

Endojen Kannabinoid Sistem ve Gastrointestinal Kanal Üzerine Etkileri

Endogenous Cannabinoid System and Its Role in Gastrointestinal Tract: Review

Yusuf Serdar SAKİN,^a
Ahmet DOĞRUL,^b
Murat KEKİLLİ,^c
Alpaslan TANOĞLU,^a
Ahmet UYGUN,^a
Sait BAĞCI^a

^aGastroenteroloji BD,

^bTıbbi Farmakoloji AD,
GATA,

^cGastroenteroloji Kliniği,
Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Ankara

Geliş Tarihi/Received: 18.08.2015
Kabul Tarihi/Accepted: 01.11.2015

Yazışma Adresi/Correspondence:
Yusuf Serdar SAKİN
GATA,
Gastroenteroloji BD, Ankara,
TÜRKİYE/TURKEY
serdarsakin78@yahoo.com

ÖZET Esrar (*Cannabis sativa*) yüzyıllardır inflamatuvar barsak hastalıkları, gastroenterit, anoreksi, motilite bozuklukları, diyare, diyabetik gastroparezi, kusma ve abdominal ağrı gibi sağlık problemlerinin tedavisinde kullanılmaktadır. Ancak cannabis ve sentetik kannabinoidlerin ciddi nöropsikiyatrik yan etkileri nedeni ile modern tıpta kullanımı sınırlıdır. Etken maddesi olan delta-9 tetrahidrokannabinol ve bu maddenin üzerinden etkili olduğu CB1 ve CB2 reseptörlerinin tanımlanmasından sonra endojen kannabinoid sistemin in vivo birçok etkisi olduğu gözlenmiştir. Bütün kannabinoid agonistler CB1 ve CB2 reseptörler üzerinden etki göstermektedir. İnsan vücudunda bu reseptörler üzerinden etki ederek memeli dokusunda endojen kannabinoid reseptörleri aktive eden anandamid ve 2-arachidonil gliserol gibi endokannabinoidler saptanmıştır. Lipid yapıdaki bu maddeler üretildikten hemen sonra hücrelerden salınırlar ve CB1 ve CB2 reseptörleri aktive ederek biyolojik yanıt oluştururlar. Kannabinoid sistemi oluşturan kannabinoid reseptörler, endokannabinoidler ve endokannabinoid sentez ve inaktivasyonunda rol oynayan enzimler özellikle enterik sinir sisteminde başta olmak üzere tüm gastrointestinal kanalda yaygın olarak saptanmıştır. Yapılan çalışmalarla kannabinoid sistemin gastrointestinal kanalda birçok farmakolojik etkisi olduğu gösterilmiştir. Kannabinoid sistem modülasyonunun hastalık fizyopatolojisi ve tedavisinde yer alabileceği hayvan çalışmalarında gösterilmiştir. Son yıllarda hayvan deneylerinde gözlenen bu faydalı etkileri nedeni ile, kannabinoid sistem üzerinde etkili ilaçlar insanlarda bazı hastalıkların tedavisinde denenmiştir ve hâlen denenmektedir. Bu çalışmada, endojen kannabinoid sistemin patofizyolojisini ve endojen kannabinoid sistem ile onun düzenleyicilerinin gastrointestinal kanalda oluşturduğu etkileri tanımlamak amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Cannabis; gastrointestinal hastalıklar; gastrointestinal kanal

ABSTRACT *Cannabis sativa* has been used to treat gastrointestinal diseases such as inflammatory bowel diseases, anorexia, motility disorders, diarrhea, gastroparesis, vomiting and abdominal pain for centuries. However, the use of cannabis is limited in modern medicine due to its neuropsychiatric side effects. After isolation of active ingredient delta-9 tetrahydrocannabinol and CB1 and CB2 receptors, the cannabinoid system and its various effects were determined. All of the cannabinoid agonists are acting on CB1 and CB2 receptors. Additionally, endocannabinoids such as anandamide and 2-arachyldonyl glycerol were defined in human body which activate endogenous cannabinoid receptors on mammalian tissue. Cannabinoid receptors, endocannabinoids and the enzymes which modulate synthesis and degradation of endocannabinoids were detected throughout the gastrointestinal canal, especially enteric nervous system. Many pharmacologic effects of cannabinoid system on gastrointestinal tract have been observed. At last decade, modulation of cannabinoid system was defined to modulate cannabinoid system in order to understand beneficial effects and neuropsychiatric side effects in animal studies. Due to these beneficial effects in animal studies, drugs which act on cannabinoid system were tried on some gastrointestinal diseases in humans. In this review, we aimed to describe the pathophysiology and effects of endogenous cannabinoid system and its modulators on the gastrointestinal tract.

Key Words: Cannabis; gastrointestinal diseases; gastrointestinal tract

doi: 10.5336/gastro.2015-47396

Copyright © 2015 by Türkiye Klinikleri

Türkiye Klinikleri J Gastroenterohepatol 2015;22(1):7-14

Uzak doğu geleneksel tıbbında; inflamatuvar barsak hastalıkları, gastroenterit, anoreksi, motilite bozuklukları, diyare, diyabetik gastroparezi, kusma ve abdominal ağrı gibi sağlık problemlerinin tedavisinde binlerce yıldır esrar (*Cannabis sativa*) kullanılmaktadır.¹⁻³ Ancak kanabis ve sentetik kannabinoidlerin ciddi nöropsikiyatrik yan etkileri nedeni ile modern tıpta kullanımı sınırlıdır. Kannabis preparatları ishal tedavisinde yıllarca kullanılmış olmasına rağmen, kolera ve dizanteri tedavisinde etkili olduğu bazı anektodal bildirimlerde gösterilmiştir.^{1,2} Faydalı etkileri nedeni ile etki mekanizması saptanmaya çalışılmış ve kannabisin aktif etken maddesi olan delta-9 tetrahidrokannabinol (Δ^9 -THC) izole edilmiştir. 1990 yılında Δ^9 -THC'nin üzerinden etki ettiği kannabinoid (CB) 1 ve CB2 reseptörleri tanımlanmıştır. CB reseptörler gastrointestinal (Gİ) sistemde, özellikle enterik sinir sisteminde yaygın olarak bulunmaktadır ve özellikle enterik sinirler, sinir lifleri ve uçlarında gösterilmiştir.³ Bütün CB agonistler - endokannabinoid (ECB)'ler, fitokannabinoid (bitkisel kaynaklı kannabinoidler) ve sentetik kannabinoidler - klasik olarak CB1 ve CB2 reseptörler üzerinden etki göstermektedir. Daha sonra insan vücudunda bu reseptörler üzerinden etki eden anandamid (AEA) ve 2-araşidonil gliserol (2-AG) gibi ECB'lerin saptanmasıyla "kannabinoid sistem" tanımlanmıştır. Yapılan çalışmalarla CB sistem üzerinden etki eden enzimlerin birçok fizyolojik ve patolojik durumlarda rol oynadığı gösterilmiştir.

ECB'ler, memeli dokusunda CB reseptörleri aktive eden endojen ligandlardır. AEA ve 2-AG ihtiyaca göre membran fosfolipidlerinden sentezlenirler ve diğer nörotransmitterlerden farklı olarak depolanmazlar. Lipid yapıdaki bu maddeler, üretildikten hemen sonra hücrelerden salınarak, biyolojik yanıt oluşturmak için CB1 ve CB2 reseptörlerini aktive eder ve daha sonra endokannabinoid membran transporter (EMT) ile tekrar hücreye alınarak inaktive edilir ve enzimatik yıkıma uğrarlar. Esas olarak AEA yağ asidi amid hidrolaz [fatty acid amide hydrolase (FAAH)] enzimi tarafından inaktive edilirken, 2-AG ise monoasilgliserol lipaz (MAGL) enzimi tarafından inaktive edilir.⁴

ECB'lerden olan AEA ayrıca, transient reseptör potansiyel vanilloid tip 1 (TRPV-1) reseptörü doğal ligandıdır. TRPV-1 reseptörlerinin tüm Gİ kanal boyunca mukozada primer ekstrinsik liflerin uçlarında eksprese edildiği gösterilmiştir.

ENDOJEN KANNABİNOİD SİSTEM: SENTEZ VE YIKIM YOLAKLARI

AEA ve 2-AG biyosentez ve yıkım yolları Şekil 1'de ayrıntılı olarak görülmektedir. AEA, gliserofosfolipidden NAPE-PLD enzimi ile katalize edilerek oluşmaktadır. Ayrıca, farklı üç yolağın daha N-araşidonil fosfatidiletanolaminden AEA oluşumunu katalize ettiği gösterilmiştir. Birincisi, fosfolipaz C, daha sonra fosfataz tarafından fosfoanandamidden oluşumunu katalizler. İkincisi, α/β -hidrolaz 4, gliserol-fosfoanandamid oluşumuna yol açar ve AEA oluşumu fosfodiesteraz tarafından daha ileri hidrolize olur. Üçüncüsü ise AEA N-araşidonil fosfatidiletanolaminin çözünebilir fosfolipaz A2 aracılığıyla dönüşmesine, lyso fosfataz D'nin bölünmesinin aracılık etmesiyle oluşur. Gİ kanalda bu yollardan hangisinin etkili olduğu henüz gösterilememiştir.

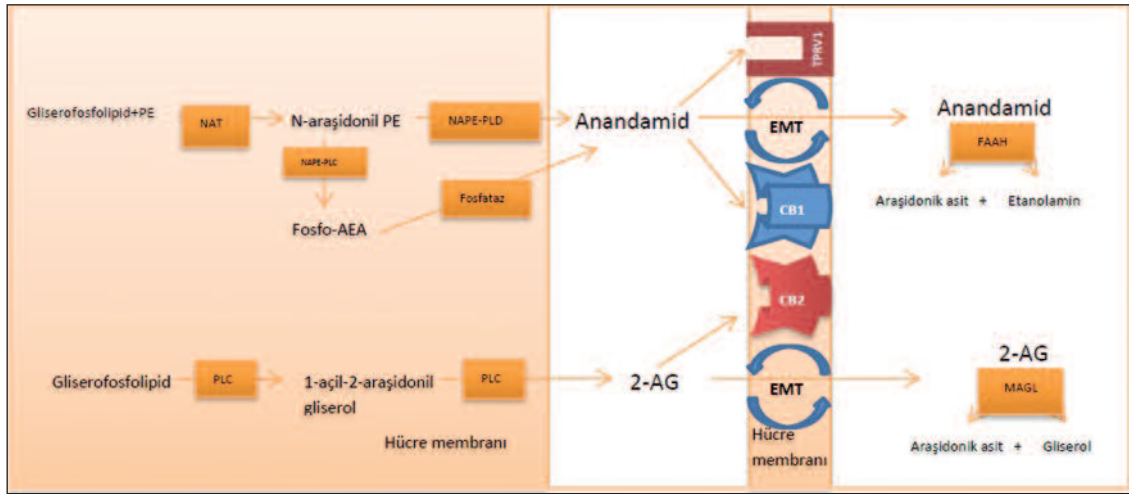
2-AG, fosfolipaz C ve diaçil gliserol lipaz (DAGL)'ın ardışık şekilde aktivasyonu sonucu oluşur. 2-AG oluşumundan sorumlu olarak iki ayrı DAGL (α ve β) tanımlanmıştır (Şekil 1).

AEA ve 2-AG'nin inaktivasyonu intraselüler düzeyde gerçekleşmektedir. AEA'nın hidrolizinden ana sorumlu enzim FAAH'dır. FAAH hem AEA hem de 2-AG'yi inaktive eder.

MAGL ise 2-AG'nin yıkımından sorumlu başlıca hidrolazdır. Başlangıçta beyinde yaygın olduğu gösterilen MAGL'nin Gİ kanalda da yaygın olarak bulunduğu gösterilmiştir.⁵

GASTROİNTESTİNAL SİSTEMDE KANNABİNOİD SİSTEM

CB reseptörler, ECB'ler ve ECB biyosentezinde ve inaktivasyonunda rol oynayan enzimler özellikle enterik sinir sisteminde başta olmak üzere tüm Gİ sistemde yaygın olarak saptanmıştır. CB1 reseptörleri Gİ sistemde enterik sinir sisteminde intrinsek (enterik) ve ekstrinsek nöronlarda, normal ve inflamasyon



ŞEKİL 1: Endokannabinoid maddeler AEA ve 2-AG'ün biyosentez ve yıkım yolları.

AEA: Anandamid; DAGL: Diaçilgliserol lipaz; EMT: Endokannabinoid membran taşıyıcısı; MAGL: Monoaçilgliserol lipaz; NAPE: N-açıl-fosfatidiletanolamin; NAPE-PLC: N-açıl-fosfatidiletanolamin selektif fosfolipaz C; NAPE-PLD: N-açıl-fosfatidiletanolamin selektif fosfolipaz D; NAT: N-açıltransferaz; PE: Fosfatidiletanolamin; PLC: Fosfolipaz C; TRPV1: Transient reseptör potansiyel vanilloid tip 1 (3 no'lu referanstaki ilgili şekil yazarların izni ile değiştirilerek derlememize uyarlanmıştır)

yon gelişmiş insan kolon epitelinde, kript hücrelerinde, düz kas hücrelerinde ve mide pariyetal hücrelerinde gösterilmiştir. CB2 reseptörler ise Gİ kanalda lamina propriada plazma hücreleri ve aktive makrofajlarda ve mide fundusunda gösterilmiştir.³ Ancak CB reseptörlerin Gİ dağılımını tam olarak belirleyebilmek için daha ileri çalışmalara gereksinim vardır.

Gİ sistemde ECB'lerin düzeylerinin bölgesel farklılık içerdiği saptanmıştır. 2-AG ileumda, AEA ise kolonda daha yüksek seviyededir.⁶ Rat ve farelerde kolit oluşturulması sonrası AEA seviyelerinin yükseldiği ve buna paralel olarak iltihabi barsak hastalığı olan insanlarda da kolon mukozasında AEA düzeyinin yüksek olduğu saptanmıştır.⁷ Hayvanlarda açlık ya da tokluk durumu da Gİ sistem AEA seviyelerinde değişikliğe neden olmaktadır. Yirmi dört saatlik açlık sonrası, ratlarda ince barsakta AEA artışı gösterilirken, midede herhangi bir değişim gözlenmemiştir.⁸ Çölyak hastalarında duodenumdan alınan biyopsilerde 2-AG düzeyi değişmez iken, AEA seviyesinin arttığı, glutensiz diyet tedavisi sonrası ise AEA seviyesinin normale döndüğü gözlenmiştir.⁹ Kolon poliplerinde ve kolorektal kanser hastalarından alınan kolon biyopsilerinde hem 2-AG hem de AEA seviyelerinde anlamlı artış olduğu gözlenmiştir.¹⁰ Diğer bir çalışmada ise divertikülozis koli olan hastaların kolon dokusunda AEA seviyelerinin

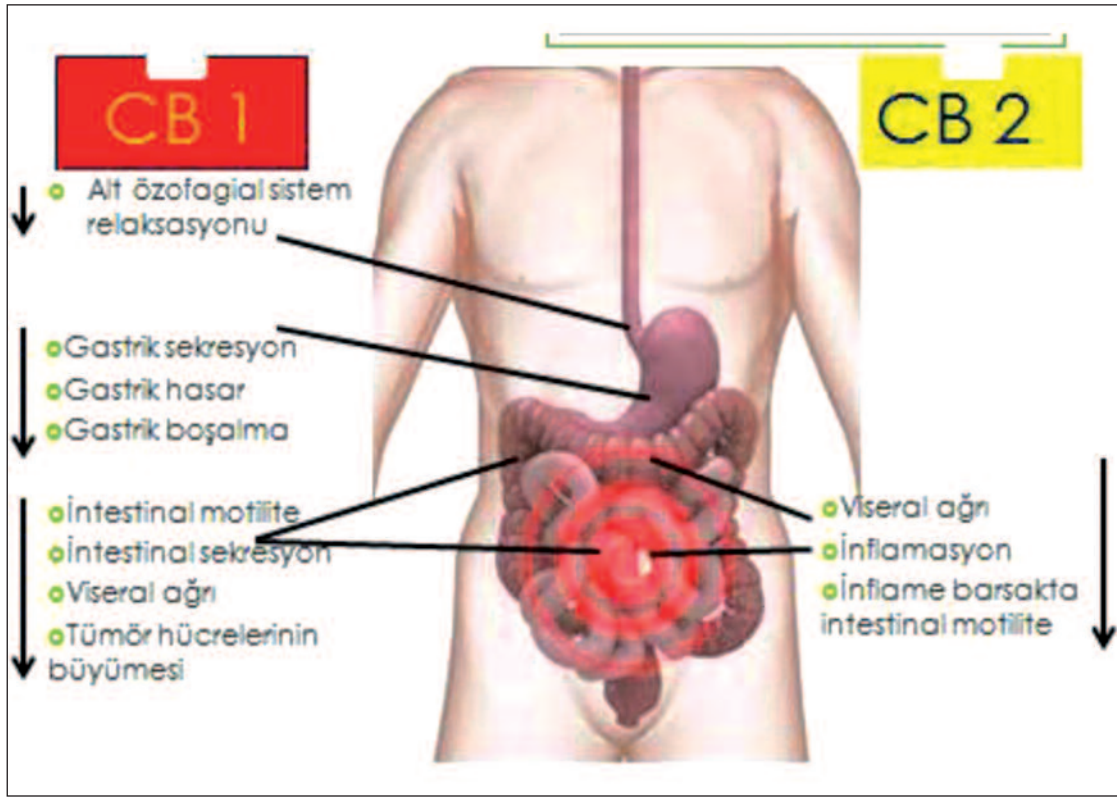
arttığı, 2-AG düzeyinin ise azaldığı saptanmıştır.¹¹ Sonuç olarak, Gİ kanalda oluşan inflamatuvar değişikliklerde ECB sistemin etkili olduğu görülmektedir.

KANNABİNOİDLERİN GASTROİNTESTİNAL SİSTEMDE OLUŞTURDUĞU FİZYOLOJİK VE FARMAKOLOJİK ETKİLER

Kemirgenlerde yapılan in vivo çalışmalarda, CB'lerin Gİ sistemde birçok farmakolojik etkisi olduğu gösterilmiştir (Şekil 2). CB1 reseptör agonistlerinin Gİ sistemde yiyecek alımını artırırken; kusmayı, gastrik asit sekresyonunu, alt özofageal sfinkter relaksasyonunu, gastrik boşalmayı, intestinal motilite ve sekresyonunu azalttığı gösterilmiştir. Bütün bu etkilere ek olarak, CB1 reseptör aktivasyonu yoluyla visceral ağrı ve inflamasyonun azaldığı gösterilmiştir. Diğer reseptör olan CB2'nin aktivasyonunun da visceral ağrı ve inflamasyonu önlediği gözlenmiştir.³ Dolayısıyla, ECB sistem modülasyonunun Gİ sistem üzerinde birçok etkisi olduğu söylenebilir. Aşağıda bu etkiler daha detaylı olarak ele alınacaktır.

YİYECEK ALIMI VE BESLENME ALIŞKANLIĞI ÜZERİNE ETKİLERİ

Kannabis iyi bilinen etkileri olan iştah artışına ve yüksek yağlı beslenmeye ihtiyaç duymaya sebep



ŞEKİL 2: Gastrointestinal sistemde kannabinoid reseptörlerin aktivasyonunun ana farmakolojik etkileri.
(3 no'lu referanstaki ilgili şekil yazarların izni ile değiştirilerek derlememize uyarlanmıştır).

olur. Bu etkiyi, endojen CB sistemi enerji balansını ve yiyecek alımını beyin ve periferde birçok fonksiyonel seviyede düzenleyerek göstermektedir.¹² İnsanların da içinde bulunduğu birçok türde Δ^9 -THC'nin CB1 reseptör aktivasyonu yoluyla yiyecek alımını artırdığı ve kilo alımını tetiklediği gösterilmiştir.^{13,14} Tersine, selektif CB1 reseptör antagonistleri insanlarda ve hayvanlarda yiyecek alımını ve vücut ağırlığını azaltmaktadır.¹⁵ Hayvanlarda CB1 reseptör düzenlenmesi üzerinde yapılan klinik çalışmalardaki bu başarılar sonrası insanlarda kullanılmak üzere rimonabant geliştirilmiş ve her ne kadar etkili bir kilo verme sağlasa da depresyon riskini artırdığından piyasadan çekilmiştir.¹⁶⁻¹⁸ Ancak yine de bu ilaç insanlarda ECB sistemin enerji dengesi düzenlenmesinde ne kadar etkili olduğunu göstermiştir.

BULANTI VE KUSMA ÜZERİNE ETKİLERİ

CB'ler her ne kadar günümüzde yan etkileri nedeni ile ilk tercih edilen antiemetikler olmasalar da,

kanser ve diğer ağrı kesicilere bağlı (örneğin; opioidler) oluşan kusma gibi yan etkiler varlığında kullanılmaktadırlar.¹⁹ Bu ilaçlar antiemetik etkilerini 5-HT₃ reseptör antagonistleri gibi diğer antiemetiklerden farklı yollardan göstermektedir. Yapılan çalışmalarda antiemetik özelliklerinin beyin sapında bulunan CB1 ve TRPV-1 reseptörleri üzerinden olduğu gösterilmiştir.²⁰ Ancak kronik kullanımı CB hiperemезisi olarak bilinen sıcak duşla rahatlayan bir klinik durumla sonlanmaktadır.²¹⁻²⁵ Bu sık olmayan durum daha ileri analize ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

GASTRİK SEKRESYON VE GASTROPROTEKSİYON ÜZERİNE ETKİLERİ

Hayvan çalışmalarında CB1 reseptör aktivasyonu ile gastrik asit üretiminin azaldığı gözlenmiştir. Bu etki pariyetal hücreler üzerinden değil, gastrik mukozaya uzanan vagal efferent yollar üzerinden olmaktadır. Ayrıca CB'ler pentagastrin ve 2-deoksiglukoz tarafından uyarılan asit sekresyonunu in-

hibe ederken, histaminik reseptörler üzerinde etkili olmamaktadır.²⁶

CB1 reseptör aktivasyonunun, hayvanlarda oluşturulmuş gastrik ülser modellerinde gastroprotektif etkilerinin olduğu ve CB reseptör antagonisti uygulanması ile gastrik hasarın ve gastrik sekresyonunun arttığı gözlenmiştir.²⁷⁻²⁹ Sonuç olarak, bu bulgular endojen CB sistemin CB1 reseptör aktivasyonu yoluyla gastroproteksiyon sağlanması üzerinde patofizyolojik rolü olduğunu düşündürmektedir.

ALT ÖZOFAGEAL SFİNKTER (LES) ÜZERİNE ETKİLERİ

Hayvanlarda yapılan çalışmalarda, CB reseptör aktivasyonunun geçici alt özofageal sfinkter (LES) relaksasyonunu inhibe ederek gastroözofageal reflüyü azalttığı gösterilmiştir.³⁰⁻³³ Bu sonuçlarla doğrultulu olarak sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışmada, Δ^9 -THC'nin geçici LES relaksasyon sayısını azalttığı ve asit reflü ataklarında anlamlı olmayan bir azalma sağladığı gösterilmiştir.³² Hepsi birden değerlendirildiğinde, CB reseptör aktivasyonunu sağlayan ilaçların gastroözofageal reflü tedavisinde umut verici bir yeri olduğu düşünülmektedir.

GASTROİNTESTİNAL MOTİLİTE ÜZERİNE ETKİLERİ

Hayvan çalışmalarında CB sistemin Gİ kanalda farklı etkileri olduğu gözlenmiştir. Kolonda, CB reseptör agonistlerinin presinaptik CB1 reseptörleri üzerinden etki ederek Gİ düz kas kontraktilesini azalttığı gösterilmiştir.³³⁻³⁵ Ayrıca, AEA ve 2-AG'nin CB reseptörlerden bağımsız olarak insanlarda sirküler ve longitudinal kaslarda miyojenik kontraksiyonları azalttığı gösterilmiştir.³⁶

Ayrıca fitokannabinoidler (bitkisel kaynaklı CB'ler), endojen ve sentetik kaynaklı CB reseptör agonistlerinin kemirgenlerde gastrik boşalmayı, üst Gİ transiti ve kolonik propulsiyonu azalttıkları gösterilmiştir.³⁷⁻⁴² FAAH ve MAGL inhibitörleri ile intestinal motilitenin inhibe olduğu gösterilmiştir. Tersine, CB1 reseptör blokajı veya CB1 reseptör genetik delesyonu ile Gİ kanalda prokinetik etkilerin arttığı gösterilmiştir.^{2,43,44} Sonuç olarak, bu bulgular ECB'lerin CB1 reseptörler üzerinden etki ederek gastrik ve intestinal motilite düzenlenmesinde rolü olduğunu düşündürmektedir ve CB1 reseptörleri fizyolojik bir fren görevi görmektedir.

Hayvan çalışmalarına benzer şekilde insanlarda oral dronabinol (Δ^9 -THC) verilmesinin gastrik boşalmayı ve postprandial kolonik tonusu azalttığı, aynı zamanda kolon uyumunu artırdığı gösterilmiştir.^{45,46}

VİSERAL DUYARLILIK

CB'lerin viseral ağrı üzerine etkili olduğu birçok hayvan çalışmasında gösterilmiştir. CB1 ve CB2 reseptör agonistlerinin hem kolorektal distansiyon ile oluşturulmuş ağrı modelinde hem de inflamatuvar uyaran ile oluşturulmuş viseral ağrı modelinde etkili olduğu gösterilmiştir.⁴⁷⁻⁵¹ Son yıllarda yapılan çalışmalarda da selektif FAAH inhibitörünün ve dual FAAH ve MAGL inhibitörünün de hayvanlarda viseral ağrı modellerinde etkili olduğu gösterilmiştir.⁵²⁻⁵⁴

KANNABİNOİDLER VE İNSAN ÇALIŞMALARI

Son yıllarda özellikle CB reseptörlerinin yaygın olarak tüm Gİ sistemde bulunması ve hayvan çalışmalarında faydalı etkilerinin görülmesi nedeni ile kannabinoidlerin değişik Gİ hastalıklarında ilaç tedavisi olarak deneme çalışmaları başlamıştır. Burada bu çalışmalardan bahsedilecektir.

Selektif CB reseptör agonisti dronabinol (7,5 mg) ile yapılan bir çalışmada, ishal tip irritabl barsak sendromu tanılı hastalarda kolonda rahatlama ve kolon motilitesi ve tonusunda azalma olması bu ilaçların bu tür kolon motor fonksiyon bozukluğunda faydalı olabileceğini düşündürmüştür.⁴⁶ Ancak bu hasta grubunda uyusukluk, baş dönmesi ve sersemlik gibi yan etkilerin olması nedeni ile daha düşük dozlarda (2,5 ve 5 mg) ilacın kullanıldığı bir çalışmada, hastalarda tedavide fayda gözlenmemiştir.⁵⁵

CB'lerin güçlü antiinflamatuvar ve immünmodülatör etkileri olması nedeni ile inflamatuvar ve ağrı ile seyreden inflamatuvar barsak hastalıkları (İBH)'nda etkin olabileceği düşünülmüştür. Yeni yapılan bir çalışmada, Crohn hastalık aktivite indeksi (CDAI) 200'ün üzerinde olan ve güncel medikal tedavilere yanıt vermeyen Crohn hastalarında sekiz hafta marihuana kullanımı ile her ne kadar tam remisyon sağlanmasa da, belirgin klinik yanıt (CDAI'de >100 azalma) sağlanmıştır.⁵⁶ Bu çalışma, kannabinoidlerin İBH'de faydalı etkileri olduğunu

göstermiş olmakla birlikte, çalışmada kullanım dozajı olmayıp, sigara şeklinde marihuana verilmesi ile tedavi uygulanmıştır. Ancak bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu görülmektedir.

Daha önce de bahsedildiği gibi, insanlarda CB1 reseptör antagonisti rimonabant kullanımının kilo vermede etkili olduğu görülmüş ve hatta FDA onayı alarak tedaviye girmiştir. Ancak her ne kadar belirgin kilo vermeyi sağladığı görülsede ciddi depresyon riski nedeni ile 2008 yılında piyasadan çekilmiştir.¹⁶⁻¹⁸

Ancak CB'lerin ciddi yan etkileri nedeni ile günümüzde ilaç olarak kullanımı sınırlıdır. Sentetik kannabidiol olan dronabinol, günümüzde kemoterapinin indüklediği ciddi kusmalarda ve AIDS hastalarında ciddi kilo kaybında iştah azalmasını düzeltmek amacıyla kullanılmaktadır.⁵⁷

ENDOKANNABİNOİD SİSTEM MODÜLATÖRLERİ

Ekzokannabinoidlerin ciddi yan etkilerini azaltarak terapötik etkilerinin devam etmesi için birçok yaklaşım denenmiştir. Ancak klinikte rutin kullanılabilir bir yöntem geliştirilememiş ve sadece ağrı tedavisinde yardımcı ajan olarak (add-on) yer alabilmişlerdir. Son yıllarda diğer bir önemli yaklaşım ise vücudun kendi ürettiği ECB sistemin modülasyonunun yan etki oluşturmaksızın terapötik etki oluşturacağı hipotezidir. Bu etki için selektif FAAH enzimi inhibitörleri, selektif MAGL enzimi inhibitörleri ve dual FAAH/MAGL enzim inhibitörleri üretilmiştir.

Farmakolojik çalışmalarda selektif FAAH veya MAGL inhibitörlerinin, direkt CB1 reseptör agonistleri ile gözlenen davranışsal etkilerden olan analjezik etkiyi birçok akut ve kronik ağrı modellerinde oluşturduğu gösterilmiştir.^{52-54,58} FAAH ve MAGL inhibisyonu ile analjezik etki görülürken, santral depresan yan etkinin görülmediği ve bu deneklerde bağımlılık oluşmaması, FAAH ve MAGL inhibisyonunun yeni bir terapötik hedef olabileceğini düşündürmüştür.

ECB modülatörlerin farelerde yapılan kıvranma modelinde ağrı üzerinde etkili oldukları gösterilmiştir.^{53,60} ECB'lerin yıkımının azaltılması sonucu artmış ECB tonusunun CB1 ve CB2 aracılı olarak antiinflamatuvar ve Gİ motiliteyi azaltarak anti-diyareik etki oluşturduğu gözlenmiştir.⁶¹ Ayrıca, yeni yapılan hayvan çalışmasında selektif FAAH inhibitörünün santral yan etki göstermeksizin Gİ motiliteyi düzelttiği ve ağrı üzerine faydalı etki gösterdiği gözlenmiştir.⁵² Ancak yine de insanlarda etkinliğini ve yan etki profilini göstermek için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

SONUÇ

Sonuç olarak, ECB sistem Gİ sistem fizyolojisinde ve hastalıklarında çok önemli rol oynamaktadır. Ekzokannabinoidlere göre daha düşük yan etki profili olması nedeni ile ECB sistem modülasyonunun Gİ hastalıklarda umut verici bir tedavi yöntemi olabileceğini göstermektedir.

KAYNAKLAR

- Di Carlo G, Izzo AA. Cannabinoids for gastrointestinal diseases: potential therapeutic applications. *Expert Opin Investig Drugs* 2003;12(1):39-49.
- Grinspoon L, Bakalar JB. Marihuana as medicine. A plea for reconsideration. *JAMA* 1993; 273(23):1875-6.
- Izzo AA, Camilleri M. Emerging role of cannabinoids in gastrointestinal and liver diseases: basic and clinical aspects. *Gut* 2008; 57(8):1140-55.
- Piomelli D. The molecular logic of endocannabinoid signalling. *Nat Rev Neurosci* 2003;4(11):873-4.
- Duncan M, Thomas AD, Cluny NL, Patel A, Patel KD, Lutz B, et al. Distribution and function of monoacyl glycerol lipase in the gastrointestinal tract. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2008;295(6):G1255-65.
- Izzo AA, Fezza F, Capasso R, Bisogno T, Pinto L, Iuvone T, et al. Cannabinoid CB1-receptor mediated regulation of gastrointestinal motility in mice in a model of intestinal inflammation. *Br J Pharmacol* 2001;134(3):563-70.
- D'Argenio G, Valenti M, Scaglione G, Cosenza V, Sorrentini I, Di Marzo V. Up-regulation of anandamide levels as an endogenous mechanism and a pharmacological strategy to limit colon inflammation. *FASEB J* 2006;20(3):568-70.
- Gomez R, Navarro M, Ferrer B, Trigo JM, Bilbao A, Del Arco I, et al. A peripheral mechanism for CB1 cannabinoid receptor-dependent modulation of feeding. *J Neurosci* 2002;22(21):9612-7.
- D'Argenio G, Petrosino S, Gianfrani C, Valenti M, Scaglione G, Grandone I, et al. Overactivity of the intestinal endocannabinoid system in celiac disease and in methotrexate-treated rats. *J Mol Med (Berl)* 2007;85(5):523-30.
- Ligresti A, Bisogno T, Matias I, De Petrocellis L, Cascio MG, Cosenza V, et al. Possible endocannabinoid control of colorectal cancer growth. *Gastroenterology* 2003;125(3):677-87.
- Guagnini F, Valenti M, Mukenge S, Matias I, Bianchetti A, Di Palo S, et al. Neural contractions in colonic strips from patients with diverticular disease: role of endocannabinoids and substance P. *Gut* 2006;55(7):946-53.

12. Bellocchio L, Cervino C, Pasquali R, Pagotto U. The endocannabinoid system and energy metabolism. *J Neuroendocrinol* 2008;20(6): 850-7.
13. Kunos G. Understanding metabolic homeostasis and imbalance: what is the role of the endocannabinoid system? *Am J Med* 2007; 120(9 Suppl):S18-S24.
14. Matias I, Di Marzo V. Endocannabinoids and the control of energy balance. *Trends Endocrinol Metab* 2007;18(1):27-37.
15. Di Marzo V. CB(1) receptor antagonism: biological basis for metabolic effects. *Drug Discov Today* 2008;13(23-24):1026-41.
16. Van Gaal LF, Rissanen AM, Scheen AJ, Ziegler O, Rössner S; RIO-Europe Study Group. Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study. *Lancet* 2005;365(9468):1389-97.
17. Pi-Sunyer FX, Aronne LJ, Heshmati HM, Devin J, Rosenstock J; RIO-North America Study Group. Effect of rimonabant, a cannabinoid-1 receptor blocker, on weight and cardiometabolic risk factors in overweight or obese patients: RIO-North America: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;295(7): 761-75.
18. Van Gaal L, Pi-Sunyer X, Després JP, McCarthy C, Scheen A. Efficacy and safety of rimonabant for improvement of multiple cardiometabolic risk factors in overweight/obese patients: pooled 1-year data from the Rimonabant in Obesity (RIO) program. *Diabetes Care* 2008;31(Suppl 2):229-40.
19. Tramèr MR, Carroll D, Campbell FA, Reynolds DJ, Moore RA, McQuay HJ. Cannabinoids for control of chemotherapy induced nausea and vomiting: quantitative systematic review. *BMJ* 2001;323(7303):16-21.
20. Patterson LM, Zheng H, Ward SM, Berthoud HR. Vanilloid receptor (VR1) expression in vagal afferent neurons innervating the gastrointestinal tract. *Cell Tissue Res* 2003; 311(3):277-87.
21. Allen JH, de Moore GM, Heddl R, Twartz JC. Cannabinoid hyperemesis: cyclical hyperemesis in association with chronic Cannabis abuse. *Gut* 2004;53(11):1566-70.
22. Wallace D, Martin AL, Park B. Cannabinoid hyperemesis: marijuana puts patients in hot water. *Australas Psychiatry* 2007;15(2):156-8.
23. Chang YH, Windish DM. Cannabinoid hyperemesis relieved by compulsive bathing. *Mayo Clin Proc* 2009;84(1):76-8.
24. Donnino MW, Cocchi MN, Miller J, Fisher J. Cannabinoid hyperemesis: a case series. *J Emerg Med* 2011;40(4):e63-6.
25. Sontineni SP, Chaudhary S, Sontineni V, Lanspa SJ. Cannabinoid hyperemesis syndrome: clinical diagnosis of an underrecognized manifestation of chronic cannabis abuse. *World J Gastroenterol* 2009;15(10): 1264-6.
26. Adami M, Frati P, Bertini S, Kulkarni-Narla A, Brown DR, de Caro G, et al. Gastric antisecretory role and immunohistochemical localization of cannabinoid receptors in the rat stomach. *Br J Pharmacol* 2002;135(7):1598-606.
27. Rutkowska M, Fereniec-Goltbiewska L. ACEA (arachidonyl-2-chloroethylamide), the selective cannabinoid CB1 receptor agonist, protects against aspirin induced gastric ulceration. *Pharmazie* 2006;61(4):341-2.
28. Dembiński A, Warzecha Z, Ceranowicz P, Dembiński M, Cieszkowski J, Pawlik WW, et al. Cannabinoids in acute gastric damage and pancreatitis. *J Physiol Pharmacol* 2006; 57(Suppl 5):137-54.
29. Borrelli F. Cannabinoid CB(1) receptor and gastric acid secretion. *Dig Dis Sci* 2007; 52(11):3102-3.
30. Lehmann A, Blackshaw LA, Brändén L, Carlsson A, Jensen J, Nygren E, et al. Cannabinoid receptor agonism inhibits transient lower esophageal sphincter relaxations and reflux in dogs. *Gastroenterology* 2002;123(4):1129-34.
31. Partosoedarso ER, Abrahams TP, Scullion RT, Moerschbaeche JM, Hornby PJ. Cannabinoid1 receptor in the dorsal vagal complex modulates lower esophageal sphincter relaxation in ferrets. *J Physiol* 2003; 550(Pt 1):149-58.
32. Beaumont H, Jensen J, Carlsson A, Ruth M, Lehmann A, Boeckxstaens G. Effect of delta9-tetrahydrocannabinol, a cannabinoid receptor agonist, on the triggering of transient lower esophageal sphincter relaxations in dogs and humans. *Br J Pharmacol* 2009;156(1):153-62.
33. Mulè F, Amato A, Baldassano S, Serio R. Involvement of CB1 and CB2 receptors in the modulation of cholinergic neurotransmission in mouse gastric reparations. *Pharmacol Res* 2007;56(3):185-92.
34. Storr M, Gaffal E, Saur D, Schudsziarra V, Allescher HD. Effect of cannabinoids on neural transmission in rat gastric fundus. *Can J Physiol Pharmacol* 2002;80(1):67-76.
35. Cui YY, D'Agostino B, Risse PA, Marrocco G, Naline E, Zhang Y, et al. Cannabinoid CB(2) receptor activation prevents bronchoconstriction and airway oedema in a model of gastroesophageal reflux. *Eur J Pharmacol* 2007; 573(1-3):206-13.
36. Smid SD, Bjorklund CK, Svensson KM, Heigis S, Revesz A. The endocannabinoids anandamide and 2-arachidonoylglycerol inhibit cholinergic contractility in the human colon. *Eur J Pharmacol* 2007;575(1-3):168-76.
37. Calignano A, La Rana G, Makriyannis A, Lin SY, Beltramo M, Piomelli D. Inhibition of intestinal motility by anandamide, an endogenous cannabinoid. *Eur J Pharmacol* 1997; 340(2-3):R7-8.
38. Izzo AA, Mascolo N, Capasso R, Germanò MP, De Pasquale R, Capasso F. Inhibitory effect of cannabinoid agonists on gastric emptying in the rat. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1999;360(2):221-3.
39. Izzo AA, Mascolo N, Tonini M, Capasso F. Modulation of peristalsis by cannabinoid CB(1) ligands in the isolated guinea-pig ileum. *Br J Pharmacol* 2000;129(5):984-90.
40. Landi M, Croci T, Rinaldi-Carmona M, Maffrand JP, Le Fur G, Manara L. Modulation of gastric emptying and gastrointestinal transit in rats through intestinal cannabinoid CB(1) receptors. *Eur J Pharmacol* 2002;450(1):77-83.
41. Carai MA, Colombo G, Gessa GL, Yalamanchili R, Basavarajappa BS, Hungund BL. Investigation on the relationship between cannabinoid CB1 and opioid receptors in gastrointestinal motility in mice. *Br J Pharmacol* 2006;148(8):1043-50.
42. Pinto L, Izzo AA, Cascio MG, Bisogno T, Hospodar-Scott K, Brown DR, et al. Endocannabinoids as physiological regulators of colonic propulsion in mice. *Gastroenterology* 2002;123(1):227-34.
43. Capasso R, Matias I, Lutz B, Borrelli F, Capasso F, Marsicano G, et al. Fatty acid amide hydrolase controls mouse intestinal motility in vivo. *Gastroenterology* 2005;129(3):941-51.
44. Di Marzo V. Targeting the endocannabinoid system: to enhance or reduce? *Nat Rev Drug Discov* 2008;7(5):438-55.
45. Esfandiyari T, Camilleri M, Ferber I, Burton D, Baxter K, Zinsmeister AR. Effect of a cannabinoid agonist on gastrointestinal transit and postprandial satiation in healthy human subjects: a randomized, placebo-controlled study. *Neurogastroenterol Motil* 2006;18(9):831-8.
46. Esfandiyari T, Camilleri M, Busciglio I, Burton D, Baxter K, Zinsmeister AR. Effects of a cannabinoid receptor agonist on colonic motor and sensory functions in humans: a randomized, placebo-controlled study. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007;293(1):G137-45.
47. Sanson M, Bueno L, Fioramonti J. Involvement of cannabinoid receptors in inflammatory hypersensitivity to colonic distension in rats. *Neurogastroenterol Motil* 2006;18(10):949-56.
48. Fioramonti J, Bueno L. Role of cannabinoid receptors in the control of gastrointestinal motility and perception. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2008;2(3):385-97.
49. Kikuchi A, Ohashi K, Sugie Y, Sugimoto H, Omura H. Pharmacological evaluation of a novel cannabinoid 2 (CB2) ligand, PF-03550096, in vitro and in vivo by using a rat model of visceral hypersensitivity. *J Pharmacol Sci* 2008;106(2):219-24.

50. Brusberg M, Arvidsson S, Kang D, Larsson H, Lindström E, Martinez V. CB1 receptors mediate the analgesic effects of cannabinoids on colorectal distension-induced visceral pain in rodents. *J Neurosci* 2009;29(5):1554-64.
51. Ravnefjord A, Brusberg M, Kang D, Bauer U, Larsson H, Lindström E, et al. Involvement of the transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1) in the development of acute visceral hyperalgesia during colorectal distension in rats. *Eur J Pharmacol* 2009;611(1-3):85-91.
52. Fichna J, Sałaga M, Stuart J, Saur D, Sobczak M, Zatorski H, et al. Selective inhibition of FAAH produces antidiarrheal and antinociceptive effect mediated by endocannabinoids and cannabinoid-like fatty acid amides. *Neurogastroenterol Motil* 2014;26(4):470-81.
53. Sakin YS, Dogrul A, İlkaya F, Seyrek M, Ulas UH, Gulsen M, et al. The effect of FAAH, MAGL, and Dual FAAH/MAGL inhibition on inflammatory and colorectal distension-induced visceral pain models in Rodents. *Neurogastroenterol Motil* 2015;27(7):936-44.
54. Naidu PS, Booker L, Cravatt BF, Lichtman AH. Synergy between enzyme inhibitors of fatty acid amide hydrolase and cyclooxygenase in visceral nociception. *J Pharmacol Exp Ther* 2009;329(1):48-56.
55. Wong BS, Camilleri M, Eckert D, Carlson P, Ryks M, Burton D, et al. Randomized pharmacodynamic and pharmacogenetic trial of dronabinol effects on colon transit in irritable bowel syndrome-diarrhea. *Neurogastroenterol Motil* 2012;24(4):358-e169.
56. Naftali T, Bar-Lev Schleider L, Dotan I, Lansky EP, Sklerovsky Benjaminov F, Konikoff FM. Cannabis induces a clinical response in patients with Crohn's disease: a prospective placebo-controlled study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11(10):1276-80.e1.
57. Slatkin NE. Cannabinoids in the treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting: beyond prevention of acute emesis. *J Support Oncol* 2007;5(5 Suppl 3):1-9.
58. Long JZ, Li W, Booker L, Burston JJ, Kinsey SG, Schlosburg JE, et al. Selective blockade of 2-arachidonoylglycerol hydrolysis produces cannabinoid behavioral effects. *Nat Chem Biol* 2009;5(1):37-44.
59. Russo R, Loverme J, La Rana G, Compton TR, Parrott J, Duranti A, et al. The fatty acid amide hydrolase inhibitor URB597 (cyclohexylcarbamic acid 3'-carbamoylbiphenyl-3-yl ester) reduces neuropathic pain after oral administration in mice. *J Pharmacol Exp Ther* 2007;322(1):236-42.
60. Long JZ, Nomura DK, Vann RE, Walentiny DM, Booker L, Jin X, et al. Dual blockade of FAAH and MAGL identifies behavioral processes regulated by endocannabinoid crosstalk in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106(48):20270-5.
61. Di Marzo V, Izzo AA. Endocannabinoid overactivity and intestinal inflammation. *Gut* 2006;55(10):1373-6.