



THE ROLE OF CANNABINOIDS IN PERIODONTOLOGY

PERİODONTOLOJİDE KANABİNOİDLERİN ROLÜ

Merter GÜÇLÜ¹, Murtaza YELBAY², Şehrazat Ziya MULUK³, Nilsun BAĞIŞ⁴

¹ Assist. Prof., Department of Periodontology, Faculty of Dentistry, Yozgat Bozok University, Yozgat/ TURKEY,

ORCID ID: 000-0003-0408-9199

² Assist. Prof., Department of Periodontology, Faculty of Dentistry, Yozgat Bozok University, Yozgat/ TURKEY,

ORCID ID: 0000-0002-6161-7042

³ Assist. Prof., Department of Periodontology, Faculty of Dentistry, Yozgat Bozok University, Yozgat/ TURKEY,

ORCID ID: 0009-0009-4975-6566

³ Prof., Department of Periodontology, Faculty of Dentistry, Ankara University, Ankara/TURKEY,

ORCID ID: 0000-0003-4301-8502

Corresponding Author:

Assist. Prof. Merter GÜÇLÜ,

Yozgat Bozok Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji Anabilim Dalı, Ankara Bulvarı No:20, Merkez / YOZGAT,

e-mail: dtmerterguclu@gmail.com



Abstract

Throughout human history, hemp has been utilized for its diverse properties and is a dioecious, flowering, and herbaceous plant species. Hemp has a wide range of applications, including in the textile industry, automotive sector, aerospace industry, and in the production of pharmaceuticals and dietary supplements. The medical use of hemp, which dates back to the pre-Christian era, continued until the 1940s; however, in subsequent years, it began to be banned in many countries due to the misuse of its psychoactive components. With the development of nuclear magnetic resonance spectroscopy, the chemical structure and composition of tetrahydrocannabinol, the main compound responsible for the euphoric effects of hemp, were elucidated. Subsequently, cannabinoid receptors, endocannabinoids, and endocannabinoid-related enzymes were discovered. The term cannabinoid encompasses phytocannabinoids derived from hemp that can bind to cannabinoid receptors in the human body, endocannabinoids produced endogenously, and synthetically manufactured cannabinoids. The endocannabinoid system has been defined as a complex cell signaling network that includes transmembrane endocannabinoid receptors, endogenous ligands, specific uptake mechanisms, and enzymatic systems involved in biosynthesis and degradation. The investigation of interactions between the endocannabinoid system and cannabinoids has generated new insights into the therapeutic treatment and prevention of periodontal diseases. In conclusion, existing studies demonstrate that the endocannabinoid system and cannabinoid compounds play an important role in the pathogenesis and treatment of conditions affecting oral tissues and cells. It has been shown that the endocannabinoid system can regulate inflammatory responses and halt the progression of inflammation. Current evidence supports the potential use of cannabinoids as a therapeutic option in patients with periodontitis. This review examines the antibacterial effects of hemp and its derivatives, as well as the potential therapeutic role of cannabinoids in periodontal biology and disease.

Keywords: Cannabis, Periodontitis, HU-308, Cannabidiol, Endocannabinoid System.

Özet

İnsanlık tarihi boyunca çeşitli özelliklerinden yararlanılan kenevir, dioik, çiçekli ve otsu bir bitki türüdür. Kenevir tekstil alanında, otomotiv sektöründe, uzay sanayisinde, ilaç ve gıda desteği üretimi gibi alanlarda olmak üzere geniş bir kullanım alanına sahiptir. Milattan önceki döneme kadar dayanan medikal kenevir kullanımı 1940'lı yıllara kadar devam etmiş; ancak daha sonraki yıllarda psikoaktif içeriğinin suistimal edilmesi nedeniyle birçok ülkede yasaklanmaya başlamıştır. Nükleer manyetik rezonans spektroskopisinin geliştirilmesi ile kenevirin öforik etkisinden sorumlu ana bileşen olarak tetrahidrokannabinolün kimyasal yapısı ve içeriği sonrasında ise kanabinoid

reseptörler ve endokannabinoidler ile endocannabinoid enzimlerin yapısı ve içeriği keşfedilmiştir. Kanabinoid terimi insan vücudunda yer alan kanabinoid reseptörlerine bağlanabilen, kenevirde üretilen fitokannabinoidleri, insan vücudunda üretilen endokannabinoidleri ve sentetik olarak elde edilen kanabinoidleri kapsayan bir terimdir. Endokannabinoid sistem ise transmembran endokannabinoid reseptörleri, endojen ligandları, spesifik alım mekanizmalarını, biyosentezi ve yıkımı ile ilgili enzimatik sistemleri içeren karmaşık bir hücre sinyalizasyon sistemi olarak tanımlanmıştır. Endokannabinoid sistem ve kanabinoidler arasındaki etkileşimlerin incelenmesi periodontal hastalıkların terapötik tedavisinde ve önlenmesinde yeni fikirlerin ortaya çıkmasını sağlamıştır. Sonuç olarak yapılan çalışmalar endokannabinoid sistemin ve kanabinoid türlerinin oral dokuları ve hücreleri etkileyen durumların patogeneğinde ve tedavisinde önemli bir role sahip olduğunu kanıtlamaktadır. Endokannabinoid sistemin enflamatuvar yanıtı düzenleyebileceği ve enflamasyon ilerlemesini durdurabileceği ortaya konmuştur. Mevcut veriler periodontitis hastalarında terapötik uygulamalar için bir seçenek olarak kanabinoidlerin kullanımını desteklemektedir. Bu derleme, kenevir ve türevlerinin antibakteriyel etkileri ile kanabinoidlerin periodontal biyoloji ve hastalıklardaki potansiyel terapötik rolünü incelemektedir.

Anahtar Kelimeler: Kenevir, Periodontitis, HU-308, Kannabidiol, Endokannabinoid Sistem.

OVERVIEW / GENEL BAKIŞ

1. GİRİŞ

İnsanlık tarihi boyunca liflerinden, tohumlarından ve fizyolojik etkilerinden yararlanan Kenevir, Cannabinaceae familyasına ait olan dioik, otsu ve çiçekli bir bitki türüdür. İlk defa 1753 yılında Cannabis sativa olarak Carlous Linnaeus tarafından isimlendirilmiştir. Sonraki yıllarda ise Cannabis indica ve Cannabis ruderalis türleri keşfedilerek, kenevirin üç türü olduğu ortaya konmuştur. Bu türler arasında Cannabis sativa lif ve yağ üretiminde en yaygın kullanılan türdür (1). Kenevir tekstil alanında, cila ve muşamba yapımında, otomotiv sektöründe, uzay sanayisinde, ilaç ve gıda desteği üretimi gibi alanlarda olmak üzere geniş bir kullanım alanına sahip olan endüstriyel bir bitki türüdür (2). Bu kullanım alanlarına ek olarak kenevirin bol miktarda yaprağa sahip olması sayesinde oksijen üretimi, ısınma amaçlı kullanıldığında karbon ayak izi bırakmaması, kâğıt üretiminde orman ağaçlarının yerini alabilmesi ve çevre dostu bir bitki olması sayesinde gelecekte önemli bir role sahip olacağı düşünülmektedir (3). Kenevir lifleri arasında yer alan lignoselülozik lifler ise antibakteriyel özelliğe sahiptir ve bu sayede cerrahi malzeme üretimine de elverişlidir (4).

Kenevirin insanlık tarihindeki yeri M.Ö. 3200 yıllarına kadar dayanmaktadır. Çin farmakopesinde kenevirin sıtma ve romatizma tedavisi için kullanıldığı, Eski Roma döneminde ise ağrı



kesici ve duyusal iyileştirici olarak kullanıldığı belirtilmiştir. Romalı hekim Galen medikal kenevirin reçete eden ilk hekimlerden biridir. El-Kanun Fi't-Tıb adlı eserinde İbn-i Sina, kenevirin kaynatılmasından sonra yapılan kompresin ateş düşürücü özelliğe sahip olduğunu yazmıştır. Alman hekim Leonhart Fuchs 1542 yılında bitkisel kaynaklı tedavileri içeren bir kitap yazmış ve kitabında kaynatılan kenevir kökünün gut hastalığına iyi geldiğini belirtmiştir. 1800'lü yıllarda İngiltere'de kenevir ağrı kesici ve antienflamatuar olarak kullanılmaya başlanmıştır (5). Medikal kenevir kullanımı 1940'lı yıllara kadar Amerikan farmakopesinde yer almış; ancak daha sonraki yıllarda psikoaktif içeriğinin suistimal edilmesi nedeniyle birçok ülkede üretimi kısıtlanmaya ve yasaklanmaya başlamıştır (6). Tüm bu kısıtlamalara rağmen, 1964 yılında Gaoni ve Mehoulam nükleer manyetik rezonans spektroskopisinin geliştirilmesi ile kenevirin öforik etkisinden sorumlu ana bileşen olarak tetrahidrokannabinolün kimyasal yapısını ve içeriğini keşfetmiştir (7). 1988 yılında ise kanabinoid reseptörlerinden CB1 reseptörü ve 1993 yılında CB2 reseptörü keşfedilmiştir. Sonrasında anandamid ve 2-araşidonil gliserol gibi endokannabinoidler ve endokannabinoidleri sentezleyen enzimler keşfedilmiştir (8).

Tetrahidrokannabinol, CB1 reseptörü ve CB2 reseptörünün keşfinden sonra kenevirin biyokimyası ve farmakolojisi üzerine daha kapsamlı çalışmalar yürütülmeye başlanmıştır. Yapılan bu çalışmalar sayesinde kenevirin tıbbi amaçlı kullanımı tekrar gündeme gelmiş ve kenevire olan ilgiyi arttırmıştır. Özellikle Amerika Birleşik Devletleri'nde, Latin Amerika'da ve Avusturya, Belçika, Almanya gibi Avrupa ülkelerinde kenevirin tıbbi kullanımına ilişkin yasalar tekrar düzenlenmeye başlamıştır. Medikal olarak kenevir kullanımı ile ilgili yasa çıkaran ilk ülkelerden biri de Kanada'dır. Tarihsel olarak bakıldığında yapılan ilk çalışmalar kenevirin insanlar üzerindeki psikoaktif etkisini ve çeşitli organ sistemleri üzerindeki yan etkilerini incelenmiştir. Son yıllarda yapılan çalışmalar ise kenevir biyoaktif bileşiklerinin antimikrobiyal özelliklerinin incelenmesine ve enflamatuar hastalıkların tedavilerinde kanabinoidlerin etkileri üzerine odaklanmıştır (9).

Periodontitis dişlerin destek dokularını etkileyen kronik enflamatuar bir hastalıktır. Periodontitis hastalarında, periodontal dokulara yerleşmiş olan patojen mikroorganizmalar ile konak kaynaklı mediatörler arasında çift yönlü bir etkileşim vardır. Bu etkileşim enflamasyonun artmasına ve dokuda meydana gelen yıkımın şiddetlenmesine neden olmaktadır (10).

Endokannabinoid Sistem (ESC) ağrı, enflamasyon ve doku onarımı gibi durumların modülasyonu yoluyla periodontitisi kontrol etmek için potansiyel bir adaydır. Bu sistem bağışıklığın düzenlenmesi ve kemik metabolizması dahil olmak üzere çeşitli fizyolojik süreçleri düzenleme de önemli bir rol oynayan karmaşık bir sinyal ağıdır. Endokannabinoid sistem oral dokularda bulunan osteoblastlar, osteositler, osteoklastlar ve dişeti fibroblast hücrelerinin aktivitelerinin düzenlenmesinde de görev alır (11).

Cannabis sativa türünden üretilen kannabidiol sahip olduğu antimikrobiyal etki mekanizmasıyla Staphylococcus aureus gibi gram pozitif bakterilerin hücre duvarını etkilemekte ve bakteri membran

geçirgenliğini arttırmaktadır. Bu nedenle farklı kanabinoid türlerinin periodontal hastalıkların tedavisinde terapötik potansiyel taşıdığı fikri gündeme gelmiştir (12).

Bu derleme kenevir ve kenevir türevlerinin patojen bakterilere karşı antibakteriyel etkilerini ve kanabinoidlerin periodonsiyum biyolojisi ve periodontal hastalıklar üzerindeki potansiyel terapötik etkisine ilişkin yapılan çalışmaları incelemeyi amaçlamaktadır.

2.KENEVİRİN KİMYASAL YAPISI

Kenevirin kimyasal içeriği kullanılan tohum, yetiştirme şartları ve depolama koşulları gibi farklı faktörlere bağlı olarak değişebilmektedir. Kenevir sekonder metabolitler açısından zengin, fitokimyasal içeriği karmaşık olan bir bitki türüdür. Aminoasitler, vitaminler ve yağ asitleri kenevirin primer metabolit grubunu oluştururken; kanabinoidler, terpenoidler ve lignanlar sekonder metabolit grubu oluşturmaktadır (13).

2.1. Kanabinoidler

Kanabinoid terimi insan vücudunda yer alan kanabinoid reseptörlerine bağlanabilen, kenevirden üretilen fitokannabinoitleri, insan vücudunda üretilen endokannabinoidleri ve sentetik olarak elde edilen kanabinoidleri kapsayan bir terimdir. Endokannabinoidler ve sentetik kanabinoidler, kenevir bitkisinden elde edilen fitokannabinoitlere benzer etki gösterme kapasitesine sahiptir. Fitokannabinoitler kenevirden doğal olarak üretilen ikincil metabolitlerdir ve kenevir bitkisinin kimyasal yapısının büyük çoğunluğunu oluşturmaktadır. Bunlar tetrahidrokannabinol (THC), kannabidiol (CBD), kannabigerol (CBG), kannabinol (CBN) ve kannabikromen (CBC) gibi çeşitli bileşiklerdir. Kenevir bitkisinde bulunan fitokannabinoitlerden tetrahidrokannabinol ve kannabidiol lipitte çözünebilen moleküllerdir. Tetrahidrokannabinolün insanlar üzerindeki etkisi kanabinoid reseptörlerinin endojen agonistlerini yani endokannabinoidleri taklit etmesine bağlıdır. Analjezik, antienflamatuar etkiye sahiptir; ancak psikoaktif etkisi kullanım alanını kısıtlamaktadır. Kannabidiol ise herhangi bir psikoaktiviteye sebep olmayan antibakteriyel, antienflamatuar, antidepresan ve antidiyabetik etkilere sahip bir fitokannabinoitdir (14).

Endokannabinoidler insan vücudunda hücre zarında bulunan gliserofosfolipidlerin yıkımı ile oluşan, etkilerini kanabinoid reseptörler üzerinden gösteren endojen ligandlardır. Doymamış yağ asidi yapısında olan bu endojen ligandlardan en çok bilinenleri N-araşidonil etanolamin (anandamid, AEA) ve 2-araşidonil gliserol (2-AG)'dür. Endokannabinoidler başta merkezi sinir sistemi olmak üzere pek çok sistem üzerine etki göstermektedir. Endokannabinoidlerin dahil olduğu endokannabinoid sistem ise insan vücudunda çok sayıda fonksiyona sahip olan bir sinyal ağı sistemi olarak kabul edilmektedir (15).

Kanabinoidler etkilerini hücre membranları üzerine yerleşmiş yüksek afiniteli reseptörler olan kanabinoid reseptörler aracılığıyla göstermektedir. Sentetik kanabinoidler endokannabinoid sistemin

araştırılması amacıyla geliştirilmiştir. Sentetik kanabinoidlerden CB2-spesifik agonist (HU-308) kanabinoid reseptörler için seçici iken; WIN55,212-2 ve CP55,490 kanabinoid reseptörler için seçici değildir ve hem CB1 hem de CB2 reseptörlerinin uyarılmasını sağlarlar. HU-308 sentetik olarak geliştirilen ve kanabinoid moleküllerinin periodontal hastalıklar üzerine etkilerinin incelenmesinde kullanılan önemli bir sentetik kanabinoid türüdür (16).

2.2. Fitokannabinoitler

Fitokannabinoitler vücutta kanabinoid reseptörlere özellikle de CB1 ile CB2 reseptörlerine bağlanarak farklı farmakolojik etkiler ortaya çıkaran sekonder metabolit grubudur. Kenevirin içerdiği fitokannabinoit oranı yettiği çevresel koşullara göre değişmektedir. Bu çevresel koşullar arasında sıcaklık düzeyi, nem oranı, toprak yapısı ve radyasyon gibi faktörler yer almaktadır. Kenevirin spesifik etkilerinin çoğundan sorumlu bileşikler olması sebebiyle yapılan çoğu araştırma fitokannabinoitler üzerine yoğunlaşmıştır (13).

Kannabigerol (CBG), psikoaktif etkisi olmayan heterojen yapıli bir bileşiktir. Yapılan çalışmalarda aldoz redüktaz aktivitesini inhibe ederek diyabetik semptomların iyileştirilmesinde etkili olduğu ortaya konmuştur (17).

Kannabikromen (CBC), fitokannabinoitler arasında en stabil olan bileşiklerden biridir. Yapılan çalışmada lipopolisakkaritler tarafından aktive edilen periodontal makrofajlardaki nitrik oksit ve IL-10 seviyelerini düşürdüğü ve bu sayede antienflamatuar etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (18).

Kannabidiol (CBD), yapısı tetrahidrokannabinole benzerdir; ancak tetrahidrokannabinol kadar CB1 reseptörlerine bağlanma kapasitesine sahip değildir. Çeşitli çalışmalarda antikonvülsan, antispazmodik, antiromatizmal ve antiemetik etkilere sahip olduğu gösterilmiştir. Yapılan bir çalışmada kannabidiol verilen hastalarda tremorun belirgin oranda azaldığı ortaya konmuştur (19). 2018 yılında Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi kannabidiol içeren Epidiolex (GW Pharmaceuticals Limited, Cambridge, Birleşik Krallık) isimli ilacın epilepsinin iki ağır formu olan Lennox-Gastaut Sendromu ve Dravet Sendromunun tedavisinde kullanımını onaylamıştır (20).

Tetrahidrokannabinol, kenevirin yapısında bulunan ve psikoaktif etkiden sorumlu ana bileşiktir. Tetrahidrokannabinol insanlarda psikoaktif etkiyi ortaya çıkaran CB1 reseptörleri ve immünolojik etkileri ortaya çıkaran CB2 reseptörlerine bağlanabilme kapasitesine sahiptir. Kanseri hastalarının kemoterapi tedavileri sırasında meydana gelen kusma ve bulantı gibi semptomları azaltmak için kullanılan ilaçlar arasında yer alan Dronabiol (Solvay Pharmaceuticals, Marietta, Georgia, ABD) ve Nabilon (Eli Lilly and Company, Indianapolis, Indiana, ABD), tetrahidrokannabinolün sentetik türevlerini içermektedir. Yapılan çalışmalar nöropatik ağrı gibi zorlu ağrı çeşitlerinin ve Tourette Sendromu gibi hastalıkların terapötik tedavisinde tetrahidrokannabinolün etkili olabileceğini göstermektedir (21).

Tetrahidrokannabivarin (THCV), tetrahidrokannabinol türevi bir bileşiktir. Yapılan çalışmalarda CB2 reseptörlerine bağlanarak makrofajlarda lipopolisakkaritler tarafından inhibe edilen nitrik oksidi inhibe ettiği ortaya konmuştur (22).

Cannabis sativa'nın içerdiği fitokimyasal maddelerden tetrahidrokannabinol ve kannabidiol kenevirin terapötik etkilerinden sorumlu iki ana bileşendir ve farmakolojik özellikleri sayesinde kendilerine medikal alanda diğer bileşiklere oranla daha fazla kullanım alanı bulmaktadır (23).

2.3. Endokannabinoid Sistem

Endokannabinoid sistem transmembran endokannabinoid reseptörleri, endojen ligandları, spesifik alım mekanizmalarını, biyosentezi ve yıkımı ile ilgili enzimatik sistemleri içeren karmaşık bir hücre sinyalizasyon sistemi olarak tanımlanmıştır. Endojen ve çevresel etkilere cevap veren nöro modülatör bir sistemdir. Bu sistemin ağrı kontrolü, enerji metabolizması, öğrenme, motor fonksiyonlar, glikoz metabolizması, iştah, enflamasyon, immün sistem ve kardiyovasküler sistem düzenlenmesi gibi çeşitli fizyolojik ve patolojik durumlarda rol aldığı düşünülmektedir (15).

Endokannabinoid sistem üç ana bileşenden oluşmaktadır. Bunlar, özellikle CB1 ve CB2 reseptörlerini içeren kanabinoid reseptörler, anandamid ve 2-araşidonil gliserol gibi molekülleri içeren endokannabinoid moleküller ve yağ asidi amid hidrolaz-FAAH ile monoasilgliserol lipaz-MAGL gibi endokannabinoid enzimlerdir. Kanabinoid reseptörler ve bu reseptörlerin endojen ligandları endokannabinoid sistemin temelini oluşturmaktadır (15).

2.4. Kanabinoid Reseptörleri

Kanabinoid reseptörler G-proteini reseptör süper ailesi arasında yer almaktadır ve CB1 reseptörü ile CB2 reseptörü olmak üzere iki ana gruba ayrılmaktadır. Yapılan çalışmalarda G protein-coupled receptor 55 (GPR55) ve peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR) gibi kanabinoid reseptörleri de tanımlanmıştır. Bu reseptörler yedi transmembran a-heliks ile karakterize edilen zar proteinleridir. CB1 reseptörleri CNR1 geninde kodlanır ve vücuda dağılmış olmakla birlikte özellikle GABAerjik nöronlar üzerinde merkezi sinir sisteminde, özellikle bazal ganglionlar, serebellum, hipokampus ve limbik korteks içindeki nöral terminallerde lokalize olurlar. CB2 reseptörleri CNR2 geninde kodlanır ve daha yaygın olarak periferik hücreler ve B lenfosit, T lenfosit, monositler, fagositik hücreler gibi bağışıklık hücrelerinde bulunurlar (24). GPR55 reseptörü ise GPR55 geninde kodlanır ve özellikle böbrek üstü bezinde, beyinde ve kemikte yer alan osteoblastlarda ve osteoklastlarda eksprese olmaktadır (25).

Kanabinoid reseptörler özellikle hücre zarında bulunan ve hücre içinde metabolik fonksiyonları değiştirerek kimyasal maddelere cevap veren proteinlerdir. Kanabinoidler CB1 ve CB2 reseptörlerine karşı farklı afinite değerleri göstermektedir. Kanabinoid reseptörlerinin aktivasyonu, siklik AMP'nin konsantrasyonunda azalmaya neden olmaktadır. CB1 ve CB2 reseptörler adenilat siklazı inhibe

etmekte ve mitojenle aktive olan protein kinaz (MAPK) kaskadını aktive etmektedir. Kanabinoidler fizyolojik geri bildirim ile sinapsların aşırı uyarımını önlemek amacıyla sinaps iletimini düzenlemektedir (26).

2-araşidonil gliserolün merkezi sinir sistemindeki kanabinoid reseptörler için birincil endojen ligand olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte anandamidlerin TRPV1'i aktive ettiği, L tipi kalsiyum kanallarını inhibe ettiği ve striatumdaki 2-araşidonil gliserol biyosentezini ve fizyolojik etkilerini negatif yönde düzenlediği gösterilmiştir. Bu da kanabinoidlerin ve kanabinoid türevlerinin sinaptik iletim düzenlemedeki temel rolünü ortaya koymaktadır (27).

2.5. Kanabinoidlerin Bağışıklık Sistemi Üzerine Etkileri

Kanabinoidler sitokin salınımı, hücre proliferasyonu ve enzim aktivitelerini içeren bağışıklık sistemi üzerinde çeşitli etkilere sahiptir. Yapılan çalışmalar kanabinoidlerin IL-1, IL-6, IL-12, tümör nekroz faktörü (TNF- α) ve interferon-gama (IFN- γ) gibi proenflamatuar sitokinlerin salınımını azalttığını; IL-4 ve IL-10 gibi antienflamatuar sitokinlerin üretimini arttırdığını ortaya koymuştur. Buna ek olarak kanabinoidler prostaglandin E2 ve siklooksijenaz (COX) aktivitesini azaltabilir ve serum immünoglobulin seviyelerini baskılayabilir (28).

Hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda akciğer lezyonları, astım ve iltihaplı bağırsak hastalıkları gibi enflamatuar hastalıklarda kanabinoidlerin nötrofil göçünü engellediği ve TNF α salınımını düzenleme yeteneğine sahip olduğu belirtilmiştir (29, 30). Ayrıca kanabinoidlerin CB2 reseptör aktivasyonu yoluyla makrofajlardaki nitrik oksit üretimini azalttığı, T hücre çoğalmasını ve Th1/Th17 sitokin salgısını engellediği bilgisi literatürdeki yerini almıştır (31).

Yapılan çalışmalar kanabinoidlerin immün modülatör olarak potansiyellerini vurgulamış ve gelecekte gerçekleştirilecek olan antienflamatuar tedaviler için umut verici olmuştur. Kanabinoidlerin semptomların şiddetini hafifletme, çeşitli enflamatuar hastalıkların ilerlemesini yavaşlatma ve uygulanabilecek terapötik tedaviler için potansiyel taşıdığı görüşü ön plana çıkmıştır (32).

3. DİŞ HEKİMLİĞİNDE KANABİNOİDLERİN ROLÜ

3.1. Ağız Mukozası

Ağız mukozası kanabinoidlerle ilk temas eden ve etkileşime giren dokudur. Bu nedenle kanabinoidlerin fizyolojik, terapötik ve terapötik olmayan etkilerini ayrıntılı bir şekilde değerlendirmek büyük bir öneme sahiptir. Yapılan çalışmalarda kanabinoid reseptörler olan CB1 ve CB2 reseptörleri ağız mukozası epitel hücrelerinde tespit edilmiştir. CB2 reseptörleri epitel keratinositlerinin çoğalmasını ve farklılaşmasını uyarırken; CB1 reseptörleri tam tersi bir etkiye sahip olmuştur (33).

CB1 ve CB2 reseptörlerinin dilin epitel hücrelerinde ve tat tomurcuklarında bulunduğu; işlevlerinin fizyolojik-patolojik süreçler tarafından düzenlendiği düşünülmektedir (34). Yapılan çalışmalarda Ağız Yanması Sendromu (BMS) olan hastalarda CB1 reseptör ekspresyonunun azaldığı, CB2 reseptör ekspresyonunun arttığı belirtilmiştir. Bu çalışmalar ağız mukozasında ve dilde yer alan CB1 ve CB2 reseptörlerinin patolojik süreçlerde işlevlerinin düzenlendiği fikrini desteklemektedir (35).

3.2. Tükürük Bezleri

Tükürük bezlerinde kanabinoid reseptörler olan CB1 ve CB2 reseptörlerinin spesifik lokalizasyonları bulunmaktadır. CB1 reseptörleri striatal kanal hücrelerinde bulunurken, CB2 reseptörleri daha çok asiner hücrelerde özellikle de tükürük salgısından sorumlu miyoepitelyal hücrelerde bulunmaktadır. Bu nedenle CB1 ve CB2 reseptörlerinin tükürük salgısını module ettiği fikri ortaya çıkmıştır (36).

Yapılan hayvan deneylerinde CB1 reseptörleri köpeklerin majör tükürük bezlerinde ifade edilirken, asiner hücrelerde CB1 reseptörleri gözlenmemiştir (37). Ek olarak yapılan başka bir hayvan çalışmasında majör tükürük bezleri çevresinde bulunan ganglion nöronlarında CB2 reseptörleri tespit edilmiştir (38).

CB1 ve CB2 reseptörlerinin varlığı ve dağılımı, yiyecek türü, miktarı ve hastalık durumu gibi faktörler tarafından düzenlenmekte olan tükürük salgısında önemli bir rol oynamaktadır. Bu nedenle CB1 ve CB2 reseptörlerinin ekspresyonunun düzenlenmesi Sjörger Sendromu gibi hastalıkların terapötik tedavisinde etkili bir yol olabilir.

3.3. Periodontal Dokular

Periodontal dokulardaki kanabinoid reseptörlerinin varlığı hastalık olup olmasına ya da dokuların tedavi sonrası iyileşme sürecinde olup olmadığına göre incelenmiş ve CB1 ile CB2 reseptörlerinin varlığı periodontal dokularda ifade edilmiştir. Sağlıklı periodonsiyumda CB1 reseptörleri periodontal ligamentte daha fazla bulunurken, bakteri varlığında CB2 reseptörlerinin varlığında artış tespit edilmiştir. Steril enflamasyon durumunda alveol kemiğe oranla periodontal ligamentte her iki reseptörde daha fazla oranda bulunmuş; bu nedenle iki reseptöründe enflamasyon kontrolü ve doku iyileşmesi ile ilgili etkiye sahip olduğu fikri ortaya çıkmıştır (39).

Periodontitis gibi hastalıklarda hem CB1 hem de CB2 reseptörlerinin varlığının patolojik uyarılarla düzenlendiği farklı bir çalışmada ortaya konmuştur. Lipopolisakkarit varlığında bu reseptörlerin artış gösterdiği belirtilmiş ve periodontal dokularda steril enflamasyon varlığının CB1 ve CB2 reseptör düzeylerini arttırdığı ifade edilmiştir(40).

CB2 reseptörlerinin periodontal doku iyileşmesinde özellikle fokal adezyon kinaz (FAK) ve mitojenle aktive edilen protein kinaz (MAPK) sistemlerinden gelen uyarılara karşı periodontal doku hücrelerinin göçünü ve adezyonunu etkilediği ortaya konmuştur (41).

4. PERİODONTİTİS TEDAVİSİNDE KANABİNOİDLERİN POTANSİYELİ

Periodontitis alveolar kemik kaybı ve sonrasında diş kaybına neden olabilen enflamatuvar bir hastalıktır. Yapılan çalışmalar endokannabinoid sistemin enflamatuvar yanıtı düzenleyebileceğini ve enflamasyon ilerlemesini durdurabileceğini ortaya koymuştur. Bu nedenle kannabidiol ve endokannabinoid sistem arasındaki etkileşimlerin incelenmesi periodontal hastalıkların terapötik tedavisinde ve önlenmesinde yeni fikirlerin ortaya çıkmasını sağlamaktadır (42).

4.1. Kanabinoidlerin Antimikrobiyal Etkileri

Kannabigerol'ün *Streptococcus mutans* biyofilmini azalttığı, 2,5 µg/mL minimum biyofilm inhibitör konsantrasyonunda (MBIC) biyofilm oluşumunu engellediği ve daha yüksek konsantrasyonlarda bakterilerin metabolik aktivitesini bozduğu ifade edilmiştir. Benzer şekilde yüksek dozlarda kannabidiol ve kannabinolün *Porphyromonas gingivalis* büyümesini baskıladı; ancak *Treponema denticola*'nın tüm konsantrasyonlara karşı dirençli olduğu sonucuna varılmıştır (43).

Cannabis sativa türünden üretilen kannabidiol sahip olduğu antimikrobiyal etki mekanizmasıyla *Staphylococcus aureus* gibi gram pozitif bakterilerin hücre duvarını etkilemekte ve bakteri membran geçirgenliğini arttırmaktadır (12).

Kannabidiol *Candida albicans* üzerine antifungal etkileri açısından da değerlendirilmiştir. Yapılan çalışmada minimum inhibitör konsantrasyonu tanımlanmamış olsa da kannabidiol biyofilm üzerinde bozucu bir etki göstermiştir. Özellikle 24 saat sonra biyofilm oluşumunu %37 oranında engellemiş ve 72 saat sonra olgun biyofilmleri %44 oranında bozmuştur (44).

Farklı bir çalışmada ağız gargaralarına ilave edildiğinde kannabidiol ve kannabigerolün etkisi incelenmiştir. Kannabidiol içerikli ağız gargarası daha düşük bakteri oranları tespit edilmesini sağlamıştır. Özellikle periodontitisli hasta modellerinde kannabidiol uygulaması diğer gargaralara oranla bakteri sayılarında önemli bir azalmaya neden olmuştur (45). Kannabidiol ve kannabigerol ağız gargaralarına eklendiğinde %0,2'lik klorheksidine benzer bir bakteri inhibisyon etkisi göstermiştir (46).

Genel olarak kanabinoidler diğer ağız bakım ürünlerine göre bakteri sayılarını azaltmada daha etkili görülmektedir. Kanabinoid bazlı gargaralar klorheksidin (CHX) bazlı gargaralar ile karıştırılabilir ve gargaraların bakteriler üzerine etkinlikleri artırılabilir (41).

Kannabidiolün gram negatif bakteriler üzerine seçici bir inhibitör etkiye sahip olduğu ve ilaç direnci oluşturmadığı ifade edilmiştir. Bu nedenle kannabidiol diğer anti-gram negatif bakteri ilaçlar ve fakültatif anaerobik ilaçlarla kombine olarak kullanıldığında periodontal enfeksiyonu kontrol altında tutmada ve periodontal sağlığı korumada uygulama alanına sahip olabilir (47). Gelecekte sürekli salınım yapabilen nanofiber yapıda kannabidiol içeren materyallerin üretilmesi, periodontal hastalıkların tedavisinde altın standart olarak kabul edilen mekanik tedaviye yardımcı bir yöntem olabilir.

İncelenen çalışmalarda örneklem büyüklüğüne dair sınırlamalar vardır bu da kanabinoidlerin uzun süreli etkilerinin araştırılmasında randomize kontrollü çalışmalar yapılmasını gerekli kılmaktadır. Ek olarak bu çalışmaların çoğunda in vitro tasarım modelleri ve spesifik hücre kültürleri kullanılmıştır. Bu da kanabinoidlerin antibakteriyel etki mekanizmalarını açıklamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

4.2. Kanabinoidlerin Pro/AntiEnflamatuar Etkileri

Yapılan in vitro çalışmalarda kanabinoidlerin proenflamatuar mediyatörlerin üretimini ve salınımını önemli derecede azaltarak periodontal dokularda meydana gelen enflamatuar yanıtı azalttığı ortaya konmuştur. Anandamid'in proenflamatuar mediyatörlerin üretimini önemli ölçüde azaltarak Porphyromonas gingivalis'in lipopolisakkarit kaynaklı enflamatuar yanıtını azalttığı, hücrelerin fizyolojik işlevini koruduğu ve ayrıca enflamatuar sitokinlerin pozitif düzenlenmesine etkili şekilde karşı koyduğu için bağışıklık yanıtının düzenlenmesinde umut verici olduğu belirtilmiştir (48).

Kanabinoidlerin antienflamatuar etkinliğini araştıran çalışmalardan bazıları sentetik kanabinoidleri özellikle de HU-308'in ve Meta-AEA'nın etkinliğini araştırmıştır. Günlük topikal olarak dişetine uygulanan CB2 reseptör agonisti HU-308, periodontitis oluşturulmuş modellerde antienflamatuar ve pro-homeostatik etkiler ortaya koymuştur (41). Yapılan çalışma da bakteriyel lipopolisakkarite maruz kalan fare ve insan periodontal ligament hücrelerinden alınan doku örneklerine uygulanan sentetik kanabinoid Meta-AEA TNF-a, PGE-2, IL-1 ve MCP-1 seviyelerini önemli ölçüde azaltmıştır. İltihabi dokular üzerinde IL-6, TNF-a ve IL1β'yı azaltan HU-308'de benzer sonuçlar ortaya koymuştur (41).

Yapılan bir çalışmada endokanabinoid olan anandamid ve 2-araşidonil gliserol'ün dişeti oluşu sıvısında bulunduğu ve seviyelerinin periodontal hastalığa sahip olan bireylerde arttığı vurgulanmıştır (49).

Kronik enfeksiyon sırasında CD4+ T hücreleri ve makrofajlar artan replikasyon sergiler ve bu da artan proenflamatuar mediyatörlere yol açar. Tetrahidrokannabinol uygulaması miR-125a5p'nin düzenlenmesini bloke ederek DUOX1'i koruyabilir. Bu nedenle tetrahidrokannabinolün dişetinde antienflamatuar ilaç olarak kullanılabileceği fikri ortaya çıkmıştır (50).

Kannabidiol'ün antienflamatuar etkilerini araştıran diğer bir çalışmada, oluşturulan periodontitis modellerinde kemik kayıp miktarının azaltıldığı, TNF- α regülasyonunun azaldığı ve dişetinde TLR4 ekspresyonunun azaldığı belirtilmiştir. Bu da özellikle topikal formda kullanılan kannabidiol'ün periodontitis tedavisinde etkili bir terapötik ajan olabileceğini düşündürmüştür (51).

Dişeti hücrelerinde ve mezenkimal kök hücrelerinde kanabinoidlerle yapılan in vitro tedaviler sitokin salınım seviyelerini ve profillerini değiştirerek antienflamatuar etki göstermiştir. Kanabinoidlerin antienflamatuar etkilerinin daha detaylı anlaşılabilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

4.3. Kanabinoidlerin Rejeneratif Potansiyeli

Endokanabinoid sisteminin omurilik ve karaciğer dokularının onarımında rol aldığı yapılan çalışmalar ile ortaya konmuştur (52). Günümüzde endokanabinoid sistemin periodonsiyum onarımında rolü araştırılmaya devam etse de özellikle alveolar kemik metabolizmasını düzenlemede önemli bir role sahip olduğu düşünülmektedir.

CB2 reseptörünün, CB2'ye özgü bir agonist olan HU-308 tarafından aktive edilmesinin insan periodontal ligament hücrelerinde osteojenik genlerin ekspresyonunu uyardığı anlaşılmıştır. Bu genler arasında Runt ile ilişkili transkripsiyon faktörü 2 (Runx2), kemik siyaloproteini (BSP) ve osteopontin (OPN) bulunmaktadır. Artan ekspresyon osteojenik farklılaşmaya ve osteoprotegerin (OPG) artışına yol açar. Ayrıca kannabidiol farelerde deneysel olarak oluşturulan periodontitis sırasında alveolar kemikte RANK/RANKL ekspresyonunu azaltarak kemik rezorpsiyonunun azaltılmasında rol oynamıştır. Sonuçlar CB2 aktivasyonunun osteoklastik aktiviteyi inhibe edebileceğini ve insan periodontal ligament hücrelerinde farklılaşmayı arttırabileceğini düşündürmektedir (53).

Yapılan hayvan deneyleri CB2 reseptörü eksikliği olan farelerin yaşa bağlı kemik kaybının önemli derecede hızlandığını göstermektedir. Aynı şekilde artan CB2 reseptörü aktivasyonu farelerde meydana gelen kemik kaybı miktarını azaltmıştır (54). Özellikle farelerde yapılan deneysel periodontitis modelinde CB1 ve CB2 reseptörlerinin blokajını takiben alveolar kemik kaybında doğrusal bir artış meydana gelmiştir (55).

Son çalışmalar CB1 aktivasyonunun, c-Jun N-terminal kinaz (JNK) sinyal yolu ve p38 mitojenle aktive edilen protein kinaz (p38-MAPK) aracılığıyla insan kemik iliği mezenkimal kök hücrelerinde osteojenik farklılaşma potansiyelini arttırdığını belirtmiştir. Bu çalışmalar CB1 reseptörünün mezenkimal kök hücreler ve periodontal rejenerasyondaki potansiyel rolünü ortaya koymuştur (56).

Yakın zamanda farklı diş dokularından elde edilen kök hücrelerin çeşitli koşullar altında D3 vitamini ve kannabidiol kullanılarak osteoblastlara farklılaşabildiğini bildirmiştir. Diş foliküllerinden elde edilen kök hücreler kannabidiol ile daha yüksek mineralizasyon kapasiteleri göstermiştir (57).



İnsan dişeti mezenkimal kök hücrelerinin kannabidiol ile tedavisinin Nod benzeri reseptör ailesi pirin alanı içeren 3 (NALP3) inflamazom, kaspaz 1 (CASP1) ve IL-18 seviyelerini baskıladığı, hücrel fenotipi değiştirdiği ve enflamatuar reaksiyon riskini azalttığı da yapılan çalışmalarda bildirilmiştir (58).

Dişeti fibroblast hücrelerinin kannabidiol ile 1-6 gün inkübasyonundan sonra, fibroblast hücrelerinde TGF-beta ve fibronektin üretiminin arttığı ortaya konmuştur (59).

Periodontal cerrahi sonrası hastalarda dişeti oluşu sıvısında (GFC) anandamid seviyelerinin arttığı bildirilmiştir. İn vitro analizden sonra anandamidlerin insan dişeti fibroblastlarının proliferasyonunu önemli ölçüde arttırdığı ortaya konmuştur. Ayrıca iyileşme sırasında granülasyon dokusunda fibroblast hücrelerinde CB1/CB2 reseptör ekspresyonunun yukarı regülasyonu gözlemlenmiştir (41).

Oluşturulan periodontitis modeli bir çalışmada kannabidiolün alveolar kemik kaybında azalma ve RANKL/RANK aktivatörünün daha düşük ekspresyonu ile daha düşük IL-1 β ve TNF- α üretimi gösterdiği ortaya konmuştur. Bu sonuç, kannabidiolün deneysel periodontitisin ilerlemesi sırasında kemik rezorpsiyonunu kontrol etmede faydalı olabileceğini göstermiştir (60).

CB1 ve CB2 kanabinoid reseptörlerinin enflamasyon varlığında ekspresyonlarındaki artışı konakçı yanıtın düzenlenmesinde önemli bir role işaret etmektedir. Kanabinoidler antienflamatuar yanıtı aracılık ederek periodontal dokulardaki enflamasyon mediyatörlerini azaltır ve proenflamatuar yolların bloke edilmesini sağlar. Kanabinoidlerin rejeneratif etkilerini daha detaylı anlaşılabilmesi için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

SUMMARY / SONUÇ

Endokannabinoid sistemin ve kanabinoidlerin periodontal dokular üzerindeki etkilerini incelemek, kanabinoidlerin doku rejenerasyonu üzerine olan etkilerinin, antimikrobiyal etkilerinin ve pro/antienflamatuar etkilerinin anlaşılmasına başlamasını sağlamıştır. Klinik öncesi yapılan çalışmalar endokannabinoid sistemin ve kanabinoid türlerinin oral dokuları ve hücreleri etkileyen durumların patogenezinde ve tedavisinde önemli bir role sahip olduğunu kanıtlamaktadır.

Gelecekteki uygulamalar periodontal hastalıkların terapötik tedavisi için doğrulanması gereken kanabinoid türevlerinden elde edilen medikallerin güvenli kullanımını, optimum dozajlarını ve diğer ilaçlar ile arasındaki etkileşimlerini dikkate almalıdır. Kesin sonuçlar için daha fazla kanıt ve çalışmaya ihtiyaç duyulmasına rağmen, mevcut veriler periodontitis hastalarında terapötik uygulamalar için bir seçenek olarak kanabinoidlerin kullanımını desteklemektedir.



References / Referanslar

1. Anderson LC. Leaf variation among Cannabis species from a controlled garden. Botanical Museum Leaflets, Harvard University. 1980;28(1):61-69.
2. Schultes RE, Klein WM, Plowman T, Lockwood TE. Cannabis: an example of taxonomic neglect. Botanical Museum Leaflets, Harvard University. 1974;23(9):337-367.
3. Visković J, Zheljaskov VD, Sikora V, Noller J, Latković D, Ocamb CM, et al. Industrial Hemp (Cannabis sativa) Agronomy and Utilization: A Review. Agronomy. 2023;13(3):931. doi:10.3390/agronomy13030931.
4. Khan BA, Wang J, Warner P, Wang H. Antibacterial properties of hemp hurd powder against E coli. J Appl Polym Sci. 2015;132:41588. doi:10.1002/app.41588.
5. Ryz NR, Remillard DJ, Russo EB. Cannabis Roots: A Traditional Therapy with Future Potential for Treating Inflammation and Pain. Cannabis Cannabinoid Res. 2017;1;2(1):210-216. doi:10.1089/can.2017.0028. PMID: 29082318.
6. Ulugöl A. Kannabis bitkisi ve kannabinoidlere giriş. Türkiye Klinikleri Pharmacology Special Topics. 2018;6(1):1-5.
7. Gaoni Y, Mechoulam R. Isolation, structure, and partial synthesis of an active constituent of hashish. Journal of the American chemical society. 1964;86(8):1646-1647. doi:10.1021/ja01062a046
8. Elias R, Raheb M, Istasy M, Mekhaïel D, Sidhu G, Warren D, et al. Knowledge of cannabinoids among patients, physicians, and pharmacists. Archives of Psychiatry and Behavioral Sciences. 2019;2(1):25-28.
9. Holdman R, Vigil D, Robinson K, Shah P, Contreras AE. Safety and Efficacy of Medical Cannabis in Autism Spectrum Disorder Compared with Commonly Used Medications. Cannabis Cannabinoid Res. 2022;7(4):451-463. doi:10.1089/can.2020.0154. PMID: 34432543.



10. Chen Q, Liu X, Wang D, Zheng J, Chen L, Xie Q, et al. Periodontal Inflammation-Triggered by Periodontal Ligament Stem Cell Pyroptosis Exacerbates Periodontitis. *Front Cell Dev Biol.* 2021;1(9):663037. doi:10.3389/fcell.2021.663037. PMID: 33869229.
11. Abidi AH, Abhyankar V, Alghamdi SS, Tipton DA, Dabbous M. Phytocannabinoids regulate inflammation in IL-1 β -stimulated human gingival fibroblasts. *J Periodontal Res.* 2022;57(6):1127-1138. doi:10.1111/jre.13050. PMID: 36070347.
12. Karas JA, Wong LJM, Paulin OKA, Mazeh AC, Hussein MH, Li J, et al. The Antimicrobial Activity of Cannabinoids. *Antibiotics.* 2020;9(7):406. doi: 10.3390/antibiotics9070406. PMID: 32668669.
13. Haney A, Kutscheid BB. Quantitative variation in the chemical constituents of marihuana from stands of naturalized *Cannabis sativa* L. in East-Central Illinois. *Economic Botany.* 1973;27(2):193- 203.
14. Pertwee RG. The diverse CB1 and CB2 receptor pharmacology of three plant cannabinoids: delta9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and delta9-tetrahydrocannabivarin. *Br J Pharmacol.* 2008;153(2):199-215. doi:10.1038/sj.bjp.0707442. PMID: 17828291.
15. Le Boisselier R, Alexandre J, Lelong-Boulouard V, Debruyne D. Focus on cannabinoids and synthetic cannabinoids. *Clin Pharmacol Ther.* 2017;101(2):220-229. doi:10.1002/cpt.563. PMID: 27861784.
16. Ossola CA, Rodas JA, Balcarcel NB, Astrauskas JI, Elverdin JC, Fernández-Solari J. Signs of alveolar bone damage in early stages of periodontitis and its prevention by stimulation of cannabinoid receptor 2. Model in rats. *Acta Odontol Latinoam.* 2020;1;33(2):143-152. PMID: 32920617.
17. Smeriglio A, Giofrè SV, Galati EM, Monforte MT, Cicero N, D'Angelo V, et al. Inhibition of aldose reductase activity by *Cannabis sativa* chemotypes extracts with high content of cannabidiol or cannabigerol. *Fitoterapia.* 2018;127:101-108. doi:10.1016/j.fitote.2018.02.002. PMID: 29427593.
18. Romano B, Borrelli F, Fasolino I, Capasso R, Piscitelli F, Cascio M, et al. The cannabinoid TRPA1 agonist cannabichromene inhibits nitric oxide production in macrophages and ameliorates murine colitis. *Br J Pharmacol.* 2013;169(1):213-29. doi:10.1111/bph.12120. PMID: 23373571.
19. Consroe P, Sandyk R, Snider SR. Open label evaluation of cannabidiol in dystonic movement disorders. *Int J Neurosci.* 1986;30(4):277-82. doi:10.3109/00207458608985678. PMID: 3793381.



20. Abu-Sawwa R, Scutt B, Park Y. Emerging Use of Epidiolex (Cannabidiol) in Epilepsy. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2020;25(6):485-499. doi:10.5863/1551-6776-25.6.485. PMID: 32839652.
21. Abi-Jaoude E, Chen L, Cheung P, Bhikram T, Sandor P. Preliminary Evidence on Cannabis Effectiveness and Tolerability for Adults With Tourette Syndrome. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2017;29(4):391-400. doi:10.1176/appi.neuropsych.16110310. PMID: 28464701.
22. Romano B, Pagano E, Orlando P, Capasso R, Cascio MG, Pertwee R, et al. Pure Δ^9 -tetrahydrocannabivarin and a Cannabis sativa extract with high content in Δ^9 -tetrahydrocannabivarin inhibit nitrite production in murine peritoneal macrophages. *Pharmacol Res.* 2016;113(PtA):199-208. doi:10.1016/j.phrs.2016.07.045. PMID: 27498155.
23. Kisková T, Mungenast F, Suváková M, Jäger W, Thalhammer T. Future Aspects for Cannabinoids in Breast Cancer Therapy. *Int J Mol Sci.* 2019;3;20(7):1673. doi:10.3390/ijms20071673. PMID: 30987191.
24. Patil AS, Mahajan UB, Agrawal YO, Patil KR, Patil CR, Ojha S, et al. Plant-derived natural therapeutics targeting cannabinoid receptors in metabolic syndrome and its complications: A review. *Biomed Pharmacother.* 2020;132:110889. doi:10.1016/j.biopha.2020.110889. PMID: 33113429.
25. Ryberg E, Larsson N, Sjögren S, Hjorth S, Hermansson NO, Leonova J, et al. The orphan receptor GPR55 is a novel cannabinoid receptor. *Br J Pharmacol.* 2007;152(7):1092-101. doi:10.1038/sj.bjp.0707460. PMID: 17876302.
26. Battista N, Di Tommaso M, Bari M, Maccarrone M. The endocannabinoid system: an overview. *Front Behav Neurosci.* 2012;14;6:9. doi: 10.3389/fnbeh.2012.00009. PMID: 22457644.
27. Di Marzo V, De Petrocellis L. Why do cannabinoid receptors have more than one endogenous ligand? *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2012;5;367(1607):3216-28. doi:10.1098/rstb.2011.0382. PMID: 23108541.
28. Greineisen WE, Turner H. Immunoactive effects of cannabinoids: considerations for the therapeutic use of cannabinoid receptor agonists and antagonists. *Int Immunopharmacol.* 2010;10(5):547-55. doi:10.1016/j.intimp.2010.02.012. PMID: 20219697.
29. Ribeiro A, Almeida VI, Costola-de-Souza C, Ferraz-de-Paula V, Pinheiro ML, Vitoretti LB, et al. Cannabidiol improves lung function and inflammation in mice submitted to LPS-induced acute lung injury. *Immunopharmacol Immunotoxicol.* 2015;37(1):35-41. doi:10.3109/08923973.2014.976794. PMID: 25356537.



30. Vuolo F, Petronilho F, Sonai B, Ritter C, Hallak JE, Zuardi AW, et al. Evaluation of Serum Cytokines Levels and the Role of Cannabidiol Treatment in Animal Model of Asthma. *Mediators Inflamm.* 2015;2015:538670. doi:10.1155/2015/538670. PMID: 26101464.
31. Demuth DG, Molleman A. Cannabinoid signalling. *Life Sci.* 2006;2;78(6):549-63. doi:10.1016/j.lfs.2005.05.055. PMID: 16109430.
32. Kozela E, Lev N, Kaushansky N, Eilam R, Rimmerman N, Levy R, et al. Cannabidiol inhibits pathogenic T cells, decreases spinal microglial activation and ameliorates multiple sclerosis-like disease in C57BL/6 mice. *Br J Pharmacol.* 2011;163(7):1507-19. doi:10.1111/j.1476-5381.2011.01379.x. PMID: 21449980.
33. Maccarrone M, Di Rienzo M, Battista N, Gasperi V, Guerrieri P, Rossi A, et al. The endocannabinoid system in human keratinocytes. Evidence that anandamide inhibits epidermal differentiation through CB1 receptor-dependent inhibition of protein kinase C, activation protein-1, and transglutaminase. *J Biol Chem.* 2003;5;278(36):33896-903. doi:10.1074/jbc.M303994200. PMID: 12815050.
34. Theocharis S, Giaginis C, Alexandrou P, Rodriguez J, Tasoulas J, Danas E, et al. Evaluation of cannabinoid CB1 and CB2 receptors expression in mobile tongue squamous cell carcinoma: associations with clinicopathological parameters and patients' survival. *Tumour Biol.* 2016;37(3):3647-56. doi:10.1007/s13277-015-4182-8. PMID: 26459312.
35. Pereira SR, Tello Velasquez J, Duggan S, Ivanisevic B, McKenna JP, McCreary C, et al. Recent advances in the understanding of the aetiology and therapeutic strategies in burning mouth syndrome: Focus on the actions of cannabinoids. *Eur J Neurosci.* 2022;55(4):1032-1050. doi:10.1111/ejn.14712. PMID: 32091630.
36. Zamith Cunha R, Grilli E, Piva A, Delprete C, Franciosi C, Caprini M, et al. The Expression of Cannabinoid and Cannabinoid-Related Receptors on the Gustatory Cells of the Piglet Tongue. *Molecules.* 2024;28;29(19):4613. doi:10.3390/molecules29194613. PMID: 39407543.
37. Pertwee RG, Howlett AC, Abood ME, Alexander SP, Di Marzo V, Elphick MR, et al. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXIX. Cannabinoid receptors and their ligands: beyond CB₁ and CB₂. *Pharmacol Rev.* 2010;62(4):588-631. doi:10.1124/pr.110.003004. PMID: 21079038.
38. Pirino C, Cappai MG, Maranesi M, Tomassoni D, Giontella A, Pinna W, et al. The presence and distribution of cannabinoid type 1 and 2 receptors in the mandibular gland: The influence of



- different physical forms of diets on their expression in piglets. *J Anim Physiol Anim Nutr (Berl)*. 2018;102(2):870-876. doi:10.1111/jpn.12848. PMID: 29218862.
39. Kozono S, Matsuyama T, Biwasa KK, Kawahara K, Nakajima Y, Yoshimoto T, et al. Involvement of the endocannabinoid system in periodontal healing. *Biochem Biophys Res Commun*. 2010;16;394(4):928-33. doi:10.1016/j.bbrc.2010.03.080. PMID: 20233580.
40. Konermann A, Jäger A, Held SAE, Brossart P, Schmöle A. In vivo and In vitro Identification of Endocannabinoid Signaling in Periodontal Tissues and Their Potential Role in Local Pathophysiology. *Cell Mol Neurobiol*. 2017;37(8):1511-1520. doi:10.1007/s10571-017-0482-4. PMID: 28289947.
41. Ossola CA, Surkin PN, Mohn CE, Elverdin JC, Fernández-Solari J. Anti-Inflammatory and Osteoprotective Effects of Cannabinoid-2 Receptor Agonist HU-308 in a Rat Model of Lipopolysaccharide-Induced Periodontitis. *J Periodontol*. 2016;87(6):725-34. doi:10.1902/jop.2016.150612. PMID: 26846967.
42. Özdemir B, Shi B, Bantleon HP, Moritz A, Rausch-Fan X, Andrukhov O. Endocannabinoids and inflammatory response in periodontal ligament cells. *PLoS One*. 2014;16;9(9):107407. doi:10.1371/journal.pone.0107407. PMID: 25226300.
43. Gu Z, Singh S, Niyogi RG, Lamont GJ, Wang H, Lamont RJ, et al. Marijuana-Derived Cannabinoids Trigger a CB2/PI3K Axis of Suppression of the Innate Response to Oral Pathogens. *Front Immunol*. 2019;15;10:2288. doi:10.3389/fimmu.2019.02288. PMID: 31681262.
44. Feldman M, Sionov RV, Mechoulam R, Steinberg D. Anti-Biofilm Activity of Cannabidiol against *Candida albicans*. *Microorganisms*. 2021;20;9(2):441. doi:10.3390/microorganisms9020441. PMID: 33672633.
45. Stahl V, Vasudevan K. Comparison of Efficacy of Cannabinoids versus Commercial Oral Care Products in Reducing Bacterial Content from Dental Plaque: A Preliminary Observation. *Cureus*. 2020;29;12(1):6809. doi:10.7759/cureus.6809. PMID: 32038896.
46. Vasudevan K, Stahl V. Cannabinoids infused mouthwash products are as effective as chlorhexidine on inhibition of total-culturable bacterial content in dental plaque samples. *J Cannabis Res*. 2020;23;2(1):20. doi:10.1186/s42238-020-00027-z. PMID: 33526124.
47. Blaskovich MAT, Kavanagh AM, Elliott AG, Zhang B, Ramu S, Amado M, et al. The antimicrobial potential of cannabidiol. *Commun Biol*. 2021;19;4(1):7. doi:10.1038/s42003-020-01530-y. PMID: 33469147.



48. Abidi AH, Presley CS, Dabbous M, Tipton DA, Mustafa SM, Moore BM 2nd. Anti-inflammatory activity of cannabinoid receptor 2 ligands in primary hPDL fibroblasts. *Arch Oral Biol.* 2018;87:79-85. doi:10.1016/j.archoralbio.2017.12.005. PMID: 29274621.
49. Liu C, Qi X, Alhabeil J, Lu H, Zhou Z. Activation of cannabinoid receptors promote periodontal cell adhesion and migration. *J Clin Periodontol.* 2019;46(12):1264-1272. doi:10.1111/jcpe.13190. PMID: 31461164.
50. McDew-White M, Lee E, Alvarez X, Sestak K, Ling BJ, Byraredy SN, et al. Cannabinoid control of gingival immune activation in chronically SIV-infected rhesus macaques involves modulation of the indoleamine-2,3-dioxygenase-1 pathway and salivary microbiome. *EBioMedicine.* 2022;75:103769. doi:10.1016/j.ebiom.2021.103769. PMID: 34954656.
51. Chen H, Liu Y, Yu S, Li C, Gao B, Zhou X. Cannabidiol attenuates periodontal inflammation through inhibiting TLR4/NF- κ B pathway. *J Periodontal Res.* 2023;58(4):697-707. doi:10.1111/jre.13118. PMID: 37143211.
52. Garcia-Ovejero D, Arevalo-Martin A, Petrosino S, Docagne F, Hagen C, Bisogno T, et al. The endocannabinoid system is modulated in response to spinal cord injury in rats. *Neurobiol Dis.* 2009;33(1):57-71. doi:10.1016/j.nbd.2008.09.015. PMID: 18930143.
53. Napimoga MH, Benatti BB, Lima FO, Alves PM, Campos AC, Pena-Dos-Santos DR, et al. Cannabidiol decreases bone resorption by inhibiting RANK/RANKL expression and proinflammatory cytokines during experimental periodontitis in rats. *Int Immunopharmacol.* 2009;9(2):216-22. doi:10.1016/j.intimp.2008.11.010. PMID: 19070683.
54. Ofek O, Karsak M, Leclerc N, Fogel M, Frenkel B, Wright K, et al. Peripheral cannabinoid receptor, CB2, regulates bone mass. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2006;103(3):696-701. doi:10.1073/pnas.0504187103. PMID:16407142;
55. Ossola CA, Balcarcel NB, Astrauskas JI, Bozzini C, Elverdin JC, Fernández-Solari J. A new target to ameliorate the damage of periodontal disease: The role of transient receptor potential vanilloid type-1 in contrast to that of specific cannabinoid receptors in rats. *J Periodontol.* 2019;90(11):1325- 1335. doi:10.1002/JPER.18-0766. PMID: 31077362.
56. Yan W, Li L, Ge L, Zhang F, Fan Z, Hu L. The cannabinoid receptor I (CB1) enhanced the osteogenic differentiation of BMSCs by rescue impaired mitochondrial metabolism function under inflammatory condition. *Stem Cell Res Ther.* 2022;21;13(1):22. doi: 10.1186/s13287-022-02702-9. PMID: 35063024.



57. Petrescu NB, Jurj A, Sorițău O, Lucaciu OP, Dirzu N, Raduly L, et al. Cannabidiol and Vitamin D3 Impact on Osteogenic Differentiation of Human Dental Mesenchymal Stem Cells. *Medicina (Kaunas)*. 2020;12;56(11):607. doi:10.3390/medicina56110607. PMID: 33198232.
58. Libro R, Scionti D, Diomede F, Marchisio M, Grassi G, Pollastro F, et al. Cannabidiol Modulates the Immunophenotype and Inhibits the Activation of the Inflammasome in Human Gingival Mesenchymal Stem Cells. *Front Physiol*. 2016;24(7):559. doi:10.3389/fphys.2016.00559. PMID: 27932991
59. Rawal SY, Dabbous MKh, Tipton DA. Effect of cannabidiol on human gingival fibroblast extracellular matrix metabolism: MMP production and activity, and production of fibronectin and transforming growth factor β . *J Periodontal Res*. 2012;47(3):320-9. doi:10.1111/j.1600- 0765.2011.01435.x. PMID: 22092062.
60. Klein KP, Guastaldi FPS, Pereira HSG, He Y, Lukas SE. Dronabinol inhibits alveolar bone remodeling in tooth movement of rats. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2022;161(3):215-222. doi:10.1016/j.ajodo.2021.07.012. PMID: 34924285.