

Vücutumuzdaki Doğal Ağrıkesiciler: ENDORFİNLER VE ENKEFALİNLER

H iç kuşkusuz, çeşitli tür ve şiddetteki ağrılar günlük yaşamımızda en sık karşılaştığımız, en çok yakındığımız olgulardan birisidir. Ağrılar, çoğu kez vücudumuzdaki aksaklık ya da bozuklukların habercisi olduğundan, önemli belirtilerdir. Aksaklık ve bozukluklar arttıkça, ağrılar da genel olarak şiddetlenir. Böyle şiddetli ağrılar, bağımlılık oluşturmaya ve beyin üzerine etkisi olmayan ağrı kesicilerle önlenemezdir. Bu durumlarda, örneğin şiddetli bir yanık söz konusu ise, ağrı kesmede son çare olarak morfin kullanılır. Morfin'in güçlü ağrı kesici özelliği vardır. Bu nedenle, ağır savaş yaraları, yanıklar, kırıklar gibi çok fazla ağrılı durumlarda kısa bir süre için (en fazla 1 - 2 kez) kullanılabilir. Etkin bir ağrı kesici olan morfin'in, 2 ya da 3 doz verildikten sonra bağımlılık oluşması, en önemli zararıdır. Bilindiği gibi, bağımlılık oluşumu kişiyi giderek toplum dışına iter ve yasal olmayan yollara yönlendirir. Bu nedenle bağımlılık oluşturmaman; ancak güçlü ağrı kesici özelliğe sahip ilaçlar, morfinden esinlenerek sentezlenmeye çalışılmıştır. Ancak bugün için bu konuda tam olarak başarıya ulaşamamıştır.

Morfin insan vücuduna verince, doza ve belli ölçüde kişiye bağlı olarak, aşağıdaki önemli belirtileri oluşturur :

- a — Ağrı duyusunun yitimi
- b — Psikik ve duygusal etkiler : Kişiyi bağılı olarak değişkenlik gösterebilmektedir.
- c — Davranış üzerine etki
- d — Uyku hali
- e — Solunum güçlüğü : Morfinin omurilik-soğanındaki solunum merkezini etkilemesiyle ortaya çıkar.

Morfinin yukarıda belirtilen etkilerinin çok spesifik olması nedeniyle, 1950'li yılların ortalarından itibaren, vücut içinde morfin benzeri etkileri olan bileşiklerin bulunabileceği düşüncesi uyanmıştır. Bu konuda ilk ipuçları, 1970'li yılların başında elde edilmiştir. 1971 yılında Mayer ve

Yusuf ÖZTÜRK*

arkadaşları, deney hayvanlarında beynin belirli bazı yerlerinin düşük gerilimli ve belli frekansta elektrik akımı ile uyarılması sonucunda, ağrı kesici etkinin ortaya çıktığını gözlemlediler. Bu önemli gözlemin hemen ardından, 1975 yılında Hughes ve arkadaşları, beyinden elde ettikleri ekstrelerde (beyin ile hazırlanan çözeltiler) morfin benzeri bileşiklerin bulunduğunu ve bu bileşiklerin, Metiyonin-Enkefalin ve Lösin-Enkefalin adlı maddeler olduğunu ortaya çıkardılar.

Bu maddelerin hepsi aminoasitlerin birleşmesiyle oluşmuş, doğal bileşiklerdir. Enkefalinler, molekül ağırlığı küçük bileşikler iken, endorfinler** büyük molekül ağırlıklı maddelerdir. Endorfinlerin diğer bir özelliği de, enkefalinlere ait aminoasit zincirini tümüyle içermesidir. Endorfinlerin, vücut içinde üç farklı tipinin bulunduğu belirlenmiştir. Bunların adları ve içerdikleri aminoasit sayısı şöyledir :

Alfa - endorfin; 16, Gama - endorfin; 17, Beta - endorfin; 31 aminoasitten oluşmuştur. Enkefalinlerin her ikisi de 5 aminoasit içerir.

Bu morfin benzeri etkili beş maddeden, en etkin olanı beta - endorfindir. Vücut içinde beta - endorfin enzimatik yıkıma uğramasıyla, daha küçük molekülü diğer morfin benzeri etkili bileşikler (Enkefalinler) oluşmaktadır. Şekilden de görülebileceği gibi morfin, morfinin sentetik türevleri ve enkefalinler, dolayısıyla endorfinler arasında pek de kolay ayırd edilemeyen molekül benzerlikleri vardır.

Endorfinler ve enkefalinler, vücut içinde merkezi sinir sistemi (Beyin, omuriliksoğanı, beyincik ve omurilikten oluşan sistem) içinde büyük yoğunluklarda bulunmaktadır. Bu sistemin içinde buldukları en önemli yerler, talamus, hipotalamus, hipofiz, omurilik ve beyin - omurilik sıvısıdır.

Daha önce de değinildiği gibi, endorfinler ve enkefalinler, morfin etkilerini taklid ederler. Ancak bu endojen maddelerin etkileri, morfine göre hem daha zayıf hem de daha kısa süre-

* A.Ü. Eczacılık Fak. Farmakoloji Böl. Doktora öğrencisi
** Endorfin iki sözcüğün birleştirilmesiyle oluşmuş bir kelimedir. Endojen (iç kökenli) + Morfin

lidir. Bunun nedeni, vücut içindeki enzimlerle yıkılarak, çabucak etkisiz ürünlerin oluşmasıdır. Ayrıca, bir kısmı üzerinde tartışmaların halen sürmesine karşın, endorfinler ve enkefalinlerin rol oynadığı bazı fizyolojik ve patolojik süreçler bilinmektedir. Bunlar :

a. **Ağrı duyusunun önlenmesi** : Bu olguda endorfin ve enkefalinlerin rolü olduğuna hemen kesin gözüyle bakılmaktadır.

b. **Psikişik bozukluklar** : Şizofreni gibi bazı beyin-omurilik sıvısı içindeki miktarlarının normalin üstüne çıktığı bilinmektedir.

c. **Stress (Gerilim)** : Endorfinler ve enkefalinler, çağımızda çok sık görülen bu sinirsel bozuklukta yedek bir mekanizma olarak önleyici görev yaptığını sanılıyor.

d. **Migren** : Nöbetler biçiminde kendini gösteren, karakteristik bir baş ağrısıdır. Bu endojen maddelerin, beyindeki miktarlarının azalmasıyla, migren arasında ilişki olduğu sanılmaktadır.

e. **Akupunktur** : Çin kökenli bir tedavi yöntemi olan ve son senelerde güncellenen Akupunkturda da, endorfin ve enkefalinlerin rolü olduğu bilinmektedir.

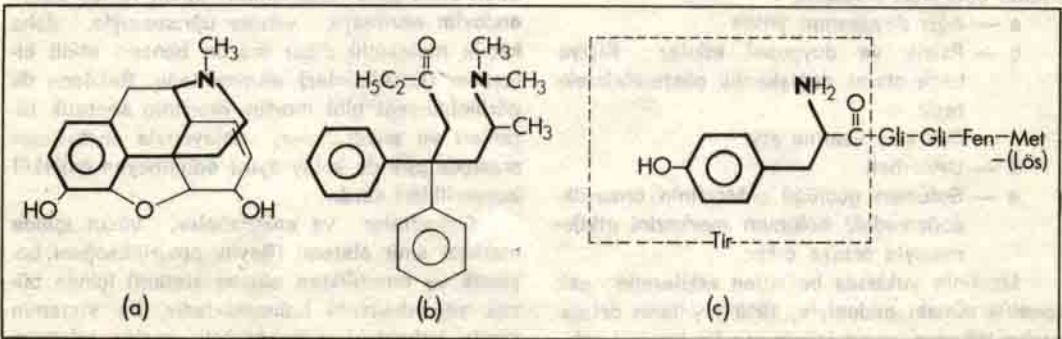
Bunların dışında, daha pek çok konunun endorfinler ve enkefalinler ile ilişkisi araştırılmaktadır.

Özellikle, enkefalinler üzerinde yapılan araştırmaların bir bölümü, eczacılık alanını çok yakından ilgilendirmektedir. Bu alandaki araştırmalar, morfin benzeri etkiye sahip bu endojen bileşiklerin bulunmasından sonra, bağımlılık oluşturmaya etkin ağrı kesici ilaçların bulunması umudundan kaynaklanmaktadır. Ancak, endorfinler ve enkefalinlerin, bulunmalarından hemen

sonra yapılan hayvan deneylerinde bağımlılık oluşturdukları görülmüştür. Bundan sonraki aşamada ise, sentetik enkefalin türevleri yapılmaya ve etkileri incelenmeye başlamıştır. Bunlara örnek, FK-33.824 ve (D-Ala²) - Metiyonin - enkefalin isimli sentetik türevlerdir. Ancak, bu iki bileşikten de yukarıda belirtilen amaç doğrultusunda umut verici bir sonuç, ne yazık ki alınamamıştır.

Bütün bu anlatılanlardan, asla, "Nasıl olsa vücut içinde benzerleri var, bu nedenle morfinin bağımlılık aracı olarak kullanılması zararlı olmaz" gibi bir sonuç çıkarılmamalıdır. Endorfinler ve enkefalinler normalde, vücuttaki sistemleri denge de tutan, gerekli oldukça yapılan ve dengeyi çok kısa süreler için değiştirip, uygun biçime getirdikten hemen sonra yıkılarak izini kaybettiren bileşiklerdir. Bu nedenle, normalde bu endojen bileşikler zararsızdır ve normal vücut işlevleri için belli noktalarda gereklidir. Morfin için bütün bunların tersinin geçerli olduğunu söylemek, morfin alışkanlığının zarar boyutlarının ne kadar büyük olduğunu tekrar anımsatacaktır.

Sonuç olarak şunlar söylenebilir : Daha henüz karanlıkta kalmış noktalarıyla bu iki grup endojen madde, günlük yaşamımızı düzenleyen duygusal ve ruhsal yapımızda olumlu ya da olumsuz yönde önemli role sahiptir. Ayrıca, enkefalin türevleri ile yapılan araştırmalar, bağımlılık yapmayan ve daha az zararlı olabilecek, dolayısıyla, daha büyük güvenle kullanılacak etkin ağrı kesicilerin bulunması yolunda güçlü bir umut ışığı olmaktadır. Bu endojen bileşikler üzerinde yapılmakta olan araştırmaların sonuçları, kuşkusuz, yaşantımızı çok olumlu yönde etkileyebilecektir.



Morfin (a), sentetik morfin türevi metadon (b) ve Metiyonin - (yada Lösın) Enkefalin (c).
Kalın çizgilerle belirlenen molekül benzerliklerine dikkat ediniz. (Tir : Tirozin, Gli : Glisin, Fen : Fenil alanin, Met : Metiyonin, Lös : Lösın amino asitlerini gösteren kısaltmalardır.)