

# Endojen Opioid Peptidler Endorfinler

Dr. Mustafa BENEKLİ, Dr. Yusuf BAYRAKTAR, Dr. Burhan KAYHAN

**Özet:** 1970'li yıllardan itibaren moleküler biyoloji teknolojisinin gelişmesiyle opioid benzeri nöromediyatörlerin ve özgül reseptörlerinin varlığı ortaya konmuştur. Son yıllardaki yoğun araştırmalara rağmen, opioid sistemin çalışma mekanizmaları hakkında çok az şey bilinmektedir. Endorfinlerin morfin benzeri analjezi, davranış modelleri üzerine etkileri, nörotransmitter ve nöromodülatör fonksiyonları ile, ağrı algulaması, bellek, öğrenme, yemek ve içme davranışları, vücut sıvısının regülasyonu, strese cevap ve uyku üzerine önemli etkileri vardır. Bu yazıda endorfinlerin genel özellikleri, beslenme ve GIS motilitesi üzerine olan etkileri üzerinde durulmuştur.

**Anahtar kelimeler:** Endorfinler, beslenme, GIS motilitesi.

1970'li yılların ilk yarısında, santral sinir sisteminde (SSS) morfin bağlayıcı reseptörlerin varlığının radyoligand bağlama yöntemleriyle gösterilmesi reseptörlere bağlanacak endojen ligandların var olması gerektiğini düşündürmüştür. Sonraları beyin bazı bölgelerinin elektriksel stimülasyonla ağrı giderici özelliğinin naloxone tarafından geri döndürülebildiğinin gösterilmesi bu iddiaları desteklemiştir. Beyinde ve periferik hedef dokularda morfin ve benzeri alkaloidlerin etkilerini bazı özgül opiaterjik reseptörlere bağlanarak gösterdiklerinin Synder & Pert ve Terenius & Simon tarafından ortaya konmasından sonra opioid benzeri nöromediyatörlerin varlığı ve bunların ağrı ve ağrı iletimindeki rolleri daha iyi anlaşılmıştır(1). 1975'te Hughes ve ark. domuz beyninden metionin-enkefalin (met-enkefalin) ve lösin-enkefalin (lö-enkefalin) adında iki pentapeptid izole etmişlerdir(2). Bu iki pentapeptid, N-

**Summary:** ENDOGENOUS OPIOID REPTIDES ENDORPHINES

Opioid-like neuromediators and their specific receptors were discovered in the 1970's with improving molecular biology technology. Little is yet known about the mechanisms used by the opiate system to modulate responses, although attempts to discover them have increased. Physiologic actions postulated include morphine-like analgesia, behavioral effects and neurotransmitter and neuromodulator functions. These peptides may play a role in pain transmission, memory, learning, regulation of appetite, temperature, response to stress and sleep. This paper reviews general characteristics of endorphins with an emphasis on feeding behavior and intestinal motility.

**Key words:** Endorphins, feeding behavior, GIS motility.

terminalindeki 5 numaralı aminoasitin farklı olmasıyla birbirlerinden ayrılırlar. Enkefalinlerin bulunmasını aynı yıl içinde Li ve ark. tarafından proopiomelanokortin (POMK) ailesinden 31 aminoasitli bir peptid olan  $\beta$ -endorfin'in izole edilmesi izlemiştir (3). Üçüncü grup, 17 aminoasitli dynorfinler Goldstein tarafından bulunmuştur (4).

## KİMYASAL YAPILARI

Opiaterjik reseptörler aracılığıyla santral sinir sisteminde (SSS) etkilerini gösteren peptidlere endojen opioid peptidler veya genel anlamda, endorfinler adı verilir. Endorfinler 5-31 aminoasiti olan 10-15 civarında peptidden oluşan bir gruptur. Morfin ve eroin gibi opioid alkaloidlerin etkilerini taklit ederler. Amino terminalinde ortak pentapeptid aminoasit dizilimi vardır, 5. pozisyondaki aminoasit lösin veya metionindir (Tablo I) (2). Daha sonra bu peptidlerin sentezlendiği hücrelerde onların öncülü olan büyük peptidler bulunmuştur. Herbiri bir gen tarafından kontrol edilen öncül prepropep-

Table I: Endorfinlerin aminoasit sıralaması.

İsim	Aminoasit Sıralaması
Lösın-enkefalin	Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-OH
Methionin-enkefalin	Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-OH
$\beta$ -endorfin	Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-Thr-Ser-Glu-Lys-Ser-Gln-Thr-Pro-Leu-Val-Thr-Leu-Phr-Lys-Asn-Ala-Ile-Val-Lys-Asn-Ala-His-Lys-Gly-Gln-OH
Dynorfin	Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-Arg-Ile-Arg-Pro-Lys-Leu-Lys-Trp-Asp-Asn-Gln-OH
$\alpha$ -neendorfin	Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-Lys-Tyr-Pro-Lys

tidlerden çıkarlar. Endorfin sentez eden hücrelerde öncül peptidlerin sentezini kontrol eden genlerin baz dizilimleri de saptanmıştır. Opioid peptidler içinden çıktıkları öncül peptide göre 3 gruba veya sisteme ayrılırlar (5,6). Bu 3 grup hücrelerde sentezlerini kontrol eden 3 ayrı geni temsil eder. Her üç sistemin öncül moleküllerinin aminoasit sayısı yaklaşık olarak eşittir ve 257 ile 265 arasındadır. Öncül prepeptid molekülünün belirli proteolitik enzimler tarafından kırılması sonucu aktif endojen peptidler oluşur:

1. Pro-Opio-Melanokortin POMK sistemi: Endorfinler,
2. Pro-Enkefalin A sistemi: Enkefalinler,
3. Pro-Enkefalin B (Prodynorfin) sistemi: Dynorfinler.

Proopi melanokortin (POMK) sisteminin en önemli üyesi 31 aminoasitli  $\beta$ -endorfin'dir (3,5,6). Bu grubun diğer üyeleri  $\alpha$  ve  $\gamma$ -endorfin  $\alpha,\beta$  ve  $\gamma$ -MSH,  $\beta$ -lipotrofin ( $\beta$ -LPH) ve ACTH'dir. Hipofiz ön lobunda POMK'den önce ACTH ile birlikte  $\beta$ -LPH oluşur, daha sonra  $\beta$ -LPH'den  $\beta$ -endorfin oluşur. Bu biosentetik yol, hipofizden ACTH oluşumundaki tek yoldur. Bu nedenle ACTH ve  $\beta$ -endorfin ön hipofiz kortikotropik hücrelerinde bir tek gen tarafından birlikte sentezlenir, depolanır ve salgıverilirler (co-production, co-secretion). Hipofizden ACTH sentezlendiği zaman ve stres yapan durumlarda  $\beta$ -endorfin de beraberinde salgıverilir. Adrenal yetmezlikte plasma ACTH ve  $\beta$ -endorfin seviyeleri birlikte yükselir; glukokortikoid replasman tedavisinde de ikisi birlikte düşer. Kortikotropin-releasing-hormon, ACTH ile beraber  $\beta$ -endorfin salınımını da stimüle eder. Tümoral ektopik ACTH salgılamında da  $\beta$ -endorfin seviyeleri yüksektir. Bu nedenle bu gibi hastalarda  $\beta$ -endorfin bir tümör belirleyici olarak tedavinin monitö-

zasyonu için kullanılabilir. Ayrıca, plasma  $\beta$ -endorfin seviyelerinin ölçümü Cushing hastalığı tanısında da yardımcı olabilir.  $\beta$ -endorfin,  $\mu$  reseptörlere ve kısıtlı dağılım gösteren  $\epsilon$  reseptörlere yüksek afinite gösterir.

Met-enkefalin ve lö-enkefalin proenkefalin A sisteminde bulunur (2,5,6). Proenkefalin A 260 aminoasitten oluşan 50000 dalton ağırlığında bir peptiddir. Bu öncül molekülden 6 kopya met-enkefalin ve 1 kopya lö-enkefalin çıkar. Bu peptidlerin hücrelerden depolarizasyon yapan uyarılar tarafından kalsiyuma bağlı olarak salgıverildikleri gösterilmiştir. Enkefalinler, opiyaterjik reseptörlerden  $\delta$  ve  $\mu$  reseptörlerine yüksek afinite gösterirler. Enkefalinler intravenöz veya intraventriküler enjekte edildikleri zaman etkileri çok kısa sürer. Çünkü bu peptidler  $\beta$ -endorfin gibi büyük peptidlerin aksine beyinde nötral endopeptidaz-enkefalinaz ve aminopeptidaz tarafından inaktive edilir. Tiorfan ve bestatin bu enzimleri inhibe ederek enkefalinlerin yıkılmasını engeller ve aktivitelerini artırır. Yapılarındaki aminoasitlerin D-enantiomerlerini substitüe etmek suretiyle peptidaza dayanıklı ve uzun etkili türevleri yapılmıştır (DPDPE ve DADL gibi). Bu sentetik peptidlerin enjeksiyonu analjezik etki yapar ve sürekli kullanımda tolerans ve bağımlılık oluşturulabilir.

Proenkefalin B (prodynorfin) sistemindeki başlıca opioid peptidler, dynorfin 1-13, dynorfin 1-17, dynorfin 1-8, dynorfin 1-9, a ve b neendorfindir (4-6). Öncül molekül prodynorfinin parçalanması sonucunda bu peptidlerden başka lö-enkefalin de oluşur. Denek hayvanlarının beynine uygulandıklarında zayıf analjezi yaptıkları halde omuriliğe uygulandıklarında güçlü analjezik etki (spinal analjezi) oluştururlar. Opioid reseptörlerinin  $\kappa$  türüne afinite gösterirler.

**Table II:** Endorfinlerin fonksiyonel yerleşimleri.

Fonksiyon	Opioid Peptid	Anatomik lokalizasyon
Beslenme davranışı ve iştah regülasyonu	$\beta$ -endorfin	Limbik sistem, hipotalamus, amigdala
Kardiyovasküler regülasyon	Enkefalinler	Parabrakial nükleus
İçme ve su dengesi	$\beta$ -endorfin	Hipotalamik-pituiter sistem, subforniks
Endokrin regülasyon	$\beta$ -endorfin	Hipotalamik-pituiter-periferel aks
Artmış sekresyon		
Büyüme hormonu, prolaktin		
Azalmış sekresyon		
LH, FSH, TSH		
Gastorintestinal motilite	Enkefalinler, $\beta$ -endorfin	Nucleus tractus solitarius, area postrema, GI myenterik plexus
Ağrı inhibisyonu	Enkefalinler	Talamus, periaquaduktal gri madde, spinal kord, subs. gelatinosa, nucleus tractus solitarius
Strese cevap	$\beta$ -endorfin, enkefalinler	Hipotalamik-pituiter-adrenal aks
Termoregülasyon	$\beta$ -endorfin?	Hipotalamus

## YERLEŞİM YERLERİ

Endorfin ailesinin her üç üyesi de vücutta yaygın olarak bulunurlar (Tablo II) (7). Beyin, hipofiz, kalp, akciğerler, adrenal bezler, overler, testisler ve gastrointestinal sistem duvarında lokalizedirler. Ancak, beyinde nöromediatör olarak  $\beta$ -endorfin salıveren nöronlar kısıtlı bir yerleşim gösterirler. Hipofiz, vücutta POMK'in en yüksek konsantrasyonda bulunduğu yerdir. POMK hipofiz ön lob anteromedial bölgede yerleşik kortikotrof hücrelerde, hipotalamustaki nucleus arcuatus ve beyin sapındaki nucleus tractus solitariusta bulunur.  $\beta$ -endorfin nucleus arcuatus nöronları ile limbik sistem, amigdala nükleuslarına ve mezensefalonda periaquaduktal gri maddeye uzanır.

Enkefalin sistemi, dynorfin ve POMK sistemlerine göre daha yaygın bir yerleşim gösterir(7,8). Enkefalinlerjik nöronlar, limbik sistem, striatum ve omuriliğin arka boynuzu dahil SSS'nin pek çok bölgesinde bulunur. Özellikle, ağrı iletiminde görevli opioid reseptörlerin lokalize olduğu omurilik arka boynuzda substansia gelatinosa içindeki enkefalin seviyeleri daha da yüksektir(9).

Enkefalin reseptörleri duysal aksonların presinaptik ucunda yerleşiktirler. Locus coeruleustaki enkefalinlerin ise morfine bağlı öforiden sorumlu oldukları düşünülmektedir. Morfin ve benzeri ilaçların yaptığı sedasyon, uyuşukluk, çevreye ilginin, dikkatin ve motivasyonun azalmasında hiç olmazsa kısmen locus coeruleusun in-

hibisyonu rol oynayabilir. Amigdala da morfine bağlı öforiden sorumlu görülmektedir. SSS dışında enkefalinlerjik ara nöronlar pankreasta, gastrointestinal sistem duvarındaki myenterik plexus nöronlarında ve sekretuar hücrelerde de yerleşirler. Myenterik plexustaki enkefalin konsantrasyonları beyindekinden daha yüksektir. Barsak duvarının opioid reseptörlerden zengin olması, morfinin intestinal motiliteyi inhibe edici etkisi de gözönünde tutularak, enkefalinlerin barsak motilitesi üzerinde önemli roller üstlendiğini düşündürmektedir(10). Buralarda kolinerjik sinir uçlarında presinaptik inhibisyon yaparak asetilkolin salıverilmesini azaltırlar ve barsak peristaltizminin inhibisyonuna yol açarlar.

Enkefalinler, periferik sinir sisteminde de lokalizedirler ve sempatik sinir sistemi ve karotid cisimdeki katekolaminerjik nöronlarda bulunurlar(8). Enkefalinler, adrenal medulla kromafin hücrelerinde de sentezlenir ve epinefrinle birlikte aynı sekretuar granüllerde salıverilir. Bu enkefalinlerin çoğunluğu met-enkefalindir. Strese sempatik sistemin cevabının bir parçası olarak epinefrin ve norepinefrinle birlikte salıverilir ve  $\beta$ -endorfinle beraber stres analjezisi oluştururlar. Bununla ilgili olarak feokromasitomada plasma enkefalin düzeylerinin yükseldiği bildirilmiştir. Adrenal medulladan salıverilen enkefalinlerin ve vazoregülatuar hormon görevi yapmaları muhtemeldir. Dynorfin ve enkefalin sistem lokalizasyonları çoğu yerde çakışır(11). Bu nedenle, bunların aynı nöronda birlikte sen-

**Table III:** Opioid reseptörleri ve reseptörlere bağlanan başlıca endojen ligandlar.

Opioid reseptörleri	Reseptörlere bağlanan ligandlar
1. Mü ( $\mu$ ) reseptörleri	$\beta$ -endorfin
2. Delta ( $\delta$ ) reseptörleri	Met/Lö enkefalin
3. Kappa ( $\kappa$ ) reseptörleri	Dynorfin
4. Sigma ( $\sigma$ ) reseptörleri	?
5. Epsilon ( $\epsilon$ ) reseptörleri	$\beta$ -endorfin

tez edildikleri sanılmaktadır. Ancak istisnaları vardır; substansia nigra da bol miktarda dynorfin bulunur, enkefalin yoktur. Vazopressin sentezleyen nükleuslarda dynorfinler vardır, oksitosin sentezleyen nükleuslarda met-enkefalin çoğunluktadır.

### ETKİ MEKANİZMALARI ve FİZYOLOJİK FONKSİYONLARI

Opioid peptidlerin denek hayvanlarına intraserebroventriküler enjeksiyonu, analjeziyle beraber bazı belirgin davranış modelleri de oluşturur. Bu etkileri oluşturmada  $\beta$ -endorfinle enkefalinler arasında kantitatif ve kısmen de kalitatif yönden fark vardır.  $\beta$ -endorfinin etki süresi ve etki gücü enkefalinlerinkinden çok daha fazladır; enkefalinler sedasyondan ziyade hiperaktivite oluştururlar. Diğer peptid hormonları gibi, etkilerini göstermek için ilk adım olarak hücre membranında bulunan opioid reseptörlere bağlanırlar (1,5-7). Son yıllardaki yoğunlaşan araştırmalara rağmen, opioid sistemin çalışma mekanizmaları hakkında çok az şey bilinmektedir. Ancak reseptör subtipleri, bağlama afiniteleri ve diğer peptidlerle ve sistemlerle ilişkileri muhtemel mekanizmalar olarak öne sürülmektedir. Reseptör-opioid peptid etkileşimi bazal siklik AMP (cAMP) seviyelerinde azalmaya sebep olur. Kronik etkileşim sonucunda uzun dönemde hücre içerisindeki cAMP seviyelerinde düşüş gözlenir.

Radyoligand bağlama yöntemleriyle şimdiye kadar herbiri değişik yerleşim gösteren 5 tip opioid reseptörün varlığı gösterilmiştir (Tablo III) (5-8).  $\mu$  reseptörleri morfinin yüksek afiniteyle bağlandığı reseptörlerdir. Naloxone tarafından kuvvetle antagonize edilir. Reseptörlerin selektiviteleri de kesin değildir.  $\kappa$  reseptörlerine yüksek afinite gösteren dynorfinler aynı zamanda potent  $\mu$  reseptör agonistleridir. Enkefalinler

$\delta$  reseptörleri ile etkileşmelerine rağmen  $\mu$  reseptörlerine de bağlanabilirler.

Endorfinlerin fizyolojik rollerini tanımlamak için 2 genel yaklaşım mevcuttur(12). Endorfinlerin insanlara veya deney hayvanlarına verilmesini takiben ortaya çıkan etkilerin tesbit edilmesi ve opioid antagonistlerinin etkilerinin değerlendirilmesidir. Bu fizyolojik fonksiyonları morfin benzeri analjezi, davranış modelleri üzerine etkileri ve nörotransmitter ve nöromodülatör etkileri ile açıklanmaktadır. Endorfinlerin davranış, ağrı algılaması, bellek, öğrenme, yemek ve içme davranışları, vücut ısısının regülasyonu, strese cevap ve uyku üzerine önemli etkileri vardır (Tablo II). Ayrıca, akupunktur analjezisi, strese bağlı amenore ve şok patogeneğinde de rol aldıkları sanılmaktadır. Sedasyon, iritabilite, ajitasyon, saldırgan davranışlar, katalepsi, narkolepsi ve katatoni ile ilgili olabilirler. Sigara tiryakiliği, içki ve ilaç bağımlılığı gibi bazı davranışlar da bu sistemdeki bozukluklara sekonder olabilir.

### BESLENMENİN REGÜLASYONU

Yemek alımı çeşitli kompleks mekanizmalarla kontrol edilir(13-18). Endorfinler beslenmenin regülasyonunda kritik görevler üstlenirler. Opioid reseptör agonist ve antagonistlerinin kullanılması, endorfin fonksiyonlarını anlamakta bu etkilerin opioid reseptörleri tarafından yürütüldüğünü göstermesi bakımından özellikle yemek davranışları üzerine oldukça yararlı bilgiler sağlamıştır.

Hipotalamus ventromedial-dorsomedial (VMH-DMH) ve paraventriküler (PVN) nükleusları karbonhidrat mekanizması, kan glukoz değerleri ve pankreatik hormon sekresyonunun regülasyonunu sağlayan merkezlerdir. Özellikle VMH'un gıda alımı üzerine çok önemli düzenleyici görevleri vardır. Bu hipotalamik merkezlerin vücut ağırlığının kontrolünden sorumlu oldukları düşünülmektedir. Endorfinler yemek alımını ve glukoz homeostazisini düzenlediği bilinen hipotalamik nükleuslarda yüksek konsantrasyonlarda bulunurlar(13). Bunun sonucu olarak da hiperfaji ve glukoregulator disfonksiyon oluştururlar.  $\beta$ -endorfinin intrahipotalamik enjeksiyonu ve dynorfin 13'ün intraserebroventriküler enjeksiyonunun da beslenmeyi stimüle ettiği bilinmektedir.  $\beta$ -endorfin intraserebroventriküler

enjeksiyonunun adrenal medulladan katekolamin deşarjı ile birlikte hiperglisemiye yol açtığı gösterilmiştir.  $\mu$  reseptör agonistleri morfin ve [D-Ala<sup>2</sup>, MePhe<sup>4</sup>, Gly-ol<sup>5</sup>] enkefalin (DAMGO),  $\kappa$  reseptör agonisti ketosiklazosin ve  $\delta$  reseptör agonistleri [D-Pen<sup>2,5</sup>] enkefalin (DPDPE) ve [D-Ala<sup>2</sup>, D-Leu<sup>5</sup>] enkefalin (DADL) gıda alımını suprese ederler (14-16); net sonuç kilo kaybıdır.

Değişik opioid ajanlar ve reseptör spesifitesi, ölçüm zamanı (diurnal varyasyonlar) ve deneklerin doygunluk durumu gibi faktörler yemek mekanizmasında oldukça önemli belirleyici rol oynarlar (14-16).  $\mu$  reseptör agonistleri (morfin, DAMGO) karanlık fazda,  $\delta$  ve  $\kappa$  reseptörleri de (DPDPE ve ketosiklazosin) aydınlık fazda daha çok etkilidirler. Naloxone gıda alımını sadece karanlık fazda inhibe eder. Preoptik alan, talamus ve hipotalamustaki  $\beta$ -endorfin konsantrasyonunun karanlık fazda en yüksek seviyesine ulaştığı gösterilmiştir. Deneklerin doygunluk durumu da gıda alımını etkileyen bir diğer faktördür(16). Morfin ve ketosiklazosin enjekte edilen farelerle yapılan çalışmalarda, 18 saat açlık sonrası bifazik cevap gözlenmiştir. İlk 0-1 saat arası hiperfaji ve bunu takiben 1-6 saatler arası hipofaji gözlenmiştir. Normal beslenen farelerde ise generalize hiperfaji olduğu bildirilmiştir.

#### GLUKOREGÜLASYON ve OBESİTE

Genetik obes ob/ob faresi obesite ve non-insülin dependent diabetes mellitus(NIDDM) hayvan modelidir(19). Hiperfaji, açlık hiperinsülinemisi ve hiperglisemi gibi metabolik bozukluklarla karakterizedir. Opioid peptidlerin beslenme ve glukoz homeostazisindeki önemli düzenleyici rolleri gözönüne alındığında, ob/ob farelerindeki opioidlere bağlı hiperfaji ve anormal glukoregülasyonun spesifik hipotalamik nükleuslardaki opioidderjik aktivitenin bozulmasına sekonder olduğu düşünülmektedir(19-20). Genetik obes ob/ob farelerinde hipotalamus, hipofiz ve pankreas-taki  $\beta$ -endorfin ve dynorfin konsantrasyonlarının 5 misli arttığı bildirilmiştir(13). Obes insanlarda ve NIDDM'de pankreas B hücrelerinin  $\beta$ -endorfine sensitivitesi artmıştır. Obes ob/ob farelerinin pankreas adacıkları hiperplaziktir ve zayıf farelere göre anlamlı derecede fazla insülin içerir(21). İnsanlarda yapılan çalışmalarda NIDDM'de ve obes kişilerde kilo verdikten sonra bile plazma  $\beta$ -endorfin seviyelerinin yüksek olduğu bildirilmiştir(20-22). Endorfinlerin hipersek-

resyonunun veya pankreas B hücrelerinin endojen opioidlere artmış sensitivitesinin obes ob/ob modelindeki ve obes insanlardaki NIDDM ve obesitenin patogenezisinden sorumlu olduğu ileri sürülmüştür. Opioid antagonistleri ile yemek alımının suprese edildiği ve obes hayvanlarda kilo alımının azaldığı, sistemik verilen opioid agonistlere sensitivitenin artması sonucu yemek alımının arttığı ve plazma glukoz ve insülin seviyelerinin arttığı gösterilmiştir. Bu duruma bozulan hipotalamus-pituiter-endokrin pankreas aksı regülasyonunun sebep olduğu ve sonuç olarak obesitenin geliştiği sanılmaktadır.

Varolan glisemik durumun insanlarda ve farelerde  $\beta$ -endorfine insülin cevabını belirleyici etkisi vardır (dual action) (20,23,24).  $\beta$ -endorfinin sistemik enjeksiyonu insanlarda ve farelerde hiperglisemiye sebep olurken plazma insülin konsantrasyonlarını artırır veya azaltır.  $\beta$ -endorfin izole perfüze pankreasta Langerhans adacıklarından insülin salınımını direkt olarak kontrol eder. Obes ob/ob fareleri ile yapılan çalışmalarda  $\beta$ -endorfin verilmesinin açlık plazma insülin konsantrasyonlarını 2 misli arttırdığı gösterilmiştir. Glukoz yüklenmiş farelerde ise  $\beta$ -endorfin verilmesi insülin konsantrasyonunu düşürür. Bu etkiler özellikle  $\mu$  reseptörü tarafından yürütülür.  $\beta$ -endorfinle açlık hiperinsülinizmi ve hiperglisemik hipoinsülinizm NIDDM ve obesiteyi daha da arttırır.

#### GASTROİNTESTİNAL MOTİLİTE

Endorfinlerin GİS motilitesi üzerine olan etkileri uzun zamandan beri bilinmektedir(10). Genel olarak GİS transit zamanını santral ve periferik etkiyle yavaşlatırlar. Endorfinler GİS motilitesine etkilerini vagus yoluyla gösterirler. Opioid nöronların GİS motilitesine etkileri naloxone ile yapılan çalışmalardan sonra daha iyi anlaşılmıştır. Opioid peptidler barsak nöromusküler fonksiyonu üzerine etkilerini 3 mekanizma ile gösterirler; 1) sirküler düz kas hücre kasılmasını direkt olarak aktive ederler, 2) sirküler düz kas hücre nöronlarından vazoaaktif intestinal peptid (VIP) salınımını azaltırlar, 3) longitudinal düz kas hücrelerini etkileyen nöronlardan asetilkolin salınımını azaltırlar. Sonuçta, sirküler kasların kasılması ve eş zamanlı longitudinal düz kasların gevşemesi ile peristalsizmin başlangıç fazı inhibe edilir.

Santral opioid enjeksiyonuna GİS motilitesi cevabı birçok faktöre bağlıdır (25). Deneklerin beslenme durumu (açlık-tokluk), incelenen GİS bölgesi ve reseptör subtipleri motiliteyi etkiler. Endorfinlerin açlıkta daha etkili oldukları bildirilmiştir. Periferde barsak duvarı opioid reseptörler yönünden zengindir. Özellikle  $\mu$  ve  $\delta$  reseptörleri yoğun olarak bulunurlar.  $\mu$  reseptör agonistleri ve  $\beta$ -endorfin periaquaduktal gri cevherde etkiyerek mide boşalmasını geciktirir, ince barsak ve kolon transit zamanını uzatır. Endorfinlerin antipropulsif etkilerinin naloxone tarafından geri döndürülebildiği bildirmiştir (26). İnsanlarda opioid reseptörlerin periferal

naloxone enjeksiyonuyla blokajı kolon transit zamanını hızlandırır. Bu etkilerin selektif olarak  $\mu$  reseptörler tarafından yürütüldüğü gösterilmiştir(27).  $\kappa$  ve  $\delta$  agonistlerinin GİS transit zamanına etkileri minimaldir ( $\mu$  rc >  $\delta$  rc >  $\kappa$  rc).  $\kappa$  agonist U 50, 488H çekuma ve çıkan kolona etkisi olmamasına rağmen inen kolon doluşunu geciktirir. DPDPE her iki bölgede de etkilidir. Diğer bir önemli değişken de kullanılan opioid ajanın dozudur.  $\mu$  reseptör agonisti morfin doza bağımlı olarak çekum ve çıkan kolondaki transit zamanını uzatır veya kısaltır. Düşük dozda transit zamanını kısaltır, yüksek dozda uzatır.

#### KAYNAKLAR

1. Akil H, Watson SJ, Young E et al: Endogenous opioids: Biology and function. *Annu Rev Neurosci* 1984; 7: 223-255.
2. Hughes J, Smith TW, Kosterlitz HW et al: Identification of two related pentapeptides from the brain with potent opioid agonist activity. *Nature* 1975; 258; 577-580.
3. Li CH, Chung D, Doneen BA: Isolation, characterisation and opiate activity of beta endorphin from human pituitary gland. *Biochem Biophys Res Commun* 1976; 72; 1542-47.
4. Goldstein A: Opioid peptides (endorphins) in pituitary and brain. *Science* 1976; 193; 1081-86.
5. Krieger DT, Martin JB: Brain peptides. *N Engl J Med* 1981; 304; 876-885.
6. Krieger DT, Martin JB: Brain peptides. *N Engl J Med* 1981; 304; 944-951.
7. Krieger DT: Brain peptides: What, where and why? *Science* 1983; 222; 975-985.
8. Reichlin S: Neuroendocrinology, Wilson JD, Foster DW (eds): *Williams Textbook of Endocrinology*'de 8. baskı, W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1992, s195-199.
9. Basbaum AI, Fields HL: Endogenous pain control systems: Brainstem spinal pathways and endorphin circuitry. *Annu Rev Neurosci* 1984; 7; 309-338.
10. Grider JR, Makhlouf GM: Role of opioid neurons in the regulation of intestinal peristalsis. *Am J Physiol* 1987; 253; G226-G231.
11. Jessell TM, Kelly DD: Sensory systems of the brain. Kandell ER, Schwartz JH, Jessell TM (eds), *Principles of Neural Sciences*'de, 3. baskı, Elsevier, New York, 1991, s385-399.
12. Olson GA, Olson DD, Kastin AJ: Endogenous opiates: 1991. *Peptides* 1992. 13; 1247-87.
13. Khawaja XZ, Chattopadhyay AK, Green IC: Increased  $\beta$ -endorphin and dynorphin concentrations in discrete hypothalamic regions of genetically obese (ob/ob) mice. *Brain Res* 1991; 555; 164-168.
14. Gulati K, Ray A, Sharma KK: Effects of acute and chronic ketoacylazocine and its modulation by oxytocin or vasopressin of food intake in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1991; 41; 7-12.
15. Gulati K, Ray A, Sharma KK: Effects of acute and chronic morphine on food intake in rats: Modulation by oxytocin and vasopressin. *Pharmacol Biochem Behav* 1991; 40; 27-32.
16. Gulati K, Ray A, Sharma KK: Role of diurnal variation and receptor specificity in the opioidergic regulation of food intake in free-fed and food-deprived rats. *Physiol Behav* 1991; 49; 1065-71.
17. Aungst BJ, Blake JA, Hussain MA: An in vitro evaluation of metabolism and poor membrane permeation impeding intestinal absorption of leucine enkephalin and methods to increase absorption. *J Pharm Exp Ther* 1991; 259; 139-145.
18. Carr KD, Aleman DO, Bak TH, Simon EJ: Effects of parabrachial opioid antagonism on stimulation-induced feeding. *Brain Res* 1991; 545; 283-286.
19. Bailey CJ, Flatt PR, Atkins TW: Influence of genetic background on the expression of the obese hyperglycemic syndrome in Aston ob/ob mice. *Int J Obesity* 1982; 6; 11-21.
20. Khawaja XZ, Green IC: Dual action of  $\beta$ -endorphin on insulin release in genetically obese and lean mice. *Peptides* 1991; 12; 227-233.
21. Bailey CJ, Flatt PR: Increased responsiveness to glucoregulatory effect of opiates in obese/diabetic ob/ob mice. *Diabetologia* 1987; 30; 33-37.
22. Zelissen PMJ, Koppeschaar HPF, Erkelens DW, Thijssen JHH:  $\beta$ -endorphin and adrenocortical function in obesity. *Clin Endocrinol* 1991; 35; 369-372.
23. Giugliano D, Cozzolino D, Salvatore T et al: Dual effect of  $\beta$ -endorphin on insulin secretion in man. *Horm Metab Res* 1987; 19; 502-503.
24. Giugliano D, Cozzolino D, Salvatore T et al:  $\beta$ -endorphin induced inhibition and stimulation of insulin secretion in normal humans is glucose dependent. *Diabetes* 1987; 37; 1265-70.
25. Taché Y, Garrick T, Raybould H: Central nervous system action of peptides to influence gastrointestinal motor function. *Gastroenterology* 1990; 98; 517-528.
26. Sykes NP: Oral naloxone in opioid-associated constipation. *Lancet* 1991; 337; 1475.
27. Krevsky B, Cowan A, Maurer AH et al: Effects of selective opioid agonists on feline colonic transit. *Life Sci* 1991; 48; 1597-1602.