

BİYOTOKSİNLERİN AĞRI KESİCİ OLARAK KULLANIMI

Ender YARSAN¹

İbrahim AKTAŞ²

Özet: Ağrı; Uluslararası Ağrı Çalışmaları Birliği (International Association for the Study of Pain, IASP) tarafından “*var olan veya olası doku hasarına eşlik eden veya bu hasar ile tanımlanabilen, hoşça gitmeyen duyuşsal ve emosyonel (hissi) deneyim*” olarak tanımlanmıştır. Ağrı kesici amaçla narkotik ilaçlar ve nonsteroid yangı önleyici ilaçlar kullanılır. Bununla birlikte alternatif tıp uygulamaları olarak biyotoksinler de önemli bir yer tutar. Bu derlemede toksin ağrı kesicilerden hayvansal kökenli deniz salyangozu, örümcek, akrep ve yılan zehirleri ile mikroorganizma kaynaklı botulinum toksininin özellikleri değerlendirilmiştir.

Anahtar kelimeler: Ağrı, Biyotoksin.

USAGE OF BIOTOXINS AS ANALGESIC

Abstract: Pain has been defined by The International Association for the Study of Pain as “An unpleasant sensory and emotional experience associated with actual or potential tissue damage, or described in terms of such damage”. Narcotic drugs and non-steroidal anti-inflammatory drugs are used for analgesic purpose. On the other hand biotoxins are important compounds in the alternative medicine. In this review, toxin analgesics, animal originated winkle, spider, scorpion, snake venoms and microorganism originated botulinum toxin were evaluated. .

Key words: Pain, Biotoxin.

Ağrının Tanımı

Uluslararası Ağrı Çalışmaları Birliği (International Association for the Study of Pain, IASP) ağrıyı “*Var olan veya olası doku hasarına eşlik eden veya bu hasar ile tanımlanabilen, hoşça gitmeyen duyuşsal ve emosyonel (hissi) deneyim*” olarak tanımlanmıştır ve ağrının bir korunma mekanizması olduğunu belirtmiştir (Babacan, 2011). Ağrı oluşumu ve Merkezi Sinir Sistemi (MSS)’ne iletilerek algılanması tam olarak açıklanamamıştır. Ağrının oluşmasında ilk basamak ağrının algılanması ile ilgili nosiseptör denilen reseptörlerin ve diğer reseptörlerin algojenik maddeler denen ağrı uyarıcı maddelerle uyarılmasıdır. Vücudun bazı bölgelerinde daha yoğun olmak üzere tüm vücuda yayıl-

mış olan nosiseptörlerin sıcaklık ve mekanik uyarıları algılayan iki alt tipi bulunmaktadır. Bu reseptörleri uyaran histamin, serotonin, kininler ve prostaglandin (PG)’ler olmak üzere dört farklı nöromedyatör (NM) madde bulunmaktadır (Dizdar, 2011).

Ağrının Sınıflandırılması

Ağrı çok boyutlu bir kavramdır. Bu nedenle sınıflandırılması karışıktır. Ağrı başlama zamanı, kaynak aldığı bölge, mekanizması ve duyu şekilleri açısından sınıflandırılabilir (Pirbudak-Çöçelli, 2008). Bunun yanında ağrının sınıflandırılması aşağıdaki değişkenler dikkate alınarak da yapılabilir:

1. **Süresine göre:** Akut, İyileşmekte Olan ve Kronik Ağrı

¹. Prof.Dr., Ankara Üniv, Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Ankara

². Doktora Öğr., Ankara Üniv, Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Ankara



2. **Pato-fizyolojik mekanizmasına göre:** Fizyolojik, Nosiseptif, Nöropatik Ağrı
3. **Klinik özelliğine göre:** Cerrahi Girişim Sonrası, Maligniteye Bağlı, Nöropatik ve Dejeneratif Ağrı (Vadivelu ve ark., 2009).

Ağrının Algılanması

Ağrının algılanması ağrı reseptörlerinin uyarılması ile gerçekleşir. Ağrı reseptörleri cilt, derin doku ve organlarda bulunan serbest sinir uçlarıdır. Bunlar mekanoreseptör (dokunma ve hareket), termoreseptör (ısı değişiklikleri) ve nosiseptör (kuvvetli mekanik ve termal uyarı) olarak üçe ayrılır. Belirtilen reseptörler vücuttan salgılanan NM'ler tarafından uyarılırlar.

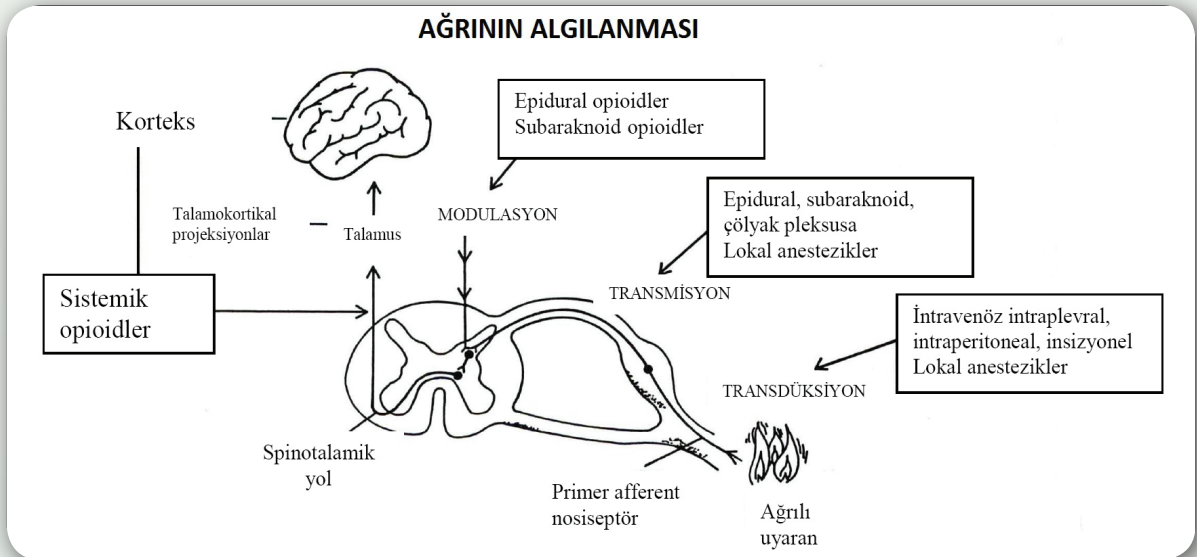
Ağrının algılanması ile ilgili çeşitli teoriler ileri sürülmüştür. Goldscheider, ağrı duyusunun son ve kritik belirleyicisinin uyarının süresi ve uyarıların toplamı olduğunu belirtmiştir. Bu, pattern (kalıp veya model) teorilerinin temelini oluşturur ve toplama (bir araya gelme) üzerine kurulmuştur. Ağrıyı uyaran sinir uyarıları, ciltten algılanan duyarların arka boynuz hücrelerinde toplanması ile oluşturulur ve bu hücrelerin çıkışı kritik bir seviyeyi aşarsa ağrı hissedilir (Işık, 2006; Edirne, 2011).

Ağrının algılanması ile ilgili süreçler; ağrılı uyarının ağrı bilgisi haline gelip MSS ile bütünleşmesi, MSS'nin somato-sensoriyal ve psikolojik verileri değerlendirilmesi ve yeni bir bilgi haline getirmesi ve ağrıya karşı reaksiyonun oluşturulması aşamalarını kapsar. Bu süreç Şekil 1'de gösterilmiştir.

AĞRININ KESİLMESİ

Steroid Yapıda Olmayan Ağrı Kesici ve Yangı Giderici İlaçlar

Steroid yapıda olmayan ağrı kesici ve yangı giderici ilaçların (Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs, NSAIDs) etki mekanizması PG sentezinin engellenmesine dayanmaktadır. Başlangıçta NSAID ilaçların etkisinin yangı giderici etkinliğine bağlı olarak ikincil etki olarak meydana geldiği düşünülmekte iken daha sonra yapılan araştırmalar yangı giderici etkinlikle ağrı kesici etkinlik arasında güçlü bir bağlantı olmadığını ortaya koymuştur. Buna ilaveten, NSAID ilaçların ağrı kesici etkinliğinin sadece çevresel PG sentezine bağlı olmadığı, çeşitli çevresel ve merkezi mekanizmaların sonucu olarak meydana geldiğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır (Lynch ve ark., 2006; Duman; 2007 Yeğül, 2011).



Şekil 1. Ağrının algılanma süreci (Babacan, 2011).



Narkotik Ağrı Kesiciler

Bu grup ilaçlar afyon alkaloidleri veya opiatlar olarak da adlandırılırlar. Doza bağlı olarak MSS ve solunum sistemini baskı altına alırlar. Ayrıca sindirim sistemi hareketlerini de önlerler. NSAID ilaçlar gibi yangı giderici ve ateş düşürücü etkileri yoktur (Traş ve ark., 2009). MSS düzeyinde opioid reseptörleri uyararak etkilerini meydana getirirler. Oipoid reseptörler Mü, Kappa, Sigma, Delta ve Epsilon olmak üzere 5 alt tipe ayrılırlar. Belirtilen reseptörlerin doğal uyarıcı maddeleri endojen peptitlerdir. Bu maddeler bir hipofiz hormonu olan beta-lipoproteininin kısımlarıdır. Endojen peptitler arasında endorfinler (alfa-, beta- ve gamma-) ve enkefalinler (metiyonin- ve löysin-) bulunur. Enkefalinler dışında opioid reseptörlerin doğal uyarıcıları olan dinorfinler (-A, -B, alfaneoendorfin, betaneoendorfin) de bulunmaktadır. Mü reseptör alt tiplerinden Mü-1 opioid maddelerin beyin; Kappa reseptörlerin Kappa-1 alt tipi beyin, Kappa-3 alt tipi omurilik; Delta reseptörlerden Delta-1 ve Delta-2 alt tipleri beyin ve omurilik düzeyinde ağrı kesici etkinliklerine aracılık ederler (Kaya, 2009).

Ağrı Kesilmesini Destekleyici (Adjuvan) İlaçlar

Bu ilaçlar, asıl olarak ağrı tedavisi için değil, başka hastalıkların tedavisi amacı ile üretilmiş ve kullanılmakta iken, bazı ağrı sendromlarının tedavisinde analjezik etki gösteren ilaçlardır. Farklı farmakolojik gruplara ait ve birbirlerinden farklı etki mekanizmaları olan bu ilaçların bazıları doğrudan ağrı kesici etki sağlarken, bazıları ise birlikte kullanıldıkları diğer ağrı kesici ilaçların etkinliğini arttırmaktadır (Şahin, 2007). Bu amaçla kullanılan ilaçlar;

- a. Antideprasanlar
- b. Antikonvülzanlar
- c. Alfa-2 adrenerjik reseptör agonistleri
- d. Kortikosteroidler
- e. Yerel anestezipler
- f. Topikal ajanlar

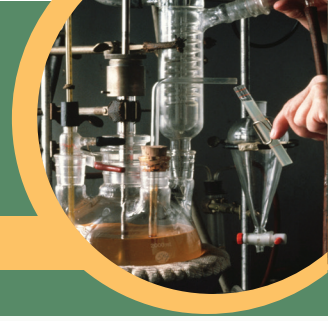
- g. N-methyl-D-aspartate (NMDA) reseptör antagonistleri
- h. Kannabinoidler
- i. Bifosfonatlar ve kalsitonin
- j. GABA reseptör agonistleri
- k. Nöro-immunomodülatör maddelerdir (Knotkova ve Pappagallo, 2007).

AĞRI KESİCİ BİYOTOKSİNLER

Toksinler bitkilerde, hayvanlarda ve mikroorganizmalarda savunma ve beslenme amaçlı üretilen peptid ve diğer yapıda moleküllerin özel karışımlarıdır. Bu toksinler etki ve dayanıklılık özellikleri ile insan ve hayvanlarda çeşitli biyokimyasal ve fizyolojik mekanizmaların ortaya konmasında ve sağaltım amacı ile kullanılan çeşitli ilaçların geliştirilmesinde kullanılmaktadır. Yapılan araştırmalar ağrı kesici potansiyeli olan biyolojik toksin kaynağı olarak deniz salyangozu ve yumuşakçaları, örümcek, akrep, kurbağa, yılan ve Gila kertenkelesi üzerinde yoğunlaşmıştır (Kelle, 2006b). Belirtilen hayvansal toksinlerin yanı sıra *Cl.botulinum* tarafından üretilen botulinum toksininin A tipi ağrı iletimini sağlayan sinir hücresinden P maddesinin salınımını engelleyerek ağrı kesici etkinlik gösterir (Truong ve Jost, 2006).

Deniz salyangozu toksinleri

Deniz salyangozu avını yakalamak ve kendisini savunmak için bir takım peptid yapıda toksinlere sahiptir. Belirtilen toksinler çok çeşitli farmakolojik yapıyı hedef alırlar. Bu peptitlerden bazıları vücut içinde kalsiyum kanalı, noradrenalin geri alım pompası, kolinerjik-nikotinik reseptör, NMDA ve nörotensin reseptörü inhibisyonu yaparlar ve ağrı tedavisi yönüyle önem kazanırlar (Lewis, 2004). Birçoğu voltaj kapılı sodyum kanallarını hedef alan yüksek seçicilik ve etki gücüne sahiptirler. Konotoksin ailesi belirtilen sodyum kanalları üzerine baskıcı (μ - ve μ O-konotoksinler), inaktivasyonun ertelenmesi (δ -konotoksinler) veya kanal blokajı (μ -konotoksinler) yaparak etki gösterirler.



Conus geographus adlı deniz salyangozundan elde edilen μ -Konotoksinlerden GIIIA ve GIIIB alt tipleri ilk olarak tanımlanmışlardır. **μ -GIIIA konotoksin** iskelet kası sodyum kanallarını ($\text{Na}_v1.4$) kapatarak etkili olur. Diğer sodyum kanal tiplerine daha az ilgi duyar (Norton, 2010).

w-Konotoksinler balıkla beslenen küçük (*Conus catus*) ve büyük (*Conus geographus*) boy deniz salyangozlarından elde edilen 24-29 arası aminoasit içeren basit peptit yapısındaki toksinlerdir. Etkilerini kalsiyum kanalları üzerinden gerçekleştirirler. Bir çoğu N-tipi kalsiyum kanalına ilgi gösterirken, bazıları P/Q tipi kalsiyum kanalına ilgi duyar. Son yıllarda keşfedilen ve *Conus textile* tarafından üretilen **w-konotoksin TxVII** ise L-tipi kalsiyum kanalına ilgi duyar. Bunlar arasında birçok çalışmaya konu olmuş **w-konotoksin MVIIA ve GVIA** etkilerini N-tipi sodyum kanalı üzerinden gerçekleştirir (Schroeder ve Lewis, 2006). **w-konotoksin MVII A** *Conus magnus* adlı deniz salyangozunun toksini olup, 25 aminoasitten meydana gelen peptit zinciri yapısındadır. Bu toksin N-tipli voltaja duyarlı kalsiyum kanallarına çok yüksek baskıcı etki gösterir. Nöromedyatör madde salınımının engellenmesi sonucu w-Konotoksin MVII A nöropatik ağrıyı inhibe eder ve morfinden daha az toleransa sahiptir. Bu peptit birincil duyuşsal nörondan NM maddenin salınımını engellediği için beyin dokusuna ağrının yayılmasını engeller. Bir diğer w-Konotoksin, *Conus catus* isimli deniz salyangozundan elde edilen 28 aminoasitten meydana gelen **w-Konotoksin CVID**'dir. Bu toksin de N-tipli kalsiyum kanallarına seçici baskıcı etkinlik gösterir (Rajendra ve ark., 2004).

α -Konotoksinler yarışmalı olarak sinirlerdeki asetilkolinin nikotinik reseptörlerini değişen derecelerde baskılayıp, nöropatik ağrı kesici etkinlik gösterirler. α -Konotoksin Vc1.1 ilk defa *Conus victoriae* adlı deniz salyangozundan elde edilen doğal peptit olup, bundan α -Konotoksin vc1a sentetik olarak elde edilmiştir. Doğal ve sentetik α -Konotoksin türevleri insan çevresel sinirlerinin miyelinsiz C-akson liflerinde nikotin

tarafından indüklenen aksomal uyarıyı baskırlar. Miyelinsiz sempatik ve/veya duyuşsal liflerde belirtilen bu baskı ağrı kesici etkinliğin mekanizması olabilir (Callaghan ve ark., 2008).

δ -Konotoksinler tetrodotoksin ve μ -konotoksinler gibi sodyum kanallarını hedef almakla birlikte etki mekanizmaları tam olarak açıklanamamıştır. Kimyasal olarak çok nadir bir yapıları vardır. Disülfid yapısında bir çekirdekleri bulunur ve burada hidrofobik aminoasitlerin bulunması için yer bırakılmamıştır. Bunun yerine çözücüler tarafından çevrilmeye zorlanmışlardır. Belirtilen kimyasal yapıları dolayısı ile hücrenin lipit yapısındaki zarında çözünerek sodyum kanallarının açılıp kapanmasına müdahale ederler (Alonso ve ark., 2003). Delta-konotoksinlerin omurgalılar üzerine zehirli etkisi yoktur. Buna karşın *Conus striatus* deniz salyangozundan elde edilen ve δ -konotoksinlerden olan konotoksin SVIA voltaja bağlı olmayan sodyum kanallarına yüksek ilgi gösterip, bağlanırlar. Buna karşın balık avlayan deniz salyangozu türlerinden *Conus purpurascens* tarafından üretilen ve yine bir delta-konotoksin olan ve aynı zamanda tetanoz peptidi olarak da adlandırılan konotoksin PVIA, voltaja duyarlı sodyum kanallarına bağlanır. Bu tip toksinler balıklarda tipik yumuşak felçten ziyade sert tipte felç meydana getirdikleri için uyarıcı toksin olarak isimlendirilirler (Joseph ve ark., 2011).

Kontulakin-G *Conus geographus* tarafından oluşturulan toksinden sentetik olarak elde edilen 16 aminoasit içeren bir glikopeptittir. Nörotensin reseptörleri üzerine agonist olarak etki eder. Nörotensin vücutta salgılanan endojen bir peptit olup, kendine özel reseptörler üzerinden vücut sıcaklığında düşüş, dopaminin aracılık ettiği sinir iletimini düzenleme ve ağrı kesici etkinlik meydana getirir. Başlıca üç nörotensin reseptör alt tipi olup, MSS'nin birçok yerinde ve özellikle omuriliğin üst boynuzunda ve üst kökteki ganglion hücrelerinde bulunmaktadır (Layer ve McIntosh, 2006).

Konantokinler uyku getirici konotoksinler olarak da

bilinirler ve NMDA reseptörlerini baskılayarak etki gösterirler. Balık yiyen deniz salyangozlarından *Conus geographus* tarafından üretilen **Konantokin-G** bu peptitlerden ilk keşfedilendir. *Conus tulipa* **Konantokin-T**, *Conus radiatus* **Konantokin-R**, *Conus parius* **Konantokin-Pr1**, **-Pr2** ve **-Pr3**, *Conus lynceus* **Konantokin-L**, *Conus purpurascens* **Konantokin-P**, *Conus ermineus* **Konantokin-E** ve *Conus brethinghami* **Konantokin-Br** üretmektedir. Belirtilen konantokinler NMDA reseptörlerinin alt tipleri için seçici baskıcı etki gösterirler. NMDA reseptörleri glutamat ve glisinini tanıyan çeşitli farmakolojik özel modülatör alanlar içermektedir. Reseptöre bağlı iyon kanallarının NR1 alt ünitesi glisinini, NR2 alt ünitesi glutamati bağlar. Konantoksin G hücrede ikincil haberci olan siklik guanozin monofosfat (cGMP) artışını engeller. NMDA reseptörlerinin yarışmasız antagonistidir. Konantoksin G bu etkisini seçici olarak NMDA reseptörünün glutamati bağlayan NR2 alt ünitesini kapatarak gerçekleştirir. NMDA reseptörlerinin NR2 alt ünitesinde meydana gelen bu etki konantoksin G'nin ağrı kesici olarak kullanımını sağlar. Konantokinlerden seçici olmayan NMDA antagonistleri de ağrı kesici etkinlik gösterirler ancak birçok istenmeyen etkileri de söz konusudur (Jimenez, 2009).

Örümcek toksinleri

Örümcek toksinleri glutamerjik sinir iletimini etkileyenler, voltaja duyarlı kalsiyum kanallarını etkileyenler, voltaja bağımlı sodyum kanallarını etkileyenler, potasyum kanallarını ve klor kanallarını etkileyenler olarak sınıflandırılırlar. Bunun yanı sıra post sinaptik kolinerjik reseptörlerde nöromediyatör salınımı

uyaran veya engelleyen toksinler olarak da ayrılırlar (Kapoor, 2010). Örümcek zehirinde bulunan nörotoksinler, belirli reseptörleri kapatarak kurbanını etkisiz hale getirebilir. Bilinen 30 000 kadar örümcek türü arasında ancak 200 kadarı kapsamlı şekilde incelenmiştir (Kelle, 2006b).

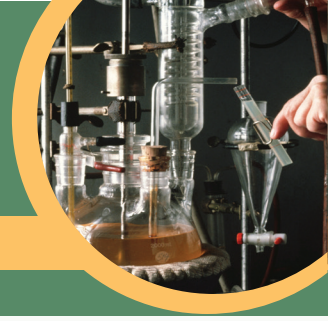
Huni şeklinde ağ ören bir örümcekte (*Agelenopsis asperata*) elde edilen **ko-agatoksin IVA** omurilik yolu ile morfin ve klonidinle birlikte uygulandığında agonistle uyarılan tail-flick testinde anti-nosiseptif etkiyi artırmıştır (Kapoor, 2010).

Şili rose tarantula (*Grammostola spatulata*) örümceğinden elde edilen ve **mekanotoksin 4 (GsMTx4)** olarak adlandırılan bir toksin ağrının algılanmasında görevli basınca duyarlı (istemli duylulara veya ağrı gibi çeşitli fizyolojik olaylara aracılık eden) kanalları kapatır. GsMTx4'ün etkisi kanal proteinleri ile özel olarak etkileşme sonucu meydana gelmez. Bunun yerine çift katlı lipit hücre zarını çevreleyen kanallarla dolaylı etkileşim sonucu şekillenir. Şili rose tarantula örümceğinden GsMTx2 adlı bir peptit toksin daha izole edilmiştir. Ancak GsMTx4'nin mekano-reseptörleri baskılayıcı etkisi daha fazladır (Park ve ark., 2008).

Örümcek zehirinden izole edilen **w-grammotoksin SIA**, seçici etki göstermeksizin, voltaja duyarlı kalsiyum kanallarından sinir hücresi içerisine kalsiyum girişini önleyerek opioid benzeri ağrı kesici etki meydana getirir. Bununla beraber omega-grammotoksin SIA, analjezik etkisini opioidlerden farklı mekanizmalar ile oluşturmakta ve aynı zamanda bağımlılık gelişimine de yol açmamaktadır (Kelle, 2006a).

Silahlı örümcek olarak da adlandırılan *Phoneutria nigriventer*'inden elde edilen toksinler geniş etki





mekanizmalarına sahiptirler. Sodyum kanallarını etkinleştirirken, potasyum ve kalsiyum kanallarını kapatırlar. Belirtilen örümceğin zehirinden saflaştırılan ve altı izoformu olan bir venom **PnTx3** olarak isimlendirilir. Örümcek zehirinin PnTx3-6 izoformu **Phα1β** olarak bilinir ve kronik veya akut ağrı oluşturulmuş ratlarda sağaltım indeksi omega-konotoksin MVIIA'dan daha büyük tespit edilmiştir. Yapılan bir çalışmada doğal ya da rekombinant olarak üretilmiş Phα1β omurilik yolu ile kronik ve akut şekillendirilmiş kemirici ağrı modellerinde sağaltım penceresi omega-konotoksin MVIIA'dan dört kat daha fazla yüksek bulunmuştur. Phα1β, kesi işlemi uygulanan ameliyatlardan önce ve sonra w-konotoksin MVIIA ile benzer ağrı kesici etkinlik meydana getirmiş, bununla birlikte oluşturduğu etki daha uzun süre devam etmiştir (De Souza ve ark., 2011).

Akrep toksinleri

Doğu Asya'da yaygın olarak bulunan *Buthus martensii* Karsch (BmK) adlı akrep ölüme neden olmayan çok az zehirli bir toksin içerir. Bu akrepten saf olarak elde edilen **dITAP3** toksininin ağrı kesici özelliği ortaya konmuştur. Aynı akrepten elde edilen **ITAP** ve **AngP1** adlı toksinler de benzer şekilde ağrı kesici etkinliğe sahiptirler (Guan ve ark., 2001).

Belirtilen toksinlerin dışında BmK'dan elde edilen **KIT2** adlı toksin çevresel olarak anti-hiperaljzik ve anti-nosiseptif etkili bulunmuştur. KIT2 etkisini omurilikteki dorsal yol nöronlarındaki sodyum kanallarını dönüşümlü baskılayarak gösterir. Aynı akrebin toksininden elde edilen anti-tümör analjzik peptid (**AGAP**) hem iç organ kaynaklı, hem de somatik ağrı üzerine güçlü baskılayıcı etki gösterir (Shao ve ark., 2007).

Bir diğer peptid olan **AS1** ratların çevre sinir sistemi ve omuriliğinde anti-nosiseptif etki göstermiştir. Bu etki naloksonla geri çevrilememiş, böylece oluşan etkinliğin endojen opioid sistemden bağımsız olarak şekillendiği ortaya konulmuştur. Oluşan bu etkinlik

küçük dorsal yol ganglionlarının çevresel ve merkezi nöronlarındaki tetradotoksine dirençli (TTX-R) ve duyarlı (TTX-S) sodyum kanallarının modülasyonu ile gerçekleştiği gösterilmiştir (Rajendra ve ark., 2004).

BmK akrebinden elde edilen bir diğer toksin uzun β-zincirli bir nörotoksin olan **AS toksindir**. Tavşanların iskelet kasında bulunan ryanodin reseptörüne agonist etkilidir. Farmakolojik ve elektro-fizyolojik kanıtlar AS toksinin, β-akrep toksinine benzer şekilde, böcek ve memelilerin uyarılabilir hücre zarlarında bulunan voltaj-kapılı sodyum kanallarının belirgin bir bölgesine bağlanabileceğini göstermiştir. AS toksin, ayrıca ratların hipokampus bölgesinde sodyum iyon akışını artırarak noradrenalin akışını teşvik eder. Yangı tarafından uyarılan çevresel anti-hiperaljezi ve nosiseptif ağrıyı da nosiseptif afferent yolağındaki sodyum kanallarını modüle ederek azaltır (Shao ve ark., 2008).

Yılan toksinleri

Naja naja atra adlı bir Tayvan kobra yılanından elde edilen **kobratoksin** antinosiseptif etkisi ilk bildirilen toksindir. Daha sonra bu toksinin altı nörotoksinle ilişkili olduğu ortaya konulmuştur (Kapoor, 2010).

Ophiophagus hannah adlı kral kobra yılanından altı α-nörotoksin izole edilmiştir. Bunlar arasında bulunan **hannalgesin** farelerde analjzik aktivite göstermiştir. Belirtilen nörotoksin 16-32 ng/g periton içi dozda uygulandığında herhangi bir sinirsel yada kas hasarı oluşturmaksızın ağrıyı kesmiştir. Belirtilen etki nalokson ve *nitrik oksit sentetaz* inhibitörü olan L-NG-nitroarjinin metil ester tarafından engellenmiştir. Bu da hannalgesinin etkisini anti-nosiseptif yolda bulunan ve opioid veya nitrik oksit sistemiyle ilişkili olarak gösterebileceğini ortaya koymaktadır (Kapoor, 2010).

Crotalus durissus terrificus adlı yılanından elde edilen **krotamin** adlı 42 aa'ten oluşan polipeptidin miyonekrozu indüklediği ve kas liflerinde sodyum kanallarını aktive ettiği bildirilmiştir. Yüksek dozlarda farelerde felç meydana getirirken düşük dozlarda herhangi bir in vivo toksik etki meydana getirmeksizin ağrı kesici

etki göstermiştir. Oluşan bu analjezi hem merkezi (hot-plate test), hem de çevresel (asetik asit ile indüklenen burulma metodu) olarak morfinin 30 katı etkili ölçülmüştür (Rajendra ve ark., 2004).

Botulinum Toksini

Botulinum toksini gram pozitif anaerobik bir bakteri olan *Clostridium botulinum* tarafından üretilen bir nörotoksindir. Gıda zehirlenmelerinin bir nedeni olarak 19. yy.'dan beri bilinen toksin, son 30 yıldır çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Bilindiği üzere botulinum toksininin A, B, C, D, E, F ve G olmak üzere 7 alt tipi vardır. Günümüzde A ve B tipleri sağaltım amacı ile kullanılmaktadır (Matur ve Gülşen-Parman, 2010).

Botulinum toksininin nöromüs-küler kavşaktaki etkisi bağlanma, içeri alınma ve blokaj olarak 3 basamakta özetlenebilir. Toksin ilk basamakta nörona özel ağır zincir parçası ile kolinerjik sinir uçlarına bağlanır. İkinci basamak olan içeri alınmada, botulinum toksin reseptörlerin aracılık ettiği endositoz ile sinir ucuna alınır ve vezikül içinde toksin formasyonu oluşur. Son basamak olan blokaj evresinde toksinin hafif zincir parçası vezikül zarını geçerek sinir sitoplazmasına salınır ve SNARE (soluble NSF [N-ethylmaleimide-sensitive factor] attachment protein receptor) proteinlerine bağlanarak asetilkolin salınımını engeller (Hanağası, 2006).

Botulinum toksin tip A'nın hafif zinciri SNAP-25 (Synaptosomal-associated protein 25) ve VAMP (vesicle-associated membrane protein) taşıt proteinlerini engelleyerek ağır mekanizmasına katılan P maddesi, CGRP (calcitonin gene-related peptide), VIP (vasointestinal peptid) ve nöropeptit Y gibi maddelerin salınımını engeller (Truong ve Jost, 2006).

Sonuç

Ağrının oluşum mekanizması dikkate alındığında günümüzde sağaltım amacı ile hafif ve orta şiddetli ağrılarda NSAİ ilaçlar, derin ağrılarda ise narkotik ağır kesiciler kullanılmaktadır. Bunun yanı sıra kombine tedavide adjuvan olarak adlandırılan yardımcı ağır kesici ilaçlar sağaltım seçenekleri arasında yer almaktadır.

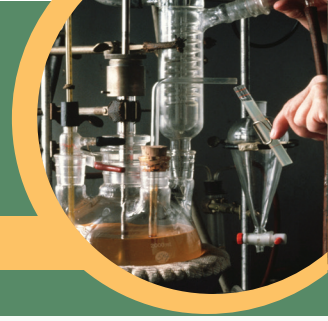
Bu çalışmada toksin ağır kesicilerden hayvansal kökenli deniz salyangozu, örümcek, akrep ve yılan zehirleri ile mikroorganizma kaynaklı botulinum toksininin özellikleri derlenmiştir. Toksin ağır kesiciler belirtilen

sağaltım seçenekleri arasına katılabilir. Belirtilen ağır kesicilerin elde edildikleri hayvan ve mikroorganizma toksinlerinden saf olarak elde edilmeleri, hücre, doku, hayvan ve insanlar üzerinde zehirlilik denemeleri yapılarak tedaviye sunulmaları kullanımlarının ön şartıdır.

Günümüzde alternatif tedavi seçenekleri üzerine çok sayıda bilimsel çalışmalar yapılmaktadır. Hayvanların savunma ve besinlerini elde etmek için bir avlanma silahı konumunda olan



toksinlerin, hedef canlılar üzerinde oluşturdukları etkiler dikkate alınarak, içeriğinin kromatografik, spektroskopik, flurometrik vb yöntemlerle ortaya konması ve çeşitli yöntemler ile saf olarak elde edilmeleri, ağır başta olmak üzere sinir ve diğer doku hastalıklarının tedavisinde yeni seçenekler ortaya çıkaracaktır.

**KAYNAKLAR :**

- ALONSO, D., KHALIL, Z., SATKUNANTHAN, N., LIVETT, B.G. (2003). Drugs From the Sea: Conotoxins as Drug Leads for Neuropathic Pain and Other Neurological Conditions. *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*. 3: 785-787.
- BABACAN, A. (2011). Ağrı, Ağrı Yolları ve Ağrılı Hastaya Yaklaşım. Erişim: [<http://www.med.gazi.edu.tr/uploadimg/akademik/ana-bilimdallari/anestezi/dersnot/agri-avnibabacan.pdf>]. Erişim tarihi: 03.12.2011.
- CALLAGHAN, B., HAYTHORNTHWAITE, A., BERECKI, G., CLARK, R.J., CRAIK, D.J., ADAMS, D.J. (2008). Analgesic α -Conotoxins Vc1.1 and Rg1A Inhibit N-Type Calcium Channels in Rat Sensory Neurons via GABA_B Receptor Activation. *The Journal of Neuroscience*. 28(43):10943-10951.
- DE SOUZA, A.H., LIMA, M.C., DREWES, C.C., DA SILVA, J.F., TORRES, K.C.L., PEREIRA, E.M.R., DE CASTRO JUNIOR, C.J., VIEIRA, L.B., CORDEIRO, M.N., RICHARDSON, M., GOMEZ, R.S., ROMANO-SILVA, M.A., FERREIRA, J., GOMEZ, M.V. (2011). Antiallodynic effect and side effects of Pha1b, a neurotoxin from the spider *Phoneutria nigriventer*: Comparison with u-conotoxin MVIIA and morphine. *Toxicon*. 58: 626-633.
- DİZDAR, Y. (2011). Ağrının Fizyoloji ve İleticileri. Erişim: [<http://www.e-kutuphane.teb.org.tr/pdf/eczaciodasiyayinlari/aneljezikle/3.pdf>]. Erişim tarihi: 03.12.2011.
- DUMAN, E.N. (2007). NSAİ ilaçların Kronik Ağrı Tedavisinde Yeri. *Klinik Gelişim*. 20(3):145-149.
- EDİRNE, S. (2011). Ağrı Mekanizmaları. *Türk Algoloji Derneği*. Erişim: [http://www.algoloji.org.tr/etkinlik_kitap.asp?unit=4]. Erişim tarihi: 04.12.2011.
- GUAN, R.J., WANG, C.G., WANG, M., WANG, D.C. (2001). A depressant insect toxin with a novel analgesic effect from scorpion *Buthus martensii* Karsch. *Biochimica et Biophysica Acta*. 1549: 9-18.
- HANAĞASI, H.A. (2006). Botulinum Toksin'i'nin Yapısı ve Etki Mekanizması. *Nöropsikiyatri Arşivi*. 43(1-4): 15-19.
- İŞİK, G. (2006). Ağrı Fizyolojisi. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji Anabilim Dalı. Erişim: [<http://lokman.cu.edu.tr/anestezi/anestezinot/agri.htm>]. Erişim tarihi: 10.12.2011.
- JIMENEZ, E.C. (2009). Conantokins: from "sleeper" activity to drug development. *Philippine Science Letters* 2(1): 60-66.
- JOSEPH, B., RAJAN, S.S., JEEVITHA, M.V., AJISHA, S.U., JINI, D. (2011). Conotoxins: A Potential Natural Therapeutic for Pain Relief. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 3(Suppl. 2): 1-5.
- KAPOOR, V.K. (2010). Natural toxins and their therapeutic potential. *Indian Journal of Experimental Biology*. 48: 228-237.
- KAYA, S. (2009). Opioidler ve Antagonistleri. *Alınmıştır*. Ed. S.Kaya, Veteriner Hekimliğinde Farmakoloji. Medisan Yayınevi, Ankara. S: 299-318.
- KELLE, İ. (2006a). Ağrı Tedavisinde Alternatif İlaçlar. *Dicle Tıp Dergisi*. 33(3): 192-200.
- KELLE, İ. (2006b). Terapötik Potansiyele Sahip Venom Peptidleri. *Dicle Tıp Dergisi*. 33(2): 113-126.
- KNOTKOVA, H., PAPPAGALLO, M. (2007). Adjuvant analgesics. *Anesthesiology Clinics*. 25: 775-786.
- LAYER, R.T., McINTOSH, J.M. (2006). Conotoxins: Therapeutic Potential and Application. *Marine Drugs*. 4: 119-142.
- LEWIS, R.J. (2004). Conotoxins as selective inhibitors of neuronal ion channels, receptors and transporters. *IUBMB Life*, 56(2): 89-93.
- LYNCH, M.E., PETER, C., WATSON, N. (2006). The pharmacotherapy of chronic pain: A review. *Pain. Res. Manage*. 11(1): 11-38.
- MATUR, Y., GÜLŞEN-PARMAN, Y. (2010). Botulinum Toksininin Nörolojide Kullanım Alanları. *Klinik Gelişim*. 23(1): 121-127.
- NORTON, R.S. (2010). μ -Conotoxins as Leads in the Development of New Analgesics. *Molecules* 15: 2825-2844.
- PARK, S.P., KIM, B.M., KOO, J.Y., CHO, H., LEE, C.H., KIM, M., NA, H.S., OH, U. (2008). A tarantula spider toxin, GsMTx4, reduces mechanical and neuropathic pain. *Pain*. 137: 208-217.
- PIRBUDAK-ÇÖÇELLİ, L., BACAĞSIZ, B.D., OVAYOLU, N. (2008). Ağrı Tedavisinde Hemşirenin Rolü. *Gaziantep Tıp Dergisi*. 14: 53-58.
- RAJENDRA, W., ARMUGAM, A., JEYASEELAN, K. (2004). Toxins in anti-nociception and anti-inflammation. *Toxicon*. 44: 1-17.
- SCHROEDER, C.I. ve LEWIS, R.J. (2006). w-Conotoxins GVIA, MVIIA and CVID: SAR and Clinical Potential. *Marine Drugs*. 4: 193-214.
- SHAO, J., ZHANG, R., GE, X., YANG, B., ZHANG, J. (2007). Analgesic Peptides in *Buthus martensii* Karsch: A Traditional Chinese Animal Medicine. *Asian Journal of Traditional Medicines*, 2(2): 45-50.
- SHAO, J.H., WANG, Y.Q., WU, X.Y., JIANG, R., ZHANG, R., WU, C.F., ZHANG, J.H. (2008). Cloning, expression, and pharmacological activity of BmK AS, an active peptide from scorpion *Buthus martensii* Karsch. *Biotechnol Lett*. 30:23-29.
- ŞAHİN, Ş. (2007). Kronik Ağrı Tedavisinde Adjuvan İlaçlar. *Klinik Gelişim*. 20(3):159-170.
- TRAŞ, B., YAZAR, E., ELMAS, M. (2009). Veteriner İlaç. Nobel Matbaacılık, İstanbul.
- TRUONG, D.D., JOST, W.H. (2006). Botulinum toxin: Clinical use. *Parkinsonism and Related Disorders*. 12: 331-355.
- VADIVELU, N., WHITNEY, C.J., SINATRA, R.S. (2009). Pain Pathways and Acute Pain Processing. Erişim: [http://assets.cambridge.org/97805218/74915/excerpt/9780521874915_excerpt.pdf]. Erişim tarihi: 04.12.2011.
- YEĞÜL, İ. (2011). Ağrı ve Tedavisi. Erişim: [<http://anestezi.med.ege.edu.tr/ders/18.pdf>]. Erişim tarihi: 04.12.2011.