

# Acil ve Nöroşirürji Pratiğinde Analjezik Amaçlı Sıklıkla Uygulanan İlaçların İntervertebral Disk Dejenerasyonuna Etkisinin Araştırılması

## Investigation of the Effects of Drugs Frequently Applied for Analgesic Purposes in Emergency and Neurosurgery Practice on Intervertebral Disc Degeneration

### ÖZ

İntervertebral disk dokusu esas olarak su, kolajen ve proteoglikanlardan oluşur. Bu doku avasküler olduğundan kendi kendine kanlanamaz, dolayısıyla besinleri komşu vasküler yapılardan difüzyon yoluyla elde eder. Vücuda alınan herhangi bir ilacın intervertebral disk ve sinoviyal dokularda biriktiği bilinir. Bazı araştırmalar; çeşitli analjeziklerin, özellikle de steroid olmayan antiinflamatuar ilaçların- disklerin hidrasyonunun ve elastikiyetinin korunması için gerekli olan proteoglikanların üretimine ve bazı gen/protein yapılarına olumsuz etkiler gösterebileceğine dair kanıtlar öne sürmüştür. Ayrıca analjeziklerin uzun süreli kullanımına bağlı vücudun doğal iyileşme sürecinin engellendiği ve buna bağlı olarak da potansiyel bir şekilde disk dejenerasyonunu şiddetlendirdiği raporlanmıştır. Diğer bazı araştırmalarda ise antiinflamatuar özelliklerinden dolayı birtakım analjeziklerin diskin dejenerasyonunu önlemede kullanılabileceğine dair kanıtlar sunulmuştur. Bu derlemede, acil ve nöroşirürji pratiğinde sıklıkla kullanılan analjezik ilaçların, intervertebral disk dejenerasyonuna katkısının değerlendirilmesi amaçlandı.

**Anahtar Sözcükler:** CHAD, COMP, Matriks metaloproteinaz, Nitrik oksit, Siklooksijenaz

### ABSTRACT

Intervertebral disc tissue consists mainly of water, collagen and proteoglycans. Since this tissue is avascular, it cannot bleed itself, so it obtains nutrients through diffusion from nearby blood vessels. It is known that any drug taken into the body accumulates in the intervertebral disc and synovial tissues. Some research; suggested evidence that various analgesics, especially non-steroidal anti-inflammatory drugs, may have negative effects on the production of proteoglycans and some gene/protein structures necessary to maintain hydration and elasticity of the discs. Additionally, long-term use of analgesics has been reported to inhibit the body's natural healing process, potentially exacerbating disc degeneration. Some studies have provided evidence that some analgesics can be used to prevent disc degeneration due to their anti-inflammatory properties. This review aimed to evaluate the contribution of analgesic drugs frequently used in emergency and neurosurgery practice to intervertebral disc degeneration.

**Keywords:** CHAD, COMP, Matrix metalloproteinase, Nitric oxide, Cyclooxygenase

### GİRİŞ

İntervertebral disk dokusu (İVD) alenfatik yapıya sahiptir. Bundan dolayı, matriks yıkıcı faktörlerin yoğunluğu artar ve buna bağlı olarak olumsuz etkiler sık görülür. Ayrıca oral veya parenteral olarak uygulanan birçok ilacın sinoviyal sıvıda biriktiği bilinir. Sinoviyal dokunun dış tabakası daha kalın olduğu için ilaçlar ve/veya besinler hyaluronan ve sinoviyal dokulardan vücut sıvılarına yayılır. Daha sonra İVD aralığında

yer alan hiyalin membranlardaki gözeneklerden geçerek İVD hücrelerine ulaşır ve burada birikirler (2).

İVD dejenerasyonu (İVDD) ile ilişkili patolojiler, özellikle bel ağrısı, yüksek morbidite ve sosyoekonomik yüke yol açan küresel bir sağlık sorunudur (14). İVDD'nin patogenezi, reaktif oksijen türleri (ROS) dengesinin bozulması, enflamasyon ve ekstra selüler matriks (ECM) kaybı ile ilişkilidir. İVDD ve enflamasyonun mekanizması oldukça karmaşık olup, deje-

nerasyonun geciktirilmesi enflamasyonun kontrol edilmesi, enflamatuvar sitokin/mediyatorların salgılanmasının azaltılması veya bunların fonksiyonlarına müdahale edilmesi yoluyla olur. Uygun antienflamatuvar ajanların İVDD'de enflamasyon süreci üzerinde, enflamasyonun kontrolü açısından öneme sahip olduğuna inanılmaktadır (12).

Oral antienflamatuvar ilaçların sistemik yan etkileri vardır (4) ve NP avaskülerdir. İVD'nin avasküleritesinden dolayı besinler öncelikle diskin uç plakalarından yayılır. Bu durum, sistemik dağıtım sonrasında lokal biyoyararlanımın kısıtlandığı anlamına gelir. Bu durum araştırmacılara İVD'ye ilaç uygulanırken, sistemik uygulama yerine lokal ilaç uygulama yollarının daha efektif olacağını gösterir.

Analjezik ilaçlar etki mekanizmalarına ve kimyasal yapılarına göre çeşitli kategorilere ayrılabilir. Aspirin, diklofenak, etodolak, indometazin, ibuprofen, flurbiprofen, ketoprofen, naproksen, metamizol, meloksikam ve nimesulid gibi steroid olmayan antienflamatuvar ilaçlar (NSAID), analjezik etkilerinden dolayı sıklıkla tüketilen farmasötiklerdir. Bunlar genellikle, enflamasyonu ve ağrıyı artıran prostaglandinlerin üretimini azaltan, siklooksijenaz (COX)-1 ve COX-2 enzimlerini inhibe ederek etki gösterirler.

Bunu, her ne kadar NSAID olarak sınıflandırılmasa da analjezik ve antipiretik etkilerinden dolayı yaygın olarak kullanılan, kesin etki mekanizması tam olarak anlaşılamayıp, beyinde prostaglandin (PG) üretimini engelleyerek çalıştığına inanılan parasetamol takip eder. Antidepresanlar, antiköngülzanlar ve miyorelaksanlar gibi analjezik amaçla tasarlanmayan ancak diğer analjezikler ile sinerjizma sağlayarak etkinliğini artırabilen adjuvan analjezikler de yine sıklıkla tüketilen ilaçlardandır.

Aspirin, enflamasyonu ve oksidatif stresi etkili bir şekilde önleyen ve sırt ağrısının tedavisinde yaygın olarak kullanılan NSAID bir ilaçtır. 2012 Yılında aspirinin, *in-vitro* veya *in-vivo* testlerinde; matriks metaloproteinaz (MMP)-3, MMP-13, indüklenebilir nitrik oksit (NO) sentaz (iNOS), COX-2, interlökin (IL)-1 beta (1β) ve tümör nekroz faktörü alfa (TNF-α) dahil olmak üzere enflamatuvar araçların ekspresyonunu inhibe edebileceği ve bunun, enflamasyonu baskılayarak İVDD'yi tersine çevirebileceği yönünde rapor mevcuttur (10).

2019 yılında ise aspirinin, 5' adenosin monofosfat ile aktive olan protein kinaz (AMPK) sinyal yolağı üzerindeki antioksidatif ve antienflamatuvar etkileri üzerinden, İVDD sürecini tersine çevirdiğini varsayılan bir araştırmada, *in-vitro* ve *in-vivo* olarak aspirin test edilmiştir (9). Araştırmada, aspirinin, lipopolisakkaritlerin (LPS) neden olduğu ROS ve NO gibi hücrel oksijensiz radikallerin ve interlökin-(IL)-1β, IL-6, TNF-α gibi enflamatuvar sitokinleri azalttığı raporlanmıştır. Nükleus pulpozus (NP) hücrelerinde aspirinin, MMP-3 ve -13 ile trombospondin motifleri -4 ve -5'e sahip bir disintegrin ve metaloproteinaz (ADAMTS-4, ADAMTS-5) gibi ECM dejenere edici enzimlerin ekspresyonunu inhibe ettiği bildirilmiştir. Ayrıca, kolajen tip-II ve agrekan gibi ECM içeriğini koruduğundan bahsedilen çalışmalarında aspirin, NP hücrelerinde p-AMPK'nin AMPK'ye ve p-ACC'nin ACC'ye ekspresyon oranlarını önemli ölçüde artırdığının altı çizilmiştir (9). Sprague-Dawley sıçanlarında, kuyruk sokumu omurlarının 8-9 ve 9-10 seviyelerinde 20 gauge iğne ile perkütanöz disk delinmesi yoluyla bir deneysel İVDD modeli oluşturduktan sonra aspirin tedavisi gerçekleştirdikleri çalışmalarında (9), disk yükseklik indeksindeki (DHI) iyileşmelerin 1,22 kattan 1,54

kata kadar değiştiğini raporlamışlardır. Ayrıca NP hücrelerinin sinyal gücünde 1,26 kattan 1,33 kata kadar iyileşme olduğunu da gördüklerini belirtmişlerdir. Histolojik analizlere ait bulgularında ise aspirin tedavisinin İVD'de, kolajen tip-II kaybını önlediğini, MMP-3, -13, iNOS, COX-2, IL-1β ve TNF-α ekspresyonunu azalttığını raporlamışlardır. Tüm bu sonuçlardan yola çıkarak aspirin tedavisinin, AMPK sinyal yolağı üzerinden İVDD sürecini tersine çevirebileceği vurgulanmıştır (9).

İVDD'de NSAID kullanımının *in-vivo* olarak test edildiği bir başka çalışmada ise Yeni Zelanda Beyaz Tavşanlarda oral indometazinin, ECM matriks homeostazisi üzerindeki etkiler araştırılmıştır. Disk delme işlemi ardından oral indometasin uygulanan grupta yer alan deneklerin, sadece delme işlemi yapılan ancak ilaç verilmeyen deneklerin yer aldığı gruba oranla, glikozaminoglikan oranının daha yüksek olduğu ve daha az şiddetli disk dejenerasyonu ile tutarlı olduğu raporlanmıştır (13).

Kök hücrelerin mevcut sınırlamaları arasında bulunan yetersiz hücre kaynağı, zayıf proliferasyon kapasitesi, düşük NP spesifik farklılaşma potansiyeli ve nakil sonrası asidik İVDD mikro ortamının neden olduğu piroptozun önlenememesi gibi olumsuzlukların önüne geçebilmek amacı ile embriyodan türetilmiş uzun vadeli genişletilebilir NP progenitör hücreleri ve esteraza duyarlı ibuprofen nano-miseller (PEG-PIB)'in kullanıldığı bir araştırmada ise PEG-PIB, piroptozu inhibe ettiği ve İVD'de rejenerasyon için umut vaat ettiği vurgulanmıştır (11).

COX-2 inhibitörü selekoksib, rapamisin memeli hedefi (mTOR) sinyal yolağını inhibe etmek sureti ile otofajiyi aktive eder ve NP hücrelerinde apoptozu önler şeklinde çıkarımda bulunulan çalışmada ise otofaji, kırmızı floresan protein (mRFP)- yeşil floresan protein (GFP)- mikrotübül ile ilişkili protein 1A/1B-hafif zincir-3 (LC3) transfeksiyonu ve LC3 analizi ile izlenmiştir. Çalışma sonuçlarında selekoksibin, NP hücrelerinde otofajiyi artırarak İVDD'nin tedavisi için yeni bir kullanımını göstermişlerdir (3).

Preklinik olarak, hem *in-vitro* hem de *in-vivo* deneyler ile antienflamatuvar ve antikatabolik aktivitelerinden dolayı Tanshinone IIA (TSA)'nın İVDD üzerine etkisinin test edildiği bir çalışmada (8), TSA'nın, muhtemelen IL-1 reseptör ile ilişkili kinaz 1 (IRAK-1) ve bunun aktivitesinin modülasyonu yoluyla, p38/( mitojenle aktive protein kinaz (MAPK) sinyal yolunun ana sinyal kasetlerinden biri olan c-Jun N-terminal kinaz (JNK)/NF-κB sinyal yolları üzerinden proenflamatuvar medyatörlerin ve MMP'lerin ekspresyonunu önemli ölçüde inhibe ettiği raporlanmıştır (8).

Nöropatik ağrı için sıklıkla reçete edilen gabapentinoidlerden pregabalinin test edildiği bir çalışmada ise bu tür farmakolojik ajanların İVD dokusuna zarar vereceği vurgulanmıştır (7). NP'ye özgü protein ailesinin bir üyesi olan kondroadenin (CHAD), hipoksi ile indüklenebilir faktör-1 alfa (HIF-1α) ve tip-II kolajenin ekspresyonu üzerinden analizler gerçekleştirilmiştir. Anulus fibrozus (AF) ve NP hücrelerinin yoğunluğunun zamana bağlı olarak arttığını ve ilaç kullanılmayan kültürlerde hücre canlılığının ve proliferasyonunun devam ettiğini, ancak pregabalin uygulamasının hücre proliferasyonunu baskıladığı vurgulanmıştır. Ek olarak bu ilacın, CHAD ve HIF-1α'nın gen ekspresyonunu da baskıladığının gösterildiği araştırmalarında, hiçbir deney grubunda tip-II kolajene ait gen ifadesinin ortaya çıkmadığı bildirilmiştir (7).

Dipiron (metamizol)'un insan İVD'den izole edilen hücreleri üzerindeki etkisinin araştırıldığı bir başka çalışmada ise kırıldak oligo matris proteini (COMP), IL-1 $\beta$ , MMP-7, -13 ve -19 genlerinin ekspresyonu test edilmiştir. COMP, IL-1 $\beta$  ve MMP-19'a ait gen ifadelerinin azaldığı ve MMP-13 ile MMP-7 gen ekspresyonlarının arttığı raporlanmıştır (1). Tüm bunlara ek olarak, floresan boyamalar sonucunda dipiron uygulamasından sonra hiçbir apoptotik veya başka tipte hücre ölümünün tespit edilememesinin, ilacın zararsız olduğu anlamına gelmeyeceğinin altı çizilmiştir. Hücre yaşlanmanın meydana gelmesi ve/veya hücre proliferasyonunun durmasının da dipironun olumsuz etkilerini sergilediği vurgulanmıştır (1).

Asetil-para-aminofenol grubu ilaçların insan intakt İVD hücrelerine toksisitesinin araştırıldığı bir çalışmada, AF/NP hücre kültürlerine parasetamol uygulanmıştır. Parasetamol uygulanan örneklerde CHAD, MMP-7, MMP-13 ve MMP-19'un gen ekspresyonunun daha yüksek olduğu ve COMP ile IL-1 $\beta$ 'nin gen ekspresyonunun daha düşük olduğu bildirilmiştir. Birçok analjezikle karşılaştırıldığında zararsız görünen parasetamolün, katabolik reaksiyonlarda önemli rol oynayan MMP'lerin ekspresyonunu artırabileceği ve intakt İVD hücrelerinin proliferasyonunu baskılayabileceği gösterilmiştir (6).

İnsan primer hücre kültürleri hariç, genelde bu tür çalışmaların gerçekleştirildiği araştırmalar incelendiğinde, birçoğunda ticari hücre dizileri veya hayvan dokuları üzerinde gerçekleştirildiği görülmektedir. Ancak ticari hücre hatlarının yalnızca tek bir hücre tipi içerdiği iyi bilinmektedir. Bu hücreler karmaşık koordinasyon mekanizmalarına sahip değildir. Hücre dizilerinin kullanıldığı deneysel çalışmaların sonuçları, insan vücudunda aynı genotipik ve/veya fenotipik özelliklere sahip olmadıkları için yanıltıcı da olabilir. Ayrıca canlı memeli deneklerin dokusunun duyarlılığının insan dokusundan farklı olduğu da çok iyi bilinmektedir. Bu yüzden hayvansal dokuların kullanılarak gerçekleştirildiği araştırmalardan elde edilen deney sonuçları, insan dokuları kullanılarak yapılan analizlerden farklı olabilmekte ve yanıltıcı sonuçlara yol açabilmektedir (16,17).

Sonuç olarak bir yandan geçmişte, analjezik ve/veya anti-inflamatuvar ilaçların İVDD'yi giderebileceği raporlanmış olsa bile diğer yandan güncel araştırmalarda özellikle COX-2 inhibitörü NSAID'leri kapsayan terapötik yaklaşımların, dejenerasyon İVD'nin restorasyonu ve yenilenmesi için yetersiz olduğunu ve yalnızca ağrının giderilmesini sağlayabileceğini göstermektedir. Bazı çalışmalar, NP'deki inflamasyon mekanizmasının incelenmesinin, bu dejenerasyonun gelişiminde çok önemli bir rol oynadığı için İVDD'yi anlama ve önlemede anahtar olduğunu ileri sürmüştür. İVDD'de bir yandan inflamasyonun varlığı diğer yandan kondrositlerin canlılığının zayıf olması, kırıldak ve benzeri dokuların bozulmasını artırarak osteoartrit patogenezi progress etmektedir. Osteoartrit'in, kondrosit ve/veya benzeri hücrelerin koşullandırması ve ECM katabolizması ile ilişkili, ECM'nin degradasyonuna ve enflamatuvar faktörlerin salınmasına bağlı olarak hücre dengesi bozulmasına yol açan bir hastalık olduğu unutulmamalıdır (15). Klinisyen, hücre çoğalmasını ve farklılaşmasını baskılamak için herhangi bir ilacın dokular için toksik olabileceği gerçeğini her zaman göz önünde bulundurması gerekir (5).

Her analjezik ve/veya anti-inflamatuvar ilaç sınıfının kendine özgü yararları, riskleri ve uygun kullanımları vardır, bunların seçimi ağrının şiddeti, altta yatan tıbbi durumlar ve bireysel

hasta özellikleri gibi faktörlere bağlıdır. Buna rağmen kliniklerde masumca uygulanan ilaçların birçok dokuda olmak üzere, İVD'ye zarar verebileceği ve/veya İVDD'ye yol açabileceği unutulmamalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Akgun FS, Sirin DY, Yılmaz I, Karaarslan N, Ozbek H, Simsek AT, Kaya YE, Kaplan N, Akyuva Y, Caliskan T, Ates O: Investigation of the effect of dipyrone on cells isolated from intervertebral disc tissue. *Exp Ther Med* 18:216-224, 2019
2. Caliskan T, Akalan H, Yılmaz I, Karaarslan N, Sirin DY, Ozbek H: The effects of rivaroxaban, an oral anticoagulant, on human IVD primary cultures. *Arch Med Sci* 18:1062-1070, 2021
3. Chen W, Yasen M, Wang H, Zhuang C, Wang Z, Lu S, Jiang L, Lin H: Celecoxib activates autophagy by inhibiting the mTOR signaling pathway and prevents apoptosis in nucleus pulposus cells. *BMC Pharmacol Toxicol* 23:90, 2022
4. Karaarslan N, Batmaz AG, Yılmaz I, Ozbek H, Caliskan T, Yasar Sirin D, Kaplan N, Oznam K, Ates O: Effect of naproxen on proliferation and differentiation of primary cell cultures isolated from human cartilage tissue. *Exp Ther Med* 16:1647-1654, 2018
5. Karaarslan N, Yılmaz I, Ozbek H, Yasar Sirin D, Kaplan N, Caliskan T, Ozdemir C, Akyuva Y, Ates O: Are radio-contrast agents commonly used in discography toxic to the intact intervertebral disc tissue cells? *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 124: 181-189, 2019
6. Karaarslan N, Yılmaz I, Sirin DY: Toxicity of the acetyl-para-aminophenol group of medicines to intact intervertebral disc tissue cells. *Exp Ther Med* 21:147, 2021
7. Karaarslan N, Yılmaz I, Sirin DY, Ozbek H, Kaplan N, Kaya YE, Akyuva Y, Gurbuz MS, Oznam K, Ates O: Pregabalin treatment for neuropathic pain may damage intervertebral disc tissue. *Exp Ther Med* 16:1259-1265, 2018
8. Li W, Zhang Y, Xing C, Zhang M: Tanshinone IIA represses inflammatory response and reduces radiculopathic pain by inhibiting IRAK-1 and NF- $\kappa$ B/p38/JNK signaling. *Int Immunopharmacol* 28:382-389, 2015
9. Liu Y, Lin J, Wu X, Guo X, Sun H, Yu B, Shen J, Bai J, Chen Z, Yang H, Geng D, Mao H: Aspirin-mediated attenuation of intervertebral disc degeneration by ameliorating reactive oxygen species in vivo and in vitro. *Oxid Med Cell Longev* 2019:7189854, 2019
10. Paez Espinosa EV, Murad JP, Khasawneh FT: Aspirin: Pharmacology and clinical applications. *Thrombosis* 2012: 173124, 2012
11. Xia KS, Li DD, Wang CG, Ying LW, Wang JK, Yang B, Shu JW, Huang XP, Zhang YA, Yu C, Zhou XP, Li FC, Slater NKH, Tang JB, Chen QX, Liang CZ: An esterase-responsive ibuprofen nano-micelle pre-modified embryo derived nucleus pulposus progenitor cells promote the regeneration of intervertebral disc degeneration. *Bioact Mater* 21:69-85, 2022
12. Xiang H, Zhao W, Jiang K, He J, Chen L, Cui W, Li Y: Progress in regulating inflammatory biomaterials for intervertebral disc regeneration. *Bioact Mater* 33:506-531, 2023
13. Vaudreuil N, Kadow T, Yurube T, Hartman R, Ngo K, Dong Q, Pohl P, Coelho JP, Kang J, Vo N, Sowa G: NSAID use in intervertebral disc degeneration: What are the effects on matrix homeostasis in vivo? *Spine J* 17:1163-1170, 2017

14. Yilmaz I, Akalan H, Karaarslan N, Yasar Sirin D, Kaplan N, Dogan M, Ozbek H, Ates O: Can transcription factors in the intervertebral disc of lopinavir/ritonavir prevent degeneration in the nucleus pulposus by mediating the regulation of inflammation through signaling pathways? *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 26:6845-6855, 2022
15. Yilmaz I, Akalan H, Oznam K, Karaarslan N, Yasar Sirin D, Ozbek H: Does oseltamivir protect human chondrocyte and nucleus pulposus cells from degeneration by inhibiting senescence and proinflammation mediated by the NLRP3 inflammasome and NF- $\kappa$ B? *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 26: 4816-4827, 2022
16. Yilmaz I, Karaarslan N: Examining the effects of HMG-CoA reductase inhibitors on anabolic and catabolic signaling pathway proteins associated with degenerative disc disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 26:2990-3000, 2022
17. Yilmaz I, Karaarslan N, Ozbek H: Practical performance of hippocampal tissue resection in rats in pharmacomolecular research. *Turk Neurosurg* 31:112-118, 2021