



Medikal ve Endüstriyel Açıdan Kannabinoidlerin Önemi ve Türkiye Ekonomisine Katkı Potansiyeli

The Importance of Cannabinoids in Medical and Industrial Perspectives and Potential Contribution to Turkey's Economy

Azize Büşra GÖKGÖZ¹ , Emine YILMAZ CAN² 

¹Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Zonguldak, Türkiye

²Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Zonguldak, Türkiye

ORCID ID: Azize Büşra Gökgöz 0000-0002-8402-7395, Emine Yılmaz Can 0000-0003-4022-2233

Bu makaleye yapılacak atf: Gökgöz AB, Yılmaz Can E. Medikal ve endüstriyel açıdan kannabinoidlerin önemi ve türkiye ekonomisine katkı potansiyeli. Med J West Black Sea. 2021;5(3):315-323.

Sorumlu Yazar

Emine Yılmaz Can

E-posta

emine.ysipahi@beun.edu.tr

Geliş Tarihi

27.04.2021

Revizyon Tarihi

02.08.2021

Kabul Tarihi

13.08.2021

ÖZ

Kenevir bitkisi, endüstri ve tıp gibi temel alanlarda kolay, ekonomik ve sağlıklı çözümler sunan bir bitkidir. Başta kannabinoidler olmak üzere çok sayıda kimyasal madde içermektedir ve zengin bir ürün yelpazesi vardır. Endüstriyel kenevir biyobozunur her çeşit plastik madde, kağıt-karton, ısı yalıtım ve inşaat malzemeleri üretiminde, tekstil ve otomotiv sektöründe, gıda ve kozmetik ürünlerin imalatında ve biyodizel üretiminde kullanılmaktadır. Medikal kenevir kemoterapiye bağlı bulantı-kusma, kanser ile ilişkili nöropatik ağrı, multipl skleroz ile ilişkili spastisitede, HIV'li hastalarda kilo alımında ve epilepsi gibi bazı hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır.

Bu yazıda, eski uygarlıklar tarafından kullanılmış olup kültürümüzde önemli bir yere sahip olan ve son yıllarda popülerlik kazanan tıbbi ve endüstriyel kenevir bitkisinin dünden bugüne kullanımı, yetiştirilmesi, tıp ve endüstrideki yeri hakkında bilgi verilmesi ve aynı zamanda kenevirin ekonomik potansiyelinin ortaya koyulması amaçlanmıştır.

Anahtar Sözcükler: Endüstriyel Kenevir, Medikal Kenevir, Kannabinoidler, Endokannabinoid Sistem, Kannabidiol, THC

ABSTRACT

Cannabis is a plant that offers easy, economical and healthy solutions in basic areas such as industry and medicine. It contains a large number of chemicals, mainly cannabinoids, and has a rich product range. Industrial hemp is used in the production of all kinds of biodegradable plastic materials, in the production of paper-cardboard, in the production of thermal insulation and construction materials, in the textile industry, in the automotive industry, in the manufacture of food and cosmetic products, in the production of biodiesel. Medical cannabis is used for nausea-vomiting due to chemotherapy, neuropathic pain associated with cancer, spasticity associated with multiple sclerosis, weight gain in patients with HIV and in the treatment of some diseases such as epilepsy.

In this article, it is aimed to give information about the usage and cultivation of the medical and industrial cannabis plant, which has an important place in our culture, which has been used even by ancient civilizations that have gained popularity in recent years, and also to reveal the potential of cannabis.

Keywords: Industrial Hemp, Medical Hemp, Cannabinoids, Endocannabinoid System, Cannabidiol, THC



GİRİŞ

Cannabaceae familyasına ait kenevir bitkisi (*Cannabis sativa* L., Hint keneviri), yaprakları palmat, tek yıllık ve genellikle dioik bir bitki olarak bilinmektedir ve Türkiye’de kültürü yapılmaktadır (1). Kenevir bitkisi marijuana, ganja, pot, hemp ve *cannabis* olarak da bilinmektedir. Bitki üç alt türden oluşmaktadır: *C. sativa ssp. sativa* (*Cannabis sativa subspecies sativa*; uzun ve daha fazla lifli-endüstriyel kenevir), *C. sativa ssp. indica* (*Cannabis sativa subspecies indica*; kısa ve daha psikoaktif-tıbbi kenevir) ve *C. sativa ssp. ruderalis* (*Cannabis sativa subspecies ruderalis*; yabancı kenevir). Bu türler arasında morfolojik özellik, fitokimyasal içerik ve coğrafi dağılımları bakımından farklılıklar bulunmaktadır (2,3). Ekonomik açıdan daha önemli olan *C. sativa ssp. sativa* ve *C. sativa ssp. indica* dünya genelinde yaygın olarak yetiştirilmektedir.

Kenevir bitkisi farklı kimyasal sınıflara ait birçok fitokimyasal madde (aminoasit, yağ asiti ve steroid, fitokannabinoidler, terpenler ve fenolik bileşikler) içermektedir. Konsantrasyonları hem bitkiye ait özelliklere (doku tipi, yaşı vb.) hem de çevresel faktörlere (sıcaklık, nem, ışık vb.) bağlı olarak değişmektedir. *C. sativa* L., 500’den fazla kimyasal bileşen içermektedir ve içeriğindeki fitokimyasal maddelerden özellikle Δ^9 -tetrahidrokannabinol (THC) ve kannabidiol (CBD), farmakolojik özellikleri bakımından yoğun bir şekilde araştırılmıştır (4,5).

Cannabis sativa ssp. sativa lif üretimi için tercih edilmekte iken, tıbbi özellikler genellikle *C. sativa ssp. indica*’ya atfedilmektedir. Farmakolojik etki, kenevir bitkisinin alt türlerinde bulunan iki ana aktif maddenin (THC ve CBD) spesifik bileşimine bağlı olarak değişmektedir. THC içeriği; *C. sativa ssp. indica*’da genellikle % 1’den fazla iken, *C. sativa ssp. sativa*’da % 1’e kadar çıkabilmekte ancak genellikle % 0.3’ten daha az düzeyde kalmaktadır. *Cannabis* alt türleri arasında THC/CBD oranı karşılaştırıldığında; *C. sativa ssp. indica*’da genellikle daha fazla olduğu görülmektedir. Ancak melezleştirme işleminin artmış olmasından dolayı bu durumun tersi de mümkün olmaktadır (6).

Cannabis sativa subspecies sativa

Lif bakımından zengin bir *cannabis* alt türüdür. Kannabidiol bakımından zengin, psikoaktif olan THC içeriği ise düşüktür. Tekstil veya gıda amaçlı kullanılmaktadır. İçerdiği kannabinoidlerden dolayı farmakolojik etkileri de vardır ancak lif içeriğinin yüksek olması, türün daha çok endüstride kullanımını sağlamaktadır. Hemp veya endüstriyel kenevir olarak da bilinmektedir (6,7).

Cannabis sativa subspecies indica

Cannabis sativa subspecies indica’da psikoaktif THC miktarı yüksek miktardadır ve bu durum onun, tıbbi veya rekreatif (bireysel kullanım) amaçlı kullanımına neden ol-

maktadır. Palyatif bir tedavi olarak çeşitli hastalıklarda veya primer tedavi ile birlikte kullanılmaktadır (6,7).

KENEVİRİN TARİHÇESİ

Kenevirin tarihi, çok eski dönemlere dayanmaktadır. Kenevir, tarih boyunca pek çok amaç için kullanılmıştır (sapları-lif, tohumları-gıda, yağ ve çiçekleri-ilaç). İlerleyen dönemlerde verim ve kaliteyi artırmak amacıyla; kenevirin lif, tohum veya ilaç üretimi için yerel kültürel tercihlere dayanan özel üretimi sağlanmıştır (8).

Kenevir yetiştiriciliğinin en eski kanıtı Çin’den gelmektedir. Kullanımına ait ilk belge M.Ö. 2700’de bulunmaktadır; ancak Çin’den gelen arkeolojik ve tarihsel veriler, Orta Asya ve Kuzey-Batı Çin’de M.Ö. 4000’den beri *Cannabis sativa*’nın lifleri için yetiştirildiğini göstermektedir. Kullanımı ve ekimi özellikle Hindistan olmak üzere Mısır, Yakın ve Orta Doğu, Avrupa, Güney-Doğu Asya, Sahra altı Afrika ve Amerika dahil tüm dünyaya yayılmıştır (9).

Lif ve ilaç üretimi için kullanılan kenevir çeşitlerinin olduğu öne sürülmektedir. Lif bakımından zengin kenevir (hemp); tekstil, ip ve kağıt üretimi için yaygın olarak kullanılmıştır. Tohum ve lif mahsulü olarak uzun bir kullanım geçmişine sahip olan bitki, tıp alanında da kullanılmıştır. Tıpta kullanımının ilk kaydı, dünyanın en eski farmakopesi Shen-nung pen ts’ao ching’den gelmektedir. Bu farmakope kenevirin romatizma ağrısı, gut ve sıtma gibi 100’den fazla rahatsızlık için faydalı olduğunu kabul etmektedir. Ancak uzun süreli kullanıldığında psikoaktif etkilerinin olduğundan bahsedilmektedir. Çin cerrahisinin kurucusu olan Hua Tou keneviri analjezik olarak tanımlamıştır (10,11).

KENEVİR BİTKİSİNİN KİMYASAL İÇERİĞİ

Fitokimyasal içeriği çok karmaşık olan kenevir bitkisi, farklı kimyasal sınıflara ait birçok bileşik içermektedir. Kenevirin içeriğinde bulunan kimyasal bileşiklerin büyük bir kısmı ikincil metabolizma yoluyla üretilmektedir. Bitkide bulunan aminoasitler, yağ asitleri ve steroidler birincil metabolizmaya ait iken; fitokannabinoidler, terpenler ve fenolik bileşikler ikincil metabolizmaya ait metabolitler olarak bilinmektedir. Bu bileşiklerin konsantrasyonları hem bitkiye ait özelliklere (doku tipi, yaşı vb.) hem de çevresel faktörlere (sıcaklık, nem, ışık vb.) bağlı olarak değişmektedir (4). *C. sativa* L.’nin içeriğindeki fitokimyasal maddelerden özellikle ikisi, THC ve CBD, farmakolojik özellikleri bakımından kullanım alanı bulmaktadır (5).

THC ve CBD, kenevirin terapötik etkilerinden sorumlu olan iki ana aktif bileşenidir. THC, psikoaktif etkili iken CBD psikoaktif etkili değildir. Psikotropik maddeler içerdiği için ruhsal ve zihinsel fonksiyonlarda değişikliklere neden olan kenevir, duyuşsal algıyı değiştirebilmekte ve öforiye sebep olabilmektedir. Ancak tüm kenevir çeşitleri için bu durum söz konusu değildir. Lif içeriği zengin olan kenevir çeşidi

çoğunlukla düşük miktarda psikoaktif THC içermekte iken, ilaç olarak kullanılan çeşidindeki THC içeriği çok daha yüksektir. Günümüzde, THC içeriği yüksek olan kenevirin ekimi ve kullanımının çoğu ülkede yasaklanmasının nedenlerinden biri budur ve yalnızca araştırma veya tıbbi amaçlar için izin verilmektedir. *C. sativa L.*, geçmişten bu yana çok yönlü özellikleri ile çeşitli alanlarda kullanılmış ve Asya'dan dünyaya hızla yayılmıştır (12-14).

KENEVİRİN FARMAKOLOJİSİ

Kannabinoidler

Kenevir bitkisi, başta kannabinoidler olmak üzere çeşitli terapötik etkilere sahip birçok kimyasal madde üretmektedir. Kannabinoid terimi; fitokannabinoidleri (kenevir bitkisinde üretilen), endokannabinoidleri (insan vücudunda üretilen) ve sentetik kannabinoidleri kapsamaktadır. Kenevirde, fitokannabinoid olarak adlandırılan, THC ve CBD başta olmak üzere lipitte çözünür 100'den fazla molekül bulunmaktadır. Fitokannabinoidler, kenevir bitkisinin ikincil metabolitleridir ve bitkideki kimyasal bileşiklerin büyük bir kısmını oluşturmaktadırlar. THC, kenevir bitkisinin ana psikoaktif moleküldür ve bitkideki diğer bileşiklere oranla baskın miktarda (%1-10) bulunmaktadır. THC'nin insan organizmasındaki etkisi, kannabinoid reseptörlerinin endojen agonistlerini (endokannabinoidleri) taklit etmesine dayanmaktadır. Analjezik, antiinflamatuar ve antiemetik etkileri olan THC, öforiye neden olabilmektedir. THC'nin psikoaktif etkisi onun tıbbi kullanımını sınırlandırmaktadır. Bu fitokannabinoid, ilk defa 1964 yılında Gaoni ve Mechoulam tarafından kenevirde ekstre edilmiş ve yapısı aydınlatılmıştır (15). Bu keşif, kannabinoid reseptörlerinin (CB₁ kannabinoid tip 1 reseptör ve CB₂ kannabinoid tip 2 reseptör) tanımlanarak başarılı bir şekilde klonlanmasına (1990'da CB₁ reseptörü ve 1993 yılında CB₂ reseptörü) ve daha sonra fitokannabinoidlere benzer veya farklı yapılara sahip çeşitli sentetik kannabinoidlerin üretilmesine yol açmıştır. Tıbbi kullanımı olan ve son zamanlarda dikkat çeken bir diğer fitokannabinoid CBD'dir. THC'den farklı olarak; herhangi bir psikoaktiviteye neden olmaz ve anti epileptik, antibakteriyel, antiinflamatuar, antikanserojen, antidiyabetik, antidepresan özellikleriyle birçok olumlu farmakolojik etki göstermektedir. Anksiyolitik özelliğe sahip CBD, THC'nin psikoaktif etkilerini azaltmaktadır. CBD'nin kannabinoid reseptörlerine karşı afinitesi düşüktür ve onlardan bağımsız hareket etmektedir. TRPV1 (*Transient receptor potential vanilloid 1*: nonselektif katyon kanalı), GPR55 (*orphan G-protein coupled receptor*: G protein-kenetli reseptör 55) ve PPARs (*peroxisome proliferator-activated receptors*: peroksizom proliferatör ile aktive edilen reseptörler) ile etkileşmektedir. Bu reseptörlerin kannabinoid reseptörleri olarak sınıflandırılmaları önerilmiştir, ancak endokannabinoid sistem sinyalizasyonundaki kesin rolleri hâlâ tartışmalıdır. Kannabinoidler, lipofilik moleküllerdir ve etkilerini hücre membranı üzerinde yerleşmiş, özgül yüksek

afiniteli reseptörleri (kannabinoid reseptörleri) aracılığı ile göstermektedirler. Kannabinoid reseptörlerinin keşfini takiben, endojen kannabinoid reseptör agonistlerinin varlığı gösterilmiştir. Keşfedilen ilk endokannabinoid olan anandamid (AEA), 1992 yılında domuz beyininden izole edilmiştir. 1995 yılında ikinci endokannabinoid, 2-araşidonil gliserol (2AG), köpek bağırsağından izole edilmiştir ve ardından diğer endokannabinoidler (noladin ether, virodhamin, oleoiletanolamin) keşfedilmiştir (16-19). Sentetik kannabinoidler ise; fitokannabinoidlerin sentetik eşdeğerleri (sentetik THC: dronabinol) veya analogları (sentetik THC analogu: nabilon) ya da endokannabinoidlerin türevleri (anandamidin analogu: metanandamid) gibi çeşitli kimyasal gruplara ait bileşiklerdir ve 1970'lerde endokannabinoid sisteminin araştırılması için geliştirilmişlerdir (20). Nabilon ve dronabinol, ABD'de, FDA (Food and Drug Administration: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi) tarafından kullanımı onaylanmış kannabinoid bazlı iki ilaçtır. Nabilon (sentetik THC analogu), kemoterapiye bağlı bulantı-kusma ve uyku bozukluklarında kullanılmak üzere onaylanmıştır. Dronabinol (sentetik THC), kemoterapiye bağlı bulantı-kusma ve AIDS ile ilişkili kilo kaybının tedavisi için onaylanmıştır. Nabiximols (yaklaşık 1:1 oranında THC ve CBD, oromukozal sprey) ABD hariç bazı ülkelerde (Avusturya, Kanada, Çek Cumhuriyeti, Danimarka, Fransa, Almanya, İtalya, Polonya, İspanya, İsveç ve Birleşik Krallık) onaylanmış bir ilaçtır ve multipl skleroz ile ilişkili spastisitenin tedavisi için kullanımına izin verilmiştir (21,22).

Fitokannabinoid THC'nin keşfini takiben 1990'ların başında, karmaşık bir hücre sinyalizasyon sistemi olan endokannabinoid sistem tanımlanmıştır. Ligandlar, reseptörler, enzimler ve çeşitli mekanizmalardan oluşan endokannabinoid sistem, hücrelerde henüz tam olarak anlaşılabilen birçok işlevi düzenlemektedir ve vücut dokularında yaygın olarak bulunmaktadır. Endokannabinoid sisteminin bu sayede, bazı psikolojik ve patolojik durumlarda (bellek, öğrenme, diğer kognitif işlevlerin, duygudurum ve motor koordinasyonun kontrolü, nosisepsiyon, anksiyete, iştah, uyku, lipid ve glukoz metabolizması, ısı üretimi, üreme, vazodilatasyon, bronkodilatasyon, kas oluşumu, motilite ve immün sistemin düzenlenmesi, inflamasyon ve kanser gibi) önemli roller oynadığına inanılmaktadır (20,23-25).

Kannabinoidlerin Etki Mekanizmaları

Kannabinoidler etkilerinin büyük bir kısmını, spesifik reseptör bölgelerinde agonistik veya antagonistik etkileriyle göstermektedirler. Kannabinoid reseptörler ve bunların endojen ligandları, endokannabinoid sistemini oluşturmaktadır. Fitokannabinoidler ve sentetik türevlerinin reseptör aracılı olmayan bazı etkileri de bulunmaktadır (bağışıklık sistemi modülasyonu, iskemi ve hipokside nöroprotektif etkiler ve dolaşım üzerine bazı etkiler gibi). Kannabinoidler, CB₁ ve CB₂ reseptörlerine farklı afinite göstermektedir. THC, CB₁ ve CB₂ için yaklaşık olarak eşit afiniteye sahipken, ananda-

mid, CB₁'e karşı yüksek oranda selektif afiniteye sahiptir. THC ve anandamidin etkinliği CB₂'de CB₁'lerden daha azdır. Zamanla kannabinoid reseptör tiplerine yüksek afinitesi olan sentetik kannabinoidler üretilmiştir. Parsiyel agonist olan THC, CB₂ reseptörlerinde agonist veya antagonist olarak davranabilmektedir (26).

Kannabinoid reseptörlerinin aktivasyonu, adenilat siklazın inhibisyonu yoluyla ikinci haberci molekül olan siklik AMP'nin konsantrasyonunda bir azalmaya neden olmaktadır (27). G_{i/o} tipi G proteini kenetli süper ailesine ait CB₁ ve CB₂'ler adenilat siklazı inhibe etmekte, mitojenle aktive olan protein kinaz (MAPK) kaskadlarını da aktive etmektedir. CB₁ reseptörleri, G proteinleri aracılığıyla birçok iyon kanallarıyla etkileşime girmektedir. G proteinleri, içe doğru K⁺ akımı artırmakta ve N- ve P / Q tipi Ca²⁺ akımlarını engellemektedir. G_{i/o} aktivasyonu, Ca²⁺ akışının Gβγ aracılı inhibisyonuna ve iyon kanallarının cAMP / PKA fosforilasyonunun inhibisyonuna yol açmaktadır. Kannabinoidlerin etkilerini göstermesinde doğrudan rol oynayan, G proteinine bağlı olmayan geçici reseptör potansiyeli vanilloid tip Ca²⁺ kanalları bulunmaktadır. Endokannabinoidler ayrıca, α ve γ nükleer peroksizom proliferatör ile aktive olan reseptörlere bağlanmaktadır (28,29).

Kannabinoidler, fizyolojik geri bildirim mekanizmasıyla sinapsların aşırı uyarımını/inhibisyonunu önlemek amacıyla sinaptik iletimi düzenlemektedir (30). Kannabinoid reseptörleri de, çeşitli ileti mekanizmalarıyla (G_{i/o} protein aktivasyonu, adenilat siklaz inhibisyonu, kalsiyum kanal blokajı, potasyum kanal aktivasyonu, MAPK aktivasyonu) sinaptik iletimin düzenlenmesine katkıda bulunmaktadırlar (31).

Kannabinoid Reseptörleri (CB₁ ve CB₂)

Kannabinoid reseptörleri, insanlarda en çok bulunan G-proteini kenetli reseptörler arasındadır ve bugüne kadar belirlenmiş iki ana grubu (CB₁ ve CB₂) bulunmaktadır (32,33). Esas olarak merkezi sinir sistemi boyunca dağılmış CB₁'ler; korteks, bazal gangliyonlar, hipokampus, serebellum dahil çeşitli bölgelere yayılmıştır. Esas olarak GABAerjik (Gama aminobütirik asit) nöronlar üzerinde presinaptik olarak lokalize bulunmaktadırlar. CB₁ aktivasyonu, adenilat siklazı inhibe etmektedir ve bunun sonucunda cAMP (siklik adenosin monofosfat) üretimi azalmaktadır. CB₁'lerin lokalizasyonuna bağlı olarak aktivasyonları sonucunda farklı etkiler ortaya çıkabilmektedir. İkinci ana kannabinoid reseptörü, CB₂, yaygın şekilde bağışıklık hücrelerinde ve çok az da nöronal dokularda bulunmaktadır (32,33).

Kannabinoidler, kannabinoid reseptörleri dışında başka reseptörleri ve bazı iyon kanallarını da etkilemektedirler (24). G_i ve G_o tipi G proteinlerine bağlanan, kannabinoid reseptörleri (CB₁ ve CB₂), santral sinir sisteminde ve pek çok periferik dokuda (gastrointestinal sistem, üreme sistemi, immün sistem, arterler, kalp, akciğer, endokrin bezler gibi)

bulunmaktadırlar ve metabolik sendrom, inflamasyon, ağrı, hipertansiyon, kanser ve nörodejeneratif bozukluklar gibi birçok patofizyolojik süreçte rol oynamaktadırlar (24,34). Nöromodülatör reseptörler olan CB₁'ler esas olarak merkezi sinir sisteminde (en çok beyinde) bulunmaktayken; CB₂'ler esas olarak periferik dokular ve bağışıklık hücrelerinde (T hücreleri) bulunmaktadır (24,31,32).

Kannabinoid reseptörlerinin; GABA salınımının baskılanması, glutamat salınımı ve geri alımının baskılanması gibi bazı fonksiyonları bulunmaktadır. Bu reseptörler ayrıca diğer birçok nörotransmitterin salınımını da etkilemektedir. Kannabinoidlerin etkilerinin çoğuna santral sinir sistemindeki kannabinoid reseptörler aracılık etmektedir. Ancak, kannabinoid reseptörlerinden kısmen bağımsız olan etkileri (iskele ve hipokside nöroprotektif etkiler) de bulunmaktadır (35).

Vücutta CB₁ ve CB₂'ler aracılı antiinflamatuvar, antioksidan, antidepresan, anksiyolitik, nöroprotektif, kardiyoprotektif, gastroprotektif etki görülmektedir. Bunlara ek olarak CB₁ ve CB₂'ler iştah-kilo kontrolü, hareket bozukluklarının tedavisi ve immün sistem modülasyonunda da görev almaktadır (32).

Kannabinoidlerin Farmakolojik Etkileri

Kenevirin terapötik potansiyelinin büyük bir kısmı, bitkiye özgü fitokannabinoidlerin etkilerinden kaynaklanmaktadır (28). Kannabinoidlerin farmakolojik etkilerinin çoğu, nöromodülatör ve nörotransmitter sistem etkileşimleriyle açıklanabilmektedir (35). Çeşitli hastalıkların tedavisinde kannabinoid kullanımına olan ilgi giderek artmaktadır. Ancak farmakokinetik ve farmakodinamikleri hakkında sınırlı bilgi bulunmaktadır. Bu durum kannabinoidlerin kullanımını kısıtlamaktadır. Kannabinoidlerin etkisi, uygulama şekli ve farmakokinetiğine göre farklılık göstermektedir. THC ve CBD karaciğerde metabolize olduğundan, enzimlerin inhibisyonu veya indüksiyonu yoluyla farmakokinetik ilaç etkileşimleri görülmektedir. Ayrıca merkezi sinir sistemini etkileyen ilaçlarla birlikte kullanıldığında farmakodinamik etkileşimler de görülebilmektedir (36).

Kannabinoidlerin bir dizi fizyolojik süreçte düzenleyici bir rol oynadığı ve bazı patolojik durumlarda etkili olduğu bilinmektedir (30) ancak kannabinoid içeren ilaçların tedavide kullanımını artırmak için daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır (36).

Kannabinoidlerin Fizyolojik Sistemlere Etkileri

İnsan endokannabinoid sistemi, birçok önemli fizyolojik süreçte yer almaktadır (37). Kannabinoidler endokannabinoid sistem aracılığıyla; nöronal aktivite kontrolü (duygudurum, bilişsel, motor kontrol), ağrı kontrolü, iştahın düzenlenmesi, enerji metabolizması, kardiyovasküler ve immün sistemin düzenlenmesi, hipofiz bezi, adrenal korteks, tiroid bezi, pankreas ve gonadların aktivitesi de dahil olmak üzere çeşitli fizyolojik işlevleri modüle etmektedir (30,37,38).

KENEVİR BİTKİSİNİN MEDİKAL ALANDA KULLANIMI

Kenevir bitkisi fitokannabinoidler, terpenler ve fenolik bileşikler gibi farklı kimyasal sınıflara ait ve çeşitli terapötik özelliklere sahip pek çok etkili bileşiği içermesinden dolayı, bazı hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Geçmişten günümüze çok sayıda hastalık için kullanılan ve zamanla geniş bir terapötik etkiye sahip olduğu ortaya çıkan kenevir bitkisinin, çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanımı ile ilgili çalışmalar özellikle son yıllarda artmıştır. Anoreksi, bulantı-kusma, ağrı, multiple skleroz, Alzheimer hastalığı, glom, nörodejeneratif hastalıklar, diyabetik retinopati, kanser, retinitis pigmentosa, parkinson, inflamasyon, epilepsi, gastrointestinal sistem bozuklukları ve kilo kaybı cannabinoidlerin terapötik etkilerini gösterdiği hastalıklar olarak bilinmektedir (4,5,24,39).

Kenevirin ana psikoaktif bileşeni olan THC'nin analjezik, antiemetik, antiinflamatuvar, antispastik ve antioksidan etkileri bulunmaktadır. İkinci ana cannabinoid CBD ise psikoaktif değildir, öforizan etkisi yoktur, anksiyolitik, antipsikotik ve antikonvülzan etkileri bulunmaktadır (40). Cannabinoidlerin birçoğunun sergilediği psikotik etkilerden dolayı klinikte kullanımları tartışmalıdır ve bu nedenle, kenevir bitkisinde THC ile kıyaslandığında nispeten yüksek konsantrasyonda bulunan, psikoaktif olmayan CBD, klinik kullanımda umut verici olması bakımından dikkat çekmektedir (25). CBD, THC'nin etkisini azaltmaktadır ve hatta antipsikotik etkisi bulunmaktadır. Yeterli THC dozuyla standart formülasyonların hazırlanması sonucu, bitkinin kullanımı ile ilgili sınırlama ortadan kalkmaktadır. Mevcut formülasyonların genel olarak iyi tolere edildiği bilinmektedir (4,5,39,40).

Yeni terapötik hedef hâline gelen cannabinoidlerin, belirli endikasyonlarda onaylanmış çeşitli müstahzarları bulunmaktadır ve sınırlı sayıda ülkede kullanım onayına sahiptir. Bu ilaçlardan nabiximols ve kannabidiol, Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz kurumunun "Yurtdışı İlaç Listesinde" bulunmaktadır (nabiximols-2016, kannabidiol-2019). Sentetik THC formu dronabinol, kemoterapiye bağlı bulantı-kusmada antiemetik olarak ve immün yetmezlik sendromu (AIDS, HIV) olan kişilerde iştah açıcı olarak kullanılmak üzere FDA tarafından onay almıştır. FDA onaylı ve THC'nin sentetik bir analogu olan nabilon, kemoterapi hastalarında oral antiemetik olarak bulantı-kusma tedavisinde kullanılmaktadır. Kanser tedavisi gören hastalarda kemoterapiye bağlı bulantı-kusma, diyabetle ilişkili nöropatik ağrı ve kanser dışı kronik ağrısı olan hastalarda yaygın olarak kullanılmakta olan nabilonun; uykunun düzenlenmesi, fibromiyalji, romatoid artite bağlı ağrı ve multipl sklerozda görülen spastisite olmak üzere çeşitli alanlarda kullanımının mevcut olduğu bilinmektedir. Nabiximols, FDA onaylı değildir. Oromukozal sprey formunda, multipl sklerozlu hastalarda nöropatik ağrı ve spastisite tedavisinde, orta/şiddetli ağrısı olan ileri derece kanser hastası yetişkinlerde ve kanser dışı kronik ağrısı olan hastalar-

da yaygın olarak kullanılmaktadır. Ayrıca, multipl sklerozda mesane kontrolü, uykunun düzenlenmesi, romatoid artrite bağlı ağrı, fibromiyalji, kemoterapiye bağlı bulantı-kusma, kanser kaynaklı ağrı gibi birçok hastalıkta kullanılabileceği bilinmektedir (40,41).

KENEVİR BİTKİSİNİN ENDÜSTRİYEL ALANDA KULLANIMI

Yüzyıllar boyunca çok yönlü (gıda, tekstil, tıp alanlarında) bir ürün olan kenevir bitkisi, en önemli tarımsal ürünlerden biri olarak kabul edilmiştir. Endüstriyel kenevirin düşük miktarda THC içermesi, onun esas olarak endüstride kullanımına (lif ve tohum üretimi) neden olmuştur (42,43). Geniş ürün yelpazesine sahip olan kenevir bitkisinin lif, tohum ve çiçekleri kullanılarak birçok alanda ürünler elde edilmektedir (44). Kenevir bitkisinin lifi; tekstil endüstrisi (kıyafet, kumaş, el çantası, iplik, halat, bebek bezi/kundağı, ağ, yelken, halı), otomotiv endüstrisi (araba parçaları; fren, debriyaj), kağıt endüstrisi (karton, ambalaj), inşaat endüstrisi (yalıtım malzemeleri), kompozit üretimi, biyokütle üretimi ve biyofineride kullanılmaktadır. Kenevir bitkisinin tohumu ve tohumundan elde edilen yağ; kozmetik sektörü (sabun, şampuan, duş jeli, losyon, krem, parfüm), gıda sektörü (nutrasötik ürünler, protein tozu, salata sosları, içecekler, hayvan yemi; kuş ve balıklar için hayvansal gıda) ve tıbbi alanda (kardiyovasküler ve dermatolojik hastalıklar; akne, dermatit ve egzama tedavilerinde) kullanılmaktadır. Kenevir bitkisinin çiçeği ve yaprakları; tıbbi alanda tedavi edici, kozmetik sektöründe bazı kozmetik ürünlerin elde edilmesinde ve rekreasyonel amaçlı kullanılmaktadır (45).

KENEVİRİN DÜNYADAKİ ÖNEMİ, POTANSİYELİ VE ÜSTÜNLÜKLERİ

Kenevir bitkisi; tohum, yağ ve lifleriyle çeşitli ürün pazarlarına katkıda bulunabilmektedir. Kenevir en az 47 ülkede ticari veya araştırma amaçlı olarak yetiştirilmektedir. Dünya çapında, 2011'den beri kenevir üretim miktarı ve ekim alanlarında artış görülmektedir. Kenevir üretimi istatistikleri, 16 ülke için Birleşmiş Milletler Gıda ve Tarım Örgütü'nden (FAO) elde edilebilmektedir. Kanada, Çin, Şili, Fransa ve Kuzey Kore, günümüzde en büyük kenevir üreticileri arasında bulunmaktadır. ABD, kenevir ürünlerinin en büyük ithalatçısı olup, tohum ve liflerin çoğunu Kanada ve Çin'den almaktadır. ABD hükümeti, 2014 Tarım Yasası'nda, endüstriyel kenevir üretimi ile ilgili araştırmaya izin vermiştir. Sonuç olarak, kenevir üretimi ve araştırmaları hızla artmıştır. ABD kenevir endüstrisinin kurulması, ihracatçı ülkelerden kenevir ithalatını azaltarak küresel ticareti etkileyebilmektedir. Organik ve çevresel açıdan sürdürülebilir ürünlere yönelik tüketici talebi arttıkça, dünya kenevir pazarının da büyüme potansiyeli artacaktır (46).

Kenevir liflerinin endüstride pek çok kullanım alanı bulunmaktadır. Kenevirde üretilen tekstil ürünlerinin üretimi; kolay, dayanıklı çok yönlüdür, aynı zamanda biyobozunur

özelliği, onun çevre dostu bir bitki olmasını sağlamaktadır. Kenevirde elde edilen inşaat malzemelerinin; dayanıklı (kemirgenler, deprem, sel vb. doğal afetlere karşı), hafif, su geçirmez, ateşe dayanıklı ve ekonomik oluşu avantajları arasında sayılmaktadır. Ayrıca kenevirin işlenmesi sırasında ortaya çıkan çöpler; sunta levha ve erozyon kontrol matı elde etmek için kullanılabilir (47).

Alternatif enerji kaynakları, güvenilir ve sürdürülebilir bir seçenek olarak düşünülmektedir. Bu alternatif enerji kaynaklarından biri olan kenevir bitkisi, biyoenerji üretimi için kullanılabilir ekonomik bir alternatif hammadde olarak görülmektedir. Ayrıca, ağır metal içeren toprakları dekontamine etmek için kullanılan mükemmel bir fitoremediasyon biyokütlesidir. Biyodizel üretiminde kenevir tohumu yağı kullanımı, fosil dizel kuyasla çevre üzerinde minimum etki göstermektedir. Bu ekonomik ve çevresel değerlendirmeler, kenevirin biyoenerji üretimi için bir hammadde olarak kullanılabilirliğini göstermektedir (48).

Sentetik bazlı bileşenler ile ilgili bazı çevresel endişeler bulunmaktadır. Kompozitlerde takviye için sentetik liflerin yerine doğal liflerin kullanılması; düşük yoğunluk, işleme kolaylığı, hammadde bolluğu, biyobozunurluk, yüksek dayanıklılık, iyi ve spesifik mekanik özellikler gibi birçok avantaj sağlamaktadır. Kenevir lifi, mevcut en güçlü ve en sert doğal liflerden biridir ve bu nedenle kompozitlerde takviye olarak büyük bir potansiyele sahip olduğu bilinmektedir (49). Kenevir lifi takviyeli kompozitlerin; düşük yoğunluklu, sert, güçlü oluşu, üretimleri için çok az enerji gerektirmesi, üretim maliyetlerinin sentetik bazlı kompozitlere oranla daha düşük olması, üretim süreçlerinde düşük sağlık tehlikelerinin olması, ısıya maruz kaldığında düşük toksik duman emisyonu göstermesi, sentetik liflerden daha az aşındırıcı olması, iyi termal ve akustik özelliklerinin olması gibi bazı avantajları bulunmaktadır (50).

Kağıt üretimi için hammaddelerin mevcudiyetindeki düşüşler, üreticilerinin yeni hammadde kaynakları aramasına yol açmaktadır. Ağaç bazlı hammaddelere alternatif olarak, tek yıllık bitkiler ve tarımsal atıklar en önemli hammadde kaynakları olarak tercih edilmektedir. Tek yıllık bitkilerden biri olan kenevir liflerinin kağıt üretimi için kullanımı, 2000 yıldan daha eskiye dayanmaktadır. Lif üretiminde, bir ağaç yetiştirmek için 20 yıl gerekli olmasına rağmen, kenevir bitkisinin büyümesi için 4-5 ay yeterli olmaktadır. Ayrıca kenevirde elde edilen lifler ile üretilmiş olan kağıtlar, yüksek mukavemet özelliklerine sahiptir (51).

Kenevir bitkisinin, çok amaçlı bir ürün olduğu ve birçok avantaja sahip olduğu bilinmektedir. Biyolojik olarak bozunabilir, sürdürülebilir ve geri dönüştürülebilir malzemelerin geliştirilmesine yönelik artan talep ile birlikte, çeşitli uygulamalarda (biyokompozitler, yalıtım malzemeleri, tekstil) takviye olarak kullanımı artmıştır. Ayrıca, kimyasal içeriğinin zenginliği ve biyolojik aktiviteleri, kenevir bitkisinin tıbbi öne-

mini de ortaya koymaktadır. Kenevir bitkisi, sahip olduğu tarımsal özellikleri, ürettiği yenilenebilir kaynakların çeşitliliği ve tıbbi özellikleri ile birlikte, ilgi çekici ve yeni fırsatlar sunmaktadır (52).

KENEVİRİN GEÇMİŞTEN GÜNÜMÜZE TÜRKİYE'DEKİ YERİ

Önemli bir lif bitkisi olan kenevir, Anadolu'nun birçok yerinde kendir olarak bilinmektedir. Kendirin pamuktan sonra dünyada lifi için tarımı yapılan en eski (M.Ö 8000) kültür bitkilerinden biri olduğu, batıya doğru yayılmasının ise, Çinlilerden bu bitkinin tarımını öğrenen Moğollar ve İskitlerin bu bitkiyi Hindistan'a, Karadeniz'in kuzeyi ve güneyine dolayısıyla Akdeniz yöresine taşınması ile olduğu bilinmektedir. Anadolu kendirle, Moğollar ve İskitler yoluyla Avrupa ve Amerika'dan daha önce tanışmıştır. 1991-1995 yıllarındaki Türkiye İstatistik Kurumu verilerine göre, Türkiye'de kenevir üreten illerin azalmış olduğu ve sadece 8 il ile (Çorum, Kütahya, Burdur, Şanlıurfa, Kastamonu, Samsun, Zonguldak, Amasya) sınırlı kaldığı görülmektedir. 2016'da Resmi Gazete'de yayınlanan tebliğle, günümüzde endüstriyel kenevir üretme izni bulunan il sayısı artırılmış olup 19'a (Amasya, Antalya, Bartın, Burdur, Çorum, İzmir, Karabük, Kastamonu, Kayseri, Kütahya, Malatya, Ordu, Rize, Samsun, Sinop, Tokat, Uşak, Yozgat, Zonguldak) çıkarılmıştır. 19 ilde kenevir üretim izni olmasına rağmen, veriler 2017 yılında sadece Samsun'da (Veziroğlu) kenevir üretiminin yapıldığını ortaya koymaktadır (53).

Yerel arkeolojik kayıtlara göre, kenevirin Türkiye'de kullanımının yaklaşık 2800 yıl öncesine dayandığı bilinmektedir. Türkiye'de kenevir kullanımının en eski kanıtı, Orta Asya'nın Bozkır Dağları'ndan bir Aryan kabilesi olan Friglerin başkenti olan antik kent Gordion'dan gelmektedir. Türkiye'nin kuzey-orta bölgesinde yer alan bu bölgede, MÖ 800'lere dayanan, kenevir tekstil parçaları ortaya çıkmıştır. Konya'nın Çatal Höyük ilçesinde yaklaşık MÖ 6500 yılına dayanan, kenevir olduğu düşünülen lif parçası ortaya çıkarılmıştır. Kenevir bitkisi, tohum ve lif için en az üç yüz yıldır Gümüşhacıköy'ünde yetiştirilmektedir. Gümüşhacıköy'ünün hemen güneyinde bulunan ve önemli bir Osmanlı başkenti olan Gümüş, kenevir tohumu ve lif işleme için önemli bir merkez olmuştur. Bölgede, Osmanlı Devleti savaş gemilerinde kullanılmak üzere, yüksek kalitede kenevir liflerinin üretildiği bilinmektedir (54).

Kenevir üretiminin değerlendirilmesi amacı ile yapılan ilk yatırımlar Kastamonu'da gerçekleştirilmiştir. Bu yatırımlardan ilki Sümerbank tarafından 1946 yılında kurulan Taşköprü kenevir fabrikasıdır. Ancak fabrika zamanla verimli çalışmadığından zarar etmiş ve 1949 yılında alınan bir kararla 1951 yılında kapatılmıştır. İkinci girişim, Kendir Sanayii Müessesesi'dir ve bu müessese de yine Kastamonu'da kurulmuştur. Ancak, 1953 yılından sonra Hindistan'dan daha ucuz olan jüt (bitkisel lif) ithal edilmeye başlanmıştır. 1976

yılında Taşkoprü'de SEKA'ya ait kağıt fabrikası kurulması kararı alınmış ve bu fabrika 1984 yılında faaliyete girmiştir. 1998 yılında özelleşme kapsamına alınan fabrika, 2004 yılında satılmıştır. 1933 yılında Türkiye'de üretimi mevzuata bağlanan kenevir, Tarım ve Orman Bakanlığı'nın 29 Eylül 2016'da yayınladığı Kenevir Yetiştiriciliği ve Kontrolü Hakkında Yönetmelik ile izne tabi kültür bitkisi statüsüne alınmıştır (55). Ülkemizde medikal kenevir üretimi yasaktır. Endüstriyel kenevir üretiminin yasalara bağlı olarak yapılmasına izin verilmiştir.

TÜRKİYE EKONOMİSİNİN GELİŞİMİNDE KENEVİRİN ROLÜ

Türkiye'de 2019 yılında endüstriyel kenevir üretimi amacıyla 19 ilde kenevir tarımına izin verilmiştir. Bu illerde, kenevir üretiminin artırılmasına yönelik olarak yasal ve teknik altyapının tamamlanması yönünde önemli çalışmalar yapılmaktadır. Dolayısıyla, kenevirin endüstriyel üretim ve medikal kullanımının ülke ekonomisine katkıları, dünya genelindeki kullanım tecrübeleri baz alınarak anlatılmış ve kenevirin Türkiye ekonomisi için, dünya ölçeğinde büyük bir pazar olabileme potansiyeli vurgulanmaya çalışılmıştır. Derlemede ifade edilen endüstriyel ve medikal kullanım alanları, ülkemiz ekonomisi için de aynı başlıklarda değerlendirilebilecek büyük bir ekonomik potansiyeli taşımaktadır.

SONUÇ

Zengin besinsel ve kimyasal içeriğe sahip, çevre dostu bitki olması, kenevir bitkisinin günümüzde dikkat çekmesine neden olmaktadır. Yüksek kullanım potansiyeline sahip bitki; ilaç, gıda, kâğıt, biyoyakıt, tekstil, kozmetik, petrol, inşaat ve otomotiv sektörüne kadar oldukça geniş kullanım alanına sahiptir. Ayrıca, son yıllarda doğal ve biyobozunur ürünlere olan ilginin giderek artması, kenevir bitkisinin bu ihtiyacı karşılaması bakımından da dikkatleri çekmesine neden olmaktadır.

Kimyasal içeriğindeki psikoaktif THC'den kaynaklı narkotik etkisinden dolayı, yıllar önce birçok ülkede üretimi yasaklanan kenevir, son yıllarda özellikle endüstriyel alanda kullanılmak üzere yeniden önem kazanmaya başlamıştır. Daha çok endüstriyel kenevir olarak üretimi desteklenen bitki, aynı zamanda faydalı birçok farmakolojik etkiye sahip olması ve insan vücudundaki fizyolojik sistemler üzerindeki etkisinden dolayı medikal olarak da önem kazanmıştır.

Ülke ekonomisine katkı sağlama potansiyeline sahip kenevir bitkisinin, hem endüstride hem de medikal alanda kullanıma teşvik edici özelliklere sahip olması, bitkinin geleceğin bitkisi olarak düşünülmesine neden olmaktadır. Bu nedenle kenevir bitkisinin hak ettiği yeri alması bakımından daha çok çalışmaya ve desteğe ihtiyaç duyulmaktadır.

Yazar Katkı Beyanı

EYC ve ABG derlemenin yazılmasında eşit katkı sağlamıştır.

Çıkar Çatışması

Yazarların, derlemenin yazılmasında herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek

Derlemenin yazılmasında herhangi bir finansal destek bulunmamaktadır.

Etik Kurul Onayı

DeneySEL çalışma olmadığı ve insan numune örneği kullanılmadığı için etik onay gerekmemiştir.

Hakemlik Süreci

Kör hakemlik süreci sonrası yayınlanmaya uygun bulunmuş ve kabul edilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Tanker N, Koyuncu M, Coşkun M. Fam: Cannabinace. Farmasötik Botanik. 3. Basım. Ankara, Ankara Üniversitesi Basımevi; 2007. 184-185.
2. Pisanti S, Bifulco M. Medical Cannabis: A plurimillennial history of an evergreen. J Cell Physiol 2019; 234: 8342-8351.
3. McPartland JM. Cannabis systematics at the levels of family, genus, and species. Cannabis Cannabinoid Res 2018; 3: 203-212.
4. Flores-Sanchez IJ, Verpoorte R. Secondary metabolism in cannabis. Phytochem Rev 2008; 7: 615-639.
5. Kisková T, Mungenast F, Suváková M, Jäger W, Thalhammer T. Future aspects for cannabinoids in breast cancer therapy. Int J Mol Sci 2019; 20: 1-21.
6. Vogel E. Hemp (Cannabis sativa L.) for medicinal purposes: Cultivation under German growing conditions. Project in Organic Agriculture and Food Systems 2016/2017; 654524: 1-29.
7. Pellati F, Borgonetti V, Brighenti V, Biagi M, Benvenuti S, Corsi L. Cannabis sativa L. and nonpsychoactive cannabinoids: Their chemistry and role against oxidative stress, inflammation, and cancer. Biomed Res Int 2018; 2018: 1-15.
8. Clarke RC, Merlin MD. Cannabis domestication, breeding history, present-day genetic diversity, and future prospects. Critic Rev in Plant Sci 2016; 35: 293-327.
9. Chandra S, Radwan MM, Majumdar CG, Church JC, Freeman TP, EISOHLY MA. New trends in cannabis potency in USA and Europe during the last decade (2008-2017). Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2019; 269: 5-15.
10. Hand A, Blake A, Kerrigan PJ, Samuel P. History of medical cannabis. J Pain Manage 2016; 9: 387-394.
11. Brand EJ, Zhao Z. Cannabis in chinese medicine: Are some traditional indications referenced in ancient literature related to cannabinoids? Front Pharmacol 2017; 8: 1-11.
12. Salentijn EMJ, Zhang Q, Amaducci S, Yang M, Trindade LM. New developments in fiber hemp (Cannabis sativa L.) breeding. Ind Crop Product 2015; 68: 32-41.

13. Bonini SA, Premoli M, Tambaro S, Kumar A, Maccarinelli G, Memo M, Mastinu A. Cannabis sativa: A comprehensive ethnopharmacological review of a medicinal plant with a long history. *J Ethnopharmacol* 2018; 227: 300-315.
14. Sharma VK, Chandel A, Acharya G, Deshmukh R. Endocannabinoid system: Neuropharmacological implications. *Med Sci* 2016; 5: 562-82.
15. Gaoni, Y, Mechoulam R. Isolation, structure and partial synthesis of an active constituent of hashish. *J Am Chem Soc* 1964; 86: 1646-1647.
16. Mechoulam R, Hanuš LO, Pertwee R, Howlett AC. Early phytocannabinoid chemistry to endocannabinoids and beyond. *Nat Rev Neurosci* 2014; 15: 757-764.
17. Tüfekçi Alphan E, Yılmaz N. Endokannabinoid sistemin, enerji metabolizması ve obeziteye etkisi. *Marmara Med J* 2007; 20: 202-214.
18. Bozkurt TE. Endocannabinoid system in the airways. *Molecules* 2019; 24: 1-16.
19. Zou S, Kumar U. Cannabinoid receptors and the endocannabinoid system: Signaling and function in the central nervous system. *Int J Mol Sci* 2018; 19: 1-23.
20. Le Boisselier R, Alexandre J, Lelong-Boulouard V, Debruyne D. Focus on cannabinoids and synthetic cannabinoids. *Clin Pharmacol Ther* 2017; 101: 220-229.
21. Ulugöl A. The endocannabinoid system as a potential therapeutic target for pain modulation. *Balkan Med J* 2014; 31: 115-120.
22. Śledziński P, Zeyland J, Słomski R, Nowak A. The current state and future perspectives of cannabinoids in cancer biology. *Cancer Med* 2018; 7: 765-775.
23. Tamba BI, Stanciu GD, Urîtu CM, Rezus E, Stefanescu R, Mihai CT, Luca A, Rusu-Zota G, Leon-Constantin MM, Cojocaru E, Gafton B, Alexa-Stratulat T. Challenges and opportunities in preclinical research of synthetic cannabinoids for pain therapy. *Medicina (Kaunas)* 2020; 56: 1-22.
24. Maurya N, Velmurugan BK. Therapeutic applications of cannabinoids. *Chem Biol Interact* 2018; 293: 77-88.
25. Scuderi C, Filippis DD, Iuvone T, Blasio A, Steardo A, Esposito G. Cannabidiol in medicine: A review of its therapeutic potential in CNS disorders. *Phytother Res* 2009; 23: 597-602.
26. Grotenhermen F. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cannabinoids. *Clin Pharmacokinet* 2003; 42: 327-360.
27. Narouze S, Strand N, Roychoudhury P. Cannabinoids-based medicine pharmacology, drug interactions, and perioperative management of surgical patients. *Adv Anesth* 2020; 38: 167-188.
28. Sholler DJ, Huestis MA, Amendolara B, Vandrey R, Cooper ZD. Therapeutic potential and safety considerations for the clinical use of synthetic cannabinoids. *Pharmacol Biochem Behav* 2020; 199: 1-11.
29. Ronan PJ, Wongngamnit N, Beresford TP. Molecular mechanisms of cannabis signaling in the brain. *Prog Mol Biol Transl Sci* 2016; 137: 123-147.
30. Stampanoni Bassi M, Sancesario A, Morace R, Centonze D, Iezzi E. Cannabinoids in parkinson's disease. *Cannabis Cannabinoid Res* 2017; 2: 21-29.
31. Battista N, Di Tommaso M, Bari M, Maccarrone M. The endocannabinoid system: An overview. *Front Behav Neurosci* 2012; 6: 1-7.
32. Patil AS, Mahajan UB, Agrawal YO, Patil KR, Patil CR, Ojha S, Sharma C, Goyal SN. Plant-derived natural therapeutics targeting cannabinoid receptors in metabolic syndrome and its complications: A review. *Biomed Pharmacother* 2020; 132: 1-9.
33. Andrade AK, Renda B, Murray JE. Cannabinoids, interoception, and anxiety. *Pharmacol Biochem Behav* 2019; 180: 60-73.
34. Lu HC, Mackie K. An introduction to the endogenous cannabinoid system. *Biol Psychiatry* 2016; 79: 516-525.
35. Fisar Z. Phytocannabinoids and endocannabinoids. *Curr Drug Abuse Rev* 2009; 2: 51-75.
36. Lucas CJ, Galettis P, Schneider J. The pharmacokinetics and the pharmacodynamics of cannabinoids. *Br J Clin Pharmacol* 2018; 84: 2477-2482.
37. Angelina A, Pérez-Diego M, López-Abente J, Palomares O. The role of cannabinoids in allergic diseases: Collegium internationale allergologicum (cia) update 2020. *Int Arch Allergy Immunol* 2020; 181:565-584.
38. Borowska M, Czarnywojtek A, Sawicka-Gutaj N, Woliński K, Płazińska MT, Mikołajczak P, Ruchała M. The effects of cannabinoids on the endocrine system. *Endokrynol Pol* 2018; 69: 705-719.
39. Fraguas Sanchez AI, Torres Suarez AI. Medical use of cannabinoids. *Drugs* 2018; 78: 1665-1703.
40. Suryadevara U, Bruijnzeel DM, Nuthi M, Jagarine DA, Tandon R, Bruijnzeel AW. Pros and cons of medical cannabis use by people with chronic brain disorders. *Curr Neuropharmacol* 2017; 15: 800-814.
41. Parmar JR, Forrest BD, Freeman RA. Medical marijuana patient counseling points for health care professionals based on trends in the medical uses, efficacy, and adverse effects of cannabis-based pharmaceutical drugs. *Res Social Adm Pharm* 2016; 12: 638-654.
42. Frassinetti S, Moccia E, Caltavuturo L, Gabriele M, Longo V, Bellani L, Giorgi G, Giorgetti L. Nutraceutical potential of hemp (*Cannabis sativa* L.) seeds and sprouts. *Food Chem* 2018; 262: 56-66.
43. Gao C, Xin P, Cheng C, Tang Q, Chen P, Wang C, Zang G, Zhao L. Diversity analysis in *Cannabis sativa* based on large-scale development of expressed sequence tag-derived simple sequence repeat markers. *Plos One* 2014; 9: 1-7.
44. Spitzer-Rimon B, Duchin S, Bernstein N, Kamenetsky R. Architecture and florogenesis in female *Cannabis sativa* plants. *Front Plant Sci* 2019; 10: 1-11.
45. Karche T, Singh MR. The application of hemp (*Cannabis sativa* L.) for a green economy: A review. *Turk J Bot* 2019; 43: 710-723.
46. Schluttenhofer C, Yuan L. Challenges towards revitalizing hemp: A multifaceted crop. *Trends Plant Sci* 2017; 22: 917-929.
47. Bernstein N, Gorelick J, Koch S. Interplay between chemistry and morphology in medical cannabis (*Cannabis sativa* L.). *Ind Crop Product* 2019; 129: 185-194.
48. Rehman MSU, Rashid N, Saif A, Mahmood T, Han JI. Potential of bioenergy production from industrial hemp (*Cannabis sativa*): Pakistan perspective. *Renew Sustain Energy Rev* 2013; 18: 154-164.
49. Väisänen T, Paolo Batello, Reijo Lappalainen, Laura Tomppo. Modification of hemp fibers (*Cannabis Sativa* L.) for composite applications. *Ind Crop Product* 2018; 111: 422-429.

50. Manaia JP, Manaia AT, Rodrigues L. Industrial hemp fibers: An overview. *Fibers* 2019;7:1-16.
51. Tutuş A, Çiçekler M. Pulp and paper production from hemp by modified kraft method. 1st International Mediterranean Science and Engineering Congress (IMSEC 2016). Adana, Turkey, October 26-28, 2016, 1036-1042.
52. Ascrizzi R, Ceccarini L, Tavarini S, Flamini G. Valorisation of hemp inflorescence after seed harvest: Cultivation site and harvest time influence agronomic characteristics and essential oil yield and composition. *Ind Crop Product* 2019;139:1-8.
53. Gül S, Kıvrak B. Kültür coğrafyası bağlamında vezirköprü'de kendircilik ve urgancılık. *Uluslararası Afro-avasya Araştırmaları Dergisi* 2018;3:201-219.
54. Tiret JS. Hemp (*Cannabis sativa* L.) cultivation in north-central Turkey. *J Ind Hemp* 2008;7:73-81.
55. Kurtuldu E, Erdem İşmal Ö. Sürdürülebilir tekstil üretim ve tasarımında yeniden değer kazanan lif: Kenevir. *SDÜ art-e Güzel Sanatlar Fakültesi Sanat Dergisi* 2019; 12: 694-718.

