

# AĞRI VE AĞRIDA OPIOİDLERİN ROLÜ

Dr.Yağız ÜRESİN\*

Opioidler, opium (afyon) alkaloidi olan morfin ve morfin benzeri etkiler yapan drogları içeren bir drog grubudur. Bu gruba bazı tanım farkları olmakla birlikte genel olarak; narkotik analjezikler, opiatlar ve opioid analjezikler de denmektedir. Opioid droglar güçlü analjezik (ağrı giderici) etkinin yanında santral sinir sistemi üzerinde yaygın baskılayıcı etki yaparlar, hepsine az ya da çok bağımlılık ve tolerans gelişir. Bu drogların, örneğin salisilatlar gibi anti-piretik ve antiinflamatuvar etkinlikleri yoktur. Analjezik etkilerinin periferik olarak değil, tümüyle santral sinir sistemi üzerinden gerçekleştiği kabul görmektedir. Ağrı uyarının iletiminde ve ağrılı uyarana organizmanın tepkisinin düzenlenmesinde rol oynayan beyin bölgeleri opioidlerin etki ettiği tek alan olmamakla birlikte en birincil alandır. Analjezik etkide opioidlerin prototipi olan morfini örnek alırsak; morfin ağrının iletimiyle ilgili bölgeleri hem omurilik düzeyinde hem de omuriliğin üzerinde, ağrıya ilgili beyin alanlarında etkilemektedir.

Kaynağı ne olursa olsun, ağrılı bir duyum ağrı uyarısı ve organizmanın bu uyarana tepkisinden oluşur, opioidlerin analjezik etkinlikleri de hem ağrının algılanmasına hem de organizmanın ağrıya tepkisine olan etkileriyle değerlendirilir. Deneysel ve klinik çalışmalar opioidlerin her ikisine de etkili olduklarını göstermiştir. Örneğin morfinin insanda patolojik ağrıya karşı analjezik etkisi deneysel ağrıya karşı olandan güçlüdür. Deneysel ağrıya tepki

---

\* İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Farmakoloji A.B.D., Çapa-İst.

bileşeni patolojik ağrının tersine ikinci derecede oluşur. Opioidlerin çeşitli ağrı tiplerinde ağrı eşiğini genellikle yükselttikleri bilinmektedir, ancak bu sabit bir bulgu değildir, ancak opioidlerin ağrıya karşı tepkiyi her zaman azalttıkları ve hastanın ağrıya dayanma gücünü arttırdıkları yaygın olarak kabul görmektedir. Etkin bir analjezi sırasında ağrı hasta tarafından algılanmaya devam ediyor olabilir, ancak çok şiddetli bir ağrı bile artık yıkıcı bir duyum olmaktan çıkmıştır.

Opioidlerin organizmaya çok çeşitli etkileri olmakla birlikte, analjezik etkileriyle sınırlı kaldığımızda klinikte kullanıldıkları durumlar şunlardır:

**Akut ağrı:** Opioidler postoperatif ağrı, kırık, yaralanma ve tüm travmalardan sonra oluşan ağrı ve koliklerde hastanın hem ağrısını hem de ağrıya tepkisini azaltarak yararlı olurlar.

**Akut Myokard infarktüsü:** Hastada oluşan şiddetli ağrı, korku ve panik halinin giderilmesinde opioidler kullanılır.

**Kronik Ağrı :** Kronik ağrıda uzun süreli opioid kullanımı gündeme geldiğinden seçim dikkatli yapılmalıdır. Örneğin kanser ya da diğer ölümcül hastalıklarda ağrı olabildiğince ortadan kaldırılmalıdır ve tolerans ve bağımlılık konuları bir kenara bırakılabilir.

**Obstetrik analjezi:** Doğum sırasında gebenin ağrılarını hafifletmek için opioidler kullanılabilir, ancak burada da dikkat edilmesi gereken iki nokta; gebenin uterus kasılmalarının zayıflayabileceği ve opioidler anneden bebeğe geçebildiklerinden bebekte solunum baskılanması gelişebileceğidir.

**Epidural analjezi :** Ağrılı bölgenin yerine göre bel ya da göğüs düzeyinde omuriliğin epidural aralığına opioid injeksiyonu yapılarak o düzeyin altında kalan kısımda analjezi sağlanabilir.

Opioidler klinikte kullanılırken şu sorular kesinlikle yanıtlanmalıdır:

- 1- Analjezi gerekli midir?
- 2- Opioid analjezisi altta yatan hastalığın belirtilerini gizleyecek ya da değiştirecek midir?
- 3- Opioidlerin diğer farmakolojik etkileri hastanın durumunu kötüleştirecek midir?
- 4- Opioidlerle hastanın kullanmakta olduğu diğer ilaçlar arasında olumsuz bir etkileşim söz konusu mudur?
- 5- Tolerans ve bağımlılık gelişme olasılığı var mıdır?

Bu soruların yanıtı olumsuz olduğunda başka önlemlere başvurulmalı, örneğin diğer bir grup analjezik seçilmelidir.

Tıpta kullanımları tıbbın kendisi kadar eski olan opioidlerin etkilerini organizmada kendilerine özgü reseptörlerle etkileşerek gösterdikleri düşüncesi 1960'lı yılların sonlarında ortaya atılmış, 1973 yılında memeli sinir sisteminde opioidlere özgü bağlanma bölgelerinin bulunduğu gösterilmiştir. 1975'te bu bağlanma bölgeleriyle etkileşen, morfine benzer etkileri olan endojen maddeler saptanmıştır. Bundan sonra endojen opioid peptidler tanımlanmış ve morfin ve diğer opioidlerin bu endojen maddelerin etkilerini taklit ederek organizmada etkinlik gösterdikleri anlaşılmıştır. Yani bir bakıma organizmanın kendi morfinini ürettiği farkedilmiştir.

Bu güne dek saptanmış endojen opioidler ve ön maddeleri şekilde gösterilmiştir.

<b>Tablo 1: Endojen opioidler ve ön maddeleri</b>	
<b>ön maddeler</b>	<b>peptidler</b>
Propiomel anocortin (POMC)	alpha-endorphin lambd-aendorphin beta-endorphin (insan)
Pro-enkephalin A	leu-enkephalin Met-enkephalin heptapeptide octapeptide peptide E (Sığır)
prodynorphin (proenkephalin B)	dynorphin A (1-18) dynorphin A (117) (domuz) dynorphin B (1-13) (domuz) alpha-neo-endorphin beta-neo-endorphin new dynorphin (leumorphin) (domuz)
diğerleri	beta-casomorphin dermorphin kyotorphin

Bu endojen maddelerin keşfi birçok peptid hormon ve nörotransmitterin biyolojik etkinlikleri üzerinde dikkatlerin yoğunlaşmasına neden olmuştur. Son on yılda deri, beyin ve barsaklarda en azından elli peptid bulunmuş ve nörotransmitter adayları listesine eklenmiştir. Ancak endojen opioidler bunların tümünden daha çok ilgi toplamıştır.

Endojen opioidler saflaştırılıp organizmaya dışarıdan verildiklerinde santral sinir sisteminden immün sisteme, endokrin sistemden kardiovasküler sisteme uzanan çok geniş bir etki yelpazesi göstermektedirler. Ancak farmakolojik dozlarda değil de organizmada doğal olarak buldukları biçimde, fizyolojik rolleri araştırıldığında varılan genel kanı bu maddelerin ağırlıklı olarak organizmanın stres yanıtının düzenlenmesinde rol oynadıklarıdır. O kadar ki, bu aşamada bir "opioid sistem" deyimini gündeme gelmektedir. Bu sistem organizmanın bazal koşullarında sessiz kalıp, stres sözkonusu olduğunda devreye girmektedir. Endojen opioidlerin stres sırasında oynadıkları düşünülen rol, örneğin sempatik sinir sistemininki gibi bir "kaçma ya da savaşma" yani bir alarm durumu yaratmak değildir, tersine katekolaminler ve diğer stres hormonları tarafından yaratılan seferberlik durumunun sonlandırılması, yıkıcı olabilecek aşırı bir stres yanıtının durdurulmasıdır. Bu bakımdan endojen opioidlerin organizmada bir tür fren görevi üstlendikleri öne sürülmektedir. Bu hormonal etkileşimlerin boyutu; stresin zamanlanması, niteliği, organizma tarafından algılanış biçimi gibi ayrıntılarla belirlenmekte ve buna göre karşılaşılan stres uyarını öldürücü olabileceği gibi organizmayı koruyucu, bir anlamda aşılabilir olabilmektedir. Buna egzersiz örnek verebiliriz. Koşu gibi ağırca bir egzersiz kısa dönemde kalp damar sistemini olumsuz yönde etkileyip ani ölüm riskini artırırken sürekli yapıldığında normal yaşamda bu riski azaltmaktadır. Yine koşu örneğinde ağrıyı incelersek, ilk dönemde koşu, ağrı, sızi, yorgunluk gibi hoş olmayan duyular yaratırken, daha sonra koşanda "runners high" denilen öfori durumuna yol açmakta, hatta giderek kişide bir tür bağımlılık geliştirmekte ve kişi koşuyu bırakmak istememektedir. Bütün bu olgularda endojen opioidlerin rol oynadığı gösterilmiştir. Organizmadaki çeşitli alışma süreçlerinde endojen opioidler etkinlik göstermektedirler.

Kolayca anlaşılabilirliği gibi ağrı da bir stres uyarandır ve diğer stres uyarlarıyla aynı kanallardan etkileşmektedir. Birçok deneysel stres modelinin etkinliği organizmanın ağrı algısında yaptıkları değişikliklere göre değerlendirilmektedir. Deney hayvanları bir süre hareketsiz kalmaya zorlandığında, soğuk suda yüzdürüldüğünde ya da ayaklarına elektirik verildiğinde bunların ağrı algıları bir süre için azalmakta, yani analjezi gelişmektedir. Bazılarında başka endojen maddeler rol oynamakla birlikte bu olguların çoğunda analjeziden sorumlu olan yine endojen opioidlerdir. Bu olgu opioid antagonisti uygulanmasıyla analjezinin ortadan kalkması ve diğer

bazı yöntemler aracılığıyla kanıtlanmıştır. Burada yukarıda sözünü ettiğimiz; "yıkıcı bir stres yanıtının engellenmesi" görüşü bize pek yardımcı olmamaktadır. Ancak yine stres uyarınının organizmayı olabildiğince koruyarak atlatılması yönünde düşündüğümüzde akla yakın bir açıklama ortaya çıkmaktadır. Doğada bir stres uyarını tasarlırsak, örneğin yırtıcı bir hayvanın saldırısında saldırılan hayvan yaralancak ve ağrı duyacaktır, ancak bu duyum o sırada pek işine yaramayacaktır, çünkü ona o sırada canını kurtarmak için gereken ya bütün gücüyle savaşmak ya da kaçmaktır. Bunun için de yarasının olabildiğince az kanaması, bedeninin tüm gücünün kalbine ve kaslarına aktarılması, tüm dikkatini mücadelede toplaması gerekmektedir. Bunları ona yüzeysel damarlarını büzüp kalbinin atım gücünü artırarak sempatik sinir sistemi sağlamaktadır, bu sistemin baskınlığında o sırada gerekli olmayan sindirim, boşaltım gibi işlevler askıya alınmıştır. Ağrı da bu sırada bir engel, bir yükür. Burada canlının yardımına endojen opioidler koşmaktadır, organizma ağrısını onunla ilgilenebileceği daha rahat bir zamana ertelemektedir. Kendi yaşamımızda da bunun örneklerini görürüz; özellikle travmalarda, spor yaralanmalarında ya da trafik kazalarında kişi henüz "olayın şokunu yaşamaktadır" ya da "kırık ya da burkuk henüz sıcaktır" ve bu süre geçene dek ağrı ya pek algılanmamakta ya da algılansa bile organizmada kendine uyan tepkiyi yaratmamaktadır.

Endojen opioidlerin bu ilginç işlevleri çağdaş tıpta yeni yeni ortaya çıkarılmakta ve kullanım alanları aranmaktadır. Oysa uzak doğudaki geleneksel tedavi yöntemleri -endojen opioidlerden haberleri olmasa da- bu prensipleri yüzyıllardır kullanmaktadırlar. Yakın zamana kadar batılılarca ciddiye alınmayan akupunkturun ağrı kesici etkisi endojen opioidler üzerinden gerçekleşmektedir. Ağrı kesiciler geliştirilirken kullanılan plasebonun da analjezik etki yapması yine endojen opioidlerle açıklanmaktadır. Endojen opioidler örneği organizmada ruhsal ve algısal olayların aslında ne kadar etkili olabileceklerinin ve bu etkilerini de ne derecede farmakolojik yollardan gerçekleştirebileceklerinin çarpıcı bir göstergesidir.

#### **KAYNAKLAR:**

- 1- Bouloux, P.M.G.: Cardiovascular response to stress; the role of endogenous opioid peptides, Baillere's clinical endocrinology and metabolism 1; 439-459 (1987)
- 2- Holaday, J.W.; endogenous opioids and their receptors, The Upjohn company, Kalamazoo, michigan 49001 (1985)
- 3- Katzung, B.G.:Basic and clinical pharmacology, Prentice hall, engle-

wood cliffs, new jersey (1989)

4- Kayaalp, S.O.: Rasyonel tedavi yönünden Tıbbi farmakoloji , Cilt II, Ulucan matbaası, Ankara (1985)

5- Üresin, Y.: Opioid nitelikte stres uyaranlarının ouabain tarafından oluşturulan aritmilere ve serum endojen digoksin benzeri madde düzeyine etkileri, Uzmanlık tezi, İstanbul Tıp Fakültesi Tez Bürosu (1990)