



KENEVİR VE SAĞLIK ALANINDA KULLANIMI

HEMP AND ITS USE IN HEALTH

Selda YILDIRIM, Ufuk KOCA ÇALIŞKAN*

Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakognozi Anabilim Dalı, Ankara

ÖZ

Amaç: Kenevir, binlerce yıldır özellikle liflerinden ve tohumları olmak üzere tüm kısımlarından çeşitli amaçlarla (yapı-tekstil malzemesi, kağıt, besin, insan ve hayvan sağlığında ilaç vb.) yararlanılan, ilk kültürü yapılan bitkilerdendir. 1930'lu yıllarda öforik amaçla kullanımının suistimal edilmesi ve ticari kaygılardan dolayı uzun yıllar yasaklı/kısıtlı bitki olarak kalan kenevir, yeni nesil kullanım alanları ve özellikle insan sağlığıyla ilgili etkilerinin bilimsel araştırmalarla kanıtlanmasıyla son yıllarda tekrar ön plana çıkmıştır. Günümüzde pek çok ülke kenevirle ilgili yasaların güncellenmesiyle kenevirin hem endüstriyel hem de medikal etkilerinden faydalanmaya başlamıştır. Ülkemizde ise son yıllarda endüstriyel kenevir üretimi ve kullanımı ile ilgili birtakım gelişmeler yaşanmaktadır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada, kenevirin botanik özellikleri, tarihçesi, fitokimyasal içeriği, terapötik kullanımları ve sağlık alanında yapılan bilimsel çalışmalar derlenmiştir.

Sonuç ve Tartışma: Kenevir bitkisinin botanik özellikleri, genel kullanım alanları ile birlikte geçmişten günümüze sağlık alanında kenevirde elde edilen kullanımda olan ilaçlardan örnekler verilerek fitokimyasal içeriği ve etkileri detaylı olarak verilmiştir. Kenevir tohumu yağı ve kökündeki aktif bileşenlere de değinilmiş, kenevirin terapötik kullanımı tartışılmıştır. Hem endüstriyel hem sağlık alanında kullanılan fakat üretimi ve kullanımı ülkemizde kısıtlı olan kenevir ile ilgili yasaların bilimsel destekli olarak yeniden gözden geçirilmesi ülke ekonomisi ve sağlık sektörü için oldukça önemli sonuçlar sağlayacaktır.

Anahtar kelimeler: Cannabis; kenevir, kannabinoitler, kenevir tohumu yağı

ABSTRACT

Objective: Hemp is one of the first cultivated plants that have been used for thousands of years, specifically on behalf of its fibers and seeds, for various purposes (building-textile material, paper, nutrients, human and animal health). In the 1930s, since the abuse of the euphoric use for abstinence, hemp was banned/restricted and remained restricted for many years, hemp has emerged once again in recent years with the usage of the plant in new generation areas and in particular the impacts of human health. Nowadays, many countries have begun to benefit from the both industrial and medical effects of hemp by updating the laws related to hemp. In our country, there have been some developments regarding the production and use of industrial cannabis in recent years.

Material and Method: In this study, the botanical characteristics, history, phytochemical content, therapeutic uses of hemp and scientific studies in the field of health were reviewed.

* Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Ufuk Koca Çalışkan
e-posta / e-mail: ukoca@gazi.edu.tr

Result and Discussion: *The botanical properties of cannabis plants, general usage areas as well as phytochemical content and its utilizations in health from past to the present are given in detail. Cannabis seed oil and active ingredients in its roots are also mentioned and therapeutic use of cannabis was discussed. A review of the cannabis laws with the support of scientific revelations, which are limited production and usage both in industrial and health fields, will provide significant results for the country's economy and health sector.*

Keywords: *Cannabis; hemp, cannabinoids, hemp seed oil*

GİRİŞ

İnsanlar tarafından binlerce yıldır liflerinden, fizyolojik ve psikolojik etkilerinden, besin ve yağ üretiminde ise tohumlarından yararlanılan kenevirin anavatanı Orta Asya olup, insanlık tarihinde ilk kültürü yapılan bitkilerden biridir. 4500 yıldan beri Çin’de ekimi yapılan bu kadim bitkinin tarihte kullanılmaya başlandığı zamandan itibaren kullanımı çok farklı alanlara taşmıştır. Tekstil (iplik, kumaş, çadır bezi, kalın sicim, halat yapımı, Şile bezi ve Rize bezi gibi özgün dokuma tekniklerinde geleneksel kullanımda), kâğıt, inşaat (çatı ve duvar yapı malzemesi vb.), uzay sanayii ve otomotiv sektörleri, biyo-bozunur plastik üretimi, kozmetik, ilaç ve gıda desteği üretiminde kullanılır. Tohumları doğrudan kuşyemi olarak veya insan beslenmesinde, elde edilen yağı ise yine kümes hayvanlarının ve besinsel değeri sebebiyle insan beslenmesinde, ayrıca sabun yapımında, aydınlanmada ve cila, muşamba, tual boyası yapımında yaygın bir şekilde kullanılmaktadır [1].

Kenevirin Botanik Özellikleri

‘Kenevir’, ‘kendir’ veya ‘esrarotu’ yaygın olarak İngilizce’de ‘cannabis’ ya da ‘hemp’ olarak da bilinen; Cannabinaceae familyasına ait tek yıllık, otsu, dioik, çiçekli bir bitkidir. Çiçekleri çift evcikli ve dişi ve erkek çiçekler farklı bireylerde bulunur. Dişi çiçekleri oldukça sık yapraklarla çevrilidir ve çiçeklerin etrafı reçine salgılayan trikomlar açısından zengindir. Erkek çiçekleri ise seyrek salkım şeklindedir. Tohumları 3-6 mm uzunluğunda, 2-4 mm eninde ve türüne bağlı olarak gri, siyah, yeşilimsi esmer renklerde olup ince kabukludur.

Kenevir ilk defa Carlous Linnaeus tarafından 1753 yılında *Cannabis sativa* L. olarak isimlendirilmiştir. 1785’te ise ünlü Fransız biyolog Jean-Baptiste Lamarck Hindistan kökenli ve *C. sativa*’dan morfolojik olarak farklı olan *Cannabis indica* türünü tanımlamış, 1924’te Janischevsky Rusya’da, diğer iki türden farklı özelliklere sahip olan *Cannabis ruderalis* türünü keşfetmiştir [2, 3]. Bazı botanikçiler *C. indica* ve *C. ruderalis*’in *C. sativa*’nın alttürleri olduğunu düşünse de pek çok botanikçinin ortak görüşüne göre kenevirin üç türü olduğunu söylemek mümkündür. *C. sativa* en yaygın olarak kültürü yapılan, yağ ve lif üretiminde esas olarak kullanılan türüdür. Uzun, ince ve gevşek dallanma gösteren, uzunluğu 6 metreye kadar çıkabilen bir gövdeye sahiptir. *C. indica*; 0,90- 2,5 m arasında, piramit şekilli ve yoğun dallanma gösteren, lif üretimi için uygun olmayan, özellikle psikoaktif içerikler açısından zengin olan ve ‘Hint keneviri’ adıyla bilinen türüdür. *C. ruderalis* ise ‘yabani kenevir’

olarak bilinir, gövdesi diğer iki türden daha kısadır ve seyrek dallanma gösterir. Bunların yanında, bitkinin yüksek derecede polimorfizm göstermesi sebebiyle morfolojik özellikleri ve içerdikleri metabolitler açısından birbirinden farklılıklar gösteren alttürleri de bulunmaktadır.

Kenevirin Genel Kullanım Alanları

Kenevir, tamamından yararlanılabilen ve çok farklı alanlarda ekonomik değere sahip, hemen hemen tüm kullanım alanlarında üstünlükleri söz konusu olan değerli ve ender bir bitkidir. Örneğin, çatı ve duvar malzemesi yapımında lif ve mineral karışımının ağırlık, dayanıklılık ve kalite kriterleri göz önüne alındığında beton kullanımına oranla daha avantajlı olduğu saptanmıştır [3]. Üstelik kenevirden elde edilen bu karışımın kullanıldığı yapılarda nemlenme oranı düşmekte ve ortam sıcaklığının izolasyonu en iyi düzeyde olmaktadır [3]. Tüm bu yapıların geri dönüşüme elverişli olması ve çevre kirliliğine sebep olmaması bitkinin bir diğer önemli üstünlüğüdür [4]. Kök sistemleri sayesinde kuraklığa ve aynı zamanda zararlılara karşı oldukça dayanıklıdır. Diğer lif bitkilerinden daha az su gereksinimine sahiptir, oldukça hızlı büyür ve pek çok coğrafyada yaygın bir şekilde kültürlü yapılabilmektedir. Lignoselülozik lifleri en kaliteli lifler arasındadır ve aynı zamanda antibakteriyel özelliğe sahiptir [5, 6]. Bu sebeple antibakteriyel tekstil ürünleri [7] ve cerrahi malzeme üretimine [8] oldukça elverişlidir. Bilindiği gibi günümüzde kâğıt sektörü ağaçların kullanımına bağımlı haldedir. Yapılan araştırmalarda belli bir alandaki kenevir topluluğundan aynı orandaki orman alanından dört kat fazla selüloz elde edilebildiği ortaya konmuştur. Tüm bu üstünlüklerine ek olarak kenevirin; birim alanda bol miktarda yaprak üretmesi sebebiyle bol oksijen üretimi, sürdürülebilir olmayan hammaddelerin- petrol türevlerinden elde edilen plastik, toksik polimerler ve ormanlardan elde edilen kâğıt gibi- yerini alabilmesi, yakacak olarak kullanıldığında dahi karbon ayak izi bakımından avantajlı olması, yabancı otlarla mücadelede diğer tarla bitkilerinden üstün olması, üretiminde ekonomik anlamda kayıtlara geçmiş çok az hastalığının bulunması sebebiyle insektisit, fungusit vb. ilaçlara pek ihtiyacının olmaması gibi özellikleri, kenevirin çevre dostu bir bitki olduğunu, ağaç popülasyonlarının korunmasında ve doğaya saygılı tarım uygulamalarında kilit role sahip olabileceğini göstermektedir [4].

Kenevir, pamuk lifi ve sentetik lif üretiminin artması ile ve özellikle de Amerika'da 1937 yılında çıkan "Marihuana Vergi Yasası" ile başlayıp psikoaktif madde içeriğinin suistimal edilmesi sebebiyle pek çok ülkede adım adım yasaklanmasına sebep olan diğer uluslararası yasal düzenlemelerle uzun yıllar boyunca yasaklı bitki olarak kalmış ve kültür alanları önemli ölçüde kısıtlanmıştır. Ancak birbirinden farklı pek çok sektörde başarıyla kullanıma elverişli olması özellikle 2013 yılı ve sonrasında kenevir üretim alanlarının tekrar artmaya başlamasına sebep olmuştur. Bazı ülkeler kenevir ile ilgili yasalarını güncellemekte ve ekim alanlarının artması için çaba göstermektedir. Bu artışa başlıca kenevirin aşağıda bahsedilen üç alandaki kullanımı sebep olmuştur [9]. Bunlar:

- 1- İnşaat sektörü: Çevre dostu bina üretiminde; tuğla, yalıtım malzemesi vb. alanlarda kenevirde elde edilen ürünlerin üretiminde kullanılmaktadır. Bu alanda Avusturya ve Fransa başı çekmektedir.
- 2- Biyopolimer sektörü: Günümüzden yaklaşık 70-80 yıl kadar önce kenevir lif ve saplarından biyopolimer üretilmiş ve araba kaportasında kullanılmıştır. Petrolden elde edilen polimerlerin daha ucuz olmasından dolayı biyopolimerler daha geri planda kaldıysa da petrol türevi polimerlerin ve plastiklerin doğadaki parçalanma sürelerinin çok uzun olması ve çevre kirliliğine neden olmasıyla son yıllarda biyopolimerler yeniden gündeme gelmiştir.
- 3- İlaç sektörü: Kenevir ekim alanlarının artmasında en önemli paya sahip sektördür. Özellikle İsrail, Kanada ve Çin gibi ülkeler kenevirde ilaç üretimi araştırmalarına önem vermektedirler.

Geçmişten Günümüze Kenevirin Sağlık Alanında Kullanımı

İlk kültürü yapılan bitki olduğu düşünülen kenevirin insanoğlu tarafından kullanımı binlerce yıl öncesine gitmekte, Hindistan ve Tibet'te çiçeklerinin ve reçinesinin meditasyonda ve çeşitli dinsel ritüellerde kullanıldığı bilinmektedir [10]. İmparator Chen Nung tarafından yazılan ilk Çin farmakopesinde (M.Ö.3200) kenevirin yorgunluk, romatizma ve sıtma tedavisinde kullanıldığı yazmakta olup, kaynaklara göre kenevir tohumları yağı ve protein içeriği sebebiyle egzamada, psöriazisde antienflamatuvar olarak Çin tababetinde kullanılmıştır [11]. Yaklaşık 3000 yıl önce yazılan Ebers Papirüsü'nden ve Asur tabletlerinden kenevirin yaygın bir şekilde ilaç olarak kullanıldığı anlaşılmaktadır [12]. Kenevir aynı zamanda Eski Yunan ve Roma dönemlerinde de iyi bilinen ve ilaç olarak kullanılan bir bitki olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu döneme ait veriler incelendiğinde kenevirin özellikle ağrı kesmek ve duyu durumunu iyileştirmek amacıyla kullanıldığı gözlenmektedir. Romalı bir hekim olan Galen, medikal keneviri reçete eden hekimlerdendir ve Romalı aristokratların akşam yemeğini kenevir içeren bir tatlıyla sonlandırdıklarını notlarına ilave etmiştir [13]. İbn-i Sina El-Kanun Fi't-Tıbb adlı eserinde, kaynatılmış kenevir köküyle yapılan kompresin ateşi düşürdüğünü yazmıştır [14].

Tıbbi amaçlarla kenevir kullanımının önce Arabistan, sonrasında da tüm Ortadoğu'ya yayılması dokuzuncu yüzyıla tekabül etmektedir. Ünlü gezgin Marko Polo'nun 13. yüzyıl sonlarında, doğu seyahati dönüşü seyahatnamesinde bahsetmesiyle kenevir bitkisi Avrupa'nın dikkatini çekmiş ve yoğun bir şekilde kullanılmaya başlanmıştır [15]. Alman bir botanist ve hekim olan Leonhart Fuchs, 1542'de yazdığı bitkisel tedavileri içeren kitabında suda kaynatılarak ilgili bölgeye sarılan kenevir kökünün gut hastalığına iyi geldiğini yazmıştır [16]. Portekizli hekimler Garcia da Orta ve Cristobal Acosta kenevirin öforik, sedatif, iştah açıcı, halüsinojenik ve afrodisyak etkilerinden bahsetmişlerdir [17].

18. yüzyılın sonunda Napolyon'un ordusu Mısır dönüşü Fransa'yı kenevir ile tanıştırmıştır [15]. İrlandalı Dr. O'Shaughnessy, Hindistan'da kenevir bitkisinin analjezik, antispazmodik, antiemetik ve hipnotik amaçlarla kullanıldığını gözlemlemiş ve Hindistan'dan edindiği bu bilgilerle 1840'lı yıllarda Birleşik Krallık'ta kenevir bitkisinin tıbbi kullanımının yayılmasını sağlamıştır [18]. 1890'larda Kraliçe

Victoria'nın menstrüel krampları için de kenevir kullanıldığı belirtilmektedir [15]. Bu yıllarda İngiltere'de kenevir ağrı kesici, antiinflamatuvar, antiemetik ve antikonvülsan olarak kullanılmıştır.

Kenevir bitkisi 1850-1942 yılları arasında Amerikan Farmakopesinde yer almış, kullanımı bu dönemlerde doruk noktaya ulaşırken, 1930'lardan itibaren ise düşüşe geçmiştir. Birleşik Krallık'ta 1928 yılında önce rekreasyonel kenevir kullanımı yasaklanmış ve sonrasında kenevir veya cannabis ismi yerine çok tehlikeli olduğuna dair bir algı yaratan marihuana adı kullanılmaya başlanmıştır. Hatta 1936 yılında Amerikan gençliğini kenevir kullanmaktan uzaklaştırmak için "Reefer Madness" adlı bir propaganda filmi yapılmıştır. Bu anti-propagandaların nedenleri arasında tehlikeli sentetik türevlerin bulunması, bitkisel ürünlerin standardize edilmelerindeki güçlükten dolayı etkilerinde görülen değişkenlikler, temin kaynaklarının güvenilir olmaması, ticari baskılar ve Mısır, Güney Afrika ve ABD gibi ülkeler başta olmak üzere öforik etkisinin suistimal edilmesi gösterilebilir [15]. 1937 yılında ABD'de çıkan "Marihuana Vergi Yasası" ile yasağın alanı genişletilmiş ve bunun yansıması olarak Türkiye'de de Türk ilaç kodeksinde "Herba Cannabis Indica" ve "Extra Cannabis Indica" adıyla yer alan ilaçlar 1940 yılından sonra kodeksten çıkarılmış, satışı yasaklanmıştır. ABD'de 1970 yılında çıkarılan "Kontrollü Maddeler Yasası" ile marihuana bulundurmak, kullanmak, satmak, satın almak ve yetiştirmek yasaklanmıştır. Tüm bu denetimler ve çıkarılan yasalar, kenevirin kötüye kullanımını engellemiş fakat bu durum aynı zamanda kenevirin bilimsel çalışmalar için temin edilmesini ve klinikte kullanılmasını da sınırlandırmıştır.

Kenevir üzerine yapılan bilimsel araştırmalar tüm olumsuz koşullara rağmen devam etmiştir. Gaoni ve Mechoulam 1964 yılında kenevirin öforik etkisinden sorumlu ana bileşeni olan tetrahidrokannabinol'ün (tetrahydrocannabinol-THC) kimyasal yapısını ortaya çıkarmıştır [19]. 1988 yılında kannabinoit reseptörlerinden CB1 reseptörü ve 1993 yılında CB2 reseptörü bulunmuş ve sonrasında endokannabinoidler (anandamid, 2-araşidonil gliserol, vd.) ile endokannabinoidleri sentezleyen ve degrade eden enzimler (FAAH ve MGL) keşfedilmiştir [20, 21]. Tüm bu keşifler kenevirin tıbbi kullanımına olan ilgiyi artırmış, klinikte kullanımını da yeniden popüler hale gelmiştir. ABD'de 1996 yılında medikal kenevir kullanımını serbest bırakan ilk eyalet yasası çıkarılmıştır. Günümüzde ise ABD'de California, Nevada, Massachusetts ve Colorado gibi 29 eyalette kenevir kullanımı yasal durumdadır. Yakın zamanda, çok sayıda Avrupa ülkesinde de kenevirin medikal kullanımına ilişkin yasalar çıkarılmıştır ve medikal kenevirin yasallaşması sürecine sağlık profesyonelleri ve bilim otoriteleri de destek vermektedir. Medikal kenevir kullanımı ile ilgili yasa çıkaran ilk ülkelerden biri de Kanada'dır ve 2001 yılında medikal kenevir kullanım yasasını uygulamaya geçirmiştir [15]. 2019'da Kanada'da yapılan bir araştırmada, doktor ve eczacıların kenevirin tıbbi kullanımına ilişkin olumlu görüşlere sahip olduğu ve hatta kişisel deneyimlerine göre mevcut pek çok tıbbi tedaviden daha az yan etkiye sahip olduğunu düşündükleri belirtilmiştir [22].

Günümüzde kenevirdeki THC etkin maddesinin prototip olarak kullanıldığı 2 sentetik ilaç ve kenevirin standardize ekstrelerinin kullanıldığı 2 ilaç olmak üzere toplamda kenevir bazlı 4 ilaç bulunmaktadır [23]. Dronabinol ve nabilon, kanser kemoterapisine eşlik eden bulantı ve kusma için kullanılan Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration-FDA) onaylı sentetik kannabinoidlerdir. Nabixsimols ise 100 mikrolitresinde 2,7 mg THC ve 2,5 mg kannabidiol (cannabidiol-CBD) içeren ve oromukozal sprey şeklinde mevcut diğer tedavilere cevap vermeyen multipl skleroza bağlı spastisite tedavisinde kullanılan standardize kenevir ekstresidir. Son olarak 2018 yılında Epidiolex isimli kannabidiol içeren ilaç, epilepsinin ağır seyreden ve nadir gözlenen iki formu olan Lennox-Gastaut sendromu ve Dravet sendromunun tedavisinde kullanılmak üzere FDA tarafından onaylanmıştır. Aşağıda bahsi geçen kenevir bazlı 4 ilaç ile ilgili çeşitli bilgiler tablo halinde sunulmuştur (Tablo 1).

Tablo 1. Günümüzde yasal olarak kullanılan kenevir kökenli ilaçlar, içerikleri, onaylandıkları yıl, ülkeler ve endikasyonları [23].

İlaç	İçerik	Onay yılı	Ülke	Onaylı endikasyon
Marinol™, Syndros™	Dronabinol (Sentetik THC)	1985	ABD	-Kanser kemoterapisine bağlı bulantı ve kusma
		1998	Kanada	
		1992	ABD	-AIDS hastalarında görülen kilo kaybı ve anoreksi
		2000	Kanada	
Cesamet™	Nabilon (Sentetik THC)	1981	Kanada	-Kanser kemoterapisine bağlı bulantı ve kusma
		1982	Avustralya, Birleşik Krallık	
		2006	ABD	
Sativex™	Nabixsimols (THC ve CBD içeren standardize ekstre)	2010	Kanada	-Multipl skleroza bağlı spastisite
			Yeni Zelanda	- Multipl skleroza bağlı nöropatik ağrı
			Avrupa (çoğu)	-Kanser hastalarında ağrı tedavisi
Epidiolex™	CBD içeren standardize ekstre	2018	ABD	-Lennox-Gastaut sendromu -Dravet sendromu

Kenevirin Fitokimyasal İçeriği ve Etkileri

Kenevir sekonder metabolit açısından oldukça zengin bir bitkidir. Günümüzde *C. sativa* türünden 545 adet bileşik izole edilmiştir [24] ve yapılacak yeni çalışmalarla birlikte bu sayının daha da artacağı öngörülmektedir. Bunların 100'den fazlası daha ziyade kenevir türlerine spesifik olan ve kannabinoid aktivitesi gösteren fitokannabinoidlerdir [25]. Fitokannabinoidler bitkilerde bulunan ve vücuttaki CB1 (kannabinoid reseptörü 1) ile CB2 (kannabinoid reseptörü 2) reseptörlerine bağlanıp değişik farmakolojik

etkiler ortaya çıkaran, kenevirle ilgili en çok araştırılmış sekonder metabolit grubudur. Kenevirdeki ana üretim yerleri, bitkinin yapraklarında, çiçeklerinde, braktelerinde ve gövdesinde yer alan epidermal salgı tüyleridir [26]. Trikom adı verilen bu salgı tüylerinden reçine salgılanmaktadır ve bu reçine bitkiyi, zararlılardan ve otçullardan koruyan bir savunma mekanizması olarak rol oynamaktadır. Aynı zamanda bitkiyi nemden ve sıcaklıktan koruma fonksiyonu da bulunmaktadır. Psikoaktif ve tıbbi etkilere sahip reçine, başlıca dişi bitkinin çiçekli dal uçlarında ve braktelerinde bulunmaktadır. Erkek bitkilerin yapraklarında ise reçine salgısı düşük miktardadır. Erkek bitkilerin tepal, stamen ve polenlerinde de kannabinoitler bulunmakla birlikte dişi bitkilerdeki kadar yoğun değildir [27]. Trikomlardan salgılanan reçinedeki THC psikoaktif etkiden sorumlu ana moleküldür ve bitkinin hangi organının kullanıldığına bağlı olarak THC miktarları farklı ürünler elde etmek mümkündür. En bilinen narkotik kullanımlarına örnek olarak **Bhang** (erkek ve dişi bitkinin kurutulmuş çiçekli uç kısımları ve yapraklarından elde edilir.), **Ganja** (tozlaşmamış dişi bitkilerin kurutulup ezilmesiyle elde edilir.) ve **Charas** (bitki uç kısımlarında toplanan ham reçineden organik solvanlarla yapılan ekstraksiyon sonucu elde edilir.) verilebilir.

Kenevirin içerdiği fitokannabinoitlerin oranı, yetiştiği çevresel koşullara göre de (örn: radyasyon, sıcaklık, nem oranı, toprak bileşimi, parazitler vb.) değişmektedir [28]. Yağmurun az olması, düşük nemlilik ve güneş miktarının artması bitkinin sentezlediği psikoaktif maddelerin artışına yol açmaktadır. Yine yapılan çalışmalarda bitkinin UVB maruziyeti sonucunda yapısındaki THC oranının arttığı tespit edilmiştir [29]. Günümüze kadar izole edilmiş olan 104 fitokannabinoit 10 kimyasal alt grupta toplanmıştır. Bunlar: Δ^9 -tetrahidrokannabinol, Δ^8 -tetrahidrokannabinol, kannabigerol, kannabikromen, kannabidiol, kannabinodiol, kannabielsoin, kannabisiklol, kannabinol, kannabitriol ve diğerleridir [25]. Terpenoitler, flavonoidler, steroidler, fenantrenler, yağ asitleri, nitrojen bileşikleri ve diğer yaygın bitki molekülleri kenevirde kannabinoitlerin dışında tanımlanmış diğer bileşiklerdir [25]. Bu bileşiklerden kenevirdeki majör gruplar olması sebebiyle fitokannabinoitler ve terpenoitler detaylı olarak incelenmiştir.

A) Fitokannabinoitler

Kenevirin spesifik etkilerinin çoğunluğundan kannabinoit cinsi bileşiklerin sorumlu olması sebebiyle araştırmalar da özellikle bu bileşikler üzerinden yürümektedir. Kenevirde bulunan fitokannabinoitlerin sınıflandırılması tablo halinde aşağıda sunulmuştur (Tablo 2).

Tablo 2. Kenevirdeki fitokannabinoidlerin sınıflandırılması [25]

<i>Kimyasal grup</i>	<i>Bileşik sayısı</i>
<i>Δ^9- tetrahidrokannabinol</i>	18
<i>Δ^8- tetrahidrokannabinol</i>	2
<i>Kannabigerol</i>	17
<i>Kannabikromen</i>	8
<i>Kannabidiol</i>	8
<i>Kannabinodiol</i>	2
<i>Kannabielsoin</i>	5
<i>Kannabisiklol</i>	3
<i>Kannabinol</i>	10
<i>Kannabitriol</i>	9
<i>Diğerleri</i>	22
<i>Toplam</i>	104

Fitokannabinoid sınıfına dahil olan birtakım bileşiklerin özellikleri ve etkileri ile ilgili bilgiler aşağıda açıklanacaktır.

Kannabigerol (Cannabigerol-CBG): Kannabigerol, psikoaktif etkiye sahip olmayan heterojenik yapıya sahip bir bileşiktir [30]. *C. sativa*'nın CBG açısından zengin ekstreleriyle yapılan sıçan çalışmalarında, sıçanların iştahını tetiklediği görülmüştür [31]. Ayrıca sedatif, analjezik ve spazmolitik etkileri de saptanmıştır. 2018'de Smeriglio ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, CBG ile asit türevlerinin ve CBD ile asit türevlerinin aldoz redüktaz aktivitesini inhibe etmek suretiyle, diyabetik semptomları iyileştirebildiği ortaya çıkarılmıştır [32].

Kannabikromen (Cannabichromene-CBC): CBC kenevirdeki fitokannabinoidlerin en stabil olanları arasında yer almaktadır [33]. Bitkinin vejetatif fazında daha çok bulunur ve CBC miktarları bitkideki Δ^9 -THC miktarları ile ilişkilidir, ancak Δ^9 -THC gibi CB1 reseptörleri üzerinde etki göstermez [34]. 2013 yılında yapılan çalışmada lipopolisakkarit (LPS) tarafından aktive edilen peritoneal makrofajlarda nitrik oksit, IL-10 ve interferon- γ seviyelerini düşürdüğü saptanmıştır. Bu etkiler CBC'nin antiinflamatuvar özelliklere sahip olduğunu göstermektedir [35].

Kannabidiol (Cannabidiol-CBD): Kannabidiol'ün yapısı Δ^9 -THC'ye benzemekle birlikte, onun gibi kuvvetli CB1 reseptörlerine bağlanma özelliğine sahip değildir [24, 36]. Yapılan bir çalışmada günlük 100-600 mg CBD'nin verildiği hastalarda tremorların %20-50 oranında azaldığı gösterilmiştir [37]. Araştırmalar CBD'nin; antikonvülsan, antispazmodik, anksiyolitik, antiemetik, antiromatizmal ve nöroprotektif özelliklere sahip olduğunu ispatlamıştır [24]. Ayrıca Alzheimer, parkinson, çeşitli kanser türleri ve infertilite üzerinde çalışmalar devam etmektedir [38]. Psikoaktif etki göstermeksizin güçlü

antikonvülsan aktiviteye sahip olmasından dolayı son yıllarda CBD ile yapılan klinik çalışmalar özellikle epilepsi üzerine yoğunlaşmış ve bu çalışmaların sonucunda FDA 2018 yılında “Epidiolex” isimli CBD içeren ilacı, epilepsinin ağır seyreden ve nadir gözlenen iki formu olan Lennox-Gastaut sendromu ve Dravet sendromunun tedavisinde kullanılmak üzere onaylamıştır.

Tetrahidrokannabinol (Tetrahydrocannabinol-THC): Bu gruba dahil olan Δ^8 -THC ve *cis*- Δ^9 -THC gibi farklı türevleri de olmakla birlikte *trans*- Δ^9 -THC kenevirdeki psikoaktif etkiden sorumlu olan asıl bileşiktir. Δ^9 -THC hem psikoaktif etkiyi ortaya çıkaran CB1 ve hem de immünolojik ve antienflamatuvar etkileri ortaya çıkaran CB2 reseptörlerine bağlanabilme özelliğine sahiptir [24]. Kanser kemoterapisine eşlik eden bulantı ve kusmaların tedavisinde kullanılan Dronabinol ve Nabilon, Δ^9 -THC'nin sentetik türevlerini içermektedir. Yapılan klinik araştırmalar Δ^9 -THC'nin kanser ağrısı, nöropatik ağrı vb. tedavisi zor ağrı çeşitlerinin giderilmesinde öneminin artacağını göstermektedir. Mevcut araştırmalar Δ^9 -THC'nin Tourette sendromunda da faydalı olabileceği yönündedir [39, 40]. Suliman ve arkadaşları tarafından 2018'de yapılan çalışmada, düşük doz Δ^9 -THC'nin yaşlı sıçanların hipokampusünde anlamlı ölçüde nöroenezisi tetiklediği saptanmıştır [41]. Δ^9 -THC'nin aynı zamanda intranöronal β -amiloid birikimini azalttığı ve antienflamatuvar etki gösterdiği de bulunmuştur [42].

Δ^9 -Tetrahidrokannabivarin (Δ^9 -Tetrahydrocannabivarin- Δ^9 -THCV): Δ^9 -THCV, THC türevi bir bileşiktir. Düşük dozlarda THC'nin etkisini antagonize ederken [43], yüksek dozlarda ise THC'nin etkilerini agonize ettiği görülmüştür [24]. Δ^9 -THCV aynı zamanda CB2 reseptörleri üzerinden makrofajlarda LPS tarafından stimüle edilen nitrik oksidi inhibe etmektedir [44, 45].

B) Terpenoitler

Fitokannabinoidler dışında kenevirin çiçeklerinde ve yapraklarında bol miktarda terpen türevi bileşikler sentezlenmektedir ve ayrıca trikomlardan salgılanan reçinenin %10'u da terpenoitlerden oluşmaktadır [46]. Kenevirde 200'den fazla terpen türevi bileşik olduğu düşünülmektedir ve terpenler bitkiye karakteristik kokusunu kazandıran bileşiklerdir. Limonen, mirsen ve pinen en yaygın bulunan ve yüksek uçuculuğa sahip olan terpenlerdir. Tıpkı fitokannabinoidler gibi terpenoitlerin de bitkiyi böceklerden ve otçullardan koruma fonksiyonları vardır ve bu fonksiyonu gerçekleştirmede bitkideki fitokannabinoidlerle sinerjistik etki gösterirler [47].

D-Limonen: Limon vb. narenciye türlerinde yaygın olarak bulunan *d*-limonen, güçlü antioksidan özellikleriyle bilinmektedir [48]. Yapılan fare çalışmalarında *d*-limonen'in hipokampüste ve prefrontal kortekste serotonin ve dopamin aracılığıyla anksiyolitik etki gösterdiği ispatlanmıştır [49]. Buna ek olarak perilik asitin- karaciğerde sentezlenen bir limonen metaboliti- sıçan beyinde stres karşıtı etki

gösterdiği saptanmıştır [50]. Sonraki çalışmalar meme kanseri hücrelerinde apoptozisi tetiklediğini göstermiştir [51]. Ayrıca gastro-özafagal reflüde etkili olduğu kanıtlanmıştır [52].

β -Mirsen: β -mirsen kenevirde yaygın olarak bulunan ve sinir sistemi üzerinde çeşitli etkilere sahip bir terpendir. Mirsen fare modellerinde analjezik [53], sedatif, antienflamatuvar etki ile spazmolitik etki göstermiştir [54]. Bu veriler kenevirin analjezik ve antienflamatuvar etkilerine fitokannabinoidlerle birlikte mirsenin de katkı sağladığını göstermektedir [55].

α -Pinen: Kozalaklı bitkilerde ve başka pek çok bitkide bulunabilen bisiklik bir monoterpen olan pinen, böcek kovucu etkileri sayesinde bitkiyi koruyucu bir fonksiyon üstlenmektedir. Yapılan çalışmalarda pek çok modelde pinen; antienflamatuvar, bronkodilatör ve antibakteriyel etkiler göstermiştir [56]. Aynı zamanda asetilkolinesteraz enzimini inhibe edebilme özelliğine de sahiptir [57].

D-Linalol: Linalol, anksiyolitik ve sedatif etkilere sahip bir monoterpen alkoldür. Aynı zamanda lokal anestezik özelliğe de sahiptir. Yapılan fare çalışmalarında yüksek dozlarda antikonvülsan, antiglutamaterjik ve analjezik etkileri ortaya çıkarılmıştır [58].

β -Karyofilen: Karyofilen antienflamatuvar ve antimalaryal etkilere sahip bir seskiterpendir. Antienflamatuvar etkisinden dolayı geçmişte İngiltere’de duodenal ülserlerin tedavisinde kullanılmıştır [59]. Selektif olarak CB2 reseptörlerine bağlanmaktadır.

Karyofilen oksit: Antifungal ve insektisit özelliklere sahip bir seskiterpenoksitidir [60]. Aynı zamanda yapılan *in vitro* deneylerde kan sulandırıcı aktivite de göstermiştir. Kenevirin narkotik köpekleri tarafından koklanıp bulunabilmesine olanak sağlayan karakteristik kokusundan sorumlu esas bileşiktir [61].

Fitol: Kenevirde klorofil ve tokoferollerin degradasyonu ile ortaya çıkan bir diterpen olan fitol, kenevirin rahatlatıcı etkisine neden olan bileşiklerden biridir [62].

Kenevir Tohumu Yağı

Kenevirin fitokannabinoidler ve terpenoidlerce zengin içeriğinin yanı sıra, özellikle son dönemlerde gıda desteği hatta bazı hastalıklarda tedaviye yardımcı olarak kullanılan ve besinsel değeri oldukça yüksek olan kenevir tohumu yağından da bahsetmek yerinde olacaktır.

Bileşimine bakıldığında kenevir tohumu yağı; %25-35 oranında yağ asitleri, %20-25 oranında protein, %20-30 oranında karbonhidrat, %10-15 oranında lif ve çok sayıda eser elementten oluşmaktadır

[63]. Tüm esansiyel amino asitleri ve esansiyel yağ asitlerini içermesi sebebiyle oldukça değerlidir. Yağının büyük çoğunluğunu çoklu doymamış yağ asitleri olan linoleik asit (LA) ve α -linolenik asit (ALA) oluşturmaktadır. Üstelik LA/ALA oranı 3:1'dir ve bu ideal omega6/omega3 oranına tekabül etmektedir [63-65]. Bilindiği gibi omega3 yağ asitlerinin antikanser, antienflamatuvar, antitrombotik, kalp-damar sağlığını koruyucu, antiosteoporotik, antialerjik, sinir sistemi sağlığını koruyucu vb. sayısız faydaları vardır. Bu yağ asitlerinin yanı sıra kenevir tohumu yağı aynı zamanda γ -linolenik asit de içermektedir ve bu besinsel değerini daha da artırmaktadır [65]. Doymamış yağ asiti içeriğinin dışında tıpkı kenevirin kendisi gibi yağı da çeşitli terpenleri ihtiva etmektedir. Yapısındaki bu terpenler yağa antienflamatuvar, antialerjik ve sitoprotektif özellikler de kazandırmaktadır [66]. Bunun dışında kenevir tohumu yağı; β -sitosterol olarak bilinen antiviral, antifungal, antienflamatuvar ve antihiperlipidemik özelliklere sahip bir fitosterol de ihtiva etmektedir [67].

Kenevir tohumu yağı aynı zamanda tokoferoller olarak da bilinen E vitamini türevleri açısından da zengindir. Bu da yağın antioksidan kapasitesini artırmaktadır. Farmakolojik etkileri olan bir diğer bileşeni ise asetilsalisilik asite yapısal olarak oldukça benzeyen metil salisilatır [68]. Metil salisilatın antienflamatuvar, analjezik ve antipiretik etkileri olduğu bilinmektedir. Bunların dışında kenevir tohumu yağı, elde edilmesi esnasında bitkinin trikomlarından salgılanan ve başlıca Δ^9 -THC ile CBD içeren reçine ile de kontamine olması sebebiyle çok az miktarlarda da olsa Δ^9 -THC ve Δ^9 -THC'den daha yüksek miktarlarda CBD içerebilir. Ancak şu ana kadar kenevir tohumu yağı tüketimi ile ilgili istenmeyen bir yan etki rapor edilmemiştir. Hatta özellikle yağdaki CBD'nin farmakolojik etkilerinden dolayı sağlığa olumlu etkileri olacağına ilişkin görüşler de bulunmaktadır [68]. Tüm bu veriler değerlendirildiğinde kenevir tohumu yağının hem besleyici içeriğinin oldukça yüksek olduğunu ve aynı zamanda içerdiği sekonder metabolitlerle sağlığa ekstra katkıları olabileceğini söylemek mümkündür. Aşağıda kenevir tohumu yağının içerdiği bileşik grupları ve bu gruplara ait bileşiklerin miktarları tablo halinde sunulmuştur (Tablo 3).

Kenevir Kökü

Kenevirin özellikle fitokannabinoidleri içeren çiçek, brakte ve yaprak gibi kısımlarıyla yapılan çalışmalar ön plana çıkmasına rağmen, tarihsel kullanımına ve fitokimyasal içeriğine bakıldığında, kenevirin kök kısmının da pek çok farmakolojik etkiye sahip olduğunu ve değerlendirilmesi gerektiğini söylemek mümkündür.

Kenevir kökü; çiçek, brakte ve yaprakların aksine kannabinoidler açısından zengin değildir. Bunun yerine yapısında friedelin ve epifriedelanol gibi triterpenleri, kannisativin ve anhidrokannisativin gibi alkaloidleri ve çeşitli sterollerini bulundurmaktadır (Tablo 4). Yapılan çalışmalarda kenevir kökünde bulunan triterpenik bileşiklerin tarihteki kullanımını doğrulayacak şekilde antienflamatuvar, antipiretik ve analjezik etkileri olduğu saptanmıştır.

Tablo 3. Kenevir Tohum Yağının Makro Kompozisyonu [63, 64, 68]

Bileşenler	Raporlanan	Sonuçlar [68]
Yağ asitleri		
Linoleik asit	50-70 % a/a	52-62 % a/a
α -Linolenik asit	15-25 % a/a	12-23 % a/a
Oleik asit	10-16 % a/a	8-13 % a/a
Palmitik asit	6-9 % a/a	5-7 % a/a
Stearik asit	2-3 % a/a	1-2 % a/a
γ -Linolenik asit	1-6 % a/a	3-4 % a/a
Eikosoik asit	0.79-0.81 % a/a	0.39-0.79 % a/a
Eikosenoik asit	0.39-0.41 % a/a	0.51 % a/a
Eikosadienoik asit	0.00-0.09 % a/a	0.00 % a/a
Diğer Bileşenler		
Kannabidiol	-	10 mg/kg
Δ^9 -Tetrahidrokannabinol	50 mg/kg	-
Mirsen	-	160 mg/L
β -Karyofillen	-	740 mg/L
β -Sitosterol	-	100-148 g/L
α -Tokoferol	7-80 ppm	Değişken
γ -Tokoferol	710-870 ppm	468 mg/L
Metil salisilat	-	Değişken

Tablo 4. Kenevir Kökündeki Aktif Bileşenler [16]

Kenevir kökündeki aktif bileşenler	Miktar/Konsantrasyon
Triterpenoitler	
Friedelin	7.5-12.8 mg/kg
Epifriedelanol	14.5-21.3 mg/kg
N-(<i>p</i> -hidroksi- β -feniletıl)- <i>p</i> -hidroksi- <i>trans</i> -sinnamamit	1.6 mg/kg
Kolin	-
Alkaloitler	
Kannabisativin	2.5 mg/kg
Anhidrokannabisativin	0.3 mg/kg
Steroller	
Sitosterol	1.5 % a/a
Kampesterol	0.78 % a/a
Stigmasterol	0.56 % a/a
Monoterpenler	<i>n</i> -hekzan ile yapılan kök ekstresinde:
Karvon	77.7 % a/a
Dihidrokarvon	23.3 % a/a

Friedelin ile yapılan çeşitli *in vivo* ve *in vitro* çalışmalarda antienflamatuvar, antipiretik ve analjezik etkilerinin olduğu tespit edilmiştir [69]. Ovariyektomi yapılmış Wistar sıçanlarda ise friedelin östrojenik aktivite göstermiştir [70]. Bunun dışında karaciğer koruyucu ve güçlü antioksidan aktiviteleri de bulunmaktadır [71]. Kenevir kökünde tespit edilen aktif bileşiklerden biri olan N-(*p*-hidroksi- β -feniletıl)-*p*-hidroksi-*trans*-sinnamamit ise fare deneylerinde analjezik etki göstermiştir [72]. Veriler değerlendirildiğinde kenevir kökünün diğer fitokimyasal bileşenleri ile ilgili fazla çalışma olmadığını ancak farklı farmakolojik aktivitelere sahip olma potansiyeli taşıdığını ve dolayısıyla kenevir kökü ile ilgili ileri çalışmaların yapılması gerektiğini söylemek mümkündür.

Kenevir'in Terapötik Kullanımı

Fitokannabinoitler, terpenler ve burada detayları verilmeyen farklı pek çok etkili bileşiği içermesi sebebiyle, kenevirin pek çok hastalığın tedavisinde kullanılabileceği düşüncesi uzun süredir var olmuştur. Bu konuda yapılan bilimsel çalışmalar özellikle son 5 yılda ciddi oranda artmıştır. Aşağıda kenevirin çeşitli hastalıklar ya da semptomlar üzerindeki iyileştirici etkisiyle ilgili veriler bulunmaktadır.

Alzheimer

Endokannabinoit sistemin Alzheimer gibi yaş ile ilişkili nörodejeneratif hastalıklarda hedef mekanizmalardan biri olduğu düşünülmektedir [73, 74]. Yapılan *in vivo* ve *in vitro* prelinik deneylerde, kannabinoitlerin β -amiloid toksisitesini azalttığı ve nöroprotektif etki gösterdiği görülmüştür. Suliman ve arkadaşları tarafından 2018'de yapılan çalışmada, düşük doz Δ^9 -THC'nin yaşlı sıçanların hipokampusünde anlamlı ölçüde nörogenezisi tetiklediği saptanmıştır [41]. Yapılan *in vitro* deneylerle THC'nin mitokondriyal faaliyetleri düzenlediği tespit edilmiş ve bu sebeple THC'nin Alzheimer hastalığının prognozunu yavaşlatabileceği belirtilmiştir [75]. Δ^9 -THC'nin aynı zamanda intranöronal β -amiloid birikimini azalttığı ve antienflamatuvar etki gösterdiği de bulunmuştur [42]. Beyindeki inflamasyon, Alzheimer gibi nörodejeneratif hastalıkların oluşumunda anahtar mekanizmalardan biridir. Bu sebeple Δ^9 -THC gibi hem CB1 hem CB2 reseptör agonistleri dışında selektif CB2 agonistlerinin de nöroinflamasyonu ve oksidatif stres hasarını baskılayabileceği ve azalmış hafıza fonksiyonlarını iyileştirebileceği öngörülmektedir [76, 77].

Anksiyete

Yapılan çalışmalar kenevirin hem anksiyojenik ve hem de anksiyolitik olabileceğini göstermektedir. Düşük dozlarda Δ^9 -THC'nin anksiyolitik etki gösterdiği, buna karşın yüksek dozda Δ^9 -THC'nin ise anksiyojenik etki gösterdiği saptanmıştır. Aynı çalışmada CBD'nin hem hayvanlarda hem de insanlarda limbik ve paralimbik bölgeleri etkileyerek anksiyolitik etki gösterdiği bulunmuştur [78].

Tek doz 600 mg kannabidiol'ün kullanıldığı randomize klinik çalışmada, jeneralize sosyal anksiyete bozukluğu olan 24 katılımcı yer almış ve plasebo ile karşılaştırıldığında kannabidiol'ün bu kişilerin toplum önünde konuşmaya bağlı anksiyetesini giderdiği gösterilmiştir [79]. Bu veriler bize neden dünya genelinde pek çok kişinin anksiyete şikayetlerinden kurtulmak için kenevir kullanımına yöneldiklerini açıklamaktadır [80].

Anoreksiya

Kenevir kullanan kişilerin iştahlarının arttığı bilinen bir gerçektir. Aynı şekilde THC ve diğer CB1 agonistlerinin de iştah artırıcı etkileri olduğu belirtilmektedir [23]. Scherma ve arkadaşlarının 2017 yılında anoreksik sıçan modelinde yaptıkları deneylerde hem doğal Δ^9 -THC ve hem de sentetik formunun leptin sinyalini artırarak ve plazma kortikosteron seviyelerini düşürerek sıçanların kilo kaybını azalttığını ve aktivitelerini artırdığını bulmuşlardır [81]. Pek çok çalışma CB1 stimülasyonunun anoreksik hastalarda ya da kanser kaynaklı ciddi iştahsızlıklarda iştahı artırıp kilo kaybını azaltabileceği yönündedir [82, 83]. Sentetik bir THC türevi olan dronabinol, AIDS hastalarında görülen anoreksi tedavisinde 1992 yılından itibaren kullanılmaktadır [23].

Diyabet

Diyabetik sıçan modelinde kannabidiol'ün makrofajlardan IL-12 salınımını ve plazma IFN- γ seviyelerini düşürmek suretiyle β hücre zedelenmesini yavaşlattığı anlaşılmıştır [84] ve bu sebeple diyabette endokannabinoidlerin önemine ilişkin çalışmalar artmaktadır. Ancak bu ana mekanizmayla ilgili olan kanıtlar henüz yeterli düzeyde değildir. Bununla birlikte diyabette, karaciğerde glutasyon rezervlerinin önemli ölçüde azaldığı [85] ve lipit peroksidasyonunun da arttığı tespit edilmiştir [86]. Diyabetik sıçanlarda yapılan bir çalışmada CBD'nin karaciğerde glutasyon rezervlerini artırdığı ve buna bağlı olarak lipit peroksidasyonunu azalttığı tespit edilmiştir [85]. Bu çalışmada aynı zamanda diyabetik nöropatiden sorumlu olan mekanizmalardan biri olan düşük NGF konsantrasyonlarının da, CBD tedavisiyle artırılabilirdiği saptanmıştır. Diğer bir çalışmada CBD ve THC'nin, α -tokoferol ve askorbattan daha yüksek düzeyde antioksidan aktiviteleri olduğu kanıtlanmıştır [87]. Tüm bu veriler değerlendirildiğinde kenevirin özellikle diyabetik nöropati gibi oksidatif mekanizmaların rol aldığı komplikasyonlarda umut verici olduğunu, ancak diğer mekanizmalarla ilgili ileri araştırmalara ihtiyaç duyulduğunu söylemek mümkündür.

Epilepsi

Preklinik pek çok çalışma kannabinoidlerin epilepside kullanılabilirdiğini göstermiştir. CBD ve CBD'nin propil türevi olan kannabidivarin ile yapılan preklinik ve klinik çalışmalar, antikonvülsan etkiyi ortaya koymakla birlikte bu etkinin mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır [88]. Szaflarski

ve arkadaşlarının 2018’de 72 çocuk ve 60 yetişkin ile yaptıkları çalışmada CBD tedavisinin anlamlı ölçüde epileptik semptomları giderdiği görülmüştür. Bu çalışmaların ardından FDA, ”Epidiolex” isimli CBD içeren ilacı, epilepsinin ağır seyreden ve nadir gözlenen iki formu olan Lennox-Gastaut sendromu ve Dravet sendromunun tedavisinde kullanılmak üzere onaylamıştır. Son olarak Aran ve arkadaşları retrospektif çalışmalarında, CBD’nin ASD (atriyal septal defekt)’li çocuklardaki inatçı davranış problemlerinde güvenilir, tolere edilebilir ve etkili bir tedavi olduğunu belirtmişlerdir [89]. Tüm bu veriler göz önüne alındığında, fitokannabinoitlerden özellikle CBD’nin çeşitli nöbetlerde, epilepside ve diğer nörodejeneratif rahatsızlıklarda tedavi potansiyelinin yüksek olduğu görülmektedir [55].

Kemoterapiye Eşlik Eden Bulantı-Kusma

Bilindiği gibi bulantı ve kusma kanser kemoterapisinde kullanılan ilaçların en sık görülen yan etkileri arasında bulunmaktadır. THC ve kannabidiol’ün CB1 reseptörleri üzerinden ve başka birtakım mekanizmalarla bulantı ve kusmayı önlediği bilinmektedir. Dronabinol ve nabilon özellikle konvansiyonel antiemetiklerle sonuç alınamayan kanserli hastalarda, kemoterapiye bağlı bulantı ve kusmanın giderilmesinde 1980’li yıllardan beri klinikte kullanılmaktadır [23].

Kronik Ağrı

Bilindiği gibi kenevirin insan sağlığına yönelik keşfedilen ilk etkilerinden birisi analjezik aktivitesidir. Medikal kenevir kullanıcıları da keneviri en çok bu etkisi sebebiyle kullanmaktadır [90]. Migren, kemik ve eklem ağrısı, menstrüel kramplar vb. pek çok ağrı tipinde etkili olmakla birlikte, özellikle nöropatik ağrı ve kanser ağrısı gibi konvansiyonel tedavilere cevap vermeyen tedavisi güç ağrı çeşitlerinde etkinliği çok daha yüksektir. Bu amaçla THC ve CBD içeren standardize kenevir ekstresi nabixsimols, 2010 yılından beri klinikte kullanılmaktadır [23].

Kolit

Kenevirin farklı preparatlarının gastrointestinal ağrılar, gastroenterit, diyare vb. pek çok gastrointestinal hastalıkta uzun bir süredir kullanıldığı bilinmektedir [91]. CBC, CBD ve CBG gibi fitokannabinoitlerin çeşitli deney modellerinde inflamatuvar bağırsak rahatsızlıklarında antienflamatuvar olarak rol oynadığı çeşitli araştırmacılar tarafından rapor edilmiştir [92-94]. Nallathambi ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise, Δ^9 -THCA’nın kolon epitelyal hücrelerinde antienflamatuvar özelliği olduğu tespit edilmiştir [95].

Multipl Skleroza Bağlı Spastisite

Günümüzde kas spastisitesi, nöropatik ağrı, tremor, ataksi ve nörojenik mesane gibi multipl skleroz semptomlarının tedavisinde kullanılan ilaçlar tam olarak tedavi edici değildirler ve yan etkileri

sebebiyle kullanımları kısıtlı olabilmektedir [96]. Bu durum tüm dünyada multipl skleroz hastaları tarafından kenevirin artan oranlarda denenmesinin sebebidir. Nabixsimols 2010 yılından sonra başta Kanada ve çoğu Avrupa ülkesi olmak üzere pek çok ülkede, konvansiyonel tedavilere cevap vermeyen multipl skleroza bağlı spastisite ve ağrı tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. Bu tedaviler sırasında psikoaktif yan etki ve direnç oldukça düşük düzeyde rapor edilmiştir ve hastalar tedaviyi iyi tolere etmişlerdir [97].

Şizofreni ve Diğer Psikozlar

Kannabidiol'ün THC'nin psikoaktif etkilerini inhibe ettiği ve aynı zamanda şizofrenideki metabolik, inflamatuvar ve stresle ilişkili semptomlar üzerinde de olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir [98]. Leweke ve arkadaşlarının yaptığı randomize çift-kör klinik çalışmada, 42 şizofreni hastasında kannabidiol ile amisülpirid tedavisi 4 haftanın sonunda karşılaştırılmış ve hem psikotik semptomları daha etkili bir şekilde azaltması hem de yan etkilerinin az olması nedeniyle kannabidiol tedavisi daha üstün bulunmuştur [99].

Uyku Bozuklukları

Nabilon ve dronabinol ile yapılan kısa süreli tedavilerin obstrüktif uyku apnesinde yararlı olabileceği ile ilgili çalışmalar bulunmaktadır [100, 101]. Nabilonun aynı zamanda post-travmatik stres bozukluğuna bağlı kabusları azalttığı ve kronik ağrısı olan hastalarda uyku kalitesini artırdığı yapılan çalışmalarla kanıtlanmıştır [102].

Tourette Sendromu

Tourette Sendromu (TS), en az bir yıl süren motor ve vokal tiklerle karakterize, çocukluk çağında % 0.4-0.6 sıklığında görülen nörogelişimsel bir bozukluktur [103]. Bazı klinik çalışmalarla, kronik kenevir ya da dronabinol tedavisinin tedaviye dirençli tourette sendromunda tikleri azalttığı kanıtlanmıştır [39, 40].

SONUÇ VE TARTIŞMA

Görüldüğü gibi kenevir, insanlık tarafından binlerce yıldır insan ve hayvan sağlığı açısından kullanılmış, Çin tababeti ve Ayurveda gibi kendine has felsefesi ve binlerce yıllık birikimi olan geleneksel tıp sistemlerinde de kendine önemli bir yer edinmiş tıbbi bir bitkidir. İlerleyen yıllarda kenevirin psikoaktif etkilerinden dolayı suistimal edilmesi, onun sayısız alandaki üstün kullanımlarına rağmen yasaklanmasına sebep olmuştur. Oysaki kenevirde, yasaklanmasına sebep olan ana bileşik Δ^9 -THC dışında yaklaşık olarak 550 adet bileşik daha saptanmıştır. Üstelik Δ^9 -THC'nin de alzheimer gibi nörodejeneratif hastalıklar, bulantı, kusma, anoreksiya başta olmak üzere pek çok hastalıkta tedavi edici

etkisi olduğu yapılan bilimsel çalışmalarla ortaya çıkmıştır. Makalede bahsi geçen hastalık ya da semptomlardaki etkileri dışında kenevirin; glokom, post-travmatik stres bozukluğu, depresyon, Huntington hastalığı, Parkinson hastalığı, distoni vb. başka hastalıklarda kullanımı ile ilgili çalışmalar da yapılmaktadır.

Tedavi potansiyeli bu kadar yüksek ve çeşitli olan kenevirin, potansiyel etkilerini tamamen ortaya çıkarabilmek, tedavi mekanizmalarını aydınlatılabilmek ve kronik tedaviler sırasında olası yan etkilerini öngörebilmek için etkili bileşiklerin etki mekanizmalarının detaylı araştırılması ve ileri klinik çalışmaların yapılması yerinde olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Schultes, R.E., Klein, W.M., Plowman, T., Lockwood, T.E. (1974). Cannabis: an example of taxonomic neglect. Botanical Museum Leaflets, Harvard University, 23(9), 337-367.
2. Anderson, L.C. (1980). Leaf variation among Cannabis species from a controlled garden. Botanical Museum Leaflets, Harvard University, 28(1), 61-69.
3. Gönen, S. (2009). *Cannabis sativa* L. bitkisinin morfolojisi ve anatomisi üzerine bir araştırma (Yüksek Lisans Tezi, Ege Üniversitesi), 87.
4. Aytaç, S., Arslanoğlu Ş.F., Ayan A.K. (2017). Endüstriyel tip kenevir (*Cannabis sativa* L.) yetiştiriciliği. Karadeniz'in Lif Bitkileri (Keten- Kendir- Isırgan) Çalıştayı, 27-35.
5. Hao, X.M., Yang, Y., An, L.X., Wang, J.M., Han, L. (2014). Study on antibacterial mechanism of hemp fiber. In Advanced Materials Research (Vol. 887, pp. 610-613). Trans Tech Publications.
6. Khan, B.A., Wang, J., Warner, P., Wang, H. (2015). Antibacterial properties of hemp hurd powder against E. coli. Journal of Applied Polymer Science, 132(10).
7. Cassano, R., Trombino, S., Ferrarelli, T., Nicoletta, F.P., Mauro, M.V., Giraldi, C., Picci, N. (2013). Hemp fiber (*Cannabis sativa* L.) derivatives with antibacterial and chelating properties. Cellulose, 20(1), 547-557.
8. Gu, L.F. (2006). Surgical sewing free zipper made of antibiotic material hemp fiber. CN Patent Y, 2829641.
9. Aytaç, S., Arslanoğlu Ş.F., Ayan A.K. (2018). Suçlu olarak bilinen bitki: kenevir. In: Keskin, H. (Ed.), Current Academic Studies in Agricultural Sciences, (pp. 550). Cetinje: IVPE.
10. Touw, M. (1981). The religious and medicinal uses of Cannabis in China, India and Tibet. Journal of psychoactive drugs, 13(1), 23-34.
11. Abel, E.L. (1980). Marijuana the first twelve thousand years Plenum Press. New York, New York, USA.

12. Epstein, H.A. (2010). A natural approach to soothing atopic skin. Recommend a stretch marks therapy that lives up to its promises., 95.
13. Butrica, J.L. (2002). The medical use of cannabis among the Greeks and Romans. *Journal of Cannabis Therapeutics*, 2(2), 51-70.
14. Ibn Sina, A. (1143). *Kanun fi at-Tibb (Canon of medicine)* [in Arabic]. 2nd vol. Baku, Azerbaijan: The Institute of Manuscripts of Azerbaijan National Academy of Sciences.
15. Ulugöl, A. (2018). Kannabis bitkisi ve kannabinoidlere giriş. *Turkiye Klinikleri Pharmacology-Special Topics*, 6(1), 1-5.
16. Ryz, N.R., Remillard, D.J., Russo, E.B. (2017). Cannabis roots: a traditional therapy with future potential for treating inflammation and pain. *Cannabis and cannabinoid research*, 2(1), 210-216.
17. Lee, M.A. (2012). *Smoke signals: A social history of Marijuana-Medical, Recreational and Scientific*. Simon and Schuster.
18. O'Shaughnessy-Kirwan, A., Signolet, J., Costello, I., Gharbi, S., Hendrich, B. (2015). Constraint of gene expression by the chromatin remodelling protein CHD4 facilitates lineage specification. *Development*, 142(15), 2586-2597.
19. Gaoni, Y., Mechoulam, R. (1964). Isolation, structure, and partial synthesis of an active constituent of hashish. *Journal of the American chemical society*, 86(8), 1646-1647.
20. Devane, W.A., Dysarz, F., Johnson, M.R., Melvin, L.S., Howlett, A.C. (1988). Determination and characterization of a cannabinoid receptor in rat brain. *Molecular pharmacology*, 34(5), 605-613.
21. Munro, S., Thomas, K.L., Abu-Shaar, M. (1993). Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature*, 365(6441), 61.
22. Elias R., Raheb M., Istasy M., Mekhaieel D., Sidhu G., Warren D., Cernovsky Z., Sadek G. (2019). Knowledge of cannabinoids among patients, physicians, and pharmacists. *Archives of Psychiatry and Behavioral Sciences*, 2(1): p. 25-28.
23. Ulugöl, A. (2018). Kannabinoidlerin klinikte kullanılışı ve terapötik hedefler. *Turkiye Klinikleri Pharmacology-Special Topics*, 6(1), 42-50.
24. Pertwee, R.G. (2008). The diverse CB1 and CB2 receptor pharmacology of three plant cannabinoids: Δ^9 -tetrahydrocannabinol, cannabidiol and Δ^9 -tetrahydrocannabivarin. *British journal of pharmacology*, 153(2), 199-215.
25. ElSohly, M., Gul, W. (2014). Constituents of *Cannabis sativa*. *Handbook of cannabis*, 3, 1093.

26. Fairbairn, J.W. (1972). The trichomes and glands of *Cannabis sativa* L. Bull. Narc, 23, 29-33.
27. Dayanandan, P., Kaufman, P.B. (1976). Trichomes of *Cannabis sativa* L.(Cannabaceae). American Journal of Botany, 63(5), 578-591.
28. Haney, A., Kutscheid, B.B. (1973). Quantitative variation in the chemical constituents of marihuana from stands of naturalized *Cannabis sativa* L. in East-Central Illinois. Economic Botany, 27(2), 193-203.
29. Brenneisen, R. (1984). Psychotrope drogen. II. Bestimmung der Cannabinoide in *Cannabis sativa* L. und in Cannabisprodukten mittels Hochdruckflüssigkeitschromatographie (HPLC). Pharm Acta Helv, 59(9-10), 247-259.
30. Izzo, A.A., Borrelli, F., Capasso, R., Di Marzo, V., Mechoulam, R. (2009). Non-psychotropic plant cannabinoids: new therapeutic opportunities from an ancient herb. Trends in pharmacological sciences, 30(10), 515-527.
31. Brierley, D.I., Samuels, J., Duncan, M., Whalley, B.J., Williams, C.M. (2017). A cannabigerol-rich *Cannabis sativa* extract, devoid of Δ^9 -tetrahydrocannabinol, elicits hyperphagia in rats. Behavioural pharmacology, 28(4), 280-284.
32. Smeriglio, A., Giofrè, S.V., Galati, E.M., Monforte, M.T., Cicero, N., D'Angelo, V., Circosta, C. (2018). Inhibition of aldose reductase activity by *Cannabis sativa* chemotypes extracts with high content of cannabidiol or cannabigerol. Fitoterapia, 127, 101-108.
33. Russo, E.B., Jiang, H.E., Li, X., Sutton, A., Carboni, A., Del Bianco, F., Zhang, Y.B. (2008). Phytochemical and genetic analyses of ancient cannabis from Central Asia. Journal of experimental botany, 59(15), 4171-4182.
34. De Petrocellis, L., Vellani, V., Schiano-Moriello, A., Marini, P., Magherini, P.C., Orlando, P., Di Marzo, V. (2008). Plant-derived cannabinoids modulate the activity of transient receptor potential channels of ankyrin type-1 and melastatin type-8. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 325(3), 1007-1015.
35. Romano, B., Borrelli, F., Fasolino, I., Capasso, R., Piscitelli, F., Cascio, M.G., Di Marzo, V. (2013). The cannabinoid TRPA1 agonist cannabichromene inhibits nitric oxide production in macrophages and ameliorates murine colitis. British journal of pharmacology, 169(1), 213-229.
36. Casajuana Kögel, C., López-Pelayo, H., Balcels-Olivero, M.M., Colom, J., Gual, A. (2018). Psychoactive constituents of cannabis and their clinical implications: a systematic review. Adicciones, 30(2).

37. Consroe, P., Sandyk, R., Snider, S.R. (1986). Open label evaluation of cannabidiol in dystonic movement disorders. *International Journal of Neuroscience*, 30(4), 277-282.
38. Laun, A.S., Shrader, S.H., Brown, K.J., Song, Z.H. (2019). GPR3, GPR6, and GPR12 as novel molecular targets: their biological functions and interaction with cannabidiol. *Acta Pharmacologica Sinica*, 40(3), 300.
39. Jakubovski, E., Müller-Vahl, K. (2017). Speechlessness in Gilles de la Tourette syndrome: cannabis-based medicines improve severe vocal blocking tics in two patients. *International journal of molecular sciences*, 18(8), 1739.
40. Abi-Jaoude, E., Chen, L., Cheung, P., Bhikram, T., Sandor, P. (2017). Preliminary evidence on cannabis effectiveness and tolerability for adults with Tourette syndrome. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, 29(4), 391-400.
41. Suliman, N.A., Taib, C.N.M., Moklas, M.A.M., Basir, R. (2018). Δ 9-tetrahydrocannabinol (Δ 9-THC) induce neurogenesis and improve cognitive performances of male sprague dawley rats. *Neurotoxicity research*, 33(2), 402-411.
42. Currais, A., Quehenberger, O., Armando, A.M., Daugherty, D., Maher, P., Schubert, D. (2016). Amyloid proteotoxicity initiates an inflammatory response blocked by cannabinoids. *npj Aging and Mechanisms of Disease*, 2, 16012.
43. Dennis, I., Whalley, B.J., Stephens, G.J. (2008). Effects of Δ 9-tetrahydrocannabinol on [35S] GTP γ S binding in mouse brain cerebellum and piriform cortex membranes. *British journal of pharmacology*, 154(6), 1349-1358.
44. Bolognini, D., Costa, B., Maione, S., Comelli, F., Marini, P., Di Marzo, V., Pertwee, R.G. (2010). The plant cannabinoid Δ 9-tetrahydrocannabinol can decrease signs of inflammation and inflammatory pain in mice. *British journal of pharmacology*, 160(3), 677-687.
45. Romano, B., Pagano, E., Orlando, P., Capasso, R., Cascio, M.G., Pertwee, R., Borrelli, F. (2016). Pure Δ 9-tetrahydrocannabinol and a *Cannabis sativa* extract with high content in Δ 9-tetrahydrocannabinol inhibit nitrite production in murine peritoneal macrophages. *Pharmacological research*, 113, 199-208.
46. Booth, J.K., Page, J.E., Bohlmann, J. (2017). Terpene synthases from *Cannabis sativa*. *Plos one*, 12(3), e0173911.
47. Farag, S., Kayser, O. (2017). The cannabis plant: botanical aspects. In *Handbook of Cannabis and Related Pathologies* (pp. 3-12). Academic Press.

48. Bai, J., Zheng, Y., Wang, G., Liu, P. (2016). Protective effect of D-limonene against oxidative stress-induced cell damage in human lens epithelial cells via the p38 pathway. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*.
49. Yun, J. (2014). Limonene inhibits methamphetamine-induced locomotor activity via regulation of 5-HT neuronal function and dopamine release. *Phytomedicine*, 21(6), 883-887.
50. d'Alessio, P.A., Bisson, J.F., Béné, M.C. (2014). Anti-stress effects of d-limonene and its metabolite perillyl alcohol. *Rejuvenation research*, 17(2), 145-149.
51. Jia, S.S., Xi, G.P., Zhang, M., Chen, Y.B., Lei, B., Dong, X.S., Yang, Y.M. (2013). Induction of apoptosis by D-limonene is mediated by inactivation of Akt in LS174T human colon cancer cells. *Oncology reports*, 29(1), 349-354.
52. Patrick, L. (2011). Gastroesophageal reflux disease (GERD): a review of conventional and alternative treatments. *Alternative Medicine Review*, 16(2).
53. Lima, T., da Nóbrega, F., de Brito, A., de Sousa, D. (2017). Analgesic-like activity of essential oil constituents: an update. *International journal of molecular sciences*, 18(12), 2392.
54. Russo, E.B. (2011). Taming THC: potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects. *British journal of pharmacology*, 163(7), 1344-1364.
55. Bonini, S.A., Premoli, M., Tambaro, S., Kumar, A., Maccarinelli, G., Memo, M., Mastinu, A. (2018). Cannabis sativa: A comprehensive ethnopharmacological review of a medicinal plant with a long history. *Journal of ethnopharmacology*, 227, 300-315.
56. Kim, D.S., Lee, H.J., Jeon, Y.D., Han, Y.H., Kee, J.Y., Kim, H.J., Kim, S.J. (2015). Alpha-pinene exhibits anti-inflammatory activity through the suppression of MAPKs and the NF- κ B pathway in mouse peritoneal macrophages. *The American journal of Chinese medicine*, 43(04), 731-742.
57. Owokotomo, I.A., Ekundayo, O., Abayomi, T.G., Chukwuka, A.V. (2015). In-vitro anti-cholinesterase activity of essential oil from four tropical medicinal plants. *Toxicology reports*, 2, 850-857.
58. Souto-Maior, F.N., Fonsêca, D.V.D., Salgado, P.R.R., Monte, L.D.O., de Sousa, D.P., de Almeida, R.N. (2017). Antinociceptive and anticonvulsant effects of the monoterpene linalool oxide. *Pharmaceutical biology*, 55(1), 63-67.
59. Fidy, K., Fiedorowicz, A., Strzdała, L., Szumny, A. (2016). β -caryophyllene and β -caryophyllene oxide—natural compounds of anticancer and analgesic properties. *Cancer medicine*, 5(10), 3007-3017.

60. Yang, D., Michel, L., Chaumont, J.P., Millet-Clerc, J. (2000). Use of caryophyllene oxide as an antifungal agent in an in vitro experimental model of onychomycosis. *Mycopathologia*, 148(2), 79-82.
61. Opdyke, D.L.C. (1983). Caryophyllene oxide. *Food Chemical Toxicology*, 21(5), 661-662.
62. Bang, M.H., Choi, S.Y., Jang, T.O., Kim, S.K., Kwon, O.S., Kang, T.C., Baek, N.L. (2002). Phytol, SSADH inhibitory diterpenoid of *Lactuca sativa*. *Archives of pharmacal research*, 25(5), 643-646.
63. Deferne, J.L., Pate, D.W. (1996). Hemp seed oil: A source of valuable essential fatty acids. *Journal of the International Hemp Association*, 3(1), 4-7.
64. Callaway, J.C., Tennilä, T., Pate, D.W. (1996). Occurrence of "omega-3" stearidonic acid (cis-6, 9, 12, 15-octadecatetraenoic acid) in hemp (*Cannabis sativa* L.) seed. *Journal of the International Hemp Association*, 3(2), 61-64.
65. Erasmus, U. (1993). *Fats that heal, fats that kill: the complete guide to fats, oils, cholesterol, and human health*. Book Publishing Company.
66. Tambe, Y., Tsujiuchi, H., Honda, G., Ikeshiro, Y., Tanaka, S. (1996). Gastric cytoprotection of the non-steroidal anti-inflammatory sesquiterpene, β -caryophyllene. *Planta medica*, 62(05), 469-470.
67. Malini, T., Vanithakumari, G. (1990). Rat toxicity studies with β -sitosterol. *Journal of ethnopharmacology*, 28(2), 221-234.
68. Leizer, C., Ribnicky, D., Poulev, A., Dushenkov, S., Raskin, I. (2000). The composition of hemp seed oil and its potential as an important source of nutrition. *Journal of Nutraceuticals, functional & medical foods*, 2(4), 35-53.
69. Antonisamy, P., Duraipandiyar, V., Ignacimuthu, S., Kim, J.H. (2015). Anti-diarrhoeal activity of friedelin isolated from *Azima tetraacantha* lam. in wistar rats. *South Indian Journal of Biological Sciences*, 1(1), 34-37.
70. Aswar, U.M., Bhaskaran, S., Mohan, V., Bodhankar, S.L. (2010). Estrogenic activity of friedelin rich fraction (IND-HE) separated from *Cissus quadrangularis* and its effect on female sexual function. *Pharmacognosy research*, 2(3), 138.
71. Sunil, C., Duraipandiyar, V., Ignacimuthu, S., Al-Dhabi, N.A. (2013). Antioxidant, free radical scavenging and liver protective effects of friedelin isolated from *Azima tetraacantha* Lam. leaves. *Food chemistry*, 139(1-4), 860-865.

72. Slatkin D.J., Doorenbos N.J., Harris L.S., Masoud A.N., Quimby M.W., Schiff P.L. Jr. (1971). Chemical constituents of *Cannabis sativa* L. root. *Journal of pharmaceutical sciences*, 60(12), 1891-1892.
73. Aso, E., Ferrer, I. (2016). CB2 cannabinoid receptor as potential target against Alzheimer's disease. *Frontiers in neuroscience*, 10, 243.
74. Fernández-Ruiz, J. (2019). The biomedical challenge of neurodegenerative disorders: an opportunity for cannabinoid-based therapies to improve on the poor current therapeutic outcomes. *British journal of pharmacology*, 176(10), 1370-1383.
75. Cao, C., Li, Y., Liu, H., Bai, G., Mayl, J., Lin, X., Cai, J. (2014). The potential therapeutic effects of THC on Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 42(3), 973-984.
76. Aso Pérez, E., Juvés, S., Maldonado, R., Ferrer, I. (2013). CB2 cannabinoid receptor agonist ameliorates Alzheimer-like phenotype in A β PP/PS1 mice.
77. Walther, S., Mahlberg, R., Eichmann, U., Kunz, D. (2006). Delta-9-tetrahydrocannabinol for nighttime agitation in severe dementia. *Psychopharmacology*, 185(4), 524-528.
78. Whiting, P.F., Wolff, R.F., Deshpande, S., Di Nisio, M., Duffy, S., Hernandez, A.V., Schmidtkofer, S. (2015). Cannabinoids for medical use: a systematic review and meta-analysis. *Jama*, 313(24), 2456-2473.
79. Bergamaschi, M.M., Queiroz, R.H.C., Chagas, M.H.N., De Oliveira, D.C.G., De Martinis, B.S., Kapczinski, F., Martín-Santos, R. (2011). Cannabidiol reduces the anxiety induced by simulated public speaking in treatment-naïve social phobia patients. *Neuropsychopharmacology*, 36(6), 1219.
80. Lim, K., See, Y.M., Lee, J. (2017). A systematic review of the effectiveness of medical cannabis for psychiatric, movement and neurodegenerative disorders. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*, 15(4), 301.
81. Scherma, M., Satta, V., Collu, R., Boi, M.F., Usai, P., Fratta, W., Fadda, P. (2017). Cannabinoid CB1/CB2 receptor agonists attenuate hyperactivity and body weight loss in a rat model of activity-based anorexia. *British journal of pharmacology*, 174(16), 2682-2695.
82. Koch, M. (2017). Cannabinoid receptor signaling in central regulation of feeding behavior: A mini-review. *Frontiers in neuroscience*, 11, 293.
83. Andries, A., Frystyk, J., Flyvbjerg, A., Støving, R.K. (2014). Dronabinol in severe, enduring anorexia nervosa: a randomized controlled trial. *International Journal of Eating Disorders*, 47(1), 18-23.

84. Weiss, L., Zeira, M., Reich, S., Har-Noy, M., Mechoulam, R., Slavin, S., Gallily, R. (2006). Cannabidiol lowers incidence of diabetes in non-obese diabetic mice. *Autoimmunity*, 39(2), 143-151.
85. Comelli, F., Giagnoni, G., Bettoni, I., Colleoni, M., Costa, B. (2008). Antihyperalgesic effect of a *Cannabis sativa* extract in a rat model of neuropathic pain: mechanisms involved. *Phytotherapy research*, 22(8), 1017-1024.
86. Yilmaz, H.R., Uz, E., Yucel, N., Altuntas, I., Ozcelik, N. (2004). Protective effect of caffeic acid phenethyl ester (CAPE) on lipid peroxidation and antioxidant enzymes in diabetic rat liver. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, 18(4), 234-238.
87. Hampson, A.J., Grimaldi, M., Axelrod, J., Wink, D. (1998). Cannabidiol and (-) Δ^9 -tetrahydrocannabinol are neuroprotective antioxidants. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 95(14), 8268-8273.
88. Fusar-Poli, P., Crippa, J.A., Bhattacharyya, S., Borgwardt, S.J., Allen, P., Martin-Santos, R., Zuardi, A.W. (2009). Distinct effects of Δ^9 -tetrahydrocannabinol and cannabidiol on neural activation during emotional processing. *Archives of general psychiatry*, 66(1), 95-105.
89. Aran, A., Cassuto, H., Lubotzky, A. (2018). Cannabidiol based medical cannabis in children with autism-a retrospective feasibility study (P3. 318).
90. Ilgen, M.A., Bohnert, K., Kleinberg, F., Jannausch, M., Bohnert, A.S., Walton, M., Blow, F.C. (2013). Characteristics of adults seeking medical marijuana certification. *Drug and alcohol dependence*, 132(3), 654-659.
91. Couch, D.G., Maudslay, H., Doleman, B., Lund, J.N., O'Sullivan, S.E. (2018). The use of cannabinoids in colitis: a systematic review and meta-analysis. *Inflammatory bowel diseases*, 24(4), 680-697.
92. Naftali T., Mechulam R., Lev L.B., Konikoff F.M. (2014). Cannabis for inflammatory bowel disease. *Digestive Diseases*, 32(4), 468-474.
93. Pagano, E., Capasso, R., Piscitelli, F., Romano, B., Parisi, O.A., Finizio, S., Borrelli, F. (2016). An orally active Cannabis extract with high content in cannabidiol attenuates chemically-induced intestinal inflammation and hypermotility in the mouse. *Frontiers in pharmacology*, 7, 341.
94. Hasenoehrl, C., Storr, M., Schicho, R. (2017). Cannabinoids for treating inflammatory bowel diseases: where are we and where do we go?. *Expert review of gastroenterology & hepatology*, 11(4), 329-337.
95. Nallathambi, R., Mazuz, M., Ion, A., Selvaraj, G., Weininger, S., Fridlender, M., Mendelovitz, M. (2017). Anti-inflammatory activity in colon models is derived from δ^9 -tetrahydrocannabinolic

- acid that interacts with additional compounds in cannabis extracts. *Cannabis and cannabinoid research*, 2(1), 167-182.
96. Soelberg Sorensen, P. (2017). Safety concerns and risk management of multiple sclerosis therapies. *Acta Neurologica Scandinavica*, 136(3), 168-186.
97. Keating, G.M. (2017). Delta-9-tetrahydrocannabinol/cannabidiol oromucosal spray (Sativex®): a review in multiple sclerosis-related spasticity. *Drugs*, 77(5), 563-574.
98. Robson, P.J. (2014). Therapeutic potential of cannabinoid medicines. *Drug testing and analysis*. 6(1-2), 24-30.
99. Leweke, F.M., Piomelli, D., Pahlisch, F., Muhl, D., Gerth, C.W., Hoyer, C., Koethe, D. (2012). Cannabidiol enhances anandamide signaling and alleviates psychotic symptoms of schizophrenia. *Translational psychiatry*, 2(3), e94.
100. Ramar, K., Rosen, I.M., Kirsch, D.B., Chervin, R.D., Carden, K.A., Aurora, R.N., Rosen, C.L. (2018). Medical cannabis and the treatment of obstructive sleep apnea: an American Academy of Sleep Medicine position statement. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 14(04), 679-681.
101. Calik, M.W., Carley, D.W. (2017). Effects of cannabinoid agonists and antagonists on sleep and breathing in Sprague-Dawley rats. *Sleep*, 40(9).
102. Babson, K.A., Sottile, J., Morabito, D. (2017). Cannabis, cannabinoids, and sleep: a review of the literature. *Current psychiatry reports*, 19(4), 23.
103. American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®)*. American Psychiatric Pub.