

Kenevirde THC ve CBD Faktörlerinin Değerlendirilmesi

Ayşeğül BEŞİR^{1*}, Nurdan YAZICI BEKTAŞ², Mustafa MORTAŞ³, Fehmi YAZICI⁴

^{1,3,4}Ondokuz Mayıs Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Gıda Mühendisliği Bölümü, 55139, Samsun

²Karadeniz Teknik Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakognazi Anabilim Dalı, 61080, Trabzon

¹<https://orcid.org/0000-0002-6442-6807>

²<https://orcid.org/0000-0001-7617-1701>

³<https://orcid.org/0000-0002-0316-7768>

⁴<https://orcid.org/0000-0001-9601-8843>

*Sorumlu yazar: aysegul.besir@omu.edu.tr

Derleme Makalesi

ÖZ

Makale Tarihiçesi:

Geliş tarihi: 17.03.2022

Kabul tarihi: 05.06.2022

Online Yayınlanma: 18.07.2022

Anahtar Kelimeler:

CBD

THC

Kenevir

Tetrahidrokannabinol

Kannabidiol

Cannabis

Kenevir geçmişten beri değişik amaçlarla kullanılmış ve günümüzde de kenevire olan ilginin giderek artmasına karşın bir dönem boyunca kenevir bitkisinden uzak kalmıştır. Tüketicinin kenevire karşı olumsuz düşüncesinin sebebi, bitkinin psikoaktif madde içeriğine sahip olmasıdır. Sanılanın aksine, endüstriyel amaçla ekilen kenevir, psikoaktif madde içeriği azaltılmış ve tüketimi destekleyici olarak yasal sınırları belirlenmiş kenevir çeşididir. Kenevir bünyesinde bulunan ve psikoaktif etkiden sorumlu trans- Δ 9-tetrahidrokannabinol (THC), endüstriyel kenevir üretiminde dikkat edilmesi gereken sakıncalı bir bileşen olmasına karşın aynı molekül ağırlığına sahip olan kannabidiol (CBD) ise kronik ve nonkronik ağrılar için analjezik, antiepileptik, antibakteriyel, antiinflamatuvar, antikanserojen, antidiyabetik, antidepresan özellik gösteren ve psikoaktif olmayan bir bileşiktir. Protein kaynağı olarak kullanılan kenevir tohumunda ise THC bileşenine rastlanmamaktadır. Bu çalışma, aynı moleküler özelliğe sahip olan THC ve CBD bileşiklerinin kimyasal özellikleri, sağlık üzerine etkileri, ilgili yasal sınırlar ve bileşikler üzerine yapılan araştırmalar incelenerek derlenmiştir.

Evaluation of THC and CBD Factors in Cannabis

Review Article

ABSTRACT

Article History:

Received: 17.03.2022

Accepted: 05.06.2022

Published online: 18.07.2022

Keywords:

CBD

THC

Hemp

Tetrahydrocannabinol

Cannabidiol

Cannabis

Cannabis has been used for different purposes from past to present, and although the interest in cannabis is increasing day by day, the cannabis plant has been avoided for a while. Underlying the consumer's negative attitude of hemp is the psychoactive substance content of the plant. Contrary to popular belief, cannabis cultivated for industrial purposes is a cannabis variety with reduced psychoactive substance content and legal limits to support consumption. Trans- Δ 9-tetrahydrocannabinol (THC) in cannabis, which is responsible for the psychoactive effect, is an objectionable component that should be considered in industrial cannabis production. Although cannabidiol (CBD) has the same molecular weight with THC, it has analgesic for chronic and non-chronic pain, antiepileptic, antibacterial, anti-inflammatory, anticarcinogenic, antidiabetic, antidepressant properties. THC component is not found in cannabis seeds, which are used as food for protein source. In this study, the chemical properties of THC and CBD compounds, which have the same molecular properties, were reviewed regarding their health effects, applicable legal limits, and studies on these compounds.

To Cite: Beşir A., Bektaş NY., Mortaş M., Yazıcı F. Kenevirde THC ve CBD Faktörlerinin Değerlendirilmesi. Osmaniye Korkut Ata Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi 2022; 5(2): 1092-1104.

1. Giriş

Cannabaceae familyasının üyesi olan *Cannabis*'in menşei Orta Asya olup bitki otsu, tek yıllık, dioik ve çiçeklidir. *Cannabis* cinsi genel anlamda dört tür (*Cannabis sativa*, *C. indica*, *C. ruderalis* ve *C. afghanica*) ile temsil edilmekte olup en fazla araştırmalara konu olan tür ise *Cannabis sativa*'dır (Salami ve ark., 2020). *Cannabis* cinsinde erkek ve dişi çiçekler farklı bireylerde bulunur ve bitkinin gövde uzunluğu altı metreye kadar çıkabilir (Ersoy, 2020; Yıldırım ve Koca-Çalışkan, 2020). Bitkinin çeşitli kısımları binlerce yıldır gıda, yem, ilaç, kozmetik, tekstil, gemicilik, inşaat gibi çok farklı alanlarda çeşitli şekillerde kullanılmaktadır (Yıldırım ve Koca-Çalışkan, 2020).

Literatürde kenevir bitkisi, sahip olduğu uzun liflerden dolayı lif üretiminde veya kannabinoidlerce zengin içeriğinden dolayı medikal amaçlarla kullanılır ve kullanım tiplerine göre 2 ana gruba ayrılır (lifçe zengin tip/kannabinoidlerce zengin tip) (Chen ve ark., 2021) (Şekil 1).



Şekil 1. (A) Lifçe zengin tip (B) Kannabinoidlerce zengin tip (Chen ve Pan, 2021)

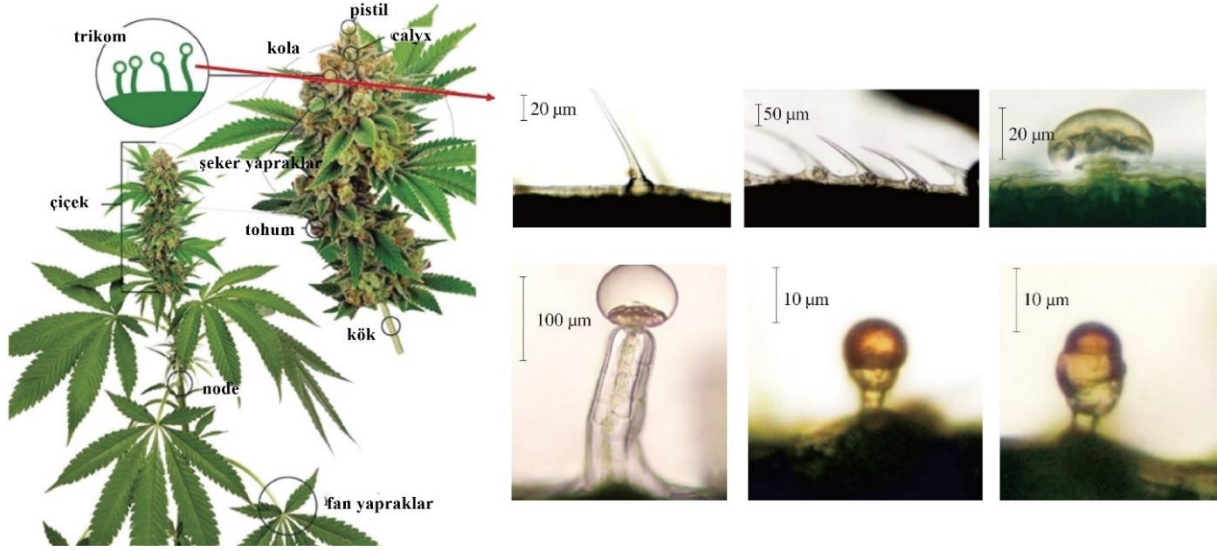
Kenevir bitkisinin bir diğer sınıflandırma biçimi de içeriğindeki THC miktarı dikkate alınarak yapılır. $THC < 0,2-0,3$ ise lif/ticari/endüstriyel tip olarak, $0,3 < THC < 1$ ise orta düzey tip olarak ve $1 < THC < 20$ ise ilaç/uyuşturucu/marihuana olarak adlandırılmaktadır (Tablo 1) (Guo ve ark., 2017; Chen ve Pan, 2021).

Tablo 1. Kenevir bitkisinin genel sınıflandırılması (Chen ve Pan, 2021)

Lif ve kannabinoid içeriğine göre		
(1) Lifçe zengin tip	(2) Kannabinoidlerce zengin tip	
- Boyu uzundur.	- Boyu kısadır.	
- Tohum ve lifi için hasat edilir.	- Kannabinoidler bakımından zengindir (%15).	
- Kannabinoid miktarı düşüktür.		
THC miktarına göre		
(1) $THC < 0,2-0,3$	(2) $0,3 < THC < 1$	(3) $1 < THC < 20$
-Lif/Ticari/Endüstriyel tip	- Orta düzey tip	-İlaç/uyuşturucu/Marihuana

Cannabis bitkisinin kök, gövde, yaprak, çiçek, polen ve tohumları üzerine yapılan çalışmalarda belirtildiği gibi bitkinin ikincil metabolit profilini terpenofenolik yapıdaki fitokannabinoidler,

flavonoidler, stilbenoidler, lignamidler, fenolik amidler, terpenler, alkaloidler ve nonkannabinoid fenoller oluşturmaktadır (Lowe ve ark., 2021). En önemli metabolit grubu ise fitokannabinoidler olup bitkinin esas olarak çiçeklerinde, bunun yanında brakte ve bitki gövdesinde bulunan trikoma adı verilen, glandüler ve glandüler olmayan, şeffaf renkli epidermal salgı tüylerinde depolanan sarı renkli reçinesinde bulunmaktadır (Yıldırım ve Koca-Çalışkan, 2020; Chen ve ark., 2021) (Şekil 2).



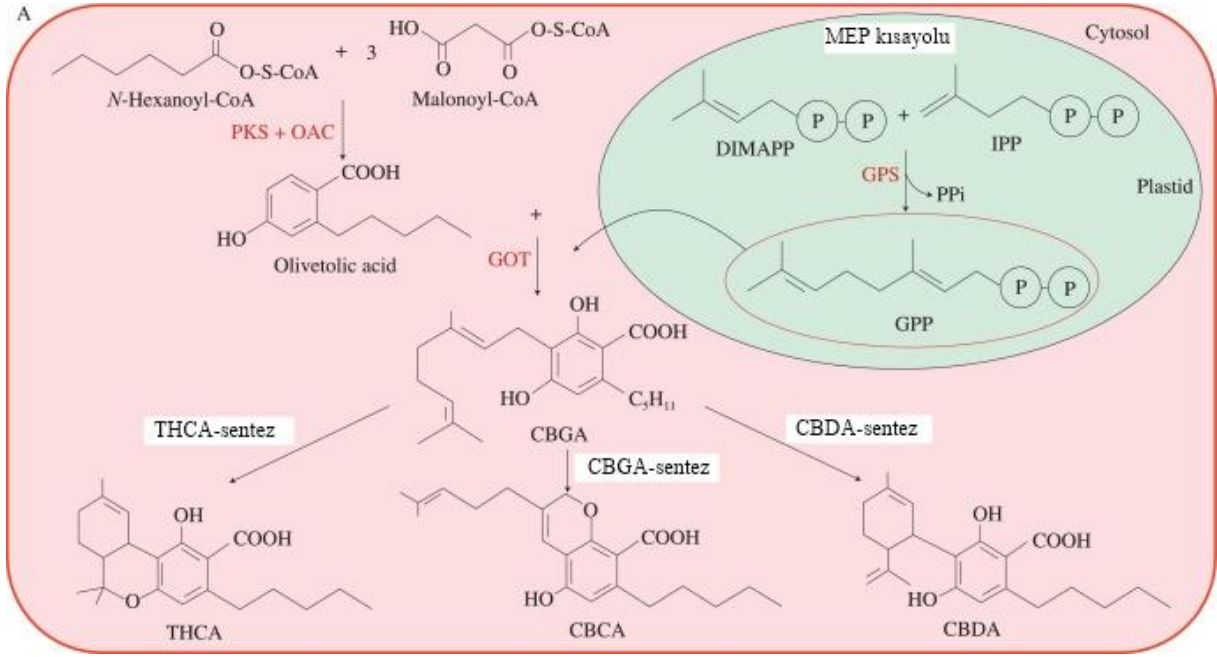
Şekil 2. Kenevir bitkisinin genel kısımları ve trikoma görseli (Chen ve Pan, 2021)

Günümüze kadar yapılarında yüzün üzerinde molekül (21-22 karbonlu) tayin edilmiş ve genel anlamda söz konusu moleküller yapısal olarak on grup altında (Δ^8 -tetrahidrokannabinol, Δ^9 -tetrahidrokannabinol, kannabigerol, kannabikromen, kannabinol, kannabitriol, kannabidiol, kannabinodiol, kannabisiklol, kannabielsoin) incelenmektedir (Salami ve ark., 2020; Yıldırım ve Koca-Çalışkan, 2020). Kuşkusuz fitokannabinoidlerden en çok ilgi çeken moleküller trans- Δ^9 -tetrahidrokannabinol (THC) ve kannabidiol (CBD) bileşikleridir.

Bu çalışma, aynı moleküler özelliğe sahip olan THC ve CBD bileşiklerinin kimyasal özellikleri, sağlık üzerine etkileri, ilgili yasal sınırlar ve bu bileşikler üzerine yapılan araştırmalar incelenerek derlenmiştir.

2. THC ve CBD Bileşiklerinin Kimyasal Özellikleri

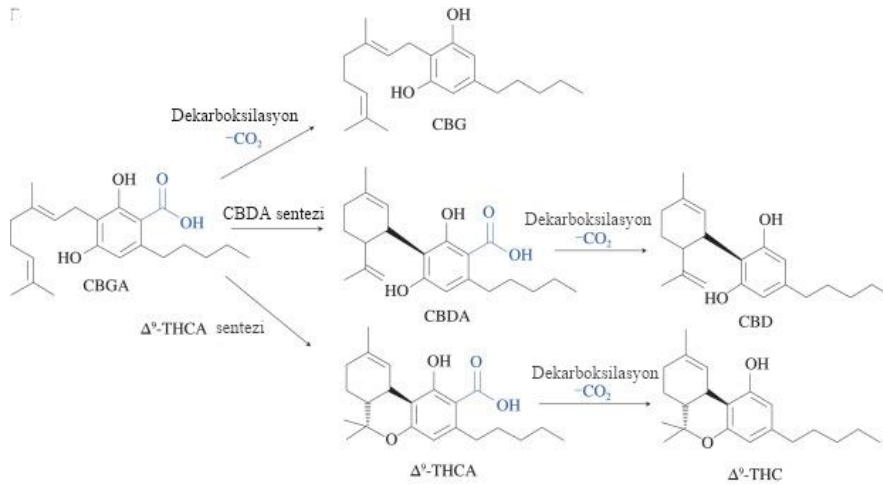
Kimyasal olarak kannabinoidler, terpenoidler ve alisiklik birimler içeren bir molekül türü olup kenevir bitkilerinde 120' den fazla kannabinoid türü tespit edilmiştir. Kannabinoidlerin kenevir bitkisindeki biyosentetik yolu Şekil 3'te gösterilmiştir (Chen ve Pan, 2021).



Şekil 3. Kannabinoidlerin biyosentetik yolu (Chen ve Pan, 2021)

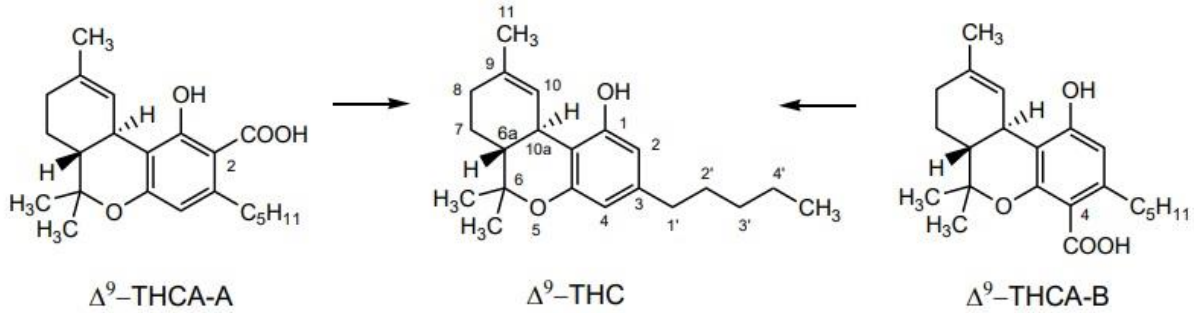
Kenevir bitkisinde doğal olarak sadece asidik kanabinoidler (THCA ve CBDA) bulunmaktadır. Moleküler yapılarına göre kannabinoidler apolardır ve bu nedenle sulu çözeltilerinde düşük çözünürlüğe sahip olup kaynama noktaları 157°C ile 220°C arasında değişmektedir (örneğin, CBD' nin kaynama noktası 180°C civarındadır yani uçucu değildir). Bununla birlikte, CBD termal olarak kararsızdır ve fotolitik reaksiyon ve oksidasyona karşı çok hassastır (Chen ve Pan, 2021).

Asidik formdaki kanabinoidler, insan vücudunun endokannabinoid sistemini nötr formlarla aynı şekilde etkilemediklerinden farmakolojik olarak aktif olarak kabul edilmemektedir. Bu nedenle, CBDA bileşiğini CBD' ye dönüştürmek için genellikle, asidik molekülden bir karboksil grubunun çıkarılmasını ve bir CO₂' nin yüksek sıcaklıkta salınmasını içeren bir dekarboksilasyon işlemine ihtiyaç duyulmaktadır (Chen ve Pan, 2021; Hazekamp, 2018) (Şekil 4).



Şekil 4. Kannabinoidlerin dekarboksilasyonu (EFSA, 2015)

Genel anlamda, THC' nin kapalı formülü $C_{21}H_{30}O_2$ olup moleküler ağırlığı 314,46 g/mol' dür. Δ^9 -THC suda düşük çözünürlüğe sahip (23 °C'de 2,8 mg/L) olmasına karşın çoğu organik çözücünde iyi çözünürlüğe sahiptir. Δ^9 -THC' ün dört stereoisomeri vardır ve (-)-trans- Δ^9 -THC bitkide doğal olarak oluşan tek izomerdir. Büyüyen ve hasat edilen bitkide bulunan Δ^9 -tetrahidrokannabinolik asit, Δ^9 -THC'ün biyosentetik öncüsüdür (Şekil 5). *C. sativa*' nın taze bitki materyalinde, "toplam" Δ^9 -THC'nin %90' a kadarı psikoaktif olmayan öncü Δ^9 -THCA-A olarak mevcuttur ve bitki materyalinde öncü asitlerin Δ^9 -THC'ye dönüşüm hızı ve kapsamı, fiziksel etkilere, özellikle sıcaklığa bağlıdır (EFSA, 2015).



Şekil 5. Δ^9 -tetrahidrokannabinol (Δ^9 -THC) ve öncüleri olan Δ^9 -tetrahidrokannabinolik asit A (Δ^9 -THCA-A), Δ^9 -tetrahidrokannabinolik asit B'nin (Δ^9 -THCA-B) kimyasal yapıları (EFSA, 2015)

Diğer önemli bileşen ise CBD olup kapalı formülü $C_{21}H_{30}O_2$ ve moleküler ağırlığı 314,46 g/mol' dür. CBD suda neredeyse çözünmez (25 °C'de 0.0122 mg/L), ancak metanol, etanol, dietil eter, benzen ve kloroform gibi organik çözücülerde iyi çözünürlüğe sahiptir (EFSA, 2015).

3. THC ve CBD Bileşiklerinin Sağlık Üzerine Etkileri

Kenevir bitkisinin tedavi edici kullanımının M.Ö. 2700 yılına dayandığı; Çin imparatoru Chen Nung tarafından yazılan farmakopede bitkinin romatizmal ağrı, intestinal konstipasyon, kadın hastalıkları ve sıtma tedavisinde kullanıldığı bilinmektedir (Salami ve ark., 2020).

Bitkinin geleneksel olarak uzun sürelerden itibaren tedavi edici olarak kullanılmış olması, fitokimyasal profilinin araştırma konusu olmasına neden olmuş ve bu nedenle literatürde pek çok sayıda içerik profili ile biyolojik aktivite çalışmalarına rastlanabilmektedir. Psikoaktif etkiye ve dolayısıyla bitkinin narkotik kullanımına sebep olan başlıca bileşik THC'dir. THC dışında bitkide düşük miktarlarda bulunan kannabinol ve kannabinidiol fitokannabinoidleri de psikoaktif bileşiklerdir. THC tıbbi olarak anoreksia, glokom, ağrı, kansere bağlı bulantı ve kusma tedavisinde kullanılmıştır (Gökgöz ve Yılmaz-Can, 2021; Salami ve ark., 2020). CBD ise kronik ve nonkronik ağrılar için analjezik, antiepileptik, antibakteriyel, antiinflamatuvar, antikanserojen, antidiyabetik, antidepresan özellik göstermektedir ve psikoaktif değildir (Balpınar ve Aytaç, 2021). Bu biyolojik etkinlikleri ile de son zamanlarda bilimsel çalışmalara araştırma konusu olmaktadır (Gökgöz ve Yılmaz-Can, 2021).

THC ve CBD içeren ürünler, çeşitli ülkelerde son yıllarda onay almaya başlamış ve tüketicilerin kullanımına sunulmaya başlanmıştır. Nabilone ve Dronabinol (Sentetik THC) kanser kemoterapisi

kaynaklı bulantı-kusma tedavisi ve AIDS kaynaklı kilo kaybında iştah arttırmak amaçlı; Nabiksimols (1:1 oranında THC ve CBD içeren standardize ekstre) ise Multipl skleroza bağlı spastisite tedavisi için onay almış ticari ürünlerdir (Salami ve ark., 2020; Yıldırım ve Koca-Çalışkan, 2020). Sistemik kullanımları dışında CBD başta olmak üzere fitokannabinoidlerin psoriasis, akne, cilt kanseri, alerjik kontakt/asteatotik/kontakt dermatit, hidradenitis supparativa, Kapasi sarkoma, pruritus ve cilt inflamasyonu gibi çeşitli dermatolojik rahatsızlıklarda da etkili oldukları çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (Sheriff ve ark., 2020; Mnekin ve ark., 2021).

N02BG10 ATC kodu (Anatomic Therapeutic Chemical Classification - Yapısal Tedavi Edici Kimyasallar Sınıflaması) ile kannabidiol oral solüsyonu, N02BG10 ATC kodu ile tetrahidrokannabidiol ve kannabidiol oromukozal spreyi ilaçları Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu (TİTCK)'nın "Yurt Dışı İlaç Listesi"nde bulunmaktadır. Bu ilaçlar kırmızı reçete ve TİTCK yazılı onayı ile ülkemizde temin edilip kullanılabilir (TİTCK, 2022).

Cannabis sativa'nın tohumları ise bitkinin özellikle gıda hammaddesi olarak kullanılan kısımlarından biridir. Kavrulmuş tohumlarından elde edilen yağın içeriğinde linoleik asit, α -linolenik asit, β -linolenik asit, oleik asit, stearik asit, palmitik asit, araşidik asit, eikosenoik asit ve behenik asit tespit edilmiştir. Drogun yüksek oranda ihtiva ettiği linoleik ve linolenik asit gibi çoklu doymamış yağ asitleri sayesinde tansiyon ve kolesterol düşürücü, antiinflamatuvar, antikanser etki gösterebildiği; ayrıca fitosteroller, A, B, C ve E vitaminleri, karotenoidler, fenolik bileşikler sayesinde kozmetik kullanım için de elverişli olduğu bildirilmektedir (Saini ve ark., 2018; Selvi ve ark., 2019; Salami ve ark., 2020).

4. THC-CBD Konusunda Yasal Sınırlar

Kenevir tohumunda söz konusu iki bileşen (THC ve CBD) bulunmamasına karşın kenevir tohumu tüketimindeki en büyük engel içeriğinde psikoaktif madde varlığının sanılmasıdır. Besinsel içeriği fazla olan bir tohumun, negatif bir algı nedeni ile tüketilmemesinin altında ise tüketim bilinci ve erişebilirlik faktörleri yer almaktadır. Kenevir tohumunun besinsel anlamda genel bileşimine bakıldığında; %25-35 oranında yağ, %20-25 protein, %20-30 karbonhidrat, %10-15 çözünmeyen lifler, E vitamini ve mineralleri (fosfor, potasyum, sodyum, magnezyum, kükürt, kalsiyum, demir ve çinko) içermektedir. Son yıllarda ise kenevir tohumlarının besin içeriğinin yüksek olması, içinde psikoaktif bileşen bulunmaması ve minimum alerjenitesi olması nedeni ile kenevir ürünleri tüketiminde bir artış gözlemlenmiştir (Paul ve ark., 2020). Mevcut tüketim artışının gerçekleşmesinde ise kenevir tohumundan üretilen alternatif gıdaların ortaya çıkması önemli bir rol oynamaktadır.

Kenevirin tohumundan elde edilen kenevir unu ve kenevir yağı gibi türevleri, tüketiciler tarafından gıda ve/veya gıda katkı maddesi olarak kullanılmaya başlanmıştır (King, 2019; Kladar ve ark., 2021). Kenevir tohumu genel itibari ile kabuklu ve kabuğu alınmış kenevir içi/kalbi olarak satışa sunulmakta olup tüketiciler tarafından bütün tohum halde tüketilmesindeki en büyük neden ise tohumda bulunan yağ asitleri ve protein miktarıdır (Callaway, 2004; Kladar ve ark., 2021). Yağlı bir ürün olan kenevir

tohumunun soğuk sıkım işleminden sonra kenevir tohumu yağı elde edilmekte ve ayrıca bu işlem sonrası arda kalan kenevir keki protein ve fenolik bileşik içeriği açısından değerli bir yan üründür (Cassano ve ark., 2013; Liang ve ark., 2018).

Kenevir bazlı ürünlerin tüketimindeki çekincelerin kaynağı olan $\Delta 9$ -tetrahidrokannabinol ($\Delta 9$ -THC) ‘ün yanı sıra psikoaktif özelliği olmayan ve değerli kabul edilen kannabinoidin (CBD) de tespit edilmesi gerekmektedir (EC, 2002; FDA, 2018). Yasal sınırlar hemen hemen her ülkede farklıdır ancak genellikle mg THC /kg ürün (ppm) seviyesindedir (Tablo 2).

Tablo 2. Ülkelere göre kenevir tohumu ve ürünlerinde $\Delta 9$ -THC yasal sınırları (Christinat ve ark., 2020)

Ülke	Kenevir tohumu yağı	Kenevir tohumu	Kenevir proteini
Belçika	10 mg/kg	5 mg/kg	5 mg/kg (kenevir tohumu unu)
İsviçre	20 mg/kg	10 mg/kg	1 mg/kg (bitkisel gıda maddeleri)
Almanya	5 mg/kg	0,15 mg/kg toplam THC ¹ (diğer gıda maddeleri)	0,15 mg/kg toplam THC ¹ (diğer gıda maddeleri)
Danimarka	4 mg/kg $\Delta 9$ -THC + $\Delta 8$ -THC 10 mg/kg toplam THC ²	2 mg/kg $\Delta 9$ -THC + $\Delta 8$ -THC 5 mg/kg toplam THC ²	2 mg/kg $\Delta 9$ -THC + $\Delta 8$ -THC 5 mg/kg toplam THC ²
Avustralya	10 mg/kg toplam THC ¹	5 mg/kg toplam THC ¹	5 mg/kg toplam THC ¹ (tohumdan üretilen gıdalar)
Yeni Zelanda	10 mg/kg toplam THC ¹	5 mg/kg toplam THC ¹	5 mg/kg total THC ¹ (tohumdan üretilen gıdalar)

¹Toplam THC, $\Delta 9$ -THC ve THCA seviyelerinin (Almanya, Avustralya, Yeni Zelanda) toplamını ifade eder.

²Toplam THC, $\Delta 9$ -THC, $\Delta 8$ -THC ve THCA seviyelerinin (Danimarka) toplamını ifade eder.

Bazı ülkeler psikoaktif özelliği nedeniyle özellikle THC bileşenine odaklanmaktadır. Almanya, Avustralya ve Yeni Zelanda THC miktarı olarak $\Delta 9$ -THC ve $\Delta 9$ -tetrahidrokannabinolik asit (THCA-A) bileşenlerinden oluşan ‘toplam THC’ seviyesini dikkate almaktadır. Yalnızca $\Delta 9$ -THC seviyeleri yerine ‘toplam THC’ seviyesini dikkate alınmasındaki sebep, THCA-A’ nın 160°C’nin üzerindeki ısı işlem sonrasında (Citti ve ark., 2019) $\Delta 9$ -THC’ ye dönüşebilme olasılığı olarak gösterilmektedir (Christinat ve ark., 2020). Kannabinoidler doğal olarak asidik formda bulunurken ısı etkisi ile dekarboksilasyona uğrayarak nötr formları olan THC, CBD, CBN formlarına dönüşmektedirler (Kladar ve ark., 2021). Avustralya ve Yeni Zelanda’daki düzenlemeler hariç, yenilebilir ürünlerdeki diğer kannabinoidlerin seviyeleri düzenlenmemiştir (tüm gıda ürünleri için maksimum seviye 75 mg/kg ürün’dür (Christinat ve ark., 2020).

Endüstriyel kenevir, yaygın olarak "marihuana" olarak bilinen ve çok yüksek THC seviyelerine (%20'ye kadar) sahip bir esrar çeşidi olan "ilaç türü" kenevir ile karıştırılmamalıdır. Avrupa Birliği'nde (AB), yetiştirilen ve yem için kullanılan kenevir çeşitleri, AB'nin 'Tarımsal Bitki Türlerinin Ortak Çeşitleri Kataloğu'nda listelenmektedir. (AB) 1307/20137 Sayılı Tüzüğe göre, bu çeşitlerdeki

maksimum THC içeriği %0,2 (w/w) ile sınırlı (EFSA, 2015) iken bu değer Kanada’da < %0,3, İsviçre’de ise <1’dir (Haze Kamp, 2018).

2015’te European Food Safety Authority (EFSA) tarafından olumsuz etki düzeyinin gerçekleştiği en düşük doz (Lowest Observed Adverse Effect Level-LOAEL) 2,5 mg THC/gün olarak; günlük akut referans doz (acute reference dose-ARFD) ise 1 µg/kg olarak belirlenmiştir (EFSA, 2015). Gıdanın güvenli gıda olarak tüketilebilmesi için sınır değerler önemlidir. THC bileşeni için limit değerler varken CBD için aynı durum söz konusu değildir. Kannabidiol yakın zamanda Dünya Sağlık Örgütü (WHO) Uyuşturucu Bağımlılığı Uzman Komitesi (ECDD) tarafından “kötüye kullanım potansiyeli ve bağımlılık yaratma potansiyeli olmadığı” yönünde bir açıklamayla değerlendirilmiştir (Hughes ve ark., 2022).

Psikoaktif özellik göstermeyen CBD için genel bir risk değerlendirme kılavuzunun olmaması, tolere edilebilir günlük alım miktarının (tolerable daily intake, TDI) belirlenmesini gerektirmektedir. CBD nadir görülen epileptik bozuklukların (Lennox-Gastaut ve Dravet sendromu) tedavisinde terapötik etkinliği ile tanınmaktadır ve insanlarda terapötik etkilerin gözlenebildiği en düşük oral doz 120 mg/gün olarak belirtilmiştir (Klader ve ark., 2021). Ancak genel olarak ortak kabul edilen bir kararla belirlenen güvenilir CBD alım miktarı yoktur. Bu nedenle tüketilen ürünleri sağlık açısından bir tehdit oluşturmaması için güvenilir kaynaklardan temin edilen sertifikalı ürünlerin kullanımına özen gösterilmelidir. Sertifikalı ürünlerde ise kannabinoidlerin miktarları açıkça verilmektedir (Şekil 6).

EVIO LABS Certificate of Analysis
RELAX BEARS
Matrix: N/A

GREEN ROADS **QC PASSED**

SAMPLE: D808035-02
METRC/Biotrack # N/A Harvest/Lot ID: BM060118
Batch #: BM060118, Batch Size: 19 - grams
Ordered: 8/13/2018 Sample: 8/13/2018
Completed: 8/15/2018 4:36:50 PM Expires: 08/15/19
Sampling Method: SOP SOP Client Method

Image **Safety** **Cannabinoids**

Image **Safety**

Pesticides - NT
Microbials - NT
Mycotoxins - NT
Heavy Metals - NT
Terpenes - NT
Residual-Solvents - NT
Filtration - Tested
Water Activity - NT
Moisture - NT

Cannabinoids

Analyte	Weight(%)	mg/g
D9-THC	ND	ND
THCa	ND	ND
TOTAL THC	ND	ND
CBD	0.31	3.1
CBDa	ND	ND
TOTAL CBD	0.31	3.1
CBN	0.001	0.01
CBDV	0.001	0.01
D8-THC	ND	ND
THCV	ND	ND
CBG	ND	ND
CBGA	ND	ND
CBC	ND	ND
TOTAL CANNABINOIDS	0.312	3.12

Cannabinoids

0.00%	0.31%
Total THC	Total CBD
0.00g	3.473g
THC/Gummy	CBD/Gummy

ND ND 0.31 ND 0.001 ND ND ND ND ND ND
D9-THC THCa CBD CBDa CBN CBDV D8-THC THCV CBG CBGA CBC

EVIO LABS 4131 SW 47th AVENUE SUITE
1408 DAVIE, FL 33314
1-954-368-7664
info@eviolabsfl.com

Jorge Segredo
Lab Director

State License # n/a
ISO Accreditation #
97164

This report shall not be reproduced, unless in its entirety, without written approval from EVIO Labs. This report is an EVIO Labs certification. The results relate only to the material or product analyzed. Test results are confidential unless explicitly waived otherwise. Void after 1 year from test end date. Cannabinoid content of batch material may vary depending on sampling error. IC=In-control QC parameter, NC=Non-controlled QC parameter, ND=Not Detected, NA=Not Analyzed, ppm=Parts Per Million, ppb=Parts Per Billion, Limit of Detection (LoD) and Limit of Quantitation (LoQ) are terms used to describe the smallest concentration that can be reliably measured by an analytical procedure. RPD=Reproducibility of two measurements. Action Levels are State determined thresholds for human safety for consumption and/or inhalation.

Current Opinion in Food Science

Şekil 6. CBD içeren ürünlerin sertifikalarından bir örnek

Türkiye’de kenevir yetiştiriciliği, 2313 sayılı Uyuşturucu Maddelerin Murakabesi Kanunu’na göre 29 Eylül 2016 tarihli Resmi Gazete’de yayımlanan Kenevir Yetiştiriciliği ve Kontrolü Hakkında Yönetmelik çerçevesinde yapılmaktadır. İzin verilen 19 il (Amasya, Antalya, Bartın, Burdur, Çorum, İzmir, Karabük, Kastamonu, Kayseri, Kütahya, Malatya, Ordu, Rize, Samsun, Sinop, Tokat, Uşak, Yozgat ve Zonguldak) dışında bilimsel araştırma amacıyla kenevir yetiştiriciliği için Tarım ve Orman Bakanlığından izin alınması gerekmektedir. Türkiye’de tohum amaçlı kenevir üretimi 2018 yılında 59 da olan üretim alanı 2019 yılında 536 da’a çıkmış ve 2020 yılında 4 252 da olmuştur (Ugurlu, 2021).

11 Ocak 2019 tarihinde T.C. Tarım ve Orman Bakanlığı, Sanayi ve Teknoloji Bakanlığı, Sağlık Bakanlığı, TÜBİTAK ve Samsun Ondokuz Mayıs Üniversitesi’nin katılımıyla “Türkiye’de Endüstriyel Kenevir Yetiştiriciliği Raporu ve Eylem Planı” hazırlanmıştır. Samsun Ondokuz Mayıs Üniversitesi faaliyetlerine başlamış ve Karadeniz Tarımsal Araştırma Enstitüsü ile iş birliğiyle gerçekleştirerek tetrahidrokannabinol (THC) oranı düşük, lif ve sap verimi yüksek Narlısaray kenevir çeşidi geliştirilmiştir (Ordu Ticaret Borsası, 2021).

Türkiye’de kenevir veya ürünlerinin gıda olarak kullanımı konusunda belirlenmiş bir politika yoktur. Yetiştiriciliğine yönelik kısıtlamalar ise esrar olarak kullanımından dolayıdır. Bu konuyla doğrudan veya dolaylı olarak ilgili birçok kanun, yönetmelik ve uluslararası sözleşme varsa da en önemlileri şunlardır: 1- 2313 sayılı Uyuşturucu maddelerin Murakabesi Hakkında Kanun 2- 5237 Sayılı Türk Ceza Kanunu (188-192. maddeler) 3- 1961 TEK (Single Convention on Narcotic) Sözleşmesi. Türkiye bu sözleşmeye 21.12.1966 tarih ve 812 sayılı Kanun’la taraf olmuştur. 4- Kenevir Ekimi ve Kontrolü Hakkında Yönetmelik (1990) (Resmi Gazete, 2016).

5. THC-CBD Üzerine Yapılan Çalışmalar

CBD içeren ürünler genel anlamda ‘gıda takviyesi’ tanımını tam olarak karşılamamakta ancak FDA tarafından bu tanımlamaya izin verilebilecek bazı hususlar ile sınırların belirlenmesi noktasında çalışmalara devam edilmektedir (Walker ve ark., 2020).

Son iki yılda CBD piyasasının hızla yükseldiği gözlemlenmiş ve söz konusu bu yükseliş, FDA' nın 2018 yılında çocuklarda görülen epilepsi nöbetlerini tedavi etmek amacıyla kullanımı onaylanan CBD ilacı (Epidiolex) ve 2018'de ABD' de kabul edilen Farm Bill ile başlamıştır. Tüketiciler, CBD içeren yağlar, losyonlar, sakızlar, çay, kahve, su, patlamış mısır ve tahılları mağaza raflarından ve çevrimiçi olarak satın alabilmekte ancak CBD içeren gıda ürünlerinin statüsü hakkında karışıklık hala devam etmektedir. CBD içeren gıda ve takviyelerin çoğu Gıda, İlaç ve Kozmetik (FDCA) kurumunun "ilaç dışındakiler" yasasına uymamaktadır ancak FDA, birkaç satıcıya uyarı mektupları göndermek dışında henüz bir yaptırım uygulamamıştır (Zettler ve ark., 2020).

Fransa gibi bazı AB üye ülkeleri kısıtlayıcı bir politika uygularken CBD' yi narkotik bir ilaç olarak görmekte; Danimarka, İrlanda ve Almanya ise CBD' yi gıda ürünü olarak kabul etmekte olup gıda yasasının gerekliliklerini uygulamaya çalışmaktadır. Bazı CBD ürünleri ise şu anda herhangi bir narkotik, tıbbi veya gıda yasasına tabii olmamak için şüpheli bir şekilde "gıda dışı" (örneğin CBD oda

kokuları) olarak pazarlanmaktadır (Lachenmeier ve ark., 2020). Tıbbi ürün olarak düzenlemeye tabi olmaksızın, CBD içeren ürünler olarak kabul edilen (Freeman ve ark., 2019) ve tıbbi olmayan CBD ürünlerinin başında CBD yağları (kenevir özütü+yenilebilir yağ) gelmektedir (Lachenmeier ve Walch, 2020).

CBD içeren ürünler ve sınıflandırılması konusunda ortak bir durum söz konusu olmayıp ülkeler arasında kısıtlayıcılık ve yasal prosedürler arasında farklılıklar bulunmaktadır. Söz konusu farklılıklar ise tüketici boyutunda ayrıca değerlendirilmiştir. 340 katılımcı ile yapılan bir anket sonucuna göre katılımcıların %56,30'u yenilebilir (edibles- kahve, çay, şekerleme, kek, bal, şurup, içecek), %54,07'si tentür (tinctures) ve %38,52'si ise vape (vape) şeklinde CBD ürünlerini tüketmektedirler. En önemli kullanım nedenleri arasında stres giderme (%65,39), rahatlama (%54,81) ve uyku iyileştirme (%42,22) yer almıştır (Wheeler ve ark., 2020).

CBD 'nin ilaç etken maddesi olarak kullanımının onaylanmasına paralel olarak başlayan süreç gıda alanında da CBD katkılı ürünler üretebilmek için araştırmaların yapılması ile devam etmektedir. Bu kapsamda CBD katkılı ürünler üzerine yapılan çalışmalar öncü niteliğindedir. Örnek vermek gerekirse Kim ve ark. (2021) tarafından yapılan çalışmada, 3D teknolojisi kullanarak CBD ilaveli yumuşak et üretimi prosesi optimize edilmiştir.

Christinat ve ark. (2020) tarafından sıvı kromatografi tandem kütle spektrometrisi kullanarak 20 örnekte, 15 kannabinoid çeşidinin kantitatif tayini için metod geliştirme ve valide etme çalışması yürütülmüştür. Çalışmada kullanılan örnekler kenevirden türetilen üç ana bileşeni (kenevir tohumu, kenevir yağı ve kenevir proteini) ve İsviçre'deki marketlerde sunulan çay, kahve, çikolata, mayonez, CBD yağı gibi ürünleri kapsamaktadır. Bunlara ek olarak kenevir ile beslenen bir ineğin sütü de analiz edilmiştir. Test edilen tüm kenevir tohumu, kenevir tohumu yağı ve kenevir proteini örnekleri en az üç kannabinoid için pozitif olarak belirlenmiştir. Kannabinoidler kenevir tohumlarında doğal olarak bulunmamakla (Citti ve ark., 2019) birlikte muhtemelen bitkinin diğer kısımlarından yetiştirme veya hasat sırasında çapraz kontaminasyon sonucu aktarılmış olabilir. En yüksek konsantrasyonda bulunan kannabinoidler Δ^9 -THC, THCA, CBD ve CBDA olup herhangi bir kannabinoidin en yüksek miktarı, bir yağ örneğinde ölçülmüş ve 50,63 mg/kg CBDA olarak bildirilmiştir. Örnekler arasında en yüksek CBD oranı ise 15,5 mg/kg ile yine bir kenevir yağında tespit edilmiştir. %10 kenevir tohumu yağı içeren mayonezde hiçbir kannabinoid ölçülemezken (<LOQ:0,6 mg/kg), % 10 kenevir tohumu içeren iki çikolata örneğinden sadece birinde düşük miktarlarda CBDA (0,16 mg/kg) tespit edilmiştir. %7,9 kenevir yaprağı ve tohumu bulunan bir başka çikolata örneğinde kannabinoid konsantrasyonları daha yüksek bulunmuştur. Kenevir yaprakları ve çiçekleri, kenevir tohumlarının aksine, önemli miktarda kannabinoid içerdiği bilindiği için bu sonuç şaşırtıcı olarak nitelendirilmemiştir. Yüksek CBD değerine ise kenevir çiçeği içeren çay ve kahve (63,89 – 222,90 mg/kg) örneklerinde de rastlanmıştır (Christinat ve ark., 2020).

Kladar ve ark. (2021) yerel marketten temin ettikleri ürünlerde toplam Δ^9 -THC, CBD ve cannabinol (CBN) miktarlarını GC-MS ile tespit etmişlerdir. Analiz edilen ürün grupları: soğuk sıkım kenevir

tohumu yağları, kenevir tohumları (soyulmuş ve soyulmamış), kenevir proteinleri, kenevir çayı/çay karışımları, kenevir bazlı şekerlemeler ve kenevir bazlı alkollü içeceklerdir. Yapılan analiz sonucu soyulmuş ve soyulmamış kenevir tohumları, kenevir tohumu yağları, kenevir proteini, şekerlemeler ve alkollü içeceklerde tespit edilen CBD değer aralıkları sırasıyla 0,01-2; 0,01-5; 0,02-0,5; 0,01-0,1 ve 0,1-0,2 mg/gün' dür.

Bunun yanı sıra başka bir çalışmada ise CBD' nin sakız ve nane formülasyonlarına infüzyonu, CBD' nin zamanla vücuda salınımını sürdürmenin yeni bir yoludur ve bu tür ürünler birkaç şirket tarafından pazarlanmaktadır (King, 2019).

Yapılan çalışmalar ve üretilen ürünlere rağmen CBD kullanımının önünde bazı kısıtlayıcı faktörler bulunmaktadır. Söz konusu faktörler (i) CBD'nin herhangi bir gıda, içecek ve gıda takviyesi formülasyonlarında yer alması konusunda küresel yasal düzenlemelerin katı olması ve ülkeden ülkeye göre değişiklik göstermesi, (ii) CBD teriminin tüketiciler için yabancı olması, ayrıca dünyadaki çoğu kültürler için kenevirin yasadışı ve sağlığa zararlı olduğu algısının yerleşmesi, (iii) CBD'nin geleneksel ürünlere nasıl/hangi formda ilave edileceği konusunda yeterli araştırma/çalışmanın olmaması, (iv) Kenevir bitkisinin hasatta yüksek nem içeriğine sahip olması kalite kaybına ve mikrobiyal bozulmaya sebep olmaktadır (Chen ve Pan, 2021).

6. Sonuç

THC bileşeni, psikoaktif özelliklere sahip olmasından ve endüstriyel kenevir ekiminde yasal olarak sınırlandırılmasından dolayı fonksiyonel gıdalarda kullanımı söz konusu olmamaktadır. Diğer bir bileşen olan CBD'nin ise her ne kadar bazı ülkelerde üretim ve ürünlere işlenmesi yasak, bazı ülkelerde de sınırlı olsa da diğerlerinde serbest kullanımına izin verilmiştir. Böylece artan CBD katkılı ürün portföyü ise tüketiciler tarafından ilgi ile karşılanmıştır. Genel itibari ile ortaya konulan yararlı özelliklerinden dolayı CBD katkılı gıdalar fonksiyonel gıda pazarında giderek artan bir ivme kazanacaktır. Bu süreçte ise yasal anlamdaki farklılıkların bir süre sonra ortadan kalkması ile başlayan üretimler yerini yeni ve büyük bir pazara bırakacaktır.

Çıkar Çatışması Beyanı

Makale yazarları herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan etmektedirler.

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyan Özeti

Yazarlar makaleye eşit oranda katkı sağlamış olduklarını beyan ederler.

Kaynakça

Balpinar Ö., Aytaç S. Tıbbi kenevir ve sağlık: farmakolojik bir derleme. Ankara Eczacılık Fakültesi Dergisi 2021; 45(3): 631-651.

Callaway JC. Hempseed as a nutritional resource: An overview. Euphytica 2004; 140: 65-72.

- Cassano R., Trombino S., Ferrarelli T., Nicoletta FP., Mauro MV., Giraldi C., Picci N. Hemp fiber (*Cannabis sativa* L.) derivatives with antibacterial and chelating properties. *Cellulose* 2013; 20(1): 547-557.
- Chen C., Pan Z. Cannabidiol and terpenes from hemp – ingredients for future foods and processing technologies. *Journal of Future Foods* 2021; 1(2): 113-127.
- Christinat N., Savoy MC., Mottier P. Development, validation and application of a LC-MS/MS method for quantification of 15 cannabinoids in food. *Food Chemistry* 2020; 318: 126469.
- Citti C., Linciano P., Panseri S., Vezzalini F., Forni F., Vandelli MA., Cannazza G. Cannabinoid profiling of hemp seed oil by liquid chromatography coupled to high-resolution mass spectrometry. *Front Plant Science* 2019; 10: 120.
- EFSA. Scientific Opinion on the risks for human health related to the presence of tetrahydrocannabinol (THC) in milk and other food of animal origin. *EFSA Journal* 2015; 13(6).
- Ersoy E. Dost mu düşman mı: Her yönüyle cannabis gerçeği. *Havan* 2020; 80: 26-32.
- European Commission (EC). Council Directive 2002/53/EC of 13 June 2002 on the common catalogue of varieties of agricultural plant species. Retrieved from Official Journal of the European Union, L193, 1–11.
- FDA. Food and Drug Administration (FDA) Responds to Three GRAS Notices for Hemp Seed-Derived Ingredients for Use in Human Food 2018; ABD.
- Freeman TP., Hindocha C., Green SF., Bloomfield MAP. Medicinal use of cannabis based products and cannabinoids. *BMJ* 2019; 365: 11141.
- Gökgöz AB., Yılmaz-Can E. Medikal ve endüstriyel açıdan kannabinoidlerin önemi ve Türkiye ekonomisine katkı potansiyeli. *Batı Karadeniz Tıp Dergisi* 2021; 5(3): 315-323.
- Guo TT., Zhang JC., Zhang H., Liu QC., Zhao Y., Hou YF., Bai L., Zhang L., Liu XQ., Liu XY., Zhang SY., Bai NS. Bioactive spirans and other constituents from the leaves of *Cannabis sativa* f. *sativa*. *J Asian Nat Prod Res* 2017; 19(8): 793-802.
- Hazekamp A. The trouble with CBD oil. *Med Cannabis Cannabinoids* 2018; 1(1): 65-72.
- Hughes B., Vandam L., Mounteney J., Griffiths P. Regulatory approaches to cannabidiol in the European Union: are market developments sowing the seeds of confusion? *Addiction* 2022; 117(1): 3-4.
- Kim NP., Aditya A., Kang HJ., Park HD. Unique approach of a telemedicine system for CBD-infused foods. *Processes* 2021; 9(6): 936.
- King JW. The relationship between cannabis/hemp use in foods and processing methodology. *Current Opinion in Food Science* 2019; 28: 32-40.
- Kladar N., Čonić BS., Božin B., Torović L. European hemp-based food products – Health concerning cannabinoids exposure assessment. *Food Control* 2021; 129: 108233.

- Lachenmeier DW., Walch SG. Cannabidiol (CBD): a strong plea for mandatory pre-marketing approval of food supplements. *Journal of Consumer Protection and Food Safety* 2020; 15(2): 97-98.
- Liang J., Zago E., Nandasiri R., Khattab R., Eskin NA., Eck P., Thiyam-Holländer U. Effect of solvent, preheating temperature, and time on the ultrasonic extraction of phenolic compounds from cold-pressed hempseed cake. *Journal of the American Oil Chemists' Society* 2018; 95(10): 1319-1327.
- Lowe H., Steele B., Bryant J., Toyang N., Ngwa W. Non-cannabinoid metabolites of cannabis sativa L. with therapeutic potential. *Plants (Basel)* 2021; 10(2): 400.
- Mnekin L., Ripoll L. Topical use of cannabis sativa L. *Biochemicals. Cosmetics* 2021; 8(3): 85.
- Ordu Ticaret Borsası. Kenevir (Kendir) Raporu. <https://www.ordutb.org.tr/wp-content/uploads/2021/03/Kenevir-Raporu.pdf> 2021; Erişim Tarihi: 15.05.2022.
- Paul AA., Kumar S., Kumar V., Sharma R. Milk analog: Plant based alternatives to conventional milk, production, potential and health concerns. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2020; 60(18): 3005-3023.
- Resmi Gazete. Kenevir Yetiştiriciliği Ve Kontrolü Hakkında Yönetmelik, Sayı: 29842. <https://resmigazete.gov.tr/eskiler/2016/09/20160929-3.htm>. Erişim tarihi: 15.05.2022.
- Saini RK., Keum YS. Omega-3 and omega-6 polyunsaturated fatty acids: Dietary sources, metabolism, and significance-A review. *Life Sciences* 2018; 203: 255-267.
- Salami SA., Martinelli F., Giovino A., Bachari A., Arad N., Mantri N. It is our turn to get cannabis high: Put cannabinoids in food and health baskets. *Molecules* 2020; 25(18): 4036.
- Selvi S., Temiz NN., Gökyer A., Büyükhelvacıgil S., Büyükhelvacıgil HF., Koparal B. Kenevir tohumu yağı. *Türk Farmakope* 2019; 4(2): 19-23.
- Sheriff T., Lin MJ., Dubin D., Khorasani H. The potential role of cannabinoids in dermatology. *J Dermatolog Treat* 2020; 31(8): 839-845.
- TİTCK. Yurt Dışı İlaç Listesi. <https://www.titck.gov.tr/dinamikmodul/44>. Erişim tarihi: 16.05.2022.
- Uğurlu M. Endüstriyel kenevir tohum üretiminin ekonomik analizi: Vezirköprü örneği. *Iğdır Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi* 2021; 3507-3518.
- Walker LA., Koturbash I., Kingston R., ElSohly MA., Yates CR., Gurley BJ., Khan I. Cannabidiol (CBD) in dietary supplements: Perspectives on science, safety, and potential regulatory approaches. *J Diet Suppl* 2020; 17(5): 493-502.
- Wheeler M., Merten JW., Gordon BT., Hamadi H. CBD (Cannabidiol) product attitudes, knowledge, and use among young adults. *Subst Use Misuse* 2020; 55(7): 1138-1145.
- Yıldırım S., Koca-Çalışkan U. Kenevir ve sağlık alanında kullanımı. *Ankara Ecz. Fak. Derg.* 2020; 44(1): 112-136.
- Zettler PJ., Lietzan E. A special exception for CBD in foods and supplements? *Drug Discovery Today* 2020; 25(3): 467-469.