

## OPIOİD RESEPTÖRLERİ\*

Şükrü Kaymakçalan\*

İlk olarak 1805'te Sertürner tarafından afyondan elde edilen morfin, aynı zamanda bütün alkaloidler arasında ilk izole edilenidir. Sertürner kendi üzerinde denediği ve sonunda bağımlı hale geldiği bu maddeye Yunan mitolojisindeki rüyalar tanrısı Morpheus'un adını vermiştir. Aradan 180 yıla yaklaşan bir zaman geçmiş olmasına rağmen morfin tıpta gerek tedavi yönünden, gerekse bilimsel yönden halâ önemini ve aktüalitesini koruyan bir maddedir.

Morfin farmakoloji bakımından tesir spektrumunu en geniş, aynı zamanda en kompleks olan ilaçlardan biridir. Tesirin kompleksliği bilhassa morfinin hem depresyon, hem de eksitasyon yapıcı etkileri bir arada bulundurmasından ileri gelmektedir. Her ne kadar bazı hayvan türlerinde eksitasyon, diğerlerinde inhibisyon yapıcı etkiler daha belirgin ise de; aynı türde her iki gurup etkilerin de bulunduğu gösterilebilir. Örneğin morfinin insanda santral sinir sisteminde ağrı yollarında, termoregülasyon, solunum ve öksürük merkezlerinde inhibisyon yapmasına mukabil, Pons ve Bulbus'ta okulomotor ve vağus sinirleri merkezleri ile kusma ile ilgili «Chemoreceptor trigger zone» da eksitasyon yaptığı bilinir. Morfinin santral etkilerine ilâveten bazı direkt periferik etkileri bulunması, endokrin sistemi etkilemesi ve bazı dokulardan asetilkolin, kateşolamin ve histamin açığa çıkmasını engellemesi veya kolaylaştırması da morfinin farmakolojik etkilerinin kompleksliği-ne katkıda bulunur. Nihayet tolerans ve dependens olayları morfinin akut ve kronik etkilerinde farklar yaratır. Gerek morfine bağlı olarak birbirine zıt tesirlerin olabilmesi, gerekse morfinin bütün etkilerine karşı tolerans gelişmemesi, daha reseptör kavramının önem kazanmadığı zamanlarda dahi, morfin molekülünün muhtelif organ ve dokularda etki gösterdiği yerlerin farklı olabileceğini düşündürmüştür. Morfinin etki tarzı ile tolerans ve dependens mekanizmalarını izah için çeşitli teoriler ortaya atılmıştır.

\* 4 Mart 1982 günü Ankara Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalında Seminer olarak takdim edilmiştir.



### Morfin Reseptörleri ile İlgili İlk Görüşler

İlk olarak 1929'da Tatum, Seevers ve Colin tarafından «Dual action» teorisini ileri sürülmüştür. Bu teoriye göre morfin sinir sisteminin muhtelif yerlerinde aynı zamanda eksitasyon ve depresyon husule getirir. Tolerans yalnız depresyon yapıcı tesirlere karşı gelişir. Abstinens sendromunda eksitasyon yapıcı tesirler belirli hale gelir. Nalorfin'in keşfinden sonra 1953 yılında Michigan Üniversitesinde Seevers ve Woods «Dual action» teorisini aşağıdaki şekilde değiştirdiler (21) : Eksitasyon ve depresyon olayları farklı hücrelerde husule gelmeyip, aynı nöronda husule gelmektedir. Nöron'un hücresinde ve aksonunda morfin için farklı reseptörler bulunmaktadır. Hücrede bulunan intrasellüler reseptörler eksitasyon olayından sorumludur ve bu etkilere karşı tolerans teşekkül etmez. Ekstrasellüler olan aksondaki reseptörler depresyon yapıcı etkilerle ilişilidir ve bunlara karşı tolerans gelişir. Morfinin akson reseptörleri ile birleşmesi ve ayrılması, hücre içine girip çıkmasına nazaran daha kolay olmaktadır. Abstinens sendromu, morfinin akson reseptörlerinden kaybolması ve hücredeki tesirin açığa çıkması sonucudur. Nalorfin antagonist etkisini akson reseptörlerinde gösterir. Morfine bağımlı bir organizmada, nalorfin akson reseptörlerinden morfini uzaklaştırır ve böylece akut bir abstinens sendromu yaratır (presipite eder). Bu tarzda bir spekülasyon daha o zamanlar şu soruya akla getirmiştir : Eğer nalorfin'in bazı reseptörlerden morfini uzaklaştırdığı doğru ise, morfine bağımlı hale gelmiş bir organizmada nalorfin ile husule getirilen abstinens sendromunda dokulardan morfin açığa çıkmasına bağlı olarak kanda ani bir şekilde morfin miktarı yükselmeli idi. O tarihlerde kanda opioidlerin tayini için henüz bugünkü hassas metodlar gelişmediğinden bu soru uzun bir süre cevapsız kalmıştı. Nihayet 1975'te Shen ve Way (22) morfin-dependent farelere naloksan tatbikinden sonra beyinde morfin konsantrasyonunun önemli bir şekilde azaldığını gösterdiler. 1979 yılında ise New York'ta Resnick gurubu (19) metadon idame tedavisinde bulunan narkotik addiktlerde kanda metadon seviyelerini gaz-likid kromatografisi ile ölçmek suretile nalokson'dan sonra metadon miktarının arttığını kesinlikle gösterdiler.

Böylece morfinin eksitasyon ve inhibisyon yapıcı etkileri ile nalorfinin etki tarzını ve morfine tolerans ve dependens teşekkülünü izah için Seevers ve Woods tarafından geliştirilen «Dual action» teorisinin hakikate uygun yanları bulunmasına rağmen, bu teori opioidler alanında sonradan elde edilen gelişmeleri izaha yeterli değildi. Diğer taraftan opioid terimi morfine benzer farmakolojik etkileri içeren bütün doğal ve yarı-sentetik veya sentetik maddeleri kapsayan çok daha geniş bir terim olduğundan, «morfin reseptörleri» yerine «opioid reseptörleri»nden bahsetmenin daha uygun olacağı anlaşıldı.

Nalorfin'in antagonist etkilerinden başka bazı agonist etkilerinin de bulunmasına mukabil, nalokson ve naltrekson gibi «pür antagonist» olarak kabul edilen



maddelerin keşfi ve morfinden çok daha potent, fentanil, sulfentanil ve etorfin gibi narkotiklerin elde edilmesi ile opioid reseptörleri hakkındaki araştırma olanakları da değişti. Ayrıca 1950 lere kadar bilim çevrelerinde hâkim olan görüşe göre morfine bağımlılık olayı ancak beyin dokusu ve fonksiyonları ileri derecede gelişmiş insan, maymun ve köpek gibi memelilerde husule gelebiliyordu. İlk olarak 1954 yılında Michigan Üniversitesinde, sıçanda kronik morfin tatbikinden sonra nalorfin kullanmak suretile abstinens sendromu husule geldiği Kaymakçalan ve Woods tarafında gösterildi (9,10). Böylece morfin dependensi olayını küçük labratuar hayvanlarında da araştırmak olanağı doğdu. Arjantinli araştırmacılar Maggiolo ve Huidobro tarafından 1960 ların başlarında farede «morfin pelleti» metodunun geliştirilmesi (14) ile morfin tolerans ve dependensinin tetkiki daha da basitleştirildi.

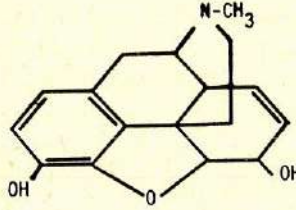
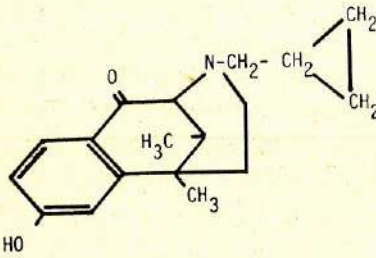
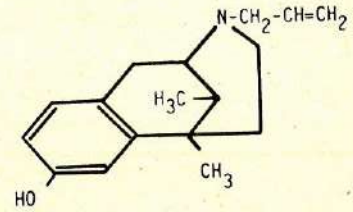
Daha sonraları opioid dependensinin bazı izole organlarda da tetkik edilebileceği anlaşıldı. Loyola Üniversitesinden North ve Karras'ın bildirdiklerine göre (17) ilk olarak bir dokuda in vitro abstinens sendromu 1964 yılında Ankara Tıp Fakültesinde gösterilmiştir. Adı geçen çalışmada nalorfin'in normal sıçan barsağında bir etki yapmadığı halde, morfine bağımlı sıçan barsağında kasılmaya neden olduğu gözlenmişti (11). Vücutta endojen opioid maddeler olarak endorfin, enkefalin ve dinorfin'lerin keşfi ile opioid reseptörlerinin önemi daha da arttı. Bu reseptörlerin lokalizasyonunda, tritiumla işaretli çeşitli opioidlerin dokulara tutulması (binding sites) saptama kadar barsak ve vas deferens gibi izole organlarda elektrik- le husule getirilen kasılmanın opioidlerle inhibe olması deneyleri de aydınlatıcı olmuştur.

### Opioid Reseptörleri Hakkında Modern Görüşler :

Opioid reseptörleri hakkındaki modern görüşler daha ziyade Lexington, Kentucky'de Martin gurubunun spinal köpekte çeşitli opioid agonist ve antagonistlerinin muhtelif parametrelerdeki etkileri ile ilgili çalışmalarına dayanmaktadır. Bu araştırmacılar spinal köpekte elde ettikleri bulguları insandaki gözlemleri ile birleştirmek suretile 1976 yılında 3 tip reseptör mevcudiyetini ileri sürdüler (4,15). Bu reseptörler, her reseptörde prototip olarak etki gösteren maddenin adının ilk harfine Yunan alfabesinde tekabül eden harfle isimlendirildi. Morfin kelimesi ile ilgili olarak mü ( $\mu$ ) reseptörü, Ketosiklazosin kelimesi ile ilgili olarak kappa ( $\kappa$ ) reseptörü ve SKF — 10.047 (N-allil-norfenazosin veya N-allil-norfenazosin) maddesi ile ilgili olarak sigma ( $\sigma$ ) reseptörü adları ortaya atıldı. Bu üç reseptöre adlarını veren maddelerin formülleri Şekil 1. de gösterilmiştir. Enkefalinlerin keşfinden sonra İskoçya'da Korterlitz gurubu fare vas deferensindeki opioid reseptörlerinin daha önce adlandırılan 3 reseptörden farklı olduğunu saptadılar ve bu 4. reseptöre hem Yunan alfabesindeki 4. harf olması, hem de deferens kelimesinin ilk harfine tekabül etmesi nedeni ile delta ( $\delta$ ) reseptörü adını verdiler. Sonradan del-



ta reseptörünün beyinde de mevcut olduğu gösterildi.  $\beta$ -endorfin maddesinin ise sıçan vas deferensinde mevcut ayrı bir reseptöre afinitesi olduğu ileri sürülmüştür. Epsilon ( $\epsilon$ ) adı verilen bu 5. opioid reseptörünün beyinde de mevcut olduğu kabul edilmektedir.

Morfin ( $\mu$ )Ketosiklazosin ( $\kappa$ )SKF-10047 ( $\sigma$ )

Şekil 1

Opioid reseptörlerin idantifikasyonunda, membranlara bağlanma yerlerinin tespiti için tritiumla işaretlenmiş ve muayyen reseptörlere spesifik afinitesi olan çeşitli agonistlerden faydalanılır. Bu çalışmalarda **mü** agonisti olarak en ziyade normorfin ve dihidromorfin, **kappa** agonisti olarak etilketazosin, **sigma** agonisti olarak SKF-10.047, **delta** agonisti olarak DADLE (D-Ala<sup>2</sup>-D-Leu<sup>5</sup>-enkefalın) ve **epsilon** agonisti olarakta  $\beta$ -endorfin maddeleri kullanılır.

Opioidler için in vitro test olarak kullanılan dokulardan, kobay ileumu **mü** reseptörlerinden, fare vas deferensinin **delta** reseptörlerinden ve sıçan vas deferensinin **epsilon** reseptörlerinden zengin olduğu kabul edilir.

Opioidlerin en önemli farmakolojik etkilerinin reseptörlerle olan ilgisi Tablo I. de gösterilmiştir. Bazı prototip maddelerin **mü**, **kappa** ve **sigma** reseptörlerindeki agonist veya antagonist etkileri (8) ise Tablo II. de özetlenmiştir. Bu son tabloda görüleceği üzere nalokson (ve naltrekson) her üç reseptörde de antagonist

Tablo I. Opioid Etkilerinin Reseptörlerle İlgisi

RESEPTÖR	Etki	RESEPTÖR	Etki	
MÜ( $\mu$ )	Analjezi (Supraspinal)	SİGMA( $\sigma$ )	Disfori, Hallusinasyonlar	
	Solunum Depresyonu		Delirium	
	Öfori		Takipne	
	Fiziksel Bağımlılık		Takikardi	
	Mioziz		Midriaziz	
	Hipotermi		DELTA( $\delta$ )	Fare Vas Deferensinde
	Bradikardi			Stimülasyonu önleme
	Sıçanda Katalepsi			Kobay İleumunda Stimülasyonu önleme (Hafif)
	Farede Straub			Beyinde (Analjezi?)
	Kobay İleumunda Stimülasyonu önleme			Sıçan Vas Deferensinde
KAPPA( $\kappa$ )	Analjezi (Spinal)	EPSİLON( $\epsilon$ )	Stimülasyonu önleme	
	Solunum Depresyonu (Hafif)		Beyinde (?)	
	Öfori (Hafif)			
	Ataksi			
	Fiziksel Bağımlılık (Hafif)			
	Mioziz			
	Sedasyon			

Tablo II. Prototip Agonist, Antagonist ve Agonist-Antagonistlerin Opioid Reseptörlere Etkisi

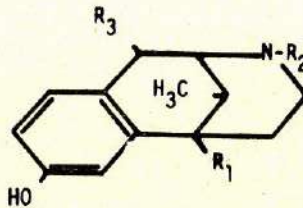
Madde	Mü	Kappa	Sigma
Morfin	Agonist	Agonist	—
Nalokson	Antagonist	Antagonist	Antagonist
Pentazosin	Antagonist	Agonist	Agonist
Nalorfin	Antagonist	Parsiyel-Agonist	Agonist
Buprenorfin	Parsiyel-Agonist	?	—
Propiram	Parsiyel-Agonist	?	—
N-Allil-Normetazosin	Antagonist	?	Agonist



etki gösterir. Bununla beraber nalokson'un antagonist etkisi en ziyade mü reseptörlerinde belirgindir.

Mü reseptörlerine bağlanıp kısmî bir etki gösteren maddelere **parşiyel agonist** ve reseptöre bağlandıkları halde farmakolojik bir etki göstermeyenlere de **kompetitiv antagonist** denir. Nalorfin ve pentazosin mü reseptörlerinde kompetitiv antagonist oldukları halde, **kappa** ve **şigma** reseptörlerinde agonist'tirler. Bunlara **agonist-antagonist** adı da verilir. Mü agonistlerine karşı eğer hafif derecede bir fiziksel bağımlılık mevcutsa agonist-antagonist'ler, morfin benzeri maddeleri substitüe edebilirler. Eğer ileri derecede bir fiziksel bağımlılık mevcutsa antagonist etkilerinden dolayı abstinens sendromunu presipite edebilirler. Pentazosine bağımlı kişilerde nalokson abstinens sendromu presipite ettiği halde, nalorfin abstinens sendromuna yol açmaz. Pentazosin ve siklazosin gibi Benzomorfin türevi olan bazı opioidlerin yapıları ve reseptörlere olan afiniteleri Şekil 2. de gösterilmiştir.

Siklazosin'in opioid reseptörlere ilişkisi nalorfin ve pentazozin'e benzer; her üçü de labratuar hayvanlarında daha ziyade spinal seviyede bir analjezi husule getirir. Siklazosin'in insanda nalorfin gibi halüsinojenik etkileri mevcuttur. Her iki maddenin psikotomimetik etkilerine karşı insanda tolerans ve çapraz-tolerans gelişir. Siklazosin'e bağımlı köpekte naltreksonun abstinens sendromu presipite edebilmesi için, morfin bağımlılığına nazaran 20 misli fazla doza ihtiyaç vardır.



	Reseptör	$R_1$	$R_2$	$R_3$
Fenazosin	( $\mu$ )	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H
Siklazosin	( $\kappa, \sigma$ )	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> - $\triangleleft$	H
Pentazosin	( $\kappa, \sigma$ )	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> -CH=C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H
SKF-10047	( $\sigma$ )	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	H
Ketazosin	( $\kappa$ )	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> - $\triangleleft$	=O
Etilketosiklazosin	( $\kappa$ )	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>2</sub> - $\triangleleft$	=O

Şekil 2



Morfin ve siklazosin'in abstinens sendromları aynı değildir. Herhalde bu maddelere karşı fiziksel bağımlılık farklı reseptörlerle ilgili olmalıdır (4).

Tablo I. de belirttiği üzere **mi** reseptörleri bilhassa supraspinal analjezi, solunum depresyonu, öfori ve fiziksel bağımlılıkla ilgilidir. **Kappa** reseptörlerinin uyarılması ise spinal analjezi, miyozis ve sedasyon yapar. **Kappa** reseptörlerinin solunumla olan ilişkisi tam olarak bilinmemekle beraber bu reseptörlerde agonist etki gösteren nalorfin ve pentazosin hafif bir solunum depresyonu yaparlar. Sigma reseptörlerin aktivasyonu disfori ve hallüsinasyonlarla beraber respiratuvar ve vazomotor stimülasyonuna bağlı olarak takipne ve takikardiye neden olur. **Sigma** agonistleri ayrıca midriazis husule getirir. Morfinin **sigma** reseptörlerinde herhangi bir etkisi olmadığı kabul edilir. Sigma reseptörlerinin analjezi olayına iştirak etmeyişi SKF-10.047 maddesinin insan ve köpeklerde herhangi bir analjezik etkisi olmaması ile doğrulanmış bulunmaktadır. Analjezik etkide **mi** reseptörlerinin daha ziyade supraspinal, **kappa** reseptörlerinin ise spinal analjeziden sorumlu olduğu, medulla spinalisi T<sub>10</sub> bölümünden kesilmiş spinal sıçanlarda gösterilmiştir. «Tail flick» metodu ile analjezi ölçülerek yapılan bu çalışmada spinal hayvanda parenteral verilen morfinin analjezik etkisinin kaybolmasına mukabil, etilketazosin'in analjezik etkisi normal ve spinal hayvanlarda fark göstermemiştir. Etilketazosin'in spinal hayvanlardaki analjezik etkisi doza bağımlı olup, nalokson ile kaldırılabilmiştir (25).

Fare ve sıçanda morfin ve diğer opioidlerin davranışa olan etkilerinin de reseptörlerle ilişkisi araştırılmıştır (1). Faredeki Straub kuyruk reaksiyonu **mi** reseptörleri ile ilgilidir. Morfin'in husule getirdiği bu tipik reaksiyon, siklazosin, pentazosin, ketazosin ve etilketazosin ile husule gelmez. Farede morfin gibi, siklazosin de ilk saatte motor aktiviteyi artırır. Fakat nalokson morfinin bu etkisini kaldırdığı halde, siklazosin'e antagonizma göstermez. Pentazosin ve etilketazosin farede motor aktiviteyi deprese ederler ve bu etkiye tolerans gelişir. Fakat morfin ile etilketazosin arasında çapraz-tolerans gelişmez. Sıçanda morfinin küçük dozları motor aktiviteyi artırır; büyük dozları (>5mg/kg) önce azaltır, sonra artırır. Nalokson morfinin gerek aktiviteyi azaltıcı, gerekse arttırıcı etkisini antagonize eder. Ketazosin'in motiliteyi deprese etmesine mukabil, hem **kappa**, hem **sigma** aktivite gösteren siklazosin ve pentazosin motor eksitasyon husule getirirler. Bu eksitasyon bazı anormal hareketlerle beraberdir. Pentazosin sıçanda geri, geri gitmeye neden olurken, siklazosin ayrıca baş sallamaya neden olur. Ketazosin'in yapmış olduğu hipoaktivite küçük dozda nalokson ile kaldırılır. Pentazosin ve siklazosin'in motor aktiviteyi arttırıcı etkileri nalokson ile önlenmez.

Sıçanda katalepsi'nin **mi** reseptörleri ile ilgili olduğu kabul edilir. **Mi** agonistleri (Morfin, Etorfin, Metadon ve Fenazosin) in sıçan beyinde striatumda Dopamin metabolizmasını hızlandırdıkları ve bu etkinin naloksonla kaldırıldığı bil-



dirilmiştir. Yukarıda işaret edildiği gibi sıçanda kappa agonistleri daha ziyade sedasyon, sigma agonistleri ise anormal baş sallamaya neden olur (25). Sigma agonistlerinin belki de opiat reseptörleri ile ilgili olmaksızın dopaminerjik bir etki göstermesi mümkün görülmektedir. Dopaminerjik bir madde olan apomorfin de köpekte SKF-10.047'e berzer bazı etkiler yapmaktadır.

Her ne kadar **delta** reseptörlerinin en zengin olduğu organ fare vas deferens ise de, bu reseptörlerin beyinde ve kobay ileumunda da bulunduğu kabul edilmektedir. Kobay barsağı miyenterik pieksüsünde hem **ümü**, hem de **delta** reseptörlerin aynı nöronda bulunduğu, tek nöron aksiyon potansiyellerini kaydetmek suretile gösterilmiştir (2). Gerek **ümü** agonisti dihidromorfin, gerekse **delta** agonisti DADLE maddesi aksiyon potansiyellerinde inhibisyon yapmıştır. Ancak nalokson'un küçük dozları dihidromorfin'in etkisini azalttığı halde, DADLE etkisinin inhibisyonu için daha büyük dozlarda nalokson'a ihtiyaç hasil olmuştur. Son zamanlarda kobay ileumunda **kappa** ve **sigma** reseptörlerinin de mevcudiyeti ileri sürülmüştür (23).

Sıçan beyini membranlarında hem **ümü**, hem **delta** reseptörlerinin bulunmasına mukabil, kurbağa beyinde bilhassa **ümü** reseptörleri, nöroblastom hücre membranlarında ise bilhassa **delta** reseptörleri bulunmaktadır. Kobay beyinde ise opioid reseptörlerin dağılışının şu şekilde olduğu bildirilmiştir (12) : 23 % **ümü** reseptörü, 45 % **delta** reseptörü ve 30 % **kappa** reseptörü.

Membranlarda yapılan in vitro bağlama testlerinde agonist opioidler, afinite gösterdikleri **ümü**, **delta** ve **kappa** reseptörlerini Fenoksibenzamin ve N-etilmaleimid gibi alkile edici maddelerden selektif olarak korurlar. Buna mukabil adı geçen alkile edici maddelerle, fosforilaz A ve tripsin gibi enzimler beyinde **ümü** ve **delta** reseptörlerini eşit bir şekilde, fakat «irreversible» olarak inhibe ederler. Sıçan beyin membranlarında etil alkolün **delta** reseptörleri spesifik bir şekilde ve «reversible» olarak inhibe ettiği gösterilmiştir. Etil alkol, dihidromorfin, etilketazosin ve SKF-10.047 maddesinin membrana bağlanmasını değiştirmedeği konsantrasyonda, DADLE maddesinin bağlanmasını 70 % oranında inhibe edebiliyor. Alifatik alkollerde zincir uzaması ile inhibisyon da artıyor. Bu bulgular aynı zamanda reseptör için ligand olmayan bir madde ile reseptörlerin inhibe olabileceğini gösterme bakımından da çok ilginçtir (7).

Bir sentetik met-enkefalin analogu olan Metkephamid (L-tirozil-D-alanilglisil-L-fenilalanil-N<sub>2</sub>-metil-L-metionamid) maddesi ile yapılan araştırmalar beyinde delta reseptörlerinin de analjezi ile ilgili olduğunu düşündürmektedir. Enzimatik parçalanmaya dayanıklı olduğu için sistemik olarak ta tatbik edilebilen Metkephamid'in fare vas deferensinde met-enkefalin'den daha potent bir **delta** agonisti olduğu gösterilmiştir. Fakat kobay barsağında ve beyin dokusunda bağlanma çalışmaları Metkephamid'in hem **ümü**, hem **delta** reseptörlerine etkili bulunduğunu ortaya koymuştur. Farede beyinde yan ventriküllere zerk edildiğinde Metkephamid,



morfinden 100 defa daha kuvvetli analjezik etki göstermiştir. Halbuki beyin dokusunda normorfin bağlanmasını inhibe etme bakımından morfinden ancak 4 defa daha aktiftir. Bu bulgular Metkephamid'in analjezik etkisinde **delta** reseptörlerinin de rolü olabileceğini telkin eder. Metkephamid'in solunumu deprese edici ve tolerans ve fiziksel dependens yapıcı etkileri morfin'den daha az bulunmuştur (3).

Diğer bir sentetik enkefalin analogu olan FK-33.824 maddesinin daha ziyade **mu**, reseptörleri aracılığı ile analjezi yaptığı kabul edilir (5).

Sıçan vas deferensinde mevcut **epsilon** reseptörleri  $\beta$ -endorfin'e karşı selektivite gösterip, doğal enkefalinlere karşı aktivite göstermez.  $\beta$ -endorfin'in **epsilon** reseptörlerinde etki gösterebilmesi için en az 1-21 amino asid dizisine ihtiyaç vardır. Sıçan vas deferensinde **epsilon** reseptörlerinden başka **mu** reseptörlerinin de mevcudiyeti kabul edilir. Osmotik minipomp ile 7 gün müddetle etorfin enfüze edilmiş sıçanların vas deferensinde etorfin ve sulfentanil için tam bir tolerans gelişmesine mukabil,  $\beta$ -endorfin için ancak kısmî bir tolerans gelişir. Etorfin **mu** ve **delta** reseptörlerine eşit derecede bir selektivite gösterir, **epsilon** reseptörlerine olan etkisi ise diğer iki reseptöre nazaran 10 % dan daha azdır. Etorfin kappa bağlama yerlerinde de ileri derecede bir aktivite gösterir. Sulfentanil'in ise bilhassa **mu** reseptör agonisti olduğu kabul edilir (20).

Endojen opioidler veya onların türevlerinden  $\beta$ -endorfin'in bilhassa **epsilon** reseptörleri, DADLE'nin de **delta** reseptörleri için ligand olmasına mukabil, dinorfin'lerin daha ziyade **kappa** reseptörleri için ligand olabileceği ileri sürülmüştür. Bilindiği üzere dinorfin ilk önce 1979 da Goldstein gurubu tarafından domuz hipofiz ekstrelerinden elde edildi. Başlangıçta yalnız ilk 13 amino asidin sıralanışı aydınlatılmıştı ve bu peptid dinorfin (1-13) adını alıyordu. Sonradan bütün molekülün yapısı aydınlatıldı ve 17 amino asitten teşekkül eden bir hepta-dekapeptid olduğu anlaşılacak dinorphin (1-17) adı verildi. Kobay barsağında önceden ketazosin veya dinorfin (1-13) kullanılmış olması, sonradan tatbik edilen dinorfin (1-13) veya ketazosin'in etkisini önemli derecede azaltır. Diğer taraftan **mu** ve **delta** agonistlerine toleran yapılmış kobay ileumunda ketazosin gibi dinorfin (1-13) de aktivite gösterir. Bu bulgular dinorfin'in **kappa** reseptörlerine afinitesi lehinde ise de son zamanlarda sıçan beyninden elde edilen striatum dilimlerinde işaretlenmiş ligandların uzaklaştırılması bakımından dinorfinlerin her 3 reseptörlere de aynı şekilde ve kuvvetli bir tarzda bağlandığı gösterilmiştir. Bu deneylerde dinorfin (1-17) reseptörlere bağlanma bakımından dinorfin (1-13) ten biraz daha potent bulunmakla beraber, dinorfinlerin **kappa** reseptörleri için spesifik ligand olduğu görüşü hakkında bazı tereddütler doğmuştur (18).

Narkotik analjeziklerin labratuar hayvanlarındaki diskriminativ (ayırt ettirici) etkisinin, bu maddelerin insandaki sübjektif etkisine analog olduğu kabul edilir. Son zamanlarda çeşitli labratuar hayvanlarında (maymun-rhesus, squirrel-,



sıçan ve güvercin) bazı maddelerin diskriminatif etkilerinin araştırılması opioid reseptörlerle ilgili ilginç sonuçlar vermiştir. Günümüzde Kuzey Amerika ülkelerinde bir keyif maddesi olarak çok fazla kullanılan fenisiklidin (PCP)'in spinal kökte siklazosin ve SKF-10.047'e benzer etkileri saptanmıştır. Diskriminasyon deneylerinde siklazosin, SKF-10.047, dekstorfan ve ketamin fenisiklidin'e benzer etki göstermişlerdir. Sıçan beyin membranlarında SKF-10.047 tritiumla işaretli fenisiklidin'i bağlanma yerinde uzaklaştırabilmektedir. Bu bulgular fenisiklidin'in **sigma** reseptörlerine etkili olabileceğini düşündürür ise de, fenisiklidin'in diskriminatif etkisinin naltekson'la antagonize edilemeyeşi, bu etkinin bilinen opioid reseptörleri ile ilgili olmadığını telkin eder. Bu nedenle bazı opioidlerin, opioid reseptörlerinden başka fenisiklidinle müştereken bir «non-narkotik» reseptöre de afinite gösterilebileceği ileri sürülmüştür (6). Bu çalışmalarda biyolojik evölüsyon bakımından ilginç başka bir bulgu, güvercinin **miü** ve **kappa** reseptör agonistlerinin diskriminatif etkisini ayırt edemeyişidir.

Opioid reseptörlerinin heterojenitesi, yani çok sayıda ve farklı reseptörler bulunması görüşüne karşın, opioid reseptörlerinin homojen, veya başka bir deyimle tek bir olduğu, fakat muhtelif opioidlerin farklı organlarda reseptöre bağlanması farklı olabileceği ileri sürülmüştür. Sıçan vas deferensinde yapılan bazı deneyler bu görüşü destekler mahiyettedir (13). Genellikle kabul edildiğine göre, sıçan vas deferensinde **epsilon** ve **delta** reseptörleri çoğunluktadır; **miü** reseptörleri daha az sayıdadır ve **kappa** ve **sigma** reseptörlerinin mevcudiyeti ise şüphelidir. Halbuki bu preparatta **miü** gurubu opioidlerden morfin ve oksimorfon'un parsiyel agonist olduğu, yani  $\beta$ -endorfin ve enkefalin'lerin etkisini inhibe ettikleri, buna mukabil yine **miü** opioidlerinden etorfin ve sulfentanil'in **epsilon** ve **delta** maddeleri gibi tam agonist oldukları gösterilmiştir. Bu nedenle sıçan vas deferensinde aslında bir tip reseptör mevcut olup, muhtelif opioidlerin farklı bir şekilde etki gösterebildikleri iddia edilmiştir.

Multipl opioid reseptör teorisini ilk defa ortaya atmış bulunan Martin, bu reseptörlerin fonksiyonu ile ilgili olarak, son zamanlarda şu şekilde bir spekülasyonda bulunmuştur (16) : Acaba vücutta bütün opioid reseptörleri ve diğer reseptörler için tabii agonist maddeler mevcut mu dur? Diğer taraftan vücutta potansiyel bir transmitter özelliği olup ta, henüz reseptörü bulunmayan bazı kimyasal maddeler bulunamaz mı? Belki evölüsyon esnasında teşekkül edecek yeni bir enzim, yani nörotransmitter'lerin yapılmasına yol açacağı gibi, zamanla vücutta yeni reseptörler de gelişebilir. Bu reseptörlerin bazısının fizyolojik bir anlamı olmasa da, patolojik bir önemi olabilir. Uygun bir reseptör gelişinceye kadar, vücutta teşekkül etmiş yeni bir nörotransmitter sessiz kalacaktır. Fakat bu durum yeni teşekkül etmiş bir reseptör için aynı olmayabilir. Endojen ligandlı bulunmasa bile, yeni teşekkül etmiş bir reseptör hariçten verilen bir toksin veya ilaçla aktive edile-



bilir. Örneğin siklazosin yapılan araştırmalarda psikotomimetik etkiler bakımından biraz «kaptisli» bulunmuştur. Bazı hastaların siklazosin'i disforik ve psikotomimetik bulmalarına mukabil, diğer hastalarda sedatif ve öforik etkileri ön planda bulunmuştur. Belki de **sigma** reseptörü insan beyninde yeni gelişmiş bir reseptördür ve bütün popülasyonda üniform bir şekilde bulunmamaktadır. Diğer taraftan nalokson'un şizofrenik hastaların bir kısmında hallüsinasyonların kalkması bakımından etkili olup, bir kısmında etkili olmayışı da bazı şizofrenik hastalarda **sigma** reseptörleri için patolojik bir reseptörün gelişebileceğini düşündürür.

Sonuç olarak denebilir ki opioid reseptörleri alanında bugüne kadar yapılan araştırmalar yalnız narkotik analjeziklerin etkilerini daha iyi anlamamıza yardımcı olmakla kalmamış, aynı zamanda bazı psiko-patolojik olayların aydınlatılması ve istenmeyen etkileri daha az olan bazı ağrı kesici ilaçların bulunması bakımından umut verici ve yeni araştırmalara yol gösterici olmuştur.

## SUMMARY

### The Opioid Receptors

The distributions and functions of **mu**, **kappa**, **sigma**, **delta** and **epsilon** opioid receptors have been discussed.

## LİTERATÜR

- 1 - Cowan A. Simple *In Vivo* Tests That Differentiate Prototype Agonists At Opiate Receptors. *Life Sci.* 28 : 1559, 1981
- 2 - Egan, T.M. ve North, R.A. Both Mu and Delta Receptors Exist on the Same Neuron. *Science* 214 : 923, 1981
- 3 - Frederickson, R.C.A., Smithwick, E.L., Shuman, R. ve Bemis, K.R. Metkephamid, a Systemically Active Analog of Methionine Enkephalin with Potent Opioid Receptor Activity. *Science* 211 : 603, 1981
- 4 - Gilbert, P.E. ve Martin, W.R. The Effects of Morphine-and Nalorphine-like Drugs in the Nondependent and Cyclazocine-Dependent Chronic Spinal Dog. *J.P.E.T.* 198 : 66, 1976
- 5 - Graffenried, V.V., Del Pozo, E., Roubieck, J. ve ark. Effects of the Synthetic Enkephalin Analogue FK 33-824 in Man. *Nature* 272 : 729, 1978
- 6 - Herling, S. ve Woods, J.H. Discriminative Stimulus Effects of Narcotics : Evidence for Multiple Receptor-Mediated Actions. *Life Sci.* 28 : 1571, 1981
- 7 - Hiller, J.M., Angel, L.M. ve Simon, E.J. Multiple Opiate Receptors : Alcohol Selectively Inhibits Binding to Delta Receptors. *Science* 214 : 468, 1981
- 8 - Jaffe, J.H. ve Martin, W.R. Opioid Analgesic and Antagonists. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. Altıncı Baskı Sahife : 522. MacMillan Publishing Co., Inc., New York, 1980



- 9 - Kaymakçalan, Ş. ve Woods, L. Response of Morphine-Tolerant Dogs and Rats to Methimazole and/or Nalorphine. Fed. Proc. 13 : 373, 1954
- 10 - Kaymakçalan, Ş. ve Woods, L. Nalorphine Induced «Abstinence Syndrome» in Morphine-Tolerant Albino Rats. J.P.E.T. 117 : 112, 1956
- 11 - Kaymakçalan, Ş. ve Temelli, S. Response of the Isolated Intestine of Normal and Morphine-Tolerant Rats to Morphine and Nalorphine. Arch. int. Pharmacodyn. 151 : 136, 1964
- 12 - Kosterlitz, H.W., Paterson, S.J. and Robson, L.E. Characterization of the Kappa-Subtype of the Opiate Receptor in the Guinea-Pig Brain. Br. J. Pharmac. 73 : 939, 1981
- 13 - Liao, C.S., Day, A.R. ve Freer, R.J. Evidence for a Single Opioid Receptor Type on the Field Stimulated Rat Vas Deferens. Life Sci. 29 : 2617, 1981
- 14 - Maggiolo, C. ve Huidobro, E. Administration of Pellets of Morphine to Mice : Abstinence Syndrome. Acta Physiol. Latinoam. 11 ( 70, 1961
- 15 - Martin, W.R., Eades, C.G., Thompson, J.A., Huppler, R.E. ve Gilbert, P.E. The Effects of Morphine-and Nalorphine-Like Drugs in the Nondependent and Morphine-Dependent Chronic Spinal Dog. J.P.E.T. 197 : 517, 1976
- 16 - Martin, W.A. Multiple Opioid Receptors. Life Sci. 28 : 1547, 1981
- 17- North., R.A. ve Karras, P.J. Tolerance And Dependence In Vitro. Characteristics and Functions of Opioids. Editörler : J.M. van Ree ve L. Terenius. Sahife : 25-36. Elsevier/North-Holland, Amsterdam, 1978
- 18 - Quirion, R. ve Pert, C.B. Dynorphins : Similar Relative Potencies on Mu-, Delta-, and Kappa-Opiate Receptors. Europ. J. Pharmac. 76 : 467, 1981
- 19 - Resnick, R.B., Washton, A., Verebey, K. ve Mule, S.J. Increased Serum Methadone Levels in Humans During Naloxone-Precipitated Withdrawal, Psychopharm. Bull. 15 (2) : 42, 1979
- 20 - Schulz, R., Wüster, M. ve Herz, A. Pharmacological Characterization of Epsilon-Opiate Receptor. J.P.E.T. 216 : 604, 1981
- 21 - Seevers, M.H. ve Woods, L.A. The Phenomena of Tolerance. Am. J. Med. 14 : 546, 1953
- 22 - Shen, J.Q. and Way, E.L. Antagonist Displacement of Brain Morphine During Precipitated Abstinence. Life Sci. 16 : 1829, 1975
- 23 - Su, T.P., Clements, T.H. ve Gorodetzky, C.W. Multiple Opiate Receptors in Guinea-Pig Ileum. Life Sci. 28 : 2519, 1981
- 24 - Wood, P.L., Stotland, M., Richard, J.W. ve Rackman, A. Actions of Mu Sigma, Delta and Agonist Antagonist Opiates on Striatal Dopaminergic Function. J.P.E.T. 215 : 697 1980
- 25 - Wood, P.L., Rackham, A. ve Richard, J. Spinal Analgesia : Comparison of the Mu Agonist Morphine and the Kappa Agonist Ethylketazocine. Life Sci. 28 : 2119, 1981