



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**



**KENEVİR TOHUMU ÜRÜNLERİNİN KONTROLLÜ TÜKETİMİ
SONRASI İDRAR ÖRNEKLERİNDE KANNABİNOİD
MİKTARLARININ BELİRLENMESİ**

Hatice SOYTÜRK

**DİSİPLİNLERARASI ADLİ BİLİMLER ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN
Dr. Öğr. Üyesi İsmail Ethem GÖREN**

**ANKARA
2025**

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KENEVİR TOHUMU ÜRÜNLERİNİN KONTROLLÜ TÜKETİMİ
SONRASI İDRAR ÖRNEKLERİNDE KANNABİNOİD
MİKTARLARININ BELİRLENMESİ

Hatice SOYTÜRK

DİSİPLİNLERARASI ADLİ BİLİMLER ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN

Dr. Öğr. Üyesi İsmail Ethem GÖREN

İKİNCİ DANIŞMAN

Prof. Dr. Nebile DAĞLIOĞLU

Bu araştırma Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Müdürlüğü'nün TYL-2024-3534
proje numarası ile desteklenmiştir.

ANKARA

2025

ETİK BEYAN

Ankara Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne

Yüksek Lisans olarak hazırlayıp sunduğum “Kenevir Tohumu Ürünlerinin Kontrollü Tüketimi Sonrası İdrar Örneklerinde Kannabinoid Miktarlarının Belirlenmesi” başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan deneysel çalışma/araştırma tarafımdan yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Hatice SOYTÜRK

Tarih:

İmza:

KABUL VE ONAY

X X X X

ÖZET

Kenevir Tohumu Ürünlerinin Kontrollü Tüketimi Sonrası İdrar Örneklerinde Kannabinoid Miktarlarının Belirlenmesi

Son yıllarda, besleyici ve faydalı özellikleri nedeniyle kenevir tohumu ürünlerinin kullanımında artış gözlenmiştir. Omega-3 ve omega-6 yağ asitlerini içeren kenevir tohumu ve kenevir tohumu yağında THC etken maddesinin olmadığı düşünülmektedir ancak tohumların kontamine olması durumunda THC etken maddesi bu ürünlerde tespit edilebilmektedir. Buna ek olarak kenevir tohumu yağının kullanımı sonucunda alınan idrar örneklerinde THC tespit edilebilmiştir. Bu çalışmada kenevir tohumu ve yağındaki kannabinol, kannabidiol, Δ 9-THC, Δ 8-THC ve metabolitlerinin miktarları belirlenerek gönüllü katılımcıların bu ürünleri kullanımı sonrasında toplanan idrar örneklerinde kannabinol, kannabidiol, Δ 9-THC, Δ 8-THC ve metabolitlerinin geliştirilen valide bir yöntemle düzeylerinin belirlenmesi amaçlanmaktadır. İnternet ve aktarlardan temin edilen kenevir tohumu ve yağlarındaki kannabinol, kannabidiol, Δ 9-THC ve Δ 8-THC seviyeleri, sıvı kromatografi tandem kütle spektrometrisi (LC-MS/MS) kullanılarak belirlendi. 15 gönüllü tarafından içeriği belirlenen kenevir tohumu ürünleri kullanıldıktan sonra idrar numunesi toplanmıştır. Ortalama 23.4 μ g Δ 9-THC ve 3.6 μ g Δ 8-THC içeren 30 gram kenevir tohumu örneği gönüllü 5 kişi tarafından 10 gün boyunca tüketilmiştir. Ortalama 32 μ g Δ 9-THC ve 27 μ g Δ 8-THC içeren kenevir tohumu yağları 5 kişi tarafından 10 gün boyunca günde 1 mL doğrudan dermal olarak, 5 kişi tarafından 10 gün boyunca günde 5 mL doğrudan oral olarak kullanılmıştır. Toplanan idrar numunelerini analiz etmek için valide edilmiş sıvı-sıvı ekstraksiyon tabanlı LC-MS/MS yöntemi kullanılmıştır. En yüksek kannabinoid konsantrasyonları, kenevir tohumu yağının oral kullanımında tespit edilmiştir. Δ 9-THC ve Δ 8-THC ile metabolitleri Δ 9-THC-COOH ve Δ 8-THC-COOH sırasıyla 0.48 ± 0.01 (Ort. $\pm$ SS), 0.39 ± 0.10 (Ort. $\pm$ SS), 0.16 ± 0.10 (Ort. $\pm$ SS), 1.02 ± 1.21 (Ort. $\pm$ SS) ng/mL'dir. Tespit edilen miktarlar SAMSHA'nın eşik değerinin (20 ng/mL) altında olmasına rağmen ülkemizde "sıfır tolerans" prensibi benimsendiği için biyolojik örneklerde kannabinoidlerin pozitif sonuç vermesi durumunda cezai yaptırım uygulanmaktadır. Kenevir tohumu ürünlerinin içerisindeki kannabinoid miktarlarının belirlenerek satışa sunulması önerilmektedir.

Anahtar Sözcükler: Adli Toksikoloji, İdrar, Kannabinoid, Kenevir tohumu, LC-MS/MS

SUMMARY

Determination of Cannabinoid Concentrations in Urine Samples After Controlled Consumption of Cannabis Seed Products

In recent years, there has been an increase in the use of hemp seed products due to their nutritional and beneficial properties. Hemp seeds and hemp seed oil, which are sources of omega-3 and omega-6 fatty acids, are generally considered to be devoid of the active ingredient THC. However, the presence of THC can be detected in these products if the seeds are subject to contamination. Furthermore, the presence of THC can be identified in urine samples following the consumption of hemp seed oil. The objective of this study was to quantify the concentrations of cannabinol, cannabidiol, Δ^9 -THC, Δ^8 -THC, and their metabolites in urine samples collected from volunteer participants following the use of these products. The concentrations of cannabinol, cannabidiol, Δ^9 -THC, and Δ^8 -THC in hemp seeds and oils procured from online sources and herbalists were quantified using liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS). The concentrations of cannabinol, cannabidiol, Δ^9 -THC, and Δ^8 -THC in hemp seeds and oils procured from online sources and herbalists were quantified using liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS). Subsequently, urine samples were collected from 15 volunteers following their consumption of hemp seed products, the contents of which had been previously determined. During a ten-day experimental period, a cohort of five participants ingested 30 grams of hemp seed samples, which were found to contain an average of 23.4 μg of Δ^9 -THC and 3.6 μg of Δ^8 -THC. In parallel, hemp seed oils, characterized by an average concentration of 32 μg of Δ^9 -THC and 27 μg of Δ^8 -THC, were administered dermally at a rate of 1 mL per day to a separate group of five individuals over the same duration. Simultaneously, another group of five participants consumed the oils orally, with a daily dosage of 5 mL, for the identical ten-day timeframe. A validated liquid-liquid extraction-based LC-MS/MS method was used to analyze the collected urine samples. The oral administration of hemp seed oil resulted in the highest concentrations of cannabinoids. The concentrations of Δ^9 -THC, Δ^8 -THC, and their metabolites, Δ^9 -THC-COOH and Δ^8 -THC-COOH, were measured as 0.48 ± 0.01 ng/mL, 0.39 ± 0.10 ng/mL, 0.16 ± 0.10 ng/mL, and 1.02 ± 1.21 ng/mL, respectively (mean $\pm$ SD). Despite the detected concentrations being below the SAMSHA threshold of 20 ng/mL, the legal framework in our country adheres to a "zero tolerance" policy. Consequently, criminal sanctions are imposed when cannabinoids are positively identified in biological samples. To mitigate the risk of victimization, it is essential to differentiate between consumption of hemp seed products and cannabis abuse. It is advisable to quantify the cannabinoid content in cannabis seed products prior to their commercial distribution.

Keywords: Cannabinoid, Forensic Toxicology, Hemp seeds, LC-MS/MS, Urine

İÇİNDEKİLER

Etik Beyan	ii
Kabul ve Onay	iii
Özet	iv
Summary	v
İçindekiler	vi
Önsöz	viii
Simgeler ve Kısaltmalar	x
Şekiller	xi
Çizelgeler	xiii
1. GİRİŞ	1
1.1. Kenevir Bitkisi	1
1.1.1. Kenevir Bitkisinin Tarihçesi	6
1.1.2. Kenevir Tohumu	7
1.1.3. Kenevir Tohumu Yağı	8
1.2. Kannabinoidler	9
1.2.1. Fitokannabinoidler	9
1.2.1.1. Kannabinol	10
1.2.1.2. Kannabidiol (CBD)	11
1.2.1.3. Tetrahidrokannabinol ve Metabolitleri	12
1.2.1.3.1. Delta-9-Tetrahidrokannabinol (Δ^9 -THC)	12
1.2.1.3.2. Delta-8-Tetrahidrokannabinol	14
1.3. Fitokannabinoidlerin Farmakolojisi	17
1.3.1. Farmakokinetik	17
1.3.2. Farmakodinamik	18
1.4. Biyolojik Numunelerde Kannabinoidlerin Kullanımının Belirlenmesi	19
1.4.1. Kan	19
1.4.2. Saç	20
1.4.3. Tükürük	21
1.4.4. İdrar	21
1.5. Numune Hazırlama Yöntemleri	22
1.5.1. Sıvı-Sıvı Ekstraksiyon	22
1.5.2. Katı-Faz Ekstraksiyon	23
1.6. Analitik Yöntemler	24
1.6.1. Ön Tarama Yöntemleri	24
1.6.2. Doğrulama Yöntemleri	25
2. GEREÇ VE YÖNTEM	27
2.1. Kullanılan Kimyasallar	27
2.2. Kullanılan Ekipmanlar	27
2.3. Örneklerin Toplanması ve Analizi	28
2.3.1. Kenevir Tohumu Ürünleri	28
2.3.1.1. Kenevir Tohumu	28
2.3.1.2. Kenevir Tohumu Yağı	28
2.3.2. Kenevir Tohumu Ürünlerinin Kontrollü Tüketimi ve Örnek Toplanması	29
2.3.2.1. Kenevir Tohumunun Tüketilmesi Sonrasında Alınan İdrar Örnekleri	29
2.3.2.2. Kenevir Tohumu Yağının Sürülmesi Sonrasında Alınan İdrar Örnekleri	30
2.3.2.3. Kenevir Tohumu Yağının Oral Alımı Sonrasında Alınan İdrar Örnekleri	31
2.4. LC-MS/MS Analiz Parametreleri	31
2.4.1. Kenevir Tohumu ve Yağı için Cihaz Parametreleri	33
2.4.2. İdrar Örnekleri için Cihaz Parametreleri	35
2.5. Validasyon Çalışmaları	36
2.6. Verilerin İstatistiksel Analizi	38

3. BULGULAR	39
3.1. Yöntem Optimizasyonu	39
3.2. Metot Validasyonu	39
3.3. Deneysel Sonuçlar	48
3.3.1. Kenevir Tohumu Analiz Sonuçları	48
3.3.2. Kenevir Tohumu Yağı Analiz Sonuçları	49
3.3.3. Kullanım Sonrası İdrar Analiz Sonuçları	50
4. TARTIŞMA	54
5. SONUÇ VE ÖNERİLER	59
KAYNAKLAR	60
EKLER	67
EK-1: Etik Raporu	67
ÖZGEÇMİŞ	68



ÖNSÖZ

Adli Toksikoloji alanını bana tanıtan, tezimin hazırlanmasında bana yol gösteren ve destekleyen kıymetli ikinci danışmanım Prof. Dr. Nebile DAĞLIOĞLU'na sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tezime atandığı günden bu yana her zaman bana yardımcı olan ve beni her zaman destekleyen birinci danışmanım Dr. Öğr. Üyesi İsmail Ethem GÖREN'e bütün yardımları için sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Laboratuvar çalışmalarında ve yardıma ihtiyacım olduğu her anda beni destekleyen hocam Sayın Dr. Öğr. Üyesi Aslı ATASOY AYDIN'a desteklerinden dolayı teşekkürlerimi sunarım.

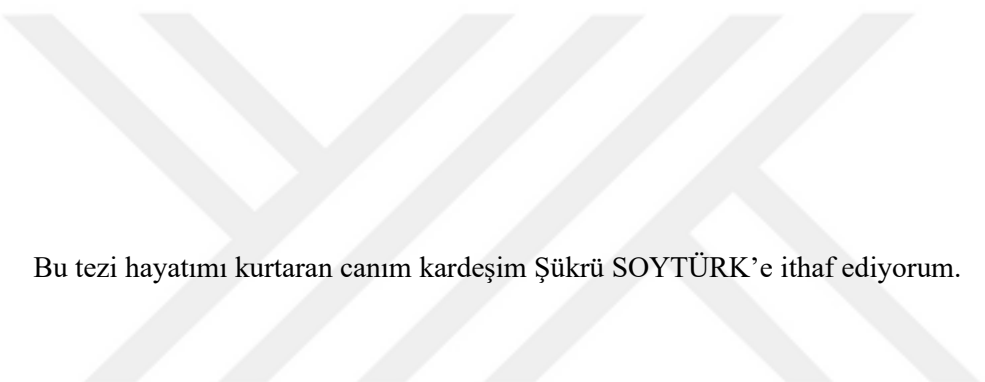
Kriminalistik Anabilim Dalı Başkanım Prof. Dr. Nergis CANTÜRK'e ve hocalarım Prof. Dr. Dilek AKYÜZLÜ ve Dr. Dilek BAYSAL'a katkılarından dolayı teşekkür ederim.

Ankara Üniversitesi Adli Bilimler Enstitüsü personeline güler yüzlerinden dolayı teşekkür ederim.

Başta Zeynep Sude KARAMAN olmak üzere bu süreçte her daim beni destekleyen Umut ARSLAN, Sena ÜNAL, Beril BORAN, Damla ŞENTÜRK ve diğer arkadaşlarıma teşekkür ederim.

TYL-2024-3534 proje kodlu Yüksek Lisans Tez Araştırma Fonuyla tezin gerçekleştirilmesinde katkıda bulunan Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeler Birimi'ne,

Son olarak beni her daim koşulsuz destekleyen ve her ihtiyacım olduğunda yanımda olan kıymetli aile bireylerime sonsuz sevgilerimi ve teşekkürlerimi sunarım. Doğduğum andan itibaren sevgisini esirgemeyen babaannem Hatice SOYTÜRK ve dedem Şükrü SOYTÜRK'e, maddi ve manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen sevgili annem Gülsüm SOYTÜRK ve sevgili babam Erçin SOYTÜRK'e, anneannem Esmâ YILMAZ'a, halalarım Gülşen TILI ve Şerife KARACAN'a, teyzem Özay ÖZER'e, kuzenlerim Şeyma SOYTÜRK, Uğur TILI, Adile ÖZER, Havvanur KARACAN, Şerife TILI, Samet KARACAN, Esmâ YILMAZ ve Umut HAN TILI'ya, rahmetli dedem Aziz YILMAZ'a, rahmetli enişterim Mehmet TILI ve Erol ÖZER'e, abim ve ablam olarak gördüğüm Bora YILMAZ ve Burcu YILMAZ'a, adını saymadığım diğer aile bireylerine hayatımın zorlu süreçlerinde yanımda oldukları için teşekkür ederim. Sevgili kardeşim Şükrü SOYTÜRK'e ayrı bir teşekkürü borç bilirim.



Bu tezi hayatımı kurtaran canım kardeşim Şükrü SOYTÜRK'e ithaf ediyorum.

SİMGELER ve KISALTMALAR

$\Delta 8$ -THC	Delta-8-Tetrahidrokannabinol
$\Delta 9$ -THC	Delta-9-Tetrahidrokannabinol
11-OH- $\Delta 8$ THC	11-Hydroxy-delta8-tetrahydrocannabinol
11-OH- $\Delta 9$ THC	11-Hydroxy-delta9-tetrahydrocannabinol
$\Delta 8$ THC-COOH	11-Nor-9-carboxy-delta8-tetrahydrocannabinol
$\Delta 9$ THC-COOH	11-Nor-9-carboxy-delta9-tetrahydrocannabinol
AAFS	Amerikan Adli Bilimler Akademisi
CBD	Kannabidiol
CBN	Kannabinol
DBS	Kurutulmuş kan lekesi
EWDTs	European Workplace Drug Testing Society
GC	Gaz kromatografisi
GC/MS	Gaz kromatografisi kütle spektrometresi
GC-MS/MS	Gaz kromatografisi tandem kütle spektroskopisi
LC	Sıvı kromatografisi
LC/MS	Sıvı kromatografisi kütle spektrometresi
LC-MS/MS	Sıvı kromatografisi tandem kütle spektroskopisi
LLE	Sıvı-sıvı ekstraksiyonu
LOD	Tespit limiti
LOQ	Nicel limit
MeOH	Metanol
MRM	Çoklu Reaksiyon İzleme
SPE	Katı-faz ekstraksiyonu
TCK	Türk Ceza Kanunu
UNODC	Birleşmiş Milletler Uyuşturucu ve Suç Ofisi

ŞEKİLLER

Şekil 1.1.	Kenevir bitkisi (https://www.canva.com/)	2
Şekil 1.2.	2018-2022 yıllık ortalama kenevir bitkisi yakalamaları (UNODC) (https://www.unodc.org/unodc/en/data-and-analysis/wdr2024-drug-market-trends.html 02.04.2025)	3
Şekil 1.3.	Kök keneviri yakalama istatistikleri (2024 Türkiye Uyuşturucu Raporu)	3
Şekil 1.4.	Erkek (a) ve dişi (b) kenevir bitkisi (Chandra vd., 2017))	4
Şekil 1.5.	Kenevir sapındaki tekstil kullanımına uygun primer lifi (ORAN Kalkınma Ajansı, 2025)	4
Şekil 1.6.	Kenevirden elde edilen ürünler (https://www.canva.com/)	5
Şekil 1.7.	Kenevir tohumu (https://www.canva.com/)	7
Şekil 1.8.	Kenevir tohumu ve kenevir tohumu yağı (https://www.canva.com/)	8
Şekil 1.9.	Kannabinol (PubChem)	10
Şekil 1.10.	Cannabidiol (PubChem)	11
Şekil 1.11.	Epidiolex	12
Şekil 1.12.	Δ^9 -THC ve metabolitleri	13
Şekil 1.13.	THC metabolizasyonu (Bardhi vd., 2022)	14
Şekil 1.14.	Dranabinol ve Nabilon	14
Şekil 1.15.	Δ^8 -THC ve metabolitleri (https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/ 20.05.2025)	15
Şekil 1.16.	Piyasada bulunan Δ^8 -THC içeren ürünler	16
Şekil 1.17.	Sıvı-Sıvı Ekstraksiyon (https://www.canva.com/)	23
Şekil 1.18.	Katı-Faz Ekstraksiyonu (https://www.canva.com/)	24
Şekil 2.1.	LC-MS/MS cihazı	32
Şekil 2.2.	Kenevir tohumu ve yağ numuneleri için optimize edilen gradient programı	33
Şekil 2.3.	İdrar numuneleri için optimize edilen gradient programı	35
Şekil 2.4.	İdrar numuneleri için stabilite koşulları	38
Şekil 3.1.	Kenevir tohumu ve kenevir tohumu yağı örneklerinde CBD kalibrasyon eğrisi	40
Şekil 3.2.	Kenevir tohumu ve kenevir tohumu yağı örneklerinde CBD pik görüntüsü	40
Şekil 3.3.	Kenevir tohumu ve kenevir tohumu yağı örneklerinde CBN kalibrasyon eğrisi	41
Şekil 3.4.	Kenevir tohumu ve kenevir tohumu yağı örneklerinde CBN pik görüntüsü	41
Şekil 3.5.	Kenevir tohumu ve kenevir tohumu yağı örneklerinde Δ^8 -THC kalibrasyon eğrisi	41
Şekil 3.6.	Kenevir tohumu ve kenevir tohumu yağı örneklerinde Δ^8 -THC pik görüntüsü	42
Şekil 3.7.	Kenevir tohumu ve kenevir tohumu yağı örneklerinde Δ^9 -THC kalibrasyon eğrisi	42
Şekil 3.8.	Kenevir tohumu ve kenevir tohumu yağı örneklerinde Δ^9 -THC pik görüntüsü	42
Şekil 3.9.	Kenevir tohumu ve kenevir tohumu yağı örneklerinde THCAA kalibrasyon eğrisi	43
Şekil 3.10.	Kenevir tohumu ve kenevir tohumu yağı örneklerinde THCAA pik görüntüsü	43
Şekil 3.11.	İdrar analizlerinde Δ^9 -THC kalibrasyon eğrisi	43
Şekil 3.12.	İdrar analizlerinde Δ^9 -THC pik görüntüsü	44

Şekil 3.13. İdrar analizlerinde $\Delta 8$ -THC kalibrasyon eğrisi	44
Şekil 3.14. İdrar analizlerinde $\Delta 8$ -THC pik görüntüsü	44
Şekil 3.15. İdrar analizlerinde 11-OH- $\Delta 8$ -THC kalibrasyon eğrisi	45
Şekil 3.16. İdrar analizlerinde 11-OH- $\Delta 8$ -THC pik görüntüsü	45
Şekil 3.17. İdrar analizlerinde $\Delta 9$ -THC-COOH kalibrasyon eğrisi	45
Şekil 3.18. İdrar analizlerinde $\Delta 9$ -THC-COOH pik görüntüsü	46
Şekil 3.19. İdrar analizlerinde $\Delta 8$ -THC-COOH kalibrasyon eğrisi	46
Şekil 3.20. İdrar analizlerinde $\Delta 8$ -THC-COOH pik görüntüsü	46
Şekil 3.21. İdrar analizlerinde CBD kalibrasyon eğrisi	47
Şekil 3.22. İdrar analizlerinde CBD pik görüntüsü	47
Şekil 3.23. İdrar analizlerinde 11-OH- $\Delta 9$ -THC kalibrasyon eğrisi	47
Şekil 3.24. İdrar analizlerinde 11-OH- $\Delta 9$ -THC pik görüntüsü	48
Şekil 3.25. Kenevir tohumu ürünlerinin uygulama yollarına göre idrarda $\Delta 8$ -THC-COOH (ng/mL) konsantrasyon dağılımı	51
Şekil 3.26. Kenevir tohumu ürünlerinin uygulama yollarına göre idrarda $\Delta 9$ -THC-COOH (ng/mL) konsantrasyon dağılımı	51
Şekil 3.27. $\Delta 9$ -THC-COOH ve $\Delta 8$ -THC-COOH miktarlarının idrar numunelerinde zamana bağlı ortalama değişimini gösteren çizgi grafiği	52

ÇİZELGELER

Çizelge 1.1. Esrar ve THC'nin klinik çalışmalarda doza bağlı gözlenen in vivo veya in vitro etkileri (Grotenhermen, 2002)	19
Çizelge 2.1. Kullanılan kimyasallar ve markaları	27
Çizelge 2.2. Kullanılan ekipmanlar ve markaları	27
Çizelge 2.3. İdrar numunesi toplanan saatler	29
Çizelge 2.4. Kenevir tohumu ve yağı için optimize edilen LC-MS/MS cihazının parametreleri	33
Çizelge 2.5. LC-MS/MS cihazının kenevir tohumu ve yağı için optimize edilen analiz gradient program	33
Çizelge 2.6. Analitler için elde edilen LC-MS/MS cihazının MRM geçişleri ve MS/MS parametreleri (Kenevir tohumu ve yağı)	34
Çizelge 2.7. İdrar örnekleri için optimize edilen LC-MS/MS cihazının parametreleri	35
Çizelge 2.8. LC-MS/MS cihazının idrar örnekleri için optimize edilen analiz gradient program	35
Çizelge 2.9. Analitler için elde edilen LC-MS/MS cihazının MRM geçişleri ve MS/MS parametreleri (idrar örnekleri)	36
Çizelge 3.1. Kenevir tohumu numunelerindeki kannabinoid miktarları	48
Çizelge 3.2. Kenevir tohumu numunelerindeki ortalama ve aralık değerleri	49
Çizelge 3.3. Kenevir tohumu yağı numunelerindeki kannabinoid miktarları	49
Çizelge 3.4. Kenevir tohumu yağı numunelerindeki ortalama ve aralık değerleri	50
Çizelge 3.5. İdrar numunelerindeki kannabinoid miktarları	50
Çizelge 3.6. İdrar numunelerinde ölçülen kannabinoid seviyelerinin uygulama yollarına göre ortalama ve aralık değerleri	52
Çizelge 3.7. İdrar numunelerinde zamana bağlı kannabinoid seviyelerindeki (ng/mL) değişim ortalamaları	53

1. GİRİŞ

Kenevir bitkisi, gıda, tekstil lifi veya tıbbi uygulamalar için kullandığı en eski bitkilerden biridir (Abdel-Kader vd., 2024). Son yıllarda, beslenme alışkanlıklarını değiştirerek sağlık durumlarını iyileştirmek ve korumak isteyen insanlar arasında besleyici ve faydalı özellikleri nedeniyle kenevir tohumu kullanımında artış gözlenmiştir (Frassinetti vd., 2018). Kenevir tohumundan elde edilen kenevir tohumu yağı, omega-3 ve omega-6 yağ asitlerinin zengin doğal bitkisel kaynağı olarak bilinmektedir (Amiri-Rigi vd., 2023). Kenevir tohumu ve ürünleri zengin bitkisel bir besin kaynağı olmasına rağmen kenevir tohumları, kenevir materyalleri ile kontamine olabilmektedir. Bu durum biyolojik örneklerde Tetrahidrokannabinol (THC) tespit edilebilmesine sebep olmaktadır (Callaway vd., 1997; UNODC, 2025). European Workplace Drug Testing Society (EWDTS) idrar için kannis metabolitinin (THC-COOH) eşik değerini 15 ng/mL olarak belirlemiştir (EWDTS, 2022). Ancak ülkemizde Türk Ceza Kanunu (TCK) 191. madde kapsamında uyuşturucu veya uyarıcı madde kullanmak suç kabul edildiği için kenevir tohumu ürünü tüketimine bağlı olarak kişinin biyolojik örneklerindeki kannabinoid pozitifliği, cezai işlem uygulanması için yeterli görülmektedir. Bu durum kişi ve toplum çağında sosyal, ekonomik ve hukuki kayıpların yaşamasına neden olacaktır.

Geçmiş yıllarda haşhaş tohumunun besin olarak kullanılmasından kaynaklı olarak morfin yasa dışı maddesi için biyolojik örneklerde pozitif sonuç vermesi ülkemizde soruna neden olmuştur. 2016 yılında yanlış pozitiflik sorununu çözmek için morfin maddesinin eşik değeri arttırılmıştır (Özbunar vd., 2019). Kenevir bitkisinden elde edilen yasa dışı esrar maddesi ve kenevir tohumu ürünleri benzer bir duruma neden olmaktadır. Bu yüzden kenevir tohumu ürünleri ile yasa dışı esrar maddesinin kullanımı ayırt edilmelidir. Tez projemizde, ülkemizde internette ve aktarlarda yasal olarak satışı gerçekleşen kenevir tohumu ve yağlarındaki kannabinoid miktarları belirlenerek gönüllü katılımcıların bu ürünleri kullanımı sonrasında toplanan idrar örneklerinde kannabinoidler için geliştirilen valide bir analitik yöntemle kannabinoid düzeylerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

1.1. Kenevir Bitkisi

Cannabaceae familyasına ait kenevir (*cannabis*) bitkisinin; *Cannabis Sativa*, *Cannabis Indica* ve *Cannabis ruderalis* olarak bilinen üç adet alt türü bulunmaktadır (M. A. ElSohly ve Slade, 2005). Kenevir bitkisi iki evcikli bir bitkidir, dişi ve erkek çiçekleri ayrı

bitkilerde yetişir. Erkek bitkiler, dişi bitkilerden daha uzundur ancak dişi bitkiler ile karşılaştırıldığında daha az dayanıklıdır.



Şekil 1.1. Kenevir bitkisi (<https://www.canva.com/>)

Kenevir bitkisinden endüstriyel, ticari ve ilaç amaçlı üretim yapılmaktadır. Ülkemizde “Lif, tohum ve sap üretimi ile ilaç etkin maddesi elde etmeye yönelik çiçek ve yaprak üretimi amaçlı kenevir yetiştiriciliği, Tarım ve Orman Bakanlığının iznine tabidir.” 20 ilde ve ilçelerinde (Amasya, Antalya, Bartın, Burdur, Çorum, İzmir, Karabük, Kastamonu, Kayseri, Kütahya, Malatya, Ordu, Rize, Samsun, Sinop, Sivas, Tokat, Uşak, Yozgat ve Zonguldak) izinli kenevir yetiştiriciliği yapılabilmektedir. Kenevir bitkisinin esrar üretmek için üretilmesi ve esrarın ihzar, ithal, ihraç ve satışı yasaktır (İçişleri Bakanlığı ve EGM, 2024). Dünyanın birçok yerinde Türkiye’de olduğu gibi yasa dışı kenevir bitkisi üretimi sorun teşkil etmektedir. Yasa dışı kenevir bitkisi ekimleri yapılan operasyonlarla yakalanarak imha edilmektedir. Birleşmiş Milletler Uyuşturucu ve Suç Ofisi’nin (UNODC) 2024 yılı raporunda 2018-2022 yılları arasında Türkiye’de yasa dışı kenevir yakalamalarının birçok ülkeden daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Şekil 1.2.). Nijerya, Hindistan, Brezilya, Kolombiya, Paraguay ve Amerika, diğer ülkelerle kıyaslandığında en yüksek yakalama oranlarına sahiptir (Şekil 1.2.). 2024 yılında yayınlanan Türkiye Uyuşturucu Raporu’na göre bir önceki yıla göre %43,6 oranında kök kenevir yakalamasında artış gerçekleşmiştir (İçişleri Bakanlığı ve EGM, 2024).



Şekil 1.2. 2018-2022 yıllık ortalama kenevir bitkisi yakalamaları (UNODC) (<https://www.unodc.org/unodc/en/data-and-analysis/wdr2024-drug-market-trends.html> 02.04.2025)



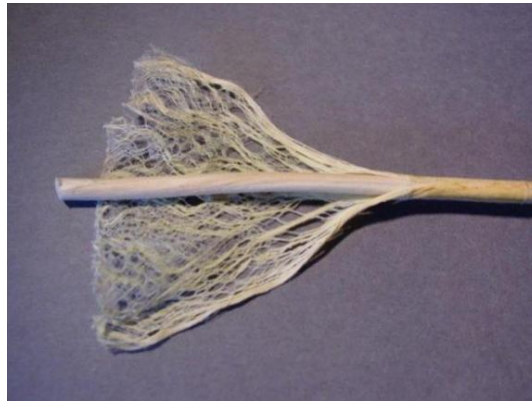
Şekil 1.3. Kök keneviri yakalama istatistikleri (2024 Türkiye Uyuşturucu Raporu)

Kenevir bitkisinden elde edilen yasa dışı esrar maddesi, dünya çapında en yaygın kullanılan yasa dışı madde olmaya devam etmektedir (UNODC, 2025). Esrar, yüksek bağımlılık potansiyeline sahip olduğu ve diğer yasa dışı maddelere geçişte önemli bir basamak olduğu için tehlike teşkil etmektedir (İçişleri Bakanlığı ve EGM, 2024). Esrar üreticileri, esrar üretimi için psikoaktif bir madde olan THC maddesini daha yüksek miktarlarda elde etmeyi amaçlamıştır. Bu yüzden ticari üretimler için dişi kenevir bitkileri tercih edilirken erkek bitkiler yok edilmektedir (Punja ve Holmes, 2020). THC etkin maddesini artırmak için bir başka yöntem olarak skunk (sinsimella) yetiştirilmeye başlanmıştır. Yasa dışı kenevirin bir başka formu olan skunk maddesi, *Cannabis Sativa* ve *Cannabis Indica* tohumlarının melezlenmesiyle elde edilen yüksek THC miktarı içeren bir esrar türüdür. Son yıllarda ülkemizde de yasa dışı olarak yetiştirilmeye başlanmıştır (İçişleri Bakanlığı ve EGM, 2024).



Şekil 1.4. Erkek (a) ve dişi (b) kenevir bitkisi (Chandra vd., 2017))

Kenevir bitkisi sadece esrar elde etme amacıyla yetiştirilmemektedir. Kenevir bitkisinden elde edilen endüstriyel kenevir ürünlerinin farklı alanlarda kullanımı mevcuttur. Kenevir bitkisinin lifi ve sapından, gazete, kumaş, ayakkabı, halı, sunta, karton, pelet vb. ürünler elde edilirken kenevir bitkisinin tohumundan un, ekmek, yağ, kozmetik ürünleri elde edilebilir (Gizlenci vd., 2019). Yasa dışı madde amaçlı üretilen kenevir bitkisi ile endüstriyel amaçlı üretilen kenevir bitkisinin ayırımı yapmak önemlidir. Endüstriyel tip kenevirlerde THC düşük oranda bulunurken yasa dışı madde (esrar) amaçlı kenevir bitkilerinde THC oranı yüksektir. Kenevir bitkisinin yasa dışı madde (esrar) ile endüstriyel amaçlı üretimini ayırt etmek için CBD, CBN ve THC oranları hesaplanmaktadır. Eğer $[THC+CBN]: [CBD]$ oranı <1 ise kenevir bitkisi bir lif türü olarak kabul edilir. Bu oran >1 ise, bir ilaç türü olarak kabul edilir (UNODC, 2025).



Şekil 1.5. Kenevir sapındaki tekstil kullanımına uygun primer lifi (ORAN Kalkınma Ajansı, 2025)



Şekil 1.6. Kenevirden elde edilen ürünler (<https://www.canva.com/>)

Kenevir bitkisinden elde edilen esrarın ve kenevir özünün kullanımı sonucunda kişilerde ölüme kadar sebep olabilen klinik etkiler meydana gelmektedir. Bireyin deneyimlediği klinik etkiler ruh haline, kişiliğine, çevreye ve alınan doza bağlıdır. Sigara olarak kullanıldığında etkisi 10-30 dakika sonra, yutulduğunda ise 1-3 saatte etkisi görülmektedir. Esrarın etkisi yaklaşık 4-8 saat sürebilmektedir. Bununla birlikte, ham kenevir özü damardan da enjekte edilebilmektedir. Bu durum bulantı, kusma, ishal, karın ağrısı, ateş, hipotansiyon, pulmoner ödem, akut böbrek yetmezliği, yaygın damar içi pıhtılaşma ve ölüme neden olabilir (Gupta, 2016).

1.1.1. Kenevir Bitkisinin Tarihçesi

Yaklaşık 12.000 yıl önceki Orta Asya'daki ilk tarımsal uygulamalarda, kenevir bitkisinin gıda olarak tüketildiği, kumaş yapımında ve ilaç olarak kullanıldığı tahmin ediliyordu (Pierro Neto vd., 2023). İlk evcilleştirilmiş bitkilerden biri olarak, insan toplumlarının ekonomik, sosyal ve kültürel gelişimi ile iç içe geçmiş uzun ve değişen bir tarihe sahiptir (Ren vd., 2021). Kenevirin, Orta Doğu ve Asya'da M.Ö. 6. yüzyıla kadar uzanan uzun bir tıbbi kullanım geçmişi bulunmaktadır. Daha sonra 19. yüzyılda Batı dünyasına epilepsi, tetanos, romatizma, migren, astım, trigeminal nevralji, yorgunluk ve uykusuzluğu tedavi etmek için bir ilaç olarak tanıtılmıştır (Abdel-Kader vd., 2024; Thomas ve ElSohly, 2016).

Ülkemizde tarımın gelişmesiyle beraber erkek kenevir bitkisinin ayrıştırıldıktan sonra dişi bitkinin tohumlarının daha lezzetli olduğu fark edilince, dişi kenevir tohumları besin olarak kullanılmaya başlanmıştır. Kenevir çiçeklerini ve yapraklarını, ağrı kesici ve keyif verici olarak kullanmaya başlamışlardır. Kenevir kullanımının suistimal edildiği fark edilmesinin üzerine yasaklanmıştır ve günümüzde hâlâ esrar kullanımı ile mücadele edilmektedir. Genç Osman döneminde tütün, esrar gibi sarhoşluk veren maddelerin tüketimi ve üretimi yasaklanmıştır. IV. Murat döneminde ise kullananlar ve satanlar idam cezasına çarptırılmıştır (Akgür., 2018). Günümüzde ise Tarım ve Orman Bakanlığının iznine tabi olarak lif, tohum ve sap üretimi ile ilaç etkin maddesi elde etmeye yönelik çiçek ve yaprak üretimi amaçlı kontrollü kenevir yetiştiriciliği yapılabilmektedir. Ancak esrar elde etmek amacıyla kenevir bitkisinin ekiminin yapılması yasaktır ve cezaya tabidir.

1.1.2. Kenevir Tohumu



Şekil 1.7. Kenevir tohumu (<https://www.canva.com/>)

Kenevir bitkisinden gıda amaçlı kullanmak için kenevir tohumu elde edilmektedir. Aken olarak adlandırılan meyve, yumurtalığın ince çeperi tarafından sıkıca kaplanmış sert bir kabuğa sahiptir. Benekli tek bir tohum içermektedir. Oval ve pürüzsüz yapıda, yaklaşık 2-5 mm uzunluğundadır. Kahverengimsi renkte görünüme sahiptir (UNODC, 2025). Kenevir tohumları esansiyel yağ asitleri ve doymamış yağ asitleri açısından zengin bir besin kaynağıdır. Tohumlarda esansiyel yağ asitlerinden omega-3, omega-6 ve tearidonik asit bulunmaktadır. Zengin besin kaynağı olması sebebiyle gıda olarak tüketilmektedir (Ben Necib vd., 2022). Tohum olarak ya da toz haline getirildikten sonra un olarak kullanımları mevcuttur (Başer ve Bozoğlu, 2020).

Kenevir tohumu, bitkinin en fazla glandüler trikom yoğunluğuna ve en yüksek THC konsantrasyonuna sahip kısmı olan brakteol ile çevrili olmasına rağmen, tohumların kendileri THC içermemektedir. THC içermediği düşünüldüğü için yasal olarak satışı bulunmaktadır. Ancak tohumlar, kenevir materyalleri (örn. çiçekli tepeler, kabuklar, reçine) ile kontamine olabilmektedir. Bu durumdan kaynaklı olarak tohumlar analiz edildiklerinde THC tespit edilebilmektedir (UNODC, 2025). Bu durumu engellemek için tohumlar iyi yıkanmalıdır.

1.1.3. Kenevir Tohumu Yağı



Şekil 1.8. Kenevir tohumu ve kenevir tohumu yağı (<https://www.canva.com/>)

Kenevir tohumu yağı, kenevir tohumundan elde edilen sarı berrak bir sıvıdır (UNODC, 2025). Kenevir tohumu, yaklaşık %35 oranında yağ içermektedir. Kenevir tohumundan, kenevir tohumu yağı elde etmek için genellikle soğuk presleme yöntemi kullanılmaktadır. (Bai vd., 2025). Kenevir tohumu yağı, insan sağlığı için gerekli olan omega-6 ve omega-3 yağ asitleri de dahil olmak üzere %75-85 çoklu doymamış yağ asitlerinden (PUFA'lar) oluşur (Deferne ve Pate 1996).

Son yıllarda, doğal bitkilerin cilt bakım ürünlerinde kullanımı giderek daha fazla artmaktadır. Kenevir tohumu yağı da şampuanlar, saç kremleri, saç spreyleri, köpükler, jel veya şekillendirici losyonlar, pomatlar ve cilt kremleri gibi kozmetik ürünlerde kullanılmaktadır. Kenevir tohumu yağındaki çoklu doymamış yağ asitleri cilde nüfuz etme konusunda yüksek bir etkiye sahiptir. Bu sebeple anti-oksidasyon, anti-ultraviyole ve güneş kremi gibi kozmetiklerde uygulanabilir (Pei vd., 2020)

Kenevir tohumunun THC içermediği düşünüldüğü için kenevir tohumu yağında da olmadığı düşünülmektedir. Ancak yapraklardan kontamine olan kenevir tohumlarından elde

edilen yağlarda THC maddesi tespit edilebilmektedir. Yapılan çalışmalarda kenevir tohumu yağının kullanımı sonucunda alınan idrar örneklerinde THC etken maddesi tespit edilebilmiştir (Callaway vd., 1997; Struempler vd., 1997). Bu nedenle elde edilen kenevir tohumu yağlarının içeriğindeki THC, CBD ve CBN oranlarının belirlenmesi önemlidir.

1.2. Kannabinoidler

Kannabinoidler, çeşitli yapısal bileşik sınıflarını kapsayan biyoaktif bileşiklerdir. Üç grupta sınıflandırılmaktadırlar.

- 1- Endokannabinoidler: Organizmamızda fizyolojik olarak sentezlenmektedir. İnsan vücudunda bulunan kannabinoidler, endokannabinoidler olarak adlandırılmaktadır.
- 2- Fitokannabinoidler: Kenevir bitkisinde doğal olarak bulunan kannabinoidler, fitokannabinoid olarak bilinmektedir. Bitkiler tarafından üretilmektedir.
- 3- Sentetik kannabinoidler: Doğal olarak oluşan fitokannabinoidlerden laboratuvar ortamında sentezlenmektedir. Sentetik kannabinoidler, kenevirdeki başlıca psikoaktif madde olan THC'nin etkilerini taklit eden yeni psikoaktif maddeler olarak tanımlanmaktadır. Kimyasal yapısı her zaman doğal olarak oluşan kannabinoidlere benzememektedir. Sentetik kannabinoidler genellikle beyindeki ve diğer organlardaki kannabinoid reseptörlerine THC'nin yaptığı gibi bağlanır ve fitokannabinoidlere benzer etkiler gösterebilir. Ancak etki ve diğer özellikler açısından farklılık gösterebilmektedir (EMCDDA, 2023; Martinelli vd., 2022).

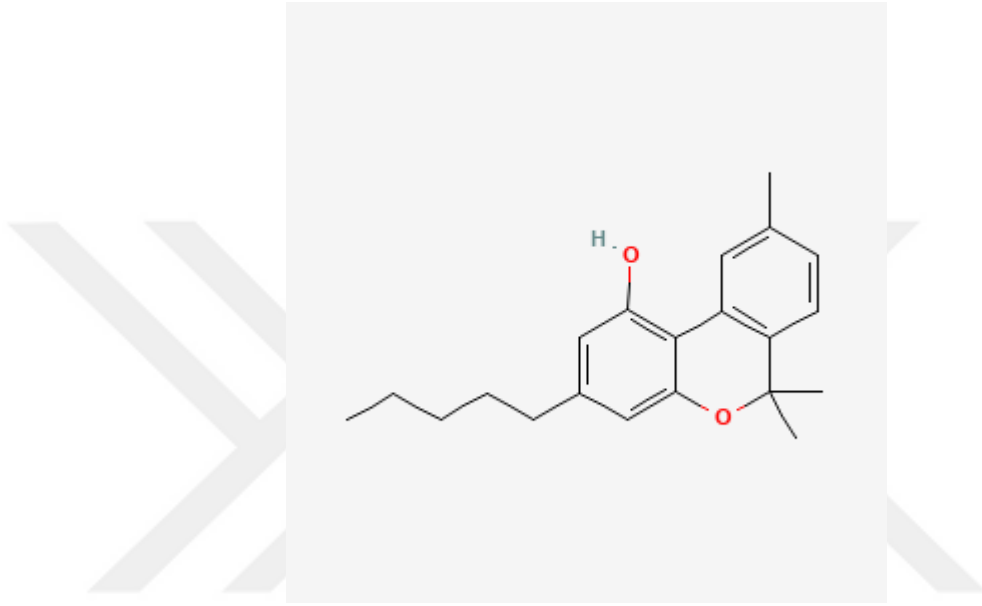
Kannabinoidler, lipofilik terpenoid moleküller olduğundan dolayı vücuda kolayca girebilmektedir (Kesner ve Lovinger, 2021). Bu sayede kannabinoid içeren maddelerin kullanımı sonucunda biyolojik numunelerde kannabinoidler tespit edilir.

1.2.1. Fitokannabinoidler

Fitokannabinoidler, *Cannabis* (*Cannabaceae*) cinsinde doğal olarak oluşan halka kimyasal bileşenlerin yapısal olarak çeşitli bir sınıfıdır. Bu kimyasal sınıflandırma, genel olarak ortak bir C21 öncüsünden (kannabigerolik asit, CBGA) veya onun C19 analogundan (kannabigerovarik asit, CBGVA) türetilmesine dayanır, baskın fitokannabinoid öncüleri sırasıyla geranil pirofosfatın olivetolik ve divarinik asitle reaksiyonuyla oluşur. Kannabigerol ve kannabidivarik asidin enzimatik dönüşümü, (2)-trans- Δ^9 -tetrahidrokannabinol (Δ^9 -THC),

kannabigerol (CBG), kannabikromen (CBC), kannabisiklol (CBL), kannabidiol (CBD), kannabinodiol (CBND) ve kannabinol (CBN) ve bunların C19 homologları Δ^9 -tetrahidrokannabivarin (Δ^9 -THCV), kannabivarin (CBV) ve kannabidivarin (CBDV) dahil olmak üzere çok çeşitli C21 terpenofenolikleri üretir. (Ryan vd., 2013).

1.2.1.1. Kannabinol

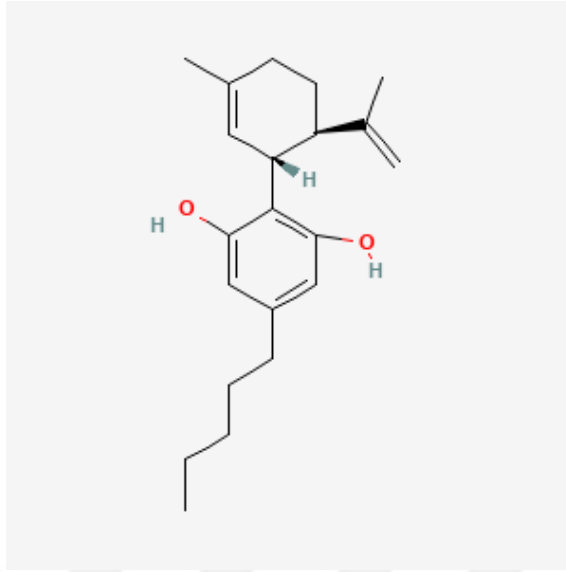


Şekil 1.9. Kannabinol (PubChem)

- Molekül formülü : $C_{21}H_{26}O_2$
- Moleküler ağırlığı : 310.4 g/mol
- CAS Numarası : 521-35-7
- IUPAC : 6,6,9-trimethyl-3-pentylbenzo[c]chromen-1-ol

Kannabinol (CBN) THC bozunmasının hafif psikoaktif bir ürünüdür ve taze bitkide bulunmamaktadır. Bu yüzden THC'nin CBN'ye oranı bir kenevir örneğinin yaşının bir göstergesi olabilir (UNODC, 2025).

1.2.1.2. Kannabidiol (CBD)



Şekil 1.10. Cannabidiol (PubChem)

- Molekül formülü : $C_{21}H_{30}O_2$
- Moleküler ağırlığı : 314,5 g/mol
- CAS Numarası : 13956-29-1
- IUPAC : 2-[(1R,6R)-3-methyl-6-prop-1-en-2-ylcyclohex-2-en-1-yl]-5-pentylbenzene-1,3-diol

Yapısal olarak CBD oldukça basit bir bileşiktir ancak biyolojik etkileri geniş çapta yayılmıştır. CBD toksik bir bileşik değildir. Her iki kannabinoid reseptöründe (C1 ve C2) düşük bir afiniteye sahip olmasına rağmen THC aktivitesini değiştirdiği gösterilmiştir. CBD, THC benzeri psikoaktiviteye neden olmamaktadır (Mechoulam, 2014). CBD izomerleri, THC izomerlerine yapı olarak benzemektedir (Leas, 2021).. Bu nedenle ana kenevir bileşeni olan CBD, agresif asidik koşullar altında Δ^9 -THC'ye ve izomerlerinin çoğuna (Δ^7 THC, Δ^8 -THC, Δ^{10} -THC, exo-THC ve iso-THC) dönüştürülebilir (La Maida vd., 2022).

THC haricinde fitokannabinoidler arasında tıbbi kullanım amacıyla en fazla kannabidiol araştırılmaktadır. FDA tarafından, bitkisel kannabidiol (Epidiolex) oral solüsyonu bazı epilepsi nöbetlerinin tedavisi için onay almıştır.

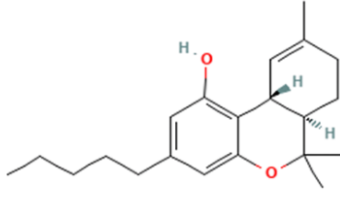


Şekil 1.11. Epidiolex

1.2.1.3. Tetrahidrokannabinol ve Metabolitleri

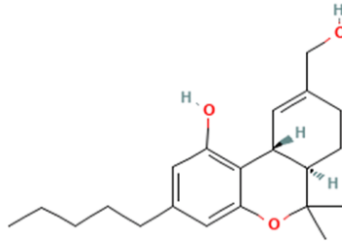
1.2.1.3.1. Delta-9-Tetrahidrokannabinol (Δ 9-THC)

Kenevir bitkisinde doğal olarak en fazla miktarda bulunan THC izomeri Δ 9-THC'dir. Δ 9-THC, çoğu kenevir türünde yaygın olması nedeniyle genellikle "THC" olarak adlandırılmaktadır ancak diğer THC izomerleri de kenevir bitkisinde az miktarda doğal olarak oluşabilmektedir (Leas, 2021). Δ 9-THC ve yapı olarak Δ 9-THC'ye benzer kannabinoidler, en kapsamlı olarak incelenen kannabinoidlerdir (Rock ve Parker, 2019) Δ 9-THC'nin yapısını ilk olarak Gaoni ve Mechoulam (1964a) tarafından rapor edilmiştir. Mutlak dizilimini trans-(6aR,10aR) olarak belirlemelerinin yanı sıra Δ 9-THC'nin (terpenoid numaralandırma sistemine göre Δ 1-THC) psikotropik özelliklerini de tartışmışlardır (M. ElSohly ve Gul, 2014).



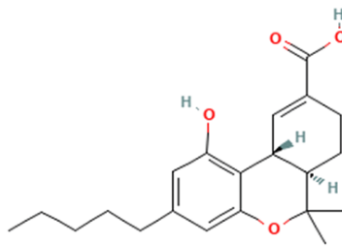
Delta-9-Tetrahidrokannabinol (Δ9-THC)

- Molekül formülü : $C_{21}H_{30}O_2$
- Moleküler ağırlığı: 314.5 g/mol
- CAS Numarası: 1972-08-3
- IUPAC: (6aR,10aR)-6,6,9-trimethyl-3-pentyl-6a,7,8,10a-tetrahydrobenzo[c]chromen-1-ol



11-Hydroxy-delta9-tetrahydrocannabinol

- Molekül formülü : $C_{21}H_{30}O_3$
- Moleküler ağırlığı: 330.5 g/mol
- CAS Numarası: 36557-05-8
- IUPAC: (6aR,10aR)-9-(hydroxymethyl)-6,6-dimethyl-3-pentyl-6a,7,8,10a-tetrahydrobenzo[c]chromen-1-ol

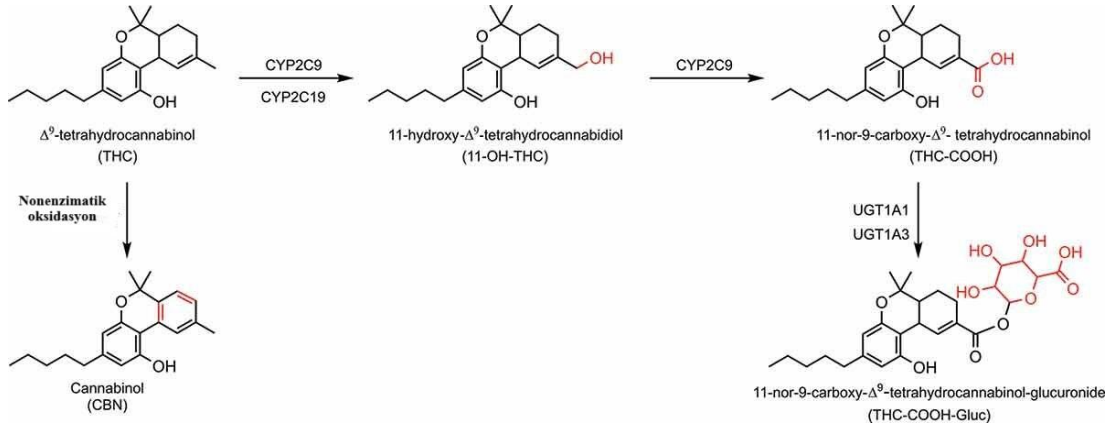


11-Nor-9-carboxy-delta9-tetrahydrocannabinol

- Molekül formülü : $C_{21}H_{28}O_4$
- Moleküler ağırlığı: 344.4 g/mol
- CAS Numarası: 56354-06-4
- IUPAC: (6aR,10aR)-1-hydroxy-6,6-dimethyl-3-pentyl-6a,7,8,10a-tetrahydrobenzo[c]chromene-9-carboxylic acid

Şekil 1.12. Δ9-THC ve metabolitleri

Esrarın ana psikoaktif bileşeni Δ9-THC'dir (Kesner ve Lovinger, 2021). Biyolojik materyallerde Δ9-THC'nin ana metabolitleri olan 11-Hydroxy-delta9-tetrahydrocannabinol (11-OH-Δ9THC) ve 11-Nor-9-carboxy-delta9-tetrahydrocannabinol (Δ9THC-COOH) görülmesi esrar yasa dışı maddesi kullanımı gösterir (Ulugöl ve Akgür, 2021). Esrar kullanımı sonucunda Δ9-THC maddesi hızla aktif metabolitine 11-OH-Δ9THC'ye ve daha sonra Δ9THC-COOH'ye oksitlenir (Schwilke vd., 2009).



Şekil 1.13. THC metabolizasyonu (Bardhi vd., 2022)

Δ⁹-THC'ye maruz kalındıktan sonra farmakolojik olarak aktif olmayan Δ⁹-THC-COOH metaboliti vücutta oluşur (Chan-Hosokawa vd., 2022). Ülkemizde bu maddelerin biyolojik örneklerde tespit edilmesi sonucunda “sıfır tolerans” gereğince kişi cezaya tabi tutulmaktadır.

Δ⁹-THC, tıbbi olarak kullanılmaktadır (Kesner ve Lovinger, 2021) ve terapötik potansiyeli açısından en yaygın olarak araştırılan başlıca fitokannabinoidlerden biridir. Marinol (Dronabinol) ve Cesamet (Nabilon), FDA tarafından onaylanmamış sentetik THC'dir, oral yolla kullanılır. Dronabinol ve Nabilon kanser kemoterapisi tedavisinde kullanılmaktadır ayrıca Dronabinol, AIDS hastalarında da kullanılmaktadır (Ulugöl ve Akgür, 2021).

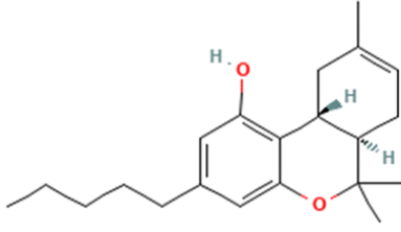


Şekil 1.14. Dronabinol ve Nabilon

1.2.1.3.2. Delta-8-Tetrahidrokannabinol

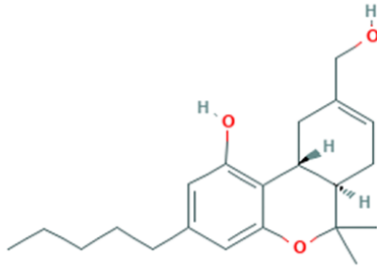
Delta-8 THC, çoğu kenevir bitkisinde düşük miktarda doğal olarak bulunmaktadır (Kaczor vd., 2024; LoParco vd., 2023). Δ⁸-THC yapı olarak Δ⁹-THC ile neredeyse aynıdır,

aralarındaki tek fark moleküller üzerindeki çift bağın konumudur (Clark G. E., 2023). Son yıllardaki yapılan çalışmalarda $\Delta 8$ -THC'nin, $\Delta 9$ -THC'ye benzer psikoaktif etkiye sahip olduğu tespit edilmiştir (Walker vd., 2023). 1966 yılında ilk kez Meksika kenevirinden izole edilmiştir ancak toplam tetrahidrokannabinol içeriğinin yaklaşık %10'una çok az katkıda bulunmuştur (La Maida vd., 2022)



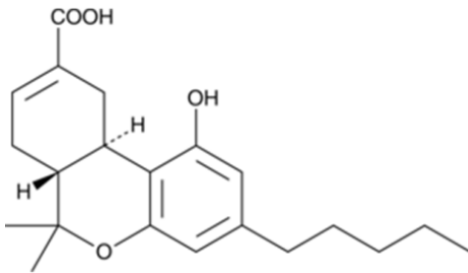
Delta-8-Tetrahidrokannabinol ($\Delta 8$ -THC)

- Molekül formülü : $C_{21}H_{30}O_2$
- Moleküler ağırlığı: 314.5 g/mol
- CAS Numarası : 5957-75-5
- IUPAC : (6aR,10aR)-6,6,9-trimethyl-3-pentyl-6a,7,10,10a-tetrahydrobenzo[c]chromen-1-ol



11-Hydroxy-delta8-tetrahydrocannabinol

- Molekül formülü : $C_{21}H_{30}O_3$
- Moleküler ağırlığı: 330.5 g/mol
- CAS Numarası : 28646-40-4
- IUPAC : (6aR,10aR)-9-(hydroxymethyl)-6,6-dimethyl-3-pentyl-6a,7,10,10a-tetrahydrobenzo[c]chromen-1-ol



11-Nor-9-carboxy-delta8-tetrahydrocannabinol

- Molekül formülü : $C_{21}H_{30}O_3$
- Moleküler ağırlığı: 344.4 g/mol
- CAS Numarası : 39690-06-7
- IUPAC : 6,6,9-trimethyl-3-pentyl-6a,7,10,10a-tetrahydrobenzo[c]chromen-1-ol

Şekil 1.15. $\Delta 8$ -THC ve metabolitleri (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/> 20.05.2025)

Agresif asidik koşullarda CBD'nin $\Delta 8$ -THC'ye dönüştürülebilmektedir. Agriculture Improvement Act (AIA)'ın yorumuna göre $\Delta 8$ -THC'nin yasal kabul edilmesi durumu yasa dışı madde satışı yapan şirketlerin ilgisini çekmiştir (La Maida vd., 2022). $\Delta 8$ -THC doğal olarak küçük miktarlarda bulunurken üreticiler CBD'den büyük miktarda $\Delta 8$ -THC'yi

sentezlemişlerdir (Walker vd., 2023). Özel ekstraksiyon, izolasyon, damıtma ve rafine etme işlemleri sonucunda saf $\Delta 8$ -THC üretilebilmektedir. Bu durumlardan kaynaklı olarak $\Delta 8$ -THC daha yaygın hale gelmiştir (Chan-Hosokawa vd., 2022). Yurtdışında muhtemelen yasa dışı madde kullanımının cezalandırmasından kaçmak için geliştirilen $\Delta 8$ -THC, tıbbi olmayan kullanım için çeşitli şekillerde (çoğunlukla yenilebilir yiyecekler, elektronik sigara kartuşları ve düşük tetrahidrokanabinol (THC) esrar üzerine püskürtülmüş) satılmaktadır (UNODC, 2025).



Şekil 1.16. Piyasada bulunan $\Delta 8$ -THC içeren ürünler

İlk veriler bu maddelerin bulunabilirliğinin hızla arttığını göstermektedir; Amerika Birleşik Devletleri'nin bazı bölgelerinde $\Delta 8$ -THC popüler hale gelmektedir (UNODC, 2025). Çeşitli sitelerde $\Delta 8$ -THC'nin kolay yolla elde etme yöntemlerini internet sitelerinde açıklayıcı şekilde yayınlandığı görülmüştür (Cooke, 2025). $\Delta 8$ -THC'nin popülerliğinin artmasıyla beraber yapılan “#Delta8: a retailer-driven increase in Delta-8 THC discussions on Twitter from 2020 to 2021” araştırmasında, 2020-2021 yıl aralığında $\Delta 8$ -THC içeren tweetlerin, retweetlerin, beğenilerin ve söz paylaşımlarının arttığı görülmüştür (Walker vd., 2023).

$\Delta 8$ -THC, eser miktarda doğal olarak bulunmasına ve ilk kez onlarca yıl önce literatürde tanımlanmasına rağmen, insanlarda kullanımları araştırılmamıştır (UNODC, 2025) Tıbbi ve eğlence amaçlı kullanımı sonucundaki etkileri çok az bilinmektedir (Kruger ve Kruger, 2022). $\Delta 8$ -THC halihazırda tıbbi müdahale gerektiren olumsuz etkilere yol açmıştır (UNODC, 2025). $\Delta 8$ -THC sakızlarını şeker zannederek kullanan 2 çocukta nöbet benzeri

bulgular nedeniyle acil servise başvurular meydana gelmiştir. Yapılan testler sonucunda çocukların idrarında $\Delta 8$ -THC'nin metaboliti olan $\Delta 8$ THC-COOH tespit edilmiştir (Shaker vd., 2023).

$\Delta 8$ -THC'nin aynı zamanda suistimal edilme riski de bulunmaktadır. İş yeri madde testinde $\Delta 8$ -THC yaygınlığının araştırıldığı bir çalışmada, $\Delta 8$ -THC maddesinin esrarla veya tek başına kullanılabildiğini ortaya çıkarmıştır. İş yeri madde testine tabi tutulacağını bilen kişiler, cezai işlemlerden kaçınmak için klasik esrar yerine $\Delta 8$ -THC ürünlerini kullanmayı tercih edebilmektedir. Bunun sebebi çoğunlukla $\Delta 8$ -THC-COOH, iş yeri madde testi panelinde yer almamasıdır (Vikingsson vd., 2023). Bu nedenle biyolojik numunelerde esrar analizi yapan bütün laboratuvarlar $\Delta 8$ -THC ve metabolitleri $\Delta 8$ -THC-COOH ve 11-OH- $\Delta 8$ THC analiz paneline eklemelidir.

1.3. Fitokannabinoidlerin Farmakolojisi

Kannabinoid ilaçların farmakokinetiği ve gözlemlenen etkileri, formülasyona ve uygulama yollarına bağlı olarak değişim göstermektedir (Lucas vd., 2018). Oral yolla, inhalasyon yoluyla, dilaltı yoluyla, oftalmik ilaç yoluyla, rektal yolla, deri yoluyla ve intravenöz yolla uygulanabilir (Grotenhermen, 2002; Lucas vd., 2018).

1.3.1. Farmakokinetik

Farmakokinetik, vücuda alınan maddenin zamana göre konsantrasyonunun değişimini matematiksel olarak araştıran bilim dalıdır (Gelal, 2018). $\Delta 9$ -THC, kannabinoidlerin farmakokinetiğini anlamak için yapılan çalışmalarda da en çok araştırılan maddedir (Topuz, 2018).

THC içeren gıda ürünleri veya kenevir bazlı ekstraktların oral ve dilaltı uygulanması, sigara olarak içilmesiyle karşılaştırıldığında kandaki THC konsantrasyonları daha düşüktür. Oral kullanımdan sonra biyoyararlanım, kısmen ilacın midede bozunması ve karaciğerde aktif ve inaktif metabolitlere önemli ilk geçiş metabolizmasından dolayı %6-18'e azalmaktadır (Huestis, 2020).

Sholler vd. 18 sağlıklı katılımcının kontrollü tüketim sonrasında alınan idrar numunesinde CBD farmakokinetiğini incelemiştir. Bu katılımcılar 4 farklı doz grubuna

ayırdılar: (i) 100 mg oral CBD ve buharlaşma yoluyla plasebo kannabis; (ii) oral plasebo ve 100 mg buharlaşma yoluyla CBD; (iii) 100 mg CBD ve 3,7 mg Δ^9 -THC içeren oral plasebo ve buharlaşma yoluyla CBD baskın kannabis; (iv) oral plasebo ve buharlaşma yoluyla plasebo kannabis. 100 mg oral CBD dozu üç formülasyondan biri olarak verilmiştir: kapsül, şurup veya Epidiolex (altı katılımcı her oral doz formülasyonunu almıştır). Yaptıkları çalışma sonucunda CBD farmakokinetiğinin uygulama yoluna göre önemli ölçüde değişim gösterdiğini ortaya koymuştur (Sholler vd., 2022).

1.3.2. Farmakodinamik

Farmakodinami, vücuda alınan maddenin vücutta yaptığı etkileri incelemektedir (Kadioğlu Duman, 2018). Kannabinoidler, kannabinoid reseptörlerine olan CB1 ve CB2 reseptörlerine bağlanarak etkisini göstermektedir. CB1 reseptörleri kannabinodilerin psikotropik etkilerinden sorumludur. CB2 reseptörü ise immünomodülatör etkilerinden sorumludur (Topuz, 2018).

Farmakodinamik etkilerin başlangıcı, büyüklüğü ve süresi genellikle oral yolla uygulanan THC’de sigara yoluyla uygulanana göre daha geç ortaya çıkmaktadır. Bu etkilerin boyutu daha düşüktür ve başlangıç çizgisine dönüşü gecikir. Ağız yoluyla alınan esrarın farmakodinamik etkileri hem THC hem de eşdeğer metaboliti olan 11-OH-THC'den kaynaklanmaktadır (Huestis, 2020).

Esrar ve THC kullanımı sonucunda santral sinir sisteminde ve periferik sistemde etkiler gözlemlenmektedir. Çizelge 1.1.’de klinik çalışmalardan elde edilen esrar ve THC’nin doza bağlı etkilerine yer verilmiştir.

Çizelge 1.1. Esrar ve THC'nin klinik çalışmalarda doza bağlı gözlenen in vivo veya in vitro etkileri (Grotenhermen, 2002)

Ruh ve algı:	Yorgunluk, öfori, gelişmiş esenlik, disfori, anksiyete, anksiyetenin azalması, duyarsızlaşma, artan duyuşsal algı, yoğun cinsel deneyim, halüsinasyonlar, zaman algısında değişiklik, psikotik durumlar.
Biliş ve psikomotor performans:	Parçalanmış düşünme, gelişmiş yaratıcılık, bozulmuş hafıza, dengesiz yürüyüş, ataksi, peltek konuşma, motor koordinasyonunun bozulması veya iyileşmesi
Sinir sistemi:	Analjezi, kas gevşemesi, iştahın uyarılması, kusma, antiemetik etkiler, iskemi ve hipoksi durumunda nöroproteksiyon
Vücut sıcaklığı:	Vücut sıcaklığının düşmesi
Kardiyovasküler sistem:	Taşikardi, artmış kalp aktivitesi ve oksijen ihtiyacında artış, vazodilatasyon, ortostatik hipotansiyon, hiper tansiyon (yatay pozisyonda), trombosit agregasyonunun inhibisyonu
Göz:	Enjekte edilmiş (kızarmış) konjonktivalar, azalmış gözyaşı akışı, göz içi basıncında azalma.
Solunum sistemi:	Bronkodilatasyon, hiposalivasyon ve ağız kuruluğu.
Gastrointestinal sistem:	Azalmış bağırsak hareketleri ve gecikmiş mide boşalması.
Hormonal sistem:	LH, FSH, testosteron, prolaktin, somatotropin, TSH, glikoz metabolizması, azalmış sperm sayısı ve sperm hareketliliği, bozulmuş adet döngüsü ve baskılanmış yumurtlama üzerinde etkisi.
Bağışıklık sistemi:	Hücre aracılı ve humoral bağışıklığın bozulması, anti-inflamatuar ve bağışıklık uyarıcı etkiler.
Fetal gelişim:	Malformasyonlar, büyüme geriliği, fetal ve postnatal serebral gelişimde bozulma, bilişsel işlevlerin bozulması.
Genetik materyal ve kanser:	Antineoplastik aktivite, DNA, RNA ve protein sentezinin inhibisyonu.

1.4. Biyolojik Numunelerde Kannabinoidlerin Kullanımının Belirlenmesi

1.4.1. Kan

Kan/plazma ve serum, yasa dışı madde kullanımını tespit etmek ve kişilerin madde etkisinde olup olmadığını göstermek için yaygın olarak kullanılmaktadır. Yaklaşık 24-48 saatlik tespit pencerelerine sahip olduğu için analitlerin saptama süresi kısadır. Kanda bu maddelerin tespit edilmesi kişilerin madde etkisinde olduğunu göstermektedir (Griffiths, 2012; Gürler, 2018). Kan örneği alındıktan sonra fermentasyon ve pütrüfikasyonu (çürüme) önlemek için tüpte en az %1 w/v florür bulunmalıdır. Bu nedenle genellikle sodyum florür içeren gri kapaklı tüpler tercih edilmektedir. İki ayrı tüpe kan örneği alınmalıdır. Birinci tüpte alkol ve/veya yasa dışı madde analizi yapılırken ikinci tüp doğrulama ve şahit numune olarak saklanır. Postmortem olgularda alınacak kan mümkün olduğunca periferik bir bölgeden

(bacaktan ya da koldan) alınmalıdır (Drummer, 2010). Deneyimli sağlık personeli tarafından invaziv bir girişimle alınması gerektiği için her ortamda kolaylıkla alınamamaktadır. Son yıllarda kurutulmuş kan lekesi (DBS) rnekleri adli toksikolojide önemli bir araç haline gelmektedir. DBS numunelerinin toplanması normalde parmak, topuk veya ayak parmağının bir neşter ile delinmesiyle gerçekleştirilir ve daha sonra kan damlaları, özel olarak üretilmiş kâğıt üzerinde, ideal olarak nokta başına bir damla olmak üzere önceden basılmış daireler üzerine lekelenir. Özellikle kan uygulanmadan ve tamamen kurumadan önce daire alanına dokunmaktan kaçınılmalıdır. Kan numunesi, kalibre edilmiş bir pipet ile numune alma kağıdına da uygulanabilir, böylece olası numune alma hataları önlenir. Depolamadan veya taşımadan önce kan lekelerini tamamen kurutmak çok önemlidir. Genel olarak, oda sıcaklığında açık bir alanda en az 2-3 saat kurutma önerilir. Bununla birlikte, kuruma süresi kâğıdın türüne ve uygulanan kan hacmine bağlıdır. İyi korunan DBS numuneleri, analit stabilitesine bağlı olarak oda sıcaklığında haftalarca, aylarca veya yıllarca saklanabilir. DBS, adli toksikolojide faydalı bir numune toplama aracıdır, ancak geleneksel tam kan, plazma veya serum örneklerinin yerini henüz alamamıştır (Jurado, 2018).

1.4.2. Sa

Diğer biyolojik numunelerden farklı olarak sa, maruz kalınan yasa dışı maddeleri daha uzun süreli tespit etme imkânı sağlamaktadır. Bu maddeler, sa folikülden çıkarken saçta birikir ve sa kesilene kadar saçta o konumda kalır. Salar ayda yaklaşık 1 cm uzamaktadır, bu sayede sa segmentlere ayrılarak kişinin yasa dışı maddeyi ne kadar süre önce kullandığının tespit edilmesine imkân tanır (Drummer, 2010). Başın arka st bölgesinde büyüme hızı sabit olduğundan dolayı sa örnekleri bu bölgeden kurşun kalem kalınlığında köke yakın kısımlardan alınmalıdır. rnek alımı sonrasında kök kısmı zaman hesaplaması yapmak için mutlaka işaretlenmelidir. Köke yakın kısımlar, uçlarına kıyasla daha yakın kullanım tarihlerini göstermektedir. Saçta bulunan bazı maddeler, kozmetiklerin etkisiyle bozulabileceği ve analizlerde saptanamayabileceği için örnek alım sırasında şaşsın saına yaptırdığı işlemler not edilmelidir. Sa rneklerinin bir diğer dezavantajı da çevresel kontaminasyona maruz kalmaya müsait olmasıdır. Kannabinoidler ve kokain gibi yasa dışı maddeler ter ve sebum yoluyla bulaşabilmektedir. Özellikle esrarın sigara olarak iilmesinden dolayı, pasif maruz kalım olmaktadır. Çevresel kontaminasyon sonucuyla bulaş olan maddeleri ayırmak için yıkama işlemi yapılmalıdır, bu işlem sayesinde bu maddeler bertaraf edilebilir (Grlr, 2018).

Saç testi, Avrupa'da esrar etkisi altında araç kullanımı sonucunda ehliyetine el konulan kişilere ehliyetin yeniden verilmesi sürecinde kullanılmaktadır. Aynı zamanda ilaçla kolaylaştırılmış suçlar da dahil olmak üzere suç soruşturmaları için önemli bir numunedir. Saç testi yapan laboratuvarlar, ortamdaki THC'den kaynaklanan kontaminasyonu elimine etmek için saçtaki THCCOOH'yi takip ederler. Saçtaki yasa dışı maddeler için Saç Testi Derneği (The Society of Hair Testing) kılavuzları, saçtaki THCCOOH için 0,2 pg/mg'lık bir eşik değeri önermektedir (Huestis, 2020).

1.4.3. Tükürük

Genellikle tükürükteki yasa dışı madde konsantrasyonu ile kandaki konsantrasyon arasında bir ilişki vardır; ancak yasa dışı madde içilirse (örn. esrar, kokain, metamfetamin) veya tabletler ağızda bir süre tutulursa yasa dışı madde ağız mukozasında lokal olarak birikebilir (Drummer, 2010). Tükürük örnekleri toplanırken şahsın birkaç saat içerisinde dişlerini fırçalamamış veya herhangi bir ağız hijyen ürünü kullanmamış olmasına dikkat edilmelidir. Tükürük örnekleri bir swap yardımıyla ya da ticari olarak geliştirilmiş tükürük toplama ve analiz kitleri yardımıyla toplanabilir. Geliştirilen kitler hızlı testler ile olay yerinde kısa sürede sonuç verebilir ancak özellikle sonuç pozitifse, ileri ve hassas yöntemlerle laboratuvarda doğrulama yapılması gerektiği unutulmamalıdır (Gürler, 2018).

1.4.4. İdrar

Kan ve tükürük numunelerinden farklı olarak daha uzun (günler-haftalar) bir tespit penceresi imkânı sağlamaktadır. İdrar örneği yasa dışı maddelerin varlığını taramak için idealdir. Yasa dışı maddeler ve metabolitleri genellikle kandan çok daha yüksek konsantrasyonlarda bulunmaktadır (Drummer, 2010). İdrar örneklerinin avantajları arasında, yerinde toplama ve tarama potansiyeli, toplama sırasında kana kıyasla daha düşük biyolojik tehlike riski ve birden fazla numune toplama kolaylığı yer almaktadır (Huestis, 2020). İdrar analizinde kannabinoidler için pozitif sonuç alınması, maruz kalındığını göstermektedir ancak idrar, mesanede depolanan bir atık ürün olduğundan, tüketilen bir dozu veya ilacın örnekleme sırasında kişi üzerindeki olası etkilerini anlamak için kullanılamaz (Drummer, 2010; Huestis, 2020).

İdrar örneğinin, manipülasyona (hileye) açık bir örnek olması dezavantajlarından biridir. Genellikle içerisine seyreltmek için su eklenerek manipüle edilmektedir ancak ortamda

bulunan başka maddeleri de ekleyebilirler. Laboratuvarında, manipölasyonu tespit etmek için idrar doğrulama testleri kullanılabilir. İdrar doğrulama testleri (idrar kreatinin konsantrasyonları (CR), pH, özgül ağırlık ve oksitleyici maddeler) spot (rastgele) idrar örneğinin geçerli ve/veya seyreltilmiş olup olmadığını belirlemek için kullanılan yaygın yöntemlerdir (Aydoğdu vd., 2021; Drummer, 2010; Gürler, 2018).

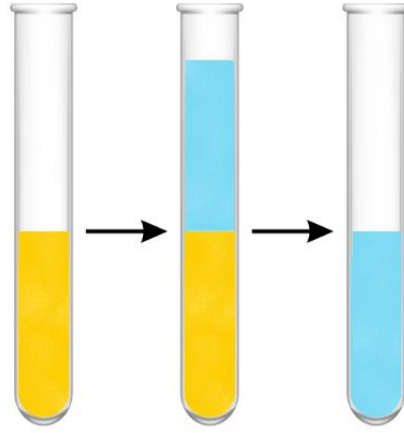
İdrar numunesi, esrar kullanımını taramak için yaygın olarak kullanılan bir matristir. Esrardaki ana psikoaktif bileşen olan $\Delta 9$ -THC, lipofilik bir madde olduğu için idrarda çok az miktarda $\Delta 9$ -THC atılmaktadır. $\Delta 9$ -THC, 11-OH- $\Delta 9$ THC'ye ve ardından $\Delta 9$ THC-COOH ile 11-nor-9-karboksi- $\Delta 9$ -tetrahidrokanabinol-glukuronid metabolitlerine oksitlenir. (Scheidweiler vd., 2012; Sempio vd., 2022). Tez projemizde kullandığımız LC-MS/MS cihazı, bu metabolitlerin analizi için tercih edilen bir kromatografik yöntemdir.

1.5. Numune Hazırlama Yöntemleri

Örnek hazırlama, Adli Toksikoloji laboratuvarında önemli bir aşamadır. Bu aşamada ölçüm öncesindeki numunenin, içeriğini temsil eden ve tekrarlanabilir sonuçlar veren homojen bir çözeltiye dönüştürülmesi amaçlanmaktadır. Hazırlanan numuneden doğru sonuçlar elde etmek için ölçüme uygun, girişimcilerden arınmış bir çözelti hazırlanmalıdır (Yayayürük vd., 2018).

1.5.1. Sıvı-Sıvı Ekstraksiyon

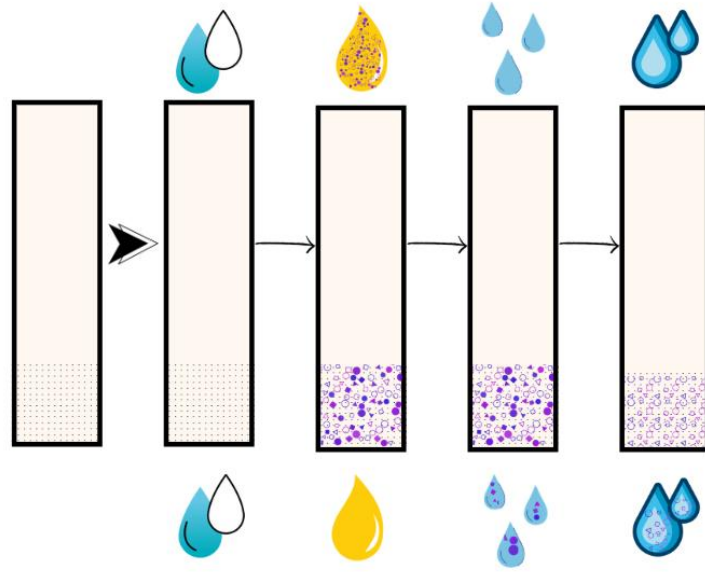
Sıvı-sıvı ekstraksiyonu (LLE) adli toksikolojide kullanılan çok eski bir tekniktir. Analiz edilen biyolojik numunelerin (örn. kan, idrar, safra, göz içi sıvısı, doku homojenatı) sulu yapısından dolayı az numune ön işleme gerektirdiği için mantıklı bir yaklaşımdır. Bazı durumlarda, pH ayarı yapılmış biyolojik (sulu) matriksten organik bir çözücüye analitin tek adımlı LLE'si gerçekleştirilebilmektedir. İlaçlar ve metabolitleri, kısmen polaritesine bağlı olarak sulu ve organik çözücü arasında paylaştırılmaktadır. Numunenin tamponlanması veya pH ayarlaması, iyonize olabilen (asidik veya bazik) ilaçlar için ekstraksiyon tekniğinde seçicilik sağlayacaktır. Tüm pH'larda yüksüz kalan nötr ilaçlar, çözücü çözünürlük bölümlenmesine dayalı olarak asidik veya bazik bir ekstraksiyonla ekstrakte edilebilir (Ferslew, 2020).



Şekil 1.17. Sıvı-Sıvı Ekstraksiyon (<https://www.canva.com/>)

1.5.2. Katı-Faz Ekstraksiyon

LLE tekniklerindeki sınırlamalar, analitlerin ekstrakte edilmesi, izole edilmesi, saflaştırılması ve konsantre edilmesi için yeni ve daha uygun metodolojilerin geliştirilmesini sağlamıştır. Katı faz ekstraksiyonu (SPE), bir sıvı karışımında çözülmüş veya süspansiyon halinde bulunan analitlerin bir sıvı ve bir katı (sabit) faz arasında bölündüğü bir numune hazırlama işlemidir. Ayırma yine de ilacın adsorpsiyon, çözünürlük, bağlanma ve elektrostatik etkileşimleri belirleyen farklı fiziksel ve kimyasal özelliklerine dayanarak gerçekleştirilir. SPE herhangi bir biyolojik sıvıya veya doku homojenatına uygulanabilmektedir. Sıvı fazda çözülmüş veya süspansiyon halinde bulunan analitlerin katı bir sabit faza (sıvının içinden geçtiği) olan afinitesi, çeşitli analitlerin karışımdaki diğer istenmeyen bileşenlerden ayrılması için temel oluşturur. Sabit faz, istenen analitleri veya istenmeyen artefaktları/kirleticileri tutabilir, bu da ilk seyrelticinin toplanması veya analitlerin uygun bir elüsyon çözücüsü ile sabit fazdan elüsyonu ile ayrılmasına sağlar. Biyolojik örneklerden çeşitli ilaçları ve metabolitleri çıkarmak için bu SPE teknikleriyle farklı ayırma kimyasalları kullanılabilir. (Ferslew, 2020).



Şekil 1.18. Katı-Faz Ekstraksiyonu (<https://www.canva.com/>)

1.6. Analitik Yöntemler

Yasa dışı madde testleri, idrar, kan, saç, tükürük, ter, tırnaklar ve mekonyum gibi çeşitli biyolojik numuneler üzerinde gerçekleştirilebilir. İdrar, invaziv olmayan ve örnek toplamadaki kolaylığı nedeniyle yasa dışı madde testleri için sıklıkla kullanılan bir numunedir. İdrar örneklerinin analizi için tarama ve doğrulama testleri kullanılmaktadır (Moeller vd., 2017).

1.6.1. Ön Tarama Yöntemleri

Ön tarama testleri, bir maddenin veya o maddenin metabolitinin varlığını ya da yokluğunu göstermektedir ancak aynı zamanda çapraz reaksiyona giren, kimyasal olarak benzer bir maddenin varlığını da gösterebilmektedir. Bu nedenle özellikle pozitif sonuç veren numunelerde, ön tarama yöntemlerinden sonra doğrulama yöntemlerinin kullanılması önemlidir. Ön tarama testleri bir laboratuvar ortamında veya yerinde (hizmet noktası test [POCT]) gerçekleştirilebilmektedir. Bunun için genellikle bir immünoassay tekniği kullanılmaktadır (SAMHSA, 2012). İmmünoassay tarama teknikleri, analitin ve etiketli antijenin, ilgili yasa dışı madde sınıfına karşı seçicilik gösteren bir antikorla rekabetine dayanmaktadır (Drummer, 2010; Moeller vd., 2017). İmmünoassay tarama testleri uygun maliyetlidir ve hızlı sonuç vermektedir (SAMHSA, 2012). Ancak immünoassaylerin performansını numune kalitesi de olumsuz etkileyebilmektedir. Örneğin, postmortem vakalarda ileri düzey çürüme yanlış sonuçlara yol açabilmektedir (Drummer, 2010).

Üç ana immünoassay türü mevcuttur: (1) enzim çoğaltmalı immünoassay tekniği (EMIT®; DRITM), (2) enzime bağlı immünosorbent testi (ELISA) ve (3) floresan polarizasyon immünoassay (Moeller vd., 2017). Toksikologlar yaygın olarak enzim çoğaltmalı immünoassay tekniği; floresan polarizasyon immünoassay (FPIA); klonlanmış enzim donör immünoassay (CEDIATM); çözeltideki mikropartiküllerin kinetik etkileşimi (KIMS®) ve enzime bağlı immünosorbent testi (ELISA) kullanmaktadır. (Smith, 2020).

Adli ve klinik laboratuvarlarda kullanılan Randox® cihazı, kemilüminesans teknolojisi kullanarak yarı kantitatif konsantrasyonlar elde etmektedir. Bu cihaz protein Biyoçip Dizisi Teknolojisi kullanarak birden fazla farklı numunenin eş zamanlı analizine imkân tanımaktadır (Efeoglu Ozseker vd., 2023).

Ön tarama testleri arasında önemli farklılıklar bulunmaktadır ve bu farklılıklar kannabinoid kullanımının tespitinin verimliliğini etkilemektedir. Ön tarama testini doğru yorumlamak için testin duyarlılığı ve özgüllüğü hakkında bilgi gereklidir (Huestis, 2020).

1.6.2. Doğrulama Yöntemleri

Ön tarama yöntemiyle analiz edilen biyolojik numuneler daha sonra kromatografik yöntemlerle doğrulanmalıdır. Yüksek basınçlı sıvı kromatografisi (HPLC), gaz kromatografisi (GC), gaz kromatografisi kütle spektrometresi (GC/MS), sıvı kromatografisi kütle spektrometresi (LC/MS), gaz kromatografisi tandem kütle spektroskopisi (GC-MS/MS), sıvı kromatografisi tandem kütle spektroskopisi (LC-MS/MS), Ultra Performans Sıvı Kromatografisi-Tandem Kütle Spektrometrisi (UPLC-MS-MS), Ultra yüksek performanslı sıvı kromatografisi-dört kutuplu uçuş zamanlı kütle spektrometrisi (UHPLC/Q-TOF-MS) cihazları doğrulama aşamasında kullanılan kromatografik yöntemlerdendir (Ertaş vd., 2018).

Kromatografi, yüzeye veya katı içine uygulanan karışımdaki moleküller ile sıvı sabit fazın (kararlı faz) bir mobil faz yardımıyla hareket ederken birbirlerinden ayrılması prensibine dayanmaktadır. Bu ayırma işleminde etkili olan faktörler arasında adsorpsiyon (sıvı-katı), partisyon (sıvı-katı) ve afinite ile ilgili moleküler özellikler veya moleküler ağırlıkları arasındaki farklılıklar yer almaktadır. Bu farklılıklar nedeniyle, karışımın bazı bileşenleri sabit fazda uzun süre kalır ve kromatografi sisteminde yavaş hareket eder, diğer bileşenler hızlı bir şekilde mobil faza geçerek sistemi daha hızlı terk eder (Ardrey, 2003; Coskun, 2016; Ettre, 1993).

Kütle spektrometresi (MS), adli toksikolojide en yaygın kullanılan tanımlama tekniğidir. Kütle spektrometresinde numune, genellikle kromatografik ayrıştırımdan sonra cihaz girişi (inlet) yoluyla kütle spektrometresine girmektedir. İyon kaynağının içine girdikten sonra, numune bileşenleri iyonize edilir ve kütle analizörü tarafından seçilerek izlenmektedir. Kütle analizöründen çıkan iyonlar, cihazın dedektörüne girerek analiz edilmektedir (Vorce, 2020). GC, gazlar ve uçucu sıvıların karışımları ile katı malzemeler için uygulanmaktadır. LC ise, özellikle ısıl olarak kararsız ve uçucu olmayan örnekler için kullanılmaktadır (Coskun, 2016). LC birçok yönden GC'ye göre avantajlar sunmaktadır. Tipik olarak, ekstraksiyon prosedürleri GC'ye göre daha az kapsamlı olabilir, türevlendirme gerekli değildir (böylece zamandan ve masraftan tasarruf edilir). Yüksek sıcaklıkta stabil olmayan birçok bileşik LC ile çok daha iyi sonuç verir. LC cihazının kütle spektrometresi ile ara yüzlenmesi yeni bir teknik değildir, ancak teknolojiye son gelişmeler bu yaklaşımı çok daha yaygın bir analiz yöntemi haline getirmiştir. Birçok farklı LC prosedürü mevcuttur ve hepsi çok karmaşık matrislerde bile analitlerin ayrılmasına izin vermektedir (Vorce, 2020)

Bu tez çalışmasında, ülkemizde internet ve aktarlarda yasal olarak satılan kenevir tohumu ve yağlarındaki kannabinoid miktarlarının belirlenmesini ve gönüllü katılımcıların bu ürünleri kullanımı sonrasında toplanan idrar örneklerinde valide edilmiş analitik bir yöntemle kannabinoid düzeylerinin ölçülmesini amaçlamaktadır.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu tez çalışması T.C. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İnsan Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 21.03.2024 tarihli toplantısında etik açıdan değerlendirilmiş olup uygun olduğu yönünde karar verilmiştir (EK-1). Ayrıca, Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından TYL-2024-3534 numaralı proje koduyla maddi destek sağlanmıştır. Bu tez çalışması kontrollü kenevir tohumu ürünlerinin kullanımı öncesini, kontrollü kenevir tohumu ürünlerinin kullanımı sürecini, biyolojik örneklerin toplanması, analizi, analiz sonuçlarının istatistiksel analizi, sonuçların yorumlanması sürecini kapsamaktadır.

2.1. Kullanılan Kimyasallar

Deneysel çalışmalar aşamasında kullanılan tüm kimyasallar ve markaları Çizelge 2.1.'de verilmiştir.

Çizelge 2.1. Kullanılan kimyasallar ve markaları

Kimyasal	Marka
1-Chlorobutane	Sigma-Aldrich
Tetrahidrofuran	J.T. Baker
Ultra saf su	Merck
Asetonitril	Merck
Asetik asit	J.T. Baker
Potasyum hidroksit	Atabay
Amonyum asetat	Merck
Metanol	Merck

2.2. Kullanılan Ekipmanlar

Çizelge 2.2. Kullanılan ekipmanlar ve markaları

Kullanılan Ekipmanlar	Markaları
Likit Kromatografi-Tandem Kütle Spektrometresi (LC-MS/MS)	Shimadzu 8050 triple quadrupole systems
Velox C18 Kolon (2.7 µm, 4.6 x 100 mm)	Shimadzu
Ultrasonikatör	Hy Teknoloji
Vorteks	Velp Scientifica
Cam tüp	Microcult
Vial/Vial kapağı	Clean Pack
Mikropipet	Transferpette
Buzdolabı (+4 °C, -20 °C ve -80 °C)	Beko
Şırınga filtre	Agilent
Şırınga	Genject
Pipet ucu	Microcult, Tarsons

2.3. Örneklerin Toplanması ve Analizi

2.3.1. Kenevir Tohumu Ürünleri

2.3.1.1. Kenevir Tohumu

Kenevir tohumu çalışması için daha önce Adli Bilimler Enstitüsü'nde laboratuvarında optimize edilen yöntem uygulanmıştır (Kaçargil, 2024). Bu çalışmada kör numune (blank) için keten, kişniş, yeşil biber ve menengiç denenmiştir. Karışım ayırma tekniği için 7 tane organik çözücü (Metanol (MeOH), İzopropil Alkol (IPA), Asetonitril (ACN), 1-kloro-bütan (1KB), diklorometan (DKM), ACN:1KB (v:v, 9:1) ve ACN:1KB (v:v,8:2)) denenmiştir. Bu çalışma sonucunda kişniş tohumu matrisinin kenevir tohumu ile uyumlu olduğunun ve daha yüksek geri kazanım sağladığı için blank için kişniş tohumu seçilmiştir. Organik çözücüler arasında daha yüksek geri kazanım sağladığı için MeOH seçilmiştir.

Ankara ilinde bulunan 12 farklı aktardan kenevir tohumu alınmıştır. Her tohum ayrı ayrı analiz edildikten sonra bütün tohumlar karıştırılmıştır.

Kenevir tohumlarının optimize edilen ekstraksiyon yöntemi:

- (1) Hassas terazide cam tüp içerisine 200 mg tohum numunesi tartılır.
- (2) Üzerine 1 mL MeOH eklenir.
- (3) 1 ppm'lik ISTD çözeltisinden 20 µl spike edildikten sonra vortekslenir.
- (4) 10 dk 300 rpm çalkalama uygulanır.
- (5) Üst faz filtreden geçirilerek viallenir.
- (6) 1 µl cihaza enjekte edilir

2.3.1.2. Kenevir Tohumu Yağı

Kenevir tohumu yağı çalışması için daha önce Ankara Üniversitesi Adli Bilimler Enstitüsü'nde laboratuvarında optimize edilen yöntem uygulanmıştır (Kaçargil, 2024). Kenevir tohumu yağlarının optimize edilen ekstraksiyon yöntemi:

- (1) Cam deney tüpüne 200 µl yağ numunesi eklenir.
- (2) Yağ numunesine 1 ppm'lik ISTD çözeltisinden 20 µl spike edildikten sonra vortekslenir.

- (3) Üzerine 3 ml MeOH eklenir ve 30 saniye vortexlenir.
- (4) Ultrasonik banyoda 0 °C'de 1 saat beklenir.
- (5) 10 dakika boyunca 4.000 rpm Santrifüj uygulanır.
- (6) Üst faz (supernatant) alındıktan sonra azot altında 40°C'de uçurulur.
- (7) 200 µl MeOH ile 30 saniye vorteks uygulanarak yeniden çözündürülür.
- (8) Filtreden geçirildikten sonra viale aktarılır.
- (9) 5 µl cihaza enjekte edilir.

2.3.2. Kenevir Tohumu Ürünlerinin Kontrollü Tüketimi ve Örnek Toplanması

İdrar numuneleri, işyeri madde testi, denetimde serbestlik yükümlüleri, AMATEM tedavi merkezindeki hastalar gibi kişilerin rutin adli toksikolojik analizlerinde yasa dışı madde kullanımını belirlenmesinde en çok tercih edilen biyolojik numune olduğu için bu tez projesinde de idrar numunesi çalışılmıştır. Ürünlerin kullanımından önce ve kullanımından sonra idrar örnekleri toplanmıştır. İdrar örnekleri, ilk gün kullanımdan sonra 4, 8, 12, 16, 20 ve 24 saat sonra diğer günler kullanımdan sonra 24 saat sonra toplanmıştır. Çizelge 2.3.'de toplama saatleri gösterilmiştir.

Çizelge 2.3. İdrar numunesi toplanan saatler

Saatler	1.gün	2.gün	3.gün	4.gün	5.gün	6.gün	7.gün	8.gün	9.gün	10.gün
0	X									
4	X									
8	X									
12	X									
16	X									
20	X									
24	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

2.3.2.1. Kenevir Tohumunun Tüketilmesi Sonrasında Alınan İdrar Örnekleri

Ortalama 23.4 µg Δ9-THC ve 3.6 µg Δ8-THC içeren 30 gram kenevir tohumu örneği gönüllü 5 kişi tarafından 10 gün boyunca tüketilmiştir. Her gün belirli saatlerde idrar örnekleri alınmıştır. Çizelge 2.3.'de saatler gösterilmiştir.

İdrar örneklerinin optimize edilen ekstraksiyon yöntemi:

- (1) Cam tüp içerisine 1 mL idrar örneği eklendikten sonra 1 ppm ISTD çözeltisinden 10 µl spike edilmiştir.
- (2) 100 µl 8N KOH eklendikten sonra 70 °C’de 15 dakika inkübasyona konulmuştur.
- (3) Oda sıcaklığına geldikten sonra 50 µl asetik asit eklenir ve vortexlenir.
- (4) 0.4 M Amonyum acetat’tan 1 mL cam tüpe eklenir.
- (5) 3 mL khlorobutane: tetrahidrofunane (2850 µl: 150 µl) çözeltisi eklendikten sonra 10 dakika shakerda 900 rpm’de çalkalanır.
- (6) Buzdolabında -20 °C’de 5 dakika bekletilir. Daha sonra 4000 rpm 0 °C’de 10 dakika santrifüj yapılır.
- (7) Üst faz alındıktan sonra azot altında 40 °C’de uçurulur.
- (8) 150 µl mobil faz a: mobil faz b (50:50) çözeltisi eklenir ve 30 saniye vortex yapılarak yeniden çözündürülür.
- (9) Filtreden geçirilir ve viallenir.

2.3.2.2. Kenevir Tohumu Yağının Sürülmesi Sonrasında Alınan İdrar Örnekleri

Belirli oranlarda karıştırılarak ortalama 32µg Δ9-THC ve 27 µg Δ8-THC içeren kenevir tohumu yağ örneği karışımı 5 kişi tarafından 10 gün boyunca günde 1 mL doğrudan dermal olarak kullanılmıştır. Her gün belirli saatlerde idrar örnekleri alınmıştır. Çizelge 2.3.’de saatler gösterilmiştir

İdrar örneklerinin optimize edilen ekstraksiyon yöntemi:

- (1) Cam tüp içerisine 1 mL idrar örneği eklendikten sonra 1 ppm ISTD çözeltisinden 10 µl spike edilmiştir.
- (2) 100 µl 8N KOH eklendikten sonra 70 °C’de 15 dakika inkübasyona konulmuştur.
- (3) Oda sıcaklığına geldikten sonra 50 µl asetik asit eklenir ve vortexlenir.
- (4) 0.4 M Amonyum acetat’tan 1 mL cam tüpe eklenir.
- (5) 3 mL khlorobutane: tetrahidrofunane (2850 µl: 150 µl) çözeltisi eklendikten sonra 10 dakika shakerda 900 rpm’de çalkalanır.
- (6) Buzdolabında -20 °C’de 5 dakika bekletilir. Daha sonra 4000 rpm 0 °C’de 10 dakika santrifüj yapılır.
- (7) Üst faz alındıktan sonra azot altında 40 °C’de uçurulur.

- (8) 150 µl mobil faz a: mobil faz b (50:50) çözeltisi eklenir ve 30 saniye vortex yapılarak yeniden çözdürülür.
- (9) Filtreden geçirilir ve viallenir.

2.3.2.3. Kenevir Tohumu Yağının Oral Alımı Sonrasında Alınan İdrar Örnekleri

Belirli oranlarda karıştırılarak ortalama 32 µg Δ9-THC ve 27 µg Δ8-THC içeren kenevir tohumu yağ örneği karışımı 5 kişi tarafından 10 gün boyunca günde 5 mL doğrudan oral yolla alınmıştır. Her gün belirli saatlerde idrar örnekleri alınmıştır. Çizelge 2.3.'de numune alınma saatleri gösterilmiştir

İdrar örneklerinin optimize edilen ekstraksiyon yöntemi:

- (1) Cam tüp içerisine 1 mL idrar örneği eklendikten sonra 1 ppm ISTD çözeltisinden 10 µl spike edilmiştir.
- (2) 100 µl 8N KOH eklendikten sonra 70 °C'de 15 dakika inkübasyona konulmuştur.
- (3) Oda sıcaklığına geldikten sonra 50 µl asetik asit eklenir ve vortexlenir.
- (4) 0.4 M Amonyum acetat'tan 1 mL cam tüpe eklenir.
- (5) 3 mL khlorobutane: tetrahidrofunane (2850 µl: 150 µl) çözeltisi eklendikten sonra 10 dakika shakerda 900 rpm'de çalkalanır.
- (6) Buzdolabında -20 °C'de 5 dakika bekletilir. Daha sonra 4000 rpm 0 °C'de 10 dakika santrifüj yapılır.
- (7) Üst faz alındıktan sonra azot altında 40 °C'de uçurulur.
- (8) 150 µl mobil faz a: mobil faz b (50:50) çözeltisi eklenir ve 30 saniye vortex yapılarak yeniden çözdürülür.
- (9) Filtreden geçirilir ve viallenir.

2.4. LC-MS/MS Analiz Parametreleri

Deneyler sırasında kullanılan LC-MS/MS sistemi Şekil 2.1.'de gösterilmiştir. Çalışma kapsamındaki tüm maddelere uygun analitik ayırım sağlamak için cihazın akış programları optimize edilmiştir. Tüm maddeler için en uygun koşullarda kromatografik ayırımı sağlayan analitik koşullar ve geliştirilen yöntemin akış programına ait detaylar kenevir tohumu için ve kenevir tohumu yağı için Çizelge 2.4.'de idrar örnekleri için Çizelge 2.7.'de sunulmuştur.

Gradient programları, kenevir tohumu için ve kenevir tohumu yağı için Çizelge 2.5.'te ve Şekil 2.2.'de, idrar örnekleri için Çizelge 2.8.'de ve Şekil 2.3'te sunulmuştur.



Şekil 2.1. LC-MS/MS cihazı

Bu tez projesi için izomerik maddelerin ayrımını sağlamak için farklı kolonlar ve farklı mobil faz çiftleri denenmiştir. %0,1 formik asit (A)- Asetonitril (B); %0.1 formik asit (A)- metanol (MeOH) (B); 5 mM amonyum format (A)- MeOH (B); Su içerisinde %0.1'lik asetik asit (A)- Asetonitril içerisinde %0.1'lik asetik asit (B) mobil faz çiftleri denenmiştir. Su içerisinde %0,1'lik asetik asit (A)- Asetonitril içerisinde %0,1'lik asetik asit (B) mobil faz çifti ayırım ve pik alanı yönünden diğer mobil faz çiftlerinden daha iyi sonuç vermiştir. Raptor Biphenyl (2.7 μ m, 100 x 2.1 mm) Allure PFPP (5 μ m, 50 x 2.1 mm), Shim-pack FC-ODS (150 x 2 mm) ve Shim-pack Velox C18 (2.7 μ m, 4.6 x 100 mm) kolonları denenmiştir. Shim-pack Velox C18 (2.7 μ m, 4.6 x 100 mm) ayırım ve pik alanı yönünden diğer kolonlardan daha iyi sonuç vermiştir

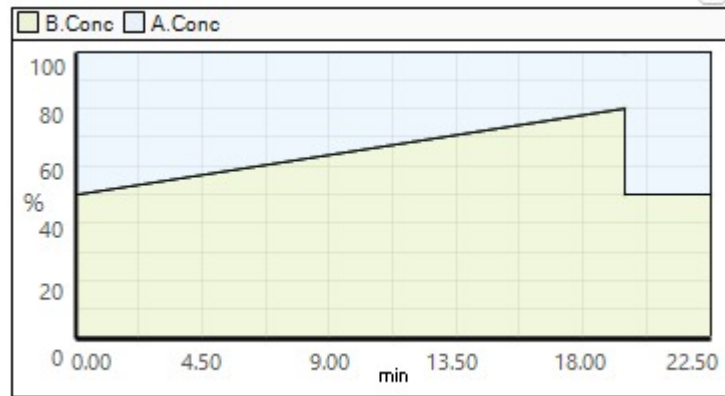
2.4.1. Kenevir Tohumu ve Yağı için Cihaz Parametreleri

Çizelge 2.4. Kenevir tohumu ve yağı için optimize edilen LC-MS/MS cihazının parametreleri

Kromatografik Kolon	Shim-pack Velox C18 (2.7 µm, 4.6 x 100 mm)
İyon Kaynağı	Elektro Sprey İyonizasyon (ESI)
Akış Hızı	0.4 mL/dk
Kolon Sıcaklığı	40 °C
Mobil Faz A	Su içerisinde %0.1'lik asetik asit
Mobil Faz B	Asetonitril içerisinde %0.1'lik asetik asit
Enjeksiyon Hacmi	5 µL
Analiz Süresi	12 dk
Nebulizing gaz akışı	3.0 L/dk
Drying gaz akışı	10.0 L/dk

Çizelge 2.5. LC-MS/MS cihazının kenevir tohumu ve yağı için optimize edilen analiz gradient program

Zaman (dakika)	Akış (mL/dakika)	Mobil faz A (%)	Mobil faz B (%)
	0.4000	90.0	10.0
6.00	0.4000	5.0	95.0
8.00	0.4000	5.0	95.0
8.01	0.4000	90.0	10.0
12.00	0.4000	90.0	10.0



Şekil 2.2. Kenevir tohumu ve yağ numuneleri için optimize edilen gradient programı

Tez kapsamında çalışılan analitlerin (n=5) ve iç standartın (n=1) tanımlanabilmesi için ayrıntıları Çizelge 2.6.'da verilen Scheduled MRM (Zamanlanmış Çoklu Reaksiyon İzleme) modu kullanıldı. Δ8-THC, CBD ve Δ9-THCA-A pozitif modun yanı sıra negatif modda da analiz edildi.

Çizelge 2.6. Analitler için elde edilen LC-MS/MS cihazının MRM geçişleri ve MS/MS parametreleri (Kenevir tohumu ve yağı)

Analit	+/-	Öncül İyon (m/z)	Fragment İyonlar (m/z)	Q1 Pre Bias (V)	CE (V)	Q3 Pre Bias (V)	RT (dk.)
Δ^8 -THC	+	314.40	246.40	-20.0	-13.0	-27.0	6,458
			192.30	-14.0	-24.0	-28.0	
			305.20	-15.0	-35.0	-15.0	
			245.40	-10.0	-16.0	-28.0	
THC-COOH-d3	+	348.20	330.35	-13.0	-16.0	-16.0	5,284
			302.30	-13.0	-20.0	-15.0	
			196.30	-10.0	-26.0	-21.0	
CBD	+	316.20	121.30	-12.0	-28.0	-23.0	0,001
			194.25	-12.0	-21.0	-21.0	
			193.25	-12.0	-22.0	-20.0	
CBN	+	311.10	223.20	-20.0	-20.0	-16.0	6,251
			293.25	-11.0	-17.0	-14.0	
			241.30	-21.0	-20.0	-26.0	
Δ^9 -THC	+	315.25	193.30	-13.0	-22.0	-21.0	5,872
			123.20	-16.0	-32.0	-24.0	
			259.25	-16.0	-20.0	-28.0	
			135.25	-16.0	-20.0	-26.0	
			93.25	-13.0	-24.0	-10.0	
Δ^9 -THCA-A	+	359.15	341.30	-13.0	-16.0	-24.0	6,728
			219.20	-13.0	-30.0	-23.0	
			261.25	-13.0	-27.0	-28.0	
			93.25	17.0	13.0	23.0	
			107.20	16.0	39.0	22.0	
CBD	-	313.20	245.35	15.0	24.0	11.0	5,887
			179.40	15.0	19.0	17.0	
			107.20	15.0	34.0	10.0	
Δ^9 -THCA-A	-	357.15	313.40	17.0	24.0	14.0	6,722
			245.35	17.0	31.0	16.0	
			191.30	17.0	34.0	12.0	

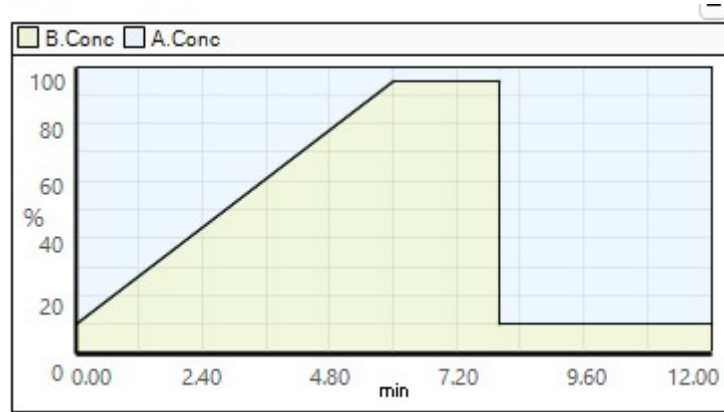
2.4.2. İdrar Örnekleri için Cihaz Parametreleri

Çizelge 2.7. İdrar örnekleri için optimize edilen LC-MS/MS cihazının parametreleri

Kromatografik Kolon	Shim-pack Velox C18 (2.7 µm, 4.6 x 100 mm)
İyon Kaynağı	Elektro Sprey İyonizasyon (ESI)
Akış Hızı	0,5 mL/dk
Kolon Sıcaklığı	40°C
Mobil Faz A	Su içerisinde %0.1'lik asetik asit
Mobil Faz B	Asetonitril içerisinde %0.1'lik asetik asit
Enjeksiyon Hacmi	5 µL
Analiz Süresi	22.50 dk
Nebulizing gaz akışı	3.0 L/dk
Drying gaz akışı	10.0 L/dk

Çizelge 2.8. LC-MS/MS cihazının idrar örnekleri için optimize edilen analiz gradient program

Zaman	Akış	Mobil faz A (%)	Mobil faz B (%)
	0.5000	50.0	50.0
19.50	0.5000	20.0	80.0
19.51	0.5000	50.0	50.0
22.50	0.5000	50.0	50.0



Şekil 2.3. İdrar numuneleri için optimize edilen gradient programı

Tez kapsamında çalışılan analitlerin (n=8) ve iç standartın (n=1) tanımlanabilmesi için ayrıntıları Çizelge 2.9.'da verilen Scheduled MRM (Zamanlanmış Multiple Reaction Monitoring-Çoklu Reaksiyon İzleme) modu kullanıldı. Bütün maddeler (Δ^9 -THC-COOH hariç) pozitif modun yanı sıra negatif modda da analiz edildi.

Çizelge 2.9. Analitler için elde edilen LC-MS/MS cihazının MRM geçişleri ve MS/MS parametreleri (idrar örnekleri)

Analit	+/-	Öncül İyon (m/z)	Fragment İyonlar (m/z)	Q1 Pre Bias (V)	CE (V)	Q3 Pre Bias (V)	RT (dk.)	LOD (ng/mL)	LOQ (ng/mL)
11-OH- Δ 8-THC	+	331.30	201.20	-10.0	-24.0	-10.0	3,891	0,03	0,08
			105.20	-10.0	-35.0	-11.0			
			123.20	-10.0	-35.0	-24.0			
			155.20	-18.0	-38.0	-30.0			
			165.20	-16.0	-36.0	-28.0			
			193.30	-18.0	-24.0	-20.0			
			43.20	-10.0	-34.0	-16.0			
Δ 9-THC-COOH	+	345.15	123.20	-10.0	-34.0	-13.0	3,899	0,04	0,10
			119.25	-10.0	-27.0	-23.0			
THC-COOH-d ₃	+	348.20	330.25	-13.0	-16.0	-16.0	4,063		
			302.30	-13.0	-20.0	-15.0			
			196.30	-10.0	-26.0	-21.0			
Δ 8-THC-COOH	+	345.25	187.20	-10.0	-29.0	-13.0	4,096	0,04	0,10
			193.25	-10.0	-25.0	-21.0			
			243.25	-10.0	-28.0	-27.0			
			160.15	-10.0	-40.0	-30.0			
CBD	+	315.10	193.10	-30.0	-21.0	-19.0	7,216	0,02	0,07
			259.10	-30.0	-19.0	-25.0			
CBN	+	311.10	223.00	-15.0	-20.0	-22.0	9,245	0,03	0,08
		311.20	241.15	-11.0	-20.0	-11.0			
		311.00	222.50	-21.0	-27.0	-22.0			
Δ 9-THC	+	315.25	193.30	-13.0	-22.0	-21.0	10,506	0,04	0,10
			123.20	-16.0	-32.0	-24.0			
			259.25	-16.0	-20.0	-28.0			
			135.25	-16.0	-20.0	26.0			
			93.25	-13.0	-24.0	-10.0			
Δ 8-THC	+	315.15	259.25	-12.0	-20.0	-28.0	10,805	0,04	0,10
			69.20	-12.0	-33.0	-13.0			
11-OH- Δ 9-THC	-	329.20	173.35	16.0	29.0	30.0	3,857	0,04	0,10

2.5. Validasyon Çalışmaları

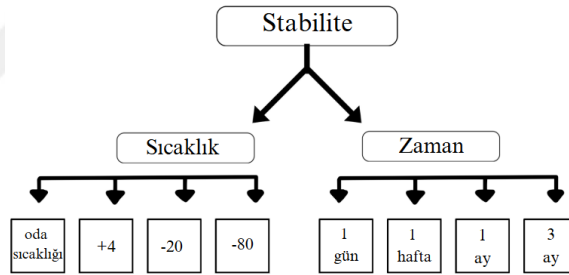
Kenevir ürünlerinin kullanımı sırasında ve sonrasında toplanan idrar örneklerindeki hedef analitlerin düşük konsantrasyonlarda tespit edilmesi beklendiği için numunelerden

analitlerin ekstrakte edilmesi, ayırım sağlanması ve saptanması için güvenilir analitik yöntemler gerekmektedir. Adli toksikoloji araştırmalarında kullanılan analitik yöntemler, bu alandaki öncü uluslararası kuruluşların önerdiği kılavuzlar takip edilerek geliştirip valide edilmektedir. Bu kuruluşlar arasındaki AAFS (Amerikan Adli Bilimler Akademisi)'nin "Adli Toksikolojide Metod Validasyonu için Standart Pratikler" adlı yönergesi adli toksikoloji alanından geçerliliği kanıtlanmış en güncel kılavuzdur. Bu nedenle yöntem validasyonu AAFS yönergesine göre gerçekleştirilecektir. Bu yönergede kantitatif analizlerde yöntem validasyonu için gerekli olan parametreler aşağıdaki gibidir:

1. *Bias ve kesinlik*: Bias çalışmaları kesinlik çalışmaları ile beraber yürütülebilmektedir. Bütün kantitatif analizler için yapılmalıdır. Bias içerisine madde eklenmiş (fortified matrix) matrisler kullanılarak ölçülür. Bunlar beş farklı çalışmada en az düşük, orta ve yüksek olmak üzere üç farklı konsantrasyon seviyesinde analiz edilir. Her konsantrasyonda maksimum kabul edilebilir bias değeri $\pm\%20$ olmalıdır AAFS (2019). Düşük, orta ve yüksek konsantrasyonlarda kalite kontrol örnekleri hazırlanarak bias ve kesinlik hesaplanacaktır.
2. *Kalibrasyon modeli (calibration model)*: Kalibrasyon modeli tüm kantitatif yöntemler için belirlenmelidir. Doğru ve güvenilir nicel sonuçlar için uygun bir modelin (yani doğrusal veya ikinci dereceden) seçilmesi gereklidir. Kalibratör numuneleri günlük analizlerde beklenen konsantrasyon aralığını kapsamaları gerekmektedir. Kalibrasyon modelini değerlendirmek için sıfır haricinde en az altı farklı konsantrasyon kullanılmalıdır. Konsantrasyonlar, en uygun kalibrasyon modelini oluşturmak için kalibrasyon aralığı boyunca uygun aralıklarla yerleştirilmelidir. Konsantrasyon başına en az beş tekrar kullanılmalıdır. Kalibrasyon modelini oluşturmak için tekrarlar aynı veya ayrı çalışmalarda olabilir AAFS (2019). Referans maddeler belirlenen konsantrasyonlarda hazırlanarak kalibrasyon modeli oluşturulacaktır.
3. *Taşınma (carryover)*: Analitin sonraki bir numuneye taşınması, enstrümantal yöntemler kullanılırken yanlış kalitatif veya kantitatif sonuçlara yol açabilir. Metot validasyonunun bir parçası olarak taşınmayı değerlendirmek için, boş matris numuneleri yüksek konsantrasyonlu bir numune veya referans malzemeden hemen sonra analiz edilir AAFS (2019). Bu proje kapsamında LC-MS/MS cihazında taşınma kontrol edilecektir.
4. *Girişim (interference)*: Yaygın kaynaklardan gelen, analizlerde girişime (interferans) sebep olan maddeler tüm tarama (immünoassayler hariç), kalitatif tanımlama ve

kantitatif yöntemlerde değerlendirilmelidir AAFS (2019). Matristen gelen herhangi bir girişimin varlığı araştırılacaktır.

5. İyon baskısı/kazanımı (*ionization suppression/enhancement*): Birlikte bulunan bileşiklerin varlığından kaynaklanan analit iyonizasyonunun artırılması veya bastırılması, LC-MS/MS uygulamalarında yaygın olarak karşılaşılan bir olgudur. Analitin hedef iyonunun (veya iyon geçişi ve niteleyici iyonlar) ortalama baskılanması/artırılması $\pm\%25$ 'i aştığında veya baskılanma/artırmanın %CV (varyasyon katsayısı) değeri %20'yi aştığında, laboratuvar diğer kritik validasyon parametreleri üzerinde bir etki olmadığını göstermelidir AAFS (2019).
6. Tespit limiti (*LOD- limit of detection*) ve Nicel limit (*LOQ- limit of quantitation*): Tüm yöntemler için LOD ve LOQ çalışmaları yürütülmelidir. LOD, bir numunedeki analitin boş matristen güvenilir bir şekilde ayırt edilebilen ve analitik yöntemle tanımlanabilen en düşük konsantrasyonunun tahminidir AAFS (2019).
7. Stabilité: Bir analitin belirli zaman aralıklarında belirli koşullar altında bir matriste kimyasal değişime karşı direncidir AAFS (2019). Stabilité çalışmasında sıcaklık ve zaman parametreleri incelenecektir (Şekil 2.4.).



Şekil 2.4. İdrar numuneleri için stabilite koşulları

2.6. Verilerin İstatistiksel Analizi

LC-MS/MS cihazında veri takibi ve işleme süreçleri, Shimadzu Corporation (Kyoto, Japonya) tarafından geliştirilen LabSolution LCMS v5.97 yazılımı kullanılarak yürütülmüştür. İstatistiksel analiz ve veri görselleştirme işlemleri için IBM SPSS Statistics v27 (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) ve Microsoft Excel 365 (Microsoft Corporation, Redmond, Washington, ABD) programları tercih edilmiştir. Veriler sayı, yüzde ve ortalama $\pm$ standart sapma ile özetlenmiştir. Analiz aşamasında, değişkenler arasındaki ilişkilerin belirlenmesi amacıyla Pearson Korelasyon Analizi uygulanmış, bağımsız iki grubun karşılaştırılması için Bağımsız t testi kullanılmıştır. İki den fazla grup içeren analizlerde ise tek yönlü varyans analizi (one-way ANOVA) gerçekleştirilmiştir.

3. BULGULAR

3.1. Yöntem Optimizasyonu

Referans standart maddeler kullanılarak hazırlanan 10 ppm'lik metanolik solüsyonlar sırasıyla cihaza enjekte edilerek MRM metodu oluşturuldu. Kolon seçiminde pik şekli ve yoğunluğu en iyi olan Velox C18 kolon tercih edilmiştir. Farklı mobil fazlar denenmiştir, Su içerisinde %0,1'lik asetik asit (A)- Asetonitril içerisinde %0,1'lik asetik asit (B) mobil faz çifti ayırım ve pik alanı yönünden en iyi mobil faz çiftidir. Oluşturulan MRM metodu tez projemizde analiz edilen tüm analitlerin aynı anda kantitasyonuna imkân sağlamaktadır. Cihazda optimize edilen metotla analiz edilen idrara spike edilerek hazırlanan kalite kontrol numunelerinin pik alanlarından yararlanılarak aşağıda belirtilen parametreler AAFS kılavuzunda belirtilen minimum gereksinimlere göre değerlendirilmiştir.

3.2. Metot Validasyonu

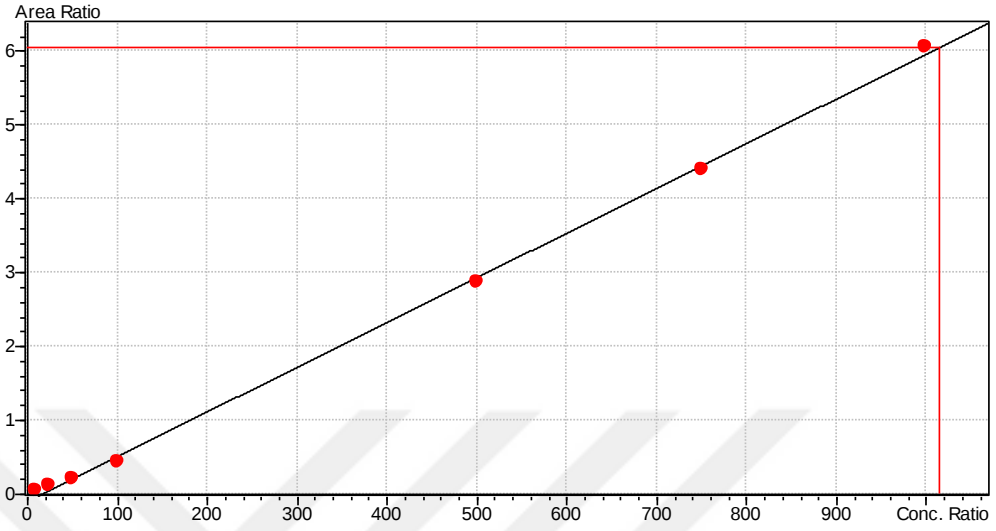
Metodun doğrusalılığı değerlendirildiğinde LOD, LOQ değerleri Çizelge 2.9'da verilmiştir. Tüm analitler için geri kazanım %81,6-115 aralığındadır. Önemli düzeyde bir taşınma (carryover) saptanmamıştır. Stabilité sonuçlarına göre tüm zaman ve saklama sıcaklarında (Şekil 2.4.) önemli düzeyde bir değişim gözlenmemiştir.

Tez projesi kapsamında AAFS kılavuzuna göre aşağıdaki parametreler değerlendirilmiştir:

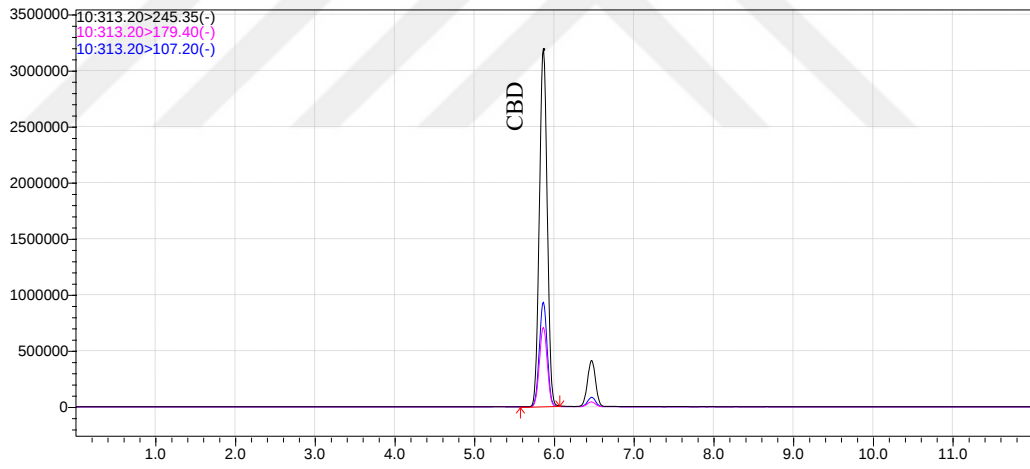
- Seçicilik
- Doğrusallık
- Tespit ve Tayin Limiti
- Doğruluk ve Kesinlik
- Matris etkisi
- Stabilité

Hazırlanan kalite kontrol numunelerinden elde edilen her analite ait pik alanları standart ekleme metoduna göre değerlendirilmiş ve kılavuzda belirtilen minimum gereksinimleri karşıladığı görülmüştür.

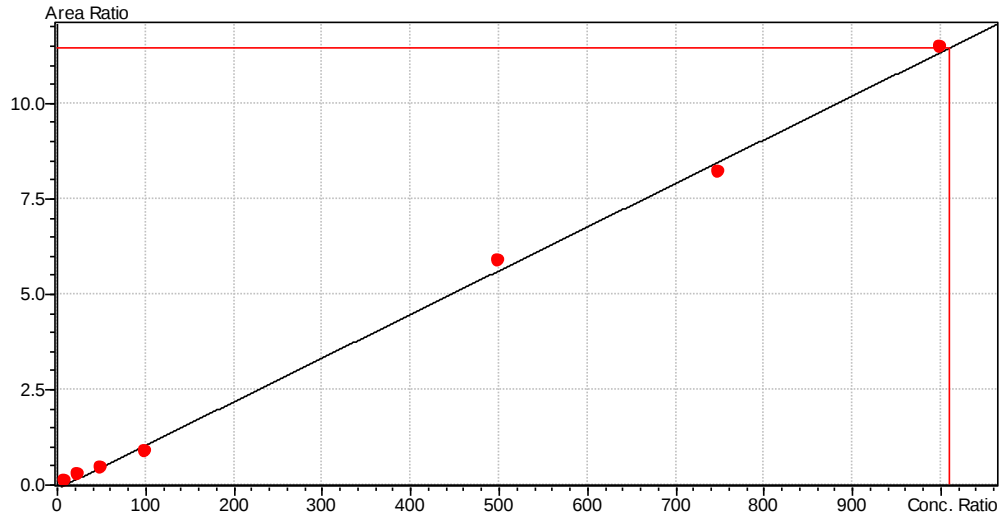
Kenevir tohumu, kenevir tohum yağı ve idrar numunelerinde analiz edilen analitlerin kalibrasyon eğrileri ve analitlere ait kromatogramlar aşağıda sıralanmıştır:



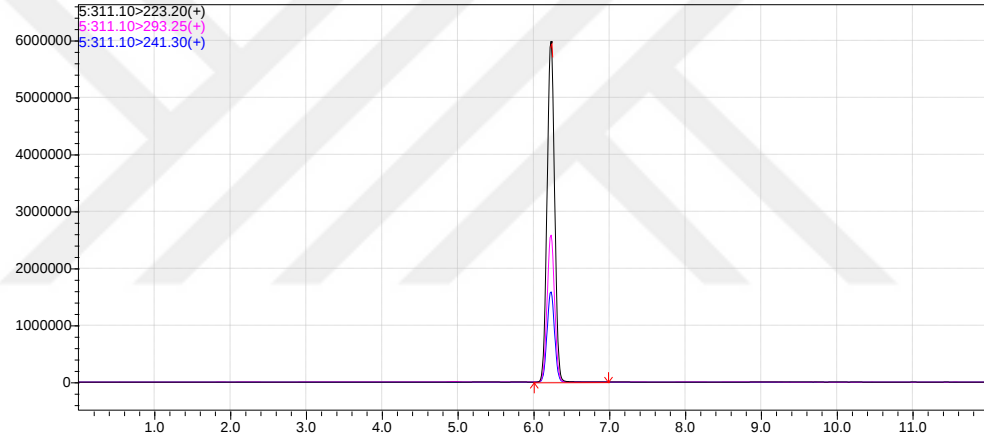
Şekil 3.1. Kenevir tohumu ve kenevir tohumu yağı örneklerinde CBD kalibrasyon eğrisi



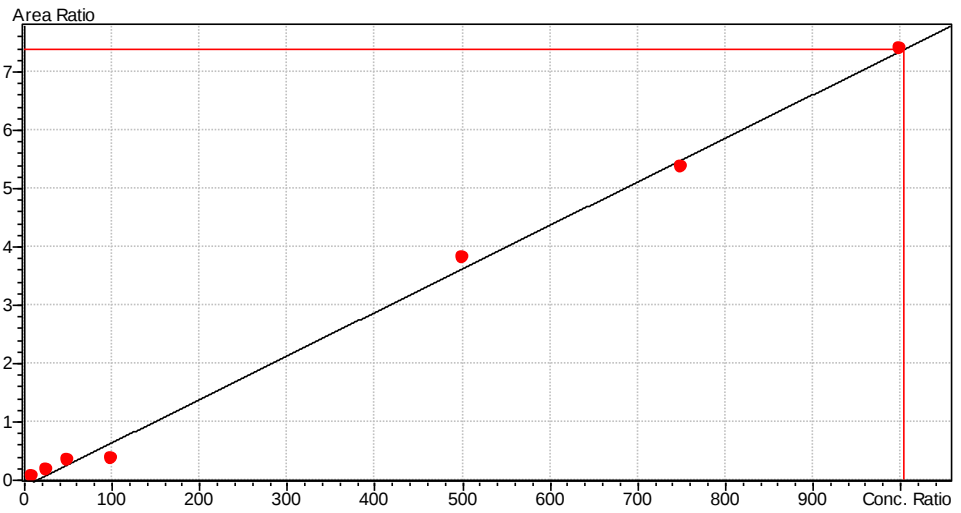
Şekil 3.2. Kenevir tohumu ve kenevir tohumu yağı örneklerinde CBD pik görüntüsü



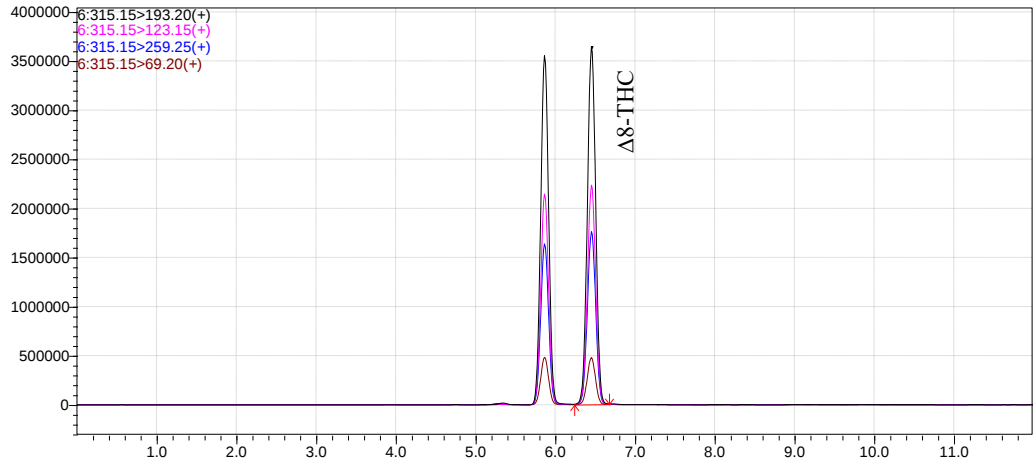
Şekil 3.3. Kenevir tohumu ve kenevir tohumu yağı örneklerinde CBN kalibrasyon eğrisi



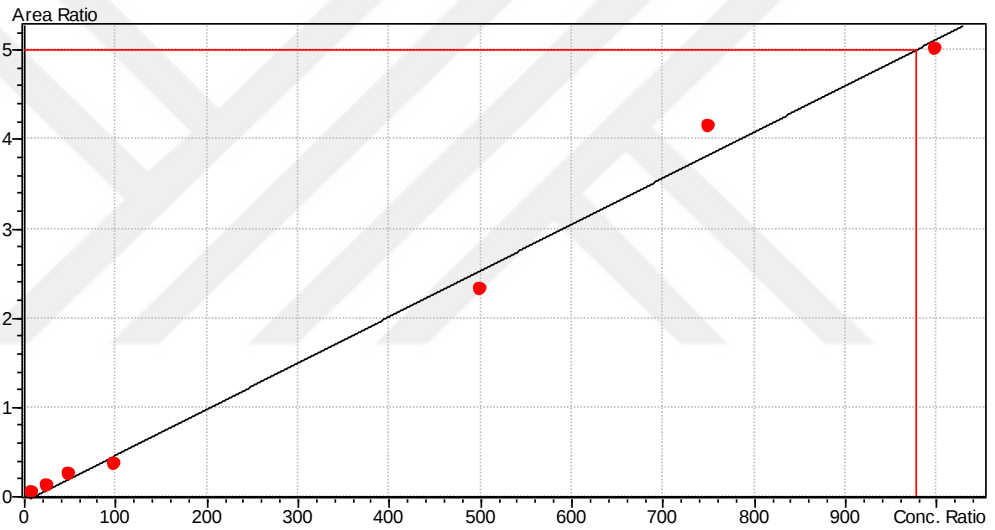
Şekil 3.4. Kenevir tohumu ve kenevir tohumu yağı örneklerinde CBN pik görüntüsü



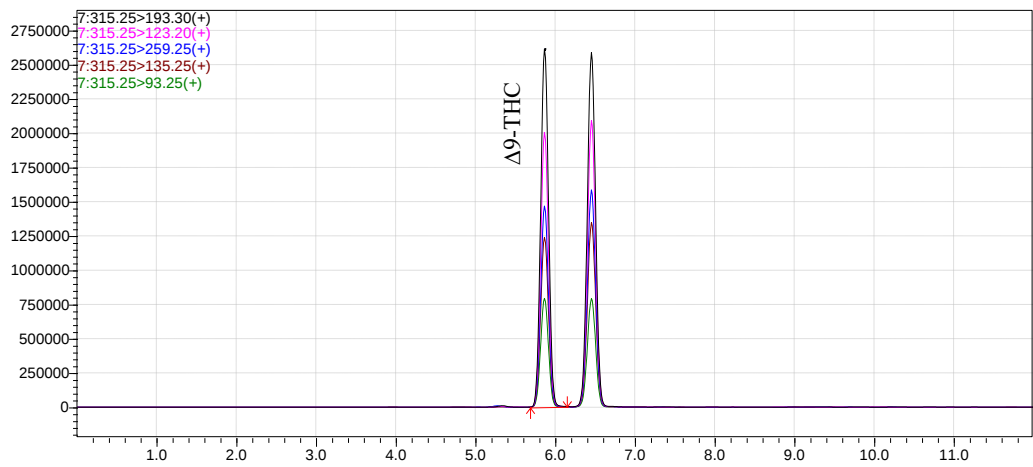
Şekil 3.5. Kenevir tohumu ve kenevir tohumu yağı örneklerinde Δ8-THC kalibrasyon eğrisi



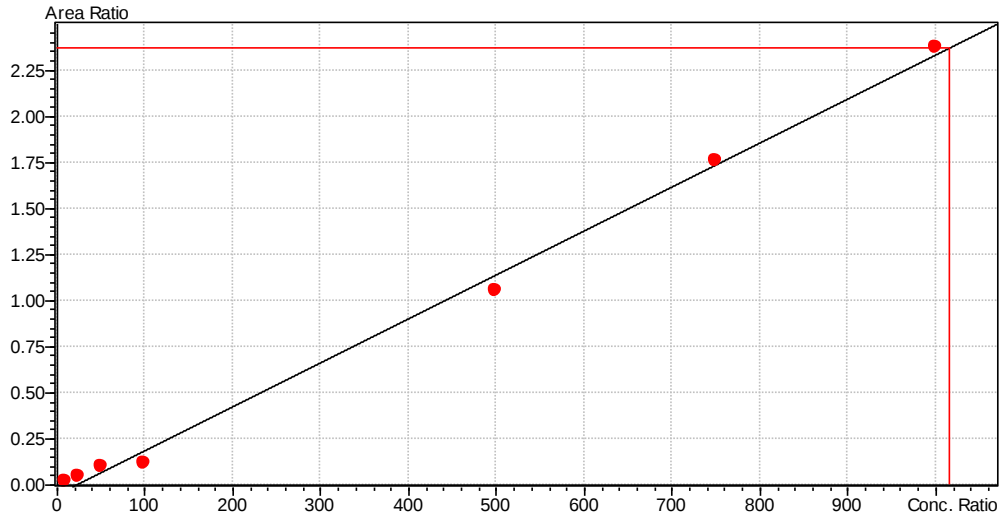
Şekil 3.6. Kenevir tohumu ve kenevir tohumu yağı örneklerinde Δ8-THC pik görüntüsü



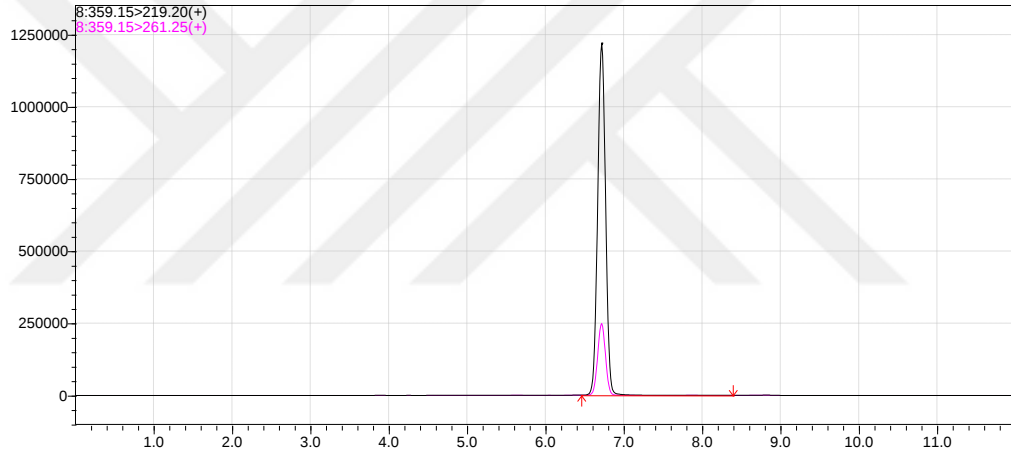
Şekil 3.7. Kenevir tohumu ve kenevir tohumu yağı örneklerinde Δ9-THC kalibrasyon eğrisi



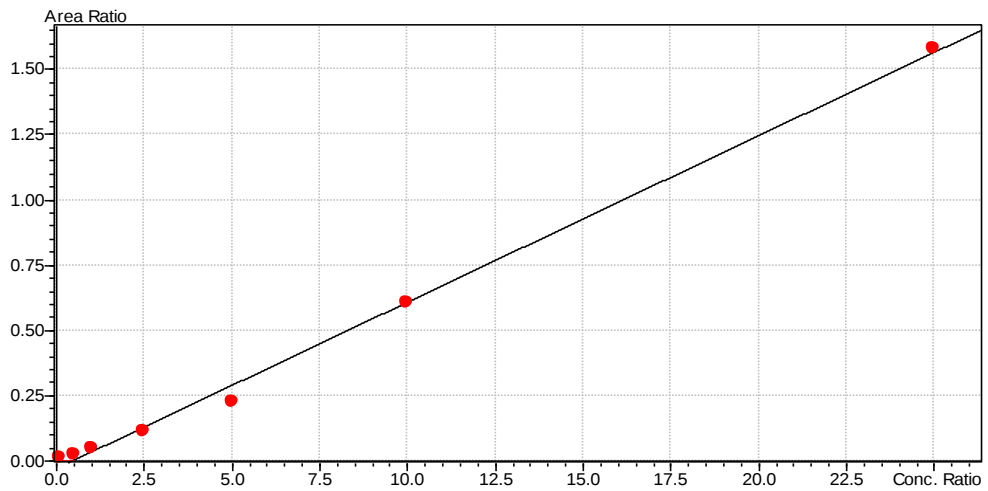
Şekil 3.8. Kenevir tohumu ve kenevir tohumu yağı örneklerinde Δ9-THC pik görüntüsü



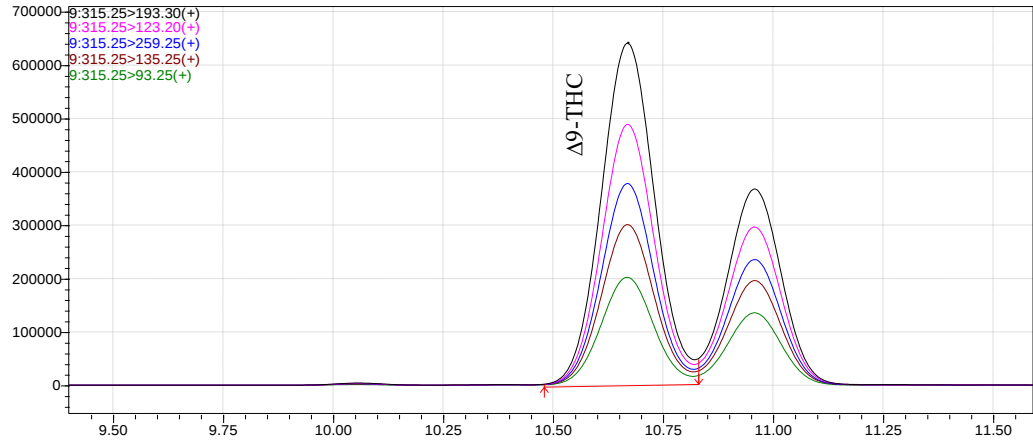
Şekil 3.9. Kenevir tohumu ve kenevir tohumu yağı örneklerinde THCAA kalibrasyon eğrisi



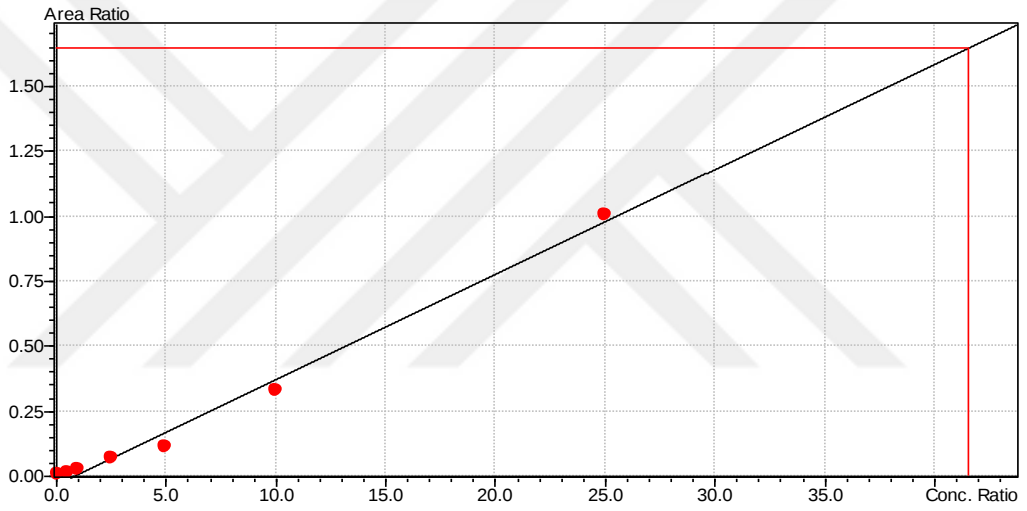
Şekil 3.10. Kenevir tohumu ve kenevir tohumu yağı örneklerinde THCAA pik görüntüsü



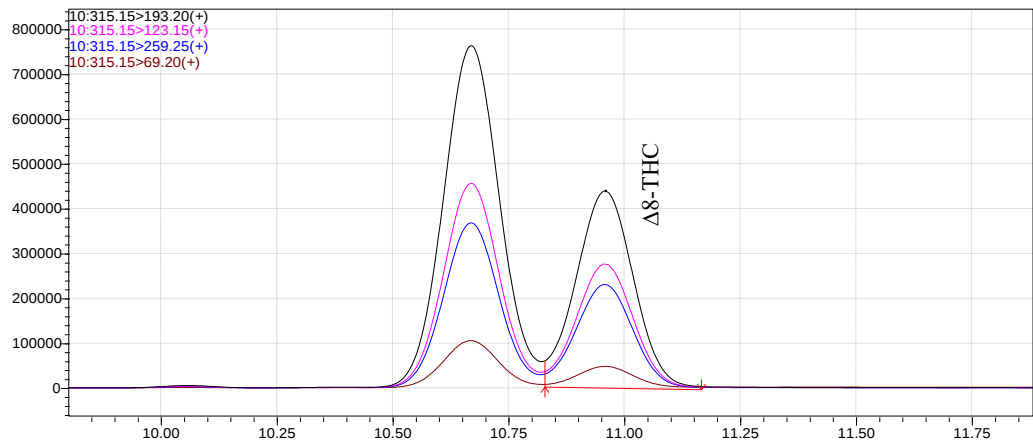
Şekil 3.11. İdrar analizlerinde $\Delta 9$ -THC kalibrasyon eğrisi



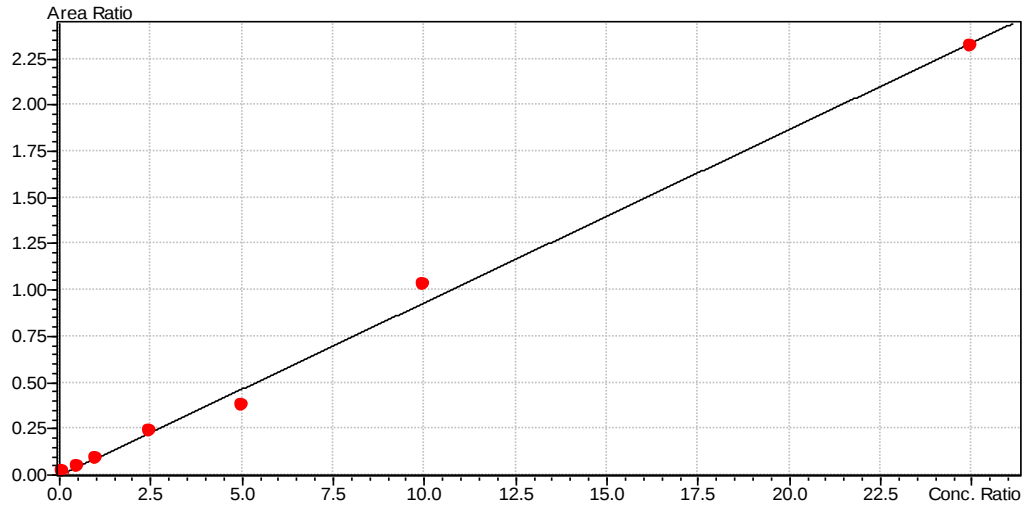
Şekil 3.12. İdrar analizlerinde $\Delta 9$ -THC pik görüntüsü



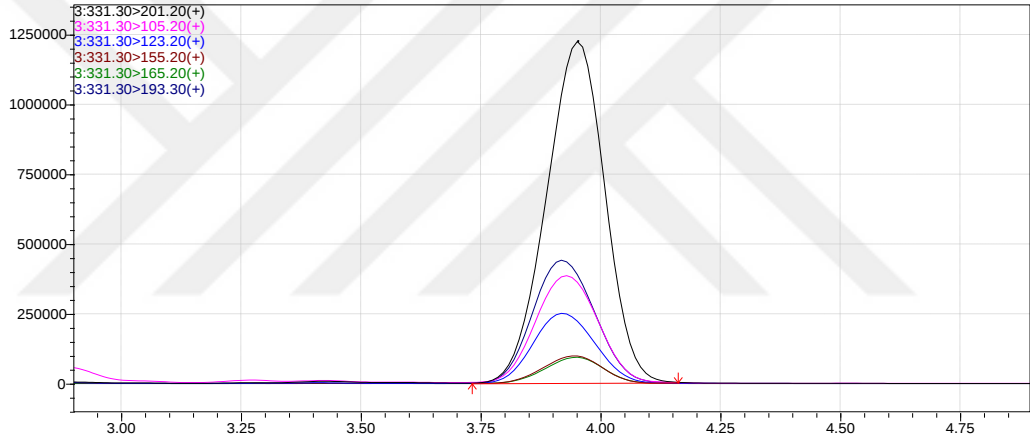
Şekil 3.13. İdrar analizlerinde $\Delta 8$ -THC kalibrasyon eğrisi



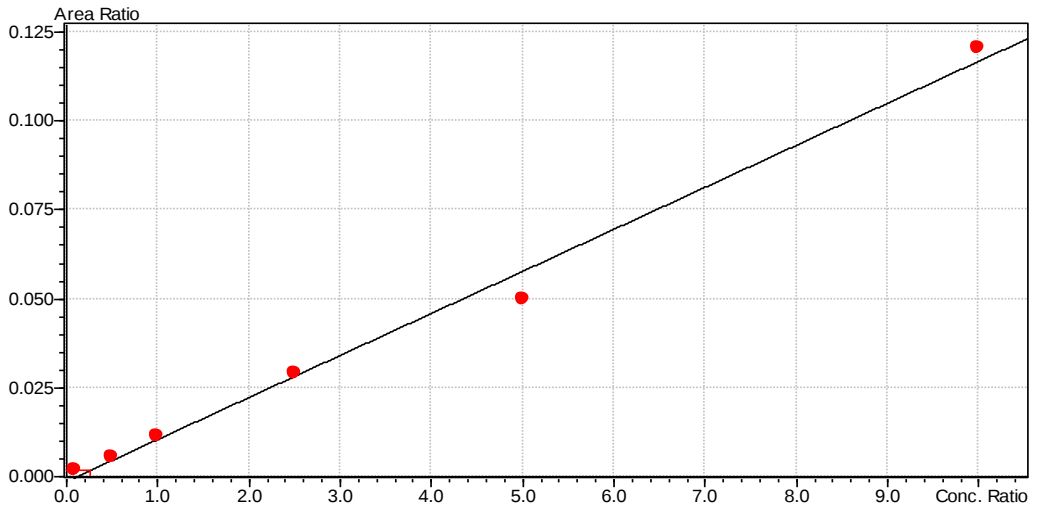
Şekil 3.14. İdrar analizlerinde $\Delta 8$ -THC pik görüntüsü



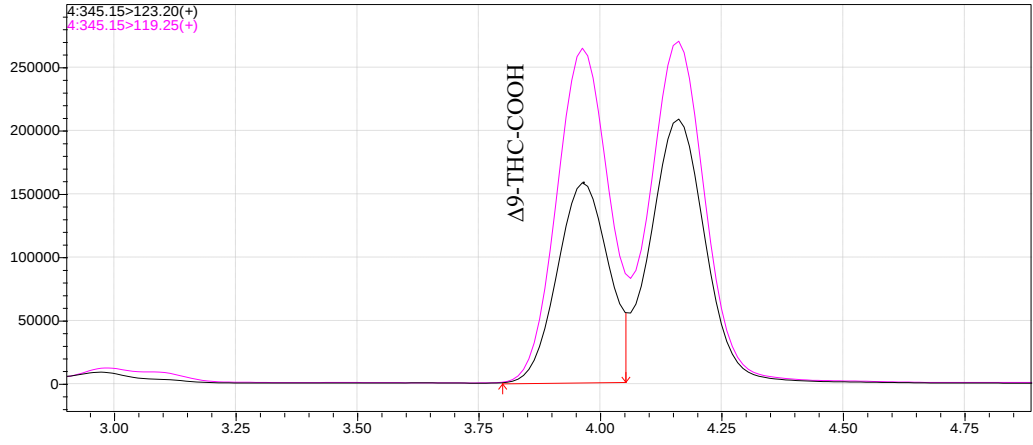
Şekil 3.15. İdrar analizlerinde 11-OH-Δ8-THC kalibrasyon eğrisi



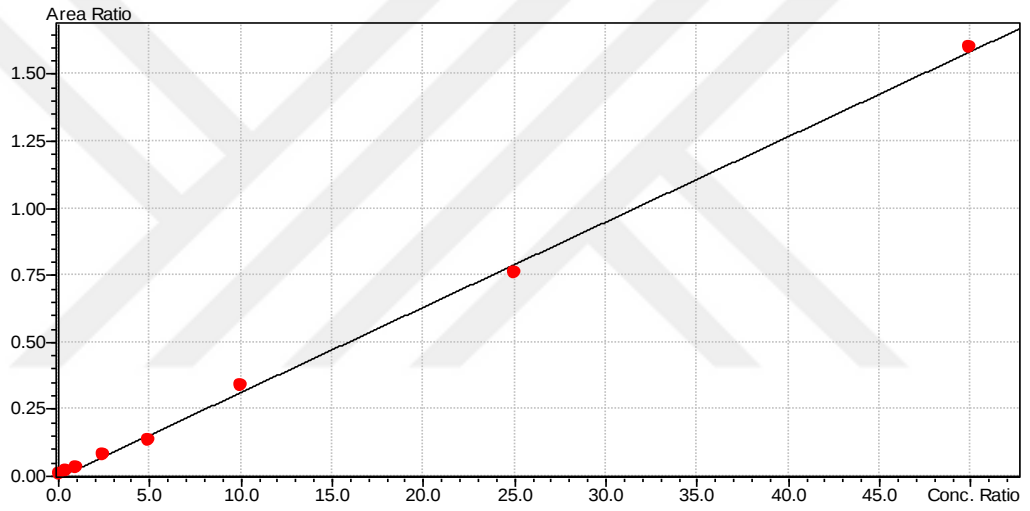
Şekil 3.16. İdrar analizlerinde 11-OH-Δ8-THC pik görüntüsü



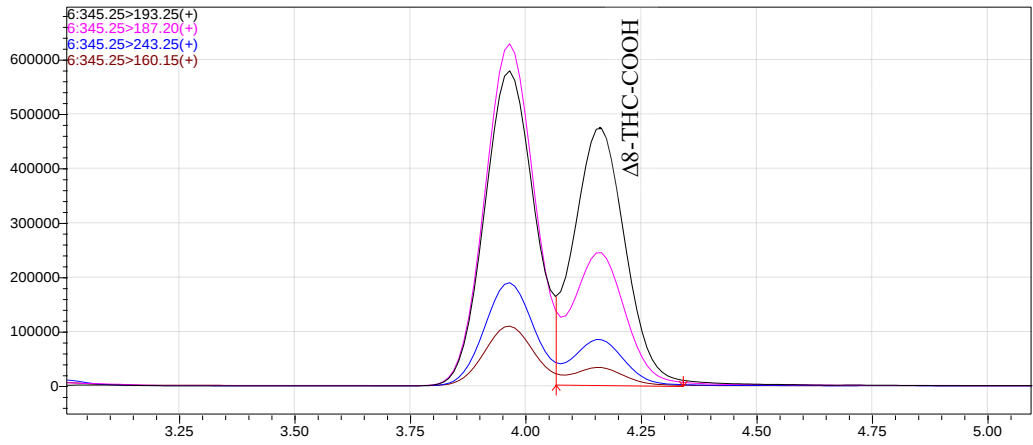
Şekil 3.17. İdrar analizlerinde Δ9-THC-COOH kalibrasyon eğrisi



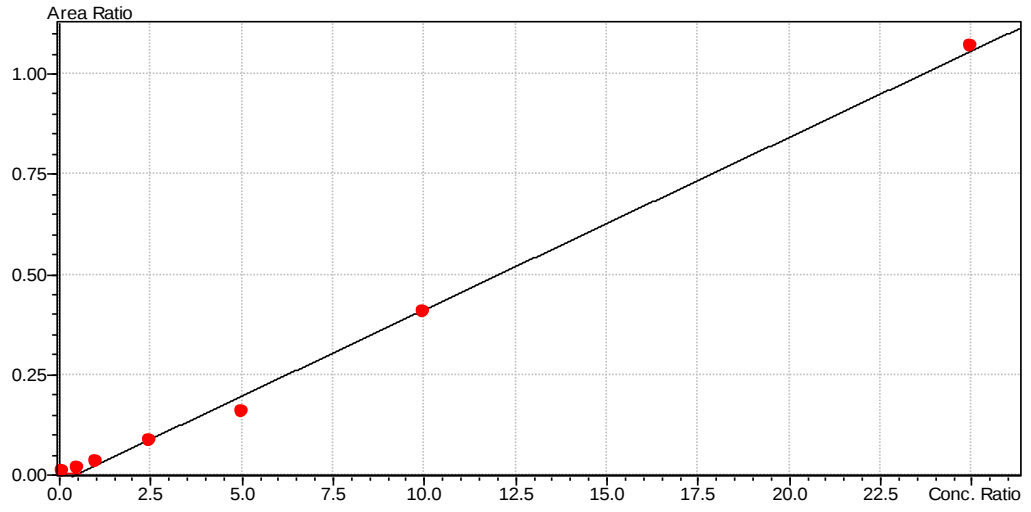
Şekil 3.18. İdrar analizlerinde $\Delta 9$ -THC-COOH pik görüntüsü



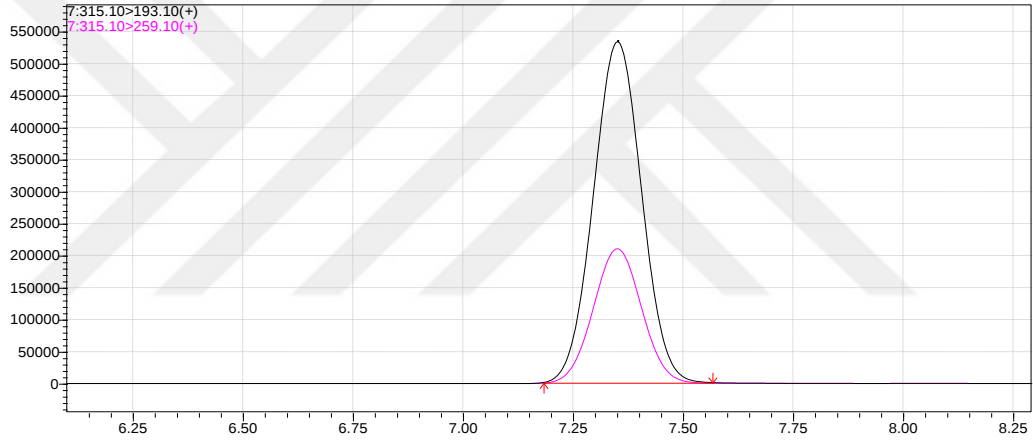
Şekil 3.19. İdrar analizlerinde $\Delta 8$ -THC-COOH kalibrasyon eğrisi



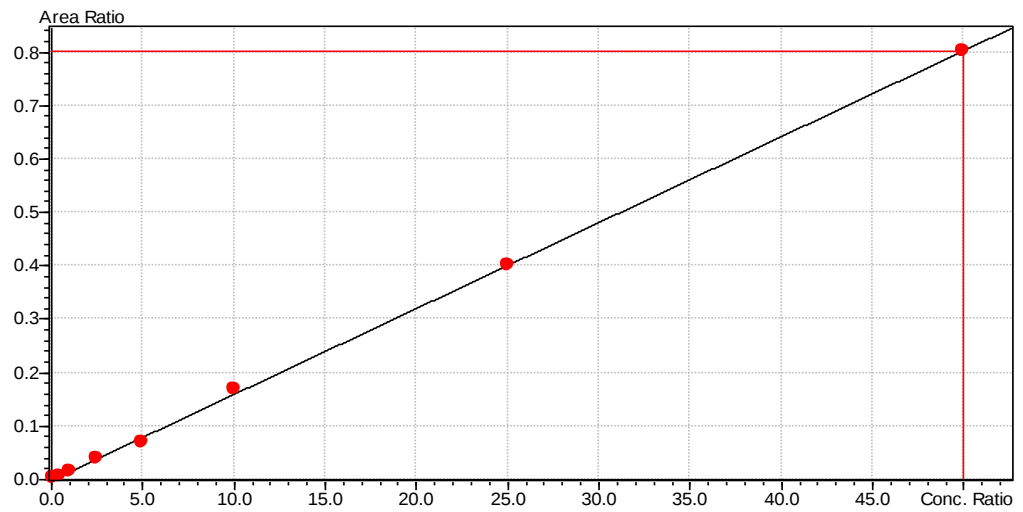
Şekil 3.20. İdrar analizlerinde $\Delta 8$ -THC-COOH pik görüntüsü



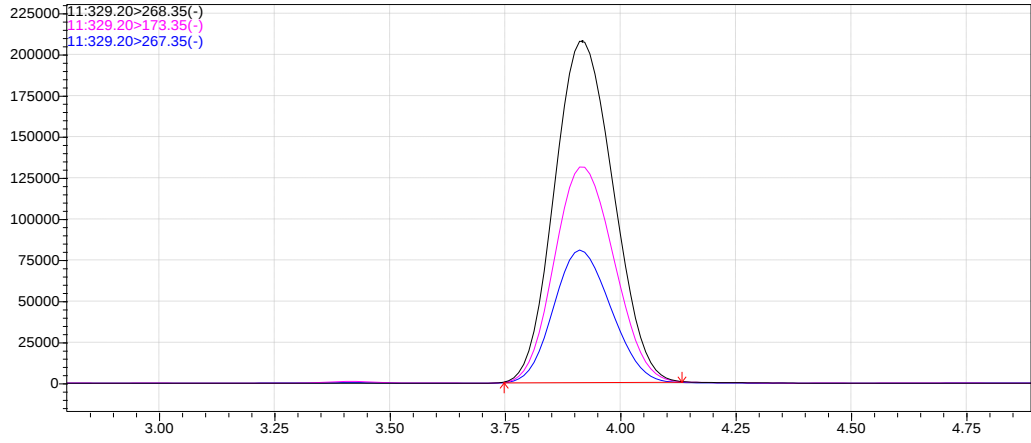
Şekil 3.21. İdrar analizlerinde CBD kalibrasyon eğrisi



Şekil 3.22. İdrar analizlerinde CBD pik görüntüsü



Şekil 3.23. İdrar analizlerinde 11-OH-Δ9-THC kalibrasyon eğrisi



Şekil 3.24. İdrar analizlerinde 11-OH-Δ9-THC pik görüntüsü

3.3. DeneySEL Sonuçlar

3.3.1. Kenevir Tohumu Analiz Sonuçları

İnternet yoluyla ve aktarlardan temin edilen 12 farklı markaya ait kenevir tohumuna ait CBD, CBN, Δ9-THC, Δ8-THC ve Δ9-THCA-A sonuçları Çizelge 0.1’de görülmektedir. Tüm tohum ürünlerinde µg/g düzeyinde tüm hedef analitler ölçülebilir düzeyde tespit edilmiştir. Çizelge 0.2’de tohum ürünlerinin yüzeylerinde ölçülen hedef analit konsantrasyonları görülmektedir. Ortalama, standart sapma ve konsantrasyon aralıkları Çizelge 0.2’de görülmektedir.

Çizelge 3.1. Kenevir tohumu numunelerindeki kannabinoid miktarları

Tohum Numunesi	CBD (µg/g)	CBN (µg/g)	Δ9-THC (µg/g)	Δ8-THC (µg/g)	Δ9-THCA-A (µg/g)
Tohum-01	0.20	0.06	0.21	0.08	-
Tohum-02	0.37	0.21	0.31	0.17	1.18
Tohum-03	2.40	0.20	2.08	0.20	0.01
Tohum-04	0.13	0.05	0.11	-	-
Tohum-05	0.53	0.10	0.44	0.09	-
Tohum-06	0.24	0.06	0.23	-	-
Tohum-07	0.74	0.10	0.67	0.07	0.60
Tohum-08	0.98	0.11	0.93	0.10	-
Tohum-09	0.77	0.11	0.64	0.10	-
Tohum-10	0.99	0.10	0.85	0.08	-
Tohum-11	0.83	0.12	0.77	0.09	-
Tohum-12	2.38	0.16	2.06	0.17	-

Çizelge 3.2. Kenevir tohumu numunelerindeki ortalama ve aralık değerleri

	Ort. $\pm$ SS ($\mu\text{g/g}$)	Aralık (min-mak) ($\mu\text{g/g}$)
$\Delta 9$ -THC	0.78 ± 0.66	0.11 - 2.08
$\Delta 8$ -THC	0.12 ± 0.05	0.07 - 0.20
CBD	0.88 ± 0.76	0.13 - 2.40
CBN	0.12 ± 0.05	0.05 - 0.21
$\Delta 9$ -THCA-A	0.60 ± 0.59	0.01 - 1.18

* SS, standard sapma; Ort, aritmetik ortalama

3.3.2. Kenevir Tohumu Yağı Analiz Sonuçları

İnternet ve aktarlardan temin edilen 20 farklı markaya ait kenevir tohumu yağlarında ölçülen CBD, CBN, $\Delta 9$ -THC, $\Delta 8$ -THC ve $\Delta 9$ -THCA-A konsantrasyonları ($\mu\text{g/g}$) Çizelge 0.3’de görülmektedir. 11 numaralı yağ ürünü haricinde ölçülebilir düzeyde CBD, $\Delta 9$ -THC ve $\Delta 8$ -THC tespit edilmiştir. Çizelge 0.3’de yağ ürünlerinde ölçülen hedef analit konsantrasyonları görülmektedir. Ortalama, standart sapma ve konsantrasyon aralıkları Çizelge 0.4’de görülmektedir.

Çizelge 3.3. Kenevir tohumu yağı numunelerindeki kannabinoid miktarları

Yağ Numunesi	CBD (mcg/mL)	CBN (mcg/mL)	$\Delta 9$ -THC (mcg/mL)	$\Delta 8$ -THC (mcg/mL)	$\Delta 9$ -THCA-A (mcg/mL)
Yağ-01	1.07	0.02	0.87	0.03	-
Yağ-02	1.12	0.66	1.30	1.20	0.46
Yağ-03	6.94	-	8.18	3.65	-
Yağ-04	1.92	1.25	2.05	1.62	0.15
Yağ-05	3.53	0.07	3.59	0.61	-
Yağ-06	1.70	0.09	1.61	0.11	-
Yağ-07	14.30	-	21.87	9.46	-
Yağ-08	11.23	0.35	14.20	7.92	-
Yağ-09	1.58	0.45	1.35	1.31	0.85
Yağ-10	4.69	0.40	4.81	1.80	0.78
Yağ-11	-	-	-	-	-
Yağ-12	0.76	0.64	0.60	6.20	0.08
Yağ-13	0.96	1.44	0.77	4.32	-
Yağ-14	0.22	0.77	0.33	0.74	0.11
Yağ-15	8.40	0.41	13.74	0.84	-
Yağ-16	0.83	1.65	1.25	2.90	5.03
Yağ-17	0.11	0.50	0.11	0.52	0.10
Yağ-18	24.34	2.97	31.08	15.17	5.57
Yağ-19	9.75	0.51	13.17	3.30	-
Yağ-20	4.42	3.81	5.23	6.19	4.21

Çizelge 3.4. Kenevir tohumu yağı numunelerindeki ortalama ve aralık değerleri

Kannabinoidler	Ort $\pm$ SS ($\mu\text{g/L}$)	Aralık (min-mak) ($\mu\text{g/L}$)
Δ^9 -THC	6.34 ± 8.42	0.11- 31.08
Δ^8 -THC	3.40 ± 3.91	0.03 - 15.17
CBD	4.94 ± 6.15	0.11 - 24.34
CBN	0.82 ± 1.00	0.02 - 3.81
Δ^9 -THCA-A	1.50 ± 2.11	0.01 - 5.57

* SS, standard sapma; Ort, aritmetik ortalama

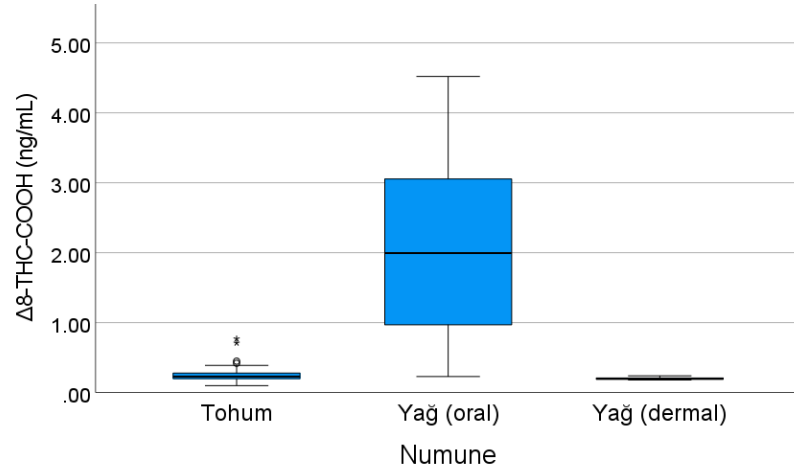
3.3.3. Kullanım Sonrası İdrar Analiz Sonuçları

Deneyssel çalışmaya katılan gönüllülerin yaş ortalaması 32 ± 12 (ort. $\pm$ SS) olup yaş aralığı 18 – 53 (yıl)'dır. Gönüllüler, ortalama 73 kg (aralık: 52-100 kg) ağırlığında ve 165 cm (aralık: 155 – 180 cm) boyundadır. Gönüllülerin her grupta en az bir adet olmak üzere 4 adet erkek, 11 adet kadın bulunmaktadır. CBN hiçbir idrar örneğinde ölçülebilir düzeyde tespit edilemezken diğer tüm kannabinoidler ortalama, standart sapma ve minimum, maksimum değerleri tabloda verilmiştir. En yüksek ortalama konsantrasyonlar sırasıyla Δ^8 -THC-COOH, CBD, Δ^9 -THC, Δ^8 -THC, 11-OH- Δ^9 -THC, Δ^9 -THC-COOH ve 11-OH- Δ^8 -THC'e aittir. Maximum konsantrasyonlarda ise en yüksek konsantrasyon 4.52 ng/mL Δ^8 -THC-COOH olarak ölçülmüştür. Erkek gönüllülerin idrar numunelerinde ölçülen ortalama değerler değerlendirildiğinde Δ^8 -THC-COOH düzeylerinde kadın gönüllülerin idrar örneklerinden anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur ($p < 0.0001$). Diğer tüm analitlerin ortalama konsantrasyonlarının cinsiyetler arasında anlamlı farklılık olmadığı görülmüştür.

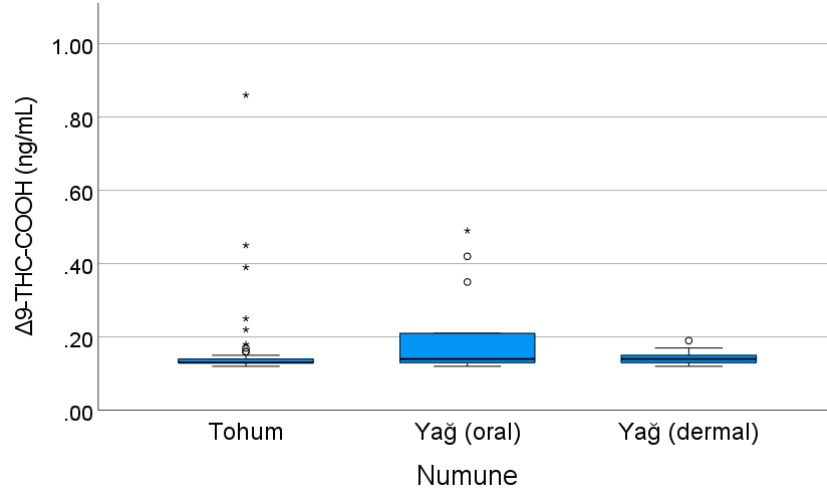
Çizelge 3.5. İdrar numunelerindeki kannabinoid miktarları

	Ort. $\pm$ SS	Aralık (min. – mak.)
Yaş (yıl)	31.82 ± 11.76	18 – 53
Kilo (kg)	71.31 ± 14.32	52 – 100
Boy (cm)	165.84 ± 8.72	155 – 180
Δ^9 -THC (ng/mL)	0.48 ± 0.01	0.45 – 0.51
Δ^8 -THC (ng/mL)	0.39 ± 0.10	0.17 – 0.49
Δ^9 -THC-COOH (ng/mL)	0.16 ± 0.10	0.12 – 0.86
Δ^8 -THC-COOH (ng/mL)	1.02 ± 1.21	0.10 – 4.52
11-OH- Δ^9 -THC (ng/mL)	0.23 ± 0.15	0.10 – 0.64
11-OH- Δ^8 -THC (ng/mL)	0.10 ± 0.01	0.08 – 0.13
CBD (ng/mL)	0.60 ± 0.18	0.45 – 1.02
CBN (ng/mL)	.	.

Uygulama yollarına ve numune formlarına göre idrar örneklerinde ölçülen ortalama kannabinoid miktarları değerlendirildiğinde oral yağ tüketen gönüllülerin diğer gönüllülere göre $\Delta 8$ -THC-COOH konsantrasyonları anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p < 0.001$) (Şekil 3.25.). Ortalama 11-OH- $\Delta 9$ -THC seviyeleri değerlendirildiğinde dermal yağ uygulaması sonrası ölçülen seviyeler diğer uygulama yollarına göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p < 0.001$). Diğer kannabinoid düzeylerinde uygulama yolları açısından anlamlı farklılıklar bulunmamaktadır (Çizelge 0.6).



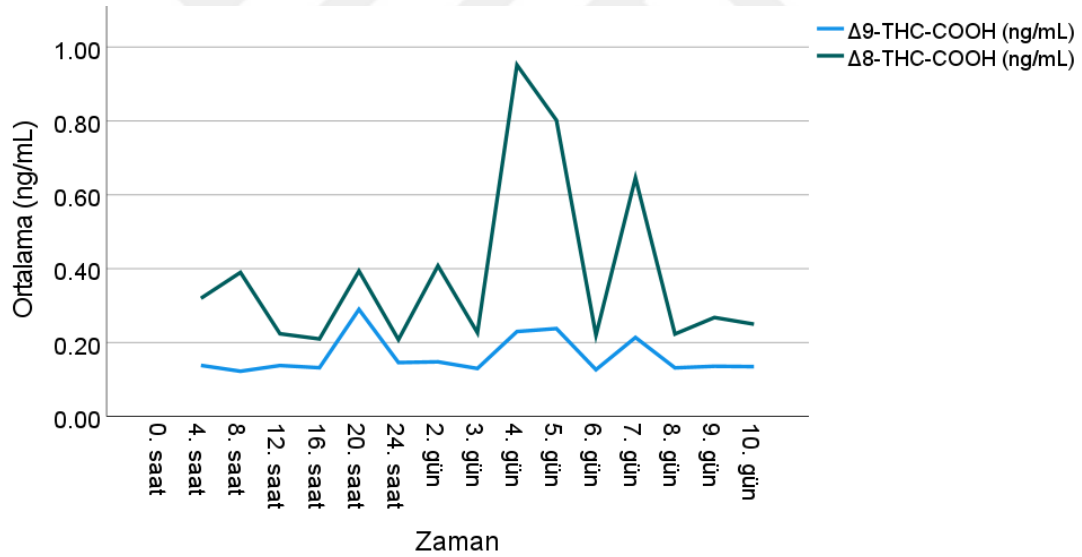
Şekil 3.25. Kenevir tohumu ürünlerinin uygulama yollarına göre idrarda $\Delta 8$ -THC-COOH (ng/mL) konsantrasyon dağılımı



Şekil 3.26. Kenevir tohumu ürünlerinin uygulama yollarına göre idrarda $\Delta 9$ -THC-COOH (ng/mL) konsantrasyon dağılımı

Çizelge 3.6. İdrar numunelerinde ölçülen kannabinoid seviyelerinin uygulama yollarına göre ortalama ve aralık değerleri

	Numune (ng/mL)					
	Tohum		Yağ (oral)		Yağ (dermal)	
	Ort. $\pm$ SS	Aralık (min – maks.)	Ort. $\pm$ SS	Aralık (min – maks.)	Ort. $\pm$ SS	Aralık (min – maks.)
$\Delta 9$ -THC	0.47 $\pm$ 0.01	0.46 – 0.48	0.48 $\pm$ 0.01	0.46 – 0.50	0.48 $\pm$ 0.02	0.45 – 0.51
$\Delta 8$ -THC	0.40 $\pm$ 0.01	0.39 – 0.40	0.45 $\pm$ 0.06	0.41 – 0.49	0.32 $\pm$ 0.21	0.17 – 0.47
$\Delta 9$ -THC-COOH	0.16 $\pm$ 0.11	0.12 -0.86	0.21 $\pm$ 0.12	0.12 – 0.49	0.14 $\pm$ 0.02	0.12 – 0.19
$\Delta 8$ -THC-COOH	0.26 $\pm$ 0.11	0.10 -0.77	2.04 $\pm$ 1.24	0.23 – 4.52	0.20 $\pm$ 0.02	0.18 – 0.24
11-OH- $\Delta 9$ -THC	0.11 $\pm$ 0.0	0.11 -0.12	0.20 $\pm$ 0.12	0.10 – 0.64	0.34 $\pm$ 0.16	0.12 – 0.48
11-OH- $\Delta 8$ -THC	0.1 $\pm$ 0.01	0.08 -0.13	0.10 $\pm$ 0.01	0.08 – 0.13	0.11 $\pm$ 0.01	0.09 – 0.13
CBD	.	.	0.61 $\pm$ 0.18	0.45 – 1.02	0.46 $\pm$ 0.00	0.46 – 0.46
CBN	.	.	.	.	.	.
$\Delta 9$ -THCA-A	.	.	.	.	.	.



Şekil 3.27. $\Delta 9$ -THC-COOH ve $\Delta 8$ -THC-COOH miktarlarının idrar numunelerinde zamana bağlı ortalama değişimini gösteren çizgi grafiği

Ortalama kannabinoid konsantrasyonlarının zamana bağlı değişimi incelendiğinde hiçbir zaman aralığında her bir hedef analit seviyesi için anlamlı farklılık gözlemlenmemiştir. Uygulama yollarının kendi grubu içerisindeki zamana bağlı konsantrasyon değişimi incelendiğinde tohum tüketimi sonrası 4. saatte alınan idrar numunelerinde ölçülen $\Delta 9$ -THC-COOH seviyeleri sırasıyla 8. saat, 16. saat, 3. gün ve 6. günde toplanan idrar örneklerinde ölçülen seviyelerden anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p=0.002$, 0.045 , 0.016 , 0.011).

Diğer analitler bu açıdan anlamlı farklılık göstermemektedir. Oral yağ kullanımı sonrası zamana bağlı $\Delta 8$ -THC-COOH'nin idrar konsantrasyonlarındaki değişimi değerlendirildiğinde 24. saat ve 8. gün haricinde tüm zaman aralıklarındaki seviyeler kendi aralarında anlamlı düzeyde farklılık göstermektedir. Diğer analitler bu açıdan anlamlı farklılık göstermemektedir.

Çizelge 3.7. İdrar numunelerinde zamana bağlı kannabinoid seviyelerindeki (ng/mL) değişim ortalamaları

	CBD	11-OH- $\Delta 8$ -THC	11-OH- $\Delta 9$ -THC	$\Delta 8$ -THC-COOH	$\Delta 9$ -THC-COOH	$\Delta 8$ -THC	$\Delta 9$ -THC
Zaman	Ort.	Ort.	Ort.	Ort.	Ort.	Ort.	Ort.
0. saat	.	.	.	.	.	.	.
4. saat	0.67	0.11	0.19	0.52	0.14	0.40	0.48
8. saat	0.56	0.1	0.27	0.67	0.13	.	0.47
12. saat	0.46	0.11	0.18	0.67	0.14	0.40	0.48
16. saat	.	0.11	0.17	0.74	0.14	.	0.48
20. saat	0.51	0.10	0.15	0.75	0.24	0.41	0.48
24. saat	0.56	0.10	0.20	0.67	0.14	0.47	0.48
2. gün	.	0.10	0.14	1.24	0.16	0.17	0.48
3. gün	1.01	0.10	0.24	1.13	0.15	.	0.48
4. gün	.	0.11	0.24	1.00	0.23	0.44	0.48
5. gün	.	0.10	0.23	1.10	0.21	.	0.47
6. gün	0.58	0.12	0.33	1.93	0.13	.	0.47
7. gün	.	0.11	0.48	1.38	0.20	.	0.46
8. gün	.	0.11	0.24	0.96	0.13	.	0.47
9. gün	.	0.10	0.47	1.37	0.14	.	0.47
10. gün	0.51	0.10	0.29	1.51	0.14	.	0.47

4. TARTIŞMA

İdrar numuneleri, işyeri madde testi, doping kontrol merkezleri, denetimde serbestlik yükümlüleri, AMATEM tedavi merkezindeki hastalar gibi kişilerin rutin Adli Toksikolojik analizlerinde yasa dışı madde kullanımını belirlenmesinde en çok tercih edilen biyolojik numunedir. Madde kullanımının belirlenmesinde, idrar numunesi kan ve tükürük numunesine kıyasla daha uzun geniş bir tespit aralığı sunmaktadır. Ancak kan ve tükürük numuneleri kişinin madde etkisinde olduğunu gösterirken idrar numunesi göstermemektedir. Saç numunesi ise idrar numunesine göre daha uzun süre tespit imkânı sağlamaktadır ancak saç numunesini almak için en az 3-4 hafta beklenmelidir. Biyolojik numunelerin toplanmasında vaka çok önemlidir. Bu çalışmada rutin adli amaçlı madde testlerinde sıklıkla kullanılan, saatlere ve günlere göre madde ve maddenin metabolitlerindeki değişimleri tespit edebilme imkânı sağlayan idrar örneği tercih edilmiştir. İdrar numunesinin, diğer numunelere göre daha kolay ve daha uzun süre toplanabilmesi ve herhangi bir sağlık görevlisi olmadan toplanabilmesi diğer avantajlarındanır. İdrar örneğinde maddenin metabolitinin tespit edilmesi madde kullanımının analitik delili olduğu için maddelere ek olarak metabolitleri de analiz edilmiştir.

Reber vd. (2022) $\Delta 8$ - THC ve $\Delta 9$ -THC ile THCCOOH'yi toksikoloji örneklerinde kromatografik olarak ayırmak ve doğru bir şekilde nicelendirmek yapısal benzerlikleri nedeniyle teknik olarak zor olduğunu belirtmişlerdir. LC-MS/MS cihazında kademeli gradient programı ile bu maddelerin ayırımını sağlamışlardır. Ayırım sağlamak için (A) mobil fazı %0,1 formik asit içeren su ve (B) mobil fazı %0.1 formik asit içeren asetonitril olarak belirlenmiştir (Reber vd., 2022). Bu çalışmadaki mobil faz ve gradientler denenmiştir ancak mobil fazlar pik alanlarını azalttığı için tercih edilmemiştir. Kademeli gradient programı ise bütün maddeleri ayırmamıştır. Bu nedenle tez projemizde %60'tan %80'e doğrusal bir artış gösteren gradient programı izomerik maddelerin ayırımını sağlamıştır. Vikingsson vd. tarafından yapılan çalışmada $\Delta 8$ -THC ve $\Delta 9$ -THC ile bu maddelerin -hidroksi ve -karboksi metabolitlerini ayırmak için mobil faz (A) %0.1 asetik asit içeren su ve mobil faz (B) %0.1 asetik asit içeren asetonitril kullanmışlardır (Vikingsson vd., 2023). Bu mobil faz çifti mevcut çalışmadaki optimizasyon işlemleri sırasında izomerik maddelerin etkili bir biçimde kromatografik ayırımını sağlamıştır. Aynı oranda formik asit içeren mobil fazlar ile karşılaştırıldığında pik alanları daha yüksek ve kromatografik ayırım daha nettir. 5mM amonyum format sulu çözeltisi (A) ve metanol (B) mobil faz çifti ayırım sağlarken, diğer mobil faz çiftlerine göre daha düşük pik alanları vermiştir.

Helander vd. (2022) tarafından yapılan çalışmada immünokimyasal tarama testleri kullanılarak delta-9-THC-COOH ve delta-8-THC-COOH metabolitleri arasında ayırım yapılamadığından bahsetmiştir. Bu çalışmada idrar örnekleri ilk önce LC-MS/MS cihazı kullanılarak analiz edilmiştir. Ancak bu iki madde arasındaki alıkonma zamanları arasındaki fark çok az olduğundan dolayı daha gelişmiş bir yöntem olan Sıvı Kromatografisi-Yüksek Çözünürlüklü Kütle Spektrometresi (LC-HRMS) cihazı kullanılarak daha iyi ayırım sağlayan pikler elde etmişlerdir (Helander vd., 2022). LC-MS/MS cihazında ayırım yapılmasındaki zorlukların sebeplerinden biri $\Delta 9$ -THC ve $\Delta 8$ -THC maddelerinin ve bu maddelerin metabolitlerinin aynı moleküler ağırlığa ($\Delta 9$ -THC ve $\Delta 8$ -THC maddesi 314.5 g/mol; $\Delta 9$ -THC-COOH ve $\Delta 8$ -THC-COOH maddesi 344.4 g/mol) sahip izomerik maddeler olmasıdır. Bu sorunu çözmek için mevcut çalışmada ana ve yavru iyonlar izomerik maddeler için farklı seçilmiştir. Kromatografik ayırımın daha etkin olması amacıyla gradyan programında birçok deneme yapılmış ve düşük oranda (20 dakika boyunca %40'tan %70'e mobil faz B artışı) doğrusal mobil faz konsantrasyon artışının ayırımdaki en önemli faktör olduğu anlaşılmıştır.

Jang vd. (2020) Kore'de satılan ticari kenevir tohumu ve kenevir tohumu yağında THC, CBD ve CBN konsantrasyonları ölçmüştür. 1 gram kenevir tohumu ve 200 µL kenevir tohumu yağı ölçülmüştür. Kenevir tohumlarının ve yağlarının üzerine 3 mL metanol eklenmiştir. 1 saat ultrasonikte bekletildikten sonra 2500 rpm'de 10 dakika santrifüj edilmiştir. Süpernatant alındıktan sonra azot altında uçurulmuştur. 200 µL metanol ile yeniden çözdürüldükten sonra filtreden geçirilerek viallenmiştir. Bu örnekler GC-MS cihazında analiz edilmiştir (Jang vd., 2020). Bu yöntem çalışmamızdaki kenevir tohumu ve yağları için denenmiştir. Kenevir tohumu yağında, bu yöntem üzerinde değişiklikler yapılarak LC-MS/MS cihazı için daha iyi sonuçlar elde edilmiştir. Kenevir tohumunda geri kazanım değerleri düşük olduğu için yeni yöntemler denenmiştir. Ultrasonik banyo, çözücünün tohum kabuğunun içine nüfuz etmesini sağlamıştır. Kenevir tohumu örnekleri için vorteks kullanıldığında yüksek kirlilik getirmiştir ve kannabinoid miktarlarında düşüşe neden olmuştur. Orbital çalkalama (shaker) diğer yöntemlere göre daha iyi geri kazanım, daha az kirlilik ve daha iyi tespit edilebilirlik sağlamıştır (Kaçargil, 2024)

Reber vd. kan ve idrar örneklerinde $\Delta 9$ THC, $\Delta 8$ -THC ve metabolitlerini analiz etmek için valide bir yöntem geliştirmiştir. LOD ve LLOQ değerlerini, $\Delta 9$ -THC ve $\Delta 8$ -THC için 1µg/L, $\Delta 9$ -THCCOOH ve $\Delta 8$ -THCCOOH 5µg/L tespit etmişlerdir (Reber vd., 2022). Baeck vd. Kore'de satılan kenevir tohumu ürünlerinin kontrollü kullanımı sonucunda alınan idrar örneklerinde GC/MS cihazında CBD, CBN, $\Delta 9$ -THCCOOH analizi yapmışlardır. Bu

maddeler için LOD değerleri 1ng/mL, LOQ değeri ise 2,5 ng/mL'dir (Baeck vd., 2019). Mevcut çalışmada Δ^9 -THC, Δ^8 -THC, Δ^9 -THCCOOH ve Δ^8 -THCCOOH için LOD değeri 0,04 ng/mL, LOQ değeri 0,10 ng/mL'dir. Önceki çalışmalara kıyasla geliştirdiğimiz metodun hassasiyetinin ve ölçüm kabiliyetinin çok daha iyi olduğu görülmektedir. Metot hassasiyeti, yasa dışı madde kullanımının değerlendirilmesinde kritik bir noktadır. Bilhassa yasa dışı madde kullanımıyla pasif maruz kalım ve medikal destek amaçlı kullanımın ayırt edilmesi için kullanılacak eşik değerlerin belirlenmesindeki en önemli parametrelerden biridir. Bu açıdan geliştirdiğimiz yöntemin kapsamlı çalışmalara fayda sağlayacağı beklenmektedir.

Bu çalışma, kenevir tohumu ürünlerinin kontrollü tüketimi sonrasında idrar örneklerinde kannabinoidlerin varlığını araştırmıştır. Kenevir tohumu ürünlerinin giderek artan popülaritesi ve erişilebilirliği nedeniyle bu konu önem kazanmaktadır (Baeck vd., 2019; Christinat vd., 2020). Kenevir tohumları genellikle güvenli ve besleyici olarak kabul edilse de, eser miktarda THC ve diğer kannabinoidleri içerebilir, bu da potansiyel psikoaktif etkiler ve pozitif uyuşturucu testleri hakkında endişelere yol açabilir (Christinat vd., 2020). Bulgularımız, normal tüketim koşulları altında, test edilen kenevir tohumu ürünlerinin idrarda tespit edilebilir düzeyde kannabinoidlere olduğunu göstermektedir. Bu, kenevir tohumlarındaki düşük kannabinoid içeriğinin, metabolik süreçler ve tespit eşikleriyle birleştiğinde, pozitif idrar testi riskini en aza indirdiğini öne süren önceki araştırmalarla (Baeck vd., 2019) uyumludur. Bununla birlikte, farklı kenevir tohumu ürünlerindeki kannabinoid içeriğindeki değişkenliğin ve bireylerin metabolizmasındaki farklılıkların, idrarla kannabinoid atılımını etkileyebileceğini kabul etmek önemlidir. Ayrıca, kenevir ürünlerinin artan gücü (ElSohly vd., 2016) ve kenevir tohumu ürünlerinin yanlış etiketlenme veya kontaminasyon potansiyeli, tüketici güvenliğini sağlamak ve istenmeyen sonuçları önlemek için sürekli izleme ve düzenleme gerektirmektedir. Uzun süreli kenevir tohumu tüketiminin, daha yüksek dozların ve farklı tüketim yöntemlerinin idrar kannabinoid düzeyleri üzerindeki etkisini değerlendirmek ve idrarda kannabinoid tespiti için daha hassas ve spesifik analitik yöntemler geliştirmek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardı (Rosendo vd., 2022).

Bu çalışmada, kenevir tohumu ürünlerinin kontrollü tüketimi sonrası idrar örneklerinde ölçülebilir düzeyde delta-8-THC-COOH ve delta-9-THC-COOH tespit edilmiştir. Ölçülen en yüksek konsantrasyonun 4.52 ng/mL (delta-8-THC-COOH) olması, Türkiye'deki yasa dışı madde kullanımında sıfır tolerans ilkesi açısından önemli bir tartışma noktasıdır. Türkiye'de yasa dışı madde kullanımına karşı sıfır tolerans politikası

benimsenmektedir ve bu politika, idrarda tespit edilebilen en düşük kannabinoid seviyelerinde bile cezai yaptırımlara yol açabilmektedir.

Literatürde, delta-9-THC-COOH için genellikle kabul edilen eşik değerler bulunmaktadır. Yasa dışı madde testlerinde eşik değerler konusunda çeşitli kuruluşlar rehberlik etmektedir. Bunlar arasında, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki federal işyeri uyuşturucu test programları için standartları belirleyen SAMHSA öne çıkmaktadır (Ojanperä ve Vuori, 2014). SAMHSA'nın kılavuzları, THC-COOH dahil olmak üzere çeşitli yasa dışı madde ve metabolitleri için eşik değerler belirlemektedir. Bu kılavuzlar, diğer kuruluşlar ve özel işverenler tarafından da sıklıkla benimsenmektedir. Ayrıca, sporda doping kontrolü için standartlar oluşturan Dünya Anti-Doping Ajansı da idrarda kannabinoidler için eşik değerler belirlemektedir (Ojanperä ve Vuori, 2014). Avrupa'da işyeri uyuşturucu testleri için tavsiyeler sunan Avrupa Laboratuvar Kılavuzları ve Avustralya/Yeni Zelanda Standardı AS 4308 de bu konuda önemli kaynaklardır (Ojanperä ve Vuori, 2014). Tipik olarak, THC'nin birincil metaboliti olan THC-COOH için SAMHSA'nın ilk tarama eşik değeri genellikle 50 ng/mL'dir ve doğrulama eşik değeri 15 ng/mL'dir. WADA'nın eşik değeri de 15 ng/mL'dir. Bu değerler, belirli test programına ve kılavuzları belirleyen kuruluşa bağlı olarak değişebilir. Çalışmamızda tespit ettiğimiz 4.52 ng/mL'lik delta-8-THC-COOH konsantrasyonu, çoğu yasa dışı madde test programında kullanılan tipik eşik değerlerden (doğrulama için 15 ng/mL) önemli ölçüde düşüktür. Bu koşulları altında çalışmamızın, kenevir tohumu ürünlerinin tüketiminin standart eşik değerler kullanılarak yapılan bir yasa dışı testinde pozitif sonuç verme olasılığının düşük olduğunu düşündürmektedir. Ancak delta-8-THC-COOH için belirlenmiş standart bir eşik değer henüz bulunmamaktadır. Bu durum, delta-8-THC'nin yasal statüsündeki belirsizliklerden ve farklı metabolizma süreçlerinden kaynaklanmaktadır (Ojanperä ve Vuori, 2014). Çalışmamızda tespit edilen 4.52 ng/mL'lik en yüksek kannabinoid konsantrasyonu (delta8-THC-COOH), bazı ülkelerde belirlenen eşik değerlerin altında olsa da Türkiye'deki sıfır tolerans politikası göz önüne alındığında, bu seviyenin bile yasal sonuçları olabileceği unutulmamalıdır.

Bu bağlamda, kenevir tohumu ürünlerinin tüketimi sonucu idrarda tespit edilen kannabinoid metabolitlerinin seviyelerinin belirlenmesinde kullanılan analitik yöntemlerin hassasiyeti ve doğruluğu büyük önem taşımaktadır (Montesano vd., 2014). Yanlış pozitif sonuçların veya kontaminasyonun önüne geçmek için validasyon süreçlerinin titizlikle uygulanması gerekmektedir (Reber vd., 2022) Ayrıca, bireylerin metabolizma hızları, tüketilen ürün miktarı ve ürünlerin içeriğindeki kannabinoid konsantrasyonları gibi faktörlerin de

sonuçları etkileyebileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Çalışmanızdaki düşük delta-9-THC-COOH ve delta-8-THC-COOH konsantrasyonlarının yasal sonuçları, Türkiye'nin sıfır tolerans ilkesi çerçevesinde dikkatle değerlendirilmelidir. Analitik yöntemlerin hassasiyeti ve özgüllüğü, bu değerlendirmede kritik bir rol oynar. Yüksek hassasiyete sahip analitik yöntemlerin kullanılması durumunda düşük delta-8-THC-COOH konsantrasyonlarını güvenilir bir şekilde tespit edebiliyorsa (Montesano vd., 2014), bu durum yapılan testlerin bütünlük ve etkin bir biçimde değerlendirilmesine olanak tanımaktadır. Ancak, ön tarama testlerindeki yanlış pozitif sonuçlar veya diğer bileşiklerle olası çapraz reaksiyonlar da göz önünde bulundurulmalıdır (Reber vd., 2022). Sıfır tolerans politikalarının uygulandığı durumlarda, yüksek hassasiyetli testlerin sonuçları, bireylerin yasal durumunu etkileyebilir. Bu bağlamda, test sonuçlarının doğruluğunu ve güvenilirliğini sağlamak için kapsamlı çalışmalarla yasa dışı kullanımın net bir biçimde ayırt edilmesini sağlayacak veriler elde edilmeli ve sıkı kalite kontrol önlemleri alınmalıdır.

Sonuç olarak, kenevir tohumu ürünlerinin tüketimi sonrası idrarda tespit edilen düşük seviyelerdeki delta-8-THC-COOH ve delta-9-THC-COOH'nin yasal sonuçları, Türkiye'deki sıfır tolerans ilkesi ve mevcut yasal düzenlemeler çerçevesinde dikkatle değerlendirilmelidir. Bu konuda daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır ve politika yapıcılarının, bilimsel verileri dikkate alarak, adil ve tutarlı bir yaklaşım benimsemesi önemlidir. Bu konuda daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır ve politika yapıcılarının, bilimsel verileri dikkate alarak, önleyici politikalar belirlemesi gerekmektedir.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda, ülkemizde internette ve aktarlarda yasal olarak satışı gerçekleşen kenevir tohumu ve yağlarındaki kannabinoid miktarları belirlenerek gönüllü katılımcıların bu ürünleri kullanımı sonrasında toplanan idrar örneklerinde kannabinoidler için geliştirilen valide bir yöntemle düzeyleri belirlenmiştir. En yüksek miktarlar kenevir tohumu yağının oral kullanımı sonucunda tespit edilmiştir. Bütçe kısıtlılığından dolayı referans madde, kenevir tohumu ürünü ve gönüllü sayısı sınırlı sayıdadır. Daha uzun sürelerdeki kenevir tohumu ürünlerinin kullanımının yasa dışı madde kullanımıyla ayırt edilmesi için kapsamlı çalışmalar yapılması gerekmektedir. Diğer THC izomerleri de (glukuronid metabolitleri, $\Delta 6$ -THC ve $\Delta 10$ -THC vb.) bu çalışmalara dahil edilerek farklı metabolizasyon yolları dahil olmak üzere geniş çalışma gruplarıyla yeni araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Tez projemizde 15 gönüllü kişiyle ve 10 günlük kullanım süresi içerisinde idrar örnekleri toplanmıştır. Geliştirilen yöntem ile eşik değer belirlemek için gönüllü sayısının daha fazla olduğu ve daha uzun bir süre kenevir tohumu ürünlerinin kullanımını kapsamalıdır.

Kenevir tohumu ürünlerinin kullanımı sonucunda idrarda kannabinoidler için pozitif sonuç verdiğini tespit ettik. Ülkemizde “sıfır tolerans” prensibi belirlendiği için biyolojik örneklerde kannabinoid pozitif sonuç vermesi durumunda bu kişiler yasa dışı esrar kullanıcısı olarak kabul edilmektedir. Çalışma sonuçlarımız, idrar örneklerinde kannabinoid pozitif sonucunun tespit edilmesinin esrar kullanımını göstermediğini ve esrar kullanımı ile kenevir tohumu ürünlerinin ayırt edilmesi gerektiğini vurgulamaktadır. Kenevir tohumu ürünü tüketimine bağlı potansiyel mağduriyetlerin yaşanmasını ve suistimal edilmesini önlemek için daha kapsamlı çalışmalar yapılmalıdır. Kenevir tohumları denetlenerek satış yapılmadan önce içeriğindeki kannabinoid miktarları sıkı kontrole tabi tutulmalıdır. Ayrıca tohumlar tekrarlı yıkama işlemleri ile içerisindeki THC bulaşıklığı azaltılmalıdır. Bununla birlikte piyasada satışı gerçekleşen kenevir tohumları analiz edilerek bu ürünlerin içerdiği kannabinoid miktarları için eşik değer belirlenmelidir.

KAYNAKLAR

- Abdel-Kader, M. S., Radwan, M. M., Metwaly, A. M., Eissa, I. H., Hazekamp, A., & ElSohly, M. A. (2024). Chemistry and Pharmacology of Delta-8-Tetrahydrocannabinol. *Molecules*, 29(6). <https://doi.org/10.3390/molecules29061249>
- Akgür S.A., Aydoğdu. M. (2018). Türkiye’de Kannabis Kullanımı. *Türkiye Klinikleri Farmakoloji Özel Sayısı*, 6(1), 57–61.
- Amiri-Rigi, A., Kesavan Pillai, S., & Naushad Emmambux, M. (2023). Development of hemp seed oil nanoemulsions loaded with ascorbyl palmitate: Effect of operational parameters, emulsifiers, and wall materials. *Food Chemistry*, 400(September 2022), 134052. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2022.134052>
- Ardrey, R. E. (2003). Liquid Chromatography/ mass spectrometry: An Introduction. In *Analytical Chemistry* (Issue 14). Wiley. <https://doi.org/10.1021/ac00127a001>
- Aydoğdu, M., Oral, S., & Akgür, S. A. (2021). The impact of creatinine reference value: Normalization of urinary drug concentrations. *Journal of Forensic Sciences*, 66(5), 1855–1861. <https://doi.org/10.1111/1556-4029.14739>
- Baeck, S., Kim, B., Cho, B., & Kim, E. (2019). Analysis of cannabinoids in urine samples of short-term and long-term consumers of hemp seed products. *Forensic Science International*, 305. <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2019.109997>
- Bai, Y., You, N., Tian, H., & Zhao, X. (2025). Characterization of Key Odorants in Hemp Seed Oil Extracted from the Hemp Seeds Roasted Under Various Conditions. *Processes*, 13(2), 1–23. <https://doi.org/10.3390/pr13020530>
- Bardhi, K., Coates, S., Watson, C. J. W., & Lazarus, P. (2022). Cannabinoids and drug metabolizing enzymes: potential for drug-drug interactions and implications for drug safety and efficacy. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, 15(12), 1443–1460. <https://doi.org/10.1080/17512433.2022.2148655>
- Başer, U., & Bozoğlu, M. (2020). Türkiye’nin Kenevir Politikası ve Piyasasına Bir Bakış. *Dergipark*, 6(2), 127 - 135.
- Ben Necib, R., Manca, C., Lacroix, S., Martin, C., Flamand, N., Di Marzo, V., & Silvestri, C. (2022). Hemp seed significantly modulates the endocannabinoidome and produces beneficial metabolic effects with improved intestinal barrier function and decreased inflammation in mice under a high-fat, high-sucrose diet as compared with linseed. *Frontiers in Immunology*, 13, 1–17. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.882455>
- Jurado, C., Houck M. M. (Ed.). (2018). Blood. *Forensic Toxicology* (pp. 604–627).
- Callaway, J.C., Weeks, R. A., . Raymon, L. P., Walls, H. C., . Hearn, W. L. (1997). A Positive THC Urinalysis From Hemp (Cannabis) Seed Oil. <https://academic.oup.com/jat/article/21/4/319/679469>

- Chan-Hosokawa, A., Nguyen, L., Lattanzio, N., Adams, W. R. (2022). Emergence of Delta-8 Tetrahydrocannabinol in DUID Investigation Casework: Method Development, Validation and Application. *Journal of Analytical Toxicology*, 46(1), 1–9. <https://doi.org/10.1093/jat/bkab029>
- Chandra, S., Lata, H., Khan, I. A., ElSohly, M. A. Chandra, S.(Ed)., Lata, H.(Ed)., ElSohly, M. A. (Ed) (2017). *Cannabis sativa L. - Botany and Biotechnology*. Springer International Publishing. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-54564-6>
- Christinat, N., Savoy, M. C., Mottier, P. (2020). Development, validation and application of a LC-MS/MS method for quantification of 15 cannabinoids in food. *Food Chemistry*, 318(October 2019), 126469. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2020.126469>
- Clark G. E. (2023). 21st Century Snake Oil: FDA Regulation and Advertising Ethics of CBD Products and Their Derivatives [Doktora Tezi]. The University of Texas at Austin.
- Cooke, J. (2025, 20 Mayıs). *How To Make Delta 8 THC: CBD to Δ8 THC Step-By-Step*. DailyCBD. <https://dailycbd.com/en/how-to-make-delta-8-thc/>
- Coskun, O. (2016). Separation Techniques: CHROMATOGRAPHY. *Northern Clinics of Istanbul*, 3(2), 156–160. <https://doi.org/10.14744/nci.2016.32757>
- Drummer, O. H., Luch, A. (Ed.). (2010). Forensic toxicology. In *Molecular, Clinical and Environmental Toxicology Volume 2: Clinical Toxicology* (pp. 579–603). Birkhäuser Verlag.
- Efeoglu Ozseker, P., Yucel, S. P., & Daglioglu, N. (2023). Optimization of biochip assay for illegal substances on drug abusers' whole blood: Randox Evidence vs LC-MS/MS. *Journal of Immunoassay and Immunochemistry*, 44(4), 313–325. <https://doi.org/10.1080/15321819.2023.2189451>
- ElSohly, M. A., Mehmedic, Z., Foster, S., Gon, C., Chandra, S., Church, J. C. (2016). Changes in cannabis potency over the last 2 decades (1995-2014): Analysis of current data in the United States. *Biological Psychiatry*, 79(7), 613–619. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2016.01.004>
- ElSohly, M. A., & Slade, D. (2005). Chemical constituents of marijuana: The complex mixture of natural cannabinoids. *Life Sciences*, 78(5), 539–548. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2005.09.011>
- ElSohly, M., & Gul, W. (2014). Constituents of Cannabis Sativa. In R. G. Pertwee (Ed.), *Handbook of Cannabis* (pp. 3–22). Oxford University Press.
- EMCDDA. (2023). Cannabis laws in Europe. In Questions and answers for policymaking. www.emcdda.europa.eu
- Erdem Yayayürük, A., Özdokur, K., Volkan; Ertaş, F. N., Akgür, S.A. (Ed)., Dağlıoğlu N. (Ed)., (2018). Örnek Hazırlama Yöntemi. In N. *Temel Adli Toksikoloji* (pp. 213–224). Akademisyen Kitabevi A.Ş.
- Ertaş, H., Döğer, R., Aydoğdu, M., & Ertaş, F. N., Akgür, S.A. (Ed)., Dağlıoğlu N. (Ed)., (2018). Enstürmantal Analiz Yöntemleri Doğrulama Aşamasında Kullanılan Kromatografik Yöntemler. *Temel Adli Toksikoloji* (pp. 235–260). Akademisyen Kitabevi A.Ş.

- Ettre, L. S. (1993). Nomenclature for chromatography (iupac recommendations 1993). *Pure and Applied Chemistry*, 65(4), 819–872. <https://doi.org/10.1351/pac199365040819>
- Ferslew, K. E., Levine B.S. (Ed.), Kerrigan, S. (Ed.), (2020). Specimen Preparation/Extraction. *Principles of Forensic Toxicology* (5th ed., pp. 109–125).
- Frassinetti, S., Moccia, E., Caltavuturo, L., Gabriele, M., Longo, V., Bellani, L., Giorgi, G., Giorgetti, L. (2018). Nutraceutical potential of hemp (*Cannabis sativa* L.) seeds and sprouts. *Food Chemistry*, 262(April), 56–66. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2018.04.078>
- Gelal, A., Akgür, S.A. (Ed.), Dağlıoğlu N. (Ed.), (2018). Farmakokinetik. *Temel Adli Toksikoloji* (pp. 135–155). Akademisyen Kitabevi A.Ş.
- Gizlenci, Ş., Acar, M., Yiğen, Ç., & Aytaç, S. (2019). KENEVİR TARIMI. *Karadeniz Tarımsal Araştırma Enstitüsü Müdürlüğü*. <http://arastirma.tarimorman.gov.tr/ktae>
- Griffiths, J. L. (2012). *An Investigation of the Use of Alternative Matrices in Clinical* [Yüksek Lisans Tezi] Birmingham Üniversitesi, Birgimhan.
- Grotenhermen, F. (2002). Effects of Cannabis and the Cannabinoids. In F. Grotenhermen & E. Russo (Eds.), *Cannabis and Cannabinoids Pharmacology, Toxicology, and Therapeutic Potential* (pp. 55–65). The Haworth Integrative Healing Press.
- Gupta, P. K. (2016). Neurotoxic agents. In *Fundamentals of Toxicology Essential Concepts and Applications* (pp. 221–244). BS Publications.
- Gürler, M., Akgür, S.A. (Ed.), Dağlıoğlu N. (Ed.), (2018). Biyolojik Materyaller ve Örnek Seçimi Antemortem Biyolojik Materyaller. *Temel Adli Toksikoloji* (pp. 185–201). Akademisyen Kitabevi.
- Helander, A., Johansson, M., Andersson, A., & Villén, T. (2022). Analytical and medico-legal problems linked to the presence of delta-8-tetrahydrocannabinol (delta-8-THC): Results from urine drug testing in Sweden. *Drug Testing and Analysis*, 14(2), 371–376. <https://doi.org/10.1002/dta.3190>
- Huestis, M. A., Levine B.S. (Ed.), Kerrigan, S. (Ed.), (2020). Cannabis. *Principles of Forensic Toxicology* (5th ed., pp. 389–448). Springer Nature Switzerland AG. <https://doi.org/https://doi.org/10.1007/978-3-030-42917-1>
- İçişleri Bakanlığı, EGM, T. (2024). *Türkiye Uyuşturucu Raporu* (Vol. 1, Issue 1). [https://www.narkotik.pol.tr/kurumlar/icisleri.gov.tr/duyurular\(1\)/2024_uyus_raporu.pdf](https://www.narkotik.pol.tr/kurumlar/icisleri.gov.tr/duyurular(1)/2024_uyus_raporu.pdf)
- Jang, E., Kim, H., Jang, S., Lee, J., Baeck, S., In, S., Kim, E., Kim, Y. ung, & Han, E. (2020). Concentrations of THC, CBD, and CBN in commercial hemp seeds and hempseed oil sold in Korea. *Forensic Science International*, 306, 110064. <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2019.110064>
- Punja Z. K. and Holmes J.E. (2020). Hermaphroditism in Marijuana (*Cannabis Sativa* L.) Inflorescences Impact on Floral Morphology, Seed Formation, Progeny Sex Ratios, and Genetic Variation, *Frontiers in Plant Science*, doi: 10.3389/fpls.2020.00718

- Kaçargil, Ç. U. (2024). *Türkiye’de Ticari Olarak Satılan Kendir Tohumu Ve Kendir Tohumu Yağlarındaki Δ^9 -THC , CBD ve CBN Konsantrasyonlarının LC-MS/MS Yöntemi ile Belirlenmesi* [Doktora Tezi]. Çukurova Üniversitesi.
- Kaczor, E. E., Greene, K., Babu, K. M., Berthold, E. C., Sharma, A., & Carreiro, S. P. (2024). Commercial Delta-8 THC Products: an Analysis of Content and Labeling. *Journal of Medical Toxicology*, 20(1), 31–38. <https://doi.org/10.1007/s13181-023-00974-y>
- Kadioğlu Duman, M. Akgür, S.A. (Ed.), Dağlıoğlu N. (Ed.), (2018). Farmakodinami. *Temel Adli Toksikoloji* (pp. 157157–157168). Akademisyen Kitabevi A.Ş.
- Kesner, A. J., & Lovinger, D. M. (2021). Cannabis use, abuse, and withdrawal: Cannabinergic mechanisms, clinical, and preclinical findings. In *Journal of Neurochemistry* (Vol. 157, Issue 5, pp. 1674–1696). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1111/jnc.15369>
- Kruger, J. S., & Kruger, D. J. (2022). Delta-8-THC: Delta-9-THC’s nicer younger sibling? *Journal of Cannabis Research*, 4(1). <https://doi.org/10.1186/s42238-021-00115-8>
- La Maida, N., Di Giorgi, A., Pichini, S., Busardò, F. P., Huestis, M. A. (2022). “Recent challenges and trends in forensic analysis: Δ^9 -THC isomers pharmacology, toxicology and analysis.” In *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* (Vol. 220). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2022.114987>
- Leas, E. C. (2021). The Hemp Loophole: A Need to Clarify the Legality of Delta-8-THC and Other Hemp-Derived Tetrahydrocannabinol Compounds. *American Journal of Public Health*, 111(11), 1927–1931. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2021.306499>
- LoParco, C. R., Rossheim, M. E., Walters, S. T., Zhou, Z., Olsson, S., Sussman, S. Y. (2023). Delta-8 tetrahydrocannabinol: a scoping review and commentary. In *Addiction* (Vol. 118, Issue 6, pp. 1011–1028). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1111/add.16142>
- Lucas, C. J., Galettis, P., Schneider, J. (2018). The pharmacokinetics and the pharmacodynamics of cannabinoids. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 84(11), 2477–2482. <https://doi.org/10.1111/bcp.13710>
- Martinelli, G., Magnavacca, A., Fumagalli, M., Dell’Agli, M., Piazza, S., & Sangiovanni, E. (2022). Cannabis sativa and Skin Health: Dissecting the Role of Phytocannabinoids. *Planta Medica*, 88(7), 492–506. <https://doi.org/10.1055/a-1420-5780>
- Mechoulam, R. (2014). Looking ahead after 50 years of research on cannabinoids. In Vincenzo Di Marzo (Ed.), *Cannabinoids* (pp. 1–15). Wiley.
- Moeller, K. E., Kissack, J. C., Atayee, R. S., & Lee, K. C. (2017). Clinical Interpretation of Urine Drug Tests: What Clinicians Need to Know About Urine Drug Screens. *Mayo Clinic Proceedings*, 92(5), 774–796. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2016.12.007>
- Montesano, C., Sergi, M., Odoardi, S., Simeoni, M. C., Compagnone, D., & Curini, R. (2014). A μ -SPE procedure for the determination of cannabinoids and their metabolites in urine by LC–MS/MS. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 91, 169–175. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2013.12.035>

- Ojanperä, I., Vuori, E. (2014). Legal Aspects of Toxicology. In B. Madea (Ed.), *Handbook of Forensic Medicine*. Wiley.
- ORAN Kalkınma Ajansı. (2025, 20 Mayıs). Kenevir Yetiştiriciliği. *ORAN Kalkınma Ajansı*. https://www.oran.org.tr/images/dosyalar/20190318134910_0.pdf
- Özbunar, E., Aydoğdu, M., Döğər, R., Bostancı, H. İ., Koruyucu, M., Akgür, S. A. (2019). Morphine Concentrations in Human Urine Following Poppy Seed Paste Consumption. *Forensic Science International*, 295, 121–127. <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2018.11.026>
- Pei, L., Luo, Y., Gu, X., Wang, J. (2020). Formation, stability and properties of hemp seed oil emulsions for application in the cosmetics industry. *Tenside, Surfactants, Detergents*, 57(6), 451–459. <https://doi.org/10.3139/113.110712>
- Pierro Neto, P. A., Pierro, L. M. C., Fernandes, S. T. (2023). Cannabis: 12,000 years of experiences and prejudices. *Brazilian Journal Of Pain*, 6(Supl.2), 80–84. <https://doi.org/10.5935/2595-0118.20230055-en>
- Reber, J. D., Karschner, E. L., Seither, J. Z., Knittel, J. L., Dozier, K. V., Walterscheid, J. P. (2022). An Enhanced LC-MS-MS Technique for Distinguishing Δ 8- and Δ 9-Tetrahydrocannabinol Isomers in Blood and Urine Specimens. *Journal of Analytical Toxicology*, 46(4), 343–349. <https://doi.org/10.1093/jat/bkac007>
- Ren, G., Zhang, X., Li, Y., Ridout, K., Serrano-Serrano, M. L., Yang, Y., Liu, A., Ravikanth, G., Nawaz, M. A., Mumtaz, A. S., Salamin, N., Fumagalli, L. (2021). Large-scale whole-genome resequencing unravels the domestication history of Cannabis sativa. *Science Advances*, 7(29), 1–12. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abg2286>
- Rock, E. M., Parker, L. A., Murillo-Rodriguez, S. R.(Ed), Pandi-Perumal (Ed), Monti J.M. (Ed), (2019). Constituents of Cannabis Sativa. *Cannabinoids and Neuropsychiatric Disorders* (pp. 1–13). Springer.
- Rosendo, L. M., Rosado, T., Oliveira, P., Simão, A. Y., Margalho, C., Costa, S., Passarinha, L. A., Barroso, M., Gallardo, E. (2022). The Determination of Cannabinoids in Urine Samples Using Microextraction by Packed Sorbent and Gas Chromatography-Mass Spectrometry. *Molecules*, 27(17). <https://doi.org/10.3390/molecules27175503>
- Ryan, Cooper, & Tauer. (2013). The Analytical Chemistry of Cannabis: Quality Assessment, Assurance, and Regulation of Medicinal Marijuana and Cannabinoid Preparations (Emerging Issues in Analytical Chemistry). In *Paper Knowledge . Toward a Media History of Documents*.
- SAMHSA. (2012). Clinical Drug Testing in Primary Care. In *Technical Assistance Publication (TAP)* 32.
- Scheidweiler, K. B., Desrosiers, N. A., Huestis, M. A. (2012). Simultaneous quantification of free and glucuronidated cannabinoids in human urine by liquid chromatography tandem mass spectrometry. *Clinica Chimica Acta*, 413(23–24), 1839–1847. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2012.06.034>
- Schwilke, E. W., Schwoppe, D. M., Karschner, E. L., Lowe, R. H., Darwin, W. D., Kelly, D. L., Goodwin, R. S., Gorelick, D. A., Huestis, M. A. (2009). Δ 9-tetrahydrocannabinol (THC), 11-

- hydroxy-THC, and 11-nor-9-carboxy-THC plasma pharmacokinetics during and after continuous high-dose oral THC. *Clinical Chemistry*, 55(12), 2180–2189. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2008.122119>
- Sempio, C., Huestis, M. A., Kaplan, B., Klawitter, J., Christians, U., Henthorn, T. K. (2022). Urinary clearance of 11-nor-9-carboxy- Δ^9 -tetrahydrocannabinol: A detailed pharmacokinetic analysis. *Drug Testing and Analysis*, 14(8), 1368–1376. <https://doi.org/10.1002/dta.3259>
- Sholler, D. J., Spindle, T. R., Cone, E. J., Goffi, E., Kuntz, D., Mitchell, J. M., Winecker, R. E., Bigelow, G. E., Flegel, R. R., Vandrey, R. (2022). Urinary Pharmacokinetic Profile of Cannabidiol (CBD), Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (THC) and Their Metabolites following Oral and Vaporized CBD and Vaporized CBD-Dominant Cannabis Administration. *Journal of Analytical Toxicology*, 46(5), 494–503. <https://doi.org/10.1093/jat/bkab059>
- Smith, M. L. Levine B.S. (Ed.), Kerrigan, S. (Ed). (2020). Immunoassay. *Principles of Forensic Toxicology* (pp. 177–196). Springer Nature Switzerland AG.
- Struempfer, R. E., Nelson, G., Urry, F. M. (1997). A Positive Cannabinoids Workplace Drug Test Following the Ingestion of Commercially Available Hemp Seed Oil. In *Journal of Analytical Toxicology* (Vol. 21).
- Thomas, B. F., & ElSohly, M. A. (2016). Quality Assessment, Assurance, and Regulation of Medicinal Marijuana and Cannabinoid Preparations. *The Analytical Chemistry of Cannabis*. Elsevier
- Topuz, R. D. (2018). Kannabinoidlerin Farmakolojisi. *Türkiye Klinikleri Farmakoloji Özel Sayısı*, 6(1), 6–14.
- Uluğöl, A., Akgür, S. A. Akgür, S.A. (Ed.), Dağlıoğlu N. (Ed.), (2021). Esrar. *Yasal & Yasadışı Maddeler ve Adli Toksikolojik Yaklaşımlar* (pp. 105–126). Akademisyen Kitabevi.
- UNODC. (2025, 20 Mayıs). Drug Market Trends : Cannabis. In *World Drug Report 2022*. https://www.unodc.org/res/wdr2021/field/WDR21_Booklet_4.pdf%0Ahttps://www.unodc.org/res/wdr2021/field/WDR21_Booklet_3.pdf%0Ahttps://www.unodc.org/res/wdr2021/field/WDR21_Booklet_4.pdf%0Ahttps://www.unodc.org/res/wdr2021/field/WDR21_Booklet_3.pdf
- UNODC (2025, 20 Mayıs). *BULLETIN ON NARCOTICS* www.unodc.org/unodden/bulletin~on~narcotics.html.
- UNODC (2025, 20 Mayıs)Recommended Methods for the Identification and Analysis of Cannabis and Cannabis Products. In *Recommended Methods for the Identification and Analysis of Cannabis and Cannabis Products*. <https://doi.org/10.18356/1e8e4f16-en>
- UNODC (2025, 20 Mayıs). *World Drug Report Executive Summary*. https://www.unodc.org/res/WDR-2023/WDR23_Exsum_fin_SP.pdf
- Vikingsson, S., Hart, E. D., Winecker, R. E., Cone, E. J., Kuntz, D. J., Clark, M., Jacques, M., Hayes, E. D., Flegel, R. R. (2023). Prevalence of Δ^8 -tetrahydrocannabinol carboxylic acid in workplace drug testing. *Journal of Analytical Toxicology*. <https://doi.org/10.1093/jat/bkad068>
- Vorce, S. P., Levine B.S. (Ed.), Kerrigan, S. (Ed). (2020). Mass Spectrometry. *Principles of Forensic Toxicology* (5th ed., pp. 197–220).

Walker, A. L., LoParco, C., Rossheim, M. E., Livingston, M. D. (2023). #Delta8: a retailer-driven increase in Delta-8 THC discussions on Twitter from 2020 to 2021. *American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, 49(4), 491–499. <https://doi.org/10.1080/00952990.2023.2222433>



EKLER

EK-1: Etik Raporu

İNSAN ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU	
ETİK KURULUN ADI	ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ İNSAN ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU
AÇIK ADRES	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Morfoloji Binası 06100 Sıhhiye/ANKARA
TELEFON	0312 595 82 27
E-POSTA	tipinsanetik@ankara.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Başvuru No: 2024000124-2(2024/124) Kenevir Tohumu Ürünlerinin Kontrollü Tüketimi Sonrası İdrar Örneklerinde Kannabinoid Miktarlarının Belirlenmesi
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Nebile DAĞLIOĞLU
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vs. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Adli Toksikoloji
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Ankara Üniversitesi Adli Bilimler Enstitüsü
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒ ÇOK MERKEZLİ ☐

KARAR BELGELERİ	Karar No: 803-194-24	Tarih: 21 Mart 2024
	Yukarıda bilgileri verilen başvuruya dayalı ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekece, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel açıdan bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.	

İNSAN ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU	
CALIŞMA ESASI	İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BASKANIN UNVANI / ADI / SOYADI	Prof.Dr.Hakan ERGÜN

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Araştırma ile İlgili
Prof.Dr.Hakan ERGÜN	Tıbbi Farmakoloji	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ H ☒
Prof.Dr.Berna ARDA	Tıp Tarihi ve Etik	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ H ☒
Prof.Dr.Hatice ILCİN RUHİ	Tıbbi Genetik	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ H ☒
Prof.Dr.Sevcan AYDIN	Histoloji ve Embriyoloji	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ H ☒
Prof.Dr.Berna SAVAŞ	Tıbbi Patoloji	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ H ☒
Prof.Dr.Yüksel ÜRÜN	Tıbbi Onkoloji	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ H ☒
Prof.Dr.Cihan AKYOL	Genel Cerrahi	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ H ☒
Prof.Dr.Başak Ceyda MEÇO	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ H ☒
Doç.Dr.Ernel OKULU	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ H ☒
Doç.Dr.Zahide ÇİLER BUYUKATALAY YALDIZ	Kulak, Burun ve Boğaz Hastalıkları	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ H ☒
Doç.Dr.Rennak YILMAZ	Nöroloji	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ H ☒
Doç.Dr.Selcan AKBULUT	Cerrahi Onkoloji	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ H ☒
Doç.Dr.Meng YILDIRIM	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ H ☒
Dr.İsmail KAR	Biyoistatistik	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ H ☒