

# TIBBİ BİYOKİMYA ALANINDA GÜNCEL YAKLAŞIMLAR

Editörler

Doç. Dr. Bülent Işık

Dr. Öğr. Üyesi Fadime Pınar Ateş

# **Tıbbi Biyokimya Alanında Güncel Yaklaşımlar**

**Editörler**

**Doç. Dr. Bülent Işık**

**Dr. Öğr. Üyesi Fadime Pınar Ateş**

**İmtiyaz Sahibi**  
Platanus Publishing®

**Editör**  
Doç. Dr. Bülent Işık & Dr. Öğr. Üyesi Fadime Pınar Ateş

**Kapak & Mizanpaj & Sosyal Medya**  
Platanus Yayın Grubu

**Birinci Basım**  
Mart, 2025

**Yayımcı Sertifika No**  
45813

**Matbaa Sertifika No**  
47381

**ISBN**  
978-625-6634-92-3

**©copyright**  
Bu kitabın yayım hakkı Platanus Publishing'e aittir. Kaynak gösterilmeden alıntı yapılamaz, izin alınmadan hiçbir yolla çoğaltılamaz.

**Adres:** Natoyolu Cad. Fahri Korutürk Mah. 157/B, 06480,  
Mamak, Ankara, Türkiye.  
Telefon: +90 312 390 1 118  
web: [www.platanuskitap.com](http://www.platanuskitap.com)  
e-mail: [platanuskitap@gmail.com](mailto:platanuskitap@gmail.com)



**PLATANUS PUBLISHING®**

# İÇİNDEKİLER

|                                                                                              |           |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>BÖLÜM 1.....</b>                                                                          | <b>5</b>  |
| <b>D Vitamini Takviyesinin Tip 2 Diyabet Hastalarında Glisemik Kontrol Üzerindeki Etkisi</b> |           |
| Murat Arı                                                                                    |           |
| <b>BÖLÜM 2.....</b>                                                                          | <b>17</b> |
| <b>Kardiyak Tümörler</b>                                                                     |           |
| Meral Ekim & Hasan Ekim                                                                      |           |
| <b>BÖLÜM 3.....</b>                                                                          | <b>33</b> |
| <b>Is the Endocannabinoid System the New Hope in Cancer?</b>                                 |           |
| Levent Sarıyıldız                                                                            |           |
| Fatma Zehra Erbayram                                                                         |           |
| Hatice Nur Şeflek                                                                            |           |



# BÖLÜM 1

## D Vitamini Takviyesinin Tip 2 Diyabet Hastalarında Glisemik Kontrol Üzerindeki Etkisi

Murat Arı<sup>1</sup>

---

<sup>1</sup> Dr. Öğretim Üyesi, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, ORCID: 0000-0002-1504-7050

## Giriş

Diabetes Mellitus (DM), insülin hormonun vücutta olmayışı ya da insülinin etkisinin düşmesi sonucu gelişen, akut komplikasyonlar oluşması sebebiyle ölüme sebep olabilen, kronik komplikasyonlarıyla da yaşam kalitesini ciddi derecede düşüren, karbonhidrat, protein ve yağ metabolizma bozukluklarıyla karakterize olan kronik metabolik bir hastalık olarak tanımlanır (Lizama Fuentes vd., 2020). Tip 2 diyabet, dünya çapında görülme sıklığı gitgide artış gösteren, mikro ve makrovasküler komplikasyonlarından dolayı mortalitesi ve morbiditesi yüksek olan bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir (Unluguzel vd., 2021).

Bu nedenle bu hastalığın tedavisi ve yönetimi için farklı tedavi seçenekleri günümüzün popüler konusu haline gelmiştir. Özellikle son yıllarda, D vitamini takviyesinin glisemik kontrol üzerindeki olası potansiyel etkileri ilgi çeken bir araştırma konusu haline gelmiş ve bu konuda birçok çalışma yapılmıştır (Zaromytidou vd., 2022).

D vitamini, yağda çözünebilen, vücut içerisinde kalsiyum-fosfor dengesinin regülasyonunda anahtar rol oynayan hormon benzeri etkilere sahip bir vitamin olarak ifade edilir. D vitamini, sadece kemik sağlığıyla ilişkilendirilen bir mikro besin olmanın ötesinde, başta bağışıklık sistemi olmak üzere, kas fonksiyonları ve hücrel metabolizma gibi pek çok biyolojik süreçte de önemli görevleri bulunmaktadır (Sassi vd., 2018). Bu bağlamda D vitaminin pek çok kanser oluşumuna karşı antikanserojenik etkileri olduğuna dair pek çok çalışma yapılmıştır (Arı 2021; Arı vd., 20219). D vitamini, aynı zamanda insülin sekresyonu ve insülin direnci ile bağlantılı biyokimyasal süreçlerde de kritik roller üstlenmektedir. Tip 2 diyabetli bireylerde D vitamini eksikliğinin yaygın olarak görülmesi, bu vitaminin glisemik kontrol üzerindeki etkilerini araştırmayı zorunlu hale getirmiştir. Küresel ölçekte milyonlarca insanı etkileyen tip 2 diyabet, kronik komplikasyonlarıyla bireylerin yaşam kalitesini olumsuz etkileyen bir hastalıktır (Liv vd., 2018). Son yıllarda yapılan çalışmalar, D vitamini düzeylerinin diyabet yönetiminde kritik bir role sahip olabileceğini öne sürmekte ve bu alandaki araştırmalar giderek artmaktadır. D vitamininin pankreas beta hücre fonksiyonları, insülin duyarlılığı ve inflamatuvar süreçler üzerindeki etkileri göz önüne alındığında, bu vitaminin glisemik kontrol üzerindeki rolü daha iyi anlaşılmalı beklemektedir (Park vd., 2024).

Yaşamı olumsuz etkileyen metabolik hastalıklar içinde en yaygın görülen tip 2 diyabetin tedavi ve yönetimi, sadece farmakolojik tedavilerle değil, aynı zamanda yaşam tarzı değişiklikleri ve besin destekleriyle de iyi hale getirilmeye çalışılmaktadır. Bu bağlamda, D vitamini eksikliğinin diyabet patofizyolojisi

üzerindeki etkilerini anlamak, tedaviye yeni bir bakış açısı kazandırabilir (Lips vd., 2017; Cozic vd., 2021).

## **D Vitamini**

Klasik olarak, D vitamini kalsiyum homeostazında, elektrolit ve kan basıncı düzenlemesinde ve bağışıklık tepkisinde önemli bir oyuncu olarak bilinir. D vitamini reseptörü (VDR), D vitamininin aktif metaboliti olan 1,25-dihidroksivitamin D'nin ( $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ) bilinen işlevlerinin çoğunu düzenleyen bir nükleer reseptördür (11). Fare ve insan genomlarının yaklaşık %3'ü doğrudan veya dolaylı olarak D vitamini endokrin sistemi tarafından düzenlenir ve bu da D vitamini ve VDR'nin hastalıklarda yaygın işlevleri olduğunu gösterir (Kuchuk vd., 2009). Güneş ışığına maruz kalma, D vitamininin birincil kaynağıdır. Provitamin D, UV ışınlarının etkisiyle ciltte oluşur. Daha sonra vücutta iki farklı maddeye metabolize edilir:  $25(\text{OH})\text{D}_3$  veya kalsidiol; ve  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  veya kalsitriol olarak metabolize edilir. D vitamini aynı zamanda diyetten de alınabilir. Azaltılmış güneş ışığına maruz kalma, D vitamini sentezini sınırlar (Zervekh vd., 2008). Güncel araştırmalar, D vitamini eksikliğinin çeşitli kanser türlerinin yanı sıra inflamatuvar bağırsak hastalıkları (IBD), bakteriyel enfeksiyon, otoimmün hastalıklar, diyabet, osteoartrit, periodontal hastalık, cilt rahatsızlıkları ve daha fazlasının patolojisinde kritik bir faktör olduğunu ortaya koymuştur (Phinney vd., 2012).

## **D Vitamininin İşlevi**

D vitamini, kalsiyum ve fosfor metabolizmasını düzenleme, bağışıklık sistemini güçlendirme, kas ve sinir fonksiyonlarını destekleme, kardiyovasküler sağlığı koruma, hücrel büyüme ve kanserle mücadele gibi hayati önem taşıyan işlevleri vardır (Reid vd., 2014). D vitamini eksikliği ile raşitizm, osteomalazi ve osteoporoz gibi kemik hastalıkları arasındaki ilişki yıllardır bilinmektedir; ancak, D vitamini, sadece kemik sağlığı için değil, bağışıklık sistemi, kas fonksiyonları, insülin metabolizması, kardiyovasküler sağlık ve hücrel büyüme gibi birçok süreç için hayati öneme sahiptir (Dretakis vd., 2010). Bu sebepten dolayı vitamin D'nin güneş ışığı, besinler ve gerekirse takviyeler yoluyla yeterli düzeyde alınması büyük önem taşır (Holick 2004).

## **D Vitamini Ölçümü**

D vitamini seviyesinin belirlenmesi için laboratuvalarda en yaygın kullanılan test serum 25-hidroksi vitamin D [ $25(\text{OH})\text{D}$ ] testidir. Bu test, kandaki D vitamini düzeyini ölçerek vücudun D vitamini depoları hakkında bilgi verir.  $25\text{OHD}$  seviyeleri ng/ml veya nmol/l olarak ölçülür. Ancak, D vitamini seviyelerini



ölçerken meydana gelebilecek birkaç teknik soruna dikkat edilmesi gerekir. 25OHD'yi ölçmek için kullanılan iki ana test türü vardır: bağışıklık tabanlı test (klinik uygulamada yaygın olarak kullanılır) ve kromatografi tabanlı test (genellikle araştırma için altın standart olarak kabul edilir). Laboratuvarlar arasında farklı yöntemlerin kullanılması, test sonuçlarında büyük bir değişkenliğe yol açar. Laboratuvarlar arasında farklı yöntemlerin kullanılması, test sonuçlarında büyük bir değişkenliğe yol açar. Bu nedenle, bu, ABD'deki Ulusal Standartlar ve Teknoloji Enstitüsü tarafından D vitamini için standart referans materyaline göre ölçülmesi gerekmektedir (Phinney vd., 2012).

### D Vitamininin Optimum Seviyesi

D vitamininin optimum seviyeleri, genellikle sağlıklı bireylerde kemik sağlığını koruma, bağışıklık fonksiyonlarını destekleme ve metabolik süreçleri düzenleme açısından değerlendirilir. Son on yılda, normokalsemiyi sürdürmek için gerekenden daha yüksek dolaşımdaki 25OHD seviyelerine ulaşmak için artan bir savunuculuk olmuştur. 2011 yılında, ABD ve Kanada hükümetleri Tıp Enstitüsü bir rapor yayınladı. Rapora göre, tüm diyet kaynaklarından tahmini ortalama D vitamini gereksinimi, minimum güneş ışığına maruz kalanlarda günlük 10 µg (400 IU) olmalıdır. 25OHD seviyesi <30 nmol/l yetersizlik riskini ve 25OHD >50 nmol/l yeterliliği gösterir. 125 nmol/l'nin üzerindeki 25OHD seviyeleri toksik olarak ifade edilebilir. Rapora göre, önerilen günlük D vitamini alımının serum 25OHD seviyelerinin en az 50 nmol/l olmasını sağlaması gerektiğini ve bu seviyenin altındaki kişilerin D vitamini takviyesi alması gerektiği ifade edilmiştir (18). Buna karşılık, ABD Endokrin Derneği sağlık yararları için daha yüksek bir tedavi hedefi (70 nmol/l) önermiş ve <50 nmol/l olan kişilerin D vitamini eksikliği olarak kabul edilmesi gerektiğini belirtmiştir. Öte yandan, düşme ve kırık riski artmış kırılğan yaşlı kişilerde, Osteoporoz ve Osteoartrit Klinik ve Ekonomik Yönleri için Avrupa Derneği (ESCEO) tarafından 75 nmol/l'lik minimum serum 25OHD seviyesi önerilmektedir (Holick vd., 2011).

**Tablo 1.** D Vitamini Seviyeleri ve Referans Aralıkları (Holick vd., 2011)

| D Vitamini Düzeyi (25(OH)D) | Değerlendirme     |
|-----------------------------|-------------------|
| <12 ng/mL (<30 nmol/L)      | Şiddetli eksiklik |
| 12-20 ng/mL (30-50 nmol/L)  | Eksiklik          |
| 20-30 ng/mL (50-75 nmol/L)  | Yetersiz          |
| 30-50 ng/mL (75-125 nmol/L) | Yeterli           |
| >50 ng/mL (>125 nmol/L)     | Fazlalık          |

|                          |                       |
|--------------------------|-----------------------|
| >100 ng/mL (>250 nmol/L) | Toksik (Aşırı yüksek) |
|--------------------------|-----------------------|

## **D Vitamini Takviyesinin Glisemik Kontrol Üzerine Etkisi ile İlgili Yapılmış Çalışmalar**

Diabetes Mellitus, yüksek kan şekeri seviyesi ile karakterize olan metabolik hastalık olarak tanımlanmaktadır. Glisemik kontrol, diyabetli hastaların tedavi ve yönetiminde çok önemli bir hedeftir. Kötü glisemik kontrol, tip 2 diyabetli hastalar açısından önemli bir sorundur ve diyabetik komplikasyonların artmasında önemli bir risk faktörü olarak görülür. Glisemik kontrolün bir belirteci olarak HbA1c testi, tarama, teşhis, takip, tedavi etkisinin değerlendirilmesi için diyabetli tüm hastalarda rutin olarak test edilmesini devamlı şekilde önerilmektedir. Literatüre bakıldığında, D vitamini takviyesinin glisemik kontrol üzerindeki etkilerini araştıran pek çok çalışma mevcuttur. Bu çalışmalar, D vitamini düzeylerinin diyabet yönetimindeki rolünü ve glisemik kontrol üzerindeki potansiyel etkilerini incelemiştir (Muscogiuri vd., 2015; Krul-Poel vd., 2017).

Hypponen ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, bir yaşından itibaren 2000 IU/gün D vitamini takviyesi almış bireylerde, Tip 1 diyabet gelişme riskinin %80 olarak azaldığını belirlemişlerdir (Hyppönen vd., 2001). Yine Fuller ve arkadaşlarının 15 yaşındaki çocuklar üzerinde yaptıkları başka bir çalışmada, D vitamini desteği almayan çocuklarda, D vitamini desteği almış çocuklarla kıyaslandığında, Tip 1 Diyabet gelişme riskini 3 kat fazla olduğunu gözlemlemişlerdir (Eurodiab 1999).

Süt ve süt ürünleri içerisinde bulunan kalsiyum ve D vitamininin, vücut ağırlığı ve insülin direnci üzerine faydalı etkileri bulunur (Karamali vd., 2017). Pittas ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, 20 yıl boyunca takip edilen 83,779 yetişkin bayandan 4843'ünde diyabet olgusunu gözlemlemişlerdir. Daha yüksek seviyelerde D vitamini ve Ca alan yetişkinler, daha az değerlerde D vitamin ve Ca alan yetişkinlere göre, Tip 2 diyabet gelişme riskinin %33 oranında daha az olduğu gözlemlenmiştir. Tip 2 diyabet gelişme riskinin azalması, D vitamini hangi patofizyolojik mekanizma sayesinde olduğu tam olarak açık değildir. Fakat, pankreas beta hücrelerin bozukluğu ile D vitamin arasında anlamlı bir ilişki olabileceği öngörülmektedir (Pittas vd., 2006).

Tip 2 diyabet gelişiminde VDR (vitamin D reseptörü) polimorfizminin de önemli bir rol oynayabileceği öngörülmüştür. VDR polimorfizmleri, D vitamininin hücrelerdeki etkilerini modüle edebilir ve bu durum, insülin direnci,

insülin sekresyonu ve glikoz metabolizması üzerinde etkili olabilir. VDR, D vitamininin hücrelerdeki biyolojik etkilerini düzenleyen bir proteindir. VDR genindeki polimorfizmler (genetik varyasyonlar), bu reseptörün yapısını veya fonksiyonunu etkileyebilir. Bu varyasyonlar, D vitamininin hücrel etkinliğini değiştirerek metabolik süreçler üzerinde doğrudan etkili olabilir. Bu etkileşim, insülin duyarlılığı, glukoz metabolizması ve enerji dengesi gibi önemli biyolojik mekanizmaları şekillendirebilir. Araştırmacılar tarafından Bangladeş'te yapılan bir çalışmada, VDR Tag1 polimorfizminin insülin salınımı ile anlamlı bir ilişkisi olduğu gösterilmiştir (Oh ve Barrett-Connor 2002).

Hidayat ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, Tip 2 DM ve vitamin D eksikliği arasındaki ilişkiyi anlamak amacıyla >60 yaş üzerinde, diyabeti olan 40 ve olmayan 38 kişi üzerinde yaptığı (Hidayat vd., 2010), Suzuki ve arkadaşlarının; vitamin D eksikliği prevalansı ile Tip 2 DM arasındaki ilişkiyi tespit etmek amacıyla diyabet tanısı olan 581 ve diyabet tanısı olmayan 51 Japon hastanın katılımıyla yaptığı gözlemsel çalışmasında (Suzuki vd., 2006), Liu ve arkadaşlarının vitamin D düzeyleri ile Tip 2 DM insidansı arasındaki ilişkiyi saptamak için 1972 kişiyi dahil ettiği çalışmasının katılımcıları alınarak yaptığı çalışmasında (Liu vd., 2010) erkeklerde vitamin D düzeyi, kadınlara göre yüksek saptanmıştır.

Kirii ve arkadaşlarının yapmış oldukları başka bir çalışmada, diyetle günlük düzenli kalsiyum alımının kadınlarda diyabet gelişme riski ile ters ilişkili olduğunu fakat erkeklerde ilişkinin olmadığını gösterdiler. Tip 2 diyabet (DM) ve D vitamini eksikliği arasındaki ilişki, cinsiyete göre farklı sonuçlar gösterebilir. Bu farklılıklar, hormonal faktörler, vücut kompozisyonu, yaşam tarzı alışkanlıkları ve biyolojik yapıdaki çeşitliliklerden kaynaklanabilir. Çalışmalardan elde edilen bulgular ışığında, tip 2 diyabet ve D vitamini eksikliği arasındaki ilişkinin cinsiyete bağlı olarak farklılık gösterebileceği sonucuna varılabilir. Bu farklılıkların biyolojik, hormonal ve yaşam tarzı faktörlerinden kaynaklanabileceği düşünülmekte olup, özellikle östrojen ve testosteron seviyelerinin D vitamini metabolizması üzerindeki etkileri, kas-kemik kütlesi farkları, farklı beslenme alışkanlıkları ve güneş ışığına maruz kalma süreleri gibi değişkenlerin rol oynayabileceği öne sürülmektedir. Bu nedenle, cinsiyet temelli farklılıkları daha iyi anlamak için geniş ölçekli, prospektif çalışmalar gereklidir (Kirii vd., 2009).

## **Sonuç**

Mevcut araştırmalar, D vitamini alımının tip 2 diyabet hastalarında glisemik kontrolü iyileştirebileceğini ileri sürmektedir. Ancak, bu etkinin biyolojik

mekanizmalarının daha iyi anlaşılması ve klinik uygulamalara yön vermesi için uzun vadeli, geniş ölçekli ve randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. D vitamini eksikliğinin tip 2 diyabet hastalarında kötüleşmiş glisemik kontrol ile ilişkili olabileceğini gösteren pek çok çalışma olmasına rağmen D vitamini takviyesinin glukoz metabolizması üzerindeki uzun vadeli etkilerini belirlemek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Ayrıca, D vitamini takviyesinin optimal dozu, kullanım süresi ve bireysel hasta faktörleri göz önünde bulundurularak daha kapsamlı değerlendirilmelidir. Böylece, D vitamini destekleyici bir tedavi stratejisi olarak daha güvenli ve etkili bir şekilde kullanılabilir. Tüm bu sebeplerden dolayı D vitamini alımının glisemik kontrolü nasıl değiştirdiği ile ilgili çalışmalar günümüzde daha da popüler hale gelmiştir.

## Referans

- Lizama Fuentes, F., Ormeño Rojas, S., Mourguiart Liberona, F., Fuentes Cammell, J., & López-Alegría, F. (2020). Impacto en la calidad de vida de los adolescentes con diabetes mellitus tipo 1 [Impact on the quality of life of adolescents with diabetes mellitus type 1]. *Revista chilena de pediatría*, 91(6), 968–981.
- Unluguzel Ustun G, Keskin A, Aci R, Arslanbek Erdem M, Ari M. (2021). Association between Hb A<sub>1c</sub> and Severity of COVID-19 Patients. *Hemoglobin*, 2021;45(2):124-128.
- Zaromytidou, E., Koufakis, T., Dimakopoulos, G., Drivakou, D., Konstantinidou, S., Antonopoulou, V., Grammatiki, M., Manthou, E., Iakovou, I., Gotzamani-Psarrakou, A., & Kotsa, K. (2022). The effect of vitamin D supplementation on glycemic status of elderly people with prediabetes: a 12-month open-label, randomized-controlled study. *Expert review of clinical pharmacology*, 15(1), 89–97.
- Sassi, F., Tamone, C., & D'Amelio, P. (2018). Vitamin D: Nutrient, Hormone, and Immunomodulator. *Nutrients*, 10(11), 1656.
- Arı, M (2021). Vitamin D ve Antikanserojenik Etkileri, Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi, 5(1), 136-146.
- Arı, M., Karul A., Sakarya, S. (2021). Investigation of Antiproliferative, apoptotic and antioxidant effects of oleuropein and vitamin D on breast cancer cell lines (MSF-7), *MDPI, proceedings*, 2, 1534.
- Li, X., Liu, Y., Zheng, Y., Wang, P., & Zhang, Y. (2018). The Effect of Vitamin D Supplementation on Glycemic Control in Type 2 Diabetes Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*, 10(3), 375.
- Park, C. Y., Shin, S., & Han, S. N. (2024). Multifaceted Roles of Vitamin D for Diabetes: From Immunomodulatory Functions to Metabolic Regulations. *Nutrients*, 16(18), 3185.
- Lips, P., Eekhoff, M., van Schoor, N., Oosterwerff, M., de Jongh, R., Krul-Poel, Y., & Simsek, S. (2017). Vitamin D and type 2 diabetes. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 173, 280–285. Tuormaa, T. E. (1994).
- Cojic, M., Kocic, R., Klisic, A., & Kocic, G. (2021). The Effects of Vitamin D Supplementation on Metabolic and Oxidative Stress Markers in Patients With Type 2 Diabetes: A 6-Month Follow Up Randomized Controlled Study. *Frontiers in endocrinology*, 12, 610893.

- Holick M. F. (2007). Vitamin D deficiency. *The New England journal of medicine*, 357(3), 266–281.
- Kuchuk, N. O., Pluijm, S. M., van Schoor, N. M., Looman, C. W., Smit, J. H., & Lips, P. (2009). Relationships of serum 25-hydroxyvitamin D to bone mineral density and serum parathyroid hormone and markers of bone turnover in older persons. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 94(4), 1244–1250.
- Zerwekh J. E. (2008). Blood biomarkers of vitamin D status. *The American journal of clinical nutrition*, 87(4), 1087S–91S.
- Phinney, K. W., Bedner, M., Tai, S. S., Vamathevan, V. V., Sander, L. C., Sharpless, K. E., Wise, S. A., Yen, J. H., Schleicher, R. L., Chaudhary-Webb, M., Pfeiffer, C. M., Betz, J. M., Coates, P. M., & Picciano, M. F. (2012). Development and certification of a standard reference material for vitamin D metabolites in human serum. *Analytical chemistry*, 84(2), 956–962.
- Reid, I. R., & Bolland, M. J. (2014). Skeletal and nonskeletal effects of vitamin D: is vitamin D a tonic for bone and other tissues?. *Osteoporosis international: a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, 25(10), 2347–2357
- Dretakis, O. E., Tsatsanis, C., Fyrgadis, A., Drakopoulos, C. G., Steriopoulos, K., & Margioris, A. N. (2010). Correlation between serum 25-hydroxyvitamin D levels and quadriceps muscle strength in elderly cretans. *The Journal of international medical research*, 38(5), 1824–1834.
- Holick M. F. (2004). Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. *The American journal of clinical nutrition*, 79(3), 362–371.
- Ross, A. C., Manson, J. E., Abrams, S. A., Aloia, J. F., Brannon, P. M., Clinton, S. K., Durazo-Arvizu, R. A., Gallagher, J. C., Gallo, R. L., Jones, G., Kovacs, C. S., Mayne, S. T., Rosen, C. J., & Shapses, S. A. (2011). The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 96(1), 53–58.
- Holick, M. F., Binkley, N. C., Bischoff-Ferrari, H. A., Gordon, C. M., Hanley, D. A., Heaney, R. P., Murad, M. H., Weaver, C. M., & Endocrine Society (2011). Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 96(7), 1911–1930.

- Muscogiuri, G., Colao, A., & Orio, F. (2015). Comment on Krul-Poel et al. Effect of Vitamin D Supplementation on Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes (SUNNY Trial): A Randomized Placebo-Controlled Trial. *Diabetes Care* 2015;38:1420-1426. *Diabetes care*, 38(11), e190.
- Krul-Poel, Y. H., Ter Wee, M. M., Lips, P., & Simsek, S. (2017). MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: The effect of vitamin D supplementation on glycaemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *European journal of endocrinology*, 176(1), R1–R14.
- Hyppönen, E., Läärä, E., Reunanen, A., Järvelin, M. R., & Virtanen, S. M. (2001). Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet* (London, England), 358(9292), 1500–1503.
- Vitamin D supplement in early childhood and risk for Type I (insulin-dependent) diabetes mellitus. The EURODIAB Substudy 2 Study Group. (1999). *Diabetologia*, 42(1), 51–54.
- Karamali, M., Ashrafi, M., Razavi, M., Jamilian, M., Akbari, M., & Asemi, Z. (2017). The Effects of Calcium, Vitamins D and K co-Supplementation on Markers of Insulin Metabolism and Lipid Profiles in Vitamin D-Deficient Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes : official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association*, 125(5), 316–321.
- Pittas, A. G., Dawson-Hughes, B., Li, T., Van Dam, R. M., Willett, W. C., Manson, J. E., & Hu, F. B. (2006). Vitamin D and calcium intake in relation to type 2 diabetes in women. *Diabetes care*, 29(3), 650–656.
- Oh, J. Y., & Barrett-Connor, E. (2002). Association between vitamin D receptor polymorphism and type 2 diabetes or metabolic syndrome in community-dwelling older adults: the Rancho Bernardo Study. *Metabolism: clinical and experimental*, 51(3), 356–359.
- Hidayat, R., Setiati, S., & Soewondo, P. (2010). The association between vitamin D deficiency and type 2 diabetes mellitus in elderly patients. *Acta medica Indonesiana*, 42(3), 123–129.
- Suzuki, A., Kotake, M., Ono, Y., Kato, T., Oda, N., Hayakawa, N., Hashimoto, S., & Itoh, M. (2006). Hypovitaminosis D in type 2 diabetes mellitus: Association with microvascular complications and type of treatment. *Endocrine journal*, 53(4), 503–510.
- Liu, E., Meigs, J. B., Pittas, A. G., Economos, C. D., McKeown, N. M., Booth, S. L., & Jacques, P. F. (2010). Predicted 25-hydroxyvitamin D score and incident

type 2 diabetes in the Framingham Offspring Study. *The American journal of clinical nutrition*, 91(6), 1627–1633.

Kirii, K., Mizoue, T., Iso, H., Takahashi, Y., Kato, M., Inoue, M., Noda, M., Tsugane, S., & Japan Public Health Center-based Prospective Study Group (2009). Calcium, vitamin D and dairy intake in relation to type 2 diabetes risk in a Japanese cohort. *Diabetologia*, 52(12), 2542–2550.





## BÖLÜM 2

### Kardiyak Tümörler

Meral Ekim<sup>1</sup> & Hasan Ekim<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Prof. Dr., Yozgat Bozok Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü,  
Orcid: 0000-0002-7146-5935

<sup>2</sup> Prof. Dr., Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi AD,  
Orcid: 0000-0002-7245-3872

## Giriş

Kardiyak tümörler kalpten köken alıyorsa primer, metastatik ise sekonder diye ikiye ayrılır. Primer tümörler benign veya malign olabilir. Primer kardiyak tümörler daha az olmasına karşın sekonder tümörler daha sıktır. Bunda kalbe birçok malign tümörün metastas yapmasının rolü vardır (1). Dünya Sağlık Örgütü, 2015 yılında primer kardiyak tümörleri iyi huylu tümörler, belirsiz biyolojik davranışlı tümörler, germ hücreli tümörler ve kötü huylu tümörler diye yeni bir sınıflandırma da geliştirmiştir (2).

Kardiyak tümörler genellikle kalp yetmezliği, aritmi veya embolik fenomenlerin kombinasyonu ile ortaya çıkar. İntrakaviter tümörlerin kalp yetmezliğine veya embolik fenomenlere neden olma olasılığı daha yüksektir, buna karşın intramural tümörlerin aritmilere neden olma olasılığı daha yüksektir (3). Bununla birlikte, intrakaviter tümörler de kardiyak duvarlarda bir bağlantı noktasına sahip olabilir ve bu nedenle aritmojenik olabilir; diğer yandan, intramural tümörler yeterince büyükse bir kardiyak yapıyı kısmen tıkayabilir veya bir ventrikülün mekanik performansını etkileyebilir ve sonuç olarak kalp yetmezliğine neden olabilir. Bu nedenle, tümörlerin yol açtığı spesifik belirtiler ve semptomlar histolojik tiplerinden daha çok anatomik konumları ve boyutlarıyla daha yakından ilişkilidir. Atriyum veya atrioventriküler kapakçıklar bölgesinde bulunan tümörler, mitral veya triküspit kapakçık stenozunu taklit ederek kan akışını kısıtlayabilir. Hareketli, saplı neoplazmalar genellikle paroksizmal kalp yetmezliğine, senkopa, dispneye veya emboliye yol açar. Ventrikül duvarlarına tümör infiltrasyonu hipertrofik veya restriktif kardiyomiopatiye benzer semptomlara yol açabilir (3,4).

## Nöral yolların veya iletim sisteminin tümör infiltrasyonu

Nöral yolların veya iletim sisteminin tümör infiltrasyonu düzensiz kalp atışına ve özellikle atrioventriküler bloğa neden olabilir. Kardiyak tümörler genellikle hastanın inme, periferik damar embolisi veya pulmoner arter embolisi geçirmesinden sonra teşhis edilir, bu durum tümör dokusunun ayrılması veya trombotik birikintilerin mobilizasyonu nedeniyle oluşur. Paradoksal emboli olasılığı da akılda tutulmalıdır. Bu nedenle, tanısal incelemeler sırasında alınan tüm embolik materyal parçaları histolojik analize tabi tutulmalıdır. Özellikle, miksomalar jelatinimsi yapıları nedeniyle embolilere neden olma eğilimindedir (5) Papiller fibroleastomalar da en yaygın klinik sunum olarak sistemik emboli gösterir (6).

## **Kardiyak tümörlerde tanı**

Transtorastik ekokardiyografi (TTE), küçük, hareketli kitleleri tanımlamak için geniş kullanılabilirliği ve yüksek çözünürlüğü ve Doppler ekokardiyografi yoluyla intrakardiyak akışı değerlendirme yeteneği nedeniyle genellikle ilk tanı aracıdır. Ancak, bir kitlenin tam kapsamını ve kökenini belirleme yeteneğine tam olarak sahip değildir. Kontrast ekokardiyografi, bir tümörü bir trombüsten ayırt etmede yardımcı olabilir (7).

Transözofageal ekokardiyografi, kardiyak kitle atriyumlarda yer aldığından transtorastik ekokardiyografiden daha üstündür. Transözofageal ekokardiyografinin potansiyel avantajları arasında tümörün ve bağlantı yerinin daha iyi çözünürlüğü, transtorastik ekokardiyografi ile görüntülenemeyen bazı kitleleri tespit etme yeteneği ve pulmoner venleri, vena kavalı, sol atriyal kitleler için pulmoner venlerin infiltrasyonunu incelemek yer alır (3).

Hem transtorastik hem de transözofageal üç boyutlu ekokardiyografi, kitlenin yerini, boyutlarını ve komşu yapılarla ilişkisinin daha doğru bir şekilde analiz edilmesini sağlar. Üç boyutlu ekokardiyografinin ek bir avantajı da kaydedilen görüntülerde yeni kesit düzlemleri elde etme ve kırpma yeteneğini kullanarak kitle içindeki nekrotik alanları belirleme olasılığıdır (8).

Ekokardiyografide kardiyak kitle tespit edildiğinde, ayırıcı tanı trombüs, iyi huylu tümörler ve kötü huylu tümörleri içerir. Atriyal fibrilasyon ve/veya ciddi mitral stenozu olan bir hastada genişlemiş sol atriyumda bulunan geniş tabanlı bir kitlenin trombüs olma olasılığı yüksektir. Sağ odacıklardaki trombüsler genellikle derin venöz trombozdan kaynaklanan bir uzantı veya embolidir; genellikle yılanvari bir görünümde ve oldukça hareketlidirler (9). En yaygın iyi huylu tümörlerden miksomalar ve papiller fibroelastomalar saplıdır. Miksomalar vakaların çoğunda interatriyal septumun sol tarafında, fibroelastomalar ise bir kalp kapağında lokalizedirler. Kötü huylu tümörler genellikle geniş tabanlıdır ve birden fazla kardiyak yapıyı atake edebilirler. Kalp duvarında intrakardiyak veya perikardiyal bir kitlenin büyümesi genellikle malignitenin bir belirtidir. Ancak, rabdomyomlar ve fibromlar da ventriküler duvar içinde büyüyebilir.

Bir kardiyak kitle ekokardiyografi ile doğrulanamıyorsa, bilgisayarlı tomografi (BT) veya kardiyovasküler manyetik rezonans (CMR) gibi daha ileri görüntüleme prosedürleri gerekebilir. CMR teknolojisindeki gelişmeler, iyi huylu kardiyak neoplazmaları kötü huylu olanlardan ayırt etmede yardımcı olabilir (10). CMR muhtemelen kardiyak tümörler için temel bir görüntüleme tekniği haline

gelecektir, bunun birkaç nedeni vardır, bunlar arasında mükemmel mekansal ve kontrast çözünürlüğü (radyasyona maruz kalmadan) ve geniş bir görüş alanı elde etme ve çok düzlemli görüntüleme yapma yeteneği bulunur. CMR, yüksek özgüllükle, eksizyon gerektirmeyen kardiyak kitleleri (psödotümörler, trombüsler, lipomlar, lipomatöz hipertrofi ve papiller fibroadenomlar) belirleyebilir (3). Pozitron emisyon tomografisi (PET) ve PET/BT, kitlenin metabolik aktivitesi hakkında ek bilgi verir (3).

### **Benign Kalp Tümörleri**

Primer kalp tümörlerinin çoğu iyi huylu yapıdadır. Bu iyi huylu kalp tümörleri arasında, kardiyak miksomalar yetişkinlerde en sık görülenidir. Rabdomiyomlar ise pediatrik popülasyonda en sık görülenlerdir (3). Daha önce, büyük otopsi vaka çalışmalarına dayanarak kardiyak miksomaların en yaygın iyi huylu kardiyak primer neoplazm olduğu düşünülüyordu. Ancak ekokardiyografi teknolojisindeki gelişme ve papiller fibroelastomanın öneminin daha iyi anlaşılmasıyla birlikte son vaka serisi çalışmaları, kardiyak papiller fibroelastomanın aslında en yaygın iyi huylu primer kardiyak neoplazm olabileceğini önermiştir (11).

İyi huylu primer kalp tümörleri ateş, yorgunluk, kilo kaybı, öksürük, kas ağrısı veya enfektif endokardit ile karıştırılabilen eklem ağrısı gibi semptomlara yol açabilirler (12). Ayrıca hemodinamiyi olumsuz etkileyerek, ritim bozukluklarına ve embolizme yol açabilecekleri için benign kalp tümörleri tedavi de edilmelidir.

### **Miksomalar**

Kardiyak miksomalar genellikle sol atriyumun interatriyal septumundan fossa ovalis'te ortaya çıkar. Patolojik olarak polipoid ve yuvarlak/ovaldirler, pürüzsüz veya hafifçe lobüle bir görünüme sahiptirler ve histolojik olarak endotel/endokardiyal hatlar boyunca farklılaşan proliferen olan ilkel hücrelerden türemişlerdir (7,13).

Miksomaların %75'inin, bağlanma yeri sol atriyumda fossa ovalisin limbus bölgesindedir. Miksomalar bazen posterior sol atriyum duvarında bulunabilir, ancak bu konumda görülen tümörler malignite şüphesini de uyandırmalıdır; tipik olarak intrakaviter, soliter mobil ve saplı olan miksomalar, mitral kapak açıklığına çeşitli derecelerde prolabe olabilirler ve bunun sonucunda sol atriyumdan sol ventriküle giden kan akışında sorun meydana gelebilir. Hastaların %30'unda embolik olaylar meydana gelir. Miksomalar ayrıca %15-20 oranında sağ atriyumda da görülebilir (3).

Miksoma hücrelerinin kesin kökeni belirsizliğini korumaktadır, ancak fossa ovalis bölgesindeki subendokardiyal hücrelerin veya multipotansiyel mezenkimal hücrelerin kalıntılarından kaynaklandığı düşünülmektedir (1). Miksomaların çoğu sporadik olarak ortaya çıkar, ancak ailevi olabilirler ve ara sıra (%3-10) endokrinopati (Cushing sendromu veya akromegali) ve benekli cilt pigmentasyonu ile karakterize otozomal dominant bir durum olan "Carney kompleksi" adı verilen bir sendromla ilişkili olabilirler (14). Carney kompleksi daha genç yaşlarda ortaya çıkar ve kalpte atipik yerlerde kardiyak miksomalar tespit edildiğinde ayırıcı tanıda göz önüne alınmalıdır. Bu hastalık, cAMP'ye bağımlı protein kinaz tip 1a düzenleyici alt birimini (PRKAR1A) kodlayan genlerdeki inaktive edici mutasyonlardan kaynaklanır (14).

Geleneksel olarak, miksomaların makroskopik olarak, sıklıkla trombüsle kaplı sarımsı, beyaz veya kahverengi saplı kitleler olarak gözlenir (1). Histolojik olarak, bu tümörler, genellikle kalsifikasyon ve hemorajik görünüm gibi dejeneratif özelliklere sahip olup, Alcian-PAS pozitif, miksoid bir stromadaki lepidik hücrelerle karakterizedir ve miksoid stromanın bolluğu, tümörün kopup aşağı doğru hareket ederek tıkanıklığa neden olduğu tümör embolizasyonu da ilişkilidir (15).

Kontrast ekokardiyografi, miksomayı trombüsten ayırt etmek için kullanılabilir. Trombüsler vasküler olmayan kitlelerdir, ancak miksomalarda seyrek de olsa kan damarları ve zayıf kan temini vardır. Ultrason kontrast ajanlarının uygulanmasından sonra, kontrastlanmanın tamamen olmaması trombüsü düşündürür, ancak miksomalar genellikle kısmen veya eksik kontrastlanma eğilimindedir (16).

Miksomaların semptomları tıkanıklıkla (dispne, kalp üfürümleri, göğüs ağrısı), sistemik embolizasyonla (inme, miyokard enfarktüsü, periferik embolizasyon) ilişkili olabilir veya nonspesifik (kilo kaybı, ateş, yorgunluk) olabilir (17).

### **Papiller fibroelastom**

Ekokardiyografide papiller fibroelastomlar küçük (genellikle <1,5 cm), yuvarlak, bağımsız hareketli, eko-yoğun ve kısa saplı endokardiyal kitleler olarak görülür. Genellikle iyi sınırlı ve homojen dokulu görünürler, bazen yüzeylerindeki çoklu papiller çıkıntılar nedeniyle kenarlara yakın noktalarla benekli bir iç kısma sahiptirler (16). Papiller yaprakların mimarisi, bu tümörleri histolojik muayene ve görüntüleme yöntemlerinde kardiyak miksomalardan ayırır (10).

Papiller fibroelastom, kalp kapakçıklarının en yaygın tümörüdür; oldukça hareketli bir sapa sahip endokardiyumun iyi huylu bir papillomudur ve çoğu zaman çoklu olmaktan ziyade teklidir. Papiller fibroelastom'lar en sık kapakçıklarda, özellikle aort kapağında ve ardından mitral kapakta, çoğunlukla aşağı akış tarafında rastlanır ve boyutları 2 ila 40 mm arasındadır. Daha büyük papiller fibroelastom'lar sağ taraflı kapakçıklarda görülür ve hayati yapılara embolize olma potansiyeline sahiptirler. Embolizasyon, kitlenin kırılğan papiller yapraklarından veya tümör üzerinde oluşan trombotik materyalden meydana gelebilir. Bu tümörler enfektif endokarditi taklit edebilir (3).

Papiller fibroelastomların kökeni tam olarak anlaşılmamıştır, ancak endotelde önceden oluşan hasar, hamartomatöz köken ve organize olmuş emboli gibi birkaç mekanizmanın rolü olabileceği önerilmiştir (10). Yaprakların içindeki fibrin, hyaluronik asit ve lamine elastin liflerinin histokimyasal varlığı, papiller fibroelastomların organize trombüslerden kaynaklanabileceği hipotezini desteklemektedir (17). Son zamanlarda yapılan bir çalışmada, bazı hastalarda dendritik hücreler ve sitomegalovirüsün varlığına dayanarak kardiyak papiller fibroelastomların kronik bir viral endokardit formuyla ilişkili olabileceği öne sürülmüştür. Ancak, fibrin, hyaluronik asit ve lamine elastik liflerin histokimyasal varlığı, kardiyak papiller fibroelastomaların trombüs düzenlemeyle ilişkili olabileceği hipotezini desteklemektedir. İmmünohistokimyasal çalışmalar ayrıca virüs kaynaklı lokal büyüme fikrini ortaya koymuşken, mikrotrombüs ve kapak dejenerasyonunu içeren teoriler fibroelastomaların konjenital değil edinilmiş lezyonlar olduğunu ileri sürmüştür (18).

Çoğu papiller fibroelastoma olgusu asemptomatiktir. Klinik sunum, kalbin tutulan tarafına bağlı olarak değişir. Sağ taraflı papiller fibroelastomalar sıklıkla asemptomatiktir ve nadiren pulmoner emboliye neden olur (10). Sol taraflı fibroelastomalar yaşamı tehdit eden komplikasyonlara neden olabilir. Hastalar genellikle anjinal veya atipik olabilen göğüs ağrısı ile başvururlar. Koroner ostiumu tıkayan bir tümör veya embolizasyon nedeniyle oluşan akut miyokard enfarktüsü, başvuru semptomu olabilir (19). Sağ taraflı papiller fibroelastomalardan kaynaklanan pulmoner embolizasyon solunum sıkıntısına neden olabilir. Klinik embolizasyon belirtileri gösteren hastalara cerrahi müdahaleden önce antikoagülasyon uygulanmalıdır. Bu özellikle cerrahi için yüksek riskli adaylar olarak kabul edilen hastalar için düşünülebilir. Papiller fibroelastomalar için tercih edilen tedavi, önemli morbidite veya mortaliteye neden olmadan güvenli olan cerrahi eksizyondur (19).

## **Lipomlar**

Lipomlar, nadir görülen ve çoğunlukla sporadik iyi huylu kardiyak tümörlerdendir; tüm iyi huylu tümörlerin yalnızca %3'ünü oluştururlar. Lipomlar genellikle sağ atriyumda lokalizedirler, ancak kalbin herhangi bir yerinde ve perikardda da bulunabilirler (14).

Lipomatöz hipertrofi ve lipomlar, doğal yağ hücrelerinin iyi huylu neoplastik proliferasyonundan kaynaklanır. Gerçek lipomlar nadirdir ve her yaşta ve her iki cinsiyette eşit sıklıkta görülebilir. Çapları 1 ila 15 cm arasında değişebilir. Tümörlerin çoğu sesil veya polipoiddir ve subendokardiyumda veya subepikardiyumda görülür ve genellikle bir kapsülle çevrilidir. Lipomatöz hipertrofi klasik olarak interatriyal septumun ön veya üst kısmını tutar ve fossa ovalis intaktır. Ortalama olarak septum 2,5 cm'ye kadar kalınlaşır. Klinik olarak, Lipomatöz hipertrofi daha yüksek oranda atriyal aritmilerle ilişkilidir, yani hipertrofi derecesiyle ilişkilidir. Büyük lipomatöz hipertrofi, üst kaval venin tıkanmasına neden olabilir (3).

Kardiyak lipomlar genellikle tek, iyi kapsüllenmiş kitleler olarak ortaya çıkar, ancak birden fazla lezyon da oluşabilir. Bir kardiyak lipom, histopatolojik olarak olgun yağ hücrelerinden, ara sıra lifli bağ dokusundan ve vakuollü kahverengi yağdan oluşur. Lipomatöz hipertrofi ile ayırıcı tanı önemli ve kritiktir. Septum kalınlaşması genellikle fossa ovalis'in limbusuyla sınırlıdır. Lipomatöz hipertrofi, histolojik olarak, üç element içeren (olgun yağ, olgunlaşmamış yağ ve atriyal miyosit) kapsüllenmemiş bir lezyondur: Lipomlarda, dejenerasyon alanları ve yaygın radyografik olarak belirgin kalsifikasyon bulunabilir (1). Lipomlar kapsüllü olduğundan embolik olaylar nadirdir. Ayırıcı tanı liposarkomları ve interatriyal septumun lipomatöz hipertrofisini içerir (7).

Lipomların ekokardiyografi bulguları yerleşim yerlerine göre değişmektedir. Perikardiyal lipomlar tamamen hipoekoik, kısmen hipoekoik veya tamamen ekojenik kitle olarak görülebilirken, intrakaviter lipomlar homojen ve hiperekoiktir (16).

## **Rabdomiyomlar**

Konjenital bir hamartom olan rabdomyom, bebeklik ve çocukluk döneminde en sık görülen iyi huylu primer kardiyak tümör olup nadiren yetişkinlerde de görülür (16). Kanıtlar, rabdomiyomların çizgili kardiyomiyositlerin fokal hamartomatöz birikimine karşılık geldiğini ve aslında bir neoplazm olmadığını düşündürmektedir. Rabdomiyomlar en sık sol ventrikül miyokardında veya interventriküler septumda görülür ve tüberoz skleroz ile güçlü bir şekilde



ilişkilidir ve genellikle 2 mm ila 2 cm çapında küçük ve lobüle intramural nodüller olarak görülür. Rabdomiyomlar tipik olarak kendiliğinden gerileme eğilimindedir ve bu hastaların %50'sinde görülür (20,21). Aritmiler nadir olmayıp, atriyal veya ventriküler aritmiler sıklıkla görülür ve çarpıntı ve senkop semptomlarına neden olabilir. Çoğu rabdomiyomun doğal seyri kendiliğinden gerileme olduğundan, ilişkili semptomları da kademeli olarak kaybolur (2). Bu nedenle, seri ekokardiyografi ve EKG kontrolleri ile izlenerek konservatif tedavi uygulanabilir (16).

Rabdomiyomların yaklaşık %80'i, nöbetler, mental retardasyon ve yüz anjiyofibromlarından oluşan tanı üçlüsüyle karakterize olan tüberoz sklerozla birlikte (14). Everolimusun önemli klinik sunumlara sahip rabdomiyomları tedavi etmek için potansiyel bir yeni tedavi seçeneği olduğu bildirilmiştir (22). Cerrahi müdahale genellikle, medikal tedaviye yanıt vermeyen şiddetli tıkanıklık ve inatçı aritmi semptomları olan hastalarda uygulanır (23).

### **Fibromlar**

Fibromlar, fibroblasttan türetilen iyi huylu bağ dokusu tümörleridir ve çoğunlukla çocuklarda görülür ve pediatrik yaş grubunda görülen ikinci en sık primer kardiyak tümör tipini oluştururlar. Tipik olarak çapı 3 ila 10 cm arasında değişen büyük tümörlerdir. Genellikle ventriküler miyokardın içinde ve sol ventrikülün serbest ön duvarında veya interventriküler septumda, posterior ventrikül duvarında veya sağ ventrikülde olduğundan çok daha sık görülürler. Fibromların yaklaşık %70'i semptomatiktir ve intrakardiyak akışta mekanik müdahaleye, ventriküler dissistolik fonksiyona veya iletim bozukluklarına neden olur (3).

Kardiyak fibromlar benign proliferasyonlardır ve çocuklarda ikinci en sık görülen intrakardiyak tümör olup, bazı durumlarda konjenital kökene sahiptirler, ancak erişkinlerde de ortaya çıkabilirler (14). Kardiyak fibromlar, nevoid bazal hücreli karsinom, alışılmadık beyin tümörleri, iskelet anormallikleri ve makrosefaliyle karakterize, PTCH1 genindeki mutasyonlardan kaynaklanan otozomal dominant bir hastalık olan Gorlin sendromuyla ilişkilidir (24). Rabdomiyomlar gibi, fetüslerin, çocukların ve nadiren yetişkinlerin ventriküllerinde (çoğunlukla sol ventrikülde) tespit edilebilirler (14).

### **Hemangiomlar**

Kardiyak hemanjiomlar nadir görülen iyi huylu vasküler tümörlerdir ve tüm primer kardiyak tümörlerin yaklaşık %5-10'unu oluştururlar. Geniş bir yaş grubunda görülebilirler, daha büyük bir grup erişkinlikte görülürken daha küçük

bir grup çocukluk dönemini etkiler (2). Kadınlar daha sık etkilenir. Hemanjiomların patolojik özelliği, artan vaskülarizasyona sahip kan damarlarının iyi huylu proliferatif endotel hücreleriyle kaplı olmasıdır. Ek olarak, miksoid, yağ ve lifli doku gibi çok sayıda stromal eleman da patolojik incelemede görülebilir (25). Başlıca proliferen olan damar tipine göre kılcal, kavernöz veya arteriovenöz olarak ayrılabilirler (26). Tipik olarak, endokardiyal hemanjiomlar kapiller veya kavernöz histolojik özelliklere sahiptir ve intramural hemanjiomlar histolojik analizde intramusküler hemanjiomlara benzer (2). Hemanjiomlar, kalbin herhangi bir yerinde ortaya çıkabilirler ancak daha sıklıkla sol ventrikülün lateral duvarında, sağ ventrikülün ön duvarında veya interventriküler septumda bulunurlar.

### **Teratomlar**

Teratomlar genellikle çocuklarda görülür ve perikardda oluşur. Genellikle büyük damarların tabanına, aort kökü veya pulmoner gövdeye, bağlıdır. Yaklaşık %90'ı ön mediastende; geri kalanı ise çoğunlukla arka mediastende bulunur (27).

### **Atrioventriküler (AV) düğümün kistik tümörleri**

Atrioventriküler (AV) düğümün kistik tümörleri nadirdir ve tüm kardiyak tümörlerin yalnızca %13'ünü oluşturur. İyi huyludurlar ancak sıklıkla iletim kusurlarına yol açarlar ve ani kardiyak ölüme yol açabilirler. Bilgisayarlı tomografi taramasında, AV nodunun atriyal septum boyunca bulunduğu bölgede iyi tanımlanmış, hiperdens lezyonlar olarak görünürler. Ender olduklarından, cerrahi rezeksiyonları tartışmalı olmaya devam ediyor ve standart bir tedavi planları henüz hazırlanmamıştır (28).

AV düğümün kistik tümörü, atrioventriküler düğümü seçici olarak tutar. Hastaların %75'i tam ve %15'i eksik AV bloğu ile sunulurken, %10'unda ilk klinik bulgu ani ölüm olabilir (29). Tümör multikistik görünür ve boyutu 2 ila 20 mm arasında değişir. Histolojik olarak tümör, merkezi fibröz gövdenin sağ tarafında yer alır, AV düğümüne sızır ve onu sıkıştırır. Kistler mukoid bir madde ile doludur ve epitel, sitokeratin ve epitel membran antijeni pozitif ile kaplıdır (1).

### **Malign Primer Tümörler**

Malign primer tümörler arasında sarkomlar, perikardiyal mezotelyoma ve primer lenfomalar bulunur. Kötü huylu primer tümörlerin tedavisi, infiltrate marjlar olmadan tam rezeksiyondur. Tam rezeksiyon ventriküler duvarlara infiltrate olan

büyük tümörlerde ve anjiyosarkomlarda daha zor olup, olguların yalnızca %30'unda tam rezeksiyon yapılabilir (30). Preoperatif uygulanan neoadjuvan kemoterapi, büyük tümörlerin rezeke edilebilirliğini artırabilir. Sol atriyal tümörlerde, tam rezeksiyon elde etmek için ototransplantasyon gerekebilir (31). Kemoterapi ve -seçilmiş olgularda- lokal radyoterapi ameliyattan sonra uygulanabilir (32). Herhangi bir müdahaleyi planlamadan önce kötü huylu tümörlerin karakteristiğinin (tip, boyut, yer, metastaz varlığı ve rezeke edilebilirlik) doğru bir şekilde değerlendirilmesi tedavinin temelini oluşturur (33). Lenfomalar steroidler, sistemik kemoterapi (ve AIDS ile ilişkili lenfomalar durumunda antiretroviral tedavi) ile tedavi edilir (34).

Cerrahi rezeksiyon kalp sarkomlarında ilk seçenektir. Ancak, lokal genişleme, uzak metastaz ve genel olarak kötü prognoz potansiyeli nedeniyle, olumsuz etkilere ilişkin endişelere rağmen sıklıkla kemoterapi ve radyoterapiyi içeren multimodal bir tedavi uygulanır. Kalp lenfomaları başlangıçta kemoterapi ile tedavi edilir. Metastatik kalp tümörleri, teşhis edildiğinde genellikle ileri hastalığın bir işaretidir ve genel olarak kötü bir prognoza sahiptir (7).

### **Sarkomlar**

Sarkomlar, yetişkinlerde, çocuklarda ve gençlerde görülebilen nadir bir kötü huylu tümördür. Sarkomlar her yaşta görülebilir ancak 30 ve 40 yaşları arasında en sık görülür. Yaklaşık %40'ı anjiyosarkomdur, sağ atriyum/sağ ventrikül ve perikarda bariz bir yatkınlığı vardır ve sağ ventrikül giriş yolu tıkanıklığına, perikart tamponadına ve akciğer metastazına neden olabilirler. Diğer sarkom türleri arasında indifferensiye sarkom (%25), malign fibröz histiositoma (%11-%24), leiomyosarkom (%8-%9), fibrosarkom, rabdomyosarkom, liposarkom ve osteosarkom bulunur; bu türlerin sol atriyumda başlama olasılığı daha yüksektir ve mitral kapağın fonksiyonunun bozulmasına ve kalp yetmezliğine neden olabilirler (3).

### **Primer lenfoma**

Primer kardiyak lenfomalar, öncelikli olarak kalbi ve/veya perikardı tutan ektranodal lenfomalardır. Hem immünokompetan hem de immünokompromize bireylerde ortaya çıkabilirler (1). Primer lenfoma son derece nadirdir. Edinilmiş immün yetmezlik sendromu (AIDS) hastalarında veya immün yetmezliği olan diğer kişilerde daha sık görülür. Bu tümörler kalp duvarlarına sızabilir ve atriyal ve/veya ventriküler boşluklarda büyüyebilir; genellikle hızla büyürler ve kalp yetmezliğine, aritmilere, tamponada ve superior vena kava (SVC) sendromuna neden olabilirler (35).

## Kalbin Metastatik Tümörleri

Kalbe metastaz yapan birincil kanserlerin sık görülen bölgeleri arasında akciğer kanserleri, plevral mezotelyoma, cilt melanomu, meme, özofagus ve hematolojik maligniteler bulunur (7). Plevral mezotelyoma (%48,4), melanoma (%27,8), akciğer adenokarsinomu (%21), indifferansiyal karsinomlar (%19,5), yassı hücreli akciğer kanseri (%18,2) ve meme kanseri (%15,5) kardiyak metastaza yol açabilen en bilinen tümörlerdir (1).

Metastatik kalp tümörlerinin klinik belirtileri çok çeşitlidir ve aritmileri, embolik fenomenleri veya akut koroner sendromu içerir (36). Hastalar ateş, halsizlik ve artralji gibi spesifik olmayan belirtiler de yaşayabilir. Nefes darlığı en yaygın semptomdur. Kardiyak tamponada yol açarak yaşamı tehdit edebilirler (37).

Kardiyak tutulum kan dolaşımı yoluyla, mediastenden direkt invazyonla veya tümörün vena kavaya doğru büyümesi ve sağ atriyuma doğru genişlemesiyle meydana gelebilir (38). Lenfatik yayılım perikardiyal metastaza yol açma eğilimindeyken, hematojen yayılım miyokardiyal metastaza yol açma eğilimindedir (1).

Kardiyak metastaz, teşhis edilmemiş kötü huylu bir tümörün ilk veya tek belirtisi olabilir ise de sıklık ölümünden sonra teşhis edilir (1). Kardiyak metastazi olan hastaların çoğunda yaygın hastalık olduğundan, tedavi genellikle birincil tümörün tedavisinden veya palyatif bakımdan oluşur (1).

Metastazlar lenfatik yolla veya arteriyel veya venöz dolaşım yoluyla kalbe ulaşabilir. Lenfatik yayılım akciğer ve meme kanserleri ile bazı sarkomlar ve lenfomalar için yaygındır; sıklıkla perikardiyal efüzyona neden olur ve konstriksiyon paterni ile sözde "kalbin tümörle kaplanması"na neden olabilir (39). Şüpheli kardiyak tamponad ile gelen hastalarda tümör kaplanması (efüzyonlu veya efüzyonsuz) olasılığını akılda tutmak önemlidir. Çünkü perikardiyal drenaj semptomları hafifletmede etkili olmayacaktır. İntrakoroner yayılım lösemi, melanom ve bazı lenfomalar için yaygındır; metastazlar genellikle intramuraldir ve akut koroner sendrom vakaları tanımlanmıştır. Genitoüriner tümörler sıklıkla inferior vena kavayı istila eder, üst üste binen trombüsle simbiyotik bir şekilde hızla büyür (sözde "tümör trombozu") ve sağ atriyuma ulaşır (40). Melanom, kardiyak tutulum eğilimi yüksek bir tümördür; akciğer ve meme karsinomu, yumuşak doku sarkomu ve böbrek kanseri de kalbe metastazın yaygın kaynaklarıdır (41). Lösemi ve lenfoma sıklıkla kalbe metastaz yapar. Hem birincil tümörün yaygınlığı hem de metastaz eğilimi göz önüne

alındığında, klinik uygulamada gözlenen kalbin en yaygın sekonder tümörü akciğer karsinomu (%35-40), ardından hematolojik maligniteler (%10-20) ve meme kanseri (%10) gelir (42).

### **Kalp Tümörlerinde Prognoz**

Kalp tümörleri çok iyi prognoza sahip küçük iyi huylu kitlelerden sınırlı tedavi seçenekleri olan ileri evre sarkomlara kadar değişen bir spektruma sahiptir. İyi huylu primer tümörler genellikle cerrahi rezeksiyondan faydalanır ve uzun vadede iyi prognoz sağlar, ancak seçilmiş asemptomatik hastalar da tümör alt tipine bağlı olarak konservatif olarak tedavi edilebilir. Malign tümörlerde prognoz kötüdür. Tamponada yol açabilirler. Tamponada yol açan tekrarlayan effüzyonlar gelişen hastalarda tamponaddan ölümü engellemek ve sık sık perikardiyosentez uygulanmasından sakınılmak amacıyla perikardiyoplevral veya perikardiyoperitoneal pencere açılabilir.

## Kaynaklar

1. Bussani R, Castrichini M, Restivo L, Fabris E, Porcari A, Ferro F, et al. Cardiac Tumors: Diagnosis, Prognosis, and Treatment. *Curr Cardiol Rep*. 2020;22(12):169. doi: 10.1007/s11886-020-01420-z. PMID: 33040219; PMCID: PMC7547967.
2. Burke, A.; Tavora, F. The 2015 WHO classification of tumors of the heart and pericardium. *J. Thorac. Oncol*. 2016, 11, 441–452.
3. Casavecchia G, Lestuzzi C, Gravina M, Corrado G, Tusa M, Brunetti ND, et al. Cardiac tumors. *J Cardiovasc Echography* 2020;30 (Suppl 1):S45-53.
4. Pino P, Lestuzzi C. Cardiac malignancies. Clinical aspects. In: Lestuzzi C, Oliva S, Ferrà F, editors. *Manual of Cardioncology*: Springer; 2017. p. 311-8.
5. St John Sutton MG, Mercier LA, Giuliani ER, Lie JT. Atrial myxomas: A review of clinical experience in 40 patients. *Mayo Clin Proc* 1980;55:371-6.
6. Pinede L, Duhaut P, Loire R. Clinical presentation of left atrial cardiac myxoma. A series of 112 consecutive cases. *Medicine (Baltimore)* 2001;80:159-72.
7. Karigyo CJT, Pessoa BMS, Nicacio SP, Terwilliger E, Costa P, Santos PRD, et al. Cardiac Tumors: Review. *Braz J Cardiovasc Surg*. 2024;39(6):e20230405. doi: 10.21470/1678-9741-2023-0405. PMID: 39038269; PMCID: PMC11262154.
8. Zaragoza-Macias E, Chen MA, Gill EA. Real time three-dimensional echocardiography evaluation of intracardiac masses. *Echocardiography* 2012;29:207-19.
9. Kronik G. The European cooperative study on the clinical significance of right heart thrombi. *Eur Heart J* 1989;12:1046-59.
10. Kurian KC, Edwards FH, Jacob B, Monteiro C, Chiong J. Papillary fibroelastoma presenting as left ventricular mass. *Tex Heart Inst J*. 2006;33(1):63-5. PMID: 16572874; PMCID: PMC1413617.
11. Zoltowska DM, Sadic E, Becoats K, Ghetiya S, Ali AA, Sattiraju S, et al. Cardiac papillary fibroelastoma. *J Geriatr Cardiol*. 2021;18(5):346-351. doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2021.05.009. PMID: 34149823; PMCID: PMC8185441.
12. Lima NA, Byers-Spencer K, Cwikla K, Huffman C, Diaz M, Melgar TA, et al. Benign Cardiac Neoplasms in the United States: A Thirteen-Year Review. *Cardiology*. 2021;146(6):748-753. doi: 10.1159/000519290. Epub 2021 Sep 1. PMID: 34469887; PMCID: PMC8743935.

13. Maleszewski JJ, Basso C, Bois MC, Glass C, Klarich KW, Leduc C, Padera RF, et al. The 2021 WHO classification of tumors of the heart. *J Thorac Oncol*. 2022;17(4):510-8. doi:10.1016/j.jtho.2021.10.021.
14. Jain D, Maleszewski JJ, Halushka MK. Benign cardiac tumors and tumorlike conditions. *Ann Diagn Pathol*. 2010;14:215–30.
15. Burke A, Tavora FR, Maleszewski J J & Frazier AA Tumors of the Heart and Great Vessels Vol. 22 (American Registry of Pathology, 2015).
16. Lin Y, Wu W, Gao L, Ji M, Xie M, Li Y. Multimodality Imaging of Benign Primary Cardiac Tumor. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12(10):2543. doi: 10.3390/diagnostics12102543. PMID: 36292232; PMCID: PMC9601182.
17. Klarich KW, Enriquez-Sarano M, Gura GM, Edwards WD, Tajik AJ, Seward JB. Papillary fibroelastoma: echocardiographic characteristics for diagnosis and pathologic correlation. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:784-90.
18. Miller DV. Cardiac Tumors. *Surg Pathol Clin*. 2012;5(2):453-83. doi: 10.1016/j.path.2012.04.007. Epub 2012 Apr 27. PMID: 26838113.
19. al-Mohammad A, Pambakian H, Young C. Fibroelastoma: case report and review of the literature. *Heart* 1998;79:301-4.
20. Jain D, Maleszewski JJ, Halushka MK. Benign cardiac tumors and tumorlike conditions. *Ann Diagn Pathol* 2010;14:215-30.
21. Günther T, Schreiber C, Noebauer C, Eicken A, Lange R. Treatment strategies for pediatric patients with primary cardiac and pericardial tumors: A 30-year review. *Pediatr Cardiol* 2008;29:1071-6.
22. Silva-Sánchez, M.P.; Alvarado-Socarras, J.L.; Castro-Monsalve, J.; Meneses, K.M.; Santiago, J.; Prada, C.E. Everolimus for severe arrhythmias in tuberous sclerosis complex related cardiac rhabdomyomas. *Am. J. Med. Genet. A* 2021, 185, 1525–1531.
23. Uzun, O.; Wilson, D.G.; Vujanic, G.M.; Parsons, J.M.; de Giovanni, J.V. Cardiac tumours in children. *Orphanet. J. Rare Dis*. 2007, 2, 11.
24. Burke AP, Rosado-de-Christenson M, Templeton PA, Virmani R. Cardiac fibroma: clinicopathologic correlates and surgical treatment. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1994;108:862–70.
25. Rajiah, P.; Kanne, J.P.; Kalahasti, V.; Schoenhagen, P. Computed tomography of cardiac and pericardiac masses. *J. Cardiovasc. Comput. Tomogr*. 2011, 5, 16–29.

26. Li, W.; Teng, P.; Xu, H.; Ma, L.; Ni, Y. Cardiac hemangioma: A comprehensive analysis of 200 cases. *Ann. Thorac. Surg.* 2015, 99, 2246–2252.
27. Cox JN, Friedli B, Mechmeche R, Ismail MB, Oberhaensli I, Faidutti B, et al. Teratoma of the heart. A case report and review of the literature. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1983;402:163-74.
28. Giuliano K, Scully B, Etchill E, Lawton J. Cystic tumor of the atrioventricular node, *Global Cardiology Science and Practice* 2020;28 <https://doi.org/10.21542/gcsp.2020.28>
29. Sharma GM, Linden D, Schultz DS, Inamdar KV. Cystic tumor of the atrioventricular node: an unexpected finding in an explanted heart. *Cardiovasc Pathol.* 2010;19:e75–8.
30. Vaporciyan A, Reardon MJ. Right heart sarcomas. *Methodist Debaquey Cardiovasc J* 2010;6:44-8.
31. Blackmon SH, Patel AR, Bruckner BA, Beyer EA, Rice DC, Vaporciyan AA, et al. Cardiac autotransplantation for malignant or complex primary left-heart tumors. *Tex Heart Inst J* 2008;35:296-300.
32. Leja MJ, Shah DJ, Reardon MJ. Primary cardiac tumors. *Tex Heart Inst J* 2011;38:261-2.
33. De Paoli A, Miolo GM, Buonadonna A. Cardiac tumors: multimodality approach, follow-up, prognosis. In: Lestuzzi C, Oliva S, Ferraù F, editors. *Manual of Cardioncology*: Springer; 2017. p. 417-22.
34. Soon G, Ow GW, Chan HL, Ng SB, Wang S. Primary cardiac diffuse large B-cell lymphoma in immunocompetent patients: Clinical, histologic, immunophenotypic, and genotypic features of 3 cases. *Ann Diagn Pathol* 2016;24:40-6.
35. Chalabreysse L, Berger F, Loire R, Devouassoux G, Cordier JF, Thivolet-Bejui F. Primary cardiac lymphoma in immunocompetent patients: A report of three cases and review of the literature. *Virchows Arch* 2002;441:456-61.
36. Campisi A, Ciarrocchi AP, Asadi N, Dell'Amore A. Primary and secondary cardiac tumors: clinical presentation, diagnosis, surgical treatment, and results. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2022;70(2):107-115.
37. Tian L, Liu M, He L, Zhang Q, Li Q, Zhang H. Cardiac metastasis from small cell lung cancer origin: A case report and review of the literature. *Cancer Rep (Hoboken).* 2022;5(11):e1711. doi: 10.1002/cnr2.1711. Epub 2022 Sep 18. PMID: 36117246; PMCID: PMC9675357.



38. Garson A Jr, Smith RT Jr, Moak JP, Kearney DL, Hawkins EP, Titus JL, et al. Incessant ventricular tachycardia in infants: myocardial hamartomas and surgical cure. *J Am Coll Cardiol.* 1987;10:619–26.
39. Tamura A, Matsubara O, Yoshimura N, Kasuga T, Akagawa S, Aoki N. Cardiac metastasis of lung cancer. A study of metastatic pathways and clinical manifestations. *Cancer* 1992;70:437-42.
40. Shamberger RC, Ritchey ML, Haase GM, Bergemann TL, Loechelt-Yoshioka T, Breslow NE, et al. Intravascular extension of wilms tumor. *Ann Surg* 2001;234:116-21.
41. Glancy DL, Roberts WC. The heart in malignant melanoma. A study of 70 autopsy cases. *Am J Cardiol* 1968;21:555-71.
42. Goldberg AD, Blankstein R, Padera RF. Tumors metastatic to the heart. *Circulation* 2013;128:1790-4.

## BÖLÜM 3

### Is the Endocannabinoid System the New Hope in Cancer?

Levent Sarıyıldız<sup>1</sup>  
Fatma Zehra Erbayram<sup>2</sup>  
Hatice Nur Şeflek<sup>3</sup>

<sup>1</sup> KTO Karatay Üniversitesi Tıp Fakültesi, ORCID: 0000-0002-2045-7476

<sup>2</sup> KTO Karatay Üniversitesi Tıp Fakültesi, ORCID: 0000-0002-9305-4782

<sup>3</sup> Karatay Üniversitesi Tıp Fakültesi, ORCID: 0000-0003-2969-2322

## **Introduction**

The term “cannabinoid” was originally defined as a group of aromatic hydrocarbon compounds found in the *Cannabis sativa* (*Cannabis*) plant (Mechoulam, 2019; Topuz, 2018). Cannabinoids can be categorized into three main classes: phytocannabinoids (found in the *Cannabis* plant), endocannabinoids (naturally produced in the body) and synthetic cannabinoids (produced in the laboratory). *Cannabis* plants have been used as a recreational drug since ancient times. The medicinal use of this plant dates back as far as 2700 BC (Mechoulam, 2019; Topuz, 2018). Its role in traditional Chinese medicine contributed to its inclusion in one of the earliest known pharmacopoeias. Nevertheless, the 20th century marked a significant shift in the history of *Cannabis*, as the extraction of cannabis from hemp led to both limitations on cultivation and restricted usage. Currently, cannabis stands as the most commonly consumed illicit substance worldwide. Persistent and frequent use of cannabis has been linked to cognitive impairments, declining academic performance, loss of motivation, dependency, and mental health issues such as psychosis, schizophrenia, and mood disorders. Conversely, recent studies indicate that cannabis-based medications may hold therapeutic promise for various medical conditions, particularly neurological and psychiatric disorders. These discoveries have prompted the legalization of medical cannabis in some states within the US and certain European nations (Aldemir et al., 2020). However, the use of phyto- and synthetic cannabinoids in modern medicine is controversial due to their serious neuropsychiatric side effects (Sakin et al., 2015). Although the area of research on these cannabinoids remains highly controversial, it has been suggested that several phytocannabinoids (particularly the cannabidiol compound) may provide potential therapeutic benefits in conditions such as inflammation, cancer, addiction and epilepsy (Izzo, Borrelli, Capasso, Di Marzo, & Mechoulam, 2009; Patil, Goyal, Sharma, Patil, & Ojha, 2015).

## **Cannabinoid Receptors**

For an extended period, it was thought that cannabinoids produced their effects by modifying the chemical composition of cell membranes. However, research involving the psychoactive compound  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol (THC) resulted in the discovery of cannabinoid receptors, disproving the earlier theory of membrane interaction (Gündüz, 2018). Instead of modifying the structure of cell membranes, cannabinoids function by attaching to specific receptors located on the surface of cells. When cannabinoids such as THC bind to these receptors,

they trigger a series of internal signals in the cell. Therefore, instead of changing the cell membrane itself, cannabinoids interact with these receptors, affecting the function of the cell (Howlett, 2002; Pertwee, 2015). There are two main types of cannabinoid receptors: CB1 receptors (CB1R) and CB2 receptors (CB2R) (Topuz, 2018). CB1 receptors are primarily located in the nervous system, where neurons in the brain and spinal cord release endocannabinoids in response to neural activity. In contrast, CB2 receptors are mainly found in lymphoid tissues, where immune cells such as macrophages and T cells produce endocannabinoids (Topuz, 2018). However, cannabinoids do not act exclusively through CB1 and CB2 receptors. Both endocannabinoids and phytocannabinoids can also interact with G-protein-linked receptors (e.g., GPR55 and GPR19) and Transient Receptor Potential vanilloid (TRPV) cation channels (Balpınar & Aytaç, 2021; Henstridge, 2012).

Cannabinoid receptors, which serve as molecular targets for  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol (THC), are distributed throughout the body and are typically activated by endocannabinoids, a group of naturally occurring lipids. Neurotransmitters trigger the release of endocannabinoids in a receptor-dependent manner, requiring the enzymatic breakdown of phospholipid precursors found in cell membranes. Once released, endocannabinoids activate cannabinoid receptors in nearby cells and are quickly deactivated via transport and enzymatic hydrolysis (Piomelli, Giuffrida, Calignano, & de Fonseca, 2000).

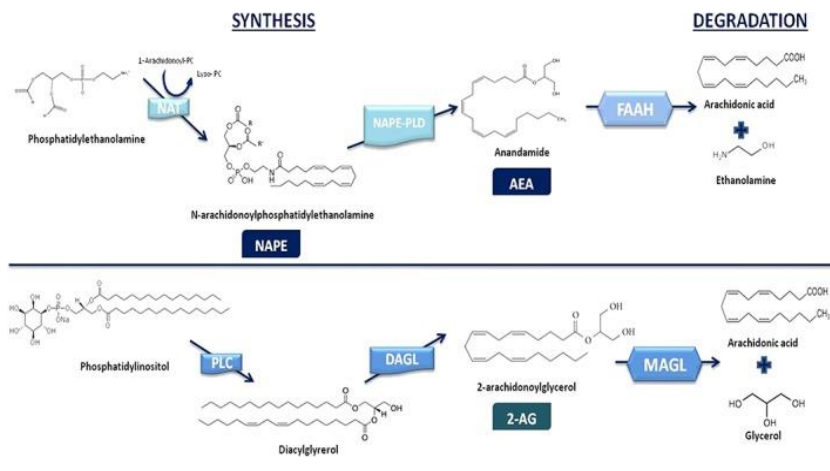
Disruptions in endocannabinoid tone often present as changes in the expression or functionality of CB1 and/or CB2 receptors. Understanding how altered cannabinoid receptor signaling impacts physiological and biological processes is crucial, as these disruptions are frequently linked to the development of various neurological, cardiovascular, metabolic, and inflammatory disorders (Haspula & Clark, 2020).

### **Endocannabinoid System**

The presence of cannabinoid receptors initiated the search for endogenous ligands (molecules produced by the body that bind to cannabinoid receptors) (Gündüz, 2018). In 1992, the molecule arachidonylethanolamide (AEA), an endogenous lipid, was discovered in the pig brain and shown to bind to the CB1 receptor in the brain. This endogenous lipid was named “Anandamide (AEA)” as a combination of the Sanskrit word “ananda” meaning “pleasure” or “blissful” and the “amide” in its chemical structure. The discovery of anandamide as the first identified endocannabinoid paved the way for the identification of 2-arachidonoylglycerol (2-AG), a derivative of arachidonic acid with an ester

structure, in 1995 (Devane et al., 1992). Following the recognition of anandamide, further research led to the identification of additional endogenous ligands, collectively termed endocannabinoids (Gündüz, 2018). The endocannabinoid system, an extensive lipid signaling network, evolved early and plays a critical regulatory role in all vertebrates (Rodríguez de Fonseca et al., 2005). Endocannabinoids are naturally occurring compounds that serve as agonists for cannabinoid receptors, which in turn interact with the two G-protein-linked receptors targeted by  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol, the primary psychoactive compound in cannabis (Di Marzo & Petrosino, 2007). Anandamide and 2-AG, the most well-known endocannabinoids, are small molecules derived from arachidonic acid (Rodríguez de Fonseca et al., 2005).

Unlike amino acids, peptides, amines, and classical neurotransmitters, anandamide and 2-AG are lipophilic compounds. While conventional neurotransmitters are synthesized in the neuronal cytosol and stored in synaptic vesicles, anandamide and 2-AG are synthesized as needed through receptor-triggered cleavage of membrane lipid precursors and are released immediately afterward. These molecules are emitted from both neuronal and non-neuronal cells through separate mechanisms (Mechoulam, 2019). Anandamide is synthesized by the enzyme phospholipase-D (NAPE-PLD), which converts N-arachidonoylphosphatidylethanolamine (NAPE) into anandamide. NAPE is formed through the activity of N-acetyltransferase (NAT), which adds an arachidonoyl group to phosphatidylethanolamine. In contrast, 2-AG is formed from diacylglycerol by diacylglycerol lipase (DGL), with diacylglycerol being generated from phosphatidylinositol through the action of phospholipase C (PLC). Endocannabinoids are taken up into cells through a specialized transport system and are then broken down by enzymes such as fatty acid amide hydrolase (FAAH) and monoacylglycerol lipase (MAGL). Additional degradation pathways of endocannabinoids involve enzymes such as lipoxygenases, cytochrome P450, COX-2, and serine hydrolases  $\alpha/\beta$ , which are active at specific sites (6 and 12) (Fraguas-Sánchez, Martín-Sabroso, & Torres-Suárez, 2018).



**Figure 1.** A schematic overview illustrating the key biosynthetic and degradation pathways for both anandamide (AEA) and 2-arachidonoylglycerol (2-AG) (Fraguas-Sánchez et al., 2018).

The term "endocannabinoid system (ECS)" encompasses endocannabinoids, their target receptors, the enzymes responsible for their production and breakdown, as well as the transporter proteins involved in their movement (Gündüz, 2018). This system comprises G protein-linked receptors, CB1 and CB2, endogenous molecules called endocannabinoids that bind to these receptors, enzymes involved in their synthesis and degradation, and mechanisms that facilitate their cellular uptake (Pertwee, 2015). The endocannabinoid system functions as an intercellular signaling network, playing a crucial role in regulating and sustaining energy balance (Alptekin & Keser, 2016).

The existence of the endocannabinoid system has only been understood in the last 25 years and its role in the function of the central, immune, cardiovascular, gastrointestinal and reproductive systems is better understood. The system is also involved in processes such as pain, anxiety, addiction, learning, inflammation and immune response regulation.

Overactive endocannabinoid system causes hepatic steatosis, increased adipose tissue inflammation, dysregulated insulin signaling in the pancreas, and damage to oxidative pathways in skeletal muscles (Jesudason & Wittert, 2008). The endocannabinoid system contributes to insulin resistance by promoting lipogenesis, reducing adiponectin production, and impairing glucose utilization in peripheral tissues. Research indicates that endocannabinoids play a role in

regulating food intake and are influenced by diet or dietary patterns, which can affect their levels (Alptekin & Keser, 2016).

### **Endocannabinoid System and Cancer**

Endocannabinoids, such as anandamide and 2-AG, play significant roles in cancer pathophysiology. They are involved in various processes, including tumor growth and progression, inflammation surrounding tumors, and the management of cancer-related pain and nausea. Research has shown that endocannabinoid profiles (receptor, enzyme, etc.) are altered during cancer, resulting in changes in plasma endocannabinoid levels in cancer patients (I. Tegeder, 2016).

Recent research suggests that the endocannabinoid system may represent a promising target for antitumor therapies. While its effects are primarily mediated through the CB1 receptor, activation of this receptor can also result in psychoactive outcomes, including the cognitive effects associated with THC. These psychoactive effects can produce side effects that are not ideal for treatment. Therefore, it becomes much more preferable for therapeutic cannabinoid compounds to target the CB2 receptor without producing psychoactive effects. Activating CB2 receptors can enhance the immune system's ability to recognize tumors and inhibit cancer cell growth. In this context, therapies targeting the CB2 receptor may offer increased specificity and effectiveness.

Compounds that target both CB1 and CB2 receptors simultaneously may produce more localized effects if they are unable to cross the blood-brain barrier (BBB). This characteristic helps to minimize unwanted side effects outside the treatment area, such as on the central nervous system, while potentially enhancing the effect directly on the tumor. However, for these compounds to be effective, their inability to cross the blood-brain barrier often makes them more effective in targeting peripheral tissues, such as tumor cells.

For the endocannabinoid system to be effectively utilized in therapy, it is crucial not only to activate cannabinoid receptors but also to target the endogenous degradation systems, such as inhibiting fatty acid amide hydrolase (FAAH). FAAH is an enzyme responsible for accelerating the degradation of endocannabinoids like anandamide. By inhibiting this enzyme, endocannabinoids can remain active for longer, potentially enhancing the therapeutic response against cancer cells. This mechanism may produce a stronger antitumor effect, as elevated levels of endocannabinoids can help regulate cancer cell growth (Malfitano et al., 2011).

There is rapidly accumulating evidence indicating that endocannabinoids can serve not only as supportive agents but also as potential therapeutic targets in cancer treatment. Increased levels of cannabinoid receptors and enzymes involved in the catabolism of endocannabinoids, such as FAAH and monoacylglycerol lipase (MAGL), have been observed in several cancer types, including breast, prostate, glioma, liver, and bone cancers (Endsley et al., 2008).

While cannabinoids and endocannabinoids exert their therapeutic effects in various diseases through both receptor-independent and receptor-mediated pathways (Brown et al., 2013), the latter plays a significant role. For instance, CB1 receptor activation has therapeutic potential in the treatment of pain, anxiety, depression, post-traumatic stress disorder, postmenopausal osteoporosis, cancer, and neurodegenerative diseases, while inhibition of CB1 receptors can be therapeutically applied to treat obesity, diabetes, liver diseases, cardiometabolic complications, alcohol and drug addiction, and postmenopausal osteoporosis (Çinar & Çinar, 2012).

Endocannabinoids interact with cannabinoid receptors on cancer cells, affecting proliferation, apoptosis and metastasis. They show potential as anticancer agents in treatment (Pysznik, Tabarkiewicz, & Łuszczki, 2016). Endocannabinoids show promise in the fight against cancer by inhibiting tumor progression at various levels, including proliferation, invasion, metastasis, angiogenesis and chemoresistance, and inducing apoptosis and autophagy (Hinz & Ramer, 2022).

Cannabinoids and endocannabinoids display a broad range of anticancer properties, including anti-inflammatory, anti-proliferative, anti-invasive, anti-metastatic, and pro-apoptotic effects, as evidenced in both in vitro studies and in vivo animal models. These compounds exert their effects through several signaling pathways, such as p38 MAPK, JUN, PI3K, AKT, ceramide, caspases, MMPs, PPARs, VEGF, NF- $\kappa$ B, p8, CHOP, TRB3, and pro-apoptotic oncogenes like p53 and p21 waf1/cip1. These pathways collectively contribute to processes including cell cycle arrest, autophagy, apoptosis, and tumor suppression.

However, cannabinoids can paradoxically exhibit pro-proliferative and anti-apoptotic effects in certain cancers. This dual behavior likely arises from variations in receptor expression levels and cannabinoid concentrations in different cancer and immune cell types, which can activate distinct signaling cascades, such as p38 MAPK or PI3K/AKT. These complexities emphasize the need for a more nuanced understanding of the endocannabinoid system in the context of cancer.

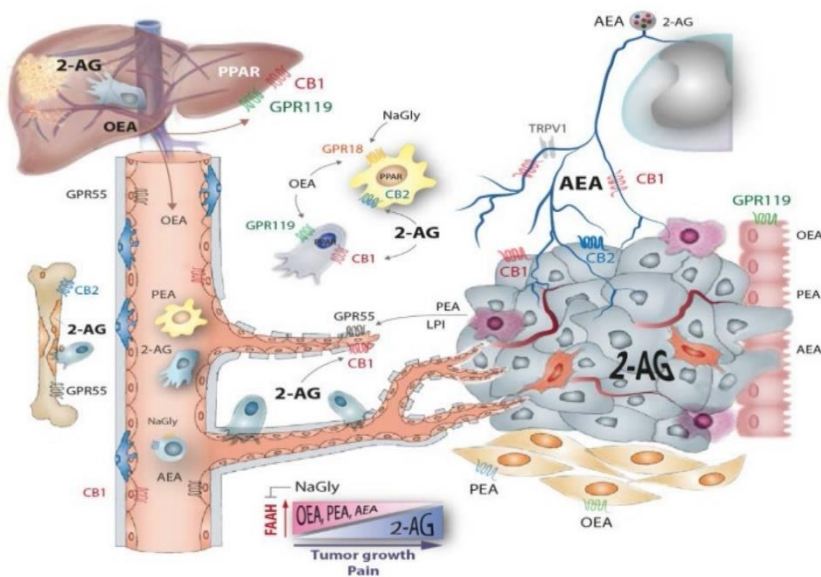


Interestingly, the anticancer effects of cannabinoids and endocannabinoids bear similarities to those of omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acids (LCPUFAs) and conjugated linoleic acids (CLAs/CLnAs), known for their anti-inflammatory, antiangiogenic, and anti-invasive properties. Evidence suggests that omega-3 fatty acids like eicosapentaenoic acid (EPA) and docosahexaenoic acid (DHA) may generate endocannabinoid-like molecules that: (i) serve as ligands for CB1 and CB2 receptors, as well as potentially TRPV-1 channels, (ii) exhibit non-receptor-mediated bioactivity, (iii) induce cell cycle arrest, (iv) enhance autophagy and apoptosis, and (v) amplify the effects of chemotherapeutic agents *in vitro*. Additionally, these molecules can form bioactive eicosanoid-like derivatives that, while not directly binding to cannabinoid receptors, influence PPARs and NF- $\kappa$ B transcription factors, further contributing to their anticancer Effects.

Currently, the clinical application of cannabinoids in cancer treatment is mostly confined to managing chemotherapy- and radiotherapy-associated side effects, such as nausea and cancer-related pain. An exception is a limited clinical trial investigating the use of cannabinoids in treating brain tumors. However, the full potential of cannabinoids as direct anticancer agents remains underexplored.

Given their low toxicity and promising synergistic effects with chemotherapeutic agents—similar to those observed with omega-3 LCPUFAs—further clinical studies are urgently needed. These studies could help clarify the mechanisms of action and therapeutic potential of cannabinoids, paving the way for their integration into modern oncology as both adjuvant and standalone treatments (Brown et al., 2013).

Endocannabinoids are synthesized in various peripheral tissues, resulting in cell type- and location-specific profiles. Consequently, the endocannabinoid composition within the tumor microenvironment varies depending on the tumor's origin, as well as the site of primary growth and metastasis. Studies indicate that tumor growth is associated with elevated levels of 2-arachidonoylglycerol (2-AG) at both the primary tumor site and in plasma (Sailler et al., 2014). The concentration of 2-AG increases steadily throughout cancer progression and metastasis, suggesting that the growing tumor and circulating metastatic tumor cells secrete sufficient amounts of 2-AG to raise plasma concentrations. This increase in 2-AG is likely driven by activated immune cells, which are a significant source of 2-AG in the periphery at inflammation sites (Agarwal et al., 2007; Centonze, Battistini, & Maccarrone, 2008).



**Figure 2.** Tumor growth causes an increase of 2-arachidonylethanolamide (2-AG) and a decrease of the endocannabinoids anandamide (AEA), oleylethanolamide (OEA), palmitoylethanolamide (PEA) in tumor tissue and plasma (Irmgard Tegeder, 2016).

Tumor progression is linked to elevated levels of 2-arachidonoylglycerol (2-AG) and reduced levels of ethanolamide endocannabinoids, such as anandamide (AEA), oleylethanolamide (OEA), and palmitoylethanolamide (PEA), in both tumor tissue and plasma (Sailler et al., 2014). This imbalance arises as tumors replace normal tissue and increase the expression of fatty acid amide hydrolase (FAAH), the enzyme responsible for degrading ethanolamide endocannabinoids (Constantin et al., 2008). The tumor itself is likely a major source of 2-AG production (Heyman et al., 2012).

Endocannabinoids interact with a variety of receptors, including the classic cannabinoid receptors CB1 and CB2, orphan G-protein-coupled receptors (GPRs) such as GPR18, GPR55, GPR92, and GPR119, as well as peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR) gamma and alpha (O'Sullivan, 2007). Furthermore, anandamide (AEA) affects tumor growth through its interaction with the transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1) channel (Constantin et al., 2008). These interactions contribute to the complex regulation of processes such as metastasis, angiogenesis, the polarization of tumor-associated macrophages and dendritic cells, T-cell activation, and cancer-related pain (Sailler et al., 2014).

Unlike 2-arachidonoylglycerol (2-AG), the ethanolamide endocannabinoids—anandamide (AEA), oleoylethanolamide (OEA), and palmitoylethanolamide (PEA)—are significantly reduced in both the tumor microenvironment and plasma (Sailler et al., 2014). This reduction likely occurs due to the tumor displacing normal cells responsible for producing these endocannabinoids and damaging sensory neuronal fibers that innervate the tumor (Constantin et al., 2008). These sensory terminals are a primary source of AEA in the tumor microenvironment, and their activity may locally suppress cancer-related pain as long as they continue to secrete AEA (Heyman et al., 2012). Additional contributors to the peripheral AEA pool include epithelial cells, keratinocytes, and muscle cells, which release AEA as needed (Heyman et al., 2012).

Interestingly, OEA levels in cancer patients initially decline during early tumor development but rise again when the disease progresses to the metastatic stage (Sailler et al., 2014). Plasma OEA concentrations have been positively correlated with the number of metastases (Sailler et al., 2014). An *in vitro* migration assay showed that high OEA concentrations in normal tissues surrounding localized tumors, but not in plasma, inhibit tumor cell migration. Conversely, low OEA concentrations promote tumor cell proliferation and migration (Constantin et al., 2008; Sailler et al., 2014). This suggests that local depletion of OEA in the tumor microenvironment may facilitate tumor growth and metastasis, while increased OEA production in the liver could represent an adaptive mechanism to limit metastasis (Irmgard Tegeder, 2016).

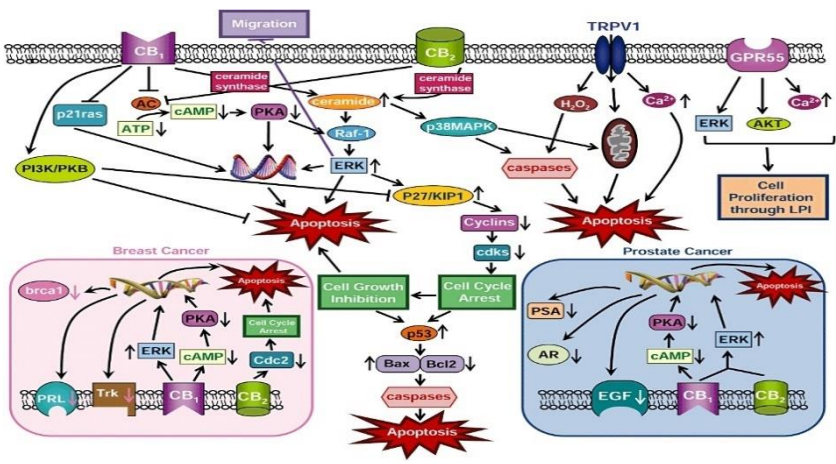
The contrasting effects of OEA at high and low concentrations may be attributed to its interaction with GPR119 and peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs), which can trigger pro- or anti-migratory signaling pathways (O'Sullivan, 2007). In addition to OEA, anandamide acts as a potent agonist for both PPAR alpha and gamma, while 2-AG and PEA predominantly activate PPAR alpha (O'Sullivan, 2007). Cannabinoids are known to interact with classical cannabinoid receptors (CB1 and CB2), the orphan G-protein-coupled receptor GPR119, and the transient receptor potential vanilloid type-1 (TRPV1) ion channel (O'Sullivan, 2007).

Recent studies have revealed that cannabinoids also activate PPARs, which are members of the nuclear receptor family involved in regulating cell differentiation and lipid metabolism. PPARs are classified into three subtypes: alpha, beta (delta), and gamma. Growing evidence indicates that endocannabinoids are natural activators of PPAR alpha. Besides anandamide,

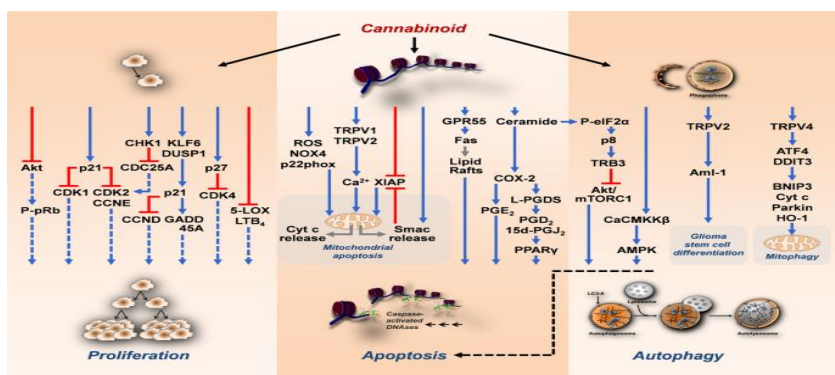
other endocannabinoids such as virodhamine and noladin also activate PPAR alpha, while both anandamide and 2-AG exert anti-inflammatory effects through PPAR gamma activation (O'Sullivan, 2007).

The discovery of the anticarcinogenic effect of cannabinoid compounds can be traced back to Munson et al. In the mid-1970s who were able to show that THC, Δ8-THC and cannabiol inhibited Lewis lung adenocarcinoma growth in mice. However, the discovery of cannabinoid receptors years later was only a starting point for a comprehensive and detailed investigation of the anticarcinogenic mechanisms of cannabinoid action (Sailler et al., 2014).

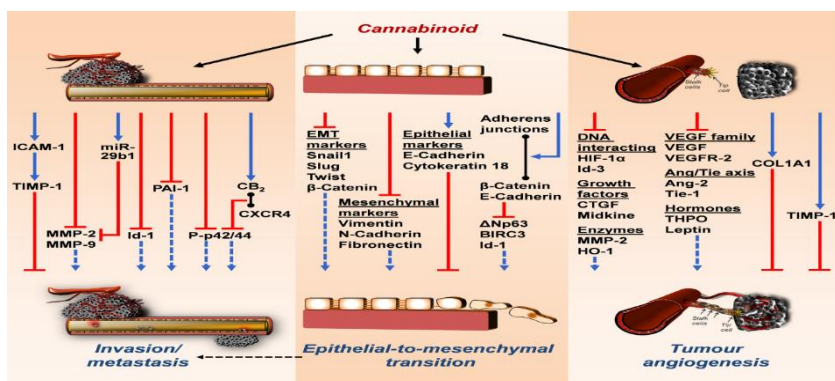
The mechanisms through which cannabinoids and their receptors regulate cancer cell proliferation, migration, and apoptosis are intricate and not yet fully understood. These processes differ considerably across various cancer types, with cannabinoids exhibiting either pro-apoptotic or anti-apoptotic effects, contingent upon the specific context. This complexity highlights the dual role of cannabinoids in cancer progression, underscoring the need for further research to clarify these pathways. A schematic overview of the primary signaling pathways activated by different cannabinoid receptor subtypes and their agonists, along with their roles in regulating these cellular processes, is presented below (J. Guindon & A. G. Hohmann, 2011).



**Figure 3.** Schematic illustration of the various mechanisms and signaling pathways through which cannabinoids influence apoptosis, cell proliferation, and migration (Josée Guindon & Andrea G Hohmann, 2011; Maccarrone, Lorenzon, Bari, Melino, & Finazzi-Agro, 2000; Smith, 2011).



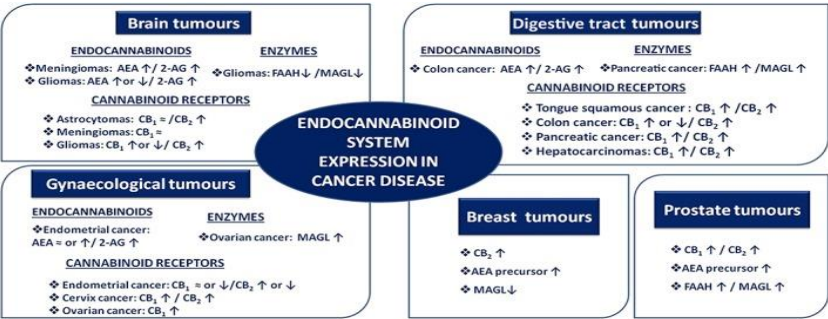
**Figure 4.** Mechanisms of antiproliferative, proapoptotic and proautophagic impact of cannabinoids on cancer cells (Hinz & Ramer, 2022).



**Figure 5.** Mechanisms of anti-invasive, antimetastatic, anti-epithelial-mesenchymal transition and anti-angiogenic impact of cannabinoids on cancer cells (Hinz & Ramer, 2022).

Research suggests that CB1 receptors are highly expressed in glioblastomas and in the early stages of pediatric gliomas (Sredni et al., 2016; Wu et al., 2012). Similarly, CB2 receptors are highly expressed in glioblastomas and astrocytomas, with expression levels correlating with tumor progression and stage (Ellert-Miklaszewska, Grajkowska, Gabrusiewicz, Kaminska, & Konarska, 2007; Sánchez et al., 2001; Schley et al., 2009; Wu et al., 2012). In vitro studies using brain cancer cell lines (U87, 251, C6, H4) have shown that anandamide has antiproliferative effects and suppresses the migration and metastatic potential of these cells (Hohmann, Grabiec, Ghadban, Feese, & Dehghani, 2017; Ma et al., 2016). Additional investigations testing other endocannabinoids have revealed

that cannabinoid receptors can inhibit the growth of C6 glioma cells (Fowler et al., 2003; Jacobsson, Wallin, & Fowler, 2001). Beyond cannabinoid receptors, several other molecular targets have been identified in the antitumoral activity of cannabinoids, including enzymes involved in endocannabinoid degradation, such as fatty acid amide hydrolase (FAAH) and monoacylglycerol lipase (MAGL). Lipid carrier proteins from the fatty acid-binding protein family, cannabinoid-activated G protein-coupled receptors, transient receptor potential (TRP) family members, and peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) have also been recognized as crucial participants in these processes (Schwarz, Ramer, & Hinz, 2018).



**Figure 6.** Alterations in the expression of the endocannabinoid system across various cancers, including those of the brain, breast, digestive tract, gynecologic system, and prostate (Fraguas-Sánchez et al., 2018).

CB2 receptor overexpression has been observed in breast cancer cells, with over 90% of HER-2 positive breast cancer tissues exhibiting elevated CB2 receptor levels (Caffarel et al., 2010). In vitro studies have shown that endocannabinoids inhibit the proliferation of breast cancer cells by activating CB1 receptors (Bisogno et al., 1998; Melck et al., 2000). Similarly, phytocannabinoids such as THC and CBD, along with synthetic cannabinoids like WIN-55,212-2 and JWH-133, have shown antiproliferative activity mediated via cannabinoid receptors (Ligresti et al., 2006; Qamri et al., 2009).

Prostate cancer tissues show markedly elevated expression levels of both CB1 and CB2 receptors in comparison to healthy prostate tissues. Elevated CB1 receptor expression has been linked to a higher frequency of metastasis and increased Gleason scores (Chung et al., 2009; Cipriano, Häggström, Hammarsten, & Fowler, 2013; Orellana-Serradell et al., 2015; Sarfaraz, Afaq, Adhami, & Mukhtar, 2005). Cannabinoids have shown antiproliferative effects

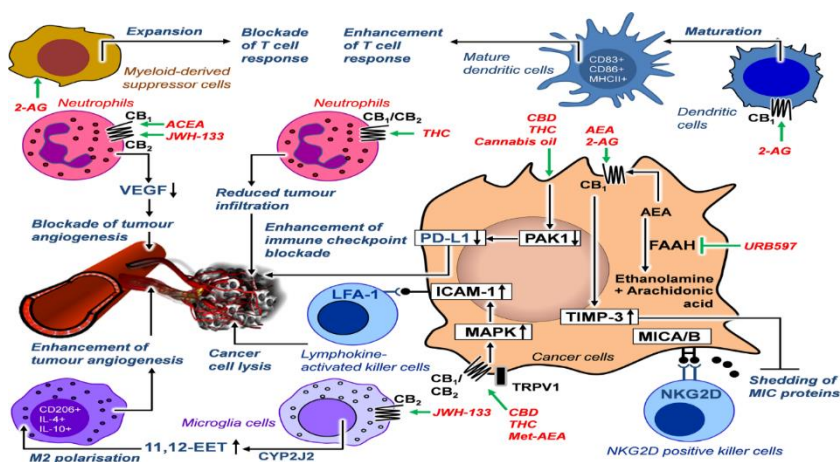
in prostate cancer tissues, with anandamide demonstrating such effects through CB1 receptor activation in PC-3, DU145, and LNCaP prostate cancer cell lines in primary in vitro cultures (Mimeault, Pommery, Watzet, Bailly, & Hénichart, 2003; Nithipatikom, Isbell, Endsley, Woodliff, & Campbell, 2011; Orellana-Serradell et al., 2015).

In hepatocellular carcinoma, studies have revealed that CB1 and CB2 receptors are expressed 3.07 and 5.44 times more, respectively, in cancerous liver tissue compared to healthy liver tissue (DeMorrow et al., 2008; Frampton, Coufal, Li, Ramirez, & DeMorrow, 2010). Interestingly, anandamide has shown inhibitory effects on cell proliferation in liver cancer tissues through mechanisms independent of endocannabinoid receptors.

Evidence suggests that the activation of cannabinoid receptors may suppress cancer progression, indicating an antitumorigenic role for endocannabinoid signaling. These findings are further supported by evidence that endocannabinoid-degrading enzymes are upregulated in both cancer cell lines and human tumors (Nomura et al., 2010; Thors et al., 2010). Additionally, silencing CB1 receptor expression through methylation has been associated with accelerated intestinal adenoma growth, while CB1 receptor activation has been shown to reduce tumor growth in mouse models (Wang et al., 2008). Reducing the expression of endocannabinoid-degrading enzymes has resulted in slower tumor growth, with increased endocannabinoid levels inhibiting the formation of precancerous lesions in mouse colons (Izzo et al., 2008). Endocannabinoids have also shown dose-dependent suppression of prostate cancer cell growth (Orellana-Serradell et al., 2015).

The immune system is essential in regulating the growth and progression of various cancers, with cytokine profiles acting as key regulators of antitumor immune responses. IL-2 and IFN- $\gamma$  stimulate the Th1 immune response, whereas IL-4 and IL-5 are linked to the Th2 response. IL-10 is linked to the suppression of the Th1 response, which is essential for effective immune defense against many tumors (Nishimura et al., 2000). CB receptor ligands have been found to reduce the production of proinflammatory cytokines, such as TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-2, IL-6, and IL-12, thereby modulating the immune response within the tumor microenvironment (Croxford & Yamamura, 2005).





**Figure 7.** Effects of cannabinoid compounds on tumor-immune interaction (Hinz & Ramer, 2022). Green arrows represent the specific sites where cannabinoids exert their effects, while black lines ending in circles illustrate receptor interactions. Black arrows denote the functional or regulatory outcomes of cannabinoid treatment. The designation “CB1 / CB2” indicates that the listed substances act through both cannabinoid receptors. All abbreviations are defined within the text for clarity.

Haustein et al. demonstrated that a substantial part of the anticancer effects of cannabinoids could be attributed to their ability to regulate the expression of intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1) in lung cancer cells. Cannabinoids such as THC, CBD, and R (+)-methanandamide (a derivative of anandamide) were found to increase ICAM-1 expression in several lung cancer cell lines, including A549, H460, and metastatic cells derived from a lung cancer patient. This increase in ICAM-1 expression enhanced cancer cell adhesion to lymphokine-activated killer (LAK) cells, leading to cancer cell destruction. Notably, this LAK cell-mediated lysis was not observed in non-cancerous bronchial epithelial cells such as BEAS-2B, underscoring the selective nature of this mechanism (Haustein, Ramer, Linnebacher, Manda, & Hinz, 2014).

## Conclusion

The endocannabinoid system is crucial in the pathophysiology of cancer. Research has demonstrated that endocannabinoids significantly influence key processes in cancer progression, including cell proliferation, migration, metastasis, and apoptosis, primarily through CB1 and CB2 receptors. Increased expression of CB1 and CB2 receptors has been noted in various cancer types,



including glioblastomas, breast cancer, prostate cancer, and hepatocellular carcinoma (Chung et al., 2009; DeMorrow et al., 2008; Ellert-Miklaszewska et al., 2007; Sánchez et al., 2001; Sarfaraz et al., 2005; Schley et al., 2009; Sredni et al., 2016; Wu et al., 2012).

Activation of these receptors has been demonstrated to inhibit cancer cell proliferation and boost immune system activity, fostering a stronger antitumor response. This underscores the potential therapeutic benefits of modulating the endocannabinoid system as part of cancer treatment approaches. The prominence of CB2 receptors as a safer target in cancer treatment is related to their potential to avoid psychoactive effects. Activation of CB2 receptors can suppress cancer cell proliferation while boosting the immune cells' ability to combat tumors (Caffarel et al., 2010; Ligresti et al., 2006). Additionally, endocannabinoids like 2-AG and anandamide have been shown to modulate the cancer microenvironment at various levels. In particular, it has been reported that 2-AG levels increase with cancer progression, whereas anandamide and OEA levels decrease in some cancer types (Constantin et al., 2008; Heyman et al., 2012; Sailler et al., 2014).

There is evidence that mechanisms such as FAAH inhibition play an important role in increasing endocannabinoid levels and inhibiting tumor growth. Inhibition of FAAH may allow endocannabinoids, such as anandamide, to remain functional for an extended duration, thereby enhancing the response against cancer cells (Izzo et al., 2008; Malfitano et al., 2011). Moreover, research has demonstrated that endocannabinoids can offer not only direct antitumor effects in cancer therapy, but also exhibit synergistic interactions with chemotherapy and radiotherapy (Brown et al., 2013).

The effects of cannabinoids on ICAM-1 expression, especially in lung cancer cells, may facilitate the destruction of tumors by making cancer cells more susceptible to immune cells (Haustein et al., 2014). Furthermore, the effects of endocannabinoids such as OEA on migration and metastasis through receptors such as GPR119 and PPAR offer significant potential in inhibiting cancer progression (O'Sullivan, 2007; Sailler et al., 2014).

In conclusion, the therapeutic potential of the endocannabinoid system in cancer treatment appears promising, particularly with regard to developing more targeted and safer strategies through the modulation of CB2 receptors and endocannabinoids. However, further data from clinical trials are necessary. It is also important to emphasize the need for further research to minimize the psychoactive side effects associated with the therapeutic use of cannabinoids. To

comprehensively understand the role of cannabinoids in cancer treatment, it is essential to develop targeted therapeutic options and validate their effectiveness in clinical practice.

## References

- Agarwal, N., Pacher, P., Tegeder, I., Amaya, F., Constantin, C. E., Brenner, G. J., . . . Kuner, R. (2007). Cannabinoids mediate analgesia largely via peripheral type 1 cannabinoid receptors in nociceptors. *Nat Neurosci*, 10(7), 870-879. doi:10.1038/nn1916
- Aldemir, E., Döğter, R., Aydoğdu, M., Akyel, B., Atlam, D. H., Akgür, S. A., & Yüncü, Z. (2020). Kannabis, tıbbi kullanımı ve ilişkili politikaların topluma yansımaları. *Klinik Psikiyatri Dergisi*, 23(2), 204-213.
- Alptekin, İ. M., & Keser, A. (2016). Endokannabinoid Sistem, İnsülin Direnci ve Yağ Asitleri Arasındaki İlişki. *Beslenme ve Diyet Dergisi*, 44(2), 144-153.
- Balpınar, Ö., & Aytaç, S. (2021). TIBBİ KENEVİR VE SAĞLIK: FARMAKOLOJİK BİR DERLEME. *Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University*, 45(3), 631-651.
- Bisogno, T., Katayama, K., Melck, D., Ueda, N., De Petrocellis, L., Yamamoto, S., & Di Marzo, V. (1998). Biosynthesis and degradation of bioactive fatty acid amides in human breast cancer and rat pheochromocytoma cells: implications for cell proliferation and differentiation. *European journal of Biochemistry*, 254(3), 634-642.
- Brown, I., Cascio, M. G., Rotondo, D., Pertwee, R. G., Heys, S. D., & Wahle, K. W. (2013). Cannabinoids and omega-3/6 endocannabinoids as cell death and anticancer modulators. *Prog Lipid Res*, 52(1), 80-109. doi:10.1016/j.plipres.2012.10.001
- Caffarel, M. M., Andradas, C., Mira, E., Pérez-Gómez, E., Cerutti, C., Moreno-Bueno, G., . . . Mañes, S. (2010). Cannabinoids reduce ErbB2-driven breast cancer progression through Akt inhibition. *Molecular cancer*, 9, 1-11.
- Centonze, D., Battistini, L., & Maccarrone, M. (2008). The endocannabinoid system in peripheral lymphocytes as a mirror of neuroinflammatory diseases. *Curr Pharm Des*, 14(23), 2370-2342. doi:10.2174/138161208785740018
- Chung, S. C., Hammarsten, P., Josefsson, A., Stattin, P., Granfors, T., Egevad, L., . . . Fowler, C. J. (2009). A high cannabinoid CB1 receptor immunoreactivity is associated with disease severity and outcome in prostate cancer. *European Journal of Cancer*, 45(1), 174-182.
- Cipriano, M., Häggström, J., Hammarsten, P., & Fowler, C. J. (2013). Association between cannabinoid CB1 receptor expression and Akt signalling in prostate cancer. *PLoS One*, 8(6), e65798.

- Constantin, C. E., Mair, N., Sailer, C. A., Andratsch, M., Xu, Z. Z., Blumer, M. J., . . . Kress, M. (2008). Endogenous tumor necrosis factor alpha (TNFalpha) requires TNF receptor type 2 to generate heat hyperalgesia in a mouse cancer model. *J Neurosci*, 28(19), 5072-5081. doi:10.1523/jneurosci.4476-07.2008
- Croxford, J. L., & Yamamura, T. (2005). Cannabinoids and the immune system: potential for the treatment of inflammatory diseases? *J Neuroimmunol*, 166(1-2), 3-18. doi:10.1016/j.jneuroim.2005.04.023
- Çınar, Ö. G., & Çınar, R. (2012). Kannabinoid Tip 1 Reseptör (CB 1) ve Terapötik Yaklaşımlara Genel Bakış-II. *Journal of Marmara University Institute of Health Sciences*, 2(1).
- DeMorrow, S., Francis, H., Gaudio, E., Venter, J., Franchitto, A., Kopriva, S., . . . Alpini, G. (2008). The endocannabinoid anandamide inhibits cholangiocarcinoma growth via activation of the noncanonical Wnt signaling pathway. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 295(6), G1150-1158. doi:10.1152/ajpgi.90455.2008
- Devane, W. A., Hanuš, L., Breuer, A., Pertwee, R. G., Stevenson, L. A., Griffin, G., . . . Mechoulam, R. (1992). Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science*, 258(5090), 1946-1949.
- Di Marzo, V., & Petrosino, S. (2007). Endokannabinoidler ve sağlık ile hastalıktaki seviyelerinin düzenlenmesi. *Current Opinion in Lipidology*, 18, 129-140.
- Ellert-Miklaszewska, A., Grajkowska, W., Gabrusiewicz, K., Kaminska, B., & Konarska, L. (2007). Distinctive pattern of cannabinoid receptor type II (CB2) expression in adult and pediatric brain tumors. *Brain research*, 1137, 161-169.
- Endsley, M. P., Thill, R., Choudhry, I., Williams, C. L., Kajdacsy-Balla, A., Campbell, W. B., & Nithipatikom, K. (2008). Expression and function of fatty acid amide hydrolase in prostate cancer. *Int J Cancer*, 123(6), 1318-1326. doi:10.1002/ijc.23674
- Fowler, C. J., Jonsson, K.-O., Andersson, A., Juntunen, J., Järvinen, T., Vandevoorde, S., . . . Smart, D. (2003). Inhibition of C6 glioma cell proliferation by anandamide, 1-arachidonoylglycerol, and by a water soluble phosphate ester of anandamide: variability in response and involvement of arachidonic acid. *Biochemical pharmacology*, 66(5), 757-767.
- Fraguas-Sánchez, A. I., Martín-Sabroso, C., & Torres-Suárez, A. I. (2018). Insights into the effects of the endocannabinoid system in cancer: a review. *Br J Pharmacol*, 175(13), 2566-2580. doi:10.1111/bph.14331

- Frampton, G., Coufal, M., Li, H., Ramirez, J., & DeMorrow, S. (2010). Opposing actions of endocannabinoids on cholangiocarcinoma growth is via the differential activation of Notch signaling. *Exp Cell Res*, 316(9), 1465-1478. doi:10.1016/j.yexcr.2010.03.017
- Guindon, J., & Hohmann, A. G. (2011). The endocannabinoid system and cancer: therapeutic implication. *British journal of pharmacology*, 163(7), 1447-1463.
- Guindon, J., & Hohmann, A. G. (2011). The endocannabinoid system and cancer: therapeutic implication. *Br J Pharmacol*, 163(7), 1447-1463. doi:10.1111/j.1476-5381.2011.01327.x
- Gündüz, Ö. (2018). Endokannabinoid sistem. *Türkiye Klinikleri Pharmacology-Special Topics*, 6(1), 15-24.
- Haspula, D., & Clark, M. A. (2020). Cannabinoid Receptors: An Update on Cell Signaling, Pathophysiological Roles and Therapeutic Opportunities in Neurological, Cardiovascular, and Inflammatory Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(20), 7693.
- Haustein, M., Ramer, R., Linnebacher, M., Manda, K., & Hinz, B. (2014). Cannabinoids increase lung cancer cell lysis by lymphokine-activated killer cells via upregulation of ICAM-1. *Biochem Pharmacol*, 92(2), 312-325. doi:10.1016/j.bcp.2014.07.014
- Henstridge, C. M. (2012). Off-Target Cannabinoid Effects Mediated by GPR55. *Pharmacology*, 89(3-4), 179-187. doi:10.1159/000336872
- Heyman, E., Gamelin, F. X., Goekint, M., Piscitelli, F., Roelands, B., Leclair, E., . . . Meeusen, R. (2012). Intense exercise increases circulating endocannabinoid and BDNF levels in humans--possible implications for reward and depression. *Psychoneuroendocrinology*, 37(6), 844-851. doi:10.1016/j.psyneuen.2011.09.017
- Hinz, B., & Ramer, R. (2022). Cannabinoids as anticancer drugs: current status of preclinical research. *Br J Cancer*, 127(1), 1-13. doi:10.1038/s41416-022-01727-4
- Hohmann, T., Grabiec, U., Ghadban, C., Feese, K., & Dehghani, F. (2017). The influence of biomechanical properties and cannabinoids on tumor invasion. *Cell adhesion & migration*, 11(1), 54-67.
- Howlett A. C. (2002). The cannabinoid receptors. Prostaglandins & other lipid mediators, 68-69, 619–631. [https://doi.org/10.1016/s0090-6980\(02\)00060-6](https://doi.org/10.1016/s0090-6980(02)00060-6)

- Izzo, A. A., Aviello, G., Petrosino, S., Orlando, P., Marsicano, G., Lutz, B., . . . Di Marzo, V. (2008). Increased endocannabinoid levels reduce the development of precancerous lesions in the mouse colon. *J Mol Med (Berl)*, 86(1), 89-98. doi:10.1007/s00109-007-0248-4
- Izzo, A. A., Borrelli, F., Capasso, R., Di Marzo, V., & Mechoulam, R. (2009). Non-psychoactive plant cannabinoids: new therapeutic opportunities from an ancient herb. *Trends Pharmacol Sci*, 30(10), 515-527. doi:10.1016/j.tips.2009.07.006
- Jacobsson, S. O., Wallin, T., & Fowler, C. J. (2001). Inhibition of rat C6 glioma cell proliferation by endogenous and synthetic cannabinoids. Relative involvement of cannabinoid and vanilloid receptors. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 299(3), 951-959.
- Jesudason, D., & Wittert, G. (2008). Gıda alımında endokannabinoid sistem ve metabolik düzenleme. *Current Opinion in Lipidology*, 19, 344-348.
- Ligresti, A., Moriello, A. S., Starowicz, K., Matias, I., Pisanti, S., De Petrocellis, L., . . . Di Marzo, V. (2006). Antitumor activity of plant cannabinoids with emphasis on the effect of cannabidiol on human breast carcinoma. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 318(3), 1375-1387.
- Ma, C., Wu, T. T., Jiang, P. C., Li, Z. Q., Chen, X. J., Fu, K., . . . Gong, R. (2016). Anti-carcinogenic activity of anandamide on human glioma in vitro and in vivo Retraction in/10.3892/mm. 2023.12969. *Molecular medicine reports*, 13(2), 1558-1562.
- Maccarrone, M., Lorenzon, T., Bari, M., Melino, G., & Finazzi-Agro, A. (2000). Anandamide induces apoptosis in human cells via vanilloid receptors: evidence for a protective role of cannabinoid receptors. *Journal of Biological Chemistry*, 275(41), 31938-31945.
- Malfitano, A. M., Ciaglia, E., Gangemi, G., Gazerro, P., Laezza, C., & Bifulco, M. (2011). Update on the endocannabinoid system as an anticancer target. *Expert Opin Ther Targets*, 15(3), 297-308. doi:10.1517/14728222.2011.553606
- Mechoulam, R. (2019). The pharmacohistory of Cannabis sativa. *Cannabinoids as therapeutic agents*, 1-20.
- Melck, D., De Petrocellis, L., Orlando, P., Bisogno, T., Laezza, C., Bifulco, M., & Di Marzo, V. (2000). Suppression of nerve growth factor Trk receptors and prolactin receptors by endocannabinoids leads to inhibition of human breast and prostate cancer cell proliferation. *Endocrinology*, 141(1), 118-126.

- Mimeault, M., Pommery, N., Watzet, N., Bailly, C., & Hénichart, J. P. (2003). Anti-proliferative and apoptotic effects of anandamide in human prostatic cancer cell lines: Implication of epidermal growth factor receptor down-regulation and ceramide production. *The Prostate*, 56(1), 1-12.
- Nishimura, T., Nakui, M., Sato, M., Iwakabe, K., Kitamura, H., Sekimoto, M., . . . Nishimura, S. (2000). The critical role of Th1-dominant immunity in tumor immunology. *Cancer Chemother Pharmacol*, 46 Suppl, S52-61. doi:10.1007/pl00014051
- Nithipatikom, K., Isbell, M. A., Endsley, M. P., Woodliff, J. E., & Campbell, W. B. (2011). Anti-proliferative effect of a putative endocannabinoid, 2-arachidonylglycerol ether in prostate carcinoma cells. *Prostaglandins & other lipid mediators*, 94(1-2), 34-43.
- Nomura, D. K., Long, J. Z., Niessen, S., Hoover, H. S., Ng, S. W., & Cravatt, B. F. (2010). Monoacylglycerol lipase regulates a fatty acid network that promotes cancer pathogenesis. *Cell*, 140(1), 49-61. doi:10.1016/j.cell.2009.11.027
- O'Sullivan, S. E. (2007). Cannabinoids go nuclear: evidence for activation of peroxisome proliferator-activated receptors. *Br J Pharmacol*, 152(5), 576-582. doi:10.1038/sj.bjp.0707423
- Orellana-Serradell, O., Poblete, C., Sanchez, C., Castellón, E., Gallegos, I., Huidobro, C., . . . Contreras, H. (2015). Proapoptotic effect of endocannabinoids in prostate cancer cells. *Oncology reports*, 33(4), 1599-1608.
- Patil, K. R., Goyal, S. N., Sharma, C., Patil, C. R., & Ojha, S. (2015). Phytocannabinoids for Cancer Therapeutics: Recent Updates and Future Prospects. *Curr Med Chem*, 22(30), 3472-3501. doi:10.2174/0929867322666150716115057
- Pertwee R. G. (2008). The diverse CB1 and CB2 receptor pharmacology of three plant cannabinoids: delta9 tetrahydrocannabinol, cannabidiol and delta9 tetrahydrocannabivarin. *British journal of pharmacology*, 153(2), 199–215. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0707442>
- Pertwee, R. G. (2015). Endocannabinoids and Their Pharmacological Actions. *Handb Exp Pharmacol*, 231, 1-37. doi:10.1007/978-3-319-20825-1\_1
- Piomelli, D., Giuffrida, A., Calignano, A., & de Fonseca, F. R. g. (2000). The endocannabinoid system as a target for therapeutic drugs. *Trends in pharmacological sciences*, 21(6), 218-224.
- Pysznik, M., Tabarkiewicz, J., & Łuszczki, J. J. (2016). Endocannabinoid system as a regulator of tumor cell malignancy - biological pathways and clinical significance. *Onco Targets Ther*, 9, 4323-4336. doi:10.2147/ott.S106944

- Qamri, Z., Preet, A., Nasser, M. W., Bass, C. E., Leone, G., Barsky, S. H., & Ganju, R. K. (2009). Synthetic cannabinoid receptor agonists inhibit tumor growth and metastasis of breast cancer. *Molecular cancer therapeutics*, 8(11), 3117-3129.
- Rodríguez de Fonseca, F., Del Arco, I., Bermudez-Silva, F. J., Bilbao, A., Cippitelli, A., & Navarro, M. (2005). The endocannabinoid system: physiology and pharmacology. *Alcohol Alcohol*, 40(1), 2-14. doi:10.1093/alcalc/agh110
- Sailler, S., Schmitz, K., Jäger, E., Ferreiros, N., Wicker, S., Zschiebsch, K., . . . Lötsch, J. (2014). Regulation of circulating endocannabinoids associated with cancer and metastases in mice and humans. *Oncoscience*, 1(4), 272-282. doi:10.18632/oncoscience.33
- Sakin, Y. S., DOĞRUL, A., KEKİLLİ, M., TANOĞLU, A., UYGUN, A., & BAĞCI, S. (2015). Endojen Kannabinoid Sistem ve Gastrointestinal Kanal Üzerine Etkileri. *Türkiye Klinikleri Journal of Gastroenterohepatology*, 22(1), 7-14.
- Sánchez, C., de Ceballos, M. a. L., del Pulgar, T. G., Rueda, D., Corbacho, C., Velasco, G., . . . Guzmán, M. (2001). Inhibition of glioma growth in vivo by selective activation of the CB2 cannabinoid receptor. *Cancer research*, 61(15), 5784-5789.
- Sarfaraz, S., Afaq, F., Adhami, V. M., & Mukhtar, H. (2005). Cannabinoid receptor as a novel target for the treatment of prostate cancer. *Cancer research*, 65(5), 1635-1641.
- Schley, M., Ständer, S., Kerner, J., Vajkoczy, P., Schüpfer, G., Dusch, M., . . . Konrad, C. (2009). Predominant CB2 receptor expression in endothelial cells of glioblastoma in humans. *Brain research bulletin*, 79(5), 333-337.
- Schwarz, R., Ramer, R., & Hinz, B. (2018). Targeting the endocannabinoid system as a potential anticancer approach. *Drug Metab Rev*, 50(1), 26-53. doi:10.1080/03602532.2018.1428344
- Smith, D. (2011). *Synthetic and Endogenous Cannabinoids Inhibit Breast Cancer Cell Growth and Metastasis*. The Ohio State University,
- Sredni, S. T., Huang, C.-C., Suzuki, M., Pundy, T., Chou, P., & Tomita, T. (2016). Spontaneous involution of pediatric low-grade gliomas: High expression of cannabinoid receptor 1 (CNR1) at the time of diagnosis may indicate involvement of the endocannabinoid system. *Child's Nervous System*, 32, 2061-2067.
- Tegeder, I. (2016). Endocannabinoids as Guardians of Metastasis. *Int J Mol Sci*, 17(2), 230. doi:10.3390/ijms17020230



- Tegeder, I. (2016). Endocannabinoids as guardians of metastasis. *International Journal of Molecular Sciences*, 17(2), 230.
- Thors, L., Bergh, A., Persson, E., Hammarsten, P., Stattin, P., Egevad, L., . . . Fowler, C. J. (2010). Fatty acid amide hydrolase in prostate cancer: association with disease severity and outcome, CB1 receptor expression and regulation by IL-4. *PLoS One*, 5(8), e12275. doi:10.1371/journal.pone.0012275
- Topuz, R. D. (2018). Kannabinoidlerin Farmakolojisi. *Turkiye Klinikleri Pharmacology-Special Topics*, 6(1), 6-14.
- Wang, D., Wang, H., Ning, W., Backlund, M. G., Dey, S. K., & DuBois, R. N. (2008). Loss of cannabinoid receptor 1 accelerates intestinal tumor growth. *Cancer Res*, 68(15), 6468-6476. doi:10.1158/0008-5472.Can-08-0896
- Wu, X., Han, L., Zhang, X., Li, L., Jiang, C., Qiu, Y., . . . Ren, J. (2012). Alteration of endocannabinoid system in human gliomas. *Journal of neurochemistry*, 120(5), 842-849.