Experimed 2021; 11(1): 49-56

DERLEME
REVIEW

DOI: 10.26650/experimed.2021.884254

Endojen Opioidlerin Ağrı Mekanizması Üzerine Etkileri

Effects of Endogenous Opioids on Pain Mechanism

Derya Cansız[1], Ebru Emekli-Alturfan[2], A. Ata Alturfan[1]

[1]İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
[2]Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Biyokimya Bölümü, İstanbul, Türkiye

ORCID ID: D.C. 0000-0002-6274-801X; E.E.A. 0000-0003-0528-9002; A.A.A. 0000-0003-2419-8587

Cite this article as: Cansız D, Emekli-Alturfan E, Alturfan AA. Endojen opioidlerin ağrı mekanizması üzerine etkileri. Experimed 2021; 11(1): 49-56.

ÖZ

Ağrı, "gerçek veya potansiyel doku hasarı ile ilişkili tarif edilen hoş olmayan bir duyusal ve duygusal deneyimdir" şeklinde tanımlanmaktadır. Opioidlerin ağrı mekanizması üzerine etkilerini ortaya koymak amacıyla birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaların çoğunda opioid peptidleri ve opioid reseptör agonistleri üzerine odaklanılmıştır. Ağrı ile dopaminerjik, serotonerjik, glutaminerjik sistemlerin yanı sıra opioid sisteminin de ilişkili olduğu belirtilmektedir.

Papaver somniferum bitkisinden elde edilen ve bir opioid çeşidi olan morfin uzun yıllardır ağrı tedavisinde kullanılmaktadır. Morfin ve diğer ekzojen opioidler canlı organizmada opioid reseptörlerine bağlanarak aktivite gösterirler. Bu reseptörler, proteolitik parçalanma yoluyla aktive olan inaktif polipeptit hormonları olarak ifade edilen opioid peptitlere yanıt verir. Ekzojen opioidlerin yanı sıra canlı organizmalarda bulunan bu opioidlere endojen opioidler denir. Endojen opioidler ve onların peptidleri, periferik ve merkezi sinir sistemi boyunca eksprese edilir ve birçok farklı sistem ve işlevi düzenler. Endojen opioid peptidlerin temel işlevlerinden biri, ağrıya verilen yanıtı, azalan ağrı yolağı ile modüle etmektir. Bu bilgilerin ışığında endojen opioid mekanizması üzerinden hareketle ağrı mekanizması aydınlatılmaya çalışılmıştır. Bu derlemede ağrı tanımı yapıldıktan sonra endojen opioidler ve reseptörlerinden bahsedilecek ve ağrı araştırmalarında uygulanan metodoloji ve güncel bulgular anlatılacaktır.

Anahtar Kelimeler: Ağrı, opioidler, opioid reseptörleri

ABSTRACT

Pain is defined as an unpleasant sensory and emotional experience, associated with potential tissue damage. Many studies have been conducted to reveal the effects of opioids on the pain mechanism. These studies have focused primarily on opioid peptides and opioid receptor agonists. In general, it is declared that dopaminergic, serotonergic, and glutaminergic systems as well as the opioid system are closely associated with pain.

Morphine, an opioid type obtained from *Papaver somniferum*, has been used for pain relief for many years. Morphine and other exogenous opioids show their activity by binding to opioid receptors in living organisms. These receptors respond to opioid peptides expressed as inactive polypeptide hormones activated by proteolytic cleavage. These opioids found in living organisms are referred as endogenous opioids. Endogenous opioids and their peptides are expressed throughout the peripheral and central nervous system and regulate many different systems and functions. One of the main functions of the endogenous opioid peptide is to modulate our pain response through a descending pain modifying pathway. In light of this data, the mechanism of pain has been elucidated by studying the endogenous opioid mechanism. In this review, after the definition of pain, endogenous opioids and their receptors will be mentioned, the methodology and recent findings in pain research will be explained.

Keywords: Pain, opioids, opioid receptors

Ağrının Tanımı

Uluslararası Ağrı Araştırmaları Derneği (IASP) tarafından ağrı, "gerçek veya potansiyel doku hasarı ile ilişkili veya bu tür hasarlar açısından tarif edilen hoş olmayan bir duyusal ve duygusal deneyimdir" şeklinde tanımlanmaktadır. Ağrı, fizyolojisine, yoğunluğuna, süresine, etkilenen doku türü ve sendromlarına göre sınıflandırılabilir. Fizyolojisine ya da mekanizmasına göre ağrı, nosiseptif, nöropatik ve enflamatuvar; yoğunluğuna göre hafif-orta-şiddetli; seyrine göre akut, kronik; ilgili doku tipine göre cilt, kaslar, iç organlar, eklemler, tendonlar, kemikler; sendromlarına göre kanser, fibromiyalji, migren ağrısı şeklinde sınıflandırılır. Bunların yanı sıra psikolojik durum, yaş, cinsiyet ve kültür gibi özel hususlar da ağrı oluşumunda etkilidir (1).

Sorumlu Yazar/Corresponding Author: A. Ata Alturfan **E-mail:** ataalturfan@gmail.com
Başvuru/Submitted: 21.02.2021 **Revizyon Talebi/Revision Requested:** 07.03.2021
Son Revizyon/Last Revision Received: 18.03.2021 **Kabul/Accepted:** 18.03.2021

Content of this journal is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

Ağrının Fonksiyonu

Ağrının temel işlevi organizmayı zarardan koruyan ya da yaralanmayı en aza indirmeyi sağlayan bir uyarı sinyali olmaktır. Canlı organizmalarda ağrı reseptörleri (nosiseptörler) yaygındır. Nosiseptör ağı, derinin herhangi bir yerinden, kaslar ve iç organlar dahil daha derin dokulardaki hasarın sinyalini verebilir. Nosiseptörler, soğuk, ısı, basınç ve kimyasal uyarım gibi bir dizi modaliteye duyarlılığı olan sistemlerden meydana gelir. Ağrının ikinci ana işlevi yaralanmadan sonra ortaya çıkar. Organizmadaki içsel mekanizmalar ağrı şiddetini, yerini ve süresini etkiler. Ağrı, yaralı bölgeden yaralanmamış bölgelere yayılır ve iyileşme sırasında devam eder (1).

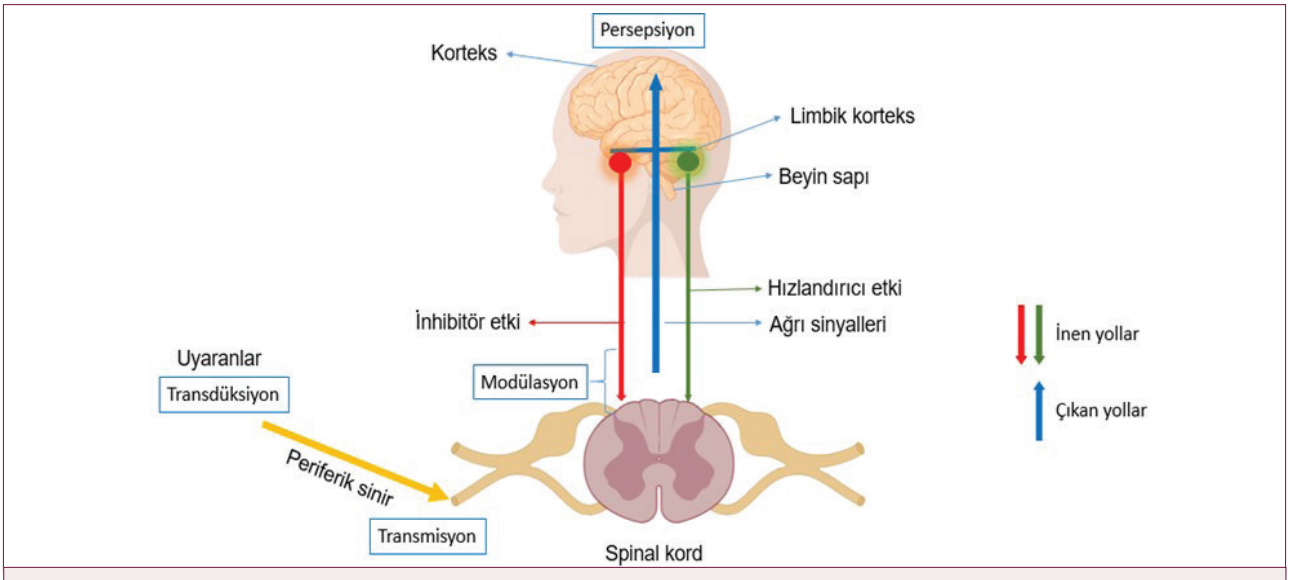
Ağrı mekanizması

Ağrı ilk olarak periferik nosiseptörlerin aktivasyonuyla başlar. Bu reseptörler, Aδ ve C duyusal aferent sinirleri uyaran bir dizi aljezik ve hiperaljezik aracılar tarafından aktive edilir. Duyusal bilgi, β-endorfin ve metenkefalin tarafından modüle edildiği omuriliğin çevresinden dorsal boynuzuna iletilir ve bu, savunma davranışında önemli bir rol oynar (2). Ağrının iletimi transdüksiyon, transmisyon, modülasyon ve persepsiyon olmak üzere dört aşamada gerçekleşir. *Transdüksiyon;* nosiseptörlerde ağrılı uyaranın elektriksel aktiviteye dönüştürüldüğü aşamadır. *Transmisyon;* nosiseptif impulsun sinir sistemi boyunca iletilmesidir. Transmisyon esnasında, öncelikle primer sensöriyel afferent nöronlar elektriksel aktiviteyi omuriliğe taşır. Bunu takiben, nosiseptif impulslar medulla spinalisten çıkan ileti sistemi vasıtasıyla beyin sapı ve talamusa ulaştırılır. Son olarak, talamustan talamokortikal bağlantılarla somatosensöriyel kortekse iletilir. *Modülasyon;* nosiseptif transmisyonun nöral etkenlerle modifiye olmasıdır. *Persepsiyon* ise bireyin psikolojisi ile etkileşimi ve subjektif emosyonel deneyimleri sonucu gelişen, uyarının algılandığı son aşamadır (Şekil 1) (3).

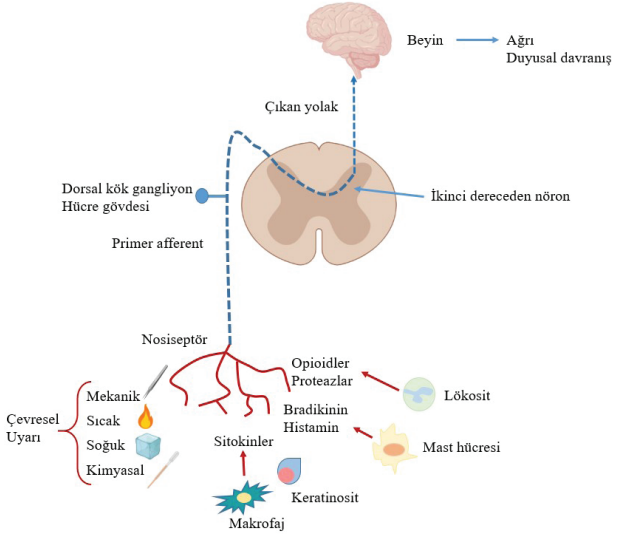
Cilt, kas, vissera, kemik gibi birçok yerde bulunan nosiseptörlerin devreye girmesi ile uyarılan nöronlardan glutamat gibi eksitatör nörotransmitterlerin salınması ağrıyı arttırıcı, gama aminobütirik asit (GABA) gibi inhibitör nörotransmitterlerin salınması ise ağrıyı azaltıcı yönde etki yapar (4). Spinal kord, periferden gelen ağrı sinyallerini çıkan yollar (afferent) vasıtasıyla üst merkezlere iletir. Kortekse ulaşan bu sinyaller, üst merkezlerde değerlendirildikten sonra beyin sapı yoluyla spinal korda geri dönerek ağrıyı kontrol eden inen yolları (efferent) oluşturur. İnen yollar, noradrenalin, seratonin ve dopamin gibi monoaminleri kullandığı için monoaminerjik bir yolaktır. Bu yollar ağrıyı azaltan özellikte olmasının yanı sıra ağrıyı reseptör alt tipi ve baskın monoamin tipine göre arttırabilmektedirler. Bu yüzden, bu yolak modülasyon yolağı olarak da adlandırılır (5).

Ağrı, nosiseptör adı verilen spesifik reseptörler tarafından algılanır. Nosiseptörler periferik terminalleri ağrılı uyaranlara hassas, deri ile deri altı dokularında bulunan çıplak ve serbest sinir uçlarıdır. Nosiseptörler tarafından tespit edilen zararlı sinyaller işlenmek üzere beyine iletilir (6-9). Nosisepsiyon, bir hayvanı veya insanı olası hasara karşı uyaran temel duyu sistemidir. Nosiseptif yollar, motivasyon için önemli olan beyin bölgeleri ile bağlantılıdır ve hayvanlar, kendilerini zararlı uyarandan ve hasardan korumak için sinir sistemi tarafından uyarılır. Evrimsel sürece ve türlerin yaşam şartlarına bağlı olarak türler farklı nosiseptif uyarılara (yüksek mekanik basınç, aşırı sıcaklıklar, zararlı kimyasallar) maruz kalırlar. Bu nedenle türler de çevrelerine uyum sağlamak için nosiseptif sistemlerini geliştirirler (10).

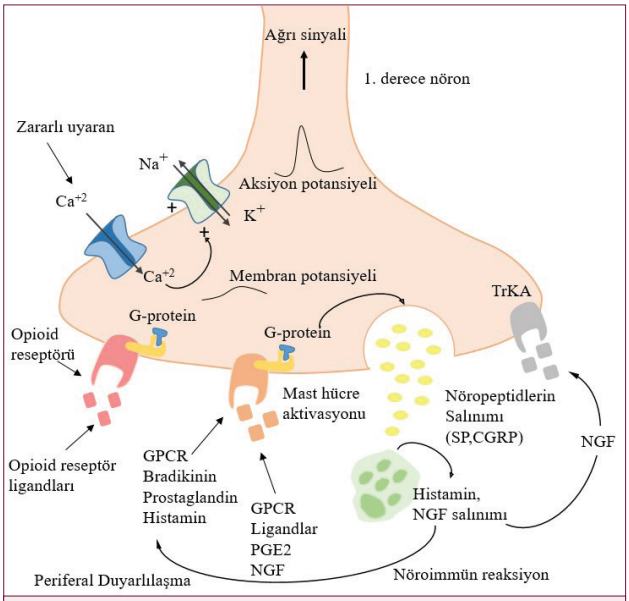
Ağrıya duyarlı nosiseptörlerin aktivasyonu sonucu nörokimyasallar (endorfin, serotonin, P maddesi, bradikinin) salgılanır (Şekil 2-3) (11,12). Nosiseptörler ile bunları çevreleyen düz kaslar, kapiller ve aferent sempatik sinir uçları nosiseptörlerin mikro çevresini oluşturur. Nosiseptörler mekanik uyaranlarla uyarılmalarına ek olarak, endojen algojenik madde olarak tanımla-



Şekil 1. Ağrının algılanma mekanizması (3).



Şekil 2. Periferden beyne giden ağrı yolu: Zararlı çevresel uyaranlar, ağrı hissine yol açan periferik nosiseptörleri aktive edebilir. Sinir terminalinin yakınında bulunan mast hücresi, lökositler, makrofajlar, keratinositler gibi çeşitli hücreler, sinirin aktivasyon eşiğini yükselten veya azaltan aracıları serbest bırakabilir (11).



Şekil 3. Periferde nosiseptör duyarlılığının özellikleri: Termal, kimyasal veya mekanik kaynaklı zararlı bir uyarı, merkezi sinir sistemine giden aksiyon potansiyellerini ortaya çıkarmak için kalsiyum ve sodyum kanallarıyla güçlendirilmiş bir elektrik sinyaline dönüştürülür. Bir yaralanmadan sonra sinir terminaline yakın mast hücreleri aktive olur. Bu, histamin, sinir büyüme faktörü (NGF), prostaglandin ve bradikinin gibi enflamatuar aracıların salınmasına yol açar. Bunlar, GPCR ve tirozin kinaz reseptörü tip 1 (TrKA) gibi, nosiseptor sinir terminallerinde ifade edilen reseptörler üzerinde etki ederek periferik nosiseptör duyarlılaşmasına yol açar. Ayrıca, immün hücreler ve nosiseptörler arasında etkileşim ile sonuçlanan nöropeptitlerin (örn: P maddesi (SP) ve kalsitonin gen ilişkili peptid (CGRP)) salımı vardır. PGE2: Prostanglandin E2 (12).

nan P maddesi, bradikinin, histamin, prostaglandinler, lökotrienler, interlökinler ve TNF–α gibi biyokimyasal moleküllerle de düzenlenebilirler (13).

Endojen Opioidler

Endojen opioidler, G proteinine bağlı reseptör (GPCR) süper ailesine ait olan spesifik opioid reseptörleri üzerinde etki ederler (14,15). Endojen opioid sistemi klasik μ opioid peptid (MOP), δ opioid peptid (DOP) ve κ opioid peptid (KOP) reseptörleri ve klasik olmayan Nosiseptin/Orfanin FQ/NOP reseptöründen oluşur. Bunun yanı sıra, opioid peptidleri olan enkefalin, β-endorfin, dinorfin ve endomorfinden oluşur. MOP, DOP ve KOP opioid reseptörleri sırasıyla OPRM1, OPRK1 ve OPRD1 genleri tarafından kodlanır (Tablo 1) (16). FQ/NOP reseptörlerinin mekanizması henüz tam olarak aydınlatılmamıştır. Klasik opioid reseptörleri naloksonun antagonistik etkisine ve endojen opioidlerin agonistlerine duyarlıyken, klasik olmayan opioid reseptörleri duyarlı değildir (17). Opioid peptidleri, sırasıyla spesifik öncüleri olan preproenkefalin (PENK), proopiomelanokortin

Tablo 1: Endojen opioid sistemin karakterizasyonu (16).

	Endojen Agonistler		
Opioid reseptör	**Öncül**	**Peptit**	**Ağrıya Etkisi**
MOP (μ)	POMC	Endorfin* Endomorfin-1 Endomorfin-2	Analjezi
DOP (δ)	PENK	Enkefalinler*	Analjezi
KOP (κ)	PDYN	Dinorfinler	Analjezi
FQ/NOP	ppN/OFQ	Nosiseptin/orfanin FQ	Analjezi, hiperaljezi/anti-opioid cevabı (beyinde)

*Endorfinler ayrıca DOP reseptörlerine de bağlanırken; enkefalinler MOP reseptörlerine bağlanır.

(POMC), preprodinorfinden (PDYN) meydana gelirler (18). Enkefalinler ve β-endorfin, MOP ve DOP reseptörlerinin endojen ligandlarıdır. β-endorfin, MOP ve DOP reseptörlerini yaklaşık olarak eşit afinite ile bağlarken, enkefalin, DOP reseptörü için on kattan daha fazla yüksek afiniteye sahiptir. Dinorfinlerin seçici olarak KOP reseptörlerini ve bunun yanında birkaç opioid olmayan reseptörü de aktive ettiği belirtilmektedir (19).

Endojen Opioid Peptidleri: β-endorfin, Enkefalin ve Dinorfin, Orfanin FQ/Nosiseptin

Opioid peptidler temel olarak PENK, PDYN, POMC ve pronosiseptin (PNOC) olmak üzere dört öncüden türetilir (Şekil 4) (20). En yaygın olarak bulunan opioid peptidler, POMC adı verilen tek bir prohormondan türetilen endorfinler iken (en güçlü form, β-Endorfin), metiyonin-enkefalin (M-ENK; Tyr-Gly-Gly-Phe-Met) ve lösin-enkefalin (L-ENK; Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu) formunda bulunan enkefalinler, M-ENK'nın C-terminali PENK ve PDYN' den türetilir (21). PDYN, dinorfin A (DYN-A), dinorfin B (DYN-B) ve neoendorfin enkefalinlere karşılık gelen iki motiften oluşur. Endomorfinlerin ise öncü proteinleri henüz tanımlanmamıştır (22).

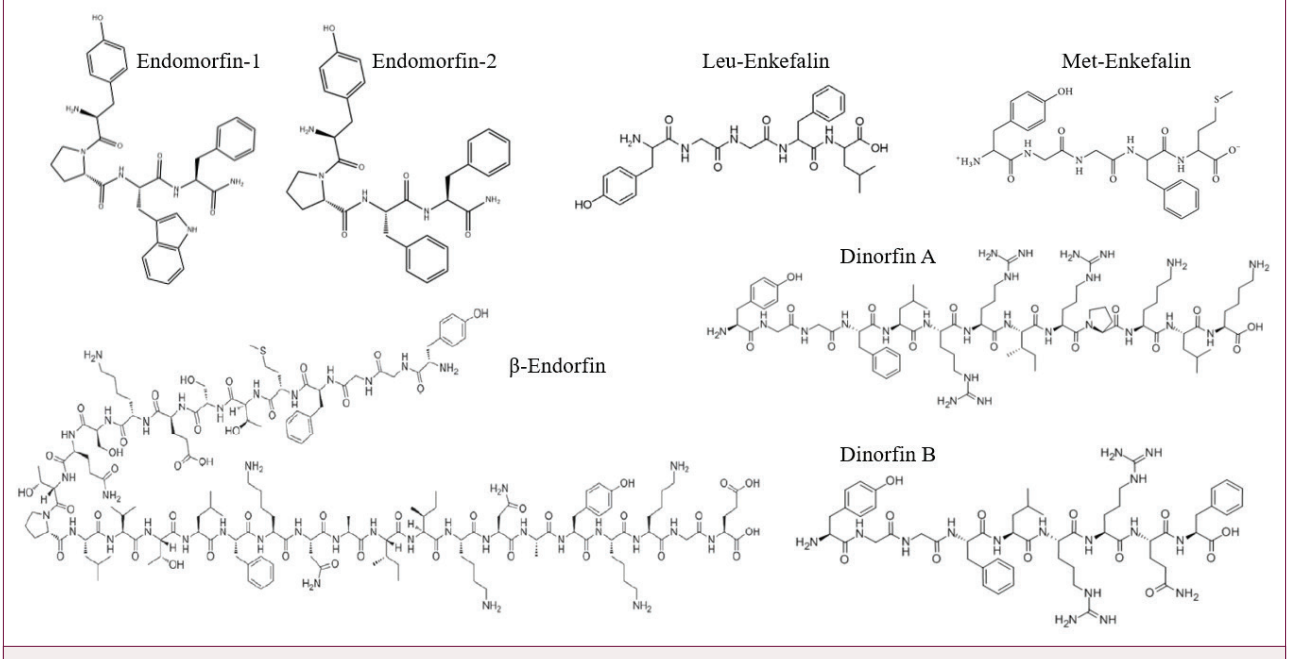
Hughes ve ark. (1975) beyinde μ reseptörlerini bağlayabilen iki pentapeptid (met- ve leu-enkefalinler) olduğunu ortaya koymuşlardır. Bu gözlemleri β-endorfin ve dinorfinlerin keşfi izlemiş ve bunların canlılardaki ağrı giderici sistemde ve bağışıklık sinyalizasyonundaki rollerinin gösterilmesi takip etmiştir (23,24). Özellikle bazal gangliyonlarda yaygın olarak bulunan β-endorfin, enkefalin ve dinorfin gibi opioid peptidler nöromodülatör olarak fonksiyon gösterirler. Bu peptitler işlevlerini μ, δ ve κ opioid reseptör alt tipleri üzerindeki etkileri aracılığıyla gerçekleştirirler (25).

Enkefalinler bağırsak, sempatik sinir sistemi ve adrenal bezlerde üretilir ve DOP reseptörleri için başlıca endojen agonistlerdir (26). Enkefalinler, ilk olarak memelilerde keşfedilen pentapeptidlerdir (23). PENK geninin translasyon sonrası işlenmesi, altı Met-ENK kopyası ve bir Leu-ENK kopyası içeren yedi opioid dizisini kodlar (20). Bununla birlikte, Met-ENK kopyalarının sayısı değişkendir ve Leu-ENK, daha düşük omurgalı taksonlarında her zaman PENK geninin bir parçası olmamaktadır.

β endorfin, 31 amino asit içeren ve μ reseptörüne etki eden birincil endojen opioiddir (27). β-endorfin, öncü peptit POMC' den üretilen bir peptittir. POMC, sadece ödül, doygunluk ve ağrıya değil aynı zamanda hipofiz ve adrenal ekseni düzenleyen hormonal sistemlere de aracılık eden sistemler açısından zengin bir alan olan hipotalamusta da üretilmektedir (26,28).

κ opioid reseptörü için endojen peptit olan dinorfin, birçok forma sahip karmaşık bir nöropeptiddir. Bu nöropeptid, öncelikle ödül arama, motivasyon işleme, stres tepkisi ve ağrı duyarlılığını düzenleyen ve böylece madde ve alkol kullanım bozukluğunun gelişimini etkileyen nöronal yolakları modüle eder (29). Dinorfin beyinde birçok bölgede yoğun olarak bulunmasının yanı sıra amigdala, entorinal korteks, dentat girus, hipotalamus, orta beyin, striatum, hipokampus ve medulla-ponsta (29) serebellum ve kortekse oranla daha yüksek seviyelerde bulunur (29).

Kronik ağrı, amigdaladaki κ opioid reseptörü üzerinde stresi uyaran endojen dinorfin aracılı etkilerle ilişkilidir. κ opioid reseptörünün blokajının, ameliyatla ilişkili anksiyetenin ve ameliyat öncesi artan stresin sonuçlarının önlenmesinde de faydalı olabileceği düşünülmektedir (30).



Şekil 4. Endojen opioid peptidlerinin moleküler yapıları.

Endomorfinler, MOR için afinitesi olan bir opioid peptidler sınıfına aittir ve ilk olarak sığır beyninde ve insan korteksinde keşfedilmiştir (31). İki endomorfin formu tanımlanmıştır; endomorfin-1 (EM-1, Tyr-Pro-Trp-Phe-NH_2) ve endomorfin-2 (EM-2, Tyr-Pro-Phe-Phe-NH_2). EM-1 ve EM-2 amino asit dizilerindeki diğer opioid peptidlerden farklılıkları olmasına rağmen, kodlayan haberci molekülü bilinmemektedir. Güçlü bir antinosiseptif etkiye sahip olmanın yanı sıra, endomorfinlerin memelilerde otonomik, nöroendokrin ve ödül işlevlerinin modülasyonunda rol oynadığı belirtilmiştir (32).

On yedi amino asit içeren bir peptit olan Orfanin FQ/nosiseptin (OFQ/N), opioidlerle yapısal olarak büyük oranda benzerlik göstermesinin yanı sıra yapılan bir dizi çalışmada farmakolojik olarak opioidlerden farklı olduğu belirtilmektedir. Aynı zamanda yine literatüre bakıldığında hem merkezi hem de periferik sinir sisteminde ve ayrıca nöronal olmayan dokularda opioid sistemin temel fonksiyonlarından olan nosisepsiyon modülasyonu (33-35), lokomotor aktivitede etkinlik, nörotransmitter ve hormon salınımının regülasyonu, hafıza ve öğrenme modülasyonu (35) gibi çeşitli fizyolojik fonksiyonlara da sahip olduğu belirlenmiştir. Tüm bunların ışığında OFQ/N opioid sistem ile farmakolojik olarak farklılık göstermesine rağmen yapısal ve fizyolojik fonksiyon bakımından benzerliklerinin olduğu da görülmektedir.

Opioid Reseptörler

MOP, DOP, KOP ve NOP reseptörlerinin aktivasyonu, adenilat siklazların ve siklik adenozin monofosfat (cAMP) oluşumunun G proteinlerine bağımlı inhibisyonuna neden olabilir (17). Bununla birlikte, bu etkilerin ağrı inhibisyonu ile sonuçlandığı kesin yol, sadece MOP reseptörleri için açıklanmıştır. Bu nedenle, azalmış cAMP üretimi, protein kinaz A (PKA) aktivitesinin inhibisyonuna yol açar, bu da ağrının azalmasında rol oynayan çeşitli iyon kanallarının baskılanmasıyla sonuçlanır. Bu kanallar arasında ısı sensörü geçici reseptör potansiyel katyon kanalı alt ailesi V üyesi 1 (TRPV1), hiperpolarizasyonla aktive edilmiş siklik nükleotid-kapılı (HCN) kanallar, asit algılayıcı iyon kanalları (ASIC) ve voltaj kapılı Na^+ (Nav) kanalları yer alır (Şekil 5)(17,36).

***Mü (μ) opioid reseptörü** (MOR)*

Morfin için primer bağlanma bölgesi olduğunun bulunmasının ardından bu ismi almıştır. MOR, opioidlerin antinosiseptif özelliklerinin yanı sıra, kannabinoidler, alkol ve nikotin gibi opioid olmayan uyarıcı/uyuşturucu ilaçların ödüllendirici yönlerinin yanı sıra sosyal etkileşim gibi faaliyetlerine de aracılık eder (26). Bu reseptörler, supraspinal lokasyonlarda, özellikle presinaptik bölgelerde yüksek yoğunlukta bulunur ve genellikle çıkan yolları etkisiz hale getirirken inen yolları etkinleştirir. Limbik sistemde ve hipotalamus gibi nörohormonal sekresyonla ilişkili beyin bölgelerinde yüksek konsantrasyonda bulunurlar. Yukarıda belirtilen işlevlere ek olarak, μ reseptörleri ağrı ve strese yanıtın düzenlenmesinde önemli işlevlere sahiptir (26). μ reseptörü, ağrıyı tedavi etmek için kullanılan güncel opioid agonistlerinin çoğunun birincil hedefidir.

***Kappa (κ) opioid reseptörü** (KOP)*

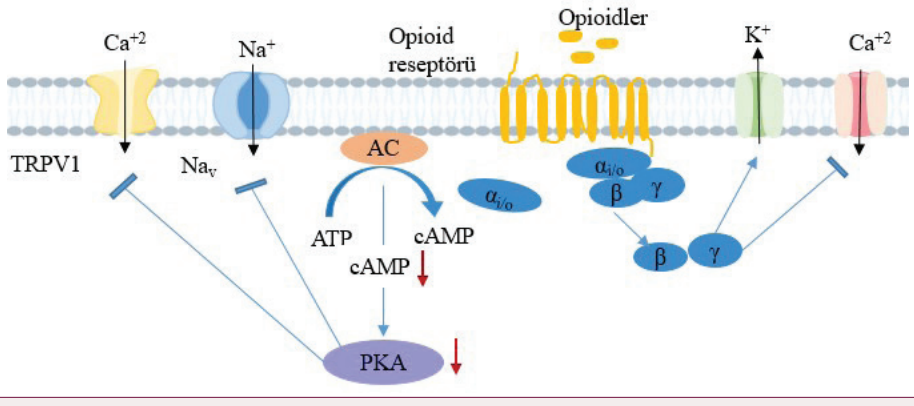
KOR'ların, μ reseptörü ile karşılaştırıldığında farklı fizyolojik süreçlere aracılık ettiği düşünülmektedir. Omurilikte daha yüksek yoğunlukta bulunurlar. Hiperaljezi üretiminde önemli rol oynamalarının yanı sıra viseral ağrının modülasyonunda da etkili oldukları düşünülmektedir. Bununla birlikte, bugüne kadar çalışılan κ agonistlerinin, ilaç gelişimini sınırlayan bir özellik olan güçlü disforik özelliğe sahip oldukları da belirtilmektedir (37).

***Delta (δ) opioid Reseptörü** (DOP)*

Üçüncü tip opioid reseptörü, δ reseptörüdür. μ reseptörleri ile kıyaslandığında, δ opioid reseptörleri orta beyinde nispeten düşük konsantrasyonlarda bulunurken, periferik sinirlerin dorsal kök ganglionlarında yüksek yoğunlukta bulunur. Akut ağrı algısı üzerinde daha düşük etkiye sahiptirler. Ancak periferdeki kronik ağrı ve nosisepsiyonu modüle etmede daha önemli bir role sahip olabilecekleri düşünüldüğü için güncel farmakolojik araştırmaların önemli bir hedefi olarak görülmektedirler (14,26,38).

Nosiseptin/Orfanin FQ (NOP) Reseptörü

Klasik olmayan NOP reseptörleri, nalokson ile antagonizmaya karşı duyarsızdır. Opioid peptidlere karşı düşük afiniteye sahip olup seçici endojen agonistleri, prepro-N/OFQ'dan türeyen no-



Şekil 5. Opioid sinyal yolağı (36).

siseptin/orfanindir. Beyindeki NOP reseptörlerinin aktivasyonu, hayvan modellerinde hiperaljezi veya anti-opioid etkilere yol açabilmektedir (33,34,39).

Klinik ve Deneysel Ağrı Araştırmaları

Opioidlerin ağrı mekanizması üzerine etkilerini ortaya koymak amacıyla birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaların birçoğunda opioid reseptör agonistleri üzerine odaklanılmıştır. Furst ve ark. yaptıkları çalışmada, enflamasyon kaynaklı ağrının hayvan modellerinde periferal MOR, DOR ve KOR'un baskılanmasına katkı sağladığını belirtmişlerdir. Yapılan çalışmada, sıçanlarda formalin testinin enflamatuvar aşamasında, subkutan olarak uygulanan yeni periferik olarak kısıtlanmış μ-opioid agonistlerin, doza bağlı antinosisepsiyon geliştirdiği görülmüştür. Bu etkinin periferal MOR'un aktivasyonundan kaynaklandığını göstermek için de periferik olarak kısıtlanmış antagonist nalokson metiyodid kullanılmış ve tersine etki görülerek MOR'un etkisi teyit edilmiştir (40). Pacheco ve Duarte yaptıkları çalışmada, DOR agonisti SNC80'i, subkutan uygulamayı takiben sıçan pençesinin PGE2 ile indüklenen hiperaljezisinde doza bağlı antinosisepsiyon ürettiğini görmüşlerdir (41). Bu etki, aynı uygulamanın pençeye uzak bir bölgeye uygulanmasından sonra da gözlenmiş, ve elde edilen sonuç, antinosisepsiyonun periferal DOR tarafından sağlandığını düşündürmüştür (41). Binder ve ark. yaptıkları çalışmada, KOR seçici opioid agonistleri pençeye deri altından uygulandığında, Freund'un adjuvanla (FCA) indüklenen tam kronik enflamasyondan sonra ağrı eşiklerinde, nalokson metiyodid tarafından antagonize edilen güçlü doza bağlı artışlara neden olduğunu görmüşlerdir (42). Sengupta ve ark. enflamatuvar bağırsak hastalığı oluşturdukları bir hayvan modelinde, periferik olarak kısıtlanmış κopioid agonistler, viskeromotor tepkilerde ve afferent sinir aktivitesinde doza bağlı, çevresel olarak antagonize azalmalar oluşturarak periferik KOR'un antinosisepsiyonu etkilediğine dair kanıtlar ortaya koymuşlardır (43). Sıçan pençesinin FCA ile indüklenen enflamasyonunu kullanan tek bir çalışmada, lokal olarak hareket eden MOR, DOR ve KOR seçici agonistlerin, doza bağlı, stereospesifik ve reseptöre özgü antagonistler tarafından geri döndürülebilir olan antinosisepsiyon sağladığı bildirilmiştir (42). Enflamatuvar ağrıya ek olarak, periferal opioid reseptörlerinin termal yaralanmayı takiben sıçanlarda ve uterin servikal distansiyon, nöropatik ağrı ve nosiseptif ağrının hayvan modellerinde nosiseptif tepkileri hafiflettiği bildirilmiştir (40).

Opioidlerin ağrı mekanizması üzerindeki etkilerini ortaya koymak adına opioid peptidleri ile de birçok çalışma yapılmıştır. Yaygın kronik ağrılı HIV pozitif bireylerde β endorfin seviyelerinin azaldığı gösterilmiştir. Bu nedenle HIV pozitif yaygın kronik ağrılı bireylerde tedavi amaçlı olarak endojen opioidleri artırmaya yönelik stratejiler vardır. Pannell ve ark. tarafından bu tür bir strateji kullanılmış, burada daha yüksek seviyelerde endojen opioid içeren makrofajların farelere aktarımı, opioid reseptör antagonisti nalokson metiyodid tarafından tersine çevrilen mekanik aşırı duyarlılığı iyileştirdiği görülmüştür (44).

Benzer şekilde endojen opioidleri artıran peroksizom proliferatör ile aktive olan reseptör (PPAR) agonistlerinin, enflamatuvar ağrı modellerinde nosiseptif eşiği yükselttiği gösterilmiştir (45).

Endojen opioidleri ifade eden nöronları incelemek için çeşitli transgenik modeller geliştirilmiştir. Bu modeller arasında POMC, preproenkefalin, enkefalin ve dinorfin için nakavtlar ve Cre-rekombinaz hatları kullanılmıştır. Bunun yanı sıra, opioid reseptörlerinin rolünü incelemek için MOR, DOR ve KOR nakavt hatlarını içeren farelerde çalışmalar yapılmıştır (45). Opioid peptidlerini ve reseptörlerinin nakavt edilmesi ile davranışsal sonuçlarını tanımlayan ilk çalışmalar, her nakavt hattındaki peptidler ve reseptörlerdeki gelişimsel adaptasyonların tartışılması dahil olmak üzere dikkatle gözden geçirilmiştir. Kısaca, enkefalin nakavt fareler, supraspinal analjezi ve enflamatuvar ağrıda eksikliklere sahiptirler. B-endorfin nakavtları, kronik ağrıdan sonra anormal MOR regülasyonu göstermişler ve dinorfin nakavtları, bozulmuş stres kaynaklı davranış tepkileri sergilemişlerdir (46). Navratilova ve ark. ratlarda yaptıkları çalışmada, kronik ağrının amigdaladaki KOR üzerinde stresi teşvik eden endojen dinorfin aracılı etkileri ile ilişkilendirmiş ve KOR blokajının, ameliyatla ilişkili anksiyeteyi ve ameliyat öncesi artan stresin sonuçlarını önlemede de faydalı olabileceğini ortaya koymuşturlar (30).

Ağrı mekanizması üzerine yapılan farmakolojik çalışmalarda opioidlerin ağrı üzerine etkilerini ortaya koymak adına yapılan çalışmalar da literatürde mevcuttur. Schnörr ve ark. (47) yaptıkları çalışmada, zebra balığı embriyolarına 5 gün boyunca seyreltik asetik asit maruziyeti ve analjezik olarak da buprenorfin uygulayarak zararlı bir uyarana maruz kalmaları üzerine davranışsal tepkiler görmeyi hedeflemişlerdir. Maruziyet sonrası yanıtların büyüklüğü, uygulanan uyaranın yoğunluğuna bağlı olarak nosiseptif yolların aktivasyonu sağlamış ve değişen cox-2 mRNA ekspresyonu ile de doğrulanmıştır. Analjezik buprenorfinin, bu modelde gelişmiş omurgalılarda ve memelilerde olduğu gibi benzer antinosiseptif özelliklere sahip olduğu ve zararlı uyaran tarafından indüklenen davranışsal tepkileri önleyebildiği ortaya konulmuştur. Deakin ve ark. (47) yapmış oldukları çalışmalarda balıklara asetik asit ile ağrı modeli oluşturmuş ve bunu davranış testleri ile de desteklemişlerdir. Bunun yanı sıra balıklara morfin gibi ekzojen opioidler vererek ağrının opioidler aracılığıyla azaltılabildiğini ve yine aynı çalışmalarda balıklara opioid antagonisti olan nalokson vererek morfin etkisinin ortadan kaldırıldığında balıkların yine aynı ya da yakın ağrıları hissettiğini ortaya koyarak balıkların ağrı çalışmaları için uygun bir model olduğunu ortaya koymuşlardır (47).

Farmakolojik olmayan ağrı tedavilerinin analjezik etkilerinin, endojen opioid peptidleri etkilediği belirtilmiştir (48,49). Bu nedenle ağrının giderilmesi amacıyla bir kısmı farmakolojik olmayan tedavi denemeleri bulunmaktadır. Akupunktur ve elektro-akupunktur yüzyıllardır Asya kültüründe tedavi edici bir yöntem olarak kullanılmaktadır. Nöral endojen opioid sistemi, ağrının yönetiminde anahtar bir rol oynar ve akupunktur veya elektro-akupunkturla indüklenen analjezinin aracılığında çok önemlidir. Çalışmalar, düşük frekanslı elektro-akupunkturun

sırasıyla μ-opioid, δ-opioid ve FQ (NOP) reseptörleriyle etkileşime giren β-endorfin, enkefalin ve nosiseptin ekspresyonunu artırdığını ortaya koymuştur. Bununla birlikte, yüksek frekanslı elektro-akupunktur tedavisinin, KOR ile etkileşime giren dinorfin A'nın ekspresyonunu artırdığı bildirilmiştir (49).

SONUÇ

Ağrı üzerine yapılan birçok çalışmada genel olarak ağrı mekanizmasının aydınlatılması amaçlanmıştır. Bu çalışmalarda ağrı ile dopaminerjik, serotonerjik, glutaminerjik sistemlerin yanı sıra opioid sisteminin de ilişkili olduğu belirtilmektedir. Opioidler ekzojen ve endojen olarak ikiye ayrılırlar. Ekzojen bir opioid olan ve analjezik etkiye sahip morfin 19. yüzyılın başlarında keşfedilmiş ve günümüzde de ağrı kesici/analjezik olarak kullanılmaya devam edilmektedir. Morfin en etkili opioid analjeziklerinden biridir; fakat kronik ağrı durumlarında uzun süreli kullanılması sonucu bağımlılık geliştirmesi sebebiyle yan etkiye sahiptir. Bu durum araştırmacıları yeni ve yan etkisi olmayan analjezikler geliştirmeye yönlendirmiştir. Bu amaçla ağrı mekanizmasının bilinmeyen yönlerini aydınlatılması için endojen opioidler üzerine yapılan çalışmalar uzun yıllardır devam etmektedir.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Çalışma Konsepti - A.A.A.; Veri Toplama - D.C., E.E.A., A.A.A.; Veri Analizi/Yorumlama - E.E.A., Yazma - D.C.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışmada finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - A.A.A.; Data Collection - D.C., E.E.A., A.A.A.; Analysis and/or Interpretation - E.E.A.; Writing - D.C.

Conflict of Interest: The authors have no conflict of interest to declare.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support

KAYNAKLAR

1. Loeser JD, Treede RD. The Kyoto protocol of IASP Basic Pain Terminology. Pain 2008; 137(3): 473-7. [CrossRef]
2. Bán EG, Brassai A, Vizi ES. The role of the endogenous neurotransmitters associated with neuropathic pain and in the opioid crisis: The innate pain-relieving system. Brain Res Bull 2020; 155: 129-36. [CrossRef]
3. Aydın ON. Ağrı ve ağrı mekanizmalarına güncel bakış. ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi 2002; 3(2): 37-48.
4. Fundytus ME. Glutamate Receptors and Nociception. CNS Drugs 2001; 15(1): 29-58. [CrossRef]
5. Bannister K, Bee LA, Dickenson AH. Preclinical and Early Clinical Investigations Related to Monoaminergic Pain Modulation. Neurotherapeutics 2009; 6(4): 703-12. [CrossRef]
6. Seol Hee Im, Galko MJ. Model for the Biology of Nociception. 2012; 241(1): 16-26. [CrossRef]
7. Smith ESJ, Lewin GR. Nociceptors: a phylogenetic view. J Comp Physiol A Neuroethol Sens Neural Behav Physiol. 2009; 195(12): 1089-106. [CrossRef]
8. Lawson SN, Waddell PJ. Soma neurofilament immunoreactivity is related to cell size and fibre conduction velocity in rat primary sensory neurons. J Physiol 1991; 435: 41-63. [CrossRef]
9. Lee KH, Chung K, Chung JM, Coggeshall RE. Correlation of cell body size, axon size, and signal conduction velocity for individually labelled dorsal root ganglion cells in the cat. J Comp Neurol 1986; 243(3): 335-46. [CrossRef]
10. Muzny DM, Bainbridge MN, Chang K, Dinh HH, Drummond JA, Fowler G, et al. Comprehensive molecular characterization of human colon and rectal cancer. Nature 2012; 487(7407): 330-7. [CrossRef]
11. McDougall JJ. Peripheral analgesia: Hitting pain where it hurts. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis 2011; 1812(4): 459-67. [CrossRef]
12. Olesen AE, Andresen T, Staahl C, Drewes AM. Human experimental pain models for assessing the therapeutic efficacy of analgesic drugs. Pharmacol Rev 2012; 64(3): 722-79. [CrossRef]
13. Woolf CJ, Ma Q. Nociceptors-Noxious Stimulus Detectors. Neuron 2007; 55(3): 353-64. [CrossRef]
14. Bao W, Volgin AD, Alpyshov ET, Friend AJ, Strekalova T V, de Abreu MS, et al. Opioid Neurobiology, Neurogenetics and Neuropharmacology in Zebrafish. Neuroscience 2019; 404: 218-32. [CrossRef]
15. Al-Hasani R, Bruchas MR. Molecular mechanisms of opioid receptor-dependent signaling and behavior Anesthesiology 2011; 115: 1363-81. [CrossRef]
16. Mistry C, Bawor M, Desai D, Marsh D, Samaan Z. Genetics of Opioid Dependence: A Review of the Genetic Contribution to Opioid Dependence. Curr Psychiatry Rev 2014; 10(2): 156-67. [CrossRef]
17. Machelska H, Celik MO. Opioid Receptors in Immune and Glial Cells—Implications for Pain Control. Front Immunol. 2020; 11: 300. [CrossRef]
18. Kieffer BL, Gavériaux-Ruff C. Exploring the opioid system by gene knockout. Progr in Neurobiol 2002; 66: 285-306. [CrossRef]
19. Clarke S, Zimmer A, Zimmer AM, Hill RG, Kitchen I. Region selective up-regulation of μ-, δ- and κ-opioid receptors but not opioid receptor-like 1 receptors in the brains of enkephalin and dynorphin knockout mice. Neuroscience 2003; 122(2): 479-89. [CrossRef]
20. Ganesh CB. The stress – Reproductive axis in fish: The involvement of functional neuroanatomical systems in the brain. J Chem Neuroanat 2021; 112: 101904. [CrossRef]
21. Herrero-Turrión MJ. Opioids and Opioid Receptors in Fishes . In: Reference Module in Life Sciences. Elsevier; 2017. p:1-15. [CrossRef]
22. Zadina JE, Hackler L, Ge LJ, Kastin AJ. A potent and selective endogenous agonist for the μ-opiate receptor. Nature 1997; 386(6624): 499-502. [CrossRef]
23. Hughes J, Smith TW, Kosterlitz HW, Fothergill LA, Morgan BA, Morris HR. Identification of two related pentapeptides from the brain with potent opiate agonist activity. Nature 1975; 258(5536): 577-9. [CrossRef]
24. Holden JE, Jeong Y, Forrest JM. The endogenous opioid system and clinical pain management. AACN clinical issues 2005; 16: 291-301. [CrossRef]
25. Laycock H, Bantel C. Opioid mechanisms and opioid drugs. Anaesth Intensive Care Med 2019; 20(8): 450-5. [CrossRef]
26. Friedman A, Nabong L. Opioids: Pharmacology, Physiology, and Clinical Implications in Pain Medicine. Phys Med Rehabil Clin N Am 2020; 31(2): 289-303. [CrossRef]

27. Bodnar RJ. Endogenous opiates and behavior: 2012. Peptides 2013; 50: 55-95. [CrossRef]
28. Rosemann M, Ivashkevich A, Favor J, Dalke C, Hölter SM, Becker L, et al. Microphthalmia, parkinsonism, and enhanced nociception in Pitx3 416insG mice. Mamm Genome 2010; 21(1-2): 13-27. [CrossRef]
29. Karkhanis AN, Al-Hasani R. Dynorphin and its role in alcohol use disorder. Brain Res 2020; 1735: 146742. [CrossRef]
30. Navratilova E, Ji G, Phelps C, Qu C, Hein M, Yakhnitsa V, et al. Kappa opioid signaling in the central nucleus of the amygdala promotes disinhibition and aversiveness of chronic neuropathic pain. Pain 2019; 160(4): 824-32. [CrossRef]
31. Hackler L, Zadina JE, Ge LJ, Kastin AJ. Isolation of relatively large amounts of endomorphin-1 and endomorphin- 2 from human brain cortex. Peptides. 1997; 18(10): 1635-9. [CrossRef]
32. Zadina JE. Isolation and distribution of endomorphins in the central nervous system Japanese Journal of Pharmacology 2002; 89: 203-8. [CrossRef]
33. Meunier JC, Mollereau C, Toll L, Suaudeau C, Moisand C, Alvinerie P, et al. Isolation and structure of the endogenous agonist of opioid receptor-like ORL1 receptor Nature 1995; 377: 532-5. [CrossRef]
34. Reinscheid RK, Nothacker HP, Bourson A, Ardati A, Henningsen RA, Bunzow JR, et al. Orphanin FQ: A neuropeptide that activates an opioidlike G protein-coupled receptor. Science 1995; 270(5237): 792-4. [CrossRef]
35. Reinscheid RK, Nothacker HP, Civelli O. The orphanin FQ/nociceptin gene: Structure, tissue distribution of expression and functional implications obtained from knockout mice. Peptides 2000; 21(7): 901-6. [CrossRef]
36. Zhang L, Zhang J-T, Hang L, Liu T. Mu Opioid Receptor Heterodimers Emerge as Novel Therapeutic Targets: Recent Progress and Future Perspective. Front Pharmacol 2020; 11: 1078. [CrossRef]
37. Chavkin C. The therapeutic potential of κ-opioids for treatment of pain and addiction Neuropsychopharmacology. Neuropsychopharmacology 2011; 36: 369-70. [CrossRef]
38. Pradhan AA, Befort K, Nozaki C, Gavériaux-Ruff C, Kieffer BL. The delta opioid receptor: An evolving target for the treatment of brain disorders. Trends Pharmacol Sci 2011; 32: 581-90. [CrossRef]
39. Pan ZZ, Hirakawa N, Fields HL. A cellular mechanism for the bidirectional pain-modulating actions of orphanin FQ/nociceptin. Neuron 2000; 26(2): 515-22. [CrossRef]
40. Fürst S, Riba P, Friedmann T, Tímar J, Al-Khrasani M, Obara I, et al. Peripheral versus central antinociceptive actions of 6-amino acid-substituted derivatives of 14-O-methyloxymorphone in acute and inflammatory pain in the rat. J Pharmacol Exp Ther 2005; 312(2): 609-18. [CrossRef]
41. Pacheco DF, Reis GML, Francischi JN, Castro MSA, Perez AC, Duarte IDG. y-Opioid receptor agonist SNC80 elicits peripheral antinociception via y 1 and y 2 receptors and activation of the l-arginine/nitric oxide/cyclic GMP pathway Life Sciences 2005; 78(1): 54-60. [CrossRef]
42. Binder W, Machelska H, Mousa S, Schmitt T, Rivière PJM, Junien JL, et al. Analgesic and antiinflammatory effects of two novel κ-opioid peptides. Anesthesiology 2001; 94(6): 1034-44. [CrossRef]
43. Sengupta JN, Snider A, Su X, Gebhart GF. Effects of kappa opioids in the inflamed rat colon. Pain 1999; 79(2-3): 175-85. [CrossRef]
44. Pannell M, Labuz D, Celik M, Keye J, Batra A, Siegmund B, et al. Adoptive transfer of M2 macrophages reduces neuropathic pain via opioid peptides. J Neuroinflammation 2016; 13(1): 262-89. [CrossRef]
45. Aggarwal S, DeBerry JJ, Ahmad I, Lynn P, Dewitte C, Malik S, et al. Heme attenuates beta-endorphin levels in leukocytes of HIV positive individuals with chronic widespread pain. Redox Biol 2020; 36: 101684. [CrossRef]
46. Mouradov D, Domingo E, Gibbs P, Jorissen RN, Li S, Soo PY, et al. Survival in stage II/III colorectal cancer is independently predicted by chromosomal and microsatellite instability, but not by specific driver mutations. Am J Gastroenterol. 2013; 108(11): 1785-93. [CrossRef]
47. Schnörr SJ, Steenbergen PJ, Richardson MK, Champagne DL. Measuring thigmotaxis in larval zebrafish. Behav Brain Res 2012; 228(2): 367-74. [CrossRef]
48. Deakin AG, Buckley J, AlZu'bi HS, Cossins AR, Spencer JW, Al'Nuaimy W, et al. Automated monitoring of behaviour in zebrafish after invasive procedures. Sci Rep 2019; 9(1): 1-13. [CrossRef]
49. Ali U, Apryani E, Wu HY, Mao XF, Liu H, Wang YX. Low frequency electroacupuncture alleviates neuropathic pain by activation of spinal microglial IL-10/β-endorphin pathway. Biomed Pharmacother 2020; 125: 109898. [CrossRef]