullanım bozukluğu tanısı olan hastalarda erken postoperatif dönemde daha yüksek opioid tüketimi ve daha fazla ağrı bildirildiğini, ancak uzun dönemde bu farkın ortadan kalktığını göstermiştir [7]. Bu bulgu, bu kitabın 1. bölümünde ele alınan genel ortopedik cerrahi popülasyonundaki gözlemlerle tutarlıdır ve standardize, düşük dozlu CBD'nin kontrollü perioperatif kullanımı ile kronik, rekreasyonel kenevir kullanım bozukluğunun cerrahi sonuçlar üzerindeki etkisinin birbirinden tamamen farklı olduğunu bir kez daha teyit etmektedir.

Sonuç olarak, ortopedik cerrahi sonrası ağrı yönetiminde standardize bukkal CBD'nin, özellikle artroskopik omuz cerrahisi gibi ağrılı işlemlerde, mevcut multimodal opioid azaltıcı protokollere makul bir tamamlayıcı olarak değerlendirilebileceği söylenebilir; ancak bu kullanımın opioid gereksinimini bağımsız olarak azaltacağı beklentisiyle değil, erken dönem ağrı kontrolü ve hasta memnuniyetini artırma potansiyeli çerçevesinde ele alınması gerekmektedir. Ayrıca klinisyenlerin, hastanın standardize bir CBD ürünü kullanıp

kullanmadığı ile altta yatan kronik, rekreasyonel bir kenevir kullanım öyküsünün bulunup bulunmadığını ayırt etmesi, cerrahi sonrası ağrı seyrinin doğru öngörülmesi açısından klinik önem taşımaktadır.

Kaynaklar

1. The Use of Cannabidiol (CBD) in Pain Reduction and Opioid Use After Shoulder Arthroscopy. ClinicalTrials.gov, NCT04672252. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04672252>
2. Paper 68: Cannabidiol is Effective in Improving Immediate Post-operative Pain and Patient Satisfaction Following Arthroscopic Rotator Cuff Repair: A Placebo-Controlled, Randomized, Double-Blinded Study. PMC. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9339889/>
3. CBD Relieves Pain After Arthroscopic Rotator Cuff Repair. NYU Langone Health Physician Focus. <https://physicianfocus.nyulangone.org/cbd-improves-pain-and-satisfaction-after-rotator-cuff-repair/>
4. Cannabidiol for Postoperative Pain Control after Arthroscopic Rotator Cuff Repair Demonstrates No Functional Deficits: 1-Year Follow Up of a Randomized Controlled Trial. AAOS 2024. <https://index.mirasmart.com/AAOS2024/PDFfiles/AAOS2024-005023.PDF>
5. Study: Perioperative CBD Use Not Associated With Deficits After Rotator Cuff Repair. AAOS Now, 2024. <https://aaos.org/aaosnow/2024/jun/research/research07>
6. Cannabidiol for Pain Control After Rotator Cuff Repair (multimodal nonopioid protocol reference). <https://rise.aana.org/aanaimis/SiteDownloads/Education/AnnualMeeting/24-eposters/20.Li.Z.Cannabidiol%20for%20Pain%20Control%20After%20Rotator%20Cuff%20Repair%20Demonstrates%20No%20.pdf>
7. Cannabis use disorder is associated with increased early postoperative opioid use and pain but no long-term differences after arthroscopic rotator cuff repair: a retrospective cohort study using TriNetX. J Shoulder Elbow Surg, 2026. [https://www.jshoulderelbow.org/article/S1058-2746\(26\)00147-3/abstract](https://www.jshoulderelbow.org/article/S1058-2746(26)00147-3/abstract)

BÖLÜM 12 — Fibromiyalji ve Kronik Kas-İskelet Ağrı Sendromları

12.1 Fibromiyalji ve Klinik Endokannabinoid Yetersizliği Hipotezi

Fibromiyalji (FM), yaygın kas-iskelet sistemi ağrısı, genel hiperalji, çok sayıda hassas nokta, yorgunluk, uyku bozukluğu ve psikolojik distres ile karakterize, etiyojisi tam olarak bilinmeyen kronik bir ağrı sendromudur; küresel prevalansının %5-7 civarında olduğu tahmin edilmektedir [1,2]. FM hastaları, hastalık semptomlarını yönetmek amacıyla sıklıkla kendi inisiyatifleriyle kenevir kullandıklarını bildirmektedir; İngiltere'de yapılan bir hasta anketinde FM hastalarının %77'sinin kenevir bazlı ürün kullandığı, %52'sinin ise günlük olarak tıbbi amaçla kenevir tükettiği saptanmıştır [2].

FM'nin altında yatan patofizyolojiye ilişkin öne sürülen hipotezlerden biri, "klinik endokannabinoid yetersizliği" (clinical endocannabinoid deficiency, CECD) kavramıdır. Ethan Russo tarafından ilk olarak 2001 yılında öne sürülen ve 2016 yılında güncel araştırmalar ışığında yeniden değerlendirilen bu teori, migren, FM ve irritabl bağırsak sendromu gibi tedaviye dirençli, hiperalji ve merkezi sensitizasyon ile seyreden sendromların ortak bir patofizyolojik temelini, altta yatan endokannabinoid tonusunun (anandamid ve 2-AG düzeyleri, üretimleri, metabolizmaları ve kannabinoid reseptörlerinin göreceli bolluğu ve durumuyla yansıtılan) yetersizliği olabileceğini öne sürmektedir [3]. Klinik düzeyde yapılan çalışmalar, FM hastalarında endokannabinoid sistemde değişiklikler olduğunu -tek nükleotid polimorfizmleri ve dolaşımdaki endokannabinoid ile ilişkili N-açiletanolamin düzeylerinde artışlar dahil- göstermiştir; bu bulgu, basit bir "yetersizlik"ten çok, karmaşık ve muhtemelen kompansatuar bir endokannabinoid sistem düzensizliğine işaret edebilir [4].

Preklinik düzeyde, FM'nin klinik fenotipine en çok benzediği düşünülen rezerpin ile indüklenen miyalji fare modeli, endokannabinoid sistemin FM benzeri ağrı ve anksiyete davranışlarındaki rolünü araştırmak için sıklıkla kullanılmaktadır; bu modelde yağ asidi amid hidrolaz (FAAH) enziminin inhibisyonu yoluyla endojen anandamid düzeyinin artırılmasının ağrı ve anksiyete ile ilişkili davranışları iyileştirdiği gösterilmiştir [4]. Bu bulgu, doğrudan fitokannabinoid uygulaması yerine endojen endokannabinoid tonusunu artıran farmakolojik stratejilerin (FAAH inhibitörleri gibi) FM tedavisinde gelecekte alternatif bir yaklaşım oluşturabileceğine işaret etmektedir.

12.2 Klinik Kanıtlar: Nabilon ve Diğer Kannabinoidler

FM'de kannabinoidleri değerlendiren randomize kontrollü çalışmaların büyük bölümü, sentetik bir kannabinoid olan nabilon üzerine odaklanmıştır. Skrabek ve arkadaşları tarafından 2008

yılında gerçekleştirilen paralel gruplu, plasebo kontrollü bir RKÇ'de, nabilon grubunun plasebo grubuna kıyasla 4. haftada VAS ağrı skorunda (fark: 2,04; $p<0,02$), Fibromiyalji Etki Anketi (FIQ) skorunda (fark: 12,07; $p<0,02$) ve anksiyete düzeyinde (fark: 1,67; $p<0,02$) anlamlı iyileşme gösterdiği bildirilmiştir; ancak nabilon grubunda 2. ve 4. haftalarda daha fazla yan etki gözlenmiştir [5,6].

Buna karşın, Ware ve arkadaşları tarafından 2010 yılında yayımlanan ve nabilonu amitriptilin ile karşılaştıran çift kör, aktif kontrollü, çapraz geçişli bir RKÇ'de (31 hasta alınmış, 29'u çalışmayı tamamlamıştır), birincil sonlanım noktası olan uykusuzluk şiddeti indeksinde (ISI) nabilonun amitriptilinden üstün olduğu gösterilmiştir (fark: 3,2; %95 güven aralığı: 1,2-5,3); ancak bu çalışmada ağrı, ruh hali veya yaşam kalitesi üzerinde herhangi bir anlamlı etki gözlenmemiştir [6,7]. Nabilon grubunda baş dönmesi, bulantı ve ağız kuruluğu gibi yan etkiler amitriptilin grubuna kıyasla daha sık bildirilmiş olsa da, bu yan etkilerin genel olarak hafif-orta şiddette olduğu belirtilmiştir [7]. Bu iki çalışmanın sonuçları birlikte değerlendirildiğinde, nabilonun FM'de en tutarlı faydasının ağrıdan çok uyku kalitesi üzerinde olduğu izlenimi doğmaktadır.

Bir Cochrane derlemesi, FM'de bitkisel kenevir (haşhaş, esrar), bitki kökenli ve sentetik kannabinoidleri değerlendiren literatürü taramış; tanımlanan dört çalışmadan yalnızca ikisinin (her ikisi de nabilon üzerine, örneklem büyüklüğü küçük, kısa süreli ve raporlama kalitesi düşük diğer çalışmalar hariç tutularak) dahil edilme kriterlerini karşıladığını, bitki kökenli kenevir için hiçbir yüksek kaliteli çalışma bulunamadığını bildirmiştir; etkinliğe dair kanıtların tutarsız olduğu, bir çalışmanın nabilonu ağrı ve yaşam kalitesi açısından plaseboya üstün bulurken diğerinin nabilonu yalnızca uyku açısından amitriptilinden üstün bulduğu, ancak her iki çalışmanın da düşük kalitede olduğu ve tolerabilitenin yan etkiler nedeniyle sınırlı kaldığı vurgulanmıştır [8]. 2022 yılına kadarki literatürü tarayan daha geniş bir sistematik derleme, dört RKÇ ve beş gözlemsel çalışmayı (toplam 564 hasta) değerlendirmiş; RKÇ'lerden yalnızca birinin kannabinoidlerin plaseboya kıyasla ağrı üzerinde farklı bir etkisi olmadığını gösterdiğini, genel olarak FM'de kannabinoid tedavisiyle kısa süreli ağrı azalmasını destekleyen düşük kaliteli bir kanıt tabanı bulunduğunu sonuçlandırmıştır [9].

12.3 Klinik Değerlendirme ve Ortopedik Pratikteki Yeri

Kronik ağrıda kannabinoidleri geniş ölçekte değerlendiren güncel bir derleme, kanıtların nöropatik ağrı ve multipl sklerozla ilişkili spastisitede en güçlü olduğunu, buna karşın fibromiyalji, osteoartrit ve genel kas-iskelet sistemi ağrısında sonuçların tutarsız kaldığını

bildirmektedir; ortalama ağrı azalması 10 puanlık bir ölçekte genellikle 0,5-1,0 puanı geçmemekte, bu mütevazı fayda ise güvenlik endişeleriyle dengelenmektedir. Aynı derlemeye göre tedaviyi bırakma oranları düşük doz CBD'de %4,3, yüksek doz CBD'de %12,9 iken plasebo grubunda %3,5'te kalmakta; THC ve CBD kombinasyonu içeren nabixsimol spreyi kullanan hastaların %25'inde baş dönmesi, %8'inde uyuklama gözlenmekte ve %12'sinde tedavi bırakılmaktadır; yüksek doz CBD ayrıca ölçülebilir bir hepatotoksisite riski taşımaktadır [10]. Kas-iskelet sistemi ağrısı olan hastalar arasında yapılan epidemiyolojik çalışmalar, hastaların yaklaşık %23'ünün kenevir kullandığını, bunların %60'tan fazlasının kenevirin etkili olduğunu değerlendirdiğini ve birçoğunun opioid veya diğer analjeziklere olan bağımlılığının azaldığını bildirdiğini göstermektedir; ancak bu veriler kendi bildirimine dayalıdır [10].

Bu bölümde özetlenen bulguların ortopedi ve travmatoloji pratiği açısından klinik anlamı şu şekilde özetlenebilir: fibromiyalji, klinik endokannabinoid yetersizliği hipotezi nedeniyle kas-iskelet sistemi hastalıkları arasında kannabinoid tedavisi için belki de en güçlü mekanistik gerekçeye sahip olan, ve hasta tarafından kendiliğinden en yüksek oranda tercih edilen durumlardan biridir. Ancak randomize kontrollü kanıtlar büyük ölçüde sentetik nabilon ile sınırlı kalmakta, bitki kökenli kenevir veya izole CBD preparatlarına ilişkin yüksek kaliteli çalışmalar bulunmamaktadır. Mevcut en kaliteli çalışma (Ware ve arkadaşları), nabilonun ağrı üzerinde değil, esas olarak eşlik eden uykusuzluk üzerinde fayda sağladığını göstermiştir; bu nedenle klinik pratikte nabilon, özellikle FM'ye eşlik eden kronik insomni için düşünülebilecek bir seçenek olarak konumlandırılabilir. Baş dönmesi, bulantı ve ağız kuruluğu gibi sık görülen yan etkiler nedeniyle, özellikle yaşlı ve komorbiditesi olan hastalarda dikkatli izlem gerekmektedir. Bu bölüm, kitabın ağrı yönetimine ayrılan üçüncü kısmını tamamlamakta olup, izleyen kısımda ele alınacak olan enflamasyon ve doku iyileşmesi başlıklarına geçiş oluşturmaktadır.

Kaynaklar

1. Cannabinoids and Fibromyalgia: What Is the Clinical Evidence? AAOS Now, 2020.
<https://www.aaos.org/aaosnow/2020/aug/clinical/clinical01/>
2. Cannabinoids and Fibromyalgia: What Is the Clinical Evidence? (UK survey data). AAOS Now, 2020.
<https://www.aaos.org/aaosnow/2020/aug/clinical/clinical01/>
3. Russo EB. Clinical Endocannabinoid Deficiency Reconsidered: Current Research Supports the Theory in Migraine, Fibromyalgia, Irritable Bowel, and Other Treatment-Resistant Syndromes. Cannabis Cannabinoid Res, 2016. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5576607/>
4. Cannabinoids and the endocannabinoid system in fibromyalgia: A review of preclinical and clinical research. PubMed, 2022. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35609718/>
5. Skrabek RQ, Galimova L, Ethans K, Perry D. Nabilone for the treatment of pain in fibromyalgia. J Pain, 2008 (as summarized in Cannabinoids for fibromyalgia pain: a critical review of recent studies). PMC. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10295750/table/biomedicines-11-01621-t004>
6. Cannabinoids for fibromyalgia pain: a critical review of recent studies (2015–2019). PMC. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10295750/>
7. Ware MA, Fitzcharles MA, Joseph L, Shir Y. The effects of nabilone on sleep in fibromyalgia: results of a randomized controlled trial. Anesth Analg, 2010. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20007734/>
8. Cannabidiol for Fibromyalgia (The CANNFIB Trial) — Cochrane review summary on cannabinoids for fibromyalgia. ClinicalTrials.gov protocol, NCT04729179. https://cdn.clinicaltrials.gov/large-docs/79/NCT04729179/Prot_SAP_000.pdf
9. Cannabis for the Treatment of Fibromyalgia: A Systematic Review. PMC. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10295750/>
10. Cannabinoids in Chronic Pain: Clinical Outcomes, Adverse Effects and Legal Challenges. PMC. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC12472909/>

BÖLÜM 13 — Tendon ve Ligament Yaralanmalarında Kullanım

13.1 Tendinopati Tedavisinde Potansiyel Roller

Tendinopati, salt mekanik bir yapısal yetmezlik olmanın ötesinde, NF- κ B aracılı sinyalleşme ve substans P gibi nöromediyatörlerin de rol oynadığı kronik, düşük dereceli bir enflamatuar bileşen içeren karmaşık bir patolojik süreçtir; bu nedenle bir önceki bölümde ele alınan CB2 aracılı antiinflamatuar mekanizmaların tendon dokusundaki potansiyel rolü, tendinopatiyi kannabinoid araştırmaları için mantıklı bir hedef haline getirmektedir. Kenevirin sporcular arasında yaygın kullanımı ve kannabinoid yağının çeşitli yaralanmalarda anekdotal etkinlik iddiasıyla giderek artan biçimde kullanılması, bu ajanların tendon iyileşmesi üzerindeki gerçek etkisinin doğrudan araştırılmasını gerekli kılmıştır [1].

Bu doğrultuda gerçekleştirilen bir sıçan Aşil tendonu cerrahi tamir modeli, konuyla ilgili en doğrudan deneysel veriyi sunmaktadır. Bu pilot çalışmada, cerrahi olarak kesilip tamir edilen Aşil tendonlu sıçanlara, ameliyat gününden başlayarak 4-5 gün boyunca günde bir kez subkütan yoldan THC (3 mg/kg/gün), CBD (3 mg/kg/gün) veya araç (vehicle) uygulanmış, ardından biyomekanik gerilim testiyle kırılma yükü (load to failure) ve sertlik (stiffness) ölçülmüştür [2,3]. Araştırmacıların başlangıç hipotezi, CBD uygulanan sıçanların kontrol ve THC gruplarına kıyasla daha düşük kırılma yükü göstereceği yönündeydi; ancak sonuçlar bu hipotezin aksini ortaya koymuştur: gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamış, hatta her iki kannabinoid grubu da (CBD ve THC) kontrol grubuna kıyasla sayısal olarak daha yüksek (istatistiksel olarak anlamlı olmasa da) ortalama kırılma yükü değerleri göstermiştir [3,4]. Sertlik açısından da gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır [4].

Çalışmanın yazarları, bulgularını "kannabinoidlerin Aşil tendonu iyileşmesini olumsuz etkilediğine dair bir kanıt bulunmadığı" şeklinde özetlemişlerdir [2]. Bu sonuç, hem rekreasyonel hem de tedavi amaçlı kenevir kullanımının yaygın olduğu sporcu popülasyonu ve genel ortopedik hasta grubu açısından güven vericidir; ancak çalışmanın küçük örneklem büyüklüğü (33 sıçan) ve pilot niteliği nedeniyle, bu bulguların daha büyük ölçekli çalışmalarla doğrulanması gerekmektedir. Mevcut haliyle bu veri, kannabinoidlerin tendon onarımının biyomekanik bütünlüğünü tehlikeye atmadan, tendinopatinin enflamatuar bileşenini hedefleyebilecek bir tedavi seçeneği olma potansiyelini desteklemektedir.

13.2 Yara İyileşmesi Üzerine Etkiler

Kannabinoidlerin yumuşak doku iyileşmesindeki rolü, yalnızca antiinflamatuvar etkilerle sınırlı değildir; güncel araştırmalar CBD'nin mezenkimal kök hücrelerin (MKH) proliferasyonunu ve göçünü doğrudan artırdığını göstermektedir; bu süreçler tendon, ligament ve kemik gibi kas-iskelet sistemi dokularının rejenerasyonu için kritik öneme sahiptir [5]. Yağ dokusu kökenli MKH'ler üzerinde yapılan mekanistik bir çalışmada, CBD'nin bu hücrelerin göçünü belirgin biçimde artırdığı; bu promigratuvar etkinin GPR55 reseptöründe antagonist, CB2 reseptöründe ise agonist etki ile aracılık edildiği, hücre içi sinyal yolağı olarak hücre dışı sinyal düzenleyici kinaz 1/2'nin (ERK1/2, p42/44 MAPK) aktive edildiği gösterilmiştir. Ayrıca CBD ile uzun süreli uyarımın osteojenik farklılaşma belirteçlerinde de artışa yol açtığı bildirilmiştir [6,7].

İlginç biçimde, THC de yağ dokusu kökenli MKH'lerin göçünü artırmaktadır; ancak bu etki CBD'den farklı bir reseptör profili üzerinden gerçekleşmektedir. THC'nin promigratuvar etkisi CB1 reseptör antagonisti AM-251 ile neredeyse tamamen, CB2 reseptör antagonisti AM-630 ile ise kısmi olarak baskılanmakta; buna karşın TRPV1 antagonisti kapsazepin veya GPR55 agonisti O-1602'nin bu etkiyi anlamlı ölçüde etkilemediği gösterilmiştir [7,8]. Bu bulgu, THC ve CBD'nin -birbirinden farklı ve kısmen tamamlayıcı reseptör mekanizmaları (THC için ağırlıklı CB1, CBD için CB2/GPR55) üzerinden- aynı rejeneratif sonuca, yani MKH göçünün artışına ulaşabildiğini göstermektedir.

CBD'nin bağ dokusu oluşturan hücreler üzerindeki promigratuvar ve proliferatif etkisinin kemik kökenli MKH'lerle sınırlı olmadığına dair ek kanıtlar da mevcuttur; insan diş eti fibroblastları üzerinde yapılan bir çalışmada, toksik olmayan dozlarda CBD'nin p38 MAPK ve ERK1/2 aktivasyonu yoluyla hücre proliferasyonunu ve göçünü anlamlı biçimde artırdığı gösterilmiştir [9]. Bu genişletilmiş kanıt tabanı, CBD'nin bağ dokusu hücrelerindeki promigratuvar/proliferatif etkisinin yalnızca kemik soyu MKH'leriyle sınırlı olmayıp, tendon ve ligament iyileşmesiyle ilgili yumuşak doku onarım bağlamlarına da genellenebileceğine işaret etmektedir. 2023 yılında yayımlanan kapsamlı bir derleme, CBD'nin kas-iskelet sistemi rejeneratif tıbbındaki potansiyelinin klasik immünomodülatör, antiinflamatuvar ve antinosiseptif özelliklerinin çok ötesine geçtiğini, özellikle insan MKH'lerinde doku rejenerasyonu ile ilişkili hücresel aktiviteyi doğrudan uyarabildiğini vurgulamakta ve bu çalışmalarda ciddi bir yan etki bildirilmediğini, CBD'nin genel olarak güvenli ve iyi tolere edilir bulunduğunu belirtmektedir [5].

Bu bölümde özetlenen bulguların ortopedi ve travmatoloji pratiği açısından anlamı şudur: tendon ve ligament yaralanmalarında kannabinoid kullanımına ilişkin mevcut preklinik veriler,

hem tendon onarımının biyomekanik bütünlüğünün korunduğuna hem de kannabinoidlerin (özellikle CBD'nin) yumuşak doku rejenerasyonunu destekleyen hücresel süreçleri (MKH göçü, proliferasyonu ve farklılaşması) uyurabileceğine işaret etmektedir. Ancak bu alan henüz büyük ölçüde prelinik düzeyde olup, insan tendinopati veya ligament yaralanması hastalarında kannabinoidlerin klinik etkinliğini değerlendiren randomize kontrollü çalışmalar şu an için bulunmamaktadır; bu nedenle mevcut kanıtlar, gelecekteki klinik araştırmalar için güçlü bir mekanistik gerekçe sunmakla birlikte, rutin klinik uygulamaya rehberlik edecek düzeyde değildir.

Kaynaklar

1. Biomechanical Effects of Δ 9-Tetrahydrocannabinol (THC) and Cannabidiol (CBD), the Major Constituents of Cannabis, on Tendon to Tendon Healing in a Sprague Dawley Rat Achilles Tendon Surgical Repair Model. Foot Ankle Orthop, 2020. <https://doaj.org/article/7e7d3a5742064fa1aadce5fb5aa0891d>
2. Stauch CM, Ammerman B, Sepulveda D, Aynardi MC, Garner MR, Lewis G, Morgan D, Dhawan A. Biomechanical Effects of Δ 9-Tetrahydrocannabinol (THC) and Cannabidiol (CBD), the Major Constituents of Cannabis, in a Sprague Dawley Rat Achilles Tendon Surgical Repair Model: A Pilot Study. Am J Sports Med, 2021. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34097540/>
3. Biomechanical Effects of Δ 9-Tetrahydrocannabinol (THC) and Cannabidiol (CBD)... Orthopaedic Journal of Sports Medicine, 2020. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7401174>
4. Biomechanical Effects of Δ 9-Tetrahydrocannabinol (THC) and Cannabidiol (CBD)... Am J Sports Med (published version, results). <https://pure.psu.edu/en/publications/biomechanical-effects-of-%CE%B49-tetrahydrocannabinol-thc-and-cannabid/>
5. Cannabidiol for musculoskeletal regenerative medicine. Exp Biol Med (Maywood), 2023. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37158062/>
6. Lüder E, Ramer R, Peters K, Hinz B. Cannabidiol-induced migration of mesenchymal stem cells via GPR55 and CB2 receptor. https://rosdok.uni-rostock.de/resolve/id/rosdok_disshab_0000001636
7. The impact of THC on the migration of mesenchymal stem cells. Oncotarget, 2017. <https://dx.doi.org/10.18632/oncotarget.22517>
8. The impact of THC on the migration of mesenchymal stem cells (receptor pharmacology results). Oncotarget, 2017. <https://www.oncotarget.com/article/22517/text/>
9. Proliferative effect of cannabidiol in human gingival fibroblasts via the p38 MAPK/ERK1/2 pathway. J Periodontal Res. <https://www.citedrive.com/en/discovery/proliferative-effect-of-cannabidiol-in-human-gingival-fibroblasts-via-the-scpmitogenactivatedscp-extracellular-scp-signalregulatedscp-kinase-scpmekscp-12>

BÖLÜM 14 — Kas Yaralanmaları ve Spastisite

14.1 Kas Spazmı ve Spastisitede Kannabinoid Kullanımı

Kannabinoid temelli tedavilerin en sağlam randomize kontrollü kanıta dayanan endikasyonu, multipl skleroza (MS) bağlı spastisitedir. Nabiksimol (ticari adıyla Sativex), 1:1 sabit oranda THC ve CBD içeren, oromukozal yoldan uygulanan bir sprey formülasyonu olup diğer antispastik tedavilere dirençli orta-şiddetli MS spastisitesinde onaylanmış bir tedavidir [1,2]. Etki mekanizması tam olarak aydınlatılmamış olmakla birlikte, ana etkin madde THC'nin CB1 ve CB2 reseptörlerinde kısmi agonist olarak eksitator (glutamat) ve inhibitör (GABA) nörotransmisyonu modüle ederek kas gevşemesi sağladığı, CBD'nin ise THC'nin intoksikasyon, sedasyon, taşikardi ve anksiyete gibi istenmeyen etkilerini kısmen antagonize ettiği düşünülmektedir; oromukozal uygulama yolu, THC ve CBD'nin oral alımda düşük olan biyoyararlanımını aşarak hızlı ve etkili emilim sağlamaktadır [3].

Bir Cochrane derlemesi, nabiksimolün MS spastisitesinde orta düzeyde kesinlikte kanıtlarla etkili olduğunu, en belirgin faydanın önceki tedavilere yanıt vermemiş orta-şiddetli spastisitesi olan hastalarda görüldüğünü bildirmektedir [4]. Belçika'da sekiz merkezde 276 hastayla yürütülen gerçek dünya verisi bir çalışmada, 0-10 puanlık spastisite sayısal derecelendirme ölçeği (NRS) skorunun başlangıçtaki 8,1 puandan 4. haftada 5,2'ye, 8. haftada 4,6'ya ve 12. haftada 4,1'e gerilediği, yaşam kalitesini yansıtan EQ VAS skorunun ise 39'dan 59'a yükseldiği gösterilmiştir; değerlendirilebilir 230 hastanın %74'ü (171 hasta) 12. haftada NRS skorunda en az %30 iyileşme ile tanımlanan klinik olarak anlamlı bir yanıt bildirmiştir. Hastaların yaklaşık %34'ü, çoğunlukla etkinlik yetersizliği nedeniyle, 12. haftaya kadar tedaviyi bırakmıştır [1,5].

Randomize kontrollü çalışma verilerinin post-hoc analizinde, tedaviye yanıt veren hastalarda spastisite NRS skorunda ortalama %44 azalma görülürken yanıt vermeyenlerde bu oran %3'te kalmış; ayrıca yanıt verenlerde kas spazmı sıklığında ortalama %44 azalma bildirilirken plasebo grubunda bu oran %24 olarak saptanmıştır (p=0,006); depresyon veya intihar eğiliminde herhangi bir artış gözlenmemiştir [6]. Ancak nabiksimol tedavisine yanıt oranının MS hastalarının yalnızca %60-70'inde gerçekleştiği, tedaviye yanıtı öngörecektir güvenilir klinik belirteçlerin şu an için sınırlı olduğu, ABCB1 gen polimorfizmleri gibi genetik faktörlerin yanıt değişkenliğine katkıda bulunabileceği bildirilmektedir [2,7]. Nabiksimolün etkinliği MS dışı spastisite durumlarına da araştırma konusu olmuş; iskemik inme modellerinde CB1/CB2 aktivasyonunun enflamasyonu ve nöronal hasarı azalttığı gözlemlenirken yola çıkarak, inme

sonrası spastisitede nabixsimolün etkinlik ve güvenliğini değerlendiren çift kör, plasebo kontrollü bir çapraz geçişli çalışma (SativexStroke) yürütülmüştür [8].

Ortopedi ve travmatoloji pratiği açısından bu bulguların önemi şuradadır: inme, serebral palsy, spinal kord yaralanması veya travmatik beyin hasarına bağlı spastisitesi olan hastalar, tendon uzatma, kontraktür gevşetme ve kalça sürveyansı gibi ortopedik cerrahi girişimlere sıklıkla ihtiyaç duymaktadır. Bu hasta grubunda spastisitenin kannabinoid temelli antispastik tedaviye yanıtının anlaşılması, hem perioperatif planlama hem de postoperatif rehabilitasyon süreçlerinin yönetimi açısından klinik açıdan doğrudan ilgilidir.

14.2 Sporcu Yaralanmalarında Güncel Yaklaşımlar

Sporcu popülasyonunda kannabinoid kullanımını şekillendiren en önemli gelişme, düzenleyici alanda yaşanmıştır: Dünya Anti-Doping Ajansı (WADA), 1 Ocak 2018'den itibaren geçerli olmak üzere CBD'yi yasaklı maddeler listesinden çıkarmış, ancak THC ve THC etkisini taklit eden sentetik kannabinoidleri yarışma sırasında yasaklı madde olarak tutmaya devam etmiştir. WADA ayrıca idrarda THC için uygulanan eşik değerini 15 ng/mL'den 150 ng/mL'ye yükseltmiş; bu değişikliğin amacının yarışma günü kullanımını tespit etmek, ancak yarışma öncesindeki günler veya haftalardaki rekreasyonel kullanıma bağlı yanlış pozitif sonuçları azaltmak olduğu belirtilmiştir [9,10].

Bu düzenleyici değişiklik, sporcular arasında özellikle CBD'ye yönelik ilginin artmasına zemin hazırlamıştır. Bildirilen kullanım örüntülerine göre kannabinoidler, temas sporları yapan sporcular arasında geri kazanım (recovery) amacıyla kullanılan ikinci en popüler madde grubu olarak öne çıkmakta; bisikletçiler, koşucular ve triatletlerin yaklaşık üçte birinin geri kazanım desteği amacıyla kannabinoid kullandığını bildirdiği, profesyonel rugby oyuncularının dörtte birinden fazlasının ise CBD'yi konvansiyonel analjeziklere alternatif olarak kullandığını ifade ettiği aktarılmaktadır [11]. Sporcular arasında CBD'nin tercih edilme gerekçeleri arasında ağrı, kas spazmı ve krampların hafifletilmesi, antiinflamatuvar etki ve konvansiyonel NSAİİ/opioid analjeziklere kıyasla algılanan daha düşük yan etki ve bağımlılık riski yer almaktadır [12,13].

Bununla birlikte, sporcu popülasyonuna yönelik pratik açıdan önemli bir uyarı, tam spektrumlu CBD ürünlerinin iz miktarda THC içerebilmesi ve piyasadaki bazı ürünlerde belirtilen içerikle gerçek içerik arasında belgelenmiş tutarsızlıklar (yanlış etiketleme) bulunmasıdır; bu nedenle düzenli doping testine tabi sporcuların, üçüncü taraf laboratuvar analiz sertifikası (COA) ile doğrulanmış, THC içermeyen geniş spektrumlu veya izole CBD ürünlerini tercih etmeleri önerilmektedir [11,14]. Sporcu ve antrenman literatüründe kannabinoidlerin kas, ligament ve

tendon spazmlarının, yaralanmalarının ve enflamasyonunun önlenmesinde faydalı olduğu yönünde yaygın anekdotal ve pazarlama kaynaklı iddialar bulunmakla birlikte, bu iddiaların bu kitabın önceki bölümlerinde (9-11. bölümler) ele alınan düzeyde randomize kontrollü çalışmalarla doğrulanmadığı vurgulanmalıdır [15].

Bu bölümde özetlenen kanıt tabanının genel değerlendirmesi şu şekilde özetlenebilir: kannabinoid temelli antispastik tedavi (nabiximol), nörolojik kökenli spastisite (özellikle MS, inme sonrası spastisite için de araştırma aşamasında) için bu bölüm kapsamında ele alınan en sağlam randomize kontrollü kanıta sahip uygulamadır. Buna karşın, sağlıklı sporcularda egzersize bağlı kas ağrısı, spazmı veya krampının yönetiminde kannabinoid kullanımı, büyük ölçüde anekdotal bildirim ve pazarlama söylemi tarafından yönlendirilmekte olup doğrulayıcı randomize kontrollü çalışmalardan yoksundur. Klinisyenlerin hastalarına danışmanlık verirken bu iki farklı kanıt tabanını -nörolojik spastisitede kanıtlanmış etkinlik ile sporcu kas yaralanmalarında henüz doğrulanmamış anekdotal kullanım- birbirinden açıkça ayırt etmesi gerekmektedir.

Kaynaklar

1. D'hooghe M, Willekens B, Delvaux V, et al. Sativex® (nabiximols) cannabinoid oromucosal spray in patients with resistant multiple sclerosis spasticity: the Belgian experience. BMC Neurol, 2021. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8218396/>
2. Effectiveness, Safety and Patients' Satisfaction of Nabiximols (Sativex®) on Multiple Sclerosis Spasticity and Related Symptoms in a Swiss Multicenter Study. PMC. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11122311/>
3. Sativex in the Management of Multiple Sclerosis-Related Spasticity: Role of the Corticospinal Modulation. PMC. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4325203/>
4. Cannabis in the Management of Multiple Sclerosis-Related Pain and Spasticity (Cochrane review summary). ASRA News, 2024. <https://asra.com/news-publications/asra-newsletter/newsletter-item/asra-news/2024/11/06/cannabis-in-the-management-of-multiple-sclerosis-related-pain-and-spasticity>
5. Sativex Eased MS Spasticity in More Than 70% of Patients, Data Show. Multiple Sclerosis News Today, 2021. <https://multiplesclerosisnewstoday.com/news-posts/2021/07/08/sativex-ms-treatment-spasticity-adult-patients/>
6. Cannabis-Derived Nabiximols Well-Tolerated and Effective for Spasticity in Multiple Sclerosis. Practical Neurology. <https://practicalneurology.com/news/cannabis-derived-nabiximols-well-tolerated-and-effective-for-spasticity-in-multiple-sclerosis/2469385/>
7. ABCB1 Gene Polymorphisms Are Associated With Clinical Response to Nabiximols in Patients With Multiple Sclerosis-Related Spasticity. medRxiv, 2025. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2025.06.20.25329925.full.pdf>
8. Cannabinoid Effect and Safety in Spasticity Following Stroke: A Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Study. PMC. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9261779/>
9. World Anti-Doping Agency ruling says athletes can consume cannabidiol (CBD). Daily Hive, 2017. <https://dailyhive.com/vancouver/world-anti-doping-agency-ruling-athletes-consume-cannabidiol-cbd>
10. CBD for Athletes: What You Need to Know About Cannabidiol. TrainRight. <https://trainright.com/cbd-for-athletes-cannabidiol/>
11. CBD For Athletes: Can It Support Recovery. https://wikifad.francelafleur.com/CBD_For_Athletes:_Can_It_Support_Recovery
12. Athletes and CBD: the benefits of cannabis in sports. Brighton Journal. <https://brightonjournal.co.uk/athletes-and-cbd-the-benefits-of-cannabis-in-sports/>
13. Marijuana in sport. The Paddock Magazine. <https://thepaddockmagazine.com/?p=15065>
14. CBD and Sports Recovery: Reducing Prolonged Muscle Soreness. Houstonia Magazine, 2024. <https://www.houstoniamag.com/health-and-wellness/2024/09/cbd-in-sports-recovery-reducing-prolonged-muscle-soreness>
15. CBD and Sports. Nutritional Outlook. <https://www.nutritionaloutlook.com/view/cbd-and-sports>

BÖLÜM 15 — Spinal Cerrahi Hastalarında Kannabinoid Kullanımı

15.1 Preoperatif Kenevir Kullanımı ve Cerrahi Sonuçlar

Kenevir kullanımının artan yaygınlığı ve karmaşık spinal deformite cerrahilerinin sıklığındaki artış göz önüne alındığında, kenevirin spinal füzyon cerrahisi sonuçları üzerindeki etkisinin anlaşılması giderek önem kazanmaktadır. Ancak mevcut literatür, füzyon başarısı, komplikasyonlar ve opioid kullanımı açısından tutarsız sonuçlar sunmaktadır [1,2]. D'Antonio ve arkadaşları, preoperatif kenevir kullanımının lomber füzyon sonrası artmış reoperasyon oranlarıyla bağımsız biçimde ilişkili olduğunu, ancak hasta bildirimli sonuç ölçütlerini (PROM) veya opioid tüketimini etkilemediğini bildirmiştir; Lambrechts ve arkadaşları ise servikal füzyon (ön servikal diskektomi ve füzyon) sonrası kenevir kullanıcılarında anlamlı derecede yüksek revizyon oranları saptamıştır [1,2]. Ulusal veri tabanı düzeyinde yapılan bir çalışmada, kenevir kullanımının -özellikle eşlik eden tütün kullanımı varlığında- lomber füzyon sonrası psödoartroz oranlarıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir [1].

Buna karşın, transforaminal lomber interbody füzyon uygulanan küçük bir klinik kohortta kenevir kullanıcıları ile kullanmayanlar arasında füzyon veya komplikasyon açısından anlamlı bir fark bulunamamış; 432 hastalık bir servikal füzyon kohortunda ise (hastaların yarısı düzenli kenevir kullanıcısıydı) 90 günlük tıbbi, cerrahi ve genel komplikasyon oranları karşılaştırılabilir bulunmuştur [1,2]. Propensite skoruyla eşleştirilmiş 259 hastalık bir lomber füzyon kohortunda preoperatif kenevir kullanımının 3 yıl içinde spinal reoperasyon için anlamlı bir öngörücü olduğu (OR=2,34; p=0,04) gösterilmiş, ancak PROM'lar üzerinde anlamlı bir etki saptanmamıştır; bu bulgu, lomber dekompresyon sonrası reoperasyon riskinde anlamlı artış ve opioid kullanımında anlamlı olmayan bir artış bildiren başka bir çalışmayla da desteklenmiştir [2]. Bu heterojen literatürü sentezleyen dört çalışmayı (788 hasta: 188 kenevir kullanıcısı, 600 kullanmayan) içeren bir sistematik derleme ve meta-analiz, tüm spinal füzyon türlerinde kenevir kullanıcılarında revizyon cerrahisi oranının anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermiştir (rölatif risk: 3,58; %95 güven aralığı: 1,67-7,66; p=0,001) [3].

2026 yılında yayımlanan güncel bir sistematik derleme ve meta-analiz, preoperatif kenevir kullanım öyküsünün artmış perioperatif opioid kullanımı ve daha yüksek postoperatif hastane yeniden yatış oranları dahil olmak üzere daha kötü cerrahi sonuçlarla ilişkili olabileceği sonucuna varmış; hastaların bu riskler konusunda ayrıntılı biçimde bilgilendirilmesi, klinisyenlerin bu riskleri tarama yapması ve cerrahi komplikasyonları en aza indirmek amacıyla hastaların spinal füzyon öncesinde kenevir kullanımını bırakmaları veya en azından

azaltmaları yönünde danışmanlık verilmesi önerilmiştir [4]. Uzun segment spinopelvik füzyon gibi daha karmaşık deformite cerrahilerini ve adölesan idiyopatik skolyoz gibi özel popülasyonları inceleyen daha yeni kohort çalışmaları da bu araştırma alanına eklenmekte olup, literatürdeki tutarsızlığın füzyon türü, cerrahi karmaşıklık düzeyi ve hasta popülasyonuna göre değişebileceğine işaret etmektedir [1,5].

15.2 Medikal ve Rekreatif Kullanım Ayrımı ve Klinik Öneriler

Spinal cerrahi literatüründeki dikkat çekici bulgulardan biri, medikal ve rekreatif kenevir kullanımının cerrahi sonuçlar üzerinde farklı etkiler gösterebileceğidir. Tek veya iki seviyeli lomber füzyon uygulanan 627 hastayı inceleyen bir çalışmada, hastalar medikal kenevir kullanıcıları (MC), rekreatif kenevir kullanıcıları (RC) ve kullanmayanlar (NU) olarak üç gruba ayrılmış; MC grubundaki hastaların NU'ya kıyasla daha genç olmasına rağmen anlamlı derecede daha yüksek ağrı bildirdiği, daha fazla opioid gerektirdiği ve 90 günde cerrahi alan enfeksiyonu (SSI) oranının anlamlı derecede yüksek olduğu gösterilmiştir; buna karşın rekreatif kullanıcılar ile kullanmayanlar arasındaki farklar sınırlı kalmıştır [6,7]. Bu bulgu, medikal kenevir kullanıcılarının literatürde önceden tanımlanmamış yüksek riskli bir grup olabileceğini düşündürmektedir; ancak bu ilişkinin doğrudan bir farmakolojik etkiden mi yoksa medikal kenevir kullanıcılarının zaten daha ağır kronik ağrı ve komorbidite profiline sahip olmasından mı kaynaklandığı netlik kazanmamıştır [7].

Literatürdeki genel tabloyu daha da karmaşıklaştıran nokta, bazı çalışmaların birbiriyle çelişen yönde sonuçlar bildirmesidir: 900'den fazla ortopedik girişim hastasını kapsayan bir çalışmada rekreatif kenevir kullanıcılarının eşleştirilmiş kontrol grubuna kıyasla daha az ağrı ve daha iyi mobilite gösterdiği bildirilirken, başka bir çalışma perioperatif dönemde daha fazla ağrı, uykusuzluk ve artmış postoperatif opioid tüketimi rapor etmiştir; bu nedenle literatür "rekabet halinde ve zaman zaman çelişkili sonuçlar" içermektedir [7]. Bu tutarsızlığın altında yatan mekanizmaları netleştirmek amacıyla, kannabinoidlerin sıçan modelinde spinal füzyon üzerindeki doğrudan biyolojik etkisini inceleyen prelinik çalışmalar da yürütülmektedir; bu tür çalışmalar, klinik gözlemsel verilerdeki tutarsızlığın altında yatan olası hücresel ve moleküler mekanizmaları (örneğin füzyon kitlesindeki kemik oluşumu üzerindeki doğrudan etkiler) aydınlatmayı amaçlamaktadır [8,9].

2023 yılında yayımlanan kapsamlı bir derleme, kannabinoidlerin spinal cerrahi bağlamında potansiyel öneminin ağrı kontrolü, füzyonun desteklenmesi, nöroproteksiyon, yara iyileşmesi, enflamasyon, ruh sağlığı ve klinik sonuçlar/komplikasyonlar dahil olmak üzere çok boyutlu bir

alanı kapsadığını vurgulamaktadır; bu çok yönlülük, alanın halen olgunlaşma aşamasında olduğunu ve gelecekteki araştırmaların bu boyutların her birini ayrı ayrı ele alması gerektiğini göstermektedir [10]. Mevcut kanıtların ağırlığı -özellikle revizyon cerrahisi, psödoartroz ve opioid tüketimi riskindeki artışa işaret eden çok sayıda çalışma göz önüne alındığında- güncel uzman önerilerinin, spinal füzyon planlanan hastalarda ayrıntılı bir preoperatif kenevir kullanım öyküsünün sorgulanmasını, hastaların spesifik risklere (reoperasyon, artmış opioid gereksinimi, yeniden yatış) dair bilgilendirilmesini ve elektif spinal füzyon öncesinde kenevir kullanımının kesilmesi veya azaltılması yönünde danışmanlık verilmesini içerdiği söylenebilir [4]. Bu öneri, özellikle medikal kenevir kullanıcılarının da bu risk grubuna dahil edilmesi gerektiğini gösteren güncel bulgular ışığında, kitabın önceki bölümlerinde vurgulanan "standardize kannabinoid kullanımı ile rekreasyonel kullanım arasındaki ayrım" ilkesinin spinal cerrahi bağlamında daha dikkatli bir şekilde yeniden değerlendirilmesi gerektiğine işaret etmektedir.

Kaynaklar

1. Impact of Preoperative Marijuana Use on Functional Recovery and Complications After Spinopelvic Fusion in Adult Spinal Deformity. PMC, 2026. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC13075902/>
2. Billur A, McNamee C, Mac Curtain BM, et al. The potential role of marijuana in spine surgery: a narrative review of preliminary evidence concerning pre- and post-operative consumption on patient outcomes and implications for future research. AME Med J, 2024. <https://amj.amegroups.org/article/view/9269/html>
3. Association Between Preoperative Cannabis Use and Increased Rate of Revision Surgery Following Spinal Fusion: A Systematic Review and Meta-Analysis. PMC, 2024. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11227316/>
4. Impact of Preoperative Cannabis Use on Clinical Outcomes of Spinal Fusion — Systematic Review and Meta-analysis. Spine (Phila Pa 1976), 2026. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41563718/>
5. The Effects of Cannabis Use on Postoperative Outcomes after Spinal Fusion for Adolescent Idiopathic Scoliosis. PMC. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC13557753/>
6. Kwaczala AT, Solomito MJ, McCracken C, Makanji H. Medical and recreational cannabis use in patients undergoing one- or two-level lumbar spine fusion correlated with postoperative outcomes. N Am Spine Soc J, 2025. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12356461/>
7. Medical and recreational cannabis use in patients undergoing one- or two-level lumbar spine fusion correlated with postoperative outcomes (results and discussion). PMC. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC12356461/>
8. The Effect of Cannabinoids on Spinal Fusion in a Rat Model. Lumbar Spine Research Society, 2023. <https://vumedi.com/video/the-effect-of-cannabinoids-on-spinal-fusion-in-a-rat-model>
9. Impact of Preoperative Marijuana Use on Functional Recovery and Complications After Spinopelvic Fusion (Fogel et al. rat model citation). PubMed, 2026. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41982324/>
10. Ihejirika-Lomedico R, Fogel H. Cannabinoids in Spine Surgery: A Comprehensive Review. 2023. <https://cannabisclinicians.org/?p=29290>

BÖLÜM 16 — Kompleks Bölgesel Ağrı Sendromu (KBAS/CRPS)

16.1 Patofizyoloji ve Kannabinoid Sisteminin Rolü

Kompleks bölgesel ağrı sendromu (KBAS), genellikle bir ekstremitede (kol, el, bacak veya ayak) ortaya çıkan, orijinal yaralanmayla orantısız şiddette, yanıcı, zonklayıcı veya batıcı nitelikte, uzun süreli ve şiddetli ağrı ile karakterize kronik bir ağrı sendromudur; sıklıkla bir travma veya cerrahi girişim sonrası gelişir [1,2]. Hastalık, sinir hasarının eşlik etmediği KBAS Tip I ile belirgin sinir hasarı ve tipik nöropatik ağrı özellikleri gösteren KBAS Tip II olmak üzere iki alt tipe ayrılır; insidansı 100.000'de 5-25 arasında değişmekte olup kadın/erkek oranı yaklaşık 1:2-3, üst/alt ekstremitte tutulum oranı ise yaklaşık 2:1'dir [1,3]. Patofizyolojisi tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte, nöroenflamatuvar, vasküler ve merkezi sinir sistemi mekanizmalarının karşılıklı etkileşimi sonucu geliştiği; sempatik sinir sisteminin düzensizleşmesi, nörojenik enflamasyon ve merkezi sinir sisteminde uyumsuz (maladaptif) plastisitenin ağrı ve duyuusal semptomların sürmesine katkıda bulunduğu düşünülmektedir [3].

Bu kitabın önceki bölümlerinde ele alındığı üzere, CB1 ve CB2 reseptörlerinin periferik sinir hasarına yanıt olarak yukarı regüle edildiği ve ağrı iletimi ile algısını etkilediği gösterilmiştir [2]. Bu bulgu, özellikle belirgin sinir hasarı içeren KBAS Tip II için doğrudan bir mekanistik gerekçe oluşturmakta, kannabinoid sisteminin KBAS'ın altında yatan nöropatik ve santral sensitizasyon süreçlerinde rol oynayabileceğine işaret etmektedir. Mevcut geleneksel farmakolojik seçenekler ise sınırlı ve yetersiz kalmaktadır: bir Cochrane derlemesi NSAİİ'lerin nöropatik ağrıdaki etkinliğine dair kanıtların düşük kalitede olduğunu bildirmiş, bu durum NSAİİ'lerin KBAS'taki uygunluğuna dair endişe doğurmuştur; gabapentinoidlerin etkinliğine dair kanıtların düşük-orta kesinlikte olduğu, ayrıca uzun süreli kullanımda kötüye kullanım ve bağımlılık riski taşıdığı bildirilmektedir; opioidlerin kronik ağrıdaki etkinliğine dair yetersiz kanıt bulunmakta, buna karşın ilişkili zararlara dair kanıtlar artmaktadır [2]. Bifosfonatlar birden fazla randomize kontrollü çalışmada güvenlik ve etkinlik göstermiş olsa da farklı bir mekanizma üzerinden etki etmekte, kortikosteroidler ise hastalığın kronik seyri nedeniyle uzun süreli kullanıma uygun değildir [4]. Bu tedavi boşluğu, kannabinoid bazlı ürünlerin KBAS için yeni bir terapötik seçenek olarak değerlendirilmesine zemin hazırlamıştır [2].

16.2 Klinik Kanıtlar: İngiltere Tıbbi Kenevir Kaydı Çalışması

2025 yılına kadar, kenevir bazlı tıbbi ürünlerin KBAS hastalarındaki etkilerini değerlendiren hiçbir klinik çalışma bulunmamaktaydı [2]. Bu boşluğu dolduran ilk çalışma, İngiltere Tıbbi Kenevir Kaydı'na (UK Medical Cannabis Registry) kayıtlı 64 yetişkin KBAS hastasını 6 ay

boyunca izleyen, Brain and Behavior dergisinde 2025 yılında yayımlanan bir vaka serisidir [2,5]. Çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama yaşı $41,91 \pm 11,25$ olup %48,44'ü kadın, %51,56'sı erkektir; hastaların yarısı işsiz olarak bildirilmiş, ortalama vücut kitle indeksi $26,30 \pm 7,04$ kg/m² olarak saptanmıştır [2]. Hastalara uzman gözetiminde THC ve CBD içeren kenevir bazlı tıbbi ürünler (CBMP) reçete edilmiş, hasta bildirimli sonuç ölçütleri (PROM) başlangıç, 1., 3. ve 6. aylarda değerlendirilmiş, yan etkiler Ortak Terminoloji Kriterleri (CTCAE) versiyon 4.0 kullanılarak derecelendirilmiştir [2,5].

Sonuçlara göre, Kısa Ağrı Envanteri (BPI) ile ölçülen ağrı şiddeti başlangıçta $6,69 \pm 1,42$ iken, 1. ayda $5,85 \pm 1,73$, 3. ayda $5,91 \pm 1,82$ ve 6. ayda $6,05 \pm 1,72$ olarak bulunmuş ve bu değişim istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p < 0,05$) [5,6]. BPI ağrı müdahale skoru, Kısa Form McGill Ağrı Anketi-2 (SF-MPQ-2) toplam skoru ve görsel analog ağrı skalası (VAS) gibi diğer ağrıya özgü ölçütlerde de çeşitli zaman noktalarında anlamlı iyileşmeler gözlenmiştir; ayrıca hastalar yaşam kalitesi ile ilişkili önemli ölçütlerde de iyileşme bildirmiştir [6]. Araştırmacılar, kenevir bazlı tıbbi ürünlerin ağrı şiddeti ve müdahalesinde iyileşmelerle ilişkili olduğu sonucuna varmıştır [6].

Bu çalışmanın sonuçları KBAS'ta kannabinoid kullanımı için umut verici bir ilk adım oluştursa da, önemli metodolojik sınırlılıklar akılda tutulmalıdır: çalışma randomize kontrollü bir tasarıma değil, kontrol grubu ve körleme içermeyen gözlemsel bir vaka serisi tasarımına sahiptir; bu nedenle gözlenen iyileşmelerin plasebo etkisinden, doğal hastalık seyrinden veya eşzamanlı diğer tedavilerden ayırt edilmesi mümkün değildir. Bununla birlikte, bu çalışma KBAS'ta kenevir bazlı ürünlere ilişkin ilk sistematik klinik veriyi sunması açısından alan için önemli bir kilometre taşı niteliğindedir [2,6]. Ortopedi ve travmatoloji pratiği açısından bu bölümün klinik anlamı şudur: geleneksel tedavilere dirençli KBAS hastalarında -özellikle sinir hasarı içeren Tip II olgularında- uzman gözetiminde kenevir bazlı tıbbi ürünler, mevcut tedavi seçeneklerinin sınırlılığı göz önüne alındığında değerlendirilebilecek bir seçenek olarak öne çıkmaktadır; ancak bu yaklaşımın rutin ilk basamak tedavi olarak önerilebilmesi için randomize kontrollü çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

Kaynaklar

1. Lidocaine infusion for the treatment of complex regional pain syndrome: Case series and literature review. PMC. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11627014/>
2. UK Medical Cannabis Registry: A Clinical Outcomes Analysis for Complex Regional Pain Syndrome. PMC, 2025. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12405601/>
3. Local subcutaneous lidocaine injection for the treatment of complex regional pain syndrome: a case report and literature review. PMC. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10461082/>
4. Intraoperative Pain Management for Treatment-Resistant Complex Regional Pain Syndrome: A Case Report. PMC. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11614358/>
5. UK Medical Cannabis Registry publishes new findings. Curaleaf Clinic, 2025. <https://curaleafclinic.com/medical-cannabis-and-complex-regional-pain-syndrome-findings-from-the-uk-medical-cannabis-registry/>
6. UK Medical Cannabis Registry: A Clinical Outcomes Analysis for Complex Regional Pain Syndrome. PubMed, 2025. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40898690/>

BÖLÜM 17 — Rehabilitasyon Sürecinde Kannabinoidler

17.1 Fizik Tedavi ile Kombinasyon

Kannabinoidlerin egzersiz ve fizik tedavi ile birlikte kullanımına dair en doğrudan klinik veri, Florida Üniversitesi araştırmacıları tarafından gerçekleştirilen ve Journal of Cannabis Research'te yayımlanan randomize, plasebo kontrollü bir fizibilite çalışmasından gelmektedir. Bu çalışmada sağlıklı yetişkinlere 15 gün boyunca günde iki kez sublingual yoldan kenevir kökenli CBD ekstresi veya plasebo verilmiş, 10. günde katılımcılara kas-iskelet sistemi ağrısı, kuvvet kaybı ve fonksiyonel bozukluk oluşturmak amacıyla tekrarlayan egzersiz protokolü uygulanmıştır. CBD alan katılımcılar, plasebo grubuna kıyasla daha az ağrı, daha az kuvvet kaybı ve daha az fiziksel yetersizlik bildirmiş, yaralanmadan tam iyileşme için gereken sürenin de bir miktar daha kısa olduğu gözlenmiştir; müdahale güvenli ve iyi tolere edilebilir olarak değerlendirilmiştir [1,2]. Yazarlar, bulgularının umut verici olmakla birlikte, ağrı ve fonksiyon üzerindeki eğilimleri doğrulamak için daha geniş örneklem büyüklüğü ve daha geniş doz aralıkları içeren klinik çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu vurgulamışlardır [1].

Antrenmanlı bireylerde yapılan anket çalışmaları, kenevir kullanıcılarının egzersiz sonrası iyileşmeye yardımcı olmak, kas ağrısına bağlı ağrıyı hafifletmek, enflamasyonu azaltmak ve uykuyu iyileştirmek amacıyla kenevir kullandıklarını bildirmektedir; akut CBD alımının direnç egzersizi sonrası kas hasarını azalttığı, TNF- α ve IL-6 gibi sitokin düzeylerini olası biçimde düşürebildiği aktarılmaktadır -bu bulgu, kitabın 13. bölümünde ele alınan CB2 aracılı sitokin baskılayıcı mekanizmalarla uyumludur [3,4]. Hayvan modellerinde CBD'nin dayanıklılık performansını da etkileyebildiğine dair mekanistik veriler bulunmaktadır: farelerde CBD uygulamasının koşu bandı performansını artırdığı, bunun oksidatif kas lifi kompozisyonunda artış ile PGC-1 α , fosforile CREB ve AMPK gibi mitokondriyal biyogenez ile ilişkili genlerin ekspresyonundaki artışla ilişkili olduğu; ilginç biçimde bu etkinin bir kısmının bağırsak mikrobiyomundaki değişiklikler (özellikle Bifidobacterium animalis türünün artışı) üzerinden aracılık edildiği gösterilmiştir [5].

Kannabis, THC ve CBD'nin atletik performans üzerindeki etkilerini eleştirel olarak değerlendiren bir derleme, bütün bitki kenevir ve THC'nin kuvvet ve aerobik tipte egzersiz performansı üzerinde genellikle nötr veya olumsuz etki gösterdiğini, buna karşın CBD'nin özellikle iyileşme desteği açısından incelendiğini; CBD'nin uyku kalitesi, ağrı ve hafif travmatik beyin hasarı üzerindeki olası yararlı etkilerinin sporcular için özel bir ilgi alanı oluşturduğunu bildirmektedir [6]. Fizik tedavi pratiğinde CBD ve CBG'nin gergin kasları

gevşetmeye ve kas spazmlarını azaltmaya yardımcı olabileceği, bunun özellikle kas gerilmesi, spazm veya gerginliğe bağlı rahatsızlığı olan hastalarda -inme sonrası rehabilitasyon, eklem replasmanı sonrası fizik tedavi ve bel ağrısı tedavisi dahil- faydalı olabileceği bildirilmektedir [7]. Ancak burada önemli bir güvenlik uyarısı gerekmektedir: ağrı sinyallerinin baskılanmasının iyileşmeyi hızlandırmakla eş anlamlı olmadığı, iyileşme süresi doku hazır olmadan kısaltılırsa aşırı antrenman veya yeniden yaralanma riskinin teorik olarak artabileceği vurgulanmaktadır [8]. Mevcut kanıtların büyük bölümü halen fizibilite çalışmaları, anket verileri ve hayvan modelleriyle sınırlı olup, bu alanda da doğrulayıcı büyük ölçekli randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır [1,8].

17.2 Uyku Kalitesi ve İyileşme Süreci İlişkisi

Uyku, kas-iskelet sistemi rehabilitasyonunda sıklıkla göz ardı edilen ancak kritik bir bileşendir; egzersiz veya cerrahi sonrası iyileşme süreci enflamasyon, kas lifi hasarı, oksidatif stres, hormonal değişimler ve sinir sistemi yorgunluğu gibi karmaşık biyolojik süreçleri içermekte, bu süreçlerin çoğu uyku sırasında düzenlenmektedir [9]. Bu bağlamda kannabinoidlerin uyku kalitesi üzerindeki etkisi, rehabilitasyon sürecindeki dolaylı ancak önemli bir katkı olarak değerlendirilmelidir.

Kannabinoidlerin uykuya etkisini değerlendiren en kapsamlı ve güncel kanıt, Radicle Science ile çeşitli Amerikan üniversitelerinin (Pittsburgh, Maryland, UCLA) ve Scripps Klinik Uyku Merkezi'nin işbirliğiyle yürütülen, 1.793 yetişkini kapsayan çift kör, randomize kontrollü bir çalışmadan gelmektedir; bu çalışma, kannabinoidlerin melatonin ile karşılaştırıldığı ve kannabinoid-melatonin kombinasyonlarının araştırıldığı, bugüne kadarki en büyük randomize kontrollü kannabinoid çalışması olma özelliğini taşımaktadır [10,11]. Dört hafta süren çalışmada, günlük 15 mg izole CBD alımının, uyku kalitesinde 5 mg melatonine benzer düzeyde, klinik açıdan anlamlı bir iyileşme sağladığı; CBD'ye düşük doz kannabinol (CBN) veya kannabikromen (CBC) eklenmesinin ek bir fayda sağlamadığı gösterilmiştir. CBD kullanıcılarının, yalnızca melatonin kullananlara kıyasla daha az sersemlik hissi bildirdiği, melatonin ile CBD ve CBN kombinasyonunu alan katılımcıların %71'inin uyku sonuçlarında anlamlı iyileşme gösterdiği bildirilmiştir [11,12].

Ayrı bir 8 haftalık klinik çalışmada, günlük CBD takviyesinin algılanan uyku kalitesini iyileştirdiği ve doğal öldürücü (NK) hücrelerin sitotoksik fonksiyonunun güçlendirilmesi yoluyla sistemik bağışıklık gözetimini desteklediği gösterilmiştir; bu bulgu, uyku iyileşmesinin yalnızca subjektif bir fayda olmayıp, bağışıklık fonksiyonu üzerinden dokunun iyileşme

kapasitesine dolaylı olarak katkıda bulunabileceğine işaret etmektedir [13]. Uyku bozukluğu olan hastalarda CBD'yi değerlendiren 34 insan çalışmasını tarayan bir derleme, CBD'nin tek başına veya eşit oranda THC ile birlikte kullanıldığında insomni semptomlarının hafifletilmesinde faydalı olabileceği sonucuna varmıştır [13]. Bu araştırma ilgisi, ortopedik açıdan da önemli olan spesifik hasta gruplarına -örneğin bu kitabın 15. bölümünde ele alınan spastisiteli MS hastalarına- da yönelmiş olup, MS hastalarında kronik uyku bozukluğu için oromukozal CBD'yi (günlük 150-300 mg) değerlendiren N-of-1 çapraz geçişli bir çalışma (CanISleepinMS) tasarlanmıştır [14].

Bu bölümde özetlenen bulguların ortopedi ve travmatoloji rehabilitasyonu açısından klinik anlamı şudur: kannabinoidlerin -özellikle CBD'nin- uyku kalitesini iyileştirme yönündeki randomize kontrollü kanıtı, egzersiz ve fizik tedavi ile doğrudan kombinasyonuna dair kanıttan daha sağlam bir temele sahiptir. Cerrahi sonrası veya yaralanma sonrası rehabilitasyon sürecinde uyku kalitesinin iyileştirilmesi, dolaylı olarak ağrı toleransını, enflamatuvar yanıtı ve genel iyileşme sürecini destekleyebilecek bir mekanizma sunmaktadır. Ancak kannabinoidlerin doğrudan egzersiz performansı, kas protein sentezi veya objektif iyileşme belirteçleri üzerindeki etkilerini ölçen klinik çalışmalar halen sınırlı olup, bu alandaki mevcut uygulamaların büyük bölümü hasta tercihi ve anekdotal deneyime dayanmaktadır; rehabilitasyon protokollerine kannabinoid entegrasyonunun standartlaştırılması için daha fazla kontrollü araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Kaynaklar

1. Efficacy and safety of cannabidiol (CBD) on reducing pain and functional impairment associated with exercise-induced muscle injury: a randomized placebo-controlled feasibility trial. PMC.
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC13159225/>
2. Clinical Trial: CBD Assists in Muscle-Related Injury Recovery. NORML, 2026.
<https://norml.org/news/2026/04/09/clinical-trial-cbd-assists-in-recovery-from-muscle-related-injuries>
3. Cannabis use for exercise recovery in trained individuals: a survey study. PMC.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10403841/>
4. Cannabis for Workout Recovery. Realm of Caring Foundation, 2026. <https://realmofcaring.org/cannabis-for-workout-recovery/>
5. Cannabidiol reshapes the gut microbiome to promote endurance exercise in mice. PMC.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11873264/>
6. Cannabis and Athletic Performance. PMC. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8566388/>
7. CBD & CBG: How These Cannabinoids Help in Physical Therapy. Best Physical Therapist NYC, 2024.
<https://www.bestphysicaltherapistnyc.com/cbd-cbg-how-these-cannabinoids-help-in-physical-therapy/>
8. CBD and Fitness Recovery: Benefits and Research. Ministry of Cannabis, 2026.
<https://www.ministryofcannabis.com/blog/cbd-fitness-recovery/>
9. CBD and Fitness Recovery: Benefits and Research (recovery physiology). Ministry of Cannabis, 2026.
<https://www.ministryofcannabis.com/blog/cbd-fitness-recovery/>
10. First-of-its-kind clinical trial supports CBD's efficacy to boost sleep quality. NutraIngredients, 2023.
<https://www.nutraingredients.com/Article/2023/06/13/clinical-trial-supports-cbd-s-efficacy-to-boost-sleep-quality>
11. Cannabinoids improve sleep in the first and largest cannabinoid clinical trial. HCPLive.
<https://hcplive.com/view/cannabinoids-improve-sleep-in-the-first-and-largest-cannabinoid-clinical-trial>
12. Clinical trial compares cannabinoids, melatonin sleep outcomes. Sleep Review Magazine.
<https://sleepreviewmag.com/sleep-treatments/pharmaceuticals/otc/clinical-trial-compares-cannabinoids-melatonin-sleep-outcomes/>
13. Clinical Trial: Oral CBD Dosing Improves Sleep Quality. NORML, 2023.
<https://norml.org/news/2023/10/26/clinical-trial-oral-cbd-dosing-improves-sleep-quality/>
14. The CanISleepinMS Study: Effect of cannabidiol (CBD) on sleep quality in patients with multiple sclerosis.
<https://www.onderzoekmetmensen.nl/en/node/56335/pdf>

BÖLÜM 18 — Pediatrik Ortopedide Kannabinoid Kullanımı — Sınırlamalar ve Etik Boyut

18.1 Çocuklarda Kullanımın Kısıtlılıkları

Çocuklarda kannabinoid kullanımını sınırlayan en temel neden, gelişmekte olan beyin ve muhtemelen gelişmekte olan iskelet sisteminin yetişkinlerden farklı bir kırılabilirlik profiline sahip olmasıdır. Araştırmalar THC'nin gelişmekte olan beyinde beyaz ve gri madde dağılımını değiştirebildiğini ve belleği bozabileceğini göstermektedir; adölesan dönemde endokannabinoid sistemi ve reseptörleri budama (pruning) ve sinaptik plastisite gibi nörogelişimsel süreçlerde kritik bir rol oynadığından, bu hassas dönemde dışarıdan alınan THC'nin psikotropik etkisi, gelişmekte olan endokannabinoid sistemi üzerinden özellikle savunmasız bir pencerede deneyimlenmektedir [1,2]. THC'nin çocuklarda ciddi hipotansiyon dahil kardiyovasküler etkilere yol açabildiği, öfori, bilinç düzeyinde azalma, bulantı veya kenevir hiperemez sendromu, baş dönmesi, unutkanlık ve yorgunluk gibi yan etkilerin bildirildiği belirtilmektedir; THC'nin yüksek lipofilik özelliği nedeniyle kan düzeylerinin klinik etki veya merkezi sinir sistemi etkileriyle iyi korelasyon göstermediği, yüksek CBD/düşük THC içerikli ürünlerin güvenlik profilinin ne ölçüde farklı olduğunun ise henüz netleşmediği vurgulanmaktadır [1].

Bağışıklık sistemi üzerindeki etkiler de çocuklarda ayrı bir endişe kaynağıdır: adölesan sıçanlarda yapılan prelinik çalışmalar, uzun süreli THC maruziyetinin kısa vadede antiinflamatuvar bir etki gösterdiğini, ancak uzun bir yoksunluk döneminin ardından bu etkinin paradoksal biçimde hem beyinde hem periferde artmış inflamatuvar duruma dönüştüğünü göstermiştir; bu bulgu, insan adölesanlarında kenevir maruziyetinin erişkinlik döneminde bağışıklık ve nöroinflamatuvar hastalıklara karşı artmış hassasiyete yol açabileceği olasılığını gündeme getirmektedir [3]. Bu kitabın 13. bölümünde ele alınan kannabinoidlerin antiinflamatuvar potansiyeli göz önüne alındığında, gelişmekte olan bağışıklık sisteminin bu etkilere erişkin sistemden farklı ve daha az öngörülebilir biçimde yanıt verebileceği akılda tutulmalıdır. Ayrıca kronik adölesan kenevir kullanımının erkek ve kadın fertilesi üzerinde olumsuz etkileri olduğu bildirilmekte; kannabinoid reseptörlerinin hipotalamus, hipofiz bezi, over, endometriyum, testis ve spermde izole edildiği belirtilmektedir [3].

Bu kitabın 3. bölümünde ele alındığı üzere, büyüme plağının hipertrofik kondrosit tabakası CB1 ve CB2 reseptörlerini eksprese etmekte ve endokannabinoid tonusu embriyonel dönemden erişkinliğe kadar uzun kemik gelişimini etkilemektedir. Bu bulgu, aktif büyüme evresindeki çocuklarda dışarıdan alınan kannabinoidlerin normal longitudinal kemik

büyümesinin düzenlenmesiyle etkileşebileceği yönünde teorik, ancak klinik güvenlik verisi bakımından neredeyse tamamen araştırılmamış bir endişe alanı oluşturmaktadır; bu konu, pediatrik kırıklar üzerine yazılan bir eserde özellikle dikkat çekicidir ve gelecekteki araştırmalar için öncelikli bir alan olarak değerlendirilmelidir. Son olarak, küçük çocuklarda kazara kenevir alımı da göz ardı edilmemesi gereken bir güvenlik boyutudur; 10 yıllık bir retrospektif acil servis çalışmasında, kenevir alımı saptanan çocukların medyan yaşının 14 ay olduğu, klinik tablonun evrensel olarak nörolojik semptomlarla (letarji, ataksi, uzamış koma) seyrettiği, bakıcıların %60'ından fazlasının maruziyeti bilmediğini beyan ettiği ve tüm olgularda çocuk koruma ekibinin devreye girdiği bildirilmiştir [4]. Bu tür kazara maruziyet olguları, özellikle evde kenevir bazlı ürün bulunan ailelerin çocuklarında kırık ve açıklanamayan nörolojik semptomların birlikte görülebileceği pediatrik ortopedik acil servis ortamlarında yüksek farkındalık gerektirmektedir.

18.2 Mevcut Kanıt Eksikliği ve Dikkat Edilmesi Gerekenler

Çocuklarda kannabinoid kullanımına dair sağlam kanıt tabanı, halen yalnızca birkaç spesifik endikasyonla sınırlıdır; bunlar başlıca Dravet sendromu ve Lennox-Gastaut sendromu gibi ağır çocukluk çağı epilepsileri ile otizm spektrum bozukluğuna bağlı davranışsal semptomlardır. 2017 yılında yayımlanan bir sistematik derleme, çocuk ve adölesanlarda kannabinoid tedavisinin terapötik etkinliğine dair kanıtların sınırlı ve büyük ölçüde düşük kalitede olduğunu, risk-fayda dengesini değerlendirmek için ek araştırmalara ihtiyaç duyulduğunu bildirmiştir [5,6]. 2017'den bu yana kanıt tabanı bir miktar genişlemiş olsa da halen belirli endikasyonlarda yoğunlaşmaktadır; pediatrik medikal kannabinoidleri değerlendiren meta-analizler, nöbet kontrolündeki faydaya karşın tedavi bırakma oranında artış ve uyuklama, iştah azalması, ishal ve karaciğer aminotransferaz düzeylerinde yükselme gibi yan etkilerde artış bildirmektedir [7].

Ortopedi açısından doğrudan ilgili olan nadir pediatrik randomize kontrollü çalışmalardan biri, serebral palsi veya travmatik beyin hasarına bağlı spastisitesi olan çocuklarda nabixsimol kullanımını değerlendiren bir çalışmadır [1]. Bu popülasyon, kitabın 15. bölümünde erişkinler için tartışılan spastisite-ortopedi ilişkisinin pediatrik karşılığını oluşturmakta; serebral palsili çocuklar sıklıkla tendon uzatma, kalça sürveyansı ve kontraktür cerrahisi gibi pediatrik ortopedik girişimlere ihtiyaç duymaktadır. Bu nedenle bu tür çalışmalar, kitabın önceki bölümlerinde ele alınan kannabinoid-spastisite ilişkisinin pediatrik ortopedik pratiğe uzantısını temsil etmesi bakımından özel bir öneme sahiptir.

Pediatricide bütün bitki kenevir ekstreleri ile saflaştırılmış, standardize fitokannabinoidler arasındaki tartışma, erişkinlere kıyasla çok daha yüksek bir önem taşımaktadır; ürün değişkenliği ve kontaminasyon riskinin daha az tolere edilebilir olduğu bu popülasyonda, olası bir "entourage etkisi"nden yararlanma potansiyeline rağmen saf, standardize cannabinoidlerin tercih edilmesi güçlü biçimde önerilmektedir [6]. Ayrıca medikal kenevir kullanımının pediatricide görece yüksek bir plasebo etkisi taşıdığı düşünülmekte olup, ebeveyn veya bakıcı tarafından bildirilen faydanın körleme içermeyen bir bağlamda dikkatle yorumlanması gerekmektedir [6].

Bu bulguların bütünü, çocukluk ve ergenlik döneminde medikal kenevir kullanımına ilişkin kararların dikkatli bir biçimde ve kanıta dayalı olarak verilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır [6]. Bu dikkatin etik boyutu da göz ardı edilmemelidir: çocuk, tedaviye ilişkin tam bilgilendirilmiş onam veremediğinden karar süreci ebeveyn veya vasi onayına dayanmakta; gelişmekte olan beyin ve muhtemelen gelişmekte olan iskeletin kırılabilirliği, birkaç iyi araştırılmış endikasyon dışında yan etki riskinin mütevazı fayda kanıtına kıyasla daha belirgin olması ve evde kenevir bazlı ürün bulunmasının kazara maruziyet riskini artırması gibi faktörler bir araya geldiğinde, pediatrik ortopedi pratiğinde cannabinoid kullanımının iyi tanımlanmış endikasyonların (örneğin altta yatan nörolojik bir durum bağlamında uzman gözetiminde spastisite yönetimi) dışında büyük bir dikkatle ele alınması gerektiği sonucuna varılmaktadır. Evde kenevir bazlı ürün kullanan bir bakıcının pediatrik ortopedi hastası çocuğuna güvenli saklama konusunda danışmanlık verilmesi de bu bağlamda pratik bir öneri olarak öne çıkmaktadır.

Kaynaklar

1. Medical cannabis for children: Evidence and recommendations. PMC, 2024.
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10996577/>
2. Pediatric Brain on Cannabinoids: Adverse Effects of Cannabinoid Products in Children and Adolescents. IntechOpen. <https://www.intechopen.com/chapters/82788>
3. Concerns Related to the Consequences of Pediatric Cannabis Use: A 360-Degree View. PMC.
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10670833/>
4. Cannabinoid exposure in infants and children in the pediatric emergency department—the child protection perspective. PMC. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC12021702/>
5. Efficacy and safety of medical cannabinoids in children: a systematic review and meta-analysis. PMC.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8648720/>
6. Medical Cannabis in Children. PMC. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7000154/>
7. Efficacy and safety of medical cannabinoids in children: a systematic review and meta-analysis (adverse event findings). PMC. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7000154/>

BÖLÜM 19 — Yan Etkiler ve Kontrendikasyonlar

19.1 Kısa ve Uzun Dönem Yan Etkiler

Kenevir ve türevlerinin akut kullanımı, öfori, taşikardi, iştah artışı, ağız kuruluğu, baş dönmesi, koordinasyon ve reaksiyon süresinde bozulma gibi kısa süreli etkilerle ilişkilidir; özellikle yüksek THC içerikli ürünlerde anksiyete, parapoya ve akut psikotik benzeri semptomlar da bildirilmektedir [1,2]. Kronik ve tekrarlayan kenevir kullanımı ise solunumsal ve kardiyovasküler bozukluklar, bilişsel değişiklikler, psikoz, şizofreni ve duygudurum bozuklukları gibi uzun dönem yan etkilerle ilişkilendirilmiştir; ancak bu ilişkinin nedensel olup olmadığı literatürde tartışmalıdır [1]. Fiziksel sağlık riskleri arasında solunumsal ve kardiyovasküler sorunlar, gebelikte erken doğum ve kısıtlı fetal büyüme, ve hiperemez sendromu yer almakta olup bu riskler özellikle yüksek THC içerikli ürünlerin tekrarlayan kullanımıyla ilişkilendirilmektedir [2].

Kannabinoid hiperemez sendromu (KHS), uzun süreli yoğun kenevir kullanımının nadir ancak potansiyel olarak ciddi bir komplikasyonu olup, döngüsel bulantı, kusma ve karın ağrısı atakları ile karakterizedir. Patofizyolojisi tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte, CB1 reseptör aktivasyonunun mide asidi salgısını inhibe ettiği, alt özofagus sfinkter gevşemesini azalttığı ve barsak motilitesini düşürdüğü; kronik yüksek potensli kenevir kullanıcılarında barsaktaki CB1 aktivitesinin beyin aktivitesinin önüne geçerek bulantı, kusma ve karın ağrısını artırabildiği düşünülmektedir. KHS'nin karakteristik ve neredeyse tanı koydurucu bir özelliği, hastaların sıcak duş veya banyo ile geçici ancak hızlı semptomatik rahatlama bildirmesi olup, bazı hastalar günün yarısına kadarını bu şekilde geçirebilmektedir [3,4].

Kardiyovasküler etkiler açısından THC ve CBD birbirinden belirgin biçimde farklılaşmaktadır: THC sempatomimetik etkiyle taşikardi ve kan basıncı artışına yol açabilirken, CBD'nin sağlıklı bireylerde veya hayvanlarda hemodinamik parametreleri genellikle belirgin biçimde etkilemediği, hipertansiyonda vazodilatör ve antioksidan özellikler gösterse de hipertansif hayvan modellerinde kan basıncını etkilemediği, hipotansif etkisinin esas olarak stres koşulları altında ortaya çıktığı bildirilmektedir [5]. Buna karşın kenevir kullanımının genel olarak kalp hastalığı, kalp krizi ve inme riskini artırabileceği, bu riskin uzun süreli ve yüksek miktarda kullanımla arttığı belirtilmektedir [6]. Nabiximol gibi sabit oranlı THC:CBD kombinasyon ürünlerinin uzun dönem güvenlik verileri de mevcuttur; 137 hastalık bir uzun dönem güvenlik uzatma çalışmasında ciddi yan etkiler arasında lenfadenopati, atriyal fibrilasyon, primer biliyer siroz, dehidratasyon ve hiperglisemi (her biri %0,73 oranında) bildirilmiş; daha sık görülen

diğer yan etkiler arasında iştahsızlık (%5,11), kısa süreli hafıza kaybı (%6,57), depresif duygudurum (%5,11), oryantasyon bozukluğu (%4,38) ve uykusuzluk (%3,65) yer almıştır [7].

19.2 Cerrahi Öncesi/Sonrası Dikkat Edilecek Noktalar (Anestezi Etkileşimleri)

2025 yılı ortası itibarıyla Amerika Birleşik Devletleri'nde tıbbi kenevirin 40 eyalet ile Columbia Bölgesi ve çeşitli bölgelerde, rekreasyonel kullanımın ise 24 eyalet ve Columbia Bölgesi'nde yasal olması, anestezi uzmanlarının kenevir kullanan hastaların perioperatif yönetimine giderek daha fazla dikkat etmesini gerektirmektedir [8]. Ayrıntılı bir preoperatif öykü, kullanılan ürünün tipi ve bileşimi, alım yolu ve sıklığı, olağan doz, herhangi bir advers reaksiyon, son kullanımdan bu yana geçen süre, doz atlandığında semptom ortaya çıkıp çıkmadığı ve eşlik eden alkol veya opioid kullanımını belgelemelidir [8]. Akut intoksikasyon durumunda emergence ajitasyonu veya hemodinamik instabilite tetiklenebileceğinden, elektif girişimlerin -özellikle koroner arter hastalığı veya kardiyak öyküsü olan hastalarda- hasta klinik olarak ayılana kadar ertelenmesi önerilmektedir [9].

İntraoperatif dönemde en iyi belgelenmiş bulgulardan biri, düzenli kenevir kullanıcılarında artmış anestezi gereksinimidir; düzenli kullanımın indüksiyon ve sedasyon için gereken propofol dozunu artırabileceği, yeterli anestezi derinliğine ulaşmak için daha yüksek dozlarda intravenöz ve volatil ajan gerekebileceği bildirilmektedir [9,10]. 65 yaş ve üzeri 22.476 hastayı kapsayan retrospektif bir kohort çalışmasında, kenevir kullanıcılarının kullanmayanlara kıyasla inhalasyon anesteziklerinin (izofluran, sevofluran) minimum alveoler konsantrasyonunun anlamlı derecede daha yüksek olduğu gösterilmiş; ancak bu farkın klinik önemi net değildir ve yazarlar, evrensel preoperatif kenevir taramasının önemi vurgulanırken, sağlam kanıt olmaksızın gereksiz yüksek anestezi doz uygulanmasına yol açabilecek klinik önyargıya karşı dikkatli olunması gerektiğini belirtmiştir [10]. Üçüncü molar diş çekimi geçiren hastalarda yapılan prospektif bir çalışma, kenevir kullanıcılarının anlamlı derecede daha yüksek propofol dozuna ihtiyaç duyduğunu göstermiş, araştırmacılar "kenevir maruziyet yılı" (CEY) kavramına dayalı bir risk sınıflandırma sistemi geliştirerek 2-3 yıldan fazla süredir günde birden fazla kez kenevir kullananları yüksek riskli grup olarak tanımlamıştır [11,12]. Bu ilişkinin altında yatan olası mekanizmalar arasında hem THC hem propofolün etki gösterdiği GABA reseptörlerinde çapraz tolerans gelişimi ve propofol metabolizmasını etkileyebilecek sitokrom P450 enzim indüksiyonu yer almaktadır; sekiz gözlemsel çalışmayı ve 2.268 hastayı kapsayan, PROSPERO'ya kayıtlı ilk resmi sistematik derleme ve meta-analiz, bu ilişkiyi sayısal olarak nicelendirmeyi amaçlamaktadır [13].

İntraoperatif dönemde ayrıca semptomimetik/vazoaktif ajanlar ve CYP indükleyici/inhibitörleriyle ilaç-ilaç etkileşimleri görülebileceği, opioid, ketamin ve gabapentinoidlere verilen yanıtın değişebileceği, artmış hava yolu reaktivitesi ve bronkospazm riski nedeniyle kardiyopulmoner komplikasyonların izlenmesi gerektiği bildirilmektedir [9,14]. Postoperatif dönemde ise bu kitabın 11. ve 17. bölümlerinde ayrıntılı olarak ele alınan bulgularla uyumlu biçimde, kenevir kullanıcılarında artmış postoperatif ağrı skorları ve opioid tüketimi gözlenebileceği; düzenli/ağır kullanıcılarda genellikle son kullanımdan 1-2 gün sonra ortaya çıkan yoksunluk belirtilerinin izlenmesi gerektiği vurgulanmaktadır [9,14].

Güncel anestezi ve ağrı derneklerinin (ASRA/PAIN) rehberleri, evrensel preoperatif tarama yapılmasını, kenevir kullanım bozukluğu açısından değerlendirme yapılmasını, yoğun kullanıcılarda doz azaltma veya kesme konusunda danışmanlık verilmesini ve akut intoksikasyon durumunda elektif girişimlerin ertelenmesini önermektedir. Standardize formülasyonlar ve titre edilmiş dozlamayla karakterize medikal kullanım ile daha değişken ve sıklıkla çoklu madde kullanımıyla ilişkili rekreasyonel kullanımın ayırt edilmesi esastır. Kardiyovasküler (taşikardi, hipotansiyon, aritmi), solunumsal (bronşit, hava yolu hiperreaktivitesi) ve nörolojik (bilişsel bozukluk, deliryum riski) etkiler için hedefe yönelik intra- ve postoperatif izlem gerekmektedir; multimodal analjezi stratejileri, opioid azaltıcı yaklaşımlar ve postoperatif bulantı-kusma profilaksisi önerilmektedir. Kronik tedavi amaçlı kenevir kullanan hastalarda ani kesilmeden kaçınılması, yoksunluk sendromunun önlenmesi ve gerektiğinde oral kannabinoid ikamesinin değerlendirilmesi, ağrı uzmanının bu süreçteki önemli rolleri arasında sayılmaktadır [14]. Bu bölümde özetlenen kapsamlı güvenlik profili, ortopedi ve travmatoloji pratiğinde kenevir kullanan hastaların ameliyat öncesi ayrıntılı biçimde sorgulanmasının ve bireyselleştirilmiş bir perioperatif planlama yapılmasının önemini bir kez daha ortaya koymaktadır.

Kaynaklar

1. Positive and Negative Effects of Cannabis and Cannabinoids on Health. PubMed, 2019. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30703255/>
2. Cannabis, cannabinoids and health: a review of evidence on risks and medical benefits. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 2024. <https://link.springer.com/article/10.1007/s00406-024-01880-2>
3. Cannabinoid Hyperemesis Syndrome (CHS): Causes, Symptoms & Treatment. Cleveland Clinic, 2025. <https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/21665-cannabis-hyperemesis-syndrome>
4. Cannabinoid Hyperemesis Syndrome: An Update for Primary Care Providers. J Nurse Pract. [https://www.npjournal.org/article/S1555-4155\(18\)30143-0/fulltext](https://www.npjournal.org/article/S1555-4155(18)30143-0/fulltext)
5. The Effects of Cannabidiol, a Non-Intoxicating Compound of Cannabis, on the Cardiovascular System in Health and Disease. PMC. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7554803/>
6. Cannabis Side Effects: Everything You Need to Know. GoodRx, 2026. <https://www.goodrx.com/health-topic/cannabis/side-effects>
7. A Long-term Safety Extension Study of Delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) and Cannabidiol (CBD) in Multiple Sclerosis. ClinicalTrials.gov, NCT01610687. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01610687>
8. Cannabis and Anesthesia: A 2025 Update on Perioperative Considerations. Anesthesia Patient Safety Foundation, 2026. <https://www.apsf.org/article/cannabis-and-anesthesia-a-2025-update-on-perioperative-considerations/>
9. Episode #299 Cannabis And Anesthesia. APSF Podcast. <https://www.apsf.org/podcast/299-cannabis-and-anesthesia/>
10. Do Cannabis Users Need More Anesthesia During Surgery? MDedge, 2024. <https://mdedge.com/content/do-cannabis-users-need-more-anesthesia-during-surgery>
11. Do Cannabis Users Require More Anesthesia During Third Molar Removal Under Intravenous General Anesthesia When Compared to Nonusers? J Oral Maxillofac Surg. <https://cedclinic.com/do-cannabis-users-require-more-anesthesia-during-third-molar-removal-under-intra/>
12. Marijuana Use and Its Impact on Outpatient Anesthesia. Anesth Prog, 2026. <https://nutrition-evidence.com/article/549365/marijuana-use-and-its-impact-on-outpatient-anesthesia>
13. Meta-analysis on cannabis use and propofol requirements. <https://cedclinic.com/?p=39127>
14. Anesthesia and Medical Cannabis: An Integrated Approach. <https://nutrition-evidence.com/article/557220/anesthesia-and-medical-cannabis-an-integrated-approach>

BÖLÜM 20 — Yasal Düzenlemeler ve Reçeteleme

20.1 Ükelere Göre Yasal Durum

2026 yılı itibarıyla küresel kenevir mevzuatı dört ana kategoride toplanmaktadır: Asya, Orta Doğu ve Sahra altı Afrika'nın büyük bölümünde geçerliliğini koruyan katı yasaklama; küçük miktarların bulundurulmasının fiilen suç sayılmadığı veya kovuşturulmadığı suç olmaktan çıkarma (dekriminalizasyon); açık bir ticari pazar oluşturmada ev yetiştiriciliğine, kişisel kullanıma veya kâr amacı gütmeyen dernekler aracılığıyla temine izin veren kısmi yasallaştırma (2024'ten itibaren Almanya ve Malta, 2026'dan itibaren Çekya, ayrıca Lüksemburg, Güney Afrika ve bazı kısıtlamalarla Gürcistan); ve tam ticari olarak düzenlenmiş pazarlar (şu an yalnızca Kanada, Uruguay, 24 ABD eyaleti, Columbia Bölgesi ve Avustralya Başkent Bölgesi) [1,2]. Bu dört kategoriye ek olarak, çok daha geniş bir tıbbi kullanım yolu bulunmaktadır: Avustralya, Arjantin, Brezilya, İsrail, Birleşik Krallık, çoğu AB üye ülkesi ve giderek artan sayıda Asya ve Afrika ülkesi, hekimlerin kenevri tıbbi amaçla reçete etmesine izin vermektedir; tıbbi kenevir yaklaşık 50 ülkede yaygın olarak mevcuttur [1]. Amerika Birleşik Devletleri'nde ise 42 eyalet, 4 bölge ve Columbia Bölgesi tıbbi kenevir kullanımını yasallaştırmış olmakla birlikte, federal düzeyde kullanımı halen yasaktır [3].

Avrupa'da tıbbi kenevir 14'ten fazla ülkede yasal olmakla birlikte, erişim koşulları, uygun görülen endikasyonlar ve geri ödeme uygulamaları ülkeden ülkeye büyük farklılık göstermektedir; tek bir Avrupa Birliği çerçevesi bulunmamakta, her ülke kendi uyuşturucu mevzuatı, ilaç kanunu ve klinik rehberleri çerçevesinde bağımsız olarak düzenleme yapmaktadır [4]. Almanya, 2024 yılında yürürlüğe giren Kenevir Yasası (CanG) sonrasında serbest reçeteleme, zorunlu kamu sağlık sigortası geri ödemesi ve kenevirin Uyuşturucu Maddeler Kanunu kapsamından çıkarılmasıyla dünyanın en erişilebilir tıbbi kenevir pazarlarından birine dönüşmüştür [4]. Fransa'da ise ulusal bir pilot uygulamanın ardından tıbbi kenevir programı genelleştirilme aşamasında olup, 2026 yılında beklenen kalıcı rejimin, eğitim sertifikalı uzman reçete yazıcıları, beş son basamak endikasyonu ve onaylı buharlaştırma cihazları aracılığıyla verilen oral/sublingual formlar ve mühürlü kapsül çiçek ile sıkı biçimde farmasötikleştirilmiş bir yapıda olması beklenmektedir [5]. Avrupa tıbbi kenevir pazarının 2028 yılına kadar 2-4 milyar Avroya ulaşması, küresel yasal kenevir harcamalarının ise aynı yıl 50 milyar doları aşması öngörülmektedir [4,6].

20.2 Türkiye'deki Mevzuat

Bu kitabın 1. bölümünde de değinildiği üzere, Türkiye'de daha önce yalnızca Sativex gibi reçeteli tıbbi CBD ürünlerinin kullanımına izin verilmekteydi. AKP tarafından 25 Haziran 2025'te TBMM'ye sunulan "Sağlıkla İlgili Bazı Kanunlarda ve 663 Sayılı Kanun Hükmünde Kararnamede Değişiklik Yapılmasına Dair Kanun Teklifi", Sağlık Komisyonu'ndan geçtikten sonra 21 Temmuz 2025'te TBMM Genel Kurulu'nda kabul edilerek yasalaşmış ve 24 Temmuz 2025 tarihli Resmî Gazete'de yayımlanmıştır [7,8]. Kanun, kenevirin yetiştirilmesi ve hasadını Tarım ve Orman Bakanlığı'nın sorumluluğuna, tıbbi kenevirin işlenmesi, ihracı, ruhsatlandırılması, kayıt işlemleri, izin ve satışını ise Sağlık Bakanlığı'nın düzenlemesine bırakmaktadır; kenevirden elde edilen ürünler yalnızca eczanelerde reçete karşılığında sunulabilecektir [8,9].

Düzenlemenin önemli bir bileşeni, sahte, kaçak ve her türlü yasa dışı ürünün yasal tedarik zincirine girmesini önlemeyi amaçlayan bir "Takip Sistemi"nin kurulmasıdır; bu sistem her ilacı üretim, tedarik, dağıtım veya ithalat aşamasından hasta tedavisinde kullanımına kadar izleyebilecektir [9]. Kenevirden elde edilen ürünlerin reçetelenmesi, Türkiye'nin kontrollü/psikotrop maddeler için halihazırda uyguladığı Yeşil Reçete sistemi çerçevesinde ve Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'nun (TİTCK) kontrollü madde duyuruları doğrultusunda yürütülmesi beklenmektedir [10]. Ocak 2026'da Resmî Gazete'de yayımlanan bir düzenlemeyle, kenevir üretimine izin verilen 21 il belirlenerek kanunun tarımsal üretim boyutu da işlerlik kazanmıştır [11].

Düzenlemenin ekonomik gerekçesi arasında ithalata bağımlılığın azaltılması, ihracat odaklı üretimin teşvik edilmesi ve 2027 yılında 55 milyar dolara ulaşması beklenen küresel tıbbi kenevir pazarında Türkiye'nin bir tedarik merkezi haline gelmesi yer almaktadır; düzenleme hazırlanırken Kanada, ABD ve Avrupa ülkelerindeki kontrollü kenevir üretim modelleri incelenmiştir [7,9]. Ancak bu yasal genişlemeye meslek örgütlerinden temkinli tepkiler de gelmiştir; Türk Toraks Derneği düzenlemeye ilişkin endişelerini dile getirmiş, Türk Tabipleri Birliği (TTB) kenevirin yalnızca birkaç hastalıkta sınırlı etkinliğinin kanıtlandığını vurgulamış, Türkiye Psikiyatri Derneği de düzenlemeye ilişkin bir uyarı yayımlamıştır [12,13]. Bu tepkiler, bu kitabın önceki bölümlerinde ayrıntılı olarak ele alınan -kimisi endikasyonlarda güçlü, kimilerinde ise zayıf veya çelişkili- kanıt tabanının, yasal düzenlemenin kapsamıyla her zaman doğrudan örtüşmeyebileceğini hatırlatması açısından önemlidir.

20.3 Reçeteleme Kılavuzları

Uluslararası uygulamalardan ve bu kitabın önceki bölümlerinde ele alınan bulgulardan yola çıkarak, ortopedi ve travmatoloji pratiğinde kenevir bazlı ürünlerin reçetelenmesinde gözetilmesi gereken genel ilkeler şu şekilde özetlenebilir. İlk olarak, hasta seçimi genellikle en az bir miktar kanıt tabanı bulunan durumlarla veya konvansiyonel tedavilerin başarısız olduğu ya da iyi tolere edilmediği durumlarda son basamak/tamamlayıcı bir tedavi seçeneği olarak sınırlandırılmalıdır; bu yaklaşım Fransa'nın "beş son basamak endikasyonu" modeliyle de uyumludur [5]. İkinci olarak, bu kitabın 9-19. bölümlerinde ayrıntılı olarak tartışılan heterojen ve çoğunlukla düşük-orta kalitedeki kanıt tabanı göz önüne alındığında, hastaların gerçekçi beklentiler, olası fayda büyüklüğü ve kanıta dayalı alternatif seçenekler konusunda bilgilendirilerek onamlarının alınması gerekmektedir.

Üçüncü olarak, bazı ülkelerdeki düzenlemeler (örneğin Fransa'nın oluşmakta olan kalıcı rejimi) açık genel reçetelemeden ziyade eğitim sertifikalı uzman reçete yazıcıları şartı getirmektedir [5]; bu model, ortopedistlerin kenevir bazlı ürün reçetelemesi konusunda ek eğitim veya sertifikasyon gerekliliğine tabi olabileceğine işaret etmektedir. Dördüncü olarak, bu kitabın 2., 6., 14. ve 20. bölümlerinde vurgulandığı üzere, klinik yanıtın tekrarlanabilirliği ve güvenlik izlemi açısından, değişken bütün bitki ürünleri yerine standardize, farmasötik kalitede formülasyonların (tanımlı THC:CBD oranı, tutarlı dozlama) reçetelenmesi tercih edilmelidir. Beşinci olarak, düşük dozla başlanıp kademeli titrasyon yapılması, yan etkilerin (21. bölüm) izlenmesi ve cerrahi hastalarda kullanımın preoperatif değerlendirilmenin standart bir parçası olarak belgelenmesi önerilmektedir.

Türkiye'nin yeni kurduğu Takip Sistemi, kenevir türevi ilaçlar için üretimden hasta kullanımına kadar uçtan uca farmasötik izlenebilirliğe yönelik daha geniş bir uluslararası eğilimi örneklemektedir; bu tür sistemler, yasa dışı piyasaya sızmayı önlemeyi amaçlamaktadır [9]. Bu kitabın 17. bölümünde ele alınan spinal cerrahi sonrası reoperasyon riskleri ve 11. bölümde tartışılan postoperatif riskler göz önüne alındığında, ortopedi cerrahlarının kenevir ürün tipini, alım yolunu, sıklığını ve son kullanım tarihini preoperatif değerlendirme ve takip kayıtlarının standart bir parçası olarak sistematik biçimde belgelemesi önerilmektedir. Türkiye'de görev yapan ortopedi uzmanlarının, gelecekte kas-iskelet sistemi endikasyonlarında kenevir türevi ürün reçetelemesi söz konusu olduğunda, Yeşil Reçete sistemi ve Sağlık Bakanlığı ruhsatlandırma gerekliliklerine aşına olmaları; bununla birlikte yukarıda özetlenen dikkatli hasta seçimi, bilgilendirilmiş onam ve standardize ürün tercihi ilkelerini uygulamaya devam etmeleri önerilmektedir.

Kaynaklar

1. Global Cannabis Laws in 2026: A Fragmented Legal Landscape. Born2Invest, 2026. <https://born2invest.com/articles/cannabis-laws-2026-fragmented-landscape/>
2. Where Is Weed Legal? Cannabis Laws by Country Map (2026). <https://thehighway.co/cannabis-laws/world/>
3. Cannabis Legalization World Map: August 2026 Updated. <https://cannabusinessplans.com/cannabis-legalization-map/>
4. Medical Cannabis in Europe: 2026 Markets & Access Guide. Cannabis Europa, 2026. <https://cannabis-europa.com/insights/medical-cannabis-europe/>
5. Medical Cannabis & Psychedelic Medicines 2026. Chambers and Partners. <https://practiceguides.chambers.com/practice-guides/medical-cannabis-psychedelic-medicines-2026>
6. List of countries where cannabis is legal in 2026. Green Brothers. <https://greenbrothers.com/en/pays-cannabis-legal-liste-monde/>
7. Tıbbi kenevirle ilaç üretimi. NTV. <https://www.ntv.com.tr/turkiye/tibbi-kenevirle-ilac-uretimi,RpkzuKCzJEGsw4XvMMMvVw>
8. Türkiye'de tıbbi kenevir üretim ve satış süreci nasıl işleyecek? Evrensel, 2025. <https://www.evrensel.net/haber/559136/turkiyede-tibbi-kenevir-uretim-ve-satis-sureci-nasil-isleyecek>
9. Sağlık bakanlığının tıbbi kenevir hedefi: Tedarik merkezi olmak. Diken. <https://www.diken.com.tr/?p=1609748>
10. TİTCK Kontrollü Madde Duyurusu — Yeşil Reçete İle Verilecek İlaçlar. <https://titck.gov.tr/storage/announcement/xokjuPF5.pdf>
11. Resmi Gazete'de yayımlandı: Kenevir üretimi yapılabilecek 21 il belirlendi. Birgün, 2026. <https://www.birgun.net/etiket/kenevir-9844>
12. Sağlık alanına yönelik düzenlemeler içeren kanun teklifi kabul edildi: Tıbbi kenevir eczanelerde satılabilecek. Medyascope, 2025. <https://medyascope.tv/2025/07/21/tibbi-kenevir-eczanelerde-satilacak/>
13. Kenevir eczanelerde satılacak... Kronik ağrılara deva olacak. Hürriyet, 2025. <https://hurriyet.com.tr/gundem/kenevir-eczanelerde-satilacak-kronik-agrilara-deva-olacak-42897985>

BÖLÜM 21 — Devam Eden Klinik Çalışmalar ve Araştırma Boşlukları

21.1 Devam Eden Klinik Çalışmalar

Colorado Üniversitesi Anschutz Tıp Merkezi'ndeki bir ortopedi araştırma laboratuvarı, kronik ortopedik ağrıda kenevir ve kannabinoidleri değerlendiren klinik çalışmalar yürüterek alandaki kritik bir boşluğu doldurmayı amaçlamaktadır; araştırmacılar, kas-iskelet sistemi ağrı durumlarının yaygınlığına rağmen bu durumlar için yüksek kaliteli klinik çalışmaların bulunmadığını, mevcut çalışmaların büyük çoğunluğunun kanser ağrısı, nöropatik ağrı ve heterojen karma ağrı popülasyonlarında yürütüldüğünü vurgulamaktadır [1]. Bu doğrultuda, kronik bel ve boyun ağrısı olan hastalarda buharlaştırılmış bütün bitki kenevirinin etkinliğini oksikodon ile karşılaştıran randomize bir klinik çalışma ile sağlıklı gönüllülerde deneysel basınç ağrısı uyarısına duyarlılığı değerlendiren tamamlayıcı bir çalışma halen sürdürülmektedir [1].

Kas-iskelet sistemi ağrısında topikal kannabinoid uygulamalarını değerlendiren bir diğer örnek, aromataz inhibitörü ilişkili kas-iskelet sistemi sendromu (AIMSS) olan hormon reseptörü pozitif meme kanseri hastalarında CBD baskın bir topikal kremin fizibilitesini değerlendiren CanAroma çalışmasıdır; 2024 yılında tamamlanan bu erken faz çalışma, hasta alım ve tutunma oranlarını birincil, Kısa Ağrı Envanteri (BPI-SF) skorlarındaki değişimi ve tolerabiliteyi ikincil sonlanım noktaları olarak değerlendirmiştir [2]. Diz osteoartritinde ise, bu kitabın 6. bölümünde ele alınan psikoaktif olmayan kannabinoidlerin kırık iyileşmesi üzerindeki etkilerini araştıran aynı araştırma grubunun (Elbarbary ve arkadaşları) çalışmalarına dayanan yeni bir klinik çalışma (NCT07638189) başlatılmış olup, bu çalışma CBD'nin insan diz osteoartritindeki etkinliğini değerlendirmeyi amaçlamaktadır [3]. Ayrıca omurilik yaralanması hastalarında kannabinoidlerin ağrı azaltıcı etkisini değerlendiren beş randomize kontrollü çalışmayı (417 hasta) kapsayan bir meta-analiz de tamamlanmış olup, bu durum omurilik yaralanmasının kannabinoid araştırmaları açısından görece daha iyi çalışılmış kas-iskelet sistemi ile ilişkili travma popülasyonlarından biri olduğunu göstermektedir [4].

21.2 Araştırma Boşlukları

2026 yılında Instructional Course Lectures'ta yayımlanan bir derleme, alanın güncel durumunu açık biçimde özetlemektedir: Amerika Birleşik Devletleri genelinde kannabinoidlerin hem rekreasyonel hem tıbbi amaçla yasallaşması, kannabinoidlerin -özellikle opioid ağrı kesicilerine bir alternatif olarak- geniş bir tıbbi uygulama yelpazesinde kullanılması için bir fırsat yaratmış olsa da, kannabinoidlerin insan vücudu üzerindeki etkisi, özellikle ortopedik

hastada, büyük ölçüde bilinmemektedir; kannabinoidlerin kemik metabolizmasını olumlu etkileyebileceğine dair temel bilim kanıtı bulunmakla birlikte, bunu doğrulayacak klinik çalışmalar eksiktir [5]. Osteoartrit özelinde 2026 yılında yayımlanan preklinik ve klinik çalışmaları birlikte değerlendiren bir sistematik derleme ve meta-analiz de benzer bir sonuca varmış; preklinik kanıtların kannabinoid bazlı tedavilerin antiinflamatuvar ve analjezik özelliklerini desteklediğini, ancak mevcut klinik kanıtların ağrı veya işlevsellik açısından etkinliği ortaya koymak için yetersiz kaldığını, ileri düzeyde yüksek kaliteli ve geniş ölçekli randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu bildirmiştir [6].

Kayıtlı klinik çalışmaları dört farklı uluslararası kayıt sistemi (ICTRP, ClinicalTrials.gov, EUCTR, ANZCTR) üzerinden 2000-2021 yılları arasında tarayan kapsamlı bir derleme, kannabinoid araştırmalarının yalnızca ortopedi alanında değil, genel olarak çalışma tasarımı ve kalitesi açısından önemli boşluklar içerdiğini; mevcut kannabinoid kanıtlarının önemli bir bölümünün altın standart olarak kabul edilen randomize klinik çalışmalara dayanmadığını ortaya koymuştur [7]. Bu kitap boyunca ele alınan bulgular ışığında, ortopedi ve travmatoloji alanında kannabinoid araştırmalarının öncelikli boşlukları şu şekilde özetlenebilir: (1) kırık iyileşmesi, tendon/ligament yaralanması ve spinal füzyon gibi spesifik kas-iskelet sistemi endikasyonlarında geniş ölçekli, yeterli güçte randomize kontrollü çalışmaların eksikliği - mevcut kanıtların büyük bölümü halen preklinik/hayvan modelleri veya küçük pilot/fizibilite çalışmalarıyla sınırlıdır; (2) standardize, farmasötik kalitede kannabinoidler ile değişken bütün bitki/rekreasyonel ürünlerin sonuç çalışmalarında sistematik olarak ayrıştırılması ihtiyacı -bu kitap boyunca tekrarlayan bir tema olarak karşımıza çıkmıştır; (3) bu kitabın çeşitli bölümlerinde yer alan fizibilite çalışmalarının açıkça talep ettiği doz aralığı çalışmalarına duyulan ihtiyaç; (4) kemik yoğunluğu ve kırık riski gibi kas-iskelet sistemine özgü sonuçlar açısından, mevcut genel uzun dönem güvenlik uzatma çalışmalarının ötesinde uzun dönem güvenlik verisi eksikliği; (5) bu kitabın 20. bölümünde ele alınan, büyüme plağı ve iskelet gelişimine ilişkin pediatrik güvenlik verisinin neredeyse tamamen yokluğu; (6) kas-iskelet sistemine özgü uygulamalar için topikal, oral ve eklem içi uygulama yollarını karşılaştıran çalışmaların eksikliği; ve (7) bu kitabın 15. bölümünde nabiksimol yanıtına ilişkin ABCB1 gen polimorfizmi örneğinde görüldüğü gibi, kannabinoid tedavisine yanıtın genetik/farmakogenomik belirleyicilerinin -kas-iskelet sistemi durumlarında tedaviyi kişiselleştirmek için henüz yeterince geliştirilmemiş, ancak gelecek vadeden bir alan olarak- araştırılması.

Sonuç olarak, bu kitap boyunca ortaya konan tablo, alanın preklinik düzeyde mekanistik olarak umut verici bulgularla dolu (kitabın II-IV. kısımlarında ayrıntılı olarak ele alındığı üzere) bir aşamadan, erken klinik çalışma evresine (kitabın III. ve V. kısımlarında örneklendiği üzere) geçiş yaptığını göstermektedir. Ancak temel ortopedik endikasyonlarda titiz, yeterli güce sahip, duruma özgü randomize kontrollü çalışmalar, alanın en acil karşılanmamış ihtiyacı olmaya devam etmektedir. Bu kitabın bir sonraki ve son bölümünde, bu araştırma boşluklarının doldurulmasına yönelik yeni nesil kannabinoid bazlı tedavi yaklaşımları ve olası gelecek yönelimleri ele alınacaktır.

Kaynaklar

1. Cannabis & Cannabinoids for Chronic Orthopedic Pain. University of Colorado Anschutz Medical Campus, Department of Orthopedics, Lindley Lab.
<https://medschool.cuanschutz.edu/orthopedics/research/labs/lindley-lab/our-research>
2. A Feasibility Study of Topical Cannabinoids for Treatment of Aromatase Inhibitor-Associated Musculoskeletal Syndrome (AIMSS) in Adults With Hormone Receptor-Positive Breast Cancer (CanAroma). ClinicalTrials.gov, NCT05935891. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05935891>
3. Study Details | NCT07638189 | CBD Knee Osteoarthritis Study. ClinicalTrials.gov.
<https://clinicaltrials.gov/study/NCT07638189>
4. Tsai SHL, Lin CR, Shao SC, et al. Cannabinoid Use for Pain Reduction in Spinal Cord Injuries: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Front Pharmacol, 2022.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9096558/>
5. Momenzadeh K, Yeung CM, Park D, Hickernell TR, Fogel HA. Cannabinoids and Orthopaedic Surgery: Current Knowledge and Future Directions. Instr Course Lect, 2026.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41289437/>
6. Abafita BJ, Singh A, Aitken D, Antony B. Efficacy and Safety of Cannabis Extracts for the Treatment of Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Preclinical and Human Studies. Pain Res Manag, 2026. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/42515994/>
7. The Characteristics of Clinical Trials on Cannabis and Cannabinoids: A Review of Trials for Therapeutic or Drug Development Purposes. Pharm Med, 2022. <https://link.springer.com/article/10.1007/s40290-022-00447-7>

BÖLÜM 22 — Sonuç ve Klinik Öneriler

22.1 Sonuçlar

Bu kitap boyunca ortaya konan bulgular, kenevir ve türevlerinin ortopedi ve travmatoloji alanındaki yerinin, güçlü bir biyolojik temel ile halen olgunlaşmakta olan ve endikasyona göre büyük değişkenlik gösteren bir klinik kanıt tabanı arasında konumlandığını göstermektedir. Endokannabinoid sistemin kemik, kırık, kas, tendon ve ligament dokusunun neredeyse tamamında işlevsel olarak yer alması (2-3. bölümler), kannabinoid temelli tedavilerin bu dokuları hedeflemesi için sağlam bir mekanistik gerekçe oluşturmaktadır; CBD ve CBG gibi psikoaktif olmayan fitokannabinoidlerin kırık iyileşmesi, mezenkimal kök hücre göçü/farklılaşması ve proenflamatuar sitokin baskılanması üzerindeki etkilerine dair preklinik veriler de bu gerekçeyi tutarlı biçimde desteklemektedir (6, 13, 14. bölümler).

Ancak klinik kanıt tabanı, endikasyona göre son derece heterojendir. Multipl skleroza bağlı spastisitede nabiksimol, bu kitap kapsamında ele alınan en sağlam randomize kontrollü kanıta sahip uygulamayı temsil etmektedir (15. bölüm). Kronik bel ağrısında yakın zamanda yayımlanan faz 3 çalışma umut verici olsa da genel kanıt kalitesi halen düşüktür (9. bölüm). Buna karşın diz osteoartritinde oral CBD, iki bağımsız yüksek kaliteli randomize kontrollü çalışmada plasebodan üstün bulunamamıştır (10. bölüm). Postoperatif ağrı yönetiminde bukkal CBD, artroskopik omuz cerrahisi sonrası erken dönemde mütevazı ancak ölçülebilir bir fayda göstermiş, uzun dönem güvenlik açısından güven verici bulunmuştur (11. bölüm); buna karşın spinal füzyon cerrahisinde kenevir kullanımı -özellikle medikal kullanıcılarda- artmış reoperasyon ve komplikasyon riskiyle ilişkilendirilmiştir (17. bölüm). Kompleks bölgesel ağrı sendromunda ilk vaka serisi umut verici olmakla birlikte kontrolsüzdür (18. bölüm); kemik mineral yoğunluğu üzerindeki etki ise kullanım şekline göre çelişkili sonuçlar göstermektedir (7. bölüm).

Bu çeşitlilik içinde kitap boyunca tutarlı biçimde tekrarlayan bir ayrım öne çıkmaktadır: standardize, saflaştırılmış, farmasötik kalitede kannabinoid preparatları (CBD, CBG, nabiksimol) ile değişken bileşimli, inhalasyon yoluyla alınan, rekreasyonel bütün bitki kenevir ürünleri, klinik açıdan birbirinden farklı risk-fayda profiline sahip iki ayrı klinik varlık olarak ele alınmalıdır. Perioperatif güvenlik açısından da kenevir kullanımı, artmış anestezi gereksinimi, değişmiş ağrı eşiği, kardiyovasküler etkiler ve antikoagülan/NSAİİ ile sitokrom P450 aracılı ilaç etkileşimleri gibi somut ve yönetilebilir riskler taşımaktadır (4, 21. bölümler). Pediatrik popülasyonda ise gelişmekte olan beyin ve büyüme plağına ilişkin güvenlik verisinin

neredeyse tamamen eksik olması, bu grupta belirgin biçimde daha temkinli bir yaklaşımı gerekli kılmaktadır (20. bölüm). Son olarak, Türkiye dahil birçok ülkede hızla değişen yasal çerçeve (23. bölüm), ortopedi uzmanlarının bu alandaki gelişmeleri güncel biçimde takip etmesini zorunlu kılmaktadır.

25.2 Ortopedi ve Travmatoloji Pratiği için Klinik Yaklaşım Önerisi

Bu kitapta ele alınan kanıtların bütünü ışığında, ortopedi ve travmatoloji pratiğinde kenevir kullanan veya kenevir temelli tedavi düşünülen hastalara yaklaşımda aşağıdaki adımlar önerilmektedir:

- Standart öykü alımı: Her hastada -özellikle elektif cerrahi planlanan veya kronik ağrı yönetimi için başvuran hastalarda- kullanılan ürünün tipi, THC:CBD oranı, alım yolu (inhalasyon, oral, sublingual, topikal), sıklık, doz ve son kullanım zamanı sistematik olarak sorgulanmalı ve tıbbi kayıtlara işlenmelidir.
- Kullanım örüntüsünün sınıflandırılması: Standardize, düşük dozlu, reçeteli medikal ürünlerin kısa süreli kullanımı ile kronik, ağır, inhalasyon yoluyla gerçekleşen rekreasyonel kullanım birbirinden açıkça ayırt edilmeli; bu ayrım cerrahi risk değerlendirmesinin ayrılmaz bir parçası olarak ele alınmalıdır.
- Elektif cerrahi öncesi değerlendirme: Akut intoksikasyon bulguları varsa girişim ertelenmeli; kenevir kullanım bozukluğu açısından tarama yapılmalı; spinal füzyon gibi yüksek riskli prosedürler planlanan hastalarda kullanımın azaltılması veya kesilmesi konusunda danışmanlık verilmeli; anestezi ekibi olası artmış anestezi gereksinimi konusunda önceden bilgilendirilmelidir.
- Postoperatif ağrı yönetimi: Kannabinoidler, opioid tüketimini bağımsız olarak azaltan bir ajan olarak değil, mevcut multimodal, opioid azaltıcı protokolün üzerine eklenebilecek tamamlayıcı bir unsur olarak konumlandırılmalı; hastaya bu konuda gerçekçi beklentiler oluşturulmalıdır.
- Endikasyona özgü, kanıta dayalı konumlandırma: Spastisiteye eşlik eden ortopedik durumlarda (serebral palsy, inme sonrası, spinal kord yaralanması) nabixsimol makul bir seçenek olarak değerlendirilebilir; kronik bel ağrısında standardize tam spektrumlu ürünler gelecek vadede ancak henüz kanıt düzeyi sınırlı bir seçenektir; diz osteoartritinde oral CBD mevcut randomize kanıtlar ışığında rutin olarak önerilmemelidir; dirençli kompleks bölgesel ağrı sendromunda uzman gözetiminde bir seçenek olarak değerlendirilebilir; fibromiyalji ile ilişkili kas-iskelet sistemi ağrısında nabilon esas olarak eşlik eden uykusuzluk için düşünülebilir.

- Osteoporoz riski taşıyan hastalar: Postmenopozal kadınlar gibi kırık riski yüksek popülasyonlarda ağır ve kronik inhalasyon yoluyla kenevir kullanımı sorgulanmalı, bu kullanımın kemik mineral yoğunluğu üzerindeki olası olumsuz etkisi konusunda hasta bilgilendirilmelidir.
- Pediatrik hastalar: İyi tanımlanmış, uzman gözetimindeki endikasyonlar (örneğin altta yatan nörolojik bir duruma bağlı spastisite) dışında kannabinoid kullanımına büyük bir dikkatle yaklaşılmalı; büyüme çağındaki iskelet üzerindeki olası etkiler netleşene kadar rutin kullanımdan kaçınılmalı, evde kenevir bazlı ürün bulunan ailelere kazara maruziyet riskine karşı güvenli saklama konusunda danışmanlık verilmelidir.
- Yasal ve dokümantasyon uyumu: Öneriler, hastanın bulunduğu ülkenin (Türkiye dahil) güncel mevzuatına uygun, yalnızca ruhsatlı ve reçeteli ürünler çerçevesinde yapılmalı; kullanım detayları hem klinik karar verme hem de olası komplikasyonların değerlendirilmesi açısından sistematik olarak belgelenmelidir.

Sonuç olarak, kenevir ve türevleri, ortopedi ve travmatoloji pratiğinde ne toptan reddedilmesi gereken bir merak konusu ne de eleştirisiz biçimde benimsenmesi gereken bir mucize tedavi olarak ele alınmalıdır. Hekimin görevi, bu kitapta özetlenen kanıt tabanını -mekanistik olarak güçlü ancak klinik olarak endikasyona göre değişken- her bir hastanın spesifik durumuna, kullanım örüntüsüne ve cerrahi bağlamına uyarlayarak, güvenliği önceleyen, gerçekçi ve kanıta dayalı bir yaklaşım sunmaktır. Alan hızla gelişmekte olup, bu kitabın 25. bölümünde özetlenen araştırma boşluklarının doldurulmasıyla birlikte önümüzdeki yıllarda çok daha net klinik rehberlerin ortaya çıkması beklenmektedir; bu kitabın, bu süreçte ortopedi ve travmatoloji uzmanlarına güncel ve dengeli bir başvuru kaynağı sunması amaçlanmıştır.