

GELENEKTEN BİLİME: ÇÖREK OTU VE KENEVİR TOHUMU YAĞLARININ HÜCRESEL POTANSİYELİ



Editör: Prof. Dr. Yasemin ÜSTÜNDAĞ

Doktor Öğretim Üyesi Badel İNCE

Doçent Doktor Göktürk AVŞAR

Doktor Öğretim Üyesi Çağatay Han TÜRKSEVEN

Doktor Öğretim Üyesi Pelin EROĞLU

Araştırma Görevlisi Gamze AYAR

Uzman Murat Eser AKYÜREK

ISBN: 978-625-5923-53-0

Ankara -2025

GELENEKTEN BİLİME: ÇÖREK OTU VE KENEVİR TOHUMU YAĞLARININ HÜCRESEL POTANSİYELİ

EDİTÖR

Prof. Dr. Yasemin ÜSTÜNDAĞ
Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi
ORCID ID: 0000-0002-0002-5510

YAZARLAR

Dr. Öğr. Üyesi Badel İNCE^{1*}

Doç. Dr. Göktürk AVŞAR²

Dr. Öğr. Üyesi Çağatay Han TÜRKSEVEN³

Dr. Öğr. Üyesi Pelin EROĞLU⁴

Arş. Gör. Gamze AYAR⁵

Uzm. Murat Eser AKYÜREK⁶

*¹Mersin Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Kök Hücre ve
Rejeneratif Tıp Anabilim Dalı, Mersin, Türkiye
badelarsln@gmail.com
ORCID ID: 0000-0002-0004-3567

²Mersin Üniversitesi, Fen Fakültesi, Kimya Bölümü, Anorganik
Kimya Anabilim Dalı, Mersin, Türkiye
gokturkavsar@yahoo.com
ORCID ID: 0000-0001-9423-3208

³Mersin Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Bölümü,
Biyofizik Anabilim Dalı, Mersin, Türkiye
cagatayhanturkseven1923@gmail.com
turkseven@mersin.edu.tr.
ORCID ID: 0000-0002-0584-0661

⁴Mersin Üniversitesi, Fen Fakültesi, Kimya Bölümü, Biyokimya
Anabilim Dalı, Mersin, Türkiye
pelineroglu5@gmail.com
ORCID ID: 0000-0002-6462-6841

⁵Mersin Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü,
Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Mersin University, Mersin, Türkiye
gamzeayar@hotmail.com
ORCID ID: 0000-0002-5288-4755

⁶Atlas Biyoteknoloji Laboratuvarı , Ankara, Türkiye
murat@atlasbiyo.com
ORCID ID: 0000-0003-0740-7738

DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.15518984>



Copyright © 2025 by UBAK publishing house
All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, distributed or
transmitted in any form or by
any means, including photocopying, recording or other electronic or mechanical
methods, without the prior written permission of the publisher, except in the case of
brief quotations embodied in critical reviews and certain other noncommercial uses
permitted by copyright law. UBAK International Academy of Sciences Association
Publishing House®
(The Licence Number of Pubicator: 2018/42945)

E mail: ubakyayinevi@gmail.com

www.ubakyayinevi.org

It is responsibility of the author to abide by the publishing ethics rules.
UBAK Publishing House – 2025©

ISBN: 978-625-5923-53-0

May / 2025

Ankara / Turkey

ÖNSÖZ

Bu kitap, bitkisel tıbbın bilimsel temellerini araştırmak ve geleneksel tedavi yöntemlerinde uzun süredir kullanılan çörek otu ve kenevir tohumlarının modern bilimdeki yerini ortaya koymak amacıyla hazırlanmıştır. Özellikle bu iki bitkiden elde edilen yağların biyokimyasal içeriği, hücresel etkileri, kök hücreler üzerindeki rolleri ve alternatif tıptaki yeri hem literatür verileri hem de deneysel çalışmalar ışığında ele alınmıştır.

Multidisipliner bir yaklaşımla hazırlanan bu eserde; fitokimya, moleküler biyoloji, immünoloji ve farmakoloji alanlarından beslenen bölümler sayesinde hem akademisyenler hem araştırmacılar hem de bu bitkilerden elde edilen alternatif tıp ürünlerini kullanmayı planlayan okuyucular için kapsamlı bir kaynak sunulması hedeflenmiştir. Bilimsel ilgisi olan herkesin faydalanabileceği bu kitabın, yeni araştırmalara ilham vermesini diliyorum.

Kitabın hazırlanmasında emeği geçen tüm araştırmacılara ve bu yolda bizlere ilham veren doğanın bilgeliğine teşekkür ederiz.

Çizdiği haritalar ile kitabımıza destek veren kıymetli Emir Ali Mamur'a ayrıca teşekkür ederiz.

26.05.2025

Prof. Dr. Yasemin ÜSTÜNDAĞ

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ..... 4

İÇİNDEKİLER..... 6

BÖLÜM 1

ALTERNATİF TİPA GİRİŞ VE BİTKİSEL YAĞLARIN
ÖNEMİ.....(8-13)

BÖLÜM 2

ÇÖREK OTU (NİGELLA SATİVA): BİYOKİMYASAL İÇERİK VE
HÜCRESEL ETKİLER(14-24)

BÖLÜM 3

KENEVİR (CANNABİS SATİVA): BİYOKİMYASAL İÇERİK VE
HÜCRESEL ETKİLER.....(25-29)

BÖLÜM 4

BİTKİSEL YAĞLARIN FARKLI HÜCRE TİPLERİ ÜZERİNDEKİ
ETKİLERİ.....(30-42)

BÖLÜM 5

KÖK HÜCRELER ÜZERİNDEKİ ETKİLER: İN-VİVO VE İN-
VİTRO BULGULAR(43-48)

BÖLÜM 6

KLİNİK UYGULAMALAR VE POTANSİYEL TEDAVİ ALANLARI
.....(49-68)

BÖLÜM 7

YAN ETKİLER VE GÜVENLİK PROFİLLERİ.....(69-72)

BÖLÜM 8

GELECEKTEKİ ARAŞTIRMALAR VE TEDAVİ POTANSİYELİ
.....(73-77)

BÖLÜM 9

GENEL DEĞERLENDİRME VE SONUÇLAR.....(78-80)

SONUÇLAR..... (81-81)

KİTABIN SONU.....(81-81)

KAYNAKÇA.....(83-117)

BÖLÜM 1

ALTERNATİF TİPA GİRİŞ VE BİTKİSEL YAĞLARIN ÖNEMİ

Alternatif Tıp: Tanım ve Kapsam

Alternatif tıp, modern tıbbın dışında kalan ve genellikle geleneksel, kültürel veya doğaya dayalı uygulamalardan oluşan bütüncü bir sağlık sistemidir. Dünya Sağlık Örgütü'ne (WHO) göre alternatif tıp, "kişinin sağlığını koruma, hastalıkları önleme, tanı koyma, tedavi etme veya iyileştirme amacıyla kullanılan ve farklı kültürlerde uygulanan bilgi, beceri ve uygulamaların toplamıdır" (World Health Organization [WHO], 2013). Bu uygulamalar; bitkisel tedaviler, akupunktur, homeopati, aromaterapi ve manuel terapileri kapsamaktadır. Son yıllarda alternatif tıp, özellikle fitoterapi (bitkilerle tedavi) alanında bilimsel yöntemlerle desteklenmeye başlamıştır. Fitokimyasalların moleküler etkilerinin ortaya konmasıyla birlikte, bu alan artık yalnızca geleneksel bilgiyle değil; aynı zamanda deneysel ve klinik kanıtlarla da temellendirilmektedir (Cambiaghi et al., 2020).

Bitkisel Yağların Alternatif Tıptaki Yeri

Bitkisel yağlar, alternatif tıbbın en eski uygulama biçimlerinden biridir. Gerek doğrudan ağız yoluyla alınarak gerekse haricen uygulama yoluyla çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Bu yağlar, tohum, meyve veya yapraklardan presleme, distilasyon veya çözücü ekstraksiyonu gibi yöntemlerle elde edilmektedir. Özellikle soğuk

presleme yöntemi, biyolojik aktif bileşiklerin korunması açısından tercih edilmektedir (Cambiaghi et al., 2020). Bitkisel yağların etkinliği, içerdiği esansiyel yağ asitleri (omega-3 ve omega-6), vitaminler (A, E, D), steroller, fenolik bileşikler ve diğer antioksidan maddelerle doğrudan ilişkilidir (Verrico et al., 2020). Bu bileşenler; inflamasyonun azaltılması, hücre yenilenmesinin desteklenmesi, immün sistemin güçlendirilmesi ve bazı durumlarda tümör hücrelerinin baskılanması gibi çeşitli biyolojik aktivitelere sahiptir (Tao et al., 2020).

Bitkisel Yağların Elde Ediliş Yöntemleri

Soğuk Pres Yöntemi:

Isı uygulanmadan, mekanik bir pres yardımıyla yağın bitkisel materyalden fiziksel olarak sıkılmasıdır. Bitki materyali (örneğin çörek otu, zeytin, keten tohumu) temizlenir ve kurutulur. Materyal, mekanik bir pres makinesine (genellikle helezon pres) yerleştirilir. Presleme sırasında ortaya çıkan yağ, tortusundan ayrılarak şişelenir. Isıl işlem olmadığı için vitaminler, fenolik bileşikler ve esansiyel yağ asitleri korunur. Tat ve aroma doğal kalır. Organik ve doğal ürünler için uygundur. Ancak yağ verimi düşüktür (%50-70). Yöntem pahalıdır ve daha fazla zaman alır (McAllister et al., 2011).

Sıcak Pres Yöntemi

Bitkisel materyalin preslenmeden önce ısıtıldığı, böylece yağ veriminin artırıldığı yöntemdir. Tohumlar önce kavrulur ya da ısıtılır (genellikle

80–120°C). Ardından mekanik presle yağ çıkarılır. Elde edilen yağ daha sonra tortusundan arındırılır. Yağ verimi soğuk prese göre daha yüksektir. Endüstriyel ölçekte daha verimlidir. Ancak ısı nedeniyle vitamin ve antioksidanlar kaybolabilir. Tat ve aroma değişebilir. Raf ömrü kısa olabilir, çünkü serbest yağ asidi miktarı artabilir (Verrico et al., 2020).

Solvent Ekstraksiyonu

Yağın, organik çözücüler (en yaygını hekzan) kullanılarak bitkiden ayrılması işlemidir. Öğütülen tohumlar bir çözücü ile temas ettirilir. Yağ, çözücüde çözünür. Elde edilen karışım (misella), distilasyon ile çözücünden ayrılır. Çözücü geri kazanılır ve yağ saflaştırılır. En yüksek yağ verimini sağlaması açısından diğer yöntemlere göre daha avantajlıdır (%95'e kadar). Endüstride büyük ölçekli üretim için uygundur. Dezavantajları arasında solvent kalıntısı riskinin olması, tat ve aromanın bozulma riski bulunmaktadır. Kimyasal kullanımı nedeniyle doğal ürün olarak sınıflandırılmaz (McAllister et al., 2011).

Süperkritik Akışkan Ekstraksiyonu (SCFE)

Karbon dioksit (CO₂) gibi bir maddenin süperkritik fazda (hem gaz hem sıvı özellikleri gösteren halde) kullanılarak yağın çıkarılmasıdır. Bitki materyali süperkritik CO₂ ile temas ettirilir. CO₂, yağları çözer. Basınç düşürülerek CO₂ gaz haline geçer ve yağ ayrılır. Kalıntı bırakmaması açısından avantajlıdır. Temiz bir yöntemdir. Düşük sıcaklıkta çalışıldığı için besin öğeleri korunur. Yüksek saflıkta ve kaliteli ürün elde edilir.

Yüksek teknoloji ve ekipman maliyeti dezavantajlı görülmesine neden olabilir (Reverchon & De Merco 2006)

Enzimatik Ekstraksiyon Yöntemi

Hücre duvarlarını parçalamak için enzimlerin kullanıldığı, daha verimli ve doğal bir yöntemdir. Bitki materyali öğütülerek su ile karıştırılır. Selüloz, pektinaz gibi enzimler ilave edilir. Enzimlerin etkisiyle hücre duvarları parçalanır ve yağ serbest kalır. Yağ, santrifüj veya filtrasyonla ayrılır. Bu yöntemde solvent kullanılmaz. Soğuk işlem olarak uygulanabilir. Çevre dostudur. Enzimler pahalı olması dezavantajdır. Proses süresi uzundur (Cambiaghi et al., 2020).

Tablo 1. Bitkisel Yağ Elde Etme Yöntemleri Karşılaştırmalı Tablosu.

Yöntem	Yağ Verimi	Besin Değeri / Kalite	Maliyet	Kimyasal Kullanımı	Endüstriyel Uygunluk	Kullanım Alanı
Soğuk Pres	Düşük (50–70%)	Çok Yüksek	Orta-Yüksek	Hayır	Sınırlı	Gıda, kozmetik, sağlık

Sıcak Pres	Orta-Yüks ek	Orta	Orta	Hayır	Uygun	Gıda, sabun sanayi
Solvent Ekstraksiyonu	Çok Yüks ek (˘~95 %)	Düşü k-Orta	Düşü k-Orta	Evet (örn. Hekzan)	Çok Uygun	Endüstriyel yağ, biyodizel
Süperkritik CO₂ Ekstraksiyonu	Yüks ek	Çok Yüksek	Çok Yüks ek	Hayır	Kısıtlı (yüksek teknoloji)	İlaç, kozmetik , fonksiyonel gıdalar
Enzimati k Ekstraksiyon	Orta	Yüksek	Yüks ek	Hayır	Gelişmekte	Sağlık, özel gıda üretimi
Maserasyon	Çok Düşü k	Orta (etken madd eye bağlı)	Düşü k	Hayır	El yapımı/ev tipi	Aromaterapi, kozmetik , bitkisel yağlar

Gelenekselden Bilimsele: Çörek Otu ve Kenevir Tohumu Yağları

Nigella sativa (çörek otu) ve **Cannabis sativa (kenevir)** tohumlarından elde edilen yağlar, hem geleneksel tıpta hem de modern araştırmalarda dikkat çeken doğal ürünler arasında yer almaktadır. Orta Doğu, Asya ve Akdeniz coğrafyasında yüzyıllardır kullanılan bu yağlar, son yıllarda yapılan deneysel ve klinik çalışmalarla **hücresel düzeyde etki mekanizmaları** açısından da değerlendirilmeye başlanmıştır (Ahmad et al., 2013).

Her iki yağ da sahip oldukları kompleks biyolojik bileşimleri sayesinde çok sayıda hücre tipini etkileyebilecek potansiyele sahiptir. Bu nedenle, yalnızca tamamlayıcı tıpta değil, aynı zamanda **rejeneratif tıp, immünoterapi ve nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde** potansiyel aday olarak görülmektedirler.

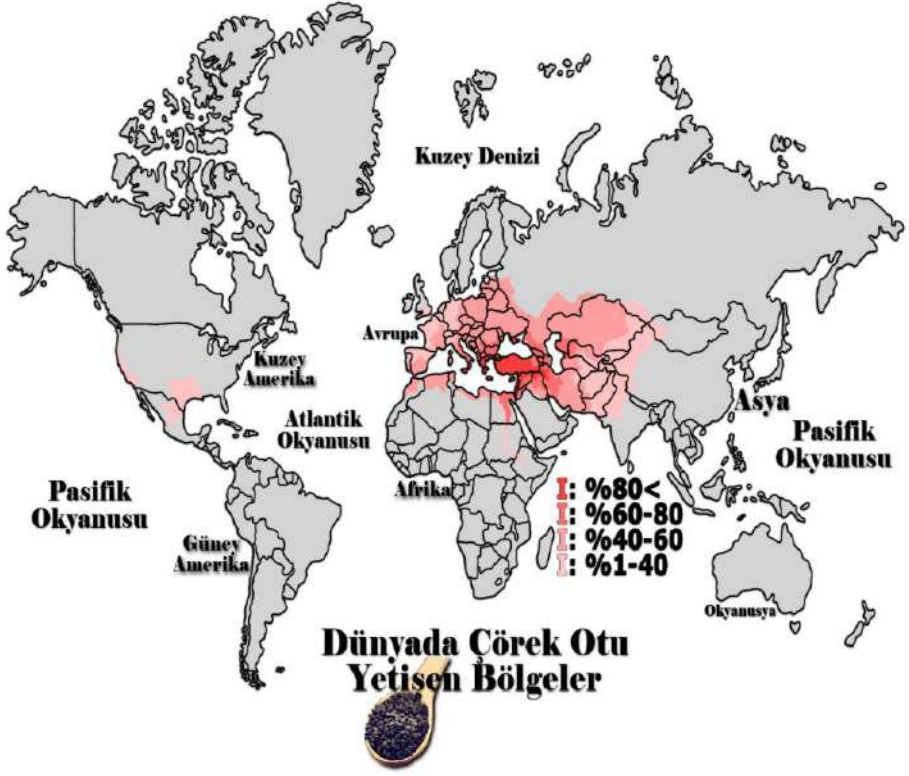
BÖLÜM 2

ÇÖREK OTU (NİGELLA SATİVA): BİYOKİMYASAL İÇERİK VE HÜCRESEL ETKİLER

Nigella sativa'nın Botanik Özellikleri ve Yetiştirme Alanı

Nigella sativa L., Ranunculaceae (düğün çiçeğigiller) familyasına ait, tek yıllık otsu bir bitkidir. Anavatanı Güneybatı Asya olmakla birlikte, Akdeniz ülkeleri, Hindistan, Pakistan ve Orta Doğu'da yaygın olarak yetiştirilmektedir (Şekil 1). Çiçekleri beyaz ya da açık mavi renkte olup, tohumları küçük, siyah ve üçgenimsi bir şekle sahiptir. Bu tohumlar "çörek otu" olarak bilinir ve hem gıda hem de ilaç olarak kullanılır. Tıbbi ve aromatik bir bitki olup, geleneksel tıpta binlerce yıldır çeşitli rahatsızlıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Bu bitkinin başlıca etken maddesi olan Timokinon (TQ) farmakolojik etkinliğin büyük kısmından sorumlu olup çok sayıda organ ve sistem üzerinde terapötik potansiyele sahiptir.

Şekil 1. Çörek Otu Bitkisinin Coğrafi Dağılımı.



Biyokimyasal İçeriği

Çörek otu tohumları, özellikle yağ fraksiyonları açısından oldukça zengindir. Soğuk presleme ile elde edilen çörek otu yağı, başta timokinin olmak üzere birçok farmakolojik açıdan aktif bileşeni içerir:

- **Timokinon (TQ):** En aktif bileşendir; antioksidan, anti-inflamatuvar, antikanser, hepatoprotektif ve nöroprotektif etkileri vardır.
- **Nigellon semohipokinon:** Bronkodilatör ve antihistaminik özellik gösterir.
- **Karvakrol, α -hederin, p-simen, t-anetol:** Antimikrobiyal ve antienflamatuvar özellikler sunar.
- **Esansiyel yağ asitleri:** Linoleik asit (omega-6), oleik asit ve palmitik asit.
- **Mineraller:** Kalsiyum, demir, potasyum, çinko.
- **Vitaminler:** E vitamini (tokoferoller), B1, B2, B3.

Timokinon (thymoquinone; TQ), çörek otu tohumlarının uçucu yağında bulunan başlıca biyoaktif bileşiktir. Kimyasal olarak 2-metil-5-izopropil-1,4-benzoquinon yapısına sahip olan timokinon, çörek otu yağında %30-48 oranında bulunur ve bu oran, bitkinin coğrafi orijini ile ekstraksiyon yöntemine bağlı olarak değişiklik gösterebilir (Ali & Blunden, 2003). Timokinon'un farmakolojik etkileri, son yıllarda yapılan deneysel ve klinik çalışmalarla detaylı biçimde ortaya konmuştur. Antioksidan, antiinflamatuvar, antikanser, hepatoprotektif, nöroprotektif ve antimikrobiyal etkileri literatürde geniş yer bulmuştur (Ahmad et al., 2013; Woo et al., 2012). Mekanistik olarak, timokinonun oksidatif stres yanıtını düzenleyerek nükleer faktör kappa B (NF- κ B), p53, PI3K/Akt ve MAPK (Mitojenle Aktive Olan Protein Kinaz) sinyal yolları üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir (Rahmani et al., 2016). Özellikle kanser araştırmalarında timokinon, apoptozu indükleyici ve

hücre proliferasyonunu baskılayıcı etkileri nedeniyle dikkat çekmektedir. Deneysel çalışmalarda prostat, meme, kolon, akciğer ve pankreas kanserine karşı sitotoksik etkiler gösterdiği bildirilmiştir (Kundu et al., 2014). Ayrıca, kemoterapötik ilaçlarla sinerjik etkileşimleri sayesinde tedavi etkinliğini artırabileceği ve ilaç direncini azaltabileceği öne sürülmektedir. Sonuç olarak, timokinon doğadan elde edilen umut verici bir farmakolojik ajan olarak, birçok kronik hastalığın tedavisinde tamamlayıcı veya destekleyici bir ajan olma potansiyeline sahiptir. Bununla birlikte, biyoyararlanımı sınırlı olduğundan yeni formülasyonlar ve klinik çalışmalarla etkinliğinin daha da netleştirilmesi gerekmektedir.

Nigellon semohipokinon da çörek otu tohumlarında bulunan yağda çözünür, biyolojik olarak aktif bir seskiterpen kinon türevidir. Bu bileşik, çörek otu tohumlarının uçucu yağında timokinonla birlikte doğal olarak bulunur ve onun oksidatif türevi ya da izomerik formu olarak kabul edilmektedir (Salem, 2005; Ahmad et al., 2013). Kimyasal olarak düşük uçuculuğa sahip olan nigellon semohipokinon, sabit yağ fraksiyonlarında daha yoğun şekilde bulunabilir.

Farmakolojik açıdan bakıldığında, nigellon semohipokinon'un özellikle bronkodilatör, antiastmatik ve antihistaminik etkileri öne çıkmaktadır. Hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda, bu bileşiğin hava yolu düz kaslarını gevşetici etkiler gösterdiği ve histamin salınımını inhibe ederek astım semptomlarını hafifletebileceği bildirilmiştir (Al-Ghamdi, 2001). Nigellon'un ayrıca sekresyonu azaltıcı ve spazmolitik etkileri sayesinde solunum yolu hastalıklarında

geleneksel tıpta kullanımı desteklenmektedir (Salem & Hossain, 2000). Antiinflamatuvar etkiler bakımından da değerlendirilen nigellon semohipokinon'un, lökotrien ve prostaglandin sentezini baskılayarak inflamatuvar yanıtı modüle edebileceği öne sürülmektedir (El-Tahir & Bakeet, 2006). Ancak bu etkilerin mekanizmaları timokinon kadar detaylı çalışılmamıştır ve nigellon'un etki yollarına ilişkin deneysel veriler sınırlıdır. Buna karşın, nigellon semohipokinon'un toksikolojik profili oldukça düşüktür ve bu nedenle bazı formülasyonlarda timokinonun sinerjik veya tamamlayıcı bir bileşeni olarak değerlendirilmektedir. Özetle, bu bileşik çörek otunun terapötik etkilerine katkıda bulunan, ancak henüz yeterince araştırılmamış potansiyel bir fitokimyasaldır. Bu bileşikler sayesinde çörek otu yağı, sistemik hastalıklara karşı çok yönlü bir koruma mekanizması sunar (Ahmad et al., 2013).

Karvakrol, fenolik bir monoterpendir. Kimyasal adı **5-izopropil-2-metilfenol** olan bu bileşik, aromatik halkada hidroksil (-OH) grubu taşıması sayesinde güçlü antioksidan özellikler göstermektedir. Karvakrol; antimikrobiyal, antifungal, antioksidan, anti-inflamatuvar, antikanser ve analjezik etkiler göstermektedir. Bakteri hücre zarının geçirgenliğini artırarak mikroorganizmaları inhibe eder (Ultee et al., 2002). Ayrıca çeşitli çalışmalarda, karvakrolun COX-2 ve NF- κ B gibi inflamatuvar belirteçleri baskıladığı gösterilmiştir (Hotta et al., 2010). **α -Hederin** riterpen saponinler sınıfına ait bir sekonder metabolittir. Amfipatik yapısı sayesinde hücre zarlarıyla etkileşime girer. Antitümör, antialerjik ve antiasmatik etkileri tanımlanmıştır. Solunum

yolu mukus sekresyonunu artırarak balgam söktürücü (ekspektoran) etki gösterir (Hostanska et al., 1997). Ayrıca α -hederin'in timokinon ile sinerjik etki göstererek kanser hücrelerinde apoptozu artırabileceği bildirilmiştir (Roepke et al., 2007). p-Simen, aromatik bir monoterpen olup *Nigella sativa*'nın yanında *Thymus* ve *Cuminum cyminum* gibi uçucu yağ taşıyan bitkilerde bulunur. Kimyasal olarak bir metil ve bir izopropil grubunu benzene bağlı şekilde taşıyan yapıya sahiptir. p-Simen'in antiinflamatuvar, antinosiseptif ve antimikrobiyal etkileri tanımlanmıştır. İnflamasyonun baskılanmasında pro-inflamatuvar sitokinlerin (örneğin IL-1 β , TNF- α) azaltılmasında rol oynar (Bastos et al., 2011). Ayrıca zar yapısını bozan etkileri ile bazı patojenik bakterilere karşı etkilidir. Trans-anetol, aromatik eter yapısındadır ve tatlı bir aroması vardır. Antispazmodik, östrojenik, antifungal ve antimikrobiyal etkileri tanımlanmıştır. Kadın sağlığı alanında menstrüel krampların azaltılmasında ve süt üretimini desteklemede kullanılabilir. Bazı çalışmalarda östrojen reseptörleri üzerinde uyarıcı etkisi olduğu gösterilmiştir (Soliman & Badeaa, 2002). Ayrıca trans-anetol, *Candida albicans* gibi maya türlerine karşı antifungal etki gösterir (Pauli & Schilcher, 2010).

Karvakrol, α -hederin, p-simen ve trans-anetol gibi doğal bileşikler, geleneksel tıpta yüzyıllardır kullanılmalarının yanında günümüzde modern farmakolojik araştırmalarda da geniş uygulama alanı bulmaktadır. Antimikrobiyal ve antiinflamatuvar etkiler bu bileşenlerin ortak özellikleri arasında yer almakla birlikte, her bir bileşiğin kendine özgü hedefleri ve moleküler mekanizmaları bulunmaktadır. Bu

bileşikler, yeni nesil fitofarmasötik ilaçların geliştirilmesinde umut vadeden doğal ürünler arasında yer almaktadır.

Yağ asitleri, canlı organizmalarda enerji kaynağı olarak görev yapmalarının yanı sıra hücre zarlarının yapısında yer alarak sinyal iletimi, gen ekspresyonu ve inflamatuvar süreçlerde de temel rol oynayan biyoaktif moleküllerdir. Bu bağlamda linoleik asit (LA), oleik asit (OA) ve palmitik asit (PA) gibi başlıca yağ asitleri, hem beslenme bilimi hem de metabolik sağlık açısından önemli biyomoleküller arasında yer almaktadır. Linoleik asit, iki çift bağ içeren çoklu doymamış bir omega-6 yağ asididir. Kimyasal olarak cis, cis-9,12-oktadekadienoik asit olarak adlandırılır. İnsan vücudu bu asidi sentezleyemediğinden esansiyel yağ asitleri sınıfında yer alır. Çörek otu yağının yanında, ayçiçeği, mısır ve aspir yağında yüksek oranda bulunur. Hücre zarı bütünlüğü ve fosfolipid sentezi için gereklidir. Arachidonik asit gibi omega-6 türevlerinin öncüsüdür; bu türevler prostaglandin, tromboksan ve lökotrien gibi eikosanoidlerin yapımında görev alır (Calder, 2008). Bağışıklık sistemi aktivitesi, yara iyileşmesi ve inflamatuvar yanıtların düzenlenmesinde rol oynar. Aşırı tüketimi, omega-3 yağ asitleri ile dengelenmediğinde pro-inflamatuvar etkiler doğurabilir (Simopoulos, 2002). Oleik asit, tekli doymamış bir yağ asidi olup cis-9-oktadekenoik asit olarak bilinir. İnsan vücudunda sentezlenebildiği için esansiyel değildir. En zengin kaynakları arasında zeytinyağı, avokado yağı ve fındık yağı yer alır. LDL kolesterolü düşürüp HDL kolesterolü artırarak kardiyovasküler koruma sağlar (Ruiz-Canela et al., 2014). Hücre membran akışkanlığı ve yapısal

bütünlük için önemlidir. Antioksidan etkili bileşiklerin taşınmasını kolaylaştırır ve bazı durumlarda anti-inflamatuvar etki gösterebilir (Richard et al., 2009). Palmitik asit, 16 karbonlu doymuş bir yağ asididir. Kimyasal adı hekzadekanoik asit'tir. Vücutta hem endojen olarak sentezlenir hem de dışarıdan alınabilir. Hücre zarlarında, özellikle sphingolipid ve fosfolipid yapıların sentezinde görev alır. Enerji üretimi için β -oksidasyon yoluyla parçalanır. Ancak aşırı tüketimi durumunda insülin direnci, hepatik lipogenez ve kardiyometabolik risk artışıyla ilişkilendirilmiştir (Boden, 2011). Hücre sinyali mekanizmalarını etkileyebilir ve pro-inflamatuvar genleri aktive edebilir (Listenberger et al., 2003).

Linoleik, oleik ve palmitik asit gibi temel yağ asitleri organizmada farklı görevleri üstlenir. Linoleik asit esansiyel olup inflamatuvar ara ürünlerin üretiminde yer alırken; oleik asit, kardiyoprotektif etkileriyle bilinir. Buna karşın palmitik asit, hem yapısal hem de metabolik görevlerine rağmen aşırı alındığında metabolik hastalık riskini artırabilir. Bu nedenle diyetle alınan yağ asidi türleri, miktar kadar kalite açısından da dengeli olmalıdır.

Kalsiyum, demir, potasyum ve çinko; insan sağlığı için hayati öneme sahip olan esansiyel mineraller arasında yer alır. Kas kasılması, sinir iletimi, kan pıhtılaşması ve enzim aktivasyonları için gereklidir. Hücre içi ve dışı sinyal iletiminde görev alırlar (Heaney, R. P. (2001). Hücre içi sıvı dengesini sağlar ve sodyum-potasyum pompası aracılığıyla hücre zarında elektriksel potansiyel oluşturmada rol alırlar. Kalp ritmi, kas fonksiyonu, sinir iletimi ve asit-baz dengesi için gereklidir.

Kalsiyum, potasyum ve çinko kan basıncının düzenlenmesinde antihipertansif rol oynar (Whelton, P. K., al. 1997). Çinko (Zn^{2+}) 300'den fazla enzimin kofaktörüdür ve DNA sentezi, protein yapımı, hücre bölünmesi ve bağışıklık fonksiyonları için gereklidir. Antioksidan savunma sistemlerinde görev alır. Yara iyileşmesi, cilt sağlığı, tat ve koku duyusu için önemlidir (Prasad, A. S. (2008).

Hücresel ve Moleküler Etkiler

Timokinon, *Nigella sativa* (çörek otu) tohumlarının başlıca biyoaktif bileşenlerinden biri olup son yıllarda farmakolojik etkileriyle yoğun şekilde araştırılmaktadır. Kimyasal olarak monoterpenokinon yapısına sahip olan timokinon, özellikle antioksidan, antiinflamatuvar, antikanser ve nöroprotektif etkileriyle dikkat çekmektedir. SOD, GPx ve katalaz gibi enzimlerin aktivitesini artırıp, Reaktif oksijen türlerinin (ROS-Reactive Oxygen Species) üretimini azalttığı bilinmektedir. NF- κ B yolunu inhibe ederek IL-6, TNF- α gibi pro-inflamatuvar sitokinlerin üretimini azaltır. Mitokondri membran potansiyelini stabilize eder, sitokrom c salınımını baskılar. Hücresel düzeyde oksidatif stresin azaltılmasında görev alarak hücre hasarını sınırladığı; aynı zamanda çeşitli sinyal iletim yollarını (örneğin NF- κ B, PI3K/Akt ve MAPK) düzenleyerek proliferasyon, apoptoz ve inflamasyon gibi temel hücresel süreçleri etkilediği bilinmektedir. TQ, p53 ve Bax gibi tümör baskılayıcı proteinleri aktive ederek kanser hücrelerinde apoptozu (programlanmış hücre ölümü) indükler (Sethi et al., 2008). Bu yönleriyle timokinon, hem normal hücrelerin korunmasında hem de çeşitli hastalık modellerinde terapötik potansiyel taşıyan doğal bir

bileşik olarak öne çıkmaktadır (Woo et al., 2012; Gali-Muhtasib et al., 2006; Majdalawieh & Fayyad, 2016).

Organ ve Sistem Düzeyinde Etkiler

Bitki içeriğindeki timokinon, farmakolojik etkinliğin büyük kısmından sorumlu olup çok sayıda organ ve sistem üzerinde terapötik potansiyele sahiptir. Kardiyak sistem üzerinde antihipertansif, hipolipidemik ve antiaterosklerotik etkiler göstermektedir. Timokinonun endotelial fonksiyonu iyileştirici etkisi, kan basıncının düşürülmesinde ve damar sertliğinin önlenmesinde rol oynar. Aynı zamanda LDL kolesterolü azaltıcı, HDL düzeylerini artırıcı etkilere sahiptir (Le et al., 2017; Asgary et al., 2013). Solunum sistemi hastalıklarında çörek otu ekstraktları bronkodilatör etki göstermekte olup, özellikle astım gibi obstrüktif akciğer hastalıklarında semptomları hafifletmektedir. Timokinonun lökotrienler ve prostaglandin E2 üretimini baskılayarak bronşiyal inflamasyonu azalttığı gösterilmiştir (Boskabady et al., 2011). Gastrointestinal sistem üzerinde yapılan araştırmalar ile, timokinon ve diğer uçucu bileşiklerin mide mukozasını koruyucu etkileri saptanmıştır. Peptik ülser, kolit ve hepatotoksisite gibi durumlarda anti-inflamatuvar ve antioksidan etkiler yoluyla koruyucudur (Ali & Blunden, 2003). Ayrıca karaciğer fonksiyon testlerinde iyileştirici etkiler rapor edilmiştir.

Çörek otu bileşenlerinin nöroprotektif etkileri, oksidatif stresin azaltılması ve antiinflamatuvar yolların baskılanması yoluyla ortaya çıkar. Epilepsi, Alzheimer hastalığı ve Parkinson gibi nörodejeneratif

hastalıklarda koruyucu etkiler bildirilmiştir (Alhebshi et al., 2013; Ullah et al., 2015). Ayrıca immünmodölatör özellikler gösterir; özellikle makrofaj aktivasyonu, lenfosit proliferasyonu ve sitokin üretimi üzerinde etkilidir. Hem hücre sel hem de humoral immün yanıtı artırıcı etkileri, çeşitli enfeksiyon hastalıklarında ve immün yetmezlik durumlarında önem taşır (Salem, 2005). Çörek otu, özellikle diyabet yönetiminde olumlu etkiler sunmaktadır. İnsülin duyarlılığını artırıcı ve glukoz metabolizmasını düzenleyici etkileri, hem hayvan hem insan çalışmalarında belgelenmiştir (Bamosa et al., 2010). Aynı zamanda tiroid fonksiyonları ve adrenal hormon dengesi üzerinde de düzenleyici etkiler gözlemlenmiştir. Antioksidan ve antiapoptotik etkileri sayesinde böbrek hasarının önlenmesinde ve spermatogenezin desteklenmesinde olumlu sonuçlar bildirilmiştir. Özellikle gentamisin gibi nefrotoksik ajanlara karşı koruyucu etkisi deneysel çalışmalarda gösterilmiştir (Hosseinzadeh et al., 2004).

BÖLÜM 3

KENEVİR (CANNABIS SATİVA): BİYOKİMYASAL İÇERİK VE HÜCRESEL ETKİLER

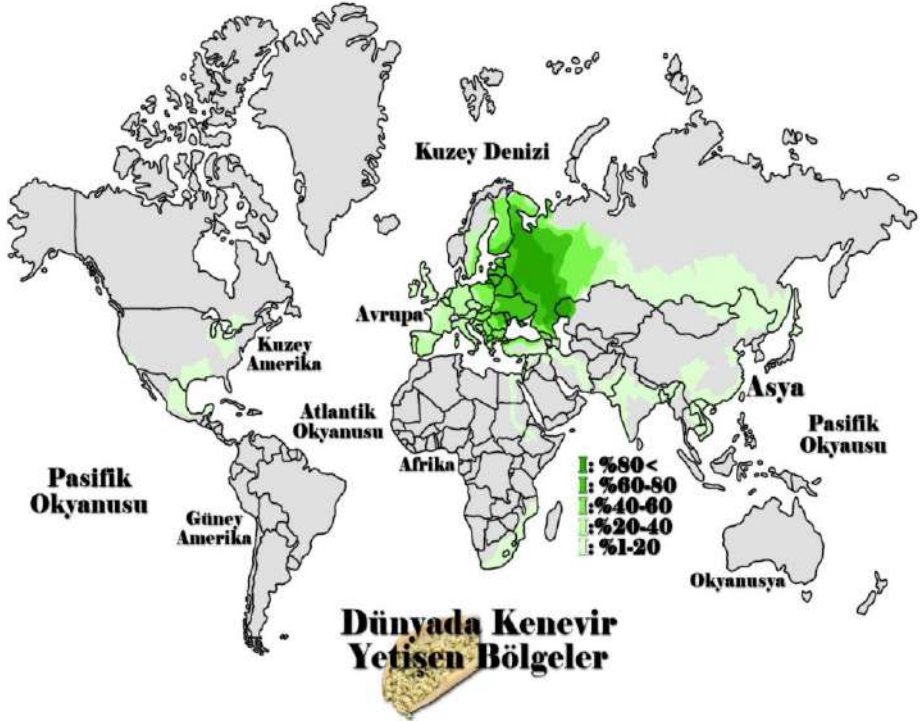
Cannabis sativa'nın Botanik Özellikleri ve Yetiştirme Alanı

Kenevir (*Cannabis sativa* L.), Cannabaceae familyasına ait, tek yıllık, hızlı büyüyen ve çok amaçlı bir bitkidir. *Cannabis sativa* genellikle kazık kök sistemi geliştirir. Ana kök derinlemesine büyür ve toprak altında iyi bir şekilde dallanır. Kuraklığa dayanıklıdır. Gövde genellikle dik, silindirik ve odunsu yapıya sahiptir. Lif içeriği bakımından zengindir, bu nedenle endüstriyel kenevir üretiminde tercih edilir. Boyu 0.5 – 6 metre arasında değişebilir. Yapraklar parmak şeklinde (palmat) yaprak dizilimine sahiptir. Genellikle 5-11 yaprakçıklı, dişli kenarlı ve yeşil renklidir. Geniş yaprak yüzeyi sayesinde yüksek fotosentetik kapasiteye sahiptir. *Cannabis sativa* dioik bir bitkidir: dişi ve erkek çiçekler farklı bireylerde bulunur. Erkek çiçekler sarkık salkım şeklinde, dişi çiçekler ise gövdeye yakın, sık ve reçineli yapıdadır. Çiçeklenme fotoperiyoda bağlıdır (gün ışığı süresi önemlidir). Ilıman iklimlerde iyi gelişir. Gevşek, iyi drene olan, organik madde bakımından zengin topraklarda verimlidir. 15–27°C optimum büyüme sağlar. Tohumlar genellikle oval, sert kabuklu ve gri-kahverengi renktedir. Yağ içeriği yüksektir (yaklaşık %25-35) (Clarke, R. C., 2013, Ranalli, P. 2004). Lif üretimi, gıda, kozmetik ve farmakoloji gibi pek çok sektörde kullanılmaktadır. Bitkinin dişi çiçekleri daha fazla kannabinoid içerdiği için genellikle bu kısımlardan

elde edilen özler tıbbi amaçlarla tercih edilir. Tohumları ise soğuk presleme yöntemiyle işlenerek besleyici yağlar elde edilir (McPartland, J. M., 2014, Booth, J. K., 2017). *Cannabis sativa*'nın ilk kökeni Orta Asya (özellikle günümüz Çin, Hindistan ve Himalaya bölgeleri) olarak kabul edilmektedir. İlk olarak yaklaşık 10.000 yıl önce, lif, tohum ve psikoaktif özellikleri nedeniyle insanlar tarafından kültüre alınmıştır. Arkeolojik bulgular, M.Ö. 4000'lerde Çin'de tarımının yapıldığını göstermektedir (Li, H. 1974). Avrupada antik dönemden itibaren Romalılar ve Yunanlar tarafından tanınmıştır. Orta Çağ'da özellikle keten ve kenevir lifleri ip ve kumaş üretiminde yaygın olarak kullanılmıştır. Hem doğal yollarla (tohum yayılması) hem de insan eliyle kültürel amaçlarla dünyanın birçok yerine dağılmıştır. Arap tüccarlar aracılığıyla Kuzey Afrika'ya geçmiş, zamanla Sahra Altı Afrika'ya yayılmıştır. 1600'lü yıllarda ise Avrupa'dan Amerika'ya götürülmüştür. Avrupalı kolonistler tarafından Avustralya ve Yeni Zelanda'ya tanıtılmıştır. Çin, Hindistan, Pakistan, Nepal ve Afganistan'da hem tıbbi hem endüstriyel olarak uzun süredir kullanılmaktadır. 20. yüzyılda uyuşturucu yasaları nedeniyle üretimi büyük ölçüde durmuştur, ancak son yıllarda yeniden yasal olarak ekimi yaygınlaşmıştır. Günümüzde Kuzey Yarımküre'nin pek çok bölgesinde, özellikle Asya, Avrupa ve Amerika'nın bazı bölgelerinde kontrollü olarak yetiştirilmektedir (Small, E. & Marcus, D., 2002). Yüksek omega yağ asidi içeriği ve fenolik bileşiklerle zengin yapısı sayesinde hem besleyici hem de terapötik özellik gösterir. Günümüzde *Cannabis sativa*, iki ana amaçla farklı coğrafyalarda yetiştirilmektedir. Endüstriyel amaçla fiber ve tohum amaçlı üretilmektedir. Özellikle

Fransa Avrupadaki en büyük endüstriyel üreticidir. Kanada gıda ve kozmetik amaçlı üretimde ön plana çıkmaktadır. Çin lif ve tekstil üretiminde kenevir yetiştirmektedir. Türkiye’de ise Karadeniz illerinde sınırlı miktarda geleneksel üretim vardır. Tıbbi ve psikoaktif kullanım amaçlı Hollanda, Kanada, İsrail, Uruguay ve ABD'nin bazı eyaletleri yasal tıbbi / esrar üretimi yapmaktadır (Fundación CANNA). Coğrafi dağılımı şekil 2’ de verilmiştir.

Şekil 2. Kenevir Bitkisinin Coğrafi Dağılımı.



Biyokimyasal İçerik

Kenevir tohumlarından elde edilen yağ, çok sayıda biyoaktif bileşik içerir. Başlıca bileşenler şunlardır:

- **Esansiyel Yağ Asitleri:**
 - **Linoleik asit (LA)** – Omega-6 (yaklaşık %55)
 - **Alfa-linolenik asit (ALA)** – Omega-3 (yaklaşık %20)
 - **Gamma-linolenik asit (GLA)** – Anti-inflamatuar etkili
- **Fitokanabinoidler:**
 - Özellikle **kanabinoidler** (THC, CBD vb.) bulunur. En yaygın kanabinoidler: Δ 9-Tetrahidrokannabinol (THC) ve Kannabidiol (CBD)'dür. Δ 9-Tetrahidrokannabinol psikoaktif etki gösterirken, Kannabidiol antiinflatuar ve antiepileptik etki gösterir.
- **Fenolik bileşikler:** Antioksidan etkilidir (flavonoidler, lignanlar, tokoferoller).
- **Protein ve amino asitler:** Arginin, histidin gibi immün sistemi destekleyen amino asitler.
- **Vitamin ve mineraller:** E vitamini, magnezyum, çinko, demir.

Soğuk pres yöntemi ile elde edilen yağlarda bu bileşenler korunarak güçlü biyolojik aktivite sağlanır (Callaway, 2004, Andre, 2016).

Hücresel ve Moleküler Etkiler

Kenevir tohumu yağı, içerdığı omega yağ asitleri, fenoller ve iz miktarda CBD sayesinde hücresel düzeyde çok sayıda etkide bulunur. Omega-3 ve GLA, prostaglandin-E2 (PGE2) ve lökotrienler gibi pro-inflamatuvar moleküllerin üretimini azaltarak inflamasyon baskılar. Hücre zarındaki fosfolipidlerin düzenlenmesini sağlayarak zar geçirgenliğini dengeler. Bu sayede hücre membran stabilitesini sağlar. Bazı çalışmalar, CBD'nin kanser hücrelerinde apoptoz indüklediğini ve metastazı baskıladığını göstermiştir (Kozela et al., 2010). Beyin hücrelerinde oksidatif stresi azaltır, nörogenesis üzerinde olumlu etki gösterir. Antioksidan rolü vardır. Tokoferoller (özellikle E vitamini türevleri), serbest radikal temizleyici aktivite gösterir.

Organ ve Sistem Bazlı Etkiler

İçerdığı Omega-3 ve omega-6 yağ asitlerinin dengeli oranı (%3:1) sayesinde kolesterol düzeylerini düzenleyerek damar elastikiyetini artırır. Arginin içeriği ile NO (nitrik oksit) sentezini destekleyerek ve makrofaj aktivasyonunu artırarak immün sistemi düzenler. Egzama, atopik dermatit gibi enflamatuvar cilt hastalıklarında bariyer fonksiyonunu iyileştirici etkiler gösterir (Verrico et al., 2020). Endokannabinoid sistem (ECS) üzerindeki etkilerini ise CBD, CB1 ve CB2 reseptörlerini dolaylı olarak modüle ederek gösterir ve birçok sistemde dengeleyici rol oynar.

BÖLÜM 4

BİTKİSEL YAĞLARIN FARKLI HÜCRE TİPLERİ ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ

Bitkisel Yağların Hücresel Düzeydeki Etkileri

Bitkisel yağlar, içerdiği aktif bileşenler sayesinde, hücreler üzerinde çeşitli biyolojik etkilere sahip olabilir. Bu etkiler, özellikle hücre proliferasyonu, apoptoz, inflamasyon ve oksidatif stres gibi temel hücresel süreçler üzerinde yoğunlaşmaktadır. Çörek otu ve kenevir tohumlarının yağları, farklı hücre tipleri üzerinde benzersiz biyolojik faaliyetler sergileyerek tedavi potansiyellerini ortaya koymaktadır.

Çörek Otu Yağının Hücresel Etkileri

Çörek otu yağı, başta **timokinon** olmak üzere birçok biyolojik aktif bileşen içerir. Bu bileşenlerin farklı hücre tipleri üzerindeki etkileri bilimsel araştırmaların konusu olmuştur. Çörek otu yağının kanser hücrelerinde apoptoz (programlı hücre ölümü) başlatan etkilere sahip olduğu, içeriğindeki timokinonun, **p53** ve **Bax** gibi tümör baskılayıcı proteinleri aktive ederek, kanser hücrelerinin çoğalmasını engellediği ortaya konulmuştur (Sethi et al., 2008). Bağışıklık sistemi üzerindeki etkilerini araştıran bir çalışma ile, makrofajlar ve lenfositler gibi bağışıklık hücrelerinde sitokin salınımını düzenlediği, IL-6 ve TNF- α gibi pro-inflamatuvar sitokinlerin üretimini baskıladığı bu yolla da

başıklık sisteminin dengelenmesine yardımcı olabileceği belirtilmiştir (Viganò et al. 2015, Liu et al. 2014).

Endotel hücrelerinde yapılan bir çalışmada, çörek otu yağının hücre zarındaki lipid peroksidasyonunu azalttığı ve kan damarlarının esnekliğini artırdığı gözlemlenmiştir (Abolhasani & Baradaran 2021, Hadi & Asgary 2016). Nöronlar ve mikroglia hücreleri üzerinde yapılan çalışmalarda timokinonun sinir hücrelerinde anti-inflamatuvar ve nöroprotektif etki gösterdiği belirlenmiştir. Lipopolisakkarit (LPS) ile aktive edilmiş mikroglia hücrelerinde pro-inflamatuvar sitokin ekspresyonunun (örneğin TNF- α , IL-1 β) azaldığı; NF- κ B ve MAPK sinyal yollarının da inhibe edildiği gösterilmiştir (Cobourne-Duval et al., 2018). İnsan retinal hücrelerinde yapılan bir çalışmada, timokinon'un hidrojen peroksit kaynaklı oksidatif hasarı ve apoptozu baskıladığı, hücre içi ROS üretimini azalttığı gösterilmiştir (Hu et al., 2019). Akciğer fibrozu modelinde, timokinon'un Nrf2-HO-1 yolunu aktive ettiği, inflamasyonu baskıladığı ve akciğer dokusunu koruduğu tespit edilmiştir (Ahmad et al., 2020). Akut böbrek hasarı modelinde timokinonun mitokondri fonksiyonlarını koruyarak hücre ölümünü baskıladığı ve Mfn2 ile miR-34a genlerinin ekspresyonunu düzenlediği belirlenmiştir (Hashem et al., 2021). Timokinon, UVA ile uyarılmış insan keratinositlerinde oksidatif stres, inflamasyon ve mitokondriyal disfonksiyonu baskılamış, böylece epidermal hücreleri korumuştur (Liang et al., 2021). Polikistik over sendromu modelinde, timokinon hormon dengesizliklerini düzenlemiş ve üreme dokusunda hücresel yapının korunmasına katkı sağlamıştır (Arif et al., 2016). Başka bir

araştırmada timokinonun, anjiyotensin II ile uyarılmış damar döz kas hücrelerinde proliferasyonu ve migrasyonu inhibe ettiği, bu etkilerini AMPK/PPAR γ /PGC-1 α yolu üzerinden gerçekleştirdiği belirlenmiştir (Pei et al., 2016).

Kenevir Yağının Hücresel Etkileri

Kenevir yağı, özellikle CBD bileşiği ile bilinir ve bu bileşik, farklı hücre tipleri üzerinde oldukça etkili sonuçlar doğurur. CBD, nöroprotektif özelliklere sahiptir ve in vitro çalışmalarda, insan sinir hücrelerinde ROS üretimini azaltarak oksidatif hasarı önlediği gösterilmiştir. Bu etki, mitokondriyal fonksiyonun korunmasına katkı sağlar. CBD, lipid peroksidasyonunu azaltan güçlü bir antioksidan etkiye sahiptir. H₂O₂ veya UVB maruziyetine karşı hücreleri koruyarak süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GPx-1) gibi antioksidan enzim aktivitelerini artırır. Böylece, hücre zarlarını ve DNA'yı oksidatif hasardan korur (Borges et al., 2013; Costa et al., 2007). Ayrıca endokannabinoid sistem üzerindeki etkileri sayesinde sinaptik plastisiteyi iyileştirir. Bu özellikle nörodejeneratif hastalıklara karşı koruyucu etki sağlayabilir (Vignarajan & Soni 2023). Çalışmalar, CBD'nin sinir hücrelerinde oksidatif stresi baskıladığını ve mitokondriyal fonksiyonu koruyarak ATP üretimini desteklediğini göstermektedir. Bu etkinin, hipoksi/glukoz yoksunluğu sonrası oksidatif hasarı azaltarak sağlandığı görölmüştür. Ayrıca, pentoz fosfat yolunu aktive ederek NADPH/NADP⁺ oranını dengede tutar. Bu, özellikle sinir hücrelerinde sinaptik plastisiteyi destekler ve nörodejeneratif hastalıklara karşı koruma sağlar (Sun et al., 2017;

Pereira et al., 2022). Özellikle Alzheimer ve Parkinson hastalıkları modellerinde sinir hücrelerini koruduğu gösterilmiştir (Dong et al., 2021).

Kenevir yağı, hücrelerde lipid peroksidasyonunu azaltan antioksidan özelliklere sahiptir. Bu etki, hücre zarlarını oksidatif strese karşı koruyarak, hücre yaşlanmasını ve dejeneratif süreçleri geciktirebilir. Çalışmalar, kenevir yağı ekstraktlarının hidrojen peroksit (H_2O_2) gibi oksidanlara karşı hücre canlılığını artırdığını göstermektedir (Wang et al. 2022). Bağışıklık hücrelerinde inflamasyonu düzenler ve iltihaplı durumlarda bağışıklık yanıtını dengeleyerek, hem immünosüpresif hem de immünostimülan etki gösterir (Esposito et al., 2011). Kenevir yağı, makrofajlar ve diğer bağışıklık hücreleri üzerinde antiinflamatuvar etkilere sahiptir. Özellikle $TNF-\alpha$, IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin üretimini azaltır. Bu durum kronik inflamasyonla ilişkili hücresel hasarın önlenmesinde önemli olabilir (Parker et al. 2008). CBD, proinflamatuvar sitokinlerin ($TNF-\alpha$, IL-6) üretimini azaltır. Bu etkiler, CBD'nin $NF-\kappa B$ sinyal yolunu baskılaması ve M1 makrofaj polarizasyonunu engellemesi ile ilişkilidir. Böylece kronik inflamasyonun neden olduğu hücresel hasarın önüne geçilebilir (Dos-Santos-Pereira et al., 2020; Fouda et al., 2022).

Özellikle CBD içeriği sayesinde kanser hücrelerinin çoğalmasını baskılar ve apoptozu tetikler. Ayrıca kanser hücrelerinin metastaz yapmasını engeller (Tao et al., 2020). İnsan glioblastoma hücre hatlarında yapılan çalışmalarda, Cannabis sativa ekstresinin hücre ölümünü indüklediği görülmüştür (Nallathambi et al., 2018). CBD,

glioma hücrelerinde apoptozu uyarak hücre büyümesini baskılar. İnsan ve köpek glioma hücreleri üzerinde yapılan çalışmalarda mitokondriyal disfonksiyon yarattığı, ROS üretimini artırdığı ve hücre ölümüne yol açtığı gösterilmiştir (Gross et al., 2021). Cannabis sativa yağı, Staphylococcus aureus gibi bakterilere karşı etkili olup, hücre zarını bozarak mikrobiyal hücrelerin ölümüne neden olur. Bu etkinlik hücre düzeyinde membran geçirgenliğini değiştirerek gerçekleşmektedir (Appendino et al., 2008).

Hücresel Mekanizmalar ve Signal Yolları

Her iki bitkisel yağ, hücreler arası iletişimi düzenleyen **sinyal yolları** üzerinde etki gösterir. Bu sinyal yolları, hücresel yanıtları modüle eden ve biyolojik süreçlerin yönlendirilmesine katkıda bulunan önemli biyolojik mekanizmalardır.

Çörek Otu Yağının Hücresel Sinyal Yollarına Etkisi

Çörek otu yağının hücre içi sinyal yolları üzerindeki etkilerinin araştırıldığı çalışmalarda birden fazla yolak üzerindeki etkileri olduğu ortaya konulmuştur. Örneğin yapılan bir çalışmada NF- κ B (nükleer faktör kappa-B) yolunu inhibe ederek inflamasyon ve immün yanıtı modüle ettiği, bu etki ile özellikle inflamatuvar hastalıkların tedavisinde faydalı olabileceği rapor edilmiştir (Sethi et al., 2008). Polikistik over sendromu (PCOS) modelinde TQ uygulamasının NF- κ B aktivitesini azaltarak yumurtlama oranını artırdığı, kist oluşumunu azalttığı bildirilmiştir (Arif et al., 2016). Ayrıca, romatoid artrit

modelinde TQ, NF- κ B'yi baskılayarak eklem iltihabını ve kemik yıkımını azalttığı gösterilmiştir (Arjumand et al., 2019). Ayrıca nörodejeneratif hastalıklarda, mikroglia hücrelerinde NF- κ B aktivitesinin baskılanması ile nöroenflamasyonun ve motor bozuklukların azaltıldığı belirlenmiştir (Dalli et al., 2018; Cobourne et al., 2018).

Çörek otu yağı, MAPK yolunu aktive ederek hücre büyümesini ve apoptozunu kontrol eder. Bu mekanizma, kanser hücrelerinde çoğalmayı inhibe edebilir (El-Najjar et al. 2010). MAPK sinyal yollarını (ERK, JNK, p38) modüle ederek inflamasyonu ve hücre proliferasyonunu düzenler. Örneğin, akciğer fibrozisi modelinde TQ, p38 ve JNK yolunu inhibe ederek kollajen birikimini ve inflamasyonu azaltmıştır (Pei et al., 2016). Alzheimer modeli olan sıçanlarda ise TQ, ERK1/2 aktivitesini azaltarak beyin hücre hasarını önlemiş, bilişsel fonksiyonları korumuştur (Dalli et al., 2018). Nrf2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2) yolunu aktive ederek antioksidan savunmayı artırır. Bu aktivasyon, hücreleri oksidatif strese karşı korur ve nöroprotektif etki gösterir. Örneğin, Parkinson hastalığı modelinde TQ, Nrf2/HO-1 yolunu aktive ederek dopaminerjik nöron kaybını engellemiş ve motor semptomları hafifletmiştir (Dong et al., 2020). Ayrıca, diyabete bağlı beyin hasarına karşı, TQ'nun Nrf2 ve HO-1'i artırarak kognitif fonksiyonları koruduğu gösterilmiştir (Feng et al., 2017).

Çörek otu yağı, PI3K/Akt yolunu inhibe ederek kanser hücre proliferasyonunu azaltır ve apoptozu teşvik eder. Örneğin, mide kanseri

modelinde TQ, PI3K/Akt yolunu baskılayarak hücre döngüsünü durdurmuş ve tümör büyümesini azaltmıştır (Ma et al., 2017). Aynı zamanda tip 2 diyabet modelinde PI3K/Akt yolunun modülasyonu sayesinde insülin hassasiyeti artırılmış, glukoz regülasyonu iyileştirilmiştir (Dong et al., 2021). Çörek otu yağı, JAK/STAT sinyal yolunu inhibe ederek özellikle kanser hücrelerinde apoptozu artırır. Örneğin, renal kanser hücrelerinde TQ, STAT3 fosforilasyonunu baskılayarak anti-apoptotik proteinlerin (Bcl-2, survivin) azalmasına ve kanser hücre ölümünün artmasına neden olmuştur (Chae et al., 2020). Ayrıca, lösemi hücrelerinde STAT3 ve c-Myc ekspresyonunun azalmasıyla proliferasyonun baskılandığı görülmüştür (Atteia et al., 2021). AMPK (AMP-activated protein kinase) yolunu aktive ederek enerji dengesi ve metabolizmayı düzenlediği gösterilmiştir. Bu etki özellikle obezite ve tip 2 diyabetin tedavisinde önemlidir. Örneğin, yüksek yağlı diyetle beslenen farelerde TQ, AMPK yolunu aktive ederek yağ metabolizmasını hızlandırmış ve insülin duyarlılığını artırmıştır (Pei et al., 2016). Ayrıca, alkol kaynaklı karaciğer hasarında, AMPK aktivasyonu ile hepatik fibrozis engellenmiştir (Yang et al., 2016).

GABA (gamma-aminobutyric acid) düzeylerini artırarak merkezi sinir sisteminde antikonvülsan ve anksiyolitik etkiler gösterir. Epilepsi modellerinde TQ, GABA-B1 reseptör ekspresyonunu artırarak nöbet süresini kısaltmış, nöbet şiddetini azaltmıştır (Hosseinzadeh et al., 2004). Ayrıca, stresli hayvan modellerinde GABA düzeyini artırarak anksiyeteyi azaltmıştır (Gilhotra et al., 2011).

Kenevir Yağının Hücresel Sinyal Yollarına Etkisi

Kenevir yağı başlıca etkisini endokannabinoid sistem üzerinde gösterir. Endokannabinoid sistem, vücutta doğal olarak bulunan endokannabinoidler, reseptörler ve enzimlerden oluşan karmaşık bir hücresel sinyalleşme sistemidir. Bu sistem, 1990'lı yıllarda kannabis bitkisi üzerindeki araştırmalar sırasında keşfedilmiş olup birçok temel fizyolojik sürecin düzenlenmesinde görev almaktadır (Di Marzo & Piscitelli, 2015). Endokannabinoidler vücut tarafından doğal olarak sentezlenen lipid türevli moleküllerdir. Anandamid (AEA) ve 2-Arachidonoylglycerol (2-AG) en iyi bilinenlerindendir. Kenevir yağı, CB1 (Beyin ve merkezi sinir sisteminde yaygın) ve CB2 (Özellikle bağışıklık hücrelerinde bulunur) reseptörlerine bağlanarak endokannabinoid sistemin düzenlenmesine katkıda bulunur.

ECS, vücudun homeostazını yani iç dengesini korumasına yardımcı olur (Lu & Mackie, 2016). Bu etki, hücresel proliferasyon, ağrı kontrolü, stres ve anksiyete yanıtı, uyku döngüsü, hafıza ve öğrenme, üreme ve hormonal denge, inflamasyon ve bağışıklık düzenlemesi üzerinde önemli rol oynar (Devinsky et al., 2017). CBD, doğrudan bu reseptörlerin klasik bağlanma bölgelerine değil, allosterik bölgelerine bağlanarak etkilerini modüle eder. Ayrıca CB2 reseptöründe ters agonist gibi davranabilir, bu da onu iltihapla ilgili yollarda etkili kılar. CBD, PI3K/AKT, MAPK/ERK ve JAK/STAT majör sinyal yolağını inhibe ederek hücresel proliferasyonu, inflamatuvar yanıtı ve

hücre içi stres yanıtlarını baskılar. CBD, NF- κ B aktivitesini azaltarak inflamatuvar genlerin transkripsiyonunu engeller. Bu mekanizma, özellikle mikrogliyal hücrelerde ve diğer bağışıklık hücrelerinde proinflamatuvar sitokinlerin baskılanmasını sağlar. Aynı zamanda IFN- β /STAT yolağını da inhibe ederek nöroinflamasyonu azaltır (Kozela et al., 2010). CBD, hücrelere adenozin alımını engelleyerek adenozin A1 ve A2A reseptörleri üzerinden etkisini gösterir. A2A üzerinden TNF- α , IL-6, COX-2 gibi inflamatuvar moleküllerin salınımını azaltır. Aynı zamanda IL-10 gibi anti-inflamatuvar sitokinleri artırır (Sunda & Arowolo, 2020; Gonca & Darıcı, 2015). Bu etkiler, özellikle kanser, kardiyovasküler hastalıklar ve inflamasyonla ilişkili patolojilerde değerlidir (Martinez Naya et al., 2023).

CBD, nükleer peroksizom proliferatör aktive edici reseptör gama (PPAR γ) üzerinden proinflamatuvar sitokinlerin transkripsiyonunu inhibe eder. Bu yolak, özellikle kardiyovasküler hücrelerde ve bağışıklık sisteminde antiinflamatuvar etkiyi destekler. PPAR γ üzerinden VCAM-1 ekspresyonunu düşürür, monosit göçünü azaltır (Esposito et al., 2011; Hind et al., 2016). PI3K/Akt sinyal yolu, hücre büyümesi, hayatta kalma, metabolizma, proliferasyon ve anjiyogenez gibi birçok temel biyolojik süreci düzenleyen, hücre içi bir sinyal iletim yoludur. Bu yol, özellikle kanser, diyabet, nörodejeneratif hastalıklar ve inflamasyon gibi hastalıkların patogeneğinde önemli rol oynar. Kenevir yağı, PI3K/Akt yolunu modüle ederek hücre sağlığını ve hayatta kalmasını destekler. Ayrıca, kanser hücrelerinde bu yolun

baskılanması, tümör büyümesinin engellenmesine yardımcı olabilir (McAllister et al., 2011).

CBD, 5-HT_{1A} reseptörlerine agonist olarak bağlanır ve anksiyolitik etkiler gösterir. GTP bağlanmasını artırarak sinyal iletimini destekler. Bu yolak, özellikle depresyon, anksiyete ve nöropsikiyatrik hastalıklarda etkili olabilir (Hind et al., 2016). CBD, GABA-A reseptörlerinin allosterik modülatörüdür. Düşük GABA konsantrasyonlarında inhibitör sinyali güçlendirerek beyin aşırı uyarılabilirliğini azaltır. Bu mekanizma, epilepsi ve uyku bozukluklarında kullanılabilir (Bakas et al., 2017; Ruffolo et al., 2022). CBD, TRPV₁, TRPV₂, TRPV₃, TRPV₄ ve TRPA₁'i aktive ederken, TRPM₈'i inhibe eder. TRPV₁ üzerinden sağlanan desensitizasyon, analjezik ve antiinflamatuvar etkilere katkı sağlar. Ayrıca, anandamid alımını inhibe ederek endokannabinoid sistemin etkilerini artırır (Bisogno et al., 2001; De Petrocellis et al., 2011).

İn-vitro ve İn-vivo Çalışmalar

Her iki bitkisel yağ ile yapılan deneysel çalışmalar, in-vitro (laboratuvar ortamında hücre kültürlerinde) ve in-vivo (canlı organizmalarda) düzeyde etkilerini ortaya koymuştur. Bu çalışmalarda, çörek otu ve kenevir yağı, hücre kültürlerinde kanser hücrelerinin büyümesini engellemiş ve inflamasyonun azalmasına katkı sağlamıştır. Örneğin, çörek otu yağının kolon kanseri hücreleri üzerindeki etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada, kanser hücre ölümünü indüklediği ve kanser hücrelerinin çoğalmasını inhibe ettiği belirlenmiştir (Gali-Muhtasib et

al., 2004; Al-Ghamdi, 2001; Amal et al., 2018). Kenevir yağının ise, farelerde yapılan bir çalışmada CBD'nin tümör büyümesini engelleyerek kanser hücrelerinin metastaz oranını azalttığı gözlemlenmiştir (McAllister et al., 2011). Çörek otu yağının ana bileşeni olan timokinon, kolorektal kanser hücrelerinde PI3K/AKT/mTOR sinyal yolunu baskılamış, hekzokinaz 2 (HK2) enzim düzeylerini azaltarak tümöral glikolitik metabolizmayı engellemiştir (Karim et al., 2022). Mide kanseri hücrelerinde sisplatin tedavisi ile eş zamanlı çörek otu yağı takviyesi apoptoz oranında artış sağlamıştır. Timokinon, mide kanseri hücrelerinde PTEN genini yukarı regüle etmiş, AKT fosforilasyonunu baskılayarak hücre çoğalmasını azaltmıştır (Ma et al., 2017). Timokinon, lösemi hücrelerinde PI3K/AKT/mTOR ve JAK/STAT sinyal yollarını baskılamış, C-Myc onkogeninin ekspresyonunu azaltarak hücre çoğalmasını durdurmuştur (Almajali et al., 2022). Üçlü negatif meme kanseri hücrelerinde yapılan çalışmada, timokinon'un CXCR4 reseptör ekspresyonunu baskılayarak hücre göçünü ve metastazı önemli ölçüde azalttığı gözlemlenmiştir (Shanmugam et al., 2018). Timokinon, hepatoselüler karsinoma hücrelerinde interlökin-8 (IL-8) düzeylerini azaltarak, TRAIL reseptörlerini artırmış ve hücre ölümünü (apoptozu) indüklemiştir (Ashour et al., 2014). İnsan kolon kanseri hücrelerinde prostaglandin E2 aracılığıyla aktive olan COX-2 enzimini baskılamış ve tümör hücrelerinin göçünü engellemiştir (Hsu et al., 2017). Timokinon, CXCL12 kaynaklı kemotaksiyi baskılamış ve multipl miyelom hücrelerinde Fas aracılı apoptoz mekanizmasını aktive etmiştir (Badr et al., 2011). Timokinon, Eca109 özofagus kanseri hücrelerinde PTEN

gen ekspresyonunu artırarak AKT ve GSK-3 β fosforilasyonunu azaltmış, hücre döngüsünü G2/M evresinde durdurmuş ve mitokondriyal apoptoz yolunu aktive etmiştir (Ma et al., 2020). Timokinon, MPTP ile Parkinson oluşturulmuş farelerde dopaminerjik nöronları korumuş, Nrf2/HO-1 yolunu aktive etmiş ve oksidatif hasarı azaltmıştır (Dong et al., 2020). Timokinon, farelerde deneysel kolit modelinde NF- κ B ve p38 MAPK sinyal yollarını baskılayarak inflamatuvar sitokin üretimini azaltmış ve kolon dokusunda yapısal bütünlüğü korumuştur (Venkataraman et al., 2021). Tavşanlarda, CBD ile tedavi sonrası miyokard enfarktüs boyutu küçülmüş, kaspaz aktivitesi ve DNA parçalanması azalarak kalp dokusunun korunduğu bildirilmiştir (Feng, Y. et al. 2017).

Kenevir yağı ile yapılan bir araştırmada, insan meme kanseri hücrelerinde mTOR yolağını baskılayarak hücre proliferasyonunu durdurduğu belirlenmiştir. Ayrıca mitokondriyal kalsiyum yüklenmesi, zar potansiyeli kaybı, sitozolik sitokrom c salınımı ve kaspaz aktivasyonu ile apoptozu başlattığı rapor edilmiştir. Bu süreç aynı zamanda PPAR γ 'nın nükleer lokalizasyonunu da etkiler (Sultan, A.S. et al. 2018). CBD, insan kolorektal kanser hücrelerinde pro-apoptotik protein Noxa'yı aktive eder. Bu protein, mitokondri zarının geçirgenliğini artırarak hücre içi apoptotik yolakları tetikler (Jeong, S. et al. 2019). İnsan monositleri ile yapılan çalışmada, CBD mitokondriyal geçirgenlik geçiş poru (mPTP) üzerinden ROS üretimini artırarak apoptozu tetikler. Taze izole edilen hücrelerde bu etki belirgin, 72 saatlik hücre kültüründe etkinlik gözlenmemiştir (Wu,

H.Y. et al. 2010). Farelerde, CBD hepatik dokuda NF- κ B ve TNF- α gibi inflamatuvar faktörlerin ekspresyonunu baskılar. Apoptoz ve oksidatif/nitrozatif stres de anlamlı şekilde azalır (Mukhopadhyay, P. et al. 2011). CBD uygulaması, tip I diyabetli farelerde 11 hafta sonunda kaspaz-3 aktivitesi, PARP aktivitesi ve DNA fragmentasyonunu anlamlı düzeyde azaltmış, kalp fonksiyonunu iyileştirmiştir (Rajesh, M. et al. 2010). CBD tedavisi ile IL-17 ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin üretiminin azaldığı ve otoimmün süreçlerin baskılandığı gösterilmiştir. Bunun da diyabetin başlamasını geciktirdiği tespit edilmiştir (Weiss, L. et al. 2006).

BÖLÜM 5

KÖK HÜCRELER ÜZERİNDEKİ ETKİLER: İN-VİVO VE İN-VİTRO BULGULAR

Kök Hücrelerin Genel Özellikleri

Kök hücreler, özelleşmemiş, kendini yenileyebilen ve farklı hücre tiplerine dönüşebilme potansiyeline sahip hücrelerdir. Uzun süre bölünebilir ve aynı türde kök hücreler oluşturabilirler. Ayrıca uygun sinyallerle spesifik hücre türlerine dönüşebilirler (örneğin, kas, sinir, kan hücresi). Bu özellikleri sayesinde, gelişim, iyileşme ve doku onarımı süreçlerinde kritik bir rol oynarlar. Kaynağına göre embriyonal kök hücreler ve yetişkin kök hücreler olmak üzere iki temel başlıkta toplanırlar. Embriyonal kök hücreler tüm hücre tiplerine dönüşebilen pluripotent hücrelerdir. Yetişkin kök hücreler kemik iliği, yağ dokusu, beyin gibi organlarda bulunur; sınırlı sayıda hücreye dönüşebilen multipotent hücrelerdir. İndüklenmiş pluripotent kök hücreler (iPKH) ise yetişkin hücrelerin genetik olarak yeniden programlanmasıyla elde edilir ve karakter olarak embriyonik kök hücrelere benzerler.

Farklılaşma kapasitelerine göre ise totipotent, pluripotent, multipotent ve unipotent olarak sınıflandırılırlar. Totipotent hücrelerin tüm hücre türlerine ve plasentaya dönüşebilme potansiyeli vardır (zigot). Pluripotent hücreler vücuttaki tüm hücre türlerine dönüşebilir, ancak plasenta oluşturamaz (embriyonik kök hücreler). Multipotent hücreler sadece belirli bir dokuya ait hücrelere dönüşebilirken (kan hücreleri,

sinir hücreleri vb.), unipotent hücreler ise sadece tek bir hücre tipine dönüşebilirler (kas kök hücreleri gibi).

Kök hücrelerin klinikte kullanımları başlangıçta çok heyecan uyandırmış olsa da klinik verilerin toplanması ile bazı zorluklarının olduğu görülmüştür. Tedavi stratejileri bazı klinik semptomlarda hücresiz tedavilere yönelmektedir. Günümüzde sıklıkla lösemi ve bazı kan hastalıklarında kemik iliği nakli yöntemi ile kullanılmaktadır. Osteoartrit gibi kırık ve eklem hastalıklarında doku onarımı amacıyla mezenkimal kök hücre enjeksiyonları yapılmaktadır. İskemik kalp dokusunun rejenerasyonunda doğrudan kalp kasına enjeksiyon, Parkinson, Alzheimer, omurilik yaralanmaları gibi sinir doku tedavilerinde, kornea onarımı, makula rejenerasyonu gibi göz hastalıklarının tedavisinde, diyabetik hastalarda pankreatik hücrelerin yenilenmesinde uygulamalar artmaktadır. Bu tedavi şekli sonradan oluşan hasarlarda doku onarımını sağlayarak organ nakli ihtiyacını azaltabilir. Ayrıca kalıtsal hastalıkların tedavisinde de potansiyel taşır. Klinikte embriyonik hücre kullanımı etik sorunlara yol açtığından kullanılmamaktadır. Özellikle pluripotent hücrelerde nakil yapılan dokuda teratom oluşumu riski bulunmaktadır. Uygulama süreci maliyetli ve karmaşıktır. Bazı kök hücre türleri bağışıklık reddine yol açabilir. Diğer bir sorun ise nakledilen kök hücrelerin canlılık oranının düşük olmasıdır. Nakil sonrası aktarılan hücrelerin ortalama üçte ikisinin canlılığını kaybettiği bilinmektedir. Hem nakil yapılan kök hücrelerin canlılığının korunmasında hem de mevcut kök hücre

rezervlerinin korunmasında bitkisel yağların takviye olarak kullanımı tartışılmaktadır.

Bitkisel Yağların Kök Hücreler Üzerindeki Etkileri

Çörek otu ve kenevir yağı, kök hücrelerin biyolojik fonksiyonlarını modüle etme potansiyeline sahip olan bitkisel yağlardır. Hem in-vitro hem de in-vivo çalışmalar, bu yağların kök hücrelerin çoğalmasını, farklılaşmasını ve hayatta kalmasını etkileyebileceğini göstermektedir.

Çörek Otu Yağının Kök Hücreler Üzerindeki Etkileri

Timokinon, çeşitli biyolojik etkileri nedeniyle son yıllarda kök hücrelerin farklılaşması üzerinde potansiyel etkileri araştırılan doğal bir bileşiktir. Özellikle antioksidan, anti-inflamatuvar ve epigenetik modülatör özellikleri nedeniyle, farklılaşma süreçlerinde rol oynayabileceği düşünülmektedir. Kök hücrelerin farklılaşması, hücrel sinyal yolları, epigenetik düzenleyiciler ve çevresel faktörlerin etkileşimi ile kontrol edilen karmaşık bir süreçtir. Çörek otu yağı ile yapılan çalışmalarda, bu yağın kök hücrelerin çoğalmasını ve farklılaşmasını etkileyen potansiyel mekanizmalar keşfedilmiştir. Hücre döngüsünü düzenleyerek, kök hücrelerin yenilenme kapasitesini artırabilir (Sahu et al., 2013). Timokinon, çeşitli biyolojik etkileri nedeniyle son yıllarda kök hücrelerin farklılaşması üzerinde potansiyel etkileri araştırılan doğal bir bileşiktir. Özellikle antioksidan, anti-inflamatuvar ve epigenetik modülatör özellikleri nedeniyle, farklılaşma süreçlerinde rol oynayabileceği düşünülmektedir. Kök hücrelerin

farklılaşması, hücrel sinyaller, epigenetik düzenleyiciler ve çevresel faktörlerin etkileşimi ile kontrol edilen karmaşık bir süreçtir. Çörek otu yağı ile yapılan çalışmalarda, bu yağın kök hücrelerin çoğalmasını ve farklılaşmasını etkileyen potansiyel mekanizmalar keşfedilmiştir. Hücre döngüsünü düzenleyerek, kök hücrelerin yenilenme kapasitesini artırabilir (Mendi, 2018; El-Sheikh et al., 2017). TQ'nun mezenkimal kök hücrelerde **osteojenik** (kemik hücrelerine dönüşüm) ve **nörojenik** (sinir hücrelerine dönüşüm) yönlerde farklılaşmayı artırabileceğini göstermiştir. Örneğin, Alhebshi et al. (2013) tarafından yapılan bir çalışmada, TQ uygulamasının nöral farklılaşma belirteçlerini (ör. β -III tubulin, GFAP) artırdığı rapor edilmiştir.

Kenevir Yağının Kök Hücreler Üzerindeki Etkileri

Kenevir yağı, özellikle **CBD** içeriğiyle dikkat çeker ve kök hücreler üzerinde çeşitli biyolojik etkilere sahiptir. CBD, kök hücrelerin özelliklerini modüle edebilme yeteneğine sahiptir. CBD, kök hücrelerin çoğalmasını teşvik edebilir (Hampson et al., 1998). CBD, sinirsel kök hücrelerin nöronal hücrelere farklılaşmasını teşvik edebilir. Özellikle CB1 reseptörlerinin aktivasyonu yoluyla Akt ve Erk sinyal yollarını tetikleyerek nöronal belirteçlerin ekspresyonunu artırdığı gösterilmiştir (Blando et al., 2022). Ayrıca, kronik stres altında CBD'nin hipokampal radyal nöral kök hücrelerin astrositlere farklılaşmasını engelleyerek nöronal farklılaşmayı desteklediği bulunmuştur (Hou et al., 2022). Kenevir yağı, bağışıklık sistemini dengeleyerek kök hücrelerin etrafındaki mikroçevreyi iyileştirir ve böylece kök hücrelerin hayatta

kalma ve fonksiyonlarını sürdürebilme kapasitelerini artırır (Libro et al., 2016). Aynı zamanda kenevir yağının soğuk preslenmiş hali adipoz kökenli mezenkimal kök hücreler üzerinde pro-inflamatuvar sitokinleri baskılayarak inflamasyonu azaltabilmektedir (Ince et al., 2025).

İn-vitro ve İn-vivo Çalışmalar

İn-vitro Çalışmalar

Çörek otu ve kenevir yağı ile yapılan in-vitro çalışmalarda, kök hücrelerin proliferasyonu, farklılaşması ve hayatta kalması üzerinde gözle görülür etkiler bulunmuştur. Çörek otu yağı, özellikle mezenkimal kök hücreler ve hematopoetik kök hücreler üzerinde etkili olmuştur. Bu çalışmalarda çörek otu yağının, kök hücrelerin çoğalmasını hızlandırdığı ve bu hücrelerin farklılaşma kapasitesini artırdığı gösterilmiştir (Sahu et al., 2013).

Kenevir yağı, özellikle CBD içeriği sayesinde, nöral kök hücrelerin proliferasyonunu artırabilir ve nöronal hücrelere farklılaşmalarını teşvik edebilir. Bu etkiler, CB1 reseptörlerinin aktivasyonu yoluyla Akt ve Erk sinyal yollarının tetiklenmesiyle gerçekleşmektedir (Blando et al., 2022). Ayrıca, CBD'nin insan gingival mezenkimal kök hücrelerinde nöronal öncü genlerin ekspresyonunu artırarak nöronal progenitör hücrelere farklılaşmayı desteklediği gösterilmiştir (Soundara Rajan et al., 2017).

İn-vivo Çalışmalar

Çörek otu yağı ile yapılan bir in-vivo çalışmada, kök hücrelerin aktive olduğu ve hasarlanmış dokuda yenilenme kapasitesinin arttığı gözlemlenmiştir. Özellikle farelerde yapılan çalışmalarda, çörek otu yağının, hasarlı karaciğer dokusunda kök hücrelerin yenilenmesini hızlandırdığı rapor edilmiştir (Ahmad et al., 2013).

Kenevir yağı, özellikle CBD içeriği sayesinde, nörolojik hastalıkların tedavisinde beyin kök hücrelerinin proliferasyonunu ve farklılaşmasını teşvik edebilir. Campos ve arkadaşları, farelerde CBD uygulamasının hipokampal nörogenezi artırdığını göstermiştir. Ayrıca, CBD'nin bağışıklık sistemini düzenleyerek, hasarlı dokularda kök hücrelerin hayatta kalma oranlarını artırabileceği belirtilmiştir. Bu etkiler, CBD'nin nöral kök hücre farklılaşmasını modüle etme kapasitesiyle ilişkilendirilmektedir (Campos et al., 2013; Hou et al., 2022).

BÖLÜM 6

KLİNİK UYGULAMALAR VE POTANSİYEL TEDAVİ ALANLARI

Çörek Otu Yağının Klinik Uygulamaları

Çörek otu yağı, binlerce yıl boyunca geleneksel tıpta kullanılmış ve günümüzde modern araştırmalarla etkileri kanıtlanmış bir bitkisel yağdır. Çörek otu yağı özellikle **timokinon** bileşiği ile öne çıkmaktadır ve bu bileşik, birçok tedavi edici özelliğe sahiptir.

Çörek otu yağı, kanser tedavisinde önemli bir adjuvan olarak kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda, timokinon bileşiğinin kanser hücrelerinde apoptozu teşvik ettiği ve tümör büyümesini engellediği (Al-Oqail et al., 2017; Relles et al., 2016), anjiyogenezi baskıladığı (Ismail et al., 2018), tümör büyümesini azalttığı (Talib, 2017; Alobaedi et al., 2017) ve kemoterapötik ajanların etkinliğini artırdığı (Relles et al., 2016) gösterilmiştir. Özellikle meme kanseri (Talib, 2017; Alobaedi et al., 2017), kolon kanseri, hepatoselüler karsinom (Ismail et al., 2018; Al-Oqail et al., 2017) ve prostat kanseri (Kou et al., 2017) gibi çeşitli kanser türleri üzerinde etkili olduğu saptanmıştır (Sethi et al., 2008). Bu etkiler, TQ'nun VEGF, EGFR/ERK1/2, NF-κB, TGF-β/Smad (Kou et al., 2017), JNK/p38, AMPK/mTOR, ve p53 (Al-Oqail et al., 2017) gibi birçok sinyal yolunu düzenlemesiyle ilişkilendirilmiştir.

Çörek otu yağı aynı zamanda anti-obezite ve anti-dislipidemik etkiler göstermektedir. Yapılan klinik çalışmalarda, menopoz sonrası kadınlarda, sigara kullanan hiperlipidemik bireylerde ve metabolik sendrom hastalarında çörek otu preparatlarının LDL, trigliserid ve toplam kolesterol düzeylerini azalttığı, HDL'yi artırdığı ve kan şekeri regülasyonunu iyileştirdiği gösterilmiştir (Kooshki et al., 2020; Badar et al., 2017). Tip 2 Diyabet ve diyabetik nefropati hastalarında glukoz düzeylerinin düşürülmesi, lipid profilinin iyileştirilmesi ve HbA1c'nin azaltılması gibi faydalar sağlamaktadır. Ayrıca serum kreatinin ve idrar protein düzeylerinde azalma ile birlikte GFR düzeyinde iyileşme de gözlemlenmiştir (Ansari et al., 2017; Badar et al., 2017).

Antiinflamatuvar etkileri sayesinde romatoid artrit, osteoartrit ve lupus gibi otoimmün hastalıkların tedavisinde çörek otu yağının iltihap önleyici etkileri kullanılarak semptomların azaltılması sağlanmaktadır. Klinik ve deneysel çalışmalarda ağrıyı azalttığı, NF- κ B, TLR2/TLR4 ve **COX-2** gibi yolları inhibe ederek inflamatuvar belirteçleri baskıladığı, kıkırdak yapısını koruduğu ve yaşam kalitesini artırdığı gösterilmiştir (Mahboubi et al., 2018; Turhan et al., 2019; Azizi et al., 2019, Ali et al., 2003). Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığında ALT ve AST gibi karaciğer enzimlerini düşürmekte, hepatik steatozu azaltmakta, inflamatuvar belirteçleri (IL-6, TNF- α , hs-CRP) baskılamakta ve HDL düzeyini artırmakta etkilidir. Bu etkiler, randomize çift-kör klinik çalışmalarla desteklenmiştir (Hosseini et al., 2018). Aşırı bağışıklık yanıtlarını engelleyebilir ve vücutta dengeleyici

bir etki gösterir. Bu nedenle, alerjik hastalıklar, astım ve influenza gibi hastalıkların tedavisinde de kullanılabilir (Goreja, 2003).

Cilt hastalıkları üzerinde de etkili olabilir. Özellikle egzama, sedef ve akne gibi cilt rahatsızlıklarında, iltihap önleyici ve antioksidan özellikleri ile cilt yenilenmesini destekler. Ayrıca, çörek otu yağı, yara iyileşmesini hızlandırabilir ve cilt bariyerini güçlendirebilir (Goreja 2003, Salem & Hossain 2000).

Kenevir Yağının Klinik Uygulamaları

Kenevir yağı, son yıllarda tıbbi kullanım alanında büyük bir ilgi görmüş ve birçok tedavi alanında klinik faydaları gözlemlenmiştir. Özellikle **CBD** (kannabidiol) bileşiği, kenevir yağı içeriğindeki ana biyoaktif bileşiktir ve son derece faydalıdır. Kenevir yağı, nörolojik hastalıklar üzerinde güçlü tedavi potansiyeline sahiptir. Özellikle **epilepsi, Parkinson hastalığı, Alzheimer ve multiple skleroz** (MS) gibi nörolojik hastalıkların tedavisinde kullanılan kenevir yağı, CBD bileşiği sayesinde nöroprotektif özellik gösterir. Yapılan çalışmalarda, CBD'nin nöbetleri azalttığı, sinir hücrelerini koruduğu ve beyin yaşlanmasını yavaşlattığı bulunmuştur (Davensiky et al., 2017).

CBD, özellikle pediatrik dirençli epilepsilerde (Dravet sendromu, Lennox-Gastaut sendromu) etkinliği kanıtlanmış tek yasal kenevir türevi bileşiktir (Devinsky et al., 2017) tarafından yürütülen randomize kontrollü bir çalışmada, CBD tedavisi (20 mg/kg/gün) konvülsif nöbet sıklığını plaseboya kıyasla anlamlı ölçüde azalttığı belirlenmiştir.

Benzer şekilde, Stockings et al., 2018 çalışmasında görüldüğü üzere Lennox-Gastaut hastalarında benzer sonuçlar elde edilmiştir (Devinsky et al., 2017; Stockings et al., 2018). Anksiyete bozuklukları ve depresyon tedavisinde de kullanılmaktadır. CBD'nin psikoaktif etkileri olmaksızın, anksiyete seviyelerini azaltma ve ruh halini iyileştirme potansiyeli vardır. Bu özellik, depresyon ve kaygı bozuklukları olan hastalar için faydalı olabilir (Bergamaschi et al., 2011). Kanser tedavisinde de potansiyel bir araçtır. CBD, kanser hücrelerinin büyümesini engelleyebilir, metastazı azaltabilir ve kanser hücrelerinde apoptozu tetikleyebilir. Ayrıca, kanser tedavisi sırasında kemoterapiye bağlı oluşan bulantı ve ağrıyı hafifletmek amacıyla da kullanılmaktadır (McAllister et al., 2011). Kenevir yağı, ağrı yönetimi konusunda etkili olabilir. Opioidlere alternatif olarak kullanılması da klinik gündemindedir (Hampson et al., 1998). CBD'nin antipsikotik etkileri, Leweke ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ilk kez gösterilmiş; CBD'nin anandamid düzeylerini artırarak pozitif semptomları azalttığı saptanmıştır. McGuire ve arkadaşları ise, 6 haftalık bir çalışmada 1000 mg/gün CBD kullanımının plaseboya göre pozitif semptomlarda anlamlı azalma sağladığını bildirmiştir (Leweke et al., 2012; McGuire et al., 2018). Bergamaschi ve arkadaşları sosyal anksiyete bozukluğu (SAD) olan bireylerde 600 mg CBD dozunun simüle edilmiş konuşma testi sırasında kaygıyı anlamlı ölçüde azalttığını göstermiştir. Crippa ve arkadaşları ise, nörogörüntüleme ile CBD'nin limbik sistemdeki kaygı merkezlerini modüle ettiğini raporlamıştır (Bergamaschi et al., 2011; Crippa et al., 2011). Çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada, eroin bağımlılığı sonrası abstinans

dönemindeki kişiler Epidiolex® (400 veya 800 mg CBD) ya da plasebo formunda üç gün boyunca günlük olarak verilmiştir. Plaseboya kıyasla, 400 ve 800 mg CBD, tetikleyici uyarılara bağlı eroin isteğini ve kişinin kendisi tarafından bildirilen anksiyete düzeylerini azaltmıştır. Ayrıca, CBD, kalp atış hızı ve tükürük kortizolü gibi fizyolojik uyarıcı tepki ölçütlerinde de düşüş sağlamıştır. 800 mg dozunda, ilacın bırakılmasından yedi gün sonra bile, arzu ve anksiyete üzerinde anlamlı uzun süreli etkiler gözlemlenmiştir (Hurd et al., 2019; Hurd et al., 2015).

Başka bir çift kör, plasebo kontrollü çalışmada, sigara içen katılımcılar, isteği hissettiklerinde kullanmaları için 400 mikrogram CBD inhalasyonu ve plasebo aerosol inhalasyonu kullanmışlardır. CBD tedavisi, sigara isteğinde plaseboya göre anlamlı bir değişiklik yaratmamıştır. Ancak yedinci günde, katılımcıların kendi bildirdikleri sigara tüketimi sayısı anlamlı şekilde azalmıştır; fakat bu etki, iki hafta sonra yapılan takipte devam etmemiştir (Morgan et al., 2013). Başka bir çift kör, çapraz çalışmada ise, 30 sigara içicisi 800 mg oral CBD ya da plasebo almıştır. Nikotin yoksunluğunda sigara isteği artarken, CBD bu etkiyi tersine çevirmiştir. Ayrıca, CBD sigara görsellerinin hoşlanma düzeyini azaltmış ve yoksunluk sürecinde sistolik kan basıncını düşürmüştür. Ancak, yoksunluk ve isteğe dair anket skorlarında CBD'nin anlamlı etkisi gözlenmemiştir. Bu nedenle, CBD'nin tütün yoksunluğu ve madde kullanımı bozukluğundaki etkileri konusunda elde edilen sonuçlar karışık olup, ileri çalışmalara ihtiyaç vardır (Hindocha et al., 2018).

Açık etiketli bir çalışmada, kenevir kullanan 8 kişi, detoks protokolü sırasında 7 gün boyunca 600 veya 1200 mg CBD almıştır. Takip görüşmesinde, 8 katılımcıdan 4'ü kenevir kullanımını bırakmış; 3 kişi ise tedaviyi tamamlamamıştır (Pokorski et al., 2017). Başka bir açık çalışmada, ayda en az bir kez düzenli kenevir kullanan 20 kişi, normal kenevir kullanımına devam ederken günlük 200 mg CBD kapsül almıştır. CBD tedavisinden sonra, katılımcılar kenevir kullanımında yaşadıkları keyif düzeyinin azaldığını bildirmiş ancak kullanım sıklığı ve miktarında anlamlı değişiklik olmamıştır (Solowij et al., 2018). Sağlıklı, tedavi aramayan kenevir kullanıcılarında yapılan başka bir çalışmada ise, 200, 400 veya 800 mg oral CBD öncesi uygulaması, kenevir kullanımı, subjektif etkiler ve kardiyovasküler parametreler üzerinde plaseboya göre farklılık yaratmamıştır (Haney et al., 2016).

Parkinson hastalarında CBD, özellikle yaşam kalitesini artırmada etkilidir. Leehey ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, 10–20 mg/kg dozunda Epidiolex®, motor belirtiler üzerine anlamlı bir etki göstermemekle birlikte günlük yaşam aktivitelerinde iyileşme sağlamıştır (Leehey et al., 2020). Bir çift kör çalışmasında, altı hafta boyunca günlük 300 mg oral CBD alan hastalarında, plaseboya kıyasla iyileşme bildirilmiş ancak klinik semptomlarda değişiklik gözlenmemiştir (Chagas et al., 2014). Açık etiketli başka bir çalışmada, 13 Parkinson hastası Epidiolex® ile 5-25 mg/kg/gün dozlarında 10-15 gün tedavi edilmiş, tedaviyi tamamlayan 10 hasta motor ve toplam UPDRS skorlarında ve duygusal/ davranışsal kontrol üzerinde iyileşmeler yaşamıştır (Leehey et al., 2020). Bu iki çalışma, Parkinson

hastalarının yaşam kalitesinde CBD'nin faydalı olabileceğini gösterse de, yalnızca iki çalışma ile kesin sonuçlar çıkarmak zordur. Huntington hastalığında ise, 10 mg/kg/gün (yaklaşık 700 mg/gün) oral CBD ve plasebo grubunda, hastalık belirtilerinde anlamlı bir iyileşme gözlenmemiştir (Consroe et al., 1991).

Uyku güçlüğü yaşayan sağlıklı bireylerde yapılan bir çalışmada, 40, 80 veya 160 mg oral CBD alan katılımcılar arasında, 160 mg dozuyla uyku süresinde artış ve tüm CBD dozlarında rüya hatırlamada azalma gözlenmiştir (Carlini ve Cunha, 1981). Ancak, randomize, çift kör ve plasebo kontrollü bir çalışmada, 27 sağlıklı gönüllüye 300 mg CBD veya plasebo verilmiş ve CBD'nin uyku kalitesi ya da polisomnografi ölçümleri üzerinde anlamlı etkisi bulunmamıştır. Bu nedenle, CBD'nin uyku üzerindeki etkilerini netleştirmek için daha fazla kontrollü çalışmaya ihtiyaç vardır (Shannon & Opila-Lehman, 2016; Chagas et al., 2014).

Tip 2 diyabetli, insülin kullanmayan 62 hastaya, 16 hafta boyunca 100 mg günde iki kez oral CBD verilmiş ve plasebo grubu oluşturulmuştur. CBD tedavisinin anlamlı bir etkisinin olmadığı belirlenmiştir (Jadoon et al., 2016). Göz tansiyonu veya erken açık açılı glokom hastalarına 20 veya 40 mg sublingual CBD verilmiş ve plasebo grubu planlanmıştır. 40 mg CBD dozu göz içi basıncını plaseboya kıyasla artırmıştır; ancak görme keskinliği, yaşamsal bulgular ve psikoaktif etkiler üzerinde bir etkisi olmamıştır (Tomida et al., 2006). Kenevir yağı, cilt bakımında da yaygın olarak kullanılmaktadır. Egzama, akne ve psoriasis gibi cilt hastalıkları üzerinde anti-inflamatuvar ve antibakteriyel özellikler

gösterir. Ayrıca, cilt bariyerini güçlendirir ve nemlendirici etkisiyle cildin elastikiyetini artırır (Verrico et al., 2020).

Tıbbi kenevir, tüm kenevir bitkisi veya özlerinin kullanımıyla kronik nöropatik ağrının klinik tedavisinde büyük bir umut vaat etmektedir. Ancak, dozaj standardizasyonu, yan etkiler ve uzun vadeli güvenlik gibi konularda endişeler devam etmektedir (Parmar et al., 2016). Günümüzde kronik ağrı tedavisinde opioidler tek etkin ilaç olmasına rağmen, bu ilaçların birçok yan etkisi bulunmaktadır. Düşük doz kannabinoidlerin alternatif bir seçenek olarak bu yan etkilerden kaçınma potansiyeli vardır. Fitokannabinoidler, endokannabinoidler ve sentetik cannabinoidler gibi bilinen üç tür cannabinoid, beyinde çoğunlukla CB1 ve CB2 reseptörlerini aktive ederek etkilerini gösterir (Khoury et al., 2022). Beynin hipokampus bölgesinde yoğun olarak bulunan CB1 reseptörleri, içsel beyin sinyallerini modüle eder ve bu reseptörlerin opioid reseptörleri ile yapısal benzerlik taşıdığı bilinmektedir. Ayrıca, CB2 reseptörleri ise dorsal kök ganglion ve omurilikteki duyuşal nöronlarda yoğun şekilde yer almaktadır. Bu bölgeler ağrının algılanması ve iletilmesinde önemli rol oynar, bu da endokannabinoid sisteminin (ECS) ağrı düzenlenmesinde etkili olabileceğini gösterir. Kannabinoidler, ECS'deki bu reseptörleri hedefleyerek kronik ağrı artrit ve diğer inflamatuvar hastalıkların yönetiminde alternatif bir yol sunabilir. Hipokampustaki CB1 reseptörlerinin fazlalığı, kenevirin bilişsel ve duyuşal ağrı algısını opioidlerin doğrudan analjezik etkilerinden farklı olarak etkileyebileceğini düşündürmektedir. Benzer şekilde, CB2

reseptörlerinin ağrıyla ilişkili nöral yollarda bulunması, kannabinoidlerin ağrı işlenişi ve algısı üzerinde temel düzeyde etkili olabileceğini göstermektedir (Parmar et al., 2016). Hunter ve arkadaşları osteoartrit hastalarında transdermal CBD uygulamasının ağrıyı azaltabileceğini ancak plaseboya karşı istatistiksel fark oluşturmadığını belirtmiştir. Cuñetti ve arkadaşları, böbrek nakli sonrası kronik ağrı yaşayan hastalarda CBD ile 3 hafta içinde ağrı skorlarında düşüş olduğunu bildirmiştir (Hunter et al., 2018; Cuñetti et al., 2018).

Andreae ve arkadaşlarının beş randomize denemeden elde edilen Bayesian analizine göre, inhalasyon yoluyla kullanılan kenevir, kronik nöropatik ağrısı olan hastaların %15-20'sinde kısa süreli rahatlama sağlamıştır (Andreae et al., 2015). Dykukha ve ekibi, nöropatik ağrısı olanlarda nabixsimol oromukozal sprey uygulamasının, plaseboya kıyasla anlamlı ağrı azaltımı sağladığını rapor etmiştir (Dykukha et al., 2021). Ancak bazı çalışmalar, kenevirin nöropatik ağrı üzerindeki etkinliğinin sınırlı olduğunu göstermiştir. Mücke ve arkadaşlarının değerlendirmesinde, kenevir bazlı ilaçların yan etkilerinin, potansiyel faydalarından daha ağır bastığı belirtilmiştir (Mücke et al., 2018). Ayrıca Petzke ve ekibi, kenevir bazlı ilaçların, kronik ağrıda birinci ve ikinci basamak tedaviler başarısız olduğunda üçüncü basamak tedavi olarak düşünülmesi gerektiğini savunmuştur (Petzke et al., 2022). Dronabinolün multipl skleroz hastalarında nöropatik ağrı üzerindeki uzun süreli etkileri 32 hafta boyunca incelenmiş ve hastaların çoğunun ağrı seviyesinin 0-10 skalasında 2.8-3.2 arasında olduğu bildirilmiştir

(Svendsen et al., 2004). Benzer şekilde, diyabet kaynaklı nöropatik ağrısı olan hastalarda 38 haftalık THC/CBD sprey denemesi, ilacın iyi tolere edildiğini ve ağrı yönetiminde etkili olduğunu göstermiştir (Hoggart et al., 2015).

Bunların yanı sıra, farklı kronik ağrı türlerine sahip 338 hastanın yer aldığı bir çalışmada, kenevir çiçeği dekoksasyonu 12 ay boyunca tamamlayıcı tedavi olarak kullanılmış ve ağrı şiddeti, ağrı kaynaklı engellilik, anksiyete ve depresyonda anlamlı iyileşmeler gözlemlenmiştir. Ayrıca, 428 osteoartrit, otoimmün artrit veya romatoid artrit hastasının katıldığı bir gözlemsel çalışmada, CBD kullanımının ağrı ve artrit belirtilerini azalttığı saptanmıştır. Katılımcılar ağrılarını 0-10 skalasında değerlendirmiş ve CBD kullanımı sonrası diğer ilaç dozlarını değiştirme durumları raporlanmıştır. Sonuçlar, katılımcıların %44'ünün ortalama 2.58 puan ağrı azalması yaşadığını, eklemlerindeki ağrı için CBD kullananların %60.5'inin ise diğer ilaçlarını azaltma ya da kesme eğiliminde olduğunu göstermiştir (Parmar et al., 2016).

Kronik ve çözilemeyen iltihaplanma, diyabet, astım, ateroskleroz, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), inflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH), nörodejeneratif hastalıklar, multipl skleroz ve romatoid artrit gibi birçok kronik hastalığın başlangıcında temel bir rol oynar (Anil et al., 2022). İltihaplanma tepkisi, nötrofiller ve makrofajlar gibi doğuştan gelen bağışıklık hücrelerinin inflamatuvar medyatörleri salgılayarak çeşitli sinyal yollarını başlatmasıyla başlar (Arulselvan et al., 2016). Akut iltihaplanma sürecinde üç temel aşama gerçekleşir:

iltihap bölgesine kan akışının artması, etkilenen bölgede kan damarlarının genişlemesi (vazodilatasyon) ve fagositik lökositlerin iltihaplı dokuya göç etmesi (Arulselvan et al., 2016). İlk gözlemlenen değişiklik, damar akışının azalması ve kan damarlarının genişlemesidir (Arulselvan et al., 2016). Endoteldeki değişiklikler, mikrodamarların geçirgenliğini artırır ve damarın içindeki sıvının azalması nedeniyle kan daha yoğun hale gelir. Bu durum, lökositlerin endotelyuma yapışmasını ve damar duvarından geçerek kan damarlarından çıkmasını kolaylaştırır (Arulselvan et al., 2016). Eğer iltihaplanma çözülmezse kronik hale gelir ve bu durum birçok hastalık ile eşlik eden durumların ortaya çıkmasına neden olabilir (Arulselvan et al., 2016).

Bu bağlamda, CBD'nin anti-inflamatuar sitokinlerin salınımını uyararak iltihaplanmayı azalttığı gösterilmiştir (Anil et al., 2022; Pereira et al., 2022). Ayrıca, CBD pro-inflamatuar sitokin seviyelerini düşürmekte, T hücrelerinin çoğalmasını engellemekte ve T hücrelerinde apoptozu tetiklemektedir (Jean-Gilles et al., 2015). THC'nin de anti-inflamatuar etkileri vardır; bir çalışmada, dinitroflorobenzen (DNFB) kaynaklı alerjik kontakt dermatiti olan farelere topikal THC uygulaması, bağışıklık hücrelerinin dokuya infiltrasyonunu azaltmış ve alerjik kulak şişkinliğini azaltmıştır (Gaffal et al., 2013). Daha da önemlisi, CBD ve benzeri kannabinoidler, bağırsak, beyin ve deri iltihaplanması gibi birçok inflammatuar hastalıkta etkili tedavi seçenekleri olarak kabul edilmektedir (Pellati et al., 2018). B hücreleri, NK hücreleri, nötrofiller, CD8+ T hücreleri, monositler ve CD4+ T hücreleri CB1 ve CB2 reseptörlerini ifade eder. Özellikle CB2

reseptörleri insan B hücreleri, NK hücreleri, monositler, nötrofiller ve T hücrelerinde yoğun olarak bulunur (Pellati et al., 2018). Makrofajlarda CB2 reseptörlerinin ekspresyonu, hücre aktivasyonu ve iltihap sırasında belirgin şekilde artar; bu da endokannabinoid sistemin iltihaplanmanın düzenlenmesinde önemli bir rol oynadığını gösterir. Bu nedenle, kannabinoidlerin en güçlü etkileri, hücresel aktivasyon ve iltihaplanmanın arttığı durumlarda beklenmektedir (Pellati et al., 2018).

Kannabinoidlerin bir diğer önemli özelliği, bağırsak geçirgenliğini düzenleyerek bariyer bütünlüğünü korumaya yardımcı olmalarıdır. Kronik iltihaplanma, bağırsak geçirgenliğini artırırken, THC ve CBD bariyer bütünlüğünü sağlıklı duruma getirerek, zararlı mikroorganizmaların ve yan ürünlerinin bağırsak lümeninden sistemik dolaşıma geçişini önleyebilir (Pellati et al., 2018; Kumar et al., 2019). Bu nedenle, kenevir bazlı ilaçların, bağırsak geçirgenliğinin bozulduğu ve iltihaplanmanın mevcut olduğu bağırsak hastalıklarının tedavisinde kullanılma potansiyeli bulunmaktadır (Pellati et al., 2018). Ayrıca, kenevir, bağırsak mikrobiyotasının çeşitliliği ve dengesini korumada da rol oynar. Gut disbiyozuna bağlı kronik iltihaplanma, Firmicutes: Bacteroidetes oranının bozulmasına neden olur ve bu durum obezite ve diğer metabolik sendromların gelişimini tetikler. THC, normal mikrobiyomu geri kazandırarak obezitenin gelişimini engelleyebilir (Pellati et al., 2018). Mekanizma açısından, CBD'nin A2A reseptörleri aracılığıyla adenosin sinyalini artırdığı ve bu yolla hücresel aktivasyonu azalttığı gösterilmiştir (Burstin, 2015). CBD'nin anti-inflamatuar

etkileri, A2A reseptör antagonistinin CBD'nin sitokin üretimini azaltma yeteneğini engellemesiyle doğrulanmıştır (Burstein, 2015).

Cannabis ve bileşenlerinin kanser tedavisinde büyük terapötik potansiyele sahip olduğu bulunmuştur (Breijyeh et al., 2021). Endokannabinoid sisteminin kanser üzerindeki rolü büyük ölçüde bilinmemekte ve yeterince araştırılmamıştır. Ancak, endokannabinoid sistemin düzensizliği kanser gelişimi ve ilerlemesinde rol oynamaktadır (Pellati et al., 2018). Fare modelleri üzerinde yapılan çalışmalarda, kolorektal karsinom hücrelerinde CB1 reseptör ifadesinde azalma gözlenirken, hepatokarsinom ve Hodgkin lenfomasında CB1 reseptör ifadesinde artış rapor edilmiştir (Pellati et al., 2018). Ayrıca, CB1 reseptörlerinin ifade seviyelerinin hastalık şiddetiyle korelasyon gösterdiği rapor edilmiştir (Pellati et al., 2018). Benzer şekilde, CB2 reseptörlerinin insan meme adenokarsinomları ve gliomalarda aşırı ifade edildiği bildirilmiştir. CBD'nin hücre proliferasyonu, farklılaşması, senesansı ve hücre ölümünü düzenleyen çeşitli sinyal iletim yollarını modüle edebilme yeteneğine dair artan kanıtlar, CBD'yi kanser kemoterapisinin neden olduğu bulantı ve kusmanın hafifletilmesinde etkili semptomatik ilaç olmasının ötesinde, doğrudan antikanser etkileri için güçlü bir doğal ilaç adayı yapmaktadır (Mangal et al., 2021).

Özellikle, CBD'nin G0'dan G1 fazına hücre döngüsü duraklaması indüklediği ve CDK2/cyclin E protein düzeylerini azalttığı gösterilmiştir (Mangal et al., 2021). Bu, kannabinoidlerin hücre döngüsünü modüle edebileceği birkaç mekanizmayı temsil etmektedir.

Lösemik hücrelerde, kannabinoidlerin p38 mitojen-aktif protein kinazı modüle ederek seramid aracılığıyla apoptozu indüklediği belirlenmiştir (Lal et al., 2021). Glioma hücrelerinde, kannabinoidler endoplazmik retikulum stresine bağlı genleri yukarı regüle ederek apoptozu tetikler. Akciğer kanseri hücrelerinin, CBD'nin siklooksijenaz-2 ve prostaglandin E2 ifadesinin artırmasıyla apoptoza sürüklendiği rapor edilmiştir (Lal et al., 2021). Tüm bu örnekler, CBD'nin kanser hücresi ölümünü indükleyen önemli mekanizmalarından ve CBD'nin antikanser ajan olarak potansiyel terapötik rolünden bazılarını göstermektedir. Kannabinoidler ayrıca vasküler endotelial büyüme faktörlerini baskılayarak proliferasyonu azaltır (Mangal et al., 2021). Benzer şekilde, kannabinoidler matris metalloproteinaz 2 (MMP2), MMP9, metalloproteinaz inhibitörü 1 (TIMP1) modifikasyonu ve endoplazmik retikulum stresi indüksiyonu yoluyla hücre adezyonunu ve migrasyonunu engelleyerek metastazı da önleyebilir (Mangal et al., 2021).

CB1 ve CB2 reseptörleri kolon epitelinde, submukozal miyenterik plexusta ve düz kas tabakalarında bolca ifade edilir (Zaiachuk et al., 2021). CBD, kolorektal kanser proliferasyonunu CB1, TRPV1 ve PPAR reseptörleri üzerinden sinyal vererek baskılamış, ilginç şekilde bu reseptörlerin antagonisti CBD'nin anti-proliferatif etkisini azaltmıştır (Zaiachuk et al., 2021). Benzer şekilde, THC CB1 reseptörünü aktive ederek ve P13K-AKT, RAS-MAPK kaskadını, BAD aktivasyonu dahil olmak üzere, inhibe ederek kanser hücresi apoptozunu indüklemiştir (Zaiachuk et al., 2021). 2970 kanser

hastasının (%50'den fazlası evre 4) dahil edildiği ve meme (%20,7), akciğer (%13,6), pankreas (%8,1) ve kolorektal (%7,9) kanserleri dahil olmak üzere çeşitli kanser türlerinde tıbbi cannabis ile tedavi edilen 6 aylık klinik bir çalışmada oldukça umut verici sonuçlar bildirilmiştir (Bar-Lev Schleider et al., 2018). 2970 hastadan 902'si (%24,9) hayatını kaybetmiş, 682'si (%18,8) tedaviyi bırakmış ve 1211'i (%60,6) tedaviye yanıt vermiştir. İlginçtir ki, yanıt verenlerin %95,9'u sağlık durumlarının iyileştiğini, %3,7'si değişiklik olmadığını, %0,3'ü ise durumlarının kötüleştiğini bildirmiştir (Bar-Lev Schleider et al., 2018).

İnsan kolorektal kanser hücre hattı DLD-1 üzerinde yapılan in vitro bir çalışmada, rimonabant (CB1 antagonisti) apoptozu indüklemeyen G2-M hücre döngüsünü duraklatmıştır (Aviello et al., 2012). İnsan kolorektal kanser hücre hatları Caco-2 ve HCT116'da CBD, DNA'yı oksidatif hasara karşı korumuş ve hücre proliferasyonunu azaltmıştır. THC ve CBD dışındaki diğer minor cannabinoidlerin de kolorektal kanser tedavisinde umut vadettiği görülmüştür. Örneğin, kannabigerolik asit (CBGA) ve tetrahydrocannabinolic asit (THCA), kolorektal kanser hücre hatlarında (HCT116, CCD-18Co) sitotoksik etki göstermiş ve normal hücre hatlarında minimal toksik etki göstermiştir (Mangal et al., 2021).

Endokannabinoidlerin gastrointestinal inflamasyonun modülasyonu ve mukoza bariyer geçirgenliğinde önemli bir rol oynadığı uzun zaman önce gösterilmiştir. Endokannabinoidler ve etkiledikleri sinyal yollarının, bağırsak mikrobiyotasının kompozisyonunu da modüle ettiği bilinmektedir. İnflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH) tedavisinde

(Crohn hastalığı (CH) ve ülseratif kolit (ÜK) olmak üzere iki İBH türü) endokannabinoid sisteminin rolü bilinmekle birlikte, İBH'ye bağlı karın ağrısının geçici olarak hafifletilmesi için opioidler sıkça reçete edilmektedir. Ancak, İBH tedavisinde yoğun opioid kullanımı genellikle opioid bağımlılığı ve opioid aşırı dozundan kaynaklanan ölümlerle ilişkilidir (Kienzl et al., 2020). Bu nedenle, alternatif tedavilerin belirlenmesi ve geliştirilmesi İBH araştırmalarında öncelik olmaya devam etmektedir. Geleneksel tedaviler, aminosalisilat (5-ASA), immünsüpresanlar ve metotreksat gibi anti-inflamatuar ajanları içermekte ve ciddi semptomların hafifletilmesinde sıkça kullanılmaktadır (Cai et al., 2021). Antitümör nekroz faktör antikorları, vedolizumab ve ustekinumab gibi biyolojik ajanlar şiddetli İBH vakalarında etkili bulunmuş ancak fırsatçı enfeksiyonlar, maligniteler ve enjeksiyon reaksiyonları gibi birçok yan etkiye sahiptir (Olbjørn et al., 2020). Çok sayıda çalışma, İBH hastalarının cannabis ile kendi kendini tedavi ettiğini ancak bunun olumsuz etkilerinden habersiz olduğunu bildirmiştir. Ne yazık ki, çoğu İBH hastası cannabis kullanımını hekimlerine bildirmemekte ve ağır tüketim durumunda ciddi komplikasyon riskini artırarak ameliyat gerektirebilecek durumlara yol açabilmektedir (Yücel et al., 2008; Filbey et al., 2014; Paland et al., 2021).

Crohn hastalarında CBD'nin etkinliği değerlendirilmiş ve 10 mg, günde iki kez oral CBD alan hastalarda, 8 haftalık tedavi sonunda Crohn hastalığı semptomlarında plaseboya kıyasla anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir (Naftali et al., 2011). Bir diğer çalışmada ise inhalasyon

yoluyla alınan cannabis ile THC içermeyen cannabis etkileri karşılaştırılmış ve inhalasyon yoluyla alınan cannabisin Crohn hastalığı şiddetini daha fazla azalttığı görülmüştür (Naftali et al., 2013). İlginç olarak, her iki grupta da inflamasyonun plazma/serum belirteci olan C-reaktif protein düzeyleri değişmemiştir; bu da THC içermeyen cannabisin semptomatik rahatlama sağlarken inflamasyon üzerinde çok az veya hiç etkisi olmadığını göstermektedir. Bu veriler, İBH semptomatik tedavisinde cannabis kullanımının esas olarak CB1 ve CB2 reseptörlerini aktive eden baskın fitokannabinoid THC'nin varlığına bağlı olduğunu ortaya koymaktadır (Naftali et al., 2014). Fitokannabinoidlerin dışında, 2-AG ve AEA gibi endokannabinoidler de GPR55, GPR119, PPAR α , PPAR γ ve TRPV1 gibi CB1 ve CB2'den yapısal ve fonksiyonel olarak farklı diğer reseptörleri bağlayıp aktive etmektedir (Kaur et al., 2016). Bu reseptörler ve bunların ligantları, endokannabinoid sistemin genişletilmiş hali olan endokannabinoidomu oluşturur ve gastrointestinal sistem dahil birçok organ/organ sisteminde işlevseldir.

ALS (Amyotrofik Lateral Skleroz), omurilik ve beyin sapındaki motor nöronları etkileyen hızlı ilerleyen nörodejeneratif bir hastalıktır; kas güçsüzlüğüyle başlar ve vücudun diğer bölgelerine yayılır. Kesin nedenler bilinmemekle birlikte, oksidatif stres, aksonal taşıma bozuklukları, glutamat kaynaklı eksitotoksisite ve hücre içi agregatların toksisitesi hastalık ilerleyişine katkıda bulunur (Martin et al., 2017). Ancak inflamasyonun ALS progresyonunda önemli rol oynadığı güçlü şekilde gösterilmiştir. Mevcut bulgular, ALS'de endojen cannabinoid

sisteminin düzensiz olduğunu ve cannabinoid reseptör agonistlerinin inflamasyonu azaltarak hastalığın ilerlemesini yavaşlatabileceğini göstermektedir (Suryadevara et al., 2017, Cabral et al., 2008). Cannabis'in ALS semptomlarının başlangıcını ve şiddetini, ağrı, spastisite, salya akması, iştah kaybı ve uyuyamama gibi belirtileri yavaşlattığı ileri sürülmektedir (Giacoppo & Mazzon, 2016). Ayrıca solunum güçlüğü çeken ALS hastalarında cannabis bronkodilatasyonu artırarak fayda sağlayabilir (Carter & Rosen, 2001; Carter et al., 2010).

Parkinson hastalığı, substantia nigra bölgesindeki dopaminerjik nöron kaybıyla karakterize ilerleyici nörodejeneratif bir hastalıktır. Dopamin düzeylerindeki azalma, hareketlerin yavaşlaması (bradikinezi), kas sertliği (rijidite) ve ritmik tremor gibi ana motor semptomlara yol açar. Ayrıca psikoz, anksiyete, depresyon ve bilişsel bozukluk gibi motor olmayan semptomlar da gözlenir (Beitz, 2014). Parkinson hastalarında endokannabinoid sistem disfonksiyonu olduğu düşünülmektedir. Preklinik çalışmalarda ECS hedefli ilaçların motor semptomları azalttığı ve hastalık ilerlemesini yavaşlattığı bildirilmiştir. THC uygulaması yapılan parkinsonian makaklarda fiziksel aktivite ve el-göz koordinasyonunda iyileşme gözlenmiştir (van Vliet et al., 2008; van Vliet et al., 2007). Başka bir araştırmada cannabis kullanımı, dinlenme tremoru, rijidite, bradikinezi ve postür gibi motor sorunları azaltmıştır (Beitz, 2014). CBD tedavisi, REM (Hızlı Göz Hareketleri) uykusunu azaltmış ve PD'li bireylerde uyku davranış bozukluğunu hafifletmiştir (Beitz, 2014). CBD ve sentetik cannabinoid agonistlerin kombinasyonu

PD kaynaklı motor problemleri ve ağrıyı azaltabileceği bildirilmiştir (More & Choi, 2015).

Alzheimer hastalığı, hafıza kaybı ile başlayan ve dil ve davranış sorunlarıyla ilerleyen nörodejeneratif bir hastalıktır (Soria Lopez et al., 2019). AD beyinde sinaps kaybı ve beta-amiloid (A β) plaklarından oluşan lezyonlarla karakterizedir (Weller & Budson, 2018). Alzheimer hastalarında beyinde CB2 reseptör düzeylerinde düzensizlik olurken CB1 düzeyleri etkilenmemektedir (Ramírez et al., 2005). Hayvan modellerinde endokannabinoid seviyelerini artıran bileşiklerin, beta-amiloid peptidinin toksik etkilerini azalttığı gösterilmiştir (Cooray et al., 2020). Alzheimer fare modelinde THC-CBD karışımı, amiloid beta düzeylerini düşürmüş ve öğrenme bozukluklarını geri çevirmiştir (Suryadevara et al., 2017).

Şizofreni, dünya çapında engellilikte ilk on neden arasında yer alan nöropsikiyatrik bir hastalıktır (Ahmed et al., 2021). Şizofrenide temel semptomlar; sanrılar, büyüklük tasarısı, paranoya ve kuşkululuk; ikincil semptomlar ise sosyal dışlanma, motivasyon eksikliği, dürtüsellik ve duygusal kopukluk olarak görülür (Flaum & Schultz, 1996). Şizofreni hastalarının %30–50’si cannabis kullanırken, genel nüfusta bu oran %10–20’dir (Arranz et al., 2018). Cannabis, şizofrenide beyin fonksiyonundaki eksiklikleri dengeleyerek yararlı etkiler gösterebilir veya hastaların cannabis kullanımı üzerindeki kontrolü kaybetmiş olması söz konusu olabilir (Arranz et al., 2018). Şizofrenide dorsolateral prefrontal korteks, singulat korteks, nucleus accumbens ve pons bölgesinde CB1 reseptör ekspresyonunda belirgin artış

bildirilmiştir. Ancak THC ve CBD'nin şizofreni üzerindeki etkilerine dair yeterli veri olmadığı ve daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğu belirtilmektedir (Ahmed et al., 2021).

Potansiyel Tedavi Alanları ve Gelecekteki Yönelimler

Çörek otu ve kenevir yağlarının, alternatif ve destekleyici tedavi seçenekleri olarak büyük bir potansiyele sahip olduğu söylenebilir. Bu yağlar, özellikle bağışıklık sistemi, nörolojik hastalıklar, kanser tedavisi ve cilt hastalıklarında etkili olabilir. Gelecekte, çörek otu ve kenevir yağı kullanımıyla ilgili daha fazla klinik çalışma yapılarak, bu bitkisel yağların daha geniş tedavi alanlarında etkinliği belirlenebilir.

BÖLÜM 7

YAN ETKİLER VE GÜVENLİK PROFİLLERİ

Çörek Otu Yağının Yan Etkileri ve Güvenlik Profili

Çörek otu yağı, genel olarak güvenli bir bitkisel yağ olarak kabul edilse de, aşırı kullanım veya yanlış dozaj durumlarında bazı yan etkiler gösterebilir. Çörek otu yağı, doğru dozajda kullanıldığında faydalı bir tedavi aracı olabilse de, bazı bireylerde alerjik reaksiyonlar veya sindirim sorunlarına yol açabilir.

Potansiyel Yan Etkiler

- **Alerjik Reaksiyonlar:** Bazı bireyler, çörek otu yağına karşı alerjik olabilir. Cilt döküntüleri, kaşıntı ve şişlik gibi reaksiyonlar görülebilir.
- **Sindirim Sorunları:** Aşırı miktarda çörek otu yağı kullanımı, mide bulantısı, karın ağrısı veya ishal gibi sindirim sorunlarına yol açabilir (Shakeri et al., 2016).
- **Kan Pıhtılaşması Üzerindeki Etkiler:** Çörek otu yağının, kanın pıhtılaşma sürecini etkileyebileceği düşünülmektedir. Bu nedenle, kan sulandırıcı ilaçlar kullanan bireyler, çörek otu yağı kullanmadan önce dikkatli olmalıdır (Muralidharan-Chari et al., 2016; Al-Jishi et al., 2003).

Güvenlik Profili

Çörek otu yağı, çoğu insan için güvenli bir seçenek olmasına rağmen, bazı tıbbi durumlar söz konusu olduğunda dikkatli kullanılması gerekmektedir. Bilinen bir alerjisi olan bireylerin çörek otu yağı kullanmadan önce doktorlarına danışmaları önemlidir. Ayrıca, çörek otu yağının yüksek dozda kullanımı veya sürekli kullanımı, özellikle hamilelik ve emzirme dönemlerinde önerilmemektedir.

Çörek otu yağı, kanser tedavisi ve immün sistem bozuklukları gibi durumlar için bir adjuvan tedavi olarak kullanıldığında, potansiyel olarak faydalı olabilir. Ancak, tek başına bir tedavi aracı olarak kullanılmaları için henüz yeterli bilimsel veri yoktur.

Kenevir Yağının Yan Etkileri ve Güvenlik Profili

Kenevir yağı, özellikle kannabidiol içeriği ile son yıllarda oldukça popüler hale gelmiştir. Kannabidiol, genellikle güvenli kabul edilmekle birlikte, bazı yan etkiler gösterebilir. Kenevir yağı, uygun dozajda kullanıldığında etkili ve güvenli bir tedavi aracı olabilir, ancak aşırı kullanım veya yanlış kullanım bazı olumsuz etkiler yaratabilir.

- **Yorgunluk ve Baş Dönmesi:** Kenevir yağı bazı kişilerde hafif yorgunluk ve baş dönmesi gibi yan etkilere yol açabilir. Bu yan etkiler genellikle düşük dozlarda daha az görülür (Hussain et al., 2015).

- **İştah Değişiklikleri:** CBD'nin iştah üzerinde etkileri olabilir. Kenevir yağı kullanan bazı bireylerde iştah artışı veya azalma görülebilir (Devinsky et al., 2017).
- **Karaciğer Fonksiyonu Üzerindeki Etkiler:** Uzun süreli ve yüksek dozda CBD kullanımının karaciğer üzerindeki etkilerini araştıran bazı çalışmalar bulunmaktadır. Özellikle karaciğer hastalığı olan bireyler, CBD kullanmadan önce dikkatli olmalıdır (Thiele et al., 2018).
- **İlaç Etkileşimleri:** CBD, bazı ilaçlarla etkileşime girebilir. Özellikle antidepresanlar, antipsikotikler ve kan sulandırıcı ilaçlar gibi ilaçlarla etkileşim riski vardır (Khoury et al., 2019; Devinsky et al., 2016). Bu nedenle, başka ilaçlar kullanan bireylerin CBD kullanmadan önce doktorlarına danışmaları önerilir.

Güvenlik Profili

Kenevir yağı, genellikle güvenli kabul edilmektedir. Ancak, CBD'nin yüksek dozda kullanımı, bazı yan etkilerin ortaya çıkmasına neden olabilir. Kenevir yağı, epilepsi, kanser ve anksiyete bozuklukları gibi durumların tedavisinde kullanıldığında, genellikle düşük dozda ve dikkatli bir şekilde uygulanması gerekmektedir.

Özellikle, kenevir yağı kullanmadan önce, altta yatan sağlık koşullarının değerlendirilmesi önemlidir. Kenevir yağı, genel olarak günlük kullanımda düşük dozlarda güvenlidir, ancak aşırı doz kullanımı önerilmez. Ayrıca, hamilelik ve emzirme dönemlerinde

kenevir yağı kullanımı konusunda daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir.

Çörek Otu ve Kenevir Yağının Birlikte Kullanımı

Çörek otu ve kenevir yağları, farklı etki mekanizmalarına sahip olmakla birlikte, bazı durumlarda birlikte kullanılabilirler. Ancak, bu tür kombinasyonların etkinliği ve güvenliği üzerine yapılan çalışmalar sınırlıdır. Bu yağların birlikte kullanımının **sinergistik etkiler** yaratabileceği düşünülmektedir, ancak her iki yağın da potansiyel yan etkilerinin farkında olunmalıdır.

Kombine kullanımda, her iki yağın da dozajı dikkatlice belirlenmeli ve bu yağlar, uzman bir sağlık profesyonelinin denetiminde kullanılmalıdır.

BÖLÜM 8

GELECEKTEKİ ARAŞTIRMALAR VE TEDAVİ POTANSİYELİ

Çörek Otu Yağının Gelecekteki Araştırma Alanları

Çörek otu yağı, son yıllarda çeşitli sağlık alanlarında kullanılan önemli bir bitkisel tedavi olarak dikkat çekmektedir. Bununla birlikte, daha fazla klinik ve laboratuvar araştırması yapılması gerektiği açıktır. Gelecekte çörek otu yağı ile ilgili yapılacak araştırmalar, daha derinlemesine anlayışlar geliştirebilir ve klinik kullanımlarını daha da genişletebilir.

Kanser Tedavisi Üzerine Araştırmalar

Çörek otu yağı ve içerdiği timokinon bileşiği, kanser tedavisinde umut verici bir adaydır. Ancak, bu yağın kemoterapi ve radyoterapi gibi geleneksel tedavi yöntemleriyle kombinasyonunun etkinliği üzerine yapılan çalışmalar sınırlıdır. Gelecekte, çörek otu yağının kanser hücreleri üzerindeki biyolojik etkileri daha ayrıntılı bir şekilde araştırılmalı ve tedavi protokollerine dahil edilmesi üzerine klinik çalışmalara başlanmalıdır.

Otoimmün Hastalıklar ve İltihaplanma

Çörek otu yağının anti-inflamatuvar ve bağışıklık düzenleyici özellikleri, otoimmün hastalıkların tedavisinde potansiyel bir seçenek

sunmaktadır. Romatoid artrit, lupus ve ülseratif kolit gibi hastalıkların tedavisinde çörek otu yağı kullanımı üzerine daha fazla araştırma yapılması, bu bitkisel yağın klinik uygulama alanını genişletebilir.

Nörolojik Bozukluklar

Çörek otu yağının nörolojik hastalıklar üzerindeki etkileri de önemli bir araştırma alanıdır. Alzheimer ve Parkinson hastalığı gibi nörolojik hastalıkların tedavisinde çörek otu yağının potansiyel faydaları ileri araştırmalar ile incelenmelidir. Özellikle çörek otu yağı, oksidatif stresi azaltma ve nöroprotektif etkileri ile bu tür hastalıkların tedavisinde gelecekte daha fazla yer alabilir.

Kenevir Yağının Gelecekteki Araştırma Alanları

Kenevir yağı, son yıllarda özellikle kannabidiol bileşiği ile popülerleşmiş ve birçok tıbbi alanda umut verici sonuçlar göstermiştir. Kenevir yağı ve kannabidiolün tıbbi kullanım alanları oldukça geniştir ve bu alanlarda yapılacak daha fazla araştırma, tedavi potansiyelini artırabilir.

Nörolojik Hastalıklar

Kenevir yağı, özellikle epilepsi, parkinson hastalığı, alzheimer ve multiple skleroz gibi nörolojik hastalıkların tedavisinde büyük bir potansiyele sahiptir. CBD'nin nöroprotektif özellikleri üzerine yapılan çalışmalar, bu yağın nörolojik hastalıkların tedavisinde kullanılabileceğini göstermektedir. Ancak, bu konuda daha

fazla klinik araştırma yapılması gerekmektedir. Kenevir yağının uzun vadeli etkileri ve tedaviye yönelik güvenlik profilleri hakkında daha fazla veri elde edilmelidir.

Kanser Tedavisi

Kenevir yağı ve CBD, kanser tedavisinde de önemli bir araştırma alanı oluşturmaktadır. CBD'nin kanser hücrelerini yok etme potansiyeli ve kemoterapiye bağlı yan etkileri hafifletme konusundaki etkileri, ileri araştırmalar ile ayrıntılı olarak ortaya konulmalıdır. Kenevir yağı ile yapılan tedavi protokollerinin kanser tedavisi üzerindeki uzun vadeli etkileri hakkında daha fazla veri gereklidir.

Psikoaktif Olmayan Tedavi Alanları

CBD, psikoaktif etkiler göstermediği için anksiyete, depresyon ve PTSD (Travma Sonrası Stres Bozukluğu) gibi psikiyatrik rahatsızlıkların tedavisinde de kullanılmaktadır. Gelecekteki araştırmalar, CBD'nin bu hastalıkların tedavisindeki etkinliğini daha ayrıntılı bir şekilde incelemelidir. Ayrıca, CBD'nin psikoterapi ile birleşik kullanımı da potansiyel bir tedavi stratejisi olabilir.

Cilt Sağlığı

Kenevir yağı, cilt hastalıkları üzerinde olumlu etkiler gösterebilir. Özellikle akne, egzama ve psoriasis gibi hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Ancak, bu yağın cilt sağlığı üzerindeki uzun vadeli

etkileri üzerine daha fazla klinik araştırma yapılması, kenevir yağının cilt tedavisindeki potansiyelini daha iyi anlamamıza yardımcı olabilir.

Ortak Araştırma Alanları ve Sinergistik Etkiler

Çörek otu yağı ve kenevir yağı, her biri kendi başına sağlık alanında güçlü tedavi potansiyeline sahip olsalar da, bu iki yağın sinergistik etkilerinin araştırılması da büyük bir önem taşımaktadır. Çörek otu yağının anti-inflamatuvar, antioksidan ve bağışıklık düzenleyici özellikleri ile kenevir yağının nöroprotektif, ağrı giderici ve psikoaktif olmayan özellikleri birleştiğinde, bu yağların kombinasyonunun tedavi potansiyeli üzerine yapılan araştırmalar büyük önem taşımaktadır.

Kombine Tedavi Stratejileri

Gelecekteki araştırmalar, çörek otu yağı ve kenevir yağının birlikte kullanımı üzerine odaklanabilir. Bu iki bitkisel yağın sinerjik etkileri, **kanser tedavisi, ağrı yönetimi ve inflamatuvar hastalıklar** gibi birçok alanda önemli faydalar sağlayabilir.

Klinik Çalışmalar ve Uzun Süreli Takipler

Çörek otu ve kenevir yağları üzerine yapılacak uzun süreli klinik çalışmalar, bu yağların etkinliğini ve güvenliğini daha iyi değerlendirebilir. Ayrıca, bu yağların olası yan etkilerinin anlaşılması ve tedaviye dair uzun vadeli sonuçlarının ortaya konması, tıbbi kullanımlarını genişletebilir.

Sonuçlar ve Geleceğe Yönelik Perspektifler

Çörek otu ve kenevir yağları, alternatif tıbbın önemli bileşenleri haline gelmiş olup, sağlık alanında önemli bir tedavi potansiyeline sahiptir. Ancak, bu yağların klinik kullanımları daha fazla bilimsel araştırma ve denemeye ihtiyaç duymaktadır. Gelecekteki çalışmalar, bu yağların etkinliğini ve güvenliğini daha kapsamlı bir şekilde ortaya koyarak, sağlık alanındaki kullanımlarını daha da artıracaktır.

BÖLÜM 9

GENEL DEĞERLENDİRME VE SONUÇLAR

Çörek Otu ve Kenevir Yağlarının Sağlık Üzerindeki Etkileri

Çörek otu ve kenevir yağları, her ikisi de güçlü bitkisel tedavi seçenekleri olarak, sağlık alanında önemli bir yere sahiptir. Her iki yağ da içerdiği bileşiklerle, çeşitli biyolojik süreçleri modüle edebilme kapasitesine sahip olup, birçok sağlık sorununun tedavisinde potansiyel sunmaktadır.

Çörek Otu Yağının Faydaları

Çörek otu yağı, içerdiği **timokinon**, **karvakrol** ve **beta-sitosterol** gibi bileşiklerle, anti-inflamatuvar, antioksidan, bağışıklık düzenleyici ve kanser karşıtı özellikler gösterir.

Bu özellikler, çörek otu yağının özellikle **kanser**, **romatizmal hastalıklar**, **nörolojik hastalıklar** ve **bağışıklık sistemi bozuklukları** gibi durumlarda kullanımı için güçlü bir temel oluşturur. Ayrıca, çörek otu yağının **anti-viral** ve **anti-bakteriyel** etkileri, enfeksiyonlarla mücadelede de faydalı olabilir.

Kenevir Yağının Faydaları

Kenevir yağı, **CBD** ve **omega-3 yağ asitleri** gibi bileşiklerin etkisiyle, özellikle **nörolojik hastalıklar**, **psikiyatrik bozukluklar**, **ağrı**

yönetimi ve **kanser tedavisi** gibi alanlarda büyük bir potansiyele sahiptir. Kenevir yağı, **psikoaktif olmayan** özellikleri sayesinde, güvenli bir şekilde kullanılabilir ve çok geniş bir tedavi yelpazesinde etkili olabilir.

Anksiyete, depresyon, epilepsi ve Parkinson hastalığı gibi nörolojik ve psikiyatrik hastalıkların tedavisinde, kenevir yağının etkinliğini gösteren birçok klinik bulgu mevcuttur.

Ortak Kullanım ve Kombinasyon Tedavileri

Çörek otu ve kenevir yağlarının kombinasyonu, sinerjik etkiler sağlayarak, her iki yağın da potansiyel faydalarını artırabilir. Bu yağların bir arada kullanımı, **kanser tedavisi, ağrı yönetimi** ve **inflamatuvar hastalıklar** gibi alanlarda daha güçlü tedavi sonuçları sağlayabilir. Ancak, bu tür kombinasyonların etkinliğini ve güvenliğini doğrulamak için daha fazla klinik araştırma yapılması gerekmektedir.

Potansiyel Sinergistik Etkiler

Çörek otu yağı ve kenevir yağı, farklı etki mekanizmalarına sahip olsa da kombinasyonları ile birbirlerini tamamlayıcı özellikler gösterebilir. Özellikle **anti-inflamatuvar, ağrı giderici** ve **bağışıklık güçlendirici** etkiler açısından, bu iki yağın birlikte kullanımı, tedavi sürecinde önemli bir adjuvan tedavi yöntemi olabilir.

Klinik Uygulama Alanları

Çörek otu ve kenevir yağlarının kombinasyonunun gelecekteki araştırmalar ile klinik kullanımda daha geniş bir yer bulması beklenmektedir. Bu kombinasyon, tedaviye dirençli hastalıkların tedavisinde ve **kanser tedavisi** gibi kritik hastalıkların yönetiminde etkili bir yaklaşım olabilir.

Yan Etkiler ve Güvenlik

Çörek otu ve kenevir yağlarının her ikisi de genellikle güvenli kabul edilse de, her iki yağın da aşırı dozda kullanılması veya yanlış dozajda uygulanması bazı olumsuz etkiler gösterebilir. Çörek otu yağı, özellikle kan pıhtılaşma bozuklukları olan bireyler için dikkatli kullanılmalıdır. Kenevir yağı ise bazı ilaçlarla etkileşime girebilir ve uzun süreli kullanımı karaciğer fonksiyonlarını etkileyebilir. Bu nedenle, her iki yağın da kullanımında uzman önerisi almak önemlidir.

Gelecekteki Araştırmalar ve Tedavi Potansiyeli

Çörek otu ve kenevir yağları, gelecekteki araştırmalarla daha da tanınacak ve tedavi alanlarında daha fazla yer bulacaktır. Özellikle **kanser tedavisi, nörolojik hastalıklar ve psikiyatrik bozukluklar** üzerine yapılacak çalışmalar, bu yağların potansiyelini daha da açığa çıkaracaktır. Ayrıca, her iki yağın klinik kullanımda

birleşik tedavi yöntemlerinde nasıl yer alacağı üzerine yapılan araştırmalar, tedavi yaklaşımlarını güçlendirebilir.

SONUÇLAR

Çörek otu ve kenevir yağları, sağlık alanında önemli potansiyellere sahip olan iki güçlü bitkisel tedavi seçeneğidir. Her iki yağın da anti-inflamatuvar, antioksidan, bağışıklık düzenleyici ve nöroprotektif etkileri, bunları modern tıbbın destekleyici tedavi seçenekleri olarak kabul edilebilir hale getirmiştir. Ancak, bu yağların etkili ve güvenli kullanımı için daha fazla klinik araştırmaya ve doğru dozajın belirlenmesine ihtiyaç vardır. Ayrıca, gelecekteki çalışmalar, çörek otu ve kenevir yağlarının kombinasyonlarının tedavi potansiyelini daha da geliştirebilir.

Kitabın Sonu

Bu kitapta, çörek otu ve kenevir yağlarının potansiyel sağlık faydalarını, biyokimyasal içeriklerini, tedavi alanlarını ve gelecekteki araştırma ihtiyaçlarını ele aldık. Çörek otu ve kenevir yağları, alternatif tıpta önemli bir yer tutmaktadır ve bu alanda yapılan bilimsel çalışmaların artmasıyla birlikte, bu yağların potansiyeli daha da ortaya çıkacaktır.

Etik Beyanı

Bu kitapta yer alan çalışmalar, araştırma ve yayın etiğine uygun olarak hazırlanmıştır. Etik kurul onayı gerektiren bir uygulama bulunmamaktadır. Tüm kaynaklara gerekli atıflar yapılmış, bilimsel dürüstlük esas alınmıştır.

Bu alışma Mersin Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 2023-1-AP4-4842 proje numarasıyla desteklenmiştir “**This study was supported by Mersin University Scientific Research Projects Unit as Project number 2023-1-AP4-4842**”.

KAYNAKÇA

- Abolhasani, M., & Baradaran, B. (2021). Efficacy of *Nigella sativa* oil on endothelial function and atherogenic indices in patients with coronary artery diseases: A randomized, double-blind, placebo-control clinical trial. *Journal of Clinical Lipidology*, 15(4), 501-509.
- Ahmad, A., Husain, A., Mujeeb, M., Khan, S. A., Najmi, A. K., Siddique, N. A., ... & Anwar, F. (2013). A review on therapeutic potential of *Nigella sativa*: A miracle herb. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 3(5), 337–352.
- Ahmad, A., Alkharfy, K. M., Jan, B. L., Ahad, A., Ansari, M. A., Al-Jenoobi, F. I., & Raish, M. (2020). Thymoquinone treatment modulates the Nrf2/HO-1 signaling pathway and abrogates the inflammatory response in an animal model of lung fibrosis. *Experimental Lung Research*, 46(3-4), 53-63.
- Ahmed, S.; Roth, R.M.; Stanciu, C.N.; Brunette, M.F. The Impact of THC and CBD in Schizophrenia: A Systematic Review. *Front. Psychiatry* 2021, 12, 694394.
- Al-Ghamdi, M. S. (2001). The anti-inflammatory, analgesic and antipyretic activity of *Nigella sativa*. *Journal of Ethnopharmacology*, 76(1), 45–48.
- Alhebshi, A. H., Alghamdi, M. T., & Al Dokhi, L. (2013). Neuroprotective effects of *Nigella sativa* on oxidative stress and

- beta-amyloid-induced toxicity in rat hippocampal cells. *Neuroscience Letters*, 552, 1–6.
- Al-Jishi, S. A., & Abu Hozaifa, B. (2003). Effect of *Nigella sativa* on blood hemostatic function in rats. *Journal of ethnopharmacology*, 85(1), 7–14.
- Almajali, B., Johan, M. F., Al-Wajeeh, A. S., Wan Taib, W. R., Ismail, I., Alhawamdeh, M., ... & Al-Jamal, H. A. N. (2022). Gene expression profiling and protein analysis reveal suppression of the C-Myc oncogene and inhibition JAK/STAT and PI3K/AKT/mTOR signaling by thymoquinone in acute myeloid leukemia cells. *Pharmaceuticals*, 15(3), 307.
- Al-Oqail, M. M., Al-Sheddi, E. S., Al-Massarani, S. M., Siddiqui, M. A., Ahmad, J., Musarrat, J., ... & Farshori, N. N. (2017). *Nigella sativa* seed oil suppresses cell proliferation and induces ROS-dependent mitochondrial apoptosis through p53 pathway in hepatocellular carcinoma cells. *South African Journal of Botany*, 112, 70–78.
- Ali, B. H., & Blunden, G. (2003). Pharmacological and toxicological properties of *Nigella sativa*. *Phytotherapy Research*, 17(4), 299–305.
- Al-Ghamdi, M. S. (2001). The anti-inflammatory, analgesic and antipyretic activity of *Nigella sativa*. *Journal of Ethnopharmacology*, 76(1), 45–48.
[https://doi.org/10.1016/S0378-8741\(01\)00216-1](https://doi.org/10.1016/S0378-8741(01)00216-1)
- Alobaedi, O. H., Talib, W. H., & Basheti, I. A. (2017). Antitumor effect of thymoquinone combined with resveratrol on mice

- transplanted with breast cancer. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, 10(4), 400–408.
- Andreae, M. H., Carter, G. M., Shaparin, N., Suslov, K., Ellis, R. J., Ware, M. A., ... & Sacks, H. S. (2015). Inhaled cannabis for chronic neuropathic pain: a meta-analysis of individual patient data. *The Journal of Pain*, 16(12), 1221-1232.
- André, C. M., Hausman, J.-F., & Guerriero, G. (2016). *Cannabis sativa*: The plant of the thousand and one molecules. *Frontiers in Plant Science*, 7, 19.
- Anil, S. M., Peeri, H., & Koltai, H. (2022). Medical cannabis activity against inflammation: Active compounds and modes of action. *Frontiers in Pharmacology*, 13, 908198.
- Ansari, Z. M., Nasiruddin, M., Khan, R. A., & Haque, S. F. (2017). Protective role of *Nigella sativa* in diabetic nephropathy: A randomized clinical trial. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation*, 28(1), 9–14.
- Appendino, G., Gibbons, S., Giana, A., Pagani, A., Grassi, G., Stavri, M., ... & Ballero, M. (2008). Antibacterial cannabinoids from *Cannabis sativa*: A structure–activity study. *Journal of Natural Products*, 71(8), 1427–1430.
- Arif M, Ahmad R, Basir SF. (2016). Thymoquinone improves ovulation rate and modulates ovarian inflammation in a polycystic ovary syndrome (PCOS) rat model via downregulation of NF-κB. *Mol Cell Biochem*.

- Arif M, Thakur SC, Datta K. (2016). Implication of thymoquinone as a remedy for polycystic ovary in rat. *Pharmaceutical Biology*, 54(4):674–685.
- Arjumand S, Shahzad M, Shabbir A et al (2019) Thymoquinone attenuates rheumatoid arthritis by downregulating TLR2, TLR4, TNF- α IL-1, and NF κ B expression levels. *Biomed Pharmacother* 111:958–963.
- Arranz, B., Garriga, M., García-Rizo, C., & San, L. (2018). Clozapine use in patients with schizophrenia and a comorbid substance use disorder: A systematic review. *European Neuropsychopharmacology*, 28(2), 227-242.
- Arulselvan, P.; Fard, M.T.; Tan, W.S.; Gothai, S.; Fakurazi, S.; Norhaizan, M.E.; Kumar, S.S. Role of Antioxidants and Natural Products in Inflammation. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2016, 2016, 5276130.
- Amal, S. A., Hassan, R. A., & El-Magd, M. A. (2018). Anti-proliferative effect of hemp (*Cannabis sativa* L.) seed oil on human colorectal cancer cells. *Egyptian Journal of Basic and Applied Sciences*, 5(4), 289–296. <https://doi.org/10.1016/j.ejbas.2018.11.001>
- Ashour, A. E., Abd-Allah, A. R., Korashy, H. M., Attia, S. M., Alzahrani, A. Z., Saquib, Q., ... & Rishi, A. K. (2014). Thymoquinone suppression of the human hepatocellular carcinoma cell growth involves inhibition of IL-8 expression, elevated levels of TRAIL receptors, oxidative stress and apoptosis. *Molecular and cellular biochemistry*, 389, 85-98.

- Asgary, S., Sahebkar, A., & Mohammadi, H. (2013). Antioxidant and anti-inflammatory effects of thymoquinone in atherosclerosis. *Lipids in Health and Disease*, 12, 86.
- Atteia, H. H., Arafa, M. H., Mohammad, N. S., Amin, D. M., & Sakr, A. T. (2021). Thymoquinone upregulates miR-125a-5p, attenuates STAT3 activation, and potentiates doxorubicin antitumor activity in murine solid Ehrlich carcinoma. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, 35(12), e22924.
- Aviello, G.; Romano, B.; Borrelli, F.; Capasso, R.; Gallo, L.; Piscitelli, F.; Di Marzo, V.; Izzo, A.A. Chemopreventive Effect of the Non-Psychotropic Phytocannabinoid Cannabidiol on Experimental Colon Cancer. *J. Mol. Med.* 2012, 90, 925–934.
- Azizi, F., Ghorat, F., Rakhshani, M. H., & Rad, M. (2019). Comparison of the effect of topical use of *Nigella sativa* oil and diclofenac gel on osteoarthritis pain in older people: A randomized, double-blind, clinical trial. *Journal of Herbal Medicine*, 16, 100259.
- Badar, A., Kaatabi, H., Bamosa, A., Al-Elq, A., Abou-Hozafa, B., Lebda, F., ... & Al-Almaie, S. (2017). Effect of *Nigella sativa* supplementation over a one-year period on lipid levels, blood pressure and heart rate in type-2 diabetic patients receiving oral hypoglycemic agents: nonrandomized clinical trial. *Annals of Saudi medicine*, 37(1), 56-63.
- Badr, G., Lefevre, E. A., & Mohany, M. (2011). Thymoquinone inhibits the CXCL12-induced chemotaxis of multiple myeloma cells and increases their susceptibility to Fas-mediated apoptosis. *PLoS ONE*, 6(9), e23741.

- Bakas, T., van Nieuwenhuijzen, P. S., Devenish, S. O., McGregor, I. S., Arnold, J. C., & Chebib, M. (2017). The direct actions of cannabidiol and 2-arachidonoyl glycerol at GABA(A) receptors. *Pharmacological Research*, 119, 358–370.
- Bamosa, A. O., Kaatabi, H., Lebdaa, F. M., Elq, A. M., & Al-Sultanb, A. (2010). Effect of *Nigella sativa* seeds on the glycemic control of patients with type 2 diabetes mellitus. *Indian J Physiol Pharmacol*, 54(4), 344-54.
- Banu I. (2022). The Active Compound Thymoquinone Alters Chondrogenic Differentiation of Human Mesenchymal Stem Cells via Modulation of Intracellular Signaling. *Medeniyet medical journal*, 37(1), 1–12. <https://doi.org/10.4274/MMJ.galenos.2022.68915>
- Bar-Lev Schleider, L.; Mechoulam, R.; Lederman, V.; Hilou, M.; Lencovsky, O.; Betzalel, O.; Shbiro, L.; Novack, V. Prospective Analysis of Safety and Efficacy of Medical Cannabis in Large Unselected Population of Patients with Cancer. *Eur. J. Intern. Med.* 2018, 49, 37–43.
- Bastos, J. F., Moreira, I. J. A., Ribeiro, T. P., Medeiros, I. A., Antonioli, Â. R., de Sousa, D. P., & Santos, M. R. V. (2011). Hypotensive and vasorelaxant effects of the monoterpene p-cymene. *Phytomedicine*, 18(7), 535–540.
- Beitz, J.M. Parkinson's Disease: A Review. *Front. Biosci.* 2014, 6, 65–74.
- Bergamaschi, M. M., Queiroz, R. H., Chagas, M. H., de Oliveira, D. C., De Martinis, B. S., Kapczinski, F., ... & Crippa, J. A. S. (2011).

- Cannabidiol reduces the anxiety induced by simulated public speaking in treatment-naïve social phobia patients. *Neuropsychopharmacology*, 36(6), 1219–1226.
- Bisogno, T., Hanuš, L., De Petrocellis, L., Tchilibon, S., Ponde, D. E., Brandi, I., ... & Di Marzo, V. (2001). Molecular targets for cannabidiol and its synthetic analogues: effect on vanilloid VR1 receptors and on the cellular uptake and enzymatic hydrolysis of anandamide. *British journal of pharmacology*, 134(4), 845–852.
- Blando, S., Raffaele, I., Chiricosta, L., Valeri, A., Gugliandolo, A., Silvestro, S., ... & Mazzon, E. (2022). Cannabidiol promotes neuronal differentiation using Akt and Erk pathways triggered by Cbl signaling. *Molecules*, 27(17), 5644.
- Breijyeh, Z.; Jubeh, B.; Bufo, S.A.; Karaman, R.; Scrano, L. Cannabis: A Toxin-Producing Plant with Potential Therapeutic Uses. *Toxins* 2021, 13, 117.
- Boden, G. (2011). Obesity, insulin resistance and free fatty acids. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*, 18(2), 139–143.
- Borges, R. S., Batista, J., Viana, R. B., Baetas, A. C., Orestes, E., Andrade, M. A., Honório, K. M., & Da Silva, A. B. F. (2013). Understanding the Molecular Aspects of Tetrahydrocannabinol and Cannabidiol as Antioxidants. *Molecules*, 18(10), 12663–12674.
- Booth, J. K., Page, J. E., & Bohlmann, J. (2017). Terpene synthases from *Cannabis sativa*. *PLOS ONE*, 12(3), e0173911.

- Boskabady, M. H., Mohsenpoor, N., & Takaloo, L. (2011). Antiasthmatic effect of *Nigella sativa* in airways of asthmatic patients. *Phytomedicine*, 18(5), 403–408.
- Burstein, S. Cannabidiol (CBD) and Its Analogs: A Review of Their Effects on Inflammation. *Bioorg. Med. Chem.* 2015, 23, 1377–1385.
- Cabral, G.A.; Raborn, E.S.; Griffin, L.; Dennis, J.; Marciano-Cabral, F. CB2 Receptors in the Brain: Role in Central Immune Function. *Br. J. Pharmacol.* 2008, 153, 240–251.
- Cai, Z.; Wang, S.; Li, J. Treatment of Inflammatory Bowel Disease: A Comprehensive Review. *Front. Med.* 2021, 8, 765474.
- Cambiaghi, T. M., Sato, H. H., & Perez, M. M. (2020). Phytochemical and pharmacological aspects of medicinal plant oils. *Journal of Herbal Medicine*, 25, 100387.
- Campos, A. C., Ortega, Z., Palazuelos, J., Fogaça, M. V., Aguiar, D. C., Díaz-Alonso, J., ... & Guimaraes, F. S. (2013). The anxiolytic effect of cannabidiol on chronically stressed mice depends on hippocampal neurogenesis: involvement of the endocannabinoid system. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 16(6), 1407-1419.
- Carlini EA, Cunha JM. Hypnotic and antiepileptic effects of cannabidiol. *J Clin Pharmacol.* 1981;21(S1):417s–27s.
- Callaway, J. C. (2004). Hempseed as a nutritional resource: An overview. *Euphytica*, 140(1–2), 65–72.

- Calder, P. C. (2008). Polyunsaturated fatty acids, inflammatory processes and inflammatory bowel diseases. *Molecular Nutrition & Food Research*, 52(8), 885–897.
- Carter, G.T.; Rosen, B.S. Marijuana in the Management of Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Am. J. Hosp. Palliat. Care* 2001, 18, 264–270.
- Carter, G.T.; Abood, M.E.; Aggarwal, S.K.; Weiss, M.D. Cannabis and Amyotrophic Lateral Sclerosis: Hypothetical and Practical Applications, and a Call for Clinical Trials. *Am. J. Hosp. Palliat. Care* 2010, 27, 347–356.
- Chae IG, Song NY, Kim DH et al (2020) Thymoquinone induces apoptosis of human renal carcinoma Caki-1 cells by inhibiting JAK2/STAT3 through pro-oxidant effect. *Food Chem Toxicol* 139:111253
- Chagas, M. H. N., Zuardi, A. W., Tumas, V., Pena-Pereira, M. A., Sobreira, E. T., Bergamaschi, M. M., ... & Crippa, J. A. S. (2014). Effects of cannabidiol in the treatment of patients with Parkinson's disease: an exploratory double-blind trial. *Journal of Psychopharmacology*, 28(11), 1088-1098.
- Chagas, M. H., Eckeli, A. L., Zuardi, A. W., Pena-Pereira, M. A., Sobreira-Neto, M. A., Sobreira, E. T., ... & Crippa, J. A. D. S. (2014). Cannabidiol can improve complex sleep-related behaviours associated with rapid eye movement sleep behaviour disorder in Parkinson's disease patients: a case series. *Journal of Clinical Pharmacy & Therapeutics*, 39(5).

- Clarke, R., & Merlin, M. (2016). *Cannabis: evolution and ethnobotany*. Univ of California Press.
- Crippa, J. A. S., Derenusson, G. N., Ferrari, T. B., Wichert-Ana, L., Duran, F. L., Martin-Santos, R., ... & Hallak, J. E. C. (2011). Neural basis of anxiolytic effects of cannabidiol (CBD) in generalized social anxiety disorder: a preliminary report. *Journal of psychopharmacology*, 25(1), 121-130.
- Cobourne-Duval MK, Taka E, Mendonca P et al (2018) Thymoquinone increases the expression of neuroprotective proteins while decreasing the expression of pro-inflammatory cytokines and the gene expression NFκB pathway signaling targets in LPS/IFNγ -activated BV-2 microglia cells. *J Neuroimmunol* 320:87–97
- Consroe, P., Laguna, J., Allender, J., Snider, S., Stern, L., Sandyk, R., ... & Schram, K. (1991). Controlled clinical trial of cannabidiol in Huntington's disease. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 40(3), 701-708.
- Cooray, R.; Gupta, V.; Suphioglu, C. Current Aspects of the Endocannabinoid System and Targeted THC and CBD Phytocannabinoids as Potential Therapeutics for Parkinson's and Alzheimer's Diseases: A Review. *Mol. Neurobiol.* 2020, 57, 4878–4890.
- Costa, B., Trovato, A. E., Comelli, F., Giagnoni, G., & Colleoni, M. (2007). The non-psychoactive cannabis constituent cannabidiol is an orally effective therapeutic agent in rat chronic

- inflammatory and neuropathic pain. *European Journal of Pharmacology*, 556(1-3), 75–83.
- Cuñetti, L., Manzo, L., Peyraube, R., Arnaiz, J., Curi, L., & Orihuela, S. (2018). Chronic pain treatment with cannabidiol in kidney transplant patients: A pilot study. *American Journal of Transplantation*, 18(1), 145–150.
- Dalli, T., Beker, M., Terzioglu-Usak, S., Akbas, F., & Elibol, B. (2018). Thymoquinone activates MAPK pathway in hippocampus of streptozotocin-treated rat model. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 99, 391-401.
- De Petrocellis, L., Ligresti, A., Moriello, A. S., Allarà, M., Bisogno, T., Petrosino, S., ... & Di Marzo, V. (2011). Effects of cannabinoids and cannabinoid-enriched Cannabis extracts on TRP channels and endocannabinoid metabolic enzymes. *British journal of pharmacology*, 163(7), 1479-1494.
- Devinsky, O., Cross, J. H., Laux, L., Marsh, E., Miller, I., Nabbout, R., ... & Wright, S. (2017). Trial of cannabidiol for drug-resistant seizures in the Dravet syndrome. *New England Journal of Medicine*, 376(21), 2011-2020.
- Devinsky, O., Cross, J. H., Wright, S., Trial, G. S., & Group, E. T. (2017). Trial of cannabidiol for drug-resistant seizures in the Dravet syndrome. *New England Journal of Medicine*, 376(21), 2011–2020.
- Devinsky, O., Marsh, E., Friedman, D., Thiele, E., Laux, L., Sullivan, J., ... & Cilio, M. R. (2016). Cannabidiol in patients with

- treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial. *The Lancet Neurology*, 15(3), 270-278.
- Devinsky, O., Cross, J. H., Laux, L., Marsh, E., Miller, I., Nabbout, R., ... & Patel, A. D. (2017). Trial of cannabidiol for drug-resistant seizures in the Dravet syndrome. *New England Journal of Medicine*, 376(21), 2011–2020.
- Di Marzo, V., & Piscitelli, F. (2015). The Endocannabinoid System and Its Modulation by Phytocannabinoids. *Neurotherapeutics*, 12(4), 692–698.
- Dong J, Zhang X, Wang S et al (2020) Thymoquinone prevents dopaminergic neurodegeneration by attenuating oxidative stress via the Nrf2/ARE pathway. *Front Pharmacol* 11:615598.
- Dong, J., Zhang, X., Wang, S., Xu, C., Gao, M., Liu, S., Li, X., Cheng, N., Han, Y., & Wang, X. (2021). Thymoquinone prevents dopaminergic neurodegeneration by attenuating oxidative stress via the Nrf2/ARE pathway. *Frontiers in Pharmacology*, 11, 615598.
- Dos-Santos-Pereira, M., Guimarães, F. S., Del-Bel, E., Raisman-Vozari, R., & Michel, P. P. (2020). Cannabidiol prevents LPS-induced microglial inflammation by inhibiting ROS/NF- κ B-dependent signaling and glucose consumption. *Glia*, 68(3), 561–573.
- Dykukha, I.; Malessa, R.; Essner, U.; Überall, M.A. Nabiximols in Chronic Neuropathic Pain: A Meta-Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials. *Pain Med.* 2021, 22, 861–874.
- El-Najjar N, Chatila M, Moukadem H, Vuorela H, Ocker M, et al. (2010). Reactive oxygen species mediate thymoquinone-

- induced apoptosis and activate ERK and JNK signaling. *Apoptosis*, 15(2), 183–195.
- El-Sheikh, A. A. K., Morsy, M. A., Abd El-Moneim, A. E., & Abdelrahman, R. S. (2017). *Nigella sativa* oil modulates the therapeutic efficacy of mesenchymal stem cells against liver injury in irradiated rats. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 95, 145–155.
- El-Tahir, K. E. H., & Bakeet, D. M. (2006). The black seed (*Nigella sativa*) oil as a respiratory treatment: Evidence from experimental studies. *Journal of Ethnopharmacology*, 97(2), 379–382.
- Esposito, G.; Scuderi, C.; Valenza, M.; Togna, G.I.; Latina, V.; De Filippis, D.; Cipriano, M.; Carratù, M.R.; Iuvone, T.; Steardo, L. Cannabidiol Reduces A_β-Induced Neuroinflammation and Promotes Hippocampal Neurogenesis through PPAR Involvement. *PLoS ONE* 2011, 6, e28668.
- Feng YH, Chen L, Chen YH et al (2017) Effects of Thymoquinone on oxidative stress and cytokine expression in brain of type 2 diabetic rats. *Fudan Univ J Med Sci* 44:483–488
- Filbey, F.M.; Aslan, S.; Calhoun, V.D.; Spence, J.S.; Damaraju, E.; Caprihan, A.; Segall, J. Long-Term Effects of Marijuana Use on the Brain. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2014, 111, 16913–16918.
- Flaum, M.; Schultz, S.K. The Core Symptoms of Schizophrenia. *Ann. Med.* 1996, 28, 525–531.
- Fouda, M. A., Mohamed, Y. F., Fernandez, R., & Ruben, P. C. (2022). Anti-inflammatory effects of cannabidiol against

- lipopolysaccharides in cardiac sodium channels. *British Journal of Pharmacology*, 179(21), 5259–5272.
- Fundación CANNA. (n.d.). The boom of the medical cannabis industry. <https://www.fundacion-canna.es/en/boom-medical-cannabis-industry>.
- Gaffal, E.; Cron, M.; Glodde, N.; Tüting, T. Anti-Inflammatory Activity of Topical THC in DNFB-Mediated Mouse Allergic Contact Dermatitis Independent of CB1 and CB2 Receptors. *Allergy* 2013, 68, 994–1000.
- Gali-Muhtasib, H., Diab-Assaf, M., Boltze, C., Al-Hmaira, J., Hartig, R., Roessner, A., & Schneider-Stock, R. (2006). Thymoquinone extracted from black seed triggers apoptotic cell death in human colorectal cancer cells via a p53-dependent mechanism. *International Journal of Oncology*, 29(4), 785–792.
- Gali-Muhtasib, H., Roessner, A., & Schneider-Stock, R. (2004). Thymoquinone: A promising anti-cancer drug from natural sources. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 38(8), 1249–1253. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2005.01.022>
- Gilhotra N, Dhingra D. (2011). Thymoquinone produced antianxiety-like effects in mice through modulation of GABA and NO levels. *Pharmacological Reports*, 63(3), 660–669.
- Giacoppo, S.; Mazzon, E. Can Cannabinoids Be a Potential Therapeutic Tool in Amyotrophic Lateral Sclerosis? *Neural Regen. Res.* 2016, 11, 1896–1899.

- Gonca, E., & Darıcı, F. (2015). The Effect of Cannabidiol on Ischemia/Reperfusion-Induced Ventricular Arrhythmias: The Role of Adenosine A1 Receptors. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*, 20(1), 76–83.
- Goreja, W. G. (2003). *Black seed: Nature's miracle remedy*. New York, NY: Amazing Herbs Press.
- Gross, C., Ramirez, D. A., McGrath, S., & Gustafson, D. L. (2021). Cannabidiol Induces Apoptosis and Perturbs Mitochondrial Function in Human and Canine Glioma Cells. *Frontiers in Pharmacology*, 12, 725136.
- Hadi, N., & Asgary, S. (2016). Protective effects of *Nigella sativa* extract against H₂O₂-induced cell death through the inhibition of DNA damage and cell cycle arrest in human umbilical vein endothelial cells (HUVECs). *Journal of Ethnopharmacology*, 192, 225-232.
- Hampson, A. J., Grimaldi, M., Axelrod, J., & Wink, D. (1998). Cannabidiol and (-)Delta9-tetrahydrocannabinol are neuroprotective antioxidants. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 95(14), 8268–8273.
- Haney, M., Malcolm, R. J., Babalonis, S., Nuzzo, P. A., Cooper, Z. D., Bedi, G., ... & Walsh, S. L. (2016). Oral cannabidiol does not alter the subjective, reinforcing or cardiovascular effects of smoked cannabis. *Neuropsychopharmacology*, 41(8), 1974-1982.

- Hashem, K. S., Abdelazem, A. Z., Mohammed, M. A., Nagi, A. M., Aboulhoda, B. E., Mohammed, E. T., & Abdel-Daim, M. M. (2021). Thymoquinone alleviates mitochondrial viability and apoptosis in diclofenac-induced acute kidney injury (AKI) via regulating Mfn2 and miR-34a mRNA expressions. *Environmental Science and Pollution Research*, 28, 10100-10113.
- Heaney, R. P. (2001). Calcium needs of the elderly to reduce fracture risk. *The Journal of the American College of Nutrition*, 20(2 Suppl), 192S–197S.
- Hind, W.H., England, T.J., & O’Sullivan, S.E. (2016). Cannabidiol protects an in vitro model of the blood–brain barrier from oxygen-glucose deprivation via PPAR γ and 5-HT $1A$ receptors. *British Journal of Pharmacology*, 173(5), 815–825.
- Hindocha C, Freeman TP, Grabski M, Stroud JB, Crudgington H, Davies AC et al. Cannabidiol reverses attentional bias to cigarette cues in a human experimental model of tobacco withdrawal.
- Hoggart, B.; Ratcliffe, S.; Ehler, E.; Simpson, K.H.; Hovorka, J.; Lejčko, J.; Taylor, L.; Lauder, H.; Serpell, M. A Multicentre, Open-Label, Follow-on Study to Assess the Long-Term Maintenance of Effect, Tolerance and Safety of THC/CBD Oromucosal Spray in the Management of Neuropathic Pain. *J. Neurol.* 2015, 262, 27–40.

- Hosseinzadeh, H., & Parvardeh, S. (2004). Anticonvulsant effects of thymoquinone, the major constituent of *Nigella sativa* seeds, in mice. *Phytomedicine*, 11(1), 56–64.
- Hosseini, S. M. R., Ghayour Razmgah, G. R., Nematy, M., Esmaily, H., Yousefi, M., Kamalinejad, M., & Mosavat, S. H. (2018). Efficacy of black seed (*Nigella sativa*) and Lemon Balm (*Melissa officinalis*) on non-alcoholic fatty liver disease: A randomized controlled clinical trial. *Iran Red Cres Med J*, 20(3).
- Hostanska, K., Melzer, J., Bombardelli, E., & Saller, R. (1997). α -Hederin inhibits proliferation of human colon cancer cells. *Planta Medica*, 63(6), 539–542.
- Hotta, M., Nakata, R., Katsukawa, M., Hori, K., Takahashi, S., & Inoue, H. (2010). Carvacrol, a component of thyme oil, activates PPAR α and γ and suppresses COX-2 expression. *Journal of Lipid Research*, 51(1), 132–139.
- Hou, M., Wang, S., Yu, D., Lu, X., Zhao, X., Chen, Z., & Yan, C. (2022). Cannabidiol prevents depressive-like behaviors through the modulation of neural stem cell differentiation. *Frontiers of Medicine*, 16(2), 227-239.
- Hsu, H. H., Chen, M. C., Day, C. H., Lin, Y. M., Li, S. Y., Tu, C. C., ... & Huang, C. Y. (2017). Thymoquinone suppresses migration of LoVo human colon cancer cells by reducing prostaglandin E2 induced COX-2 activation. *World journal of gastroenterology*, 23(7), 1171.
- Hu, X., Liang, Y., Zhao, B., & Wang, Y. (2019). Thymoquinone protects human retinal pigment epithelial cells against hydrogen

- peroxide induced oxidative stress and apoptosis. *Journal of cellular biochemistry*, 120(3), 4514-4522.
- Hunter D, Oldfield G, Tich N, Messenheimer J, Sebree T. Synthetic transdermal cannabidiol for the treatment of knee pain due to osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2018;26:S26.
- Hurd, Y. L., Spriggs, S., Alishayev, J., Winkel, G., Gurgov, K., Kudrich, C., ... & Salsitz, E. (2019). Cannabidiol for the reduction of cue-induced craving and anxiety in drug-abstinent individuals with heroin use disorder: a double-blind randomized placebo-controlled trial. *American Journal of Psychiatry*, 176(11), 911-922.
- Hurd, Y. L., Yoon, M., Manini, A. F., Hernandez, S., Olmedo, R., Ostman, M., & Jutras-Aswad, D. (2015). Early phase in the development of cannabidiol as a treatment for addiction: opioid relapse takes initial center stage. *Neurotherapeutics*, 12(4), 807-815.
- Hussain, S. A., Zhou, R., Jacobson, C., Weng, J., Cheng, E., Lay, J., ... & Sankar, R. (2015). Perceived efficacy of cannabidiol-enriched cannabis extracts for treatment of pediatric epilepsy: a potential role for infantile spasms and Lennox–Gastaut syndrome. *Epilepsy & Behavior*, 47, 138-141.
- Ince, B., Avsar, G., Turkseven, C. H., Eroglu, P., Ayar, G., & Akyurek, M. E. (2025). Hemp Seed Oils in Stem Cell Therapy: Cold Pressed vs. Supercritical CO2 Extraction?. *Bratislava Medical Journal*, 1-13.

- Ismail, N., Abdel-Mottaleb, Y., Ahmed, A. A. E., & El-Maraghy, N. N. (2018). Novel combination of thymoquinone and resveratrol enhances anticancer effect on hepatocellular carcinoma cell line. *Future Journal of Pharmaceutical Sciences*, 4(1), 41–46.
- Jadoon, K. A., Ratcliffe, S. H., Barrett, D. A., Thomas, E. L., Stott, C., Bell, J. D., ... & Tan, G. D. (2016). Efficacy and safety of cannabidiol and tetrahydrocannabivarin on glycemic and lipid parameters in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group pilot study. *Diabetes care*, 39(10), 1777-1786.
- Jean-Gilles, L., Braitch, M., Latif, M. L., Aram, J., Fahey, A. J., Edwards, L. J., ... & Constantinescu, C. S. (2015). Effects of pro-inflammatory cytokines on cannabinoid CB 1 and CB 2 receptors in immune cells. *Acta Physiologica*, 214(1), 63-74.
- Jeong, S., Yun, H. K., Jeong, Y. A., Jo, M. J., Kang, S. H., Kim, J. L., ... & Lee, D. H. (2019). Cannabidiol-induced apoptosis is mediated by activation of Noxa in human colorectal cancer cells. *Cancer letters*, 447, 12-23.
- Karim, S., Burzangi, A. S., Ahmad, A., Siddiqui, N. A., Ibrahim, I. M., Sharma, P., ... & Gabr, G. A. (2022). PI3K-AKT pathway modulation by thymoquinone limits tumor growth and glycolytic metabolism in colorectal cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(4), 2305.
- Kaur, R.; Ambwani, S.R.; Singh, S. Endocannabinoid System: A Multi-Facet Therapeutic Target. *Curr. Clin. Pharmacol.* 2016, 11, 110–117.

- Kienzl, M.; Storr, M.; Schicho, R. Cannabinoids and Opioids in the Treatment of Inflammatory Bowel Diseases. *Clin. Transl. Gastroenterol.* 2020, 11, e00120.
- Khoury, M.; Cohen, I.; Bar-Sela, G. “The Two Sides of the Same Coin”- Medical Cannabis, Cannabinoids and Immunity: Pros and Cons Explained. *Pharmaceutics* 2022, 14, 389.
- Khoury, J. M., Neves, M. D. C. L. D., Roque, M. A. V., Queiroz, D. A. D. B., Corrêa de Freitas, A. A., de Fátima, Â., ... & Garcia, F. D. (2019). Is there a role for cannabidiol in psychiatry?. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 20(2), 101-116.
- Kooshki, A., Tofighiyan, T., Rastgoo, N., Rakhshani, M. H., & Miri, M. (2020). Effect of *Nigella sativa* oil supplement on risk factors for cardiovascular diseases in patients with type 2 diabetes mellitus. *Phytotherapy Research*, 34(10), 2706–2711.
- Kou, B., Liu, W., Zhao, W., Duan, P., Yang, Y., Yi, Q., ... & Kou, Q. (2017). Thymoquinone inhibits epithelial-mesenchymal transition in prostate cancer cells by negatively regulating the TGF- β /Smad2/3 signaling pathway. *Oncology Reports*, 38(6), 3592–3598.
- Kozela, E.; Pietr, M.; Juknat, A.; Rimmerman, N.; Levy, R.; Vogel, Z. Cannabinoids D9-Tetrahydrocannabinol and Cannabidiol Differentially Inhibit the Lipopolysaccharide-activated NF- κ B and Interferon- γ /STAT Proinflammatory Pathways in BV-2 Microglial Cells. *J. Biol. Chem.* 2010, 285, 1616–1626.
- Kumar, V., Torben, W., Mansfield, J., Alvarez, X., Vande Stouwe, C., Li, J., ... & Mohan, M. (2019). Cannabinoid attenuation of

- intestinal inflammation in chronic SIV-infected rhesus macaques involves T cell modulation and differential expression of micro-RNAs and pro-inflammatory genes. *Frontiers in immunology*, 10, 914.
- Kundu, J., Kim, D. H., Kundu, J. K., Chun, K. S. (2014). Thymoquinone induces oxidative stress-mediated apoptosis in human colon cancer cells through PI3K/Akt and p38 signaling pathways. *Chemico-Biological Interactions*, 219, 1–12.
- Lal, S.; Shekher, A.; Puneet; Narula, A.S.; Abrahamse, H.; Gupta, S.C. Cannabis and Its Constituents for Cancer: History, Biogenesis, Chemistry and Pharmacological Activities. *Pharmacol. Res.* 2021, 163, 105302.
- Le, P. M., Benhaddou-Andaloussi, A., Elimadi, A., Settaf, A., & Haddad, P. S. (2017). The black seed: *Nigella sativa* as a natural remedy for metabolic disorders. *Journal of Pharmacy & Pharmacology*, 69(8), 1035–1052.
- Leehey MA, Liu Y, Hart F, Epstein C, Cook M, Sillau S et al. Safety and Tolerability of Cannabidiol in Parkinson Disease: An Open Label, Dose-Escalation Study. *Cannabis and Cannabinoid Research*. 2020.
- 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.
- Li, H. (1974). Physical evidence for the antiquity of *Cannabis sativa* L. *Economic Botany*, 28(4), 433–439.

- Liang J, Lian L, Wang X et al (2021) Thymoquinone, extract from *Nigella sativa* seeds, protects human skin keratinocytes against UVA-irradiated oxidative stress, inflammation and mitochondrial dysfunction. *Mol Immunol* 135:21–27.
- Libro, R., Scionti, D., Diomede, F., Marchisio, M., Grassi, G., Pollastro, F., ... & Trubiani, O. (2016). Cannabidiol modulates the immunophenotype and inhibits the activation of the inflammasome in human gingival mesenchymal stem cells. *Frontiers in physiology*, 7, 559.
- Listenberger, L. L., Ory, D. S., & Schaffer, J. E. (2003). Palmitate-induced apoptosis can occur through a ceramide-independent pathway. *Journal of Biological Chemistry*, 278(14), 13823–13830.
- Liu Y, Zhang L, Li Y, et al. The pro-inflammatory cytokine, interleukin-6, enhances the polarization of alternatively activated macrophages. *J Immunol*. 2014 May 15;192(10):4675-84.
- Lu, H. C., & Mackie, K. (2016). An introduction to the endogenous cannabinoid system. *Biological Psychiatry*, 79(7), 516–525.
- Lu, H.-C.; Mackie, K. Review of the Endocannabinoid System. *Biol. Psychiatry Cogn. Neurosci. Neuroimaging* 2021, 6, 607–615.
- Ma J, Hu X, Li J et al (2017) Enhancing conventional chemotherapy drug cisplatin-induced anti-tumor effects on human gastric cancer cells both in vitro and in vivo by Thymoquinone targeting PTEN gene. *Oncotarget* 8:85926–85939
- Ma, J., Zhang, Y., Deng, H., Liu, Y., Lei, X., He, P., & Dong, W. (2020). Thymoquinone inhibits the proliferation and invasion of

- esophageal cancer cells by disrupting the AKT/GSK-3 β /Wnt signaling pathway via PTEN upregulation. *Phytotherapy Research*, 34(12), 3388-3399.
- Mangal, N.; Erridge, S.; Habib, N.; Sadanandam, A.; Reebye, V.; Sodergren, M.H. Cannabinoids in the Landscape of Cancer. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2021, 147, 2507–2534.
- Martinez Naya, N., Kelly, J., Corna, G., Golino, M., Abbate, A., & Toldo, S. (2023). Molecular and Cellular Mechanisms of Action of Cannabidiol. *Molecules*, 28(16), 5980.
- Mahboubi, M., Mohammad Taghizadeh Kashani, L., & Mahboubi, M. (2018). *Nigella sativa* fixed oil as alternative treatment in management of pain in arthritis rheumatoid. *Phytomedicine*, 46, 69–77.
- Majdalawieh, A. F., & Fayyad, M. W. (2016). Recent advances on the anti-cancer properties of *Nigella sativa*, a widely used food additive. *Journal of Ayurveda and Integrative Medicine*, 7(3), 173–180.
- Martin, S.; Al Khleifat, A.; Al-Chalabi, A. What Causes Amyotrophic Lateral Sclerosis? *F1000Research* 2017, 6, 371.
- McAllister, S. D., Soroceanu, L., & Desprez, P. Y. (2011). Cannabinoids and cancer: Implications for oncologists. *Journal of Clinical Oncology*, 29(10), 1291–1299.
- McAllister, S. D., Murase, R., Christian, R. T., Lau, D., Zielinski, A. J., Allison, J., ... & Desprez, P. Y. (2011). Pathways mediating the effects of cannabidiol on the reduction of breast cancer cell

- proliferation, invasion, and metastasis. *Breast cancer research and treatment*, 129, 37-47.
- McGuire, P., Robson, P., Cubala, W. J., Vasile, D., Morrison, P. D., Barron, R., ... & Wright, S. (2018). Cannabidiol (CBD) as an adjunctive therapy in schizophrenia: A multicenter randomized controlled trial. *American Journal of Psychiatry*, 175(3), 225–231.
- McPartland, J. M., Guy, G. W., & Di Marzo, V. (2014). Care and Feeding of the Endocannabinoid System: A Systematic Review of Potential Clinical Interventions. *PloS ONE, Public library of Science*, 9(3), 1-21.
- Mendi, A. (2018). *Nigella sativa* oil could induce osteogenic differentiation of dental pulp mesenchymal stem cells: Clinical nutrition for dentistry. *Journal of Food and Health Science*, 4(1), 19–24.
- Morgan CJ, Das RK, Joye A, Curran HV, Kamboj SK. Cannabidiol reduces cigarette consumption in tobacco smokers: preliminary findings. *Addict Behav.* 2013;38(9):2433–6.
- More, S. V., & Choi, D. K. (2015). Promising cannabinoid-based therapies for Parkinson's disease: motor symptoms to neuroprotection. *Molecular neurodegeneration*, 10, 1-26.
- Mukhopadhyay, P., Rajesh, M., Horváth, B., Batkai, S., Park, O., Tanchian, G., Gao, R. Y., Patel, V., Wink, D. A., Liaudet, L., Haskó, G., Szabó, C., Gao, B., & Pacher, P. (2011). Cannabidiol protects against hepatic ischemia/reperfusion injury by

- attenuating inflammatory signaling and response. *Free Radical Biology and Medicine*, 50(10), 1368–1381.
- Muralidharan-Chari, V., Kim, J., Abuawad, A., Naeem, M., Cui, H., & Mousa, S. A. (2016). Thymoquinone modulates blood coagulation in vitro via its effects on inflammatory and coagulation pathways. *International journal of molecular sciences*, 17(4), 474.
- Mücke, M.; Phillips, T.; Radbruch, L.; Petzke, F.; Häuser, W. Cannabis-Based Medicines for Chronic Neuropathic Pain in Adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018, 3, CD012182.
- Naftali, T., Mechulam, R., Marii, A., Gabay, G., Stein, A., Bronshtain, M., ... & Konikoff, F. M. (2017). Low-dose cannabidiol is safe but not effective in the treatment for Crohn's disease, a randomized controlled trial. *Digestive diseases and sciences*, 62, 1615-1620.
- Naftali, T.; Lev, L.B.; Yablecovitch, D.; Half, E.; Konikoff, F.M. Treatment of Crohn's Disease with Cannabis: An Observational Study. *Isr. Med. Assoc. J.* 2011, 13, 455–458.
- Naftali, T.; Bar-Lev Schleider, L.; Dotan, I.; Lansky, E.P.; Sklerovsky Benjaminov, F.; Konikoff, F.M. Cannabis Induces a Clinical Response in Patients with Crohn's Disease: A Prospective Placebo-Controlled Study. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2013, 11, 1276–1280.e1.
- Naftali, T.; Mechulam, R.; Lev, L.B.; Konikoff, F.M. Cannabis for Inflammatory Bowel Disease. *Dig. Dis.* 2014, 32, 468–474.

- Olbjørn, C.; Rove, J.B.; Jahnsen, J. Combination of Biological Agents in Moderate to Severe Pediatric Inflammatory Bowel Disease: A Case Series and Review of the Literature. *Paediatr. Drugs* 2020, 22, 409–416.
- Paland, N.; Pechkovsky, A.; Aswad, M.; Hamza, H.; Popov, T.; Shahar, E.; Louria-Hayon, I. The Immunopathology of COVID-19 and the Cannabis Paradigm. *Front. Immunol.* 2021, 12, 631233.
- Parker, J., Atez, F., Rossetti, R. G., Skulas, A., Patel, R., & Zurier, R. B. (2008). Suppression of human macrophage interleukin-6 by a nonpsychoactive cannabinoid acid. *Rheumatology International*, 28(7), 631–635.
- Parmar, J.R.; Forrest, B.D.; Freeman, R.A. 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.
- Pauli, A., & Schilcher, H. (2010). Specific selection of essential oil compounds for treatment of children's infection diseases. *Chemotherapy*, 56(6), 343–349.
- Pei, X., Li, X., Chen, H., Han, Y., & Fan, Y. (2016). Thymoquinone inhibits angiotensin II-induced proliferation and migration of vascular smooth muscle cells through the AMPK/PPAR γ /PGC-1 α pathway. *DNA and cell biology*, 35(8), 426–433.
- 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, 1691428.
- Pereira, C.F.; de Vargas, D.; Toneloto, F.L.; Ito, V.D.; Volpato, R.J. Implications of Cannabis and Cannabinoid Use in COVID-19: Scoping Review. *Rev. Bras. Enferm.* 2022, 75 (Suppl. 1), e20201374
- Pereira, S. R., Hackett, B., O'Driscoll, D. N., Sun, M. C., & Downer, E. J. (2021). Cannabidiol modulation of oxidative stress and signalling. *Neuronal Signaling*, 5(2), NS20200080.
- Petzke, F.; Tölle, T.; Fitzcharles, M.-A.; Häuser, W. Cannabis-Based Medicines and Medical Cannabis for Chronic Neuropathic Pain. *CNS Drugs* 2022, 36, 31–44.
- Prasad, A. S. (2008). Zinc in human health: effect of zinc on immune cells. *Molecular Medicine*, 14(5–6), 353–357.
- Pokorski, I., Clement, N., Phung, N., Weltman, M., Fu, S., & Copeland, J. (2017). Cannabidiol in the management of in-patient cannabis withdrawal: clinical case series. *Future Neurology*, 12(3), 133–140.
- Rahmani, A. H., Alzohairy, M. A., Khan, M. A., Aly, S. M. (2016). Therapeutic implications of black seed and its constituent thymoquinone in the prevention of cancer through inactivation of Akt pathway. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 17(4), 1985–1990.
- Rajesh, M., Bátkai, S., Kechrid, M., Mukhopadhyay, P., Lee, W. S., Horváth, B., Holovac, E., Lopes, I. S., Liaudet, L., Mackie, K., & Pacher, P. (2010). Cannabidiol attenuates cardiac dysfunction,

- oxidative stress, fibrosis, inflammatory and cell death signaling pathways in diabetic cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*, 56(25), 2115–2125.
- Ramírez, B.G.; Blázquez, C.; Gómez del Pulgar, T.; Guzmán, M.; de Ceballos, M.L. Prevention of Alzheimer's Disease Pathology by Cannabinoids: Neuroprotection Mediated by Blockade of Microglial Activation. *J. Neurosci.* 2005, 25, 1904–1913.
- Ranalli, P. (2004). Current status and future scenarios of hemp breeding. *Euphytica*, 140(1), 121-131.
- Reverchon, E., & De Marco, I. (2006). Supercritical fluid extraction and fractionation of natural matter. *The Journal of Supercritical Fluids*, 38(2), 146–166.
- Richard, D., Kefi, K., Barbe, U., Bausero, P., & Visioli, F. (2009). Polyunsaturated fatty acids as antioxidants. *Pharmacological Research*, 60(6), 485–492.
- Relles, D., Chipitsyna, G. I., Gong, Q., Yeo, C. J., & Arafat, H. A. (2016). Thymoquinone promotes pancreatic cancer cell death and reduction of tumor size through combined inhibition of histone deacetylation and induction of histone acetylation. *Advances in Preventive Medicine*, 2016, 1407840.
- Roepke, M., Diestel, A., Bajbouj, K., Walluscheck, D., Schonfeld, P., Roessner, A., ... & Schneider-Stock, R. (2007). Lack of p53 augments thymoquinone-induced apoptosis and oxidative stress in human osteosarcoma cells. *Cancer Letters*, 250(2), 249–260.

- Ruffolo, G., Gaeta, A., Cannata, B., Pinzaglia, C., Aronica, E., Morano, A., ... & Palma, E. (2022). GABAergic neurotransmission in human tissues is modulated by cannabidiol. *Life*, 12(12), 2042.
- Ruiz-Canela, M., Toledo, E., Bes-Rastrollo, M., & Martínez-González, M. Á. (2014). Olive oil consumption and risk of cardiovascular disease and mortality in the PREDIMED Study. *BMC Medicine*, 12(1), 78.
- Salem, M. L. (2005). Immunomodulatory and therapeutic properties of the *Nigella sativa* L. seed. *International Immunopharmacology*, 5(13–14), 1749–1770.
- Salem, M. L., & Hossain, M. S. (2000). Protective effect of black seed oil from *Nigella sativa* against murine cytomegalovirus infection. *International Journal of Immunopharmacology*, 22(9), 729–740.
- Sethi, G., Ahn, K. S., & Aggarwal, B. B. (2008). Targeting nuclear factor- κ B activation pathway by thymoquinone: role in suppression of antiapoptotic gene products and enhancement of apoptosis. *Molecular cancer research*, 6(6), 1059–1070.
- Shakeri, F., Gholamnezhad, Z., Mégarbane, B., Rezaee, R., & Boskabady, M. H. (2016). Gastrointestinal effects of *Nigella sativa* and its main constituent, thymoquinone: a review. *Avicenna journal of phytomedicine*, 6(1), 9–20.
- Shanmugam, M. K., Ahn, K. S., Hsu, A., Woo, C. C., Yuan, Y., Tan, K. H. B., ... & Kumar, A. P. (2018). Thymoquinone inhibits bone metastasis of breast cancer cells through abrogation of the CXCR4 signaling axis. *Frontiers in pharmacology*, 9, 1294.

- Shannon S, Opila-Lehman J. Effectiveness of Cannabidiol Oil for Pediatric Anxiety and Insomnia as Part of Posttraumatic Stress Disorder: A Case Report. *Perm J.* 2016;20(4):16–005.
- Simopoulos, A. P. (2002). Omega-3 and omega-6 fatty acids and the immune system. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*, 5(2), 125–129.
- Small, E., & Marcus, D. (2002). Hemp: A new crop with new uses for North America. *Trends in new crops and new uses*, 24(5), 284–326.
- Soliman, F. M., & Badeaa, R. I. (2002). Chemical composition and biological activity of the essential oil from seeds of anise (*Pimpinella anisum* L.). *Journal of Essential Oil Research*, 14(5), 351–359.
- Solowij, N., Broyd, S. J., Beale, C., Prick, J. A., Greenwood, L. M., Van Hell, H., ... & Yücel, M. (2018). Therapeutic effects of prolonged cannabidiol treatment on psychological symptoms and cognitive function in regular cannabis users: a pragmatic open-label clinical trial. *Cannabis and cannabinoid research*, 3(1), 21–34.
- Soria Lopez, J.A.; González, H.M.; Léger, G.C. Alzheimer's Disease. *Handb. Clin. Neurol.* 2019, 167, 231–255.
- Soundara Rajan, T., Giacoppo, S., Scionti, D., Diomedea, F., Grassi, G., Pollastro, F., ... & Trubiani, O. (2017). Cannabidiol activates neuronal precursor genes in human gingival mesenchymal stromal cells. *Journal of cellular biochemistry*, 118(6), 1531–1546.

- Stockings, E., Zagic, D., Campbell, G., Weier, M., Hall, W. D., Nielsen, S., ... & Degenhardt, L. (2018). Evidence for cannabis and cannabinoids for epilepsy: a systematic review of controlled and observational evidence. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 89(7), 741-753.
- Svendsen, K.B.; Jensen, T.S.; Bach, F.W. Does the Cannabinoid Dronabinol Reduce Central Pain in Multiple Sclerosis? Randomised Double Blind Placebo Controlled Crossover Trial. *BMJ* 2004, 329, 253.
- Suryadevara, U.; Bruijnzeel, D.M.; Nuthi, M.; Jagarine, D.A.; Tandon, R.; Bruijnzeel, A.W. Pros and Cons of Medical Cannabis Use by People with Chronic Brain Disorders. *Curr. Neuropharmacol.* 2017, 15, 800–814.
- Sultan, A.S.; Marie, M.A.; Sheweita, S.A. Novel mechanism of cannabidiol-induced apoptosis in breast cancer cell lines. *Breast* 2018, 41, 34–41.
- Sun, S., Hu, F., Wu, J., & Zhang, S. (2017). Cannabidiol attenuates OGD/R-induced damage by enhancing mitochondrial bioenergetics and modulating glucose metabolism via pentose-phosphate pathway in hippocampal neurons. *Redox Biology*, 11, 577–585.
- Sunda, F., & Arowolo, A. (2020). A molecular basis for the anti-inflammatory and anti-fibrosis properties of cannabidiol. *FASEB Journal*, 34(11), 14083–14092.

- Talib, W. H. (2017). Regression of breast carcinoma syngraft following treatment with piperine in combination with thymoquinone. *Scientia Pharmaceutica*, 85(3), 27.
- Thiele, E. A., Marsh, E. D., French, J. A., Mazurkiewicz-Beldzinska, M., Benbadis, S. R., Joshi, C., ... & Wilfong, A. (2018). Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWPCARE4): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *The Lancet*, 391(10125), 1085-1096.
- Tomida, I., Azuara-Blanco, A., House, H., Flint, M., Pertwee, R. G., & Robson, P. J. (2006). Effect of sublingual application of cannabinoids on intraocular pressure: a pilot study. *Journal of glaucoma*, 15(5), 349-353.
- Turhan, Y., Arican, M., Karaduman, Z. O., Turhal, O., Gamsızkan, M., Aydın, D., ... & Özkan, K. (2019). Chondroprotective effect of *Nigella sativa* oil in the early stages of osteoarthritis: An experimental study in rabbits. *Journal of Musculoskeletal & Neuronal Interactions*, 19(3), 362.
- Ullah, I., Ullah, N., Naseer, M. I., Lee, H. Y., & Kim, M. O. (2012). Neuroprotection with metformin and thymoquinone against ethanol-induced apoptotic neurodegeneration in prenatal rat cortical neurons. *BMC Neuroscience*, 13, 11.
- Ultee, A., Kets, E. P. W., & Smid, E. J. (2002). Mechanisms of action of carvacrol on the food-borne pathogen *Bacillus cereus*. *Applied and Environmental Microbiology*, 65(10), 4606–4610.

- van Vliet, S. A., Vanwersch, R. A., Jongsma, M. J., Olivier, B., & Philippens, I. H. (2008). Therapeutic effects of Δ^9 -THC and modafinil in a marmoset Parkinson model. *European Neuropsychopharmacology*, 18(5), 383-389.
- van Vliet, S. A. M., Vanwersch, R. A. P., Jongsma, M. J., van der Gugten, J., Olivier, B., & Philippens, I. H. C. H. M. (2007). Neuroprotective effects of delta-9-tetrahydrocannabinol in a marmoset Parkinson model. *The Open Pharmacology Journal*, 1, 13-18.
- Venkataraman B, Almarzooqi S, Raj V et al (2021) Thymoquinone, a dietary bioactive compound, exerts anti-inflammatory effects in colitis by stimulating expression of the colonic epithelial PPAR- γ transcription factor. *Nutrients* 13:1343.
- Verrico, C. D., Wesson, R. N., Konduri, M., Hofferek, C. J., Vazquez-Perez, J., Blair, E., ... & Dunner, K. (2020). Cannabidiol exposes glioblastoma multiforme cells to radiation by altering the tumor microenvironment. *Frontiers in Oncology*, 10, 424.
- Vignarajan, J., & Soni, S. (2023). Endocannabinoid system modulation in synaptic plasticity: Implications for neurodegenerative diseases. *Neuropharmacology*, 204, 108934.
- Viganò E, Diamond CE, Spreafico R, Balachander A, Sobota RM, Mortellaro A. Developmental regulation of the cytokine repertoire in human macrophages: IL-1, IL-6, TNF-alpha, and M-CSF. *Nat Commun*. 2015 .
- Wang, Y., Li, Y., Zhang, Y., & Li, H. (2022). Bioactive polyphenols separated from hemp seed shells ameliorate H₂O₂-induced

- oxidative stress injury in human umbilical vein endothelial cells. *Journal of Food Science*, 87(3), 1253–1263.
- 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.
- Weller, J.; Budson, A. Current Understanding of Alzheimer’s Disease Diagnosis and Treatment. *F1000Research* 2018, 7, 1161.
- Whelton, P. K., He, J., Cutler, J. A., Brancati, F. L., Appel, L. J., Follmann, D., & Klag, M. J. (1997). Effects of oral potassium on blood pressure: meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Jama*, 277(20), 1624-1632.
- Woo, C. C., Kumar, A. P., Sethi, G., & Tan, K. H. (2012). Thymoquinone: Potential cure for inflammatory disorders and cancer. *Biochemical Pharmacology*, 83(4), 443–451.
- Wu, H. Y., Chang, A. C., Wang, C. C., Kuo, F. H., Lee, C. Y., Liu, D. Z., & Jan, T. R. (2010). Cannabidiol induced a contrasting proapoptotic effect between freshly isolated and precultured human monocytes. *Toxicology and applied pharmacology*, 246(3), 141-147.
- Yang, Y., Bai, T., Yao, Y. L., Zhang, D. Q., Wu, Y. L., Lian, L. H., & Nan, J. X. (2016). Upregulation of SIRT1-AMPK by thymoquinone in hepatic stellate cells ameliorates liver injury. *Toxicology letters*, 262, 80-91.
- Yücel, M., Solowij, N., Respondek, C., Whittle, S., Fornito, A., Pantelis, C., & Lubman, D. I. (2008). Regional brain

abnormalities associated with long-term heavy cannabis use.

Archives of general psychiatry, 65(6), 694-701.

Zaiachuk, M., Pryimak, N., Kovalchuk, O., & Kovalchuk, I. (2021).

Cannabinoids, medical cannabis, and colorectal cancer immunotherapy. Frontiers in medicine, 8, 713153.

GELENEKTEN BİLİME: ÇÖREK OTU VE KENEVİR TOHUMU YAĞLARININ HÜCRESEL POTANSİYELİ

