

## Ağrı Tedavisinde Alternatif İlaçlar

İlker Kelle

### ÖZET

*Akut ve kronik ağrı yakınmasına yönelik tedavi yaklaşımları yüzyıllardır tıbbın ve araştırmacıların ilgi alanı olmuştur. Ağrının kontrolüne yönelik başlıca iki grup ilaç bulunmaktadır. Bunlar opioid ve non-opioid ilaçlardır. Bu ilaçlar tek başlarına ya da kombine edilmek suretiyle ağrı tedavisinde kullanılabilirler. Ancak günümüzde sayılan ajanlara bağlı gelişen tolerans, bağımlılık, gastrointestinal kanama ve böbrek yetmezliği gibi yan etkiler, ağrıya yaklaşımda alternatif ajanların geliştirilmesini gerekli kılmıştır. Yapılan çalışmalarda, konotoksinlerin opioidlerden farklı olarak bağımlılık ve tolerans gelişimine yol açmadığı ve aynı zamanda yan etkilerinin şiddetinin de daha düşük olduğu gösterilmiştir. Bu bakımdan ağrı tedavisinde alternatif ajanlara duyulan ihtiyacı gidermede biyotoksinler, özellikle de deniz kabuklularının zehirinde bulunan konotoksinler iyi bir seçenek olarak nitelendirilmektedir.*

*Anahtar Kelimeler: Ağrı Tedavisi, Bağımlılık ve Tolerans, Yan Etkiler, Konotoksin.*

### Alternative Drugs in Pain Therapy

#### SUMMARY

*Various treatment modalities of acute and chronic pain have been an area of interest of medicine and investigators for centuries. There are two major classes of drugs that are used to control pain: opioid and non-opioid analgesics. They could be used in the case of monotherapy or combination therapy in pain management. However, these agents are not accepted as ideal drugs in clinical approaches against pain because of their serious side effects such as development of tolerance and addiction, renal failure and gastrointestinal bleeding. As a consequent, developing new forms of pain relievers that are more safe and effective without any other side effects has become the main goal of researchers. In recent studies, it has been shown that conotoxin therapies are not addictive, and have tolerable indexes unlike opioids. In addition, conotoxins side effects are much milder and easier to manage than those of opioids. In this regard, it has been emphasized that biotoxins such as conotoxins obtained from marine creatures can be better choices in pain management for future prospects.*

*Key Words: Pain Management, Addiction and Tolerans, Side Effects, Conotoxin.*

#### Ağrı tedavisinde alternatif ilaçlar

Akut ve kronik ağrı yakınmasına yönelik tedavi uygulamaları yüzyıllardır tıbbın ve araştırmacıların başlıca ilgi alanı olmuştur. Ağrı çok sayıda subjektif ve öngörülemeyen ve/veya tanımlanamayan faktörlerin bileşiminden ileri gelmektedir. Buna göre ağrı, organik

bir bozuklukla ilişkili veya ilişkisiz bir psikolojik stress haline işaret eden bir semptom ya da bundan kaynaklanan bir reaksiyonun dışı vurumu olarak düşünülebilir. Ağrı, emosyonel durumu ve karakter özelliklerini etkileyebilir, dikkat düzeyinde değişikliklere yol açabilir (1).

\*Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Farmakoloji A.D.



Ağrı yakınması akut ya da kronik tipte olabilir. Kronik ağrı; tedavi amaçlı girişimlere karşın aylar hatta yıllardır süregelen ağrı yakınması şeklinde tanımlanmaktadır. Kronik ağrının en sık rapor edilen formu uzun süredir bulunan ve şiddet bakımından devamlılık arzeden tipidir. Toplumun %60'ı yaşamının belli bir döneminde kronik ağrıya yol açabilecek spor veya diğer nedenlere bağlı travma, enflamasyon, diyabet, kanser ve AIDS gibi patolojik süreçlerle bir şekilde karşılaşmaktadır (1).

Akut ya da kronik ağrı yakınması bulunan hastalara yaklaşımda analjezi oluşturulması kadar elde edilen etkinin devamlılığını sağlamak da önemlidir. Ayrıca tek başına analjezi, hastaların rahatlaması açısından her zaman yeterli olmayabilir. Örneğin kronik ağrı yakınması ile opioid kullanımı zamanla bireyde tolerans, ilaç ya da madde bağımlılığı geliştirmiş olabilir. Ağrı, bireydeki psikolojik gerginlik haliyle ya da psikiyatrik bir sorunla ilişkili olabilir ki bu grup hastalarda mevcut nedene ve/veya ağrı yakınmasına bağlı olarak intihara eğilim sıkça karşılaşılan bir sorundur. Bunun dışında tedavi öncesinde bireydeki ağrı tipinin net bir şekilde tanımlanması gerekmektedir. Zira 4 grupta incelenen ağrı olgularında seçilen analjeziğin bazı durumlarda diğer analjezikler veya analjezik etkinliği bulunmayan ilaçlarla kombine edilmesi gerekebilir. Bu bakımdan araştırmacılar, ağrı yakınmasının ancak çok boyutlu olarak değerlendirilmesi halinde hastanın tedaviden fayda görebileceğine işaret etmektedirler (1).

Günümüzde farmakolojik açıdan ağrı kesici amaçlı kullanılacak başlıca iki grup ilaç bulunmaktadır: bunlar opioidler ve non-opioid yapılı yardımcı (adjuvan) analjezik ilaçlardır. Asetaminofen ve nifedipin gibi yardımcı ilaçların terapötik açıdan faydaları, güçlü bir analjezi oluşumuna katkıda bulunmalarının yanısıra beraberlerinde kullanılan major ilaçların dozlarının düşürülmesine imkan tanımları ve özellikle de opioidlere bağlı bulantı-kusma, konstipasyon, kaşıntı, sedasyon ve solunum depresyonu gibi yan etkilerin sıklığını azaltmaları şeklinde özetlenebilir (1).

Buna göre monoterapi dışında ağrılı süreçlerde kullanışlı olabilecek bir diğer yaklaşım, opioidlerin yardımcı (adjuvan) analjeziklerle veya analjezik etkinliği bulunmayan diğer ilaçlarla kombine edilmesi yöntemidir. Adjuvan analjezikler kullanım amaçlarına göre herhangi bir ağrı olgusunda kullanılabilenler ile spesifik olarak nöropatik, kas-iskelet sistemi kaynaklı ve kansere bağlı ağrılarda etkili olabilenler şeklinde 4 gruba ayrılırlar. Sayılan endikasyonlarda kullanılan adjuvan analjezikler veya analjezik etkisi bulunmayan ajanlar, ağrı duyusunu non-opioid mekanizmalar aracılığıyla giderirler. Opioidlerle kombine edilebilecek ilaçlar; antiaritmikler, antikonvülzanlar, antidepresanlar, antipsikotikler, MSS uyarıcıları, lokal anestezipler, NMDA reseptör antagonistleri, NSAİİ'ler, Ca<sup>++</sup> kanal blokörleri, baklofen, kapsaisin, klonidin dihidroklorid, pentoksifilin ve skopolamin olarak sayılabilir (1).

Antidepresanlar,  $\alpha_2$ -adrenerjik agonistler ve kortikosteroidler çok amaçlı analjezikler grubunda yer almaktadır. Özellikle antidepresanlar, pek çok nedenden ileri gelen kronik ağrı olgularında yaygın olarak kullanılmaktadır. Antidepresanlar ayrıca,  $\alpha_2$ -adrenerjik agonistlerle birlikte nöropatik ağrı yakınmasına karşı da etkili olabilir. Bununla birlikte bir antikonvülzan olan gabapentin (Neurontin), şu an itibarıyla nöropatik ağrı\* olgularında en seçkin ilaç durumundadır. Gabapentin, çoğunlukla diyabetik polinöropatili hastalarda görülen ağrılı durumlarda tercih edilmektedir (1).

Kas-iskelet sistemi kaynaklı ağrılarda, kas gevşetici özellikleriyle analjezi sağlayabilen ajanlar; orfenadrin, metokarbamol, karisoprodol, klorzoksazon, siklobenzaprin ve metoksalon'dur. Her ne kadar sayılan ajanlar kas-iskelet sistemi kaynaklı ağrılarda ilk tercih konumunda bulunmasalar da analjezik etki gücü bakımından potent ajanlar olarak nitelendirilirler. Bu ilaçlar çoğunlukla akut durumlarda etkilidirler ve terapötik dozlarında gözlenen sedasyon ve antikolinerjik etkiler genellikle iyi tolere edilmektedir (1).

Adjuvan ilaçların kullanımını sınırlayan en önemli husus, analjezik amaçlı kullanımlarında ki dozlam şemalarının belli bir standardının

bulunmayışıdır. Zira hastalar, tedaviden fayda görmemeleri halinde bütün uyarıları ve öngörülen tedavi şemalarını hiçe sayarak, sayılan ilaçları istismar edebilmektedir. Bu durum, ağrı şikayeti bulunan hastalarda yan etki çeşitliliği ve şiddetinde artışa yol açmaktadır (1).

Opioidlerle birlikte kullanılacak bir diğer adjuvan ilaç grubu NSAİİ'dir. Bu ilaçlar etkilerini hem periferik hem de santral yapılarıdaki siklooksijenaz enzimini (COX) inhibe ederek gösterirler. COX enzim tipleri üzerine olan etkileri bakımından NSAİİ, iki gruba ayrılırlar. İlk grup; vücutta mide, böbrekler ve plateletlerin fizyolojik fonksiyonlarını sürdürmesinde hayati önem taşıyan, yapısal bir enzim niteliğindeki COX-1 enzimini inhibe eden ilaçlardan oluşur. İkinci grupta ise, inflamatuvar süreçlerde rol oynayan, indüklenebilir nitelikteki COX-2 enziminin aktivitesini baskılayarak etki gösteren ilaçlar bulunur (1).

Yapılan çalışmalarda, selektif COX-2 inhibisyonunun NSAİİ'a adjuvan tedavide büyük bir terapötik değer kazandırabildiği gibi bu ajanlara bağlı yan etki sıklığını da azalttığı görülmüştür. Zira son dönemde geliştirilen nimesulid ve etodolak gibi COX-2 inhibitörleri, non-selektif etkili salisilatlar ve oksikamlar gibi klasik NSAİİ'a göre klinikte daha güvenli bir şekilde kullanılabilir. Bununla birlikte selektif COX-2 inhibitörleri, nadiren de olsa ciddi boyutlara varabilen yan etkilerinden dolayı analjezi sağlamada ideal ajanlar olarak kabul edilmemektedir (1).

*\*Nöropatik ağrı; esas olarak duyuşal liflerin etkilendiği, periferik sinir, dorsal kök gangliyonu ve MSS kaynaklı bir primer lezyon ya da sinir sistemiyle ilgili bir fonksiyon bozukluğundan kaynaklanan özel bir ağrı tipi şeklinde tanımlanabilir. Batı toplumlarında %1 oranında görülür. Klinikte karşılaşılan nöropatik ağrı örnekleri postherpetik nevralji, diabetik nöropati, travmatik nevralji ve santral poststrok ağrı sendromu olarak sayılabilir. Nöropatik ağrı olgularında sıklıkla rastlanılan semptomlar spontan ağrı, allodini, hiperaljezi ve ağrılı alanda parestezidir (2).*

NSAİİ'in terapötik etkinlikleri doza bağımlı olarak gelişmektedir. Bu ajanlar için ED<sub>50</sub> ve TD<sub>50</sub> değerleri ile ilgili yeterli bir bilgi

bulunmayışından ötürü, hastalarda dozlarının bireyselleştirilmesi hususu sorun teşkil etmektedir. Dolayısıyla NSAİİ'in her bir hasta için uygun dozu klinik değerlendirmeler sonucunda belirlenmektedir. Sıklıkla uygulanan yöntem, tedaviye düşük dozda başlanması ve gerekli görüldüğü takdirde dozun artırılması şeklindedir (1).

NSAİİ'a bağlı ciddi yan etkilerin başında gastrointestinal sistem kanaması gelir ve görülme sıklığı yaşa bağlı olarak artar. Bu açıdan hekimin, sayılan ajanlar açısından yüksek risk grubunda bulunan ileri yaştaki hastaları, daha önceden steroid ya da antikoagülan kullanan ve NSAİİ'lara bağlı komplikasyonlarla karşılaşmış bireyleri tedavi öncesinde net bir şekilde tanımlaması gerekmektedir (1, 3).

Ağrıya yaklaşımda yine NSAİİ ile ilgili sorun yaratan bir diğer durum bilinçsizce veya tüm uyarıları hiçe sayarak tüketilen reçetesiz temin edilebilen ilaçlardır. Sıklıkla istismar edilen bu tip ilaçlara örnek olarak İbuprofen ve Naproksen verilebilir. Sayılan ilaçlar özellikle Amerika'da 175 milyon hasta tarafından analjezi sağlama amacıyla kullanılmaktadır. İstatistiklere göre her yıl 103 bin hasta NSAİİ ile ilişkili komplikasyonlar nedeniyle hastanelere başvurmakta, bunların da 16 bin kadarı aynı nedenlerle yaşamını yitirmektedir. İlaç istismarı diğer ülkeler için de büyük bir sorun teşkil etmektedir. İnsanlar, ağrılı durumlarda çoğu kez 'ne olursa olsun şikayetlerini giderme' yoluna yönelmektedir. Doğal olarak söz konusu süreç ülser gelişimi, mide kanaması, böbrek yetmezliği ve konjestif kalp yetmezliği gibi komplikasyonlarla sonlanmaktadır (1, 3). Daha da önemlisi ağrı yakınmasının bazı tiplerinde NSAİİ ve hatta opioidler dahi etkisiz kalabilmektedir. Ayrıca, sayılan ilaçların kötüye kullanılma ve bağımlılık oluşturma potansiyelinin yanında yol açtığı bireysel komplikasyonlar ve ülke ekonomisine getirdiği fazladan yük gibi konular göz önünde bulundurulduğunda, ağrı yakınmasını sadece bir sağlık sorunu olarak değerlendirmenin pek doğru bir yaklaşım olmayacağı gerçeği karşımıza çıkmaktadır. Dolayısıyla analjezik etkinlik sağlamaya yönelik potensi yüksek buna karşılık yan etki



olasılığı düşük yeni farmakolojik ajanların geliştirilmesinin ve/veya alternatif tıp yöntemlerinin bilimsel zemine oturtularak hastaların kullanımına sunulmasının günümüzün klasik analjezikleriyle ilişkili sayılan sorunların giderilmesinde son derece yararlı uygulamalar olmaları muhtemel görünmektedir (1).

Alternatif tıp yöntemleri arasında Apiterapi, ağrı yakınmasını gidermede kullanışlı olabilecek bir uygulamadır. Pek çok ülkede arı zehiri, artrit ve diğer dejeneratif ve enflamatuar süreçlerle ilişkili ağrı yakınmasının tedavisinde yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Arı zehiri bileşenlerinin sayılan durumlarda ve otoimmün bozukluklar ile kanser gibi daha pek çok hastalıkta terapötik amaçlı kullanımına dair dünya literatüründe 1500'den fazla bilimsel nitelikli çalışma bulunmaktadır. Arı zehirinin bileşiminde en az 18 farklı biyoaktif molekül yer alır. Bunların en büyük kısmını bilinen en güçlü antienflamatuar ajanlardan olan melittin oluşturmaktadır. Antienflamatuar etki gücü bakımından melittinin, hidrokortizolden 100 kat daha potent bir ajan olduğu ifade edilmektedir. Apiterapinin en yaygın ve etkili uygulama tekniği zehirin bizzat arı tarafından hastaya zerk edilmesidir. Bu yöntemin özellikle ağrı yakınması bulunan bireylerde mevcut yakınmanın şiddetinde artışa yol açması kaçınılmazdır, zira apiterapi homeopatik tedavi prensibine dayalı bir uygulamadır. Bu bakımdan araştırmacılar, analjezi amaçlı arı zehiri uygulamalarının başarısında en önemli hususun hastadan bu yönde gelecek talep olduğuna işaret etmektedir. Arı zehirinin terapötik amaçlı kullanımının önündeki en büyük engel, bileşenlerinin farmakolojik özelliklerinin henüz net bir şekilde tanımlanmamış olmasıdır (1).

Günümüzde adjuvan tedavide kullanılacak başlıca ajanlar biyotoksinlerdir. Son zamanlarda deniz salyangozları gibi deniz canlılarının biyoaktif molekül çeşitliliği bakımından oldukça zengin bir bileşimde zehir üretebildiği gösterilmiştir. Deniz salyangozunun zehiri analjezik etkinliğe sahip bir madde içermektedir. Konotoksin adı verilen bu madde, ağrı yakınması bulunan bireyler için

yeni bir umut ışığı olarak değerlendirilmekte ve bağımlılığa yol açmadan analjezi sağlamada morfinden 1000 kat daha potent bir ajan olduğu ifade edilmektedir (1).

Deniz salyangozları Hint ve Pasifik okyanusunda, Karaiblerde ve Kızıl denizde bulunabilmektedir. Araştırmacılar dünya üzerinde 500'ün üzerinde deniz salyangozu türü tanımlamıştır. Bu türlerin zehirinde yaklaşık 50 bin kadar farklı molekül bulunmaktadır. Zehir bileşiminin büyük kısmını proteinler ve peptidler oluşturur. Üzerinde en çok çalışılan grup nöronlar üzerinde oldukça güçlü ve selektif etkinlik gösterebilen 15-40 aminoasitli küçük peptid yapılarıdır ve iki grupta incelenirler. İlk grup, içinde konotoksinlerin de bulunduğu çok sayıda disülfid bağı içeren küçük peptidlerden oluşur. İkinci grupta ise tek bir disülfid bağı içeren ya da disülfid bağı içermeyen peptidler bulunur. Araştırmacıların belirttiğine göre konotoksinlerin, spesifik iyon kanalları ve/veya reseptörler üzerinde bloke edici etkileri bulunmaktadır ve içerdikleri disülfid bağlarının yapılanmasına göre kendi içlerinde alt gruplara ayrılırlar (Tablo 1) (1, 4, 5).

**Tablo 1.** Deniz salyangozu kaynaklı konopeptidlerin etki mekanizmaları(1, 5-7).

Süperfamilya	Üyeler	Etki mekanizması
Alfa-	Konotoksin $\alpha$ -GI	$N_M$ ACh reseptör antagonisti (Kompetitif)
	Konotoksin $\alpha$ -GID	$N_X$ ACh reseptör antagonisti
	Konotoksin- $\alpha$ k	Voltaj bağımlı $K^+$ kanal inhibitörü TTX-S $Na^+$ -kanal (VSCC)
Mü-	Konotoksin $\mu$	inhibitörü
	Konotoksin- $\mu$ u	$N_M$ ACh reseptör antagonisti (Non-kompetitif)
Omega-	Konotoksin- $\omega$	$Ca_v2.2$ (N-tipi $Ca^{++}$ kanalı)
	Konotoksin- $\omega$ u	inhibitörü
	Konotoksin- $\omega$ k	Voltaj bağımlı $Na^+$ kanal blokajı Voltaj bağımlı $K^+$ kanal blokajı
$\gamma$ -	Konopeptid- $\gamma$	Norepinefrin taşıyıcısı(NET) inhibityonu

Konotoksinler ailesinde 2 binin üzerinde farklı konopeptid molekülü bulunmaktadır. Bu peptidler arasında canlıdaki iyon kanalları ve reseptörlere karşı yüksek seçicilik ve özgüllük gösterenler, başlangıçta hücrelerin elektriksel aktivitelerini tanımlamada kullanılmıştır. İzleyen dönemde çalışmalar, iyon kanalları üzerinden etki gösteren konotoksinlerin sentetik türevlerinin oluşturulması ve

farmakolojik özelliklerinin belirlenmesi gibi konularda yoğunlaşmıştır. Zaman içerisinde elde edilen verilerle konotoksinlerin terapötik amaçlı kullanıma potansiyeline de sahip olabileceği görülmüştür (1).

Konotoksinler, canlıların sinir sistemi üzerinden etkilerini gösterirler. İyon kanalları, organizmada hemen bütün hücrelerin dış yüzeyinde bulunan protein yapısındaki moleküllerdir. Bu kanallar belli bazı iyonların hücre içi ve dışı arasındaki hareketini düzenlemek suretiyle hücrenin elektriksel aktivitesinde bir takım değişiklikler oluşturur. Voltaj bağımlı iyon kanalları, kas hücrelerinde ve nöronlarda elektriksel sinyallerin oluşumundan başlıca sorumlu tutulan yapılardır. MSS'nde konotoksinlerin hedefi olan iyon kanalları ve/veya reseptörlerin fonksiyonlarında ki bozukluklar, klinikte görülen epilepsi, kronik ağrı, kardiyovasküler sistem hastalıkları psikiyatrik bozukluklar, spastisite, kanser ve strok gibi pek çok hastalığın patojenezinde rol oynamaktadır. Dolayısıyla konotoksinler günümüzde, sayılan hastalıklarda olası terapötik etkinlikleri yönünden ve aynı zamanda anesteziye nöromusküler kas gevşeticilere yardımcı ajanlar olarak denetlenmektedir (1, 4).

#### **Ca<sup>++</sup> kanal antagonistleri ve ağrı**

Merkezi sinir sistemi (MSS)'nde nörotransmitter salınımı sürecinde çok çeşitli Ca<sup>++</sup> kanalları görev alır. Farklı tipteki bu kanallar, elektrofizyolojik özelliklerine ve toksinlere karşı duyarlılıklarına göre L-, N-, P-, Q-, R- ve T-tipi kanallar şeklinde sınıflandırılırlar (4).

Periferik sempatik ve kolinerjik nöronlarda ise, MSS'nde görülen aksine, nörotransmitter salınımını ağırlıklı olarak N-tipi Ca<sup>++</sup> kanalları düzenler.ω-konotoksinin sentetik bir analogu olan ω-MVIA, Neurex firmasınınca geliştirilmiştir. Analjezik etkili bu ilk konotoksin analogu SNX-111 olarak bilinmektedir. Birleşik Devletlerdeki karşılığı ise Ziconotide'dir. Ziconotide ve diğer ω-konopeptidler olan GVIA (SNX-124) ve TVIA (SNX-185), analjezik etkilerini N-tipi Ca<sup>++</sup> kanalları üzerinden gösterirler. Son geliştirilen MVIIC (SNX-230)'nin özgüllüğünün önceki sentetik analoglardan daha yüksek olduğu ifade edilmektedir. Sayılan peptid analoglarının

aminoasid dizilimleri belli farklılıklar gösterir, ancak Ca<sup>++</sup> kanallarına karşı seçicilikleri birbirlerine yakın düzeydedir(Şekil 1)(1, 4, 8).

Nöronal yapılarda ve ağrı duyusunun taşınmasına aracılık eden sinir uçlarında, aksiyon potansiyeli oluşumunu takiben hücre içine giren Ca<sup>++</sup> iyonu, spesifik nörotransmitterleri salıverdirmek suretiyle uyarının merkezi yapılara iletilmesine aracılık eder. SNX-111 ve diğer ω-konotoksinler, Ca<sup>++</sup> kanallarını bloke ederek sinirsel iletiyi dolayısıyla da ağrı duyusunun algılanmasını engeller. Konotoksinlerin oluşturduğu analjezik etkiye karşı tolerans gelişmez. Bu özellik, konotoksinlerin opioidlere karşı en önemli üstünlüklerinden birisidir. Zira tedavi sırasında morfin ve petidin gibi opioidlere karşı gelişen tolerans, analjezik etkinlik için dozlarının 1000 katına kadar yükseltilmesine yol açar ki bu normal bir insan için hiç şüphesiz ölümcül bir dozdur. Konotoksin türevlerini analjezi oluşturmada kullanışlı kılan diğer özellikleri, çok güçlü bir analjezi sağlamaları ve aynı zamanda da çok hafif yan etkiler oluşturmalarıdır (1).

Konotoksinler analjezi dışında da çeşitli endikasyonlara sahiptir. Nöronal nikotik asetilkolin reseptörleri (N<sub>N</sub>ACh<sub>R</sub>) ve transmitter salınımı üzerine olan etkileriyle konotoksinler, nikotin bağımlılığının tedavisinde de başarılı olabilmektedir. Ayrıca konotoksinlerin nöropatik ağrı, şizofreni, epilepsi, Parkinson ve Alzheimer hastalığı gibi reseptör ve iyon kanalı fonksiyonlarındaki bozukluklardan kaynaklanan MSS hastalıklarında da terapötik etkinlik gösterebileceği ifade edilmektedir (1).

N-tipi Ca<sup>++</sup> kanal blokajı etkisiyle SNX-111, analjezi oluşumuna katkıda bulunabileceği gibi strok olgularının tedavisinde de beyin ölümü riskine karşı koruyucu olabilir. SNX-111, kapalı kafa travmalı ve ağırlı olgularda terapötik etkinliği yönünden Faz III denemeler aşamasında bulunmaktadır (8).

Zeneca firmasının örümcek zehirinden izole ettiği ω-grammotoksin SIA, seçici etki göstermeksizin, voltaja duyarlı Ca<sup>++</sup> kanallarından sinir hücresi içerisine Ca<sup>++</sup> girişini önleyerek opioid benzeri bir analjezik etkinlik oluşturmaktadır. Bu nedenle söz konusu ajanın, analjezik etkili yeni bir ilaç ya da yine



Ca<sup>++</sup> kanalları aracılığıyla analjezi oluşturan endojen peptidlerin tanımlanmasında değerli bir yardımcı ajan olabileceği ifade edilmektedir. Zira  $\omega$ -grammotoksin SIA, analjezik etkisini opioidlerden farklı mekanizmalar ile oluşturmakta ve aynı zamanda bağımlılık gelişimine de yol açmamaktadır (8).

Tarantula türlerinin zehir bileşenlerinden türetilen SNX-482, R-tipi Ca<sup>++</sup> kanallarının selektif bir inhibitörüdür. SNX-482, kardiyorenal ve nörolojik hastalıklar üzerinde odaklanmış bir firma olan Neurex tarafından geliştirilen bir ajandır ve halen akut ağrı olgularının tedavisinde kullanılmak üzere klinik öncesi denemeler aşamasında bulunmaktadır (8).

#### Na<sup>+</sup> kanal antagonistleri ve ağrı

Sinir sisteminin fonksiyonlarında VSSC'ın yanısıra voltaja duyarlı Na<sup>+</sup> kanalları (VSSCs) da önemli roller üstlenir. VSSCs, tetrodotoksin (TTX) ile blokaja karşı gösterdiği hassasiyete göre TTX'e duyarlı (TTX-S) ve TTX'e dirençli (TTX-R) olmak üzere iki grupta incelenir. Her iki grubun amino asid dizilimi ve moleküler yapısı büyük benzerlikler gösterir. TTX-S VSSCs, tipI (Na<sub>v</sub>1.1), tipII (Na<sub>v</sub>1.2), tipIII (Na<sub>v</sub>1.3), PN1(Na<sub>v</sub>1.7) ve PN4(Na<sub>v</sub>1.6) kanalları ile çizgili kaslarda bulunan TTX-S  $\mu$ 1 (Nav1.4) kanallarından oluşur. TTX-R grubunda ise, TTX'e kısmen dirençli olan kardiyak H1(Nav1.5) kanalları ile PN3 (Na<sub>v</sub>1.8) ve PN5(Na<sub>v</sub>1.9) kanalları bulunur. Yapılan çalışmalarda sayılan VSSC alt-tiplerinin ağrı, inme ve epilepsi gibi klinik durumların patojenezinde rol oynadığı gösterilmiştir. Örneğin TTX-R PN3(Na<sub>v</sub>1.8) kanalı, nöropatik ağrı duyusunu taşıyan duyusal nöronlarda bulunur.

Santral ve periferik sinir siteminde önemli görevler üstlenen VSSCs, örümcek, akrep, deniz anemonu ve salyangozu gibi canlıların salgıladığı zehir bileşenlerinin hedefi durumundadır. Ağrı yolaklarında VSSCs dışında Aside duyarlı iyon kanalları(ASICs) grubunda yer alan H<sup>+</sup>(proton) bağımlı Na<sup>+</sup> kanalları da bulunmaktadır. Bu kanalların örümcek zehirindeki bazı peptid bileşenleri tarafından spesifik olarak bloke edilmesi sonucunda güçlü bir analjezi geliştiği ifade edilmektedir (Şekil 1)(4, 9).

#### Nörotensin reseptör agonistleri ve ağrı

Opioidler ağrı tedavisinde özellikle de dirençli olgularda sıklıkla başvurulan ajanlardır. Ancak yüksek yan etki potansiyelleri bu ajanların kullanımını sınırlamaktadır. Ayrıca yapılan çalışmalarda opioidlerin ağrı tiplerinin tümünde aynı düzeyde etki oluşturamadığı görülmüştür. Nöropatik ağrı opioidlerin analjezik etkilerine karşı direnç gösteren kronik ağrılı bir süreçtir. Nöropatik ağrı ile opioidlere cevapsız diğer ağrı tiplerinde etkili olabilecek yeni ilaçların geliştirilmesine yönelik çalışmalarda son olarak bir kontulakin-G analogu olan CGX-1160 denenmektedir.

Kontulakin-G'nin etki mekanizması kısmen farklılık arzeder. Şöyle ki, bir glikozile nörotensin analogu kontulakin-G'nin nörotensin reseptörüne karşı afinitesi, nörotensinin %1'i kadardır, buna karşılık analjezik etki gücü nörotensinden 100 kat daha fazladır. Bu durum kontulakin-G aracılı analjezik etkide nörotensin reseptörleri dışında bir takım mekanizmaların rol oynayabileceğine işaret etmektedir. Sahip olduğu yüksek potens ve güvenilirlik indeksi ile kontulakin-G, ağrı tedavisinde gelecek vaadeden bir ajandır. Cognetix firmasınınca geliştirilen CGX-1160 isimli kontulakin-G analogu, şu an itibarıyla klinik öncesi denemeler aşamasında bulunmaktadır(Şekil 1)(4, 10).

#### NMDA reseptör antagonistleri ve ağrı

Konantokinler, NMDA reseptörlerini özellikle de NR2B reseptörlerini selektif olarak antagonize edebilen helikal yapıları moleküllerdir. Konantokin-G analogları, insan beyninin farklı bölümlerinde bulunan NMDA reseptör alt-tiplerini ve fonksiyonlarını tanımlamada kullanılmıştır. Elde edilen veriler, NMDA reseptörlerinin bazı epilepsi tiplerinin patojenezinde rol oynayabileceğine işaret etmektedir. Deniz salyangozu türlerinin zehir bileşenleri üzerindeki araştırmalarıyla bilinen Cognetix Inc. firması, konantokinlerin NMDA reseptörleri aracılı olası antiepileptik etkinliği üzerinde çalışmaktadır. NMDA reseptörleri aynı zamanda analjezik etkinin oluşumundan da sorumlu tutulmaktadır. Nitekim intratekal yolla verilen konantokin-G ve -T'nin,

farelerde doku hasarı (formalin testi ile), sinir yaralanması (parsiyel siyatik sinir ligasyonu ile) ve enflamasyon (Freund adjuvanı ile) gibi ağırlı durumlarda analjezik etki sağlayan dozlarının, yine aynı durumlarda motor fonksiyonların geri kazanılması sürecinde gereksinim duyulan miktarlarına göre yaklaşık 20 kat daha düşük olduğu görülmüştür. Bu açıdan, konantokinler gibi NMDA reseptör alt-tiplerini spesifik olarak inhibe eden ajanların klinikte ağrı yakınması bulunan bireylerde terapötik açıdan kullanışlı olabileceği belirtilmektedir (Şekil 1)(4, 5).

#### **Noradrenalin taşıyıcısını inhibe eden ajanlar ve ağrı**

Noradrenalin taşıyıcısı (NAT), sinirsel bir uyarı sonrasında salıverilen noradrenalinin (NA) presinaptik sinir ucu tarafından geri alınmasına aracılık etmek suretiyle öğrenme ve bellek fonksiyonlarının yanısıra endokrin ve otonom fonksiyonları etkileyebilmektedir. NAT'ı inhibe eden ilaçlar, antidepresan ve/veya psikostimülan etkiler oluşturabildikleri gibi medulla spinalisdeki inhibitör etkili inen yollarda sinaptik aşırımı güçlendirerek ağrı duyusunun şiddetini de hafifletirler. Nitekim  $\chi$ -konopeptidlerin NAT üzerinde kısmen trisiklik antidepresanların bağlandığı bölge ile etkileşime girmek suretiyle NAT'ı inhibe ettiği ve bunun sonucunda da antidepresan ve analjezik etki oluşturabildiği görülmüştür. NAT inhibitörlerinin aynı zamanda çeşitli KVS bozukluklarında ve üriner inkontinansta da etkili olabileceği ifade edilmektedir.  $\chi$ -konopeptidler, insan ve sıçan NAT'nın spesifik ve non-kompetitif tipte inhibitörleridir. Deniz salyangozu kaynaklı bir konopeptid analogu olan  $\chi$ -MrIA'nın sıçanlarda nöropatik ağrı modelinde intratekal yolla tatbiki sonrasında hot-plate deneylerinde analjezik etki sağlayabildiği ve gelişen analjezik etkinin de morfin ile elde edilenden daha güçlü olduğu görülmüştür.  $\chi$ -MrIA'nın bir türevi olan Xen2174, Xenome Ltd. firması tarafından geliştirilmiş analjezik etkili bir ajandır (Şekil 1)(4, 7).

#### **Nikotinik asetilkolin reseptör inhibitörü toksin bileşenleri ve ağrı**

Ağrı duyusunun iletiminden sorumlu duyusal nöronlarda bulunan  $N_N$  tipi ACh reseptörleri, bir diğer konotoksin türevi olan  $\alpha$ -

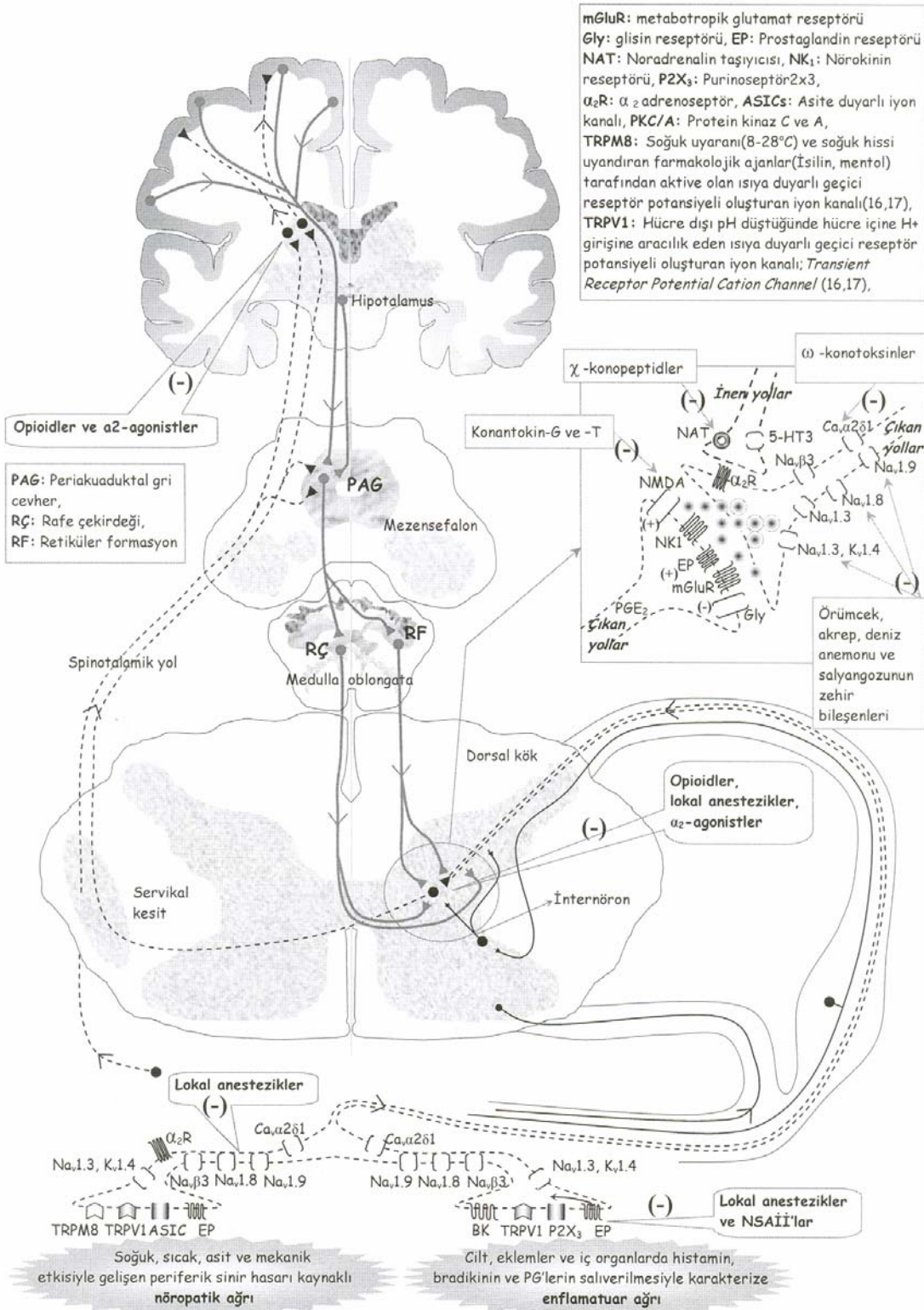
CTX için hedef yapılardır. ACV1(V<sub>c</sub>1.1), en son geliştirilen  $\alpha$ -CTX analogudur. Bu ajanın kromaffin hücre kültürlerinde nöronal yapılarda bulunan nikotinik reseptörleri in vitro inhibe ederek katekolamin salınımını azalttığı görülmüştür.

ACV1 aynı zamanda, sıçanlardaki nörojenik ağrı modelinde in vivo analjezik etki oluşturmuştur. Sıçanlardaki çalışmalarda ACV1'in,  $\omega$ -CTX MVIIA'ya göre hem daha potent hem de daha uzun etki süreli olduğu gösterilmiştir. Ayrıca yan etki potansiyeli bakımından da ACV1 son derece güvenilir bir ajandır. Zira in vivo deneylerin gerçekleştirildiği 12 haftalık periyotta sıçanlarda herhangi bir yan etki gözlenmemiştir. ACV1, N-tipi  $Ca^{++}$  kanal blokörlerinden farklı olarak sistemik kan basıncını etkilemez. Aynı zamanda ajanın İM veya subkütan yolla uygulanabilme avantajı bulunmaktadır (4, 6).

Alternatif analjezik etkili ajanların geliştirilmesinde yararlanılan diğer bir biyotoksin kaynağı da tropikal iklim kuşağında yaşayan bir tür zehirli kurbağadır. Bu canlının deri yüzeyinden izole edilen 208/210 maddesi daha sonra epibatidin adıyla olası analjezik etkinliği yönünden incelenmiştir (1, 11).

Abbott laboratuvarlarında son dönemde geliştirilen bir epibatidin türevi, ABT-594 adıyla klinik öncesi denemelere tabi tutulmaktadır. Bu ajanın nöromuskuler bileşkedeki  $N_M$  reseptörlerine karşı afinitesi düşüktür, dolayısıyla ABT-594 epibatidinden farklı olarak paralizi gibi yan etkilere yol açmaz. Buna karşılık ajanın MSS'de ağrı duyusunun algılanmasından sorumlu  $N_N$  reseptörlerine karşı yüksek bir afinitesi bulunmaktadır. ABT-594'ün  $N_N$  reseptörlerini bloke ederek oluşturduğu analjezik etkini spektrumu morfininki ile hemen aynıdır. Aynı zamanda potensi morfinden 200 kat daha fazla ve yan etki olasılığı da çok düşüktür. Bu ajanın klinikteki kullanımlarında sınırlayıcı olması muhtemel görünen tek durum bağımlılık geliştirme potansiyelidir. Yapılan klinik denemelerde ABT-594'ün bu açıdan da güvenilir bir ajan olduğu görülmüştür (1, 11).







Sayılanların ışığında, ağrı olgularına yaklaşımda opioidlerin yakın gelecekte analjezik ajanlar sıralamasında ikinci plana gerileyeceği düşünülebilir. Zira, farklı canlılardan elde edilen zehir bileşenleri ve bunların sentetik analogları, yüksek bir seçicilik ve özgünlük ile potent bir analjezi sağlayabilmelerinin yanısıra bağımlılık oluşturmamaları ve kolaylıkla tolere edilebilme gibi etkileyici özellikleriyle klinisyenler için şimdiden ilk tercih edilecek ajanlar haline gelmiş durumdadır. Öyle ki son 5 yıl içerisinde sadece konotoksin ihtiva eden yaklaşık 80 kadar yeni ürün için patent başvurusunda bulunulmuştur (1).

Burada hatırdan tutulması gereken husus, enflamasyon ya da doku hasarından kaynaklanan ağrı yakınmasının tek başına bir semptom olmanın ötesinde bir psikolojik gerginlik halinin dışı vurumu ya da söz konusu strese karşı vücudun verdiği bir yanıt olma boyutunun da bulunabileceğidir. Bu sebeple ağrı olgularına yaklaşımda terapötik etkinlik açısından hastalara ilaç tedavisinin beraberinde psikolojik desteğin de sunulması gerekmektedir.

#### KAYNAKLAR

1. Ely T. Conotoxins reveal significant psychopharmacological effectiveness: the future of pain management. *Journal of Psychology and Behavioral Sciences*, 2003; 17: 18-33. [http://www.alpha.fdu.edu/psychweb/Vol16-17/Ely\\_Proof.pdf](http://www.alpha.fdu.edu/psychweb/Vol16-17/Ely_Proof.pdf)
2. Neuropathic pain. <http://www.jcp.sagepub.com/cgi/content/full>
3. <http://www.jr2.ox.ac.uk/bandolier/booth/painpag/nsae/nsae.html>
4. Lewis RJ, Garcia ML. Therapeutic potential of venom peptides. *Nature reviews. Drug discovery.*, 2003 Oct; 2(10):790-802. [http://www.imb.uq.edu.au/download/large/Venom\\_therapeutics.pdf](http://www.imb.uq.edu.au/download/large/Venom_therapeutics.pdf)
5. Olivera BM, Bandyopadhyay PK, Wilcox KS et al. Conus peptides, a conceptual overview of the pharmacological resource: specific issues relevant to drug development. 2002 July:10. [http://www.venomstodrugs.com/Venoms\\_Abst\\_ract\\_book.pdf](http://www.venomstodrugs.com/Venoms_Abst_ract_book.pdf)

6. Satkunanathan N, Khalil Z, Sandall D et al. An alpha-conotoxin from an Australian conus is a potent analgesic in a rat model of neuropathic pain. 2002 July:30. [http://www.venomstodrugs.com/Venoms\\_Abst\\_ract\\_book.pdf](http://www.venomstodrugs.com/Venoms_Abst_ract_book.pdf)

7. Lewis RJ, Nielsen C, Ross F et al. Therapeutic potential of  $\omega$ - and  $\chi$ -conotoxins. 2002 July:34. [http://www.venomstodrugs.com/Venoms\\_Abst\\_ract\\_book.pdf](http://www.venomstodrugs.com/Venoms_Abst_ract_book.pdf)

8. From bites and stings to medicines. [http://www.chemsoc.org/chembytes/ezine/1999/berressem\\_apr99.htm](http://www.chemsoc.org/chembytes/ezine/1999/berressem_apr99.htm)

9. [http://www.neuro.wustl.edu/neuromuscular/mother/chan.html\(KCNQ\)](http://www.neuro.wustl.edu/neuromuscular/mother/chan.html(KCNQ))

10. Wagstaff JD, Layer RT, Craig AG. CGX-1160: a broad-spectrum, non-opioid analgesic conopeptide: from discovery to clinic. 2002 July:35. [http://www.venomstodrugs.com/Venoms\\_Abst\\_ract\\_book.pdf](http://www.venomstodrugs.com/Venoms_Abst_ract_book.pdf)

11. Skarnulis L, Nazario B. Wonder drugs using pharmazooticals. WebMD Inc., 2003 Aug. <http://www.webmd.com/content/article/78/95687.htm>

12. <http://www.painmed.com/toc-ap.htm>

13. <http://www.bme.utexas.edu/faculty/schmidt/Courses/BME.379/TeamPresentations/project/%20Nanoneuron.ppt>

14. <http://www.anaesthetist.com/icu/pain/pain3.htm>

15. <http://www.nature.com/bjp/journal/v144/n1s/pdf/0706161a.pdf>

16. [http://www.sdbonline.org/fly/startevant/anktml\\_dtrpa.htm](http://www.sdbonline.org/fly/startevant/anktml_dtrpa.htm)

17. <http://www.phoenixpeptide.com/Catalog%20Files/Icilin/CMR1.htm>

#### Yazışma Adresi

İlker KELLE  
Dicle Üniv. Tıp Fak. Tıbbi Farmakoloji A.D.  
E-mail: ikel@dicle.edu.tr

