

## ENDOJEN OPIOİDLER VE $\beta$ -ENDORFİN

(Derleme)

Pınar PEKER<sup>1</sup>

Nuri BAŞPINAR<sup>1</sup>

### Endogenous opioids and $\beta$ -endorphin (A review)

#### SUMMARY

In this review we aimed to study the endogenous opioid peptides and  $\beta$ -Endorphin. We examined the synthesis, chemical structure of  $\beta$ -Endorphin. Also its functions in the body, interactions between immune system, reproductive system and its relationship with diseases like diabetes, autoimmune diseases, obesity, etc.

KEY WORDS : Endogenous opioids,  $\beta$ -endorphin, POMC, endorphins

#### ÖZET

Sunulan bu derlemede endojen opioidler incelenmiş ve önemli bir endojen opioid peptid olan  $\beta$ -Endorfinin sentezi, kimyasal yapısı, yıkılımı, vücuttaki fonksiyonları, immun sistem, üreme sistemi ile etkileşimi ve diyabet, otoimmun hastalıklar, obezite gibi bazı hastalıklarla olan ilişkisi araştırılmıştır.

ANAHTAR KELİMELER: Endojen opioidler,  $\beta$ -endorfin, POMC, endorfinler

#### GİRİŞ

Endojen opioidler yakın bir geçmişte keşfedilmiştir. Eksojen bir molekül olan morfinin bağlandığı reseptörlere endojen bir molekülün de bağlanması gerektiği düşüncesi ile ilk kez 1975 yılında domuz hipofiz bezinden opium aktivitesi taşıyan peptidler izole edilmiştir. En önemli endojen opioidlerden biri olan  $\beta$ -endorfin, merkezi sinir sisteminin yanında bazı perifer dokulardan da sentezlenmektedir.

Stres anında plazma düzeyi artan  $\beta$ -endorfinin en belirgin özelliği ağrı kesici etkisinin olmasıdır ancak daha sonra yapılan çalışmalarda  $\beta$ -endorfinin ağrı kesici etkisinin yanında çok önemli bazı fizyolojik ve davranışsal fonksiyonlarının da olduğu belirlenmiştir. Özellikle merkezi sinir sistemi ve immun sistemde mediatör ve regülatör olarak görev yaptığı, sempatik sinir sistemini etkilediği, nöyroendokrin sistemle immun sistem arasındaki iletişimin sağlanmasında görev yaptığı bildirilmiştir. Ayrıca üreme, obezite, şok, besin alımı, davranış, depresyon, delirium gibi psikolojiyle ilgili bozukluklar ile ilişkisi bulunmaktadır.  $\beta$ -endorfin etkilerini opioid ve non-opioid reseptörler aracılığı ile gerçekleştirmektedir.

#### $\beta$ -Endorfin ve Reseptörleri

Bugüne kadar mü, kappa, sigma, delta, epsilon, zeta ve lambda olmak üzere 7 opioid reseptörü bulunduğu anlaşılmıştır (Stefano ve ark. 2000). Opioid reseptörler limbik sistemde ve omurilikte yüksek yoğunlukta bulunurlar. MSS'de opioid reseptörlerin dağılımı hayvan türlerine göre farklılık göstermektedir (Kaya ve ark. 1997a). Opioid peptidler, beyin, omurilik, sindirim kanalı, immun sistem hücreleri gibi yerlerde bulunan opioid reseptörlere bağlanarak başta ağrı kesilmesi olmak üzere birçok olaya aracılık ederler (Kaya ve ark. 1997b).  $\beta$ -endorfin opioid reseptörlerden mü, delta, kappa ve epsilon reseptörlerine ilgi göstermekle birlikte, bazı farmakolojik etkilerinin oluşmasında özellikle mü-reseptörlere bağlanarak etkilediği (Örneğin G-protein aktivasyonu) ve mü-reseptörler için tam agonist olduğu bildirilmiştir (Nock 1995, Mizoguchi ve ark. 2000).

$\beta$ -endorfin için non-opioid reseptörler de tanımlanmıştır.  $\beta$ -endorfinin immun sistem üzerindeki bazı etkileri opioid antagonistleri ile bloke olmamaktadır. Shahabi ve ark., (1991) U937

monositik hücre hattında,  $\beta$ -endorfin reseptörlerinin varlığını ve bunların naloxon ile bloke olmadığını bildirmişlerdir.  $\beta$ -endorfinin opioid ve non-opioid reseptörlere bağlanmasında molekül yapısının etkili olduğu ileri sürülmektedir.  $\beta$ -endorfin molekülünün N-terminali opioid reseptörlere bağlanırken C-terminali non-opioid reseptörlere bağlanmaktadır (Roda ve ark. 1996).

### Endojen Opioidler

Endojen opioidler enkefalinler, dinorfinler, endorfinler ve endomorfinler olmak üzere sınıflandırılırlar.

Enkefalinler, 5 aminoasitten kurulu olup Met-enkefalin ve Leu-enkefalin olmak üzere 2 tipi bulunmaktadır (Kaya ve ark.. 1997 cilt 2). Beyin ve omurilikte yaygın bir dağılım gösterirler. Adrenal medulladaki kromaffin hücrelerde yoğun olarak bulunurlar ve stres hallerinde buradan salınırlar. Ayrıca mide ve bağırsaklardaki sinir uçlarında ve ekzokrin bezlerde de bulunurlar. Enkefalinler, bağırsak hareketlerini azaltır, ve ağrının algılanmasını kesintiye uğratırlar (Yılmaz 1999). Dinorfinler, dinorfin A, dinorfin B,  $\alpha$ -neoendorfin ve  $\beta$ -neoendorfin olmak üzere 4 tipi vardır (Noyan 1996). Dinorfin A doudenunda, dinorfin B arka hipofiz ve hipotalamusta,  $\alpha$ -neoendorfin ve  $\beta$ -neoendorfin ise hipotalamusta bulunmaktadır. Dinorfinler omuriliğe uygulandıklarında güçlü olarak ağrı keserler (Yılmaz 1999). Son yıllarda memeli beyninden izole edilen iki endomorfin (end-1 ve end-2) bulunmaktadır. Bu peptidler mü-reseptörlerin selektif ve parsiyel agonistidir (Zadina ve ark.. 1997). Endorfinlerin ise  $\alpha$ -endorfin( $\alpha$ -END),  $\beta$ -endorfin( $\beta$ -END), ve  $\gamma$ -endorfin( $\gamma$ -END) olmak üzere 3 tipi bulunmaktadır (Kaya ve ark. 1997b).

### Endorfinlerin Sentezi

Vücutta opioid peptid yapılı üç grup madde bulunur. Bunlar enkefalinler, dinorfinler ve endorfinlerdir. Her grup bir öncü (prekürsör) polipeptidten köken alır. Bu öncü polipeptidler, proenkefalin A, prodinorfin, ve proopiomelanokortin (POMC) olmak üzere üç tanedir. Proenkefalin A'dan metiyonin-enkefalin ve löysin-enkefalin üretilirken, prodinorfinden dinorfinler üretilir. POMC grubu ise hormon yada nöyrotansmitter/nöyromodülatör gibi davranan peptidlerden oluşur. Bunlar adrenokortikotropik hormon (ACTH), lipotropik hormon ( $\beta$ -LPH) ve melanosit stimüle edici hormondur (MSH) (Yılmaz 1999). POMC 285 aminoasit içeren bir prekürsör molekül olarak hipofizin ön ve ara loplarda ayrıca beyinde, gastrointestinal sistem, plasenta, erkek üreme organları gibi bazı perifer dokularda sentezlenir (Murray ve ark.. 1993, Debold 1988). POMC geni hipofizin ön ve ara lobunda tanımlanmıştır ve hipotalamusta ve beyinde POMC üretiminin olduğu bildirilmiştir (Angelogianni ve ark. 2000).  $\beta$ -endorfin,  $\beta$ -LPH'nin karboksi terminal 31 aminoasitinden oluşur.  $\gamma$ -END,  $\alpha$ -END ise sırasıyla C-

terminalinden 15 ve 14 aminoasitin uzaklaştırıldığı  $\beta$ -endorfin derivelidir. Bu peptidler hipofizde asetilasyon işlemi ile modifiye olduklarından muhtemelen inaktiftir ancak diğer bölgelerde (santral sinir sistemi nöronları, hipotalamus) modifiye olmadıklarından aktiftir ve nöromodülatör veya nörotransmitter olarak görev yaparlar (Murray ve ark. 1993).  $\beta$ -endorfin santral olarak beyin ve beyin omurilik sıvısında bulunduğu gibi periferal olarak plazma, idrar, deri, tükürük, sinovya ve dental palpte de bulunmaktadır. Ratlarda gözün lens ve humor aqueousunda ve siğir korneal epitelumunda  $\beta$ -endorfin varlığı gösterilmiştir. (Baba ve Miyachi 1981, Tinsley ve ark.. 1988, Bender ve ark. 2001). Adrenal bez (Bunn ve ark.. 1988) ve timustan (Jevremovic ve ark. 1991) da  $\beta$ -endorfin sentezlendiği bildirilmektedir. Beyinde olduğu gibi adrenal medullada da  $\beta$ -endorfin POMC' den sentezlenmektedir (Bunn ve ark. 1988).

### $\beta$ -Endorfinin Kimyasal Yapısı

$\beta$ -endorfin, memeliler ve diğer omurgalılarda 31 aminoasitten meydana gelen yaklaşık 4000 dalton molekül ağırlığında (Yılmaz 1999) bir peptid iken (Murray ve ark. 1993) sazan balıklarında (Cyprinus carpio) 33 amino asitten meydana gelmektedir (Van den Burg ve ar. 2001). Tüm opioid peptidler aminoterminallerinde Tyr-Gly-Gly-Phe-Met (Met-enkefalin) ve Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu (Leu-enkefalin) sekansını içermektedir (Rossier 1988).  $\beta$ -endorfin'in biyolojik aktivitesi N-terminalinin asetilasyonu ve C-terminalinin kopmasına (kesilmesi) bağlıdır.  $\beta$ -endorfin(1-31) potansiyel bir opioid iken asetile formu bu aktiviteden yoksundur. Opioid etkinin oluşması için N-terminalinin zarar görmemiş olması gerekir. Asetilasyon veya bir iki aminoasitin çıkarılması gibi N-terminalinde meydana gelen herhangi bir modifikasyon opioid etkinin kaybolmasına sebep olur. N-terminal etkiler naloxon reverzibildir (Sacerdote ve Panerai 1989). Diğer yandan C-terminali opioid aktiviteden yoksundur ve  $\beta$ -endorfinin non-opioid reseptörlere bağlanarak etkisinin oluşmasında rol alır (Van Der Bergh ve ark. 1993).

### $\beta$ -endorfin Salınımına Etki Eden Faktörler

Heijnen ve ark. (1991) merkezi sinir sisteminde  $\beta$ -endorfin salınımının dopamin ve GABA(gama amino bütirik asit)'in inhibitör kontrolü altında olduğunu bildirmişlerdir. Ratlarda nucleus accumbens ve arcuate nucleusa lokal serotonin uygulaması, bu bölgelerden  $\beta$ -endorfin salınımını artırmıştır (Zangen ve ark.. 1999). Rat ve insanlarda santral olarak etkiyen kolinomimetik ilaçların ve kolinesteraz inhibitörlerinin hipotalamo-hipofizer sistemi aktive ederek plazma ACTH ve  $\beta$ -endorfin düzeyinin artışına sebep olduğu bildirilmiştir (Smallridge ve ark. 1991). Ratlarda intraserebroventriküler olarak uygulanan kolin, plazma  $\beta$ -endorfin ve ACTH seviyelerini artırmıştır (Savcı ve ark. 1996). Kortikotropin releasing faktör hipofiz ara lobundan  $\beta$ -endorfin salınımı stimüle etmektedir (Hauger ve ark. 1993). Ratlarda susuz

birakmayı takiben su verilmesinin ve sukroz, sakarin gibi şekerli solüsyonların plazma ve beyin omurilik sıvısı  $\beta$ -endorfin düzeyini artırdığı gözlenmiştir (Yamamoto ve ark. 2000).

### Endorfinlerin Yıkılması

Endorfinlerin yıkılması plazmada çözünür halde bulunan peptidazlar, immunokompetent hücrelerin membranında bulunan ve immunokompetent hücrelerden salgılanan enzimler aracılığı ile olmaktadır (Bowes ve Kenny 1987). İnsan plazmasında  $\beta$ -endorfin'in yarılanma süresi 40 dakika kadardır (Hambrook ve ark. 1976).

### $\beta$ -endorfin ve İmmun Sistem

Opioid peptidler tüm vücuda dağılmıştır ve bunların stres ve yangı sırasında işe karıştığı gösterilmiştir. Stres ve yangısal durumlarda hipofiz-endokrin yolu aktive olmakta, ACTH ve opioid peptidlerin salınımı uyarılmakta ve böylece opioid peptidlerin periferik kanda ve yangı bölgesindeki konsantrasyonu artmaktadır (Kanjhan 1995). Son yıllarda yapılan çalışmalar, immunokompetent hücrelerin  $\beta$ -endorfin salgıladığını göstermektedir Blalock (1989) lenfosit, monosit, timosit ve splenositlerin  $\beta$ -endorfin salgıladığını bildirmiştir. İmmun sistem hücrelerinin membranında opioid peptidler için reseptörler bulunur. Periferik kan T-lenfositlerinde, B-lenfositlerinde, timositlerde ve makrofaj hücre hattında mü, delta ve kapa reseptörlerin bulunduğu bildirilmektedir (Van der Bergh ve ark. 1991, Carr ve ark. 1989).

Endorfin ve enkefalinler N-terminallerinde aynı amino asit sekansını taşırlar ve opioid reseptörlere etkileri muhtemelen aynı olmaktadır.  $\beta$ -endorfinin bazı etkileri enkefalinler tarafından bloke olmaktadır. Ancak  $\beta$ -endorfinin enkefalinler tarafından bloke olmayan etkileri bulunmuş ve bu etkilerinin muhtemelen opioid reseptör aracılığı olmadığı ileri sürülmüştür. Normal insan kanındaki T-lenfositlerinde  $\beta$ -endorfin için spesifik non-opioid reseptörlerin varlığı bildirilmiştir (Navolotskaya ve ark. 2001). Hazum ve ark. (1979) insan lenfosit hücre kültüründe, C-terminal  $\beta$ -endorfinin opioid agonistleri veya antagonistleri tarafından bloke olmayan bir şekilde lenfositlere bağlandığını göstermişlerdir. Van den Bergh ve ark. (1993),  $\beta$ -endorfin ve iki C-terminal analogu olan  $\beta$ -endorfin (6-31) ve  $\beta$ -endorfin (18-31) ile in vitro inkübasyonu sonucu bir mitojen olan concanavalinA tarafından stimüle edilmiş rat T-lenfositlerinin proliferasyonunu arttırdığını, ancak N terminali aktif olan peptidin böyle bir etki göstermediğini hatta C-terminal peptidin bu etkisini azalttığını bildirmişlerdir. Sacerdote ve Panerai'nin (1989) bildirdiğine göre insanda  $\beta$ -endorfin'in immun sistemdeki etkileşimi molekülün her iki terminali aracılığıyla olmaktadır, molekülün hem C hem de N-terminalinin insan periferik mononükleer hücrelerinde kemotaktik aktivitesinin bulunduğu belirlenmiştir. Ancak sadece N-terminali vasıtasıyla olan etkiler naloxon ile geri dönüşümlü

olmuştur.  $\beta$ -endorfin (1-31) molekülü sadece bir terminali bulunduran fragmentlerden daha etkili olmuştur. Aynı araştırmacılar önemli bir bulgu olarak N-asetile  $\beta$ -endorfin'in kemotaktik aktivitesinin gözlendiğini bildirmişlerdir. Peptidin bu formu dolaşımdaki  $\beta$ -endorfin'in en fazla bulunduğu formdur ve opioid etkiden (örneğin; ağrı kesici) yoksundur. Bu gözlem; hipofizde N terminalinden asetile edilen  $\beta$ -endorfin'in belki de opioid etkinin dışında çok önemli bir fonksiyonu yerine getirdiğini (immun sistem modülasyonu) göstermesi açısından önem taşımaktadır. Peptidin N-terminal etkileri naloxon tarafından bloke olmakta ancak C-terminal etkileri olmamaktadır. Bu da peptidin N-terminali vasıtasıyla opioid reseptörlere bağlandığını, C-terminali vasıtasıyla da non-opioid reseptörlere bağlandığını göstermektedir.

Mitojen tarafından uyarılan T-lenfosit proliferasyonunun,  $\beta$ -endorfin tarafından artırıldığı ve bu etkisinin naloxon tarafından bloke olmadığı bildirilmiştir. Van den Bergh ve ark., (1993) conA-tarafından uyarılan rat splenosit proliferasyonunun  $\beta$ -endorfin tarafından naloxona duyarlı olmayan bir şekilde artırıldığını bildirmiştir. Ayrıca Gilmore ve ark., (1998) mitojen tarafından uyarılmış fare splenositlerinden interleukin 2 (IL 2) salınımının  $\beta$ -endorfin tarafından naloxona duyarlı olmayan bir şekilde artırıldığını bildirmiştir. Brown ve Van Epps (1986)  $\beta$ -endorfinin ConA tarafından uyarılan insan mononükleer hücrelerinden interferon-gamma üretimini artırdığını bildirmiştir. Ancak, morfin için aynı sonuçlar elde edilmemiştir. Lysle ve ark., (1993) morfinin rat splenositlerinden IL-2 ve interferon-gamma salınımını suprese ettiğini bildirmiştir. Bu bilgiler  $\beta$ -endorfinin IL-2 salınımını non-opioid aracılı olarak etkileyebildiğini göstermesi açısından önem taşımaktadır.  $\beta$ -endorfinin mitojen tarafından uyarılmamış T-lenfositleri üzerine etkisi olmadığı gösterilmiştir (Gilman ve ark. 1982).

Johnson ve ark., (1982) opioid peptidlerin antikor sentezi üzerine negatif bir etkisini olduğunu bildirmiştir. Bu etki  $\beta$ -endorfinle aynı N-terminali taşıyan alfa-endorfin ve met-enkefalin tarafından meydana getirilmiştir. Bu sonuçlar  $\beta$ -endorfinin immun sistem hücrelerindeki supresif etkisinin N-terminali vasıtasıyla olduğunu göstermesi açısından önem taşımaktadır.

$\beta$ -endorfinin NK (Natural Killer) hücrelerini stimüle ettiği bildirilmiştir. Kowalski, (1997) farelerde yaptığı bir çalışmada, in vivo olarak düşük doz (1  $\mu$ g)  $\beta$ -endorfinin i.p. enjeksiyonu sonrasında, dalak NK hücrelerinin aktivitesini artırdığını ancak yüksek dozda (20  $\mu$ g) etkisinin görülmediğini bildirmiştir. Peptidin in vitro olarak NK hücreleri üzerine bir etkisi olmamıştır. Bu da muhtemelen peptidin NK hücreleri üzerinde etkisinin oluşmasında, vücuttaki diğer bazı hücreler veya faktörler ile etkileşim içinde bulunduğunu göstermektedir.  $\beta$ -endorfinin NK hücreleri üzerinde negatif etkisi de bildirilmiştir (Chiappelli ve ark. 1991).  $\beta$ -endorfinin NK hücreleri üzerindeki etkileri opioid reseptör aracılıdır (Chiappelli ve ark. 1991). Ortega ve ark., (1996) invitro olarak yapmış oldukları bir

çalışmada  $\beta$ -endorfinin peritoneal fare makrofajlarının fagositik fonksiyonunu bazı safhalarda artırdığını gözlemlemiştir.

$\beta$ -endorfinin immun sistem üzerindeki etkileri, peptidin konsantrasyonuna bağlı olarak immunstimülatör veya immunsupresör olabilmektedir (Marotti ve ark. 1996). Mc Cain ve ark. (1987),  $\beta$ -endorfinin düşük dozlarda mitojen tarafından uyarılmış insan PBMC (peripheral blood mononuclear cells) blastogenezini artırdığını, yüksek dozda ise azalttığını bildirmiştir. Rodentlerde opioid peptidlerin düşük dozlarının immun sistemi stimüle ettiği bilinmektedir (Kraut ve Greenberg 1986).

### $\beta$ -endorfin ve Üreme Sistemi

Endojen opioidlerin varlığı erkek ve dişi üreme sisteminde bildirilmiştir. Koyun ve sığır corpus luteumu, rodent granülosa ve interstisyel hücreleri ve insan ovaryumu,  $\beta$ -endorfin içeren yapılardır (Lim ve ark. 1983, Ehrenreich ve ark. 1985, Lolait ve ark. 1986). Erkek hayvanlarda da testis leydig ara hücrelerinde, epididimiste, seminal veziküllerde ve vasa deferenslerde  $\beta$ -endorfin bulunduğu immunohistokimyasal çalışmalarda gösterilmiştir (Shu Dong ve ark. 1982).

Ovaryumlarda proopiomelanokortin mRNA'ların tanınmasıyla lokal opioid prekürsörü sentezi doğrulanmıştır (Sanders ve ark. 1990). Yapılan araştırmalarda (Lovegren ve ark. 1991, Kato ve ark. 1993) PMSG ve hCG'nin rat ovaryumlarından  $\beta$ -endorfin salınımını artırdığı, pubertasa ulaşmamış ratlara PMSG uygulamasının ovaryum  $\beta$ -endorfin düzeyini belirgin olarak artırdığı belirlenmiş, bundan dolayı opioidlerin ovaryumdan üretimi ve salınımının gonadotropinler tarafından kontrol edildiği, belirtilmiştir (Lovegren ve ark. 1991).

Opioid peptidlerin direkt olarak, insan granülosa hücrelerinde (Facchinetti ve ark. 1986), rat (Kato ve ark. 1993) ve sığır (Varsano ve ark. 1990) luteal hücrelerinde steroidogenezisi parakrin veya otokrin yolla etkiledikleri bildirilmiştir. Hipofizden gonadotropin salgılanmasını etkilemek yoluyla da dolaylı olarak ovaryum fonksiyonlarını etkilemektedirler.  $\beta$ -endorfinin prolaktin, büyüme hormonu ve vazopressin sekresyonunu stimüle ettiği, oksitosin, FSH ve LH sekresyonunu inhibe ettiği (Genazzani ve Petraglia 1988), insanlarda hipotalamustan GnRH sekresyonunu etkileyerek hipofizden LH sekresyonunu azalttığı bildirilmektedir (Ropert ve ark. 1981).

Kaminski ve ark. (2000) insan ovaryum folikül sıvısındaki en yüksek  $\beta$ -endorfin düzeyinin en büyük folikülde olduğu bildirirken, yapmış oldukları bir çalışmada domuz ovaryum foliküller sıvısında en yüksek  $\beta$ -endorfin konsantrasyonunu siklusun 1-5 günlerindeki küçük foliküllerden elde etmişler ve  $\beta$ -endorfinin bu dönemdeki artışının, erken luteal fazdaki FSH artışına bağlı olduğunu belirtmişlerdir. En düşük  $\beta$ -endorfin düzeyi ise siklusun 17-21. günlerinde elde edilmiş bu günlerde FSH düzeyinin de düşük olması

FSH'nin  $\beta$ -endorfin sekresyonu üzerindeki etkisini desteklemiştir.

$\beta$ -endorfinin seksüel kabulü azaltıcı etkisinin olduğu düşünülmektedir; Pfaus ve ark. (1992), bir mü-agonisti olan  $\beta$ -endorfinin ratlarda seksüel kabulü azaltıcı yönde etki gösterdiğini ve bu etkilerin opioid antagonistleri tarafından bloke olduğunu bildirmişlerdir.

$\beta$ -endorfinin gebeliğin sonuna doğru ve doğumda oluşan ağrı ve gerilimi yatıştırıcı etkisinin olduğu bildirilmiştir. Ratlarda doğumdan hemen önce ve doğum esnasında ağrıya uyarı eşiği yükselmektedir (Kaya ve ark. 1997b). İnsanlarda yapılan bir çalışmada (Rothenberg ve ark. 1996) doğum esnasında anne plazma ve bebek göbek kordonu  $\beta$ -endorfin düzeyi belirgin olarak yüksek bulunmuştur. Düşük risk taşıyan 106 doğumda anne plazma ve umbilikal kord  $\beta$ -endorfin düzeyleri ölçülmüş, kord plazma  $\beta$ -endorfin düzeyinin anneye göre belirgin olarak yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Göbek kordonu  $\beta$ -endorfininin fetal hipofizden köken aldığı ve normal bir hipofiz fonksiyonunun büyüme ve gelişmede önemli olduğu bildirilmektedir. Henüz kord  $\beta$ -endorfini ile çocuk gelişimi arasında nasıl bir ilişki olduğu tam olarak açıklanamamasına karşın zayıf motor sistem gelişimi ve düşük  $\beta$ -endorfin düzeyi arasında bir korelasyonun belirlenmesinden dolayı göbek kordonu  $\beta$ -endorfinin çocuğun motor sistem gelişiminde etkisinin olabileceği ileri sürülmektedir.

### $\beta$ -endorfinin Hastalıklarla İlişkisi

$\beta$ -endorfinin otoimmün hastalıklarla ilişkisinin olduğu sanılmaktadır. Caixia ve ark. (2001) Vitiligo hastalığına sahip kişilerde, hastalığın hem generalize hem de lokal formunda, plazma  $\beta$ -endorfin düzeyinin kontrol grubuna göre belirgin olarak yüksek olduğunu belirlemişlerdir. Bu araştırmacılar  $\beta$ -endorfinin Vitiligo'nun patogenezinde rol oynadığını ve Vitiligonun tedavisinde opioid antagonistlerinin kullanılabileceğini ileri sürmüşlerdir.  $\beta$ -endorfinin otoimmün hastalıkların patogenezinde rol oynadığı hipotezi Morch ve Pedersen (1995) tarafından da ortaya konulmuştur.

Plazma  $\beta$ -endorfin düzeyi ile kronik kalp yetmezliği arasında bir ilişki bulunmaktadır. Köpeklerde, pulmoner arter konstrikasyonu veya tricuspoid kapak avülsiyonuna bağlı olarak gelişen kronik konjestif kalp yetmezliğinde plazma  $\beta$ -endorfin düzeyleri yükselmiştir (Liang ve ark. 1987). İnsanlarda, pulmoner hipertansiyonlu (Saadian ve ark. 2000) ve kalp yetmezliği (Kawashima ve ark. 1991) olan hastalarda plazma  $\beta$ -endorfin düzeylerinin arttığı belirlenmiştir. Hipovolemik durumlarda veya şoklarda artan  $\beta$ -endorfin düzeyinin hipotansiyona sebep olabileceği düşünülmektedir çünkü bir opioid antagonisti olan naloxone bu durumlardaki düşük tansiyonu tersine çevirmektedir (Vargish ve Beamer 1984).

Depresyon ile serum  $\beta$ -endorfin düzeyi arasında bir ilişki bulunmuştur. Djurovic ve ark. (1999)

depresyonlu kişilerde serum  $\beta$ -endorfin düzeyinin önemli düzeyde düşük olduğunu bildirmişlerdir.

Ratlarda, insülin yetersizliğine bağlı gelişen hipergliseminin, adrenal medulladan POMC gen ekspresyonunu artırarak  $\beta$ -endorfin sekresyonunu yükselttiği ve insülin yetersizliği olan hayvanlarda adrenal medulladan  $\beta$ -endorfin sekresyonu artışından hipergliseminin sorumlu olduğu ileri sürülmüştür (Hsu ve ark. 2002).  $\beta$ -endorfinin insülin yetersizliğine bağlı hiperglisemiye düşürdüğü bildirilmiştir. Streptozosin ile şeker hastalığı oluşturulmuş ratlara intravenöz sentetik insan  $\beta$ -endorfini uygulamasının ardından plazma glukoz düzeyi belirgin olarak azalmıştır (Liu ve ark. 1999).  $\beta$ -endorfinin kan şekerini, pankreasın beta hücrelerinden insülin sekresyonunu  $\mu$ -opioid reseptörler aracılığıyla artırmak suretiyle düşürdüğü bildirilmiş ve  $\beta$ -endorfinin insülin sekresyonu üzerinde parakrin kontrolünün olabileceği öne sürülmüştür (Curry ve ark. 1987). Ancak Evans ve ark. (1997) egzersiz sırasında artan  $\beta$ -endorfinin, kaslara glukoz girişini opioid reseptörler aracılığıyla insülinle bağımsız bir şekilde artırdığını ileri sürmüşlerdir.

#### $\beta$ -endorfinin Diğer Etkileri

$\beta$ -endorfin morfine göre 18-20 kat daha güçlü bir ağrı kesicidir (Yılmaz 1999). İnsan, rat ve bir çok türde beyne veya beyin omurilik sıvısına  $\beta$ -endorfinin eksojen enjeksiyonu morfine göre daha güçlü bir ağrı kesici etki oluşturur (Tseng ve ark. 1992).

Obezite ile  $\beta$ -endorfin arasında bir ilişki bulunmaktadır. Genetik olarak obez ratlarda hipofiz ve beyinde  $\beta$ -endorfin düzeyi yüksek bulunur (Roane ve ark. 1988). Obez çocuklarda ve yetişkinlerde plazma  $\beta$ -endorfin düzeyi yüksek bulunmaktadır (Guigliano ve ark. 1991). Richter ve ark. (1983)  $\beta$ -endorfinin invitro ve invivo olarak tavşanlarda lipolizi artırdığını, bu etkinin naloksan tarafından tamamıyla inhibe edildiğini ve naloksan uygulamasından sonra plazmada serbest yağ asitlerinin azaldığını bildirmişlerdir. Vettor ve ark. (1993) ise izole edilmiş insan yağ dokusunda yaptıkları çalışmada,  $\beta$ -endorfinin yağ dokusu üzerine etki ederek gliserol açığa çıkmasına sebep olduğunu göstermişlerdir.

$\beta$ -endorfinin gözde retinal pigment epitel hücrelerinin büyümesinde önemli rolünün olduğu bildirilmiştir (Kishi ve ark. 1996). Gözün humor aqueous ve lensinde  $\beta$ -endorfin varlığı belirlenmiştir. Bender ve ark. (2001) katarakt operasyonu geçiren hastalardan aldıkları göz humor aqueous ve lensinde  $\beta$ -endorfin düzeylerini ölçmüşler ve humor aqueousdaki  $\beta$ -endorfin düzeyinin plazma  $\beta$ -endorfin düzeyinin yarısı kadar, lensteki  $\beta$ -endorfin düzeyinin ise çok daha düşük olduğunu belirlemişlerdir.

#### KAYNAKLAR

Angelogianni P, Li HL, Gianoulakis C (2000) Ontogenesis of proopiomelanocortin and its processing to beta-endorphin by the fetal and

neonatal rat brain, *Neuroendocrinology*, 72,231-241.

Baba S, Miyachi Y (1981) Neuropeptides in the Rabbit Eye. I. RIA for beta-endorphin, Substance P and Neurotensin in the Aqueous Humor, Iris-Ciliary Body and Retina, *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*, 85, 1267-1272.

Bender T, Törük I, Barna I, Geher P (2001) Beta-endorphin-like Immunoreactivity in Human Aqueous Humor and Crystalline Lens, *Peptides*, 22, 685-687.

Blalock JE(1989) A molecular basis for bidirectional communication between the immune and neuroendocrine systems, *Physiol Rev.*, 69, 1-32.

Bowes MA, Kenny AJ (1987) An Immunohistochemical Study of Endopeptidase-24.11 and Aminopeptidase N in Lymphoid Tissues, *Immunology*, 60, 247-253.

Brown SL, Van Epps DE (1986) Opioid peptides modulate production of interferon-gamma by human mononuclear cells, *Cell.Immun.*, 103, 19-26.

Bunn SJ, Marley PD, Livett BG (1988) The Distribution of Opioid Binding Subtypes in the Bovine Adrenal Medulla, *Neuroscience*, 27, 1081-1094.

Caixia T, Daming Z, Xiran L (2001) Levels of beta-endorphin in the plasma and skin tissue fluids of patients with vitiligo, *Journal of Dermatological Science*, 26, 62-66.

Carr DJJ, DeCosta BR, Kim CH, Jacobson AE, Guarcello V, Rice KC, Blalock JE (1989) Opioid receptors on cells of immune system : evidence for  $\delta$  and  $\kappa$  classes, *J.Endocrinol.*, 122, 161-168.

Chiappelli F, Yamashita N, Faisal M, Kemeny M, Bullington R, Nguyen L, Clement LT, Fahey JL (1991) Diferential effect of beta-endorphin on three human cytotoxic cell populations, *Int. J. Immunopharmac.*, 13, 291-297

Curry DL, Bennet LL, Li CH (1987) Stimulation of insulin secretion by beta-endorphins, *Life Sci.*, 40, 2053-2058.

Debold CR, Nickolson WE, Orth DN (1988) Immunoreactive POMC peptides and POMC-like messenger ribonucleic acid are present in many rat nonpituitary tissues, *Endocrinology*, 122, 2648-2657.

Djurovic D, Milic-Askrabic J, Majkic-Singh N (1999) Serum beta-endorphin level in patients with depression on fluvoxamine, *Farmacologia*, 54(3), 130-133.

Ehrenreich H, Stock A, Schulz R(1985) Opioids in bovine luteal cell cultures, *Materials of the 10th Congress of Medicinal and Veterinary Sciences Society, Berlin, Germany*, 27-30.

Evans AA, Khan S, Smith ME (1997) Evidence for a humoral action of beta-endorphin to increase glucose uptake in resting and contracting skeletal muscle, *J. Endocrinol.*, 155, 387-392.

Fachinetti F, Ruspa M, Petraglia F, Segre A, Forabosco A, Genazzani AR (1986) Met-enkefalin enhances FSH-dependent progesterone

- production from cultured granulosa cells, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 63, 1222-1224.
- Genazzani AR, Petraglia F (1988) *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* 66, 279-283.
- Gilman Sc, Schwartz JM, Milner RJ, Bloom FE, Feldman JD (1982) Beta-endorphin enhances lymphocyte proliferatif responses, *Proc. Natn. Acad. Sci. U.S.A.*, 79, 4226-4230.
- Gilmore W, Weiner LP (1998) Beta-endorphin enhances IL-2 production in murine lymphocytes, *J. Neuroimmunol.*, 18, 125-138.
- Guigliano D, Lefebvre PJ (1991) A role for beta-endorphin in the pathogenesis of human obesity?, *Horm. Metab. Res.*, 23(6) 251.
- Hambrook JM, Morgan BA, Rance MJ, Smith CF (1976) Mode of deactivation of the enkephalines by rat and human plasma rat brain homogenates, *Nature*, 262, 782-783.
- Hauger RL, Aguilera G (1993) Regulation of pituitary corticotropin releasing hormone (CRH) receptors by CRH: interaction with vasopressin, *Endocrinology*, 133, 1708-1714.
- Hazum E, Chang KJ, Cuatrecasas P (1979) Specific non-opiate receptors for  $\beta$ -endorphin, *Science*, 205, 1033-1035.
- Heijnen CJ, Kavelaars A, Ballieux RE (1991) Beta-endorphin: cytokin and neuropeptide, *Immunol. Rev.*, 119, 41-63.
- Hsu CT, Liu IM, Cheng JT (2002) Increase of Beta-endorphin Biosynthesis in the Adrenal Gland of Streptozosin-induced Diabetic Rats, *Neuroscience Letters*, 318, 57-60.
- Jevremovic M, Arambasic M, Kartaljevic G, Kovacevic D, Pazin S, Terzic M (1991) *J. Perinatol.*
- Johnson HM, Smith EM, Torres BA, Blalock JE (1982) Regulation of the in vitro antibody response by neuroendocrine hormones, *Proc. Natn. Acad. Sci. U.S.A.*, 79, 4171-4174.
- Kaminski T, Siawrys G, Bogacka I, Przala J (2000) The physiological role of beta-endorphin in porcine ovarian follicles, 40, 63-75.
- Kanjhan R (1995) *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, 22, 397-403.
- Kato T, Kumai A, Okamoto R (1993) Effect of beta-endorphin on cAMP and progesteron accumulation in rat luteal cells, *Endocr. J.*, 40, 323-328.
- Kaya S, Pirinçci İ, Traş B, Baydan E, Akar F, Doğan A, Bilgili A (1997a) *Veteriner Uygulamalı Farmakoloji, Medisan Yayınevi Ankara, Cilt 1, Baskı 1, 211-215.*
- Kaya S, Pirinçci İ, Traş B, Baydan E, Akar F, Doğan A, Bilgili A (1997b) *Veteriner Uygulamalı Farmakoloji, Medisan Yayınevi Ankara, Cilt 2, Baskı 1, 56.*
- Kawashima S, Fukutake N, Nishian K, Asakuma S, Iwasaki T (1991) Elevated plasma beta-endorphin levels in patients with congestive heart failure, *J. Am. Coll. Cardiol.*, 17, 53-58.
- Kishi H, Misihma HK, Sakamoto I, Yamashita U (1996) Stimulation of retinal pigment epithelial cell growth by neuropeptides in vitro, *Curr. Eye. Res.*, 15, 708-713.
- Kowalski J (1997) Effect of enkephalines and endorphins on cytotoxic activity of natural killer cells and macrophages/monocytes in mice, *European Journal of Pharmacology*, 326, 251-255.
- Kraut RP, Greenberg AH (1986) Effect of endogenous and exogenous opioids on splenic natural killer cell activity, *Arch. Immunol. Ther. Exp.*, 47, 423.
- Liang CS, Imai N, Stone CK, Woolf PD, Kawashima S, Tuttle RR (1987) The role of endogenous opioids in congestive heart failure: effects of nalmeferene on systemic and regional hemodynamics in dogs, *Circulation*, 75, 443-451.
- Lim AT, Lolait S, Barlow JW, O.W.S, Zois L, Toh BH, Funder JW (1983) Immunoreactive beta-endorphin in sheep ovary, *Nature*, 303, 709-711.
- Liu IM, Niu CS, Chi TC, Kuo DH, Cheng JT (1999) Investigations of the Mechanism of Reduction of Plasma Glucose By Cold-stress in Streptozosin-induced Diabetic Glucose By Cold-Stress in Streptozosin-induced Diabetic Rats, *Neuroscience*, 92, 1137-1142.
- Lolait SJ, Autelitano DJ, Markwick AJ, Toh BH, Funder JW (1986) Co-expression of vasopressin with beta-endorphin and dynorphin in individual cells from the ovaries of Brattleboro and Long-Evans rats: immunohistochemical studies, *Peptides*, 7, 267-276.
- Lovegren ES, Ziminski SJ, Puett D (1991) Ovarian contents of immunoreactive beta-endorphin and alfa-N-acetylated opioid peptides in rats, *J. Reprod. Fert.*, 91, 91-100.
- Lysle DT, Coussons ME, Watts VJ, Bennet EH, Dykstra LA (1993) Morphine-induced alterations of immunosatus, dose dependency, compartment specificity and antagonism by naltrexone, *J. Pharmac. Exp. Ther.*, 265, 1071-1078.
- Marotti T, Gabrilovac H, Habestock S, Rabatic L, Smejkal-Jager L, Rocic B (1996) *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 54, 277-284.
- Mc Cain HW, Bilotta J, Lambster IB (1987) Endorphinergic modulation of immunofunction: potent action of the dipeptid glycy-L-glutamine, *Life Sci.* 41, 169-176.
- Mizoguchi H, Narita M, Wu HE, Suzuki T, Nagase H, Tseng LF (2000) Differential involvement of  $\mu$ -opioid receptors in endomorphin- and beta-endorphin induced G-Protein activation in the mouse pons/medulla, *Neuroscience*, 100, 835-839.
- Morch H, Pedersen BK (1995) Beta-endorphin and the immun system –possible role in otoimmun diseases, *Autoimmunity*, 21, 161-171.
- Murray RK, Mayes P, Granner D, Rodwell V (1993) *Harper'ın Biyokimyası, Barış Kitabevi Yayım ve Dağıtım, Cerrahpaşa, İstanbul, 603-604.*
- Navolotskaya EV, Malkova NV, Zargarova TA, Lepikhova TN, Zavyalov VP, Lipkin VM (2001) Synthetic beta-endorphin –like peptide immunorphin binds to non-opioid receptors for

- beta-endorphin on T lymphocytes, *Peptides*, 22, 2009-2013.
- Nock B (1995) Kappa and epsilon receptor binding, In Tseng LF, *The Pharmacology of opioid peptides*, Harwood Academic Publishers, Singapore, 29-56.
- Noyan A (1996) Yaşamda ve Hekimlikte Fizyoloji, Meteksan Basım, Ankara, Düzeltilmiş sekizinci Baskı, 258-262.
- Ortega E, Fornera MA, Barrigaa C (1996) Effect of beta-endorphin on adherence, chemotaxis and phagocytosis of candida albicans by peritoneal macrophages, *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases*, 19(4), 267-274.
- Pfaus JG, Pfaff DW (1992)  $\mu$ ,  $\delta$ , and  $\kappa$ -opioid agonists selectively modulate sexual behaviors in the female rat: deferential dependence on progesterone, *Horm. Behav.*, 26.
- Richter WO, Kerscher P, Schwandt P (1983) Beta-endorphin stimulates in vivo lipolysis in the rabbit, *Life Sci.*, 33, 743-746.
- Roane DS, Iadarola MJ, Porter J (1988) Decreased [ $^3$ H]-naloxone binding and elevated dynorphin-A-(1-8) content in Zucker rat brain, *Physiol. Behav.*, 43, 371-374.
- Roda LG, Bongiorno L, Trani E, Urbani A, Marini M (1996) Pozitive and negative immunomodulation by opioid peptides, *Int. Immunopharmac.*, 18(1), 1-16.
- Ropert JF, Quigley ME, Yen SSC (1981) Endogenous opiates modulate pulsatile luteinizing hormone release in humans, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 52, 583-585.
- Rossier J(1988) Biosynthesis of opioid peptides, *Annales d' Endocrinologie*, 49(4-5), 371-373.
- Rothenberg SJ, Chicz-DeMet A, Schnaas L, Karchmer S, Salinas V, Guzman LA (1996) Umbilical cord beta-endorphin and early childhood motor development, *National Institute of Perinatology*, 46(1-2) 83-95.
- Saadjian AY, Paganelli F, Juin MA, Devaux C, Levy S, Guieu RP (2000) Plasma beta-endorphin and adenosine concentration in pulmonary hypertension, *Am. J. Cardiol.*, 85, 858-863.
- Sacerdote P and Panerai AE (1989) Analysis of the Beta-Endorphin Structure-Related Activity on Human Monocyte Chemotaxis: Importance of the N- and C-Terminal, *Peptides*, 10, 565-569.
- Sanders SL, Melner MH, Curry TE (1990) Cellular localization of ovarian proopiomelanocortin mRNA during follicular and luteal development in the rat, *Mol. Endocrinol.*, 4, 1311-1319.
- Savcı V, Gürün MS, Ulus IH, Kiran BK (1996) Effect of intracerebroventricularly injected choline on plasma ACTH and  $\beta$ -endorphin levels in conscious rats, *European Journal of Pharmacology*, 309, 275-280.
- Shahabi NA, Burtness MZ, Sharp BM (1991) N-asetil beta-endorphin(1-31) antagonises the suppressive effect of beta-endorphin(1-31) on murine splenocyte proliferation via a naloxone resistant receptor, *Biochem.biophys.Res.Cummon.*, 3, 936-942.
- Shu-Dong T, Philips DM, Halmi J, Krieger D, Bardin CW (1982) *Biol. Reprod.*, 27, 755-764.
- Smallridge RC, Carr FE, Fein HG (1991) Diisopropylfluorophosphate(DFP) reduces serum prolactin, thyrotropin, luteinizing hormone and growth hormone and increases adrenocorticotropin and cortikosteron in rats: involvement of dopaminergic and somatostatinergic as well as colinergic pathways, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 108, 284.
- Stefano GB, Goumon Y, Casares F, Caded P, Fricchione GL, Rialas C, Peter D, Sonetti D, Guarna M, Welters ID, Bianchi E(2000) Endogenous morphine, *Trends Neurosci.*, 23, 436-442.
- Tinsley PW, Fridland GH, Killmar JT, Desiderido DM (1988) Purification, Characterisation and Localization of Neuropeptides in the Cornea, *Peptides*, 9, 1373-1379.
- Tseng LF, Loh HH, Li CH (1976) *Nature*, 263, 239-240.
- Van Der Bergh P, Rozing J, Nagelkerken L (1991) Opioid peptides as cytokines in T cell activation, *Adv. Neuroimmun.* 1, 189-203.
- Van Der Bergh P, Rozing J, Nagelkerken L (1993) Identification of two moieties of beta-endorphin with opposing effect on rat t-cell proliferation, *Immunology*, 79, 18-23.
- Van Den Burg EH, Metz JR, Arends RJ, Devreese B, Vandenberghe I, Van Beeumen J, Bonga SEW (2001) Identification of beta-endorphins in the pituitary gland and blood plasma of common carp (*Cyprinus caprio*) *Journal of Endocrinology*, 169, 271-280.
- Vargish T, Beamer K (1984) Hemodynamic effects of naloxone in early canine hypovolemic shock, *Circ. Shock.*, 13, 48.
- Varsano JS, Izhar M, Perk K, Shemes M (1990) Effect of beta-endorphin on steroidogenesis by bovine luteal cells, *Reprod. Fertil. Dev.*, 2, 373-343.
- Vettor R, Panago C, Fabris R, Lombardi AM, Macor C, Ferderspil G (1993) Lipolytic effect of beta-endorphin in human fat cells, *Life Sci.*, 52, 657-661.
- Yamamoto T, Sako N, Maeda S (2000) Effects of test stimulation on beta-endorphin levels in rat cerebrospinal fluid and plasma, *Physiology and Behavior*, 69, 345-350.
- Yılmaz B (1999) Hormonlar ve Üreme Fizyolojisi, Feryal Matbaacılık, Tuğra Ajans, Ankara, Birinci Basım, 53-59.
- Zadina J, Hackler L, Ge LJ, Kastin AJ (1997) A potent and selective endogenous agonist for the  $\mu$ -opioid receptor, *Nature*, 386, 499-502.
- Zangen A, Nakash R, Yadid G (1999) Serotonin-mediated increases in the extracellular levels of beta-endorphin in the arcuate nucleus and nucleus accumbens: a microdialysis study, *J. Neurochem.*, 73, 2569-2574.