

## OPİOİDLER VE ÜREME FONKSİYONLARI ÜZERİNE ETKİLERİ

Bayram YILMAZ, Vahit KONAR

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Elazığ / TÜRKİYE

Fırat Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Elazığ / TÜRKİYE

Geliş Tarihi: 03.07.1999

### Opioids and Their Effects on the Reproductive Functions

#### SUMMARY

With the discovery of endogenous opioid peptides (endorphins, enkephalins, dynorphins) and characterisation of opioid receptors, studies on the opioids have greatly increased within the last two decades. Although several receptor types have been proposed, to date, opioid receptors are divided into three subtypes: mu, kappa and delta. Effects of opioids in the regulation of reproductive functions have been intensively investigated. Inhibitory effects of opioids on gonadotrophin releasing hormone and thus luteinising hormone release have been shown by *in vivo* and *in vitro* studies. Its effects on FSH secretion are still controversial. Amenorrhea cases in female athletes have been attributed to heavy exercise-induced increases in opioid concentrations. Opioids are also involved in the neuroendocrine regulation of prolactin and oxytocin secretion in lactation and timing of parturition, respectively. In male heroin addicts, impotence, reduced libido, orgasm, erection and ejaculation disorders during rehabilitation period have been attributed to the negative influence of opioids. In addition, it has been reported that endorphins and enkephalins released from the spinal opioid peptidergic neurons during sexual intercourse have important roles in the induction of analgesia and sexual orgasm.

*Keywords:* Opioids, GnRH, LH, opioid receptors, oxytocin and fertility.

#### ÖZET

Endojen opioid peptidlerinin (endorfinler, enkefalinler, dinorfinler) keşfi ve opioid reseptörlerinin karakterize edilmesiyle bu alandaki araştırmalar son 20 yıl içerisinde büyük bir gelişme göstermiştir. Değişik reseptör tiplerinin varlığı öne sürülmekteyse de, bugün opioid reseptörleri üç ana grupta toplanmaktadır: mü, kappa ve delta. Opioidlerin üreme fonksiyonlarının düzenlenmesindeki rolleri ile ilgili çalışmalar da büyük bir ilgi odağı olmaya devam etmektedir. Gonadotropin salgılatıcı hormon ve dolayısıyla luteinizan hormon sekresyonunu baskıladıkları *in vivo* ve *in vitro* çalışmalarla gösterilmiştir. Fakat FSH üzerindeki etkileri henüz belirginlik kazanmamıştır. Bayan atletlerde rastlanan amenore, ağır egzersize bağlı olarak artan endojen opioid konsantrasyonuna atfedilmektedir. Opioidlerin, prolaktin sekresyonu ve laktasyonun, ayrıca oksitosin salınımı ve doğum zamanının ayarlanması gibi birçok nöroendokrin fonksiyonun düzenlenmesinde önemli rollerinin olduğu bildirilmektedir. Erkek eroin bağımlılarında görülen iktidarsızlık (impotans), azalmış seksüel içgüdü ve rehabilitasyon devresinde ortaya çıkan orgazm, ereksiyon ve ejakülasyon bozuklukları, opioidlerin negatif etkilerine bağlanmaktadır. Ayrıca, seksüel aktivite sonrası ortaya çıkan analjezi ve cinsel orgazmın oluşumunda, spinal kordda bulunan peptiderjik nöronların salgıladığı endorfin ve enkefalinlerin önemli rollerinin olduğu bildirilmiştir.

*Anahtar kelimeler:* Opioid, GnRH, LH, opioid reseptörleri, oksitosin ve fertilité.

## 1. ENDOJEN OPIOİD PEPTİDLERİ

**Terminoloji:** Opiat (veya opiyat) terimi eksojen kaynaklı bileşikler (morfin gibi) için, opioid tanımı ise organizmada sentezlenen ve salgılanan endojen kaynaklı nöromodulatorler ( $\beta$ -endorfin gibi) için kullanılmaktadır.

Opiat terimi, opium alkaloidleri (poppy derivatives) olarak bilinen deriveleri de kapsayacak şekilde kullanılmaktadır.

**Tablo 1.** Major opiat alkaloidleri, bunlar keşfeden bilim adamları ve XIX. yüzyıla tesadüf eden keşif yılları (Reynolds and Randall, 1957).

Opiat alkaloidi	Bilimadamı	Keşif Yılı
Morfin	Serturmer	1803
Kodein	Robiquet	1832
Narsein	Pelletier	1832
Tebain	Thiboumery/Pelletier	1835
Papaverin	G. Merck	1848
Kriptopin	T.&H. Smith	1867
Laudanozin	Hesse	1871

**1.1 Opioidlerin keşfi ve gelişmeler:** Morfin ilk defa 1803 yılında Alman bir kimyager olan Serturmer (1) tarafından izole edildi. Major opiat alkaloidlerinin izolasyonu, aynı yüzyıl içerisinde değişik bilimadamları tarafından gerçekleştirildi (1, Tablo 1).

Barraclough ve Sawyer, dışarıdan morfin enjeksiyonu ile gonadotropik hormon sekresyonunu manipüle ederek endojen opioid peptidleri ile ilgili çalışmaların temelini attı (2). Morfin ve diğer opiat alkaloidlerinin birçok fizyolojik sistem üzerine çeşitli etkilerinin olduğu uzun zamandan beri biliniyor olmasına rağmen, organizmada hangi reseptörlere bağlanarak fonksiyonlarını gösterdikleri sorusu yıllarca belirsizliğini korudu. 1970'li yılların başında fare beyininde morfin için tip spesifik reseptörlerin varlığı keşfedildi (3). Bu reseptörlere bağlanan endojen kaynaklı bileşiklerin de olması gerektiği düşüncesinden hareketle birkaç yıl içerisinde porsin (bir deney hayvanı) beyninden ilk endojen opioid peptidleri, leu- ve met-enkefalin, izole ve karakterize edildi (4). Bunu diğer endojen opioid peptidlerinin izolasyonu, immunositokimyasal metodlarla hücre gruplarının (perikarya) gösterilmesi, değişik reseptör tiplerinin

moleküler biyolojik ve farmakolojik olarak karakterizasyonu, "second messenger" sistem ve protein sentezleri üzerine genetik çalışmalar izledi (5, 6). Bilimde böylece "opioid çığırının" açılmasından sonra opioid peptidlerinin fonksiyonları, Merkezi Sinir Sistemi (MSS)'nden ürogenital ve kardiyovasküler sistemlere, egzersiz fizyolojisine, ağrı ve ısının hissedilmesine, açlık ve susuzluğun kontrolüne, alkol alımına, sosyal ilişkilere ve seksual davranışlara, öğrenme ve hafızada tutabilme yeteneklerine, çeşitli psikolojik düzensizliklerin tedavilerine kadar birçok alanda araştırılmaya başlandı (7). Özellikle spesifik bir radioimmünassay yöntemiyle kan serumu, beyin-omurilik sıvısı gibi değişik vücut sıvılarında  $\beta$ -Endorfin tainlerinin de (8) rutin hale gelmesiyle, endojen opioid peptidleri ile ilgili çalışmalar deney hayvanları üzerinde sınırlı kalmayıp insanlarda da başvurulabilir önemli bir araştırma dalı haline gelmiştir.

### 1.2. Endojen opioidlerin sentez, salınım ve inaktivasyonu:

Endojen opioid peptidleri; Endorfinler, Enkefalinler ve Dinorfinler/ $\alpha$ -Neo-Endorfinler olmak üzere başlıca üç ana gruba ayrılır.  $\beta$ -Endorfin bunlar arasında en önemli nöroendokrin fonksiyona sahiptir. Bu peptidlerin hepsi enzimatik yıkılma yoluyla üç yaygın ön element (prekürsor) olan pro-opiomelanokortin, pro-enkefalin ve pro-dinorfin'den sentezlenirler (9). Büyük bir glikoprotein olan pro-opiomelanokortin, opioid peptidleri dışında adrenokortikotropik hormon,  $\alpha$ -lipotropin,  $\beta$ -lipotropin, ve  $\alpha$ -melanosit stimulan hormon gibi birçok başka MSS kaynaklı peptidlere de sentez kaynağı (prekürsor) olma özelliği taşır (10, 11). Opioid peptidler, kalsiyuma bağımlı bir depolarizasyon sonucunda ekzositoz ile sinaptik aralığa salınırlar. Post-sinaptik membranda etkilerini gösterdikten sonra peptidaz enzimleri tarafından yıkılırlar. Ancak, bu enzimler henüz karakterize edilmiş değildir (11).

**1.3. Opioid reseptörleri:** Endojen opioid peptidleri, organizmada başlıca üç tip reseptöre bağlanarak etkilerini gösterirler: mü ( $\mu$ ), kappa ( $\kappa$ ) ve delta ( $\delta$ ). Ancak, spesifik bir  $\beta$ -Endorfin reseptörünün ( $\epsilon$ ) ve sigma ( $\sigma$ ) reseptörlerinin varlığı da öne sürülmüştür (12, 13). Spesifik reseptör agonist ve antagonistlerin geliştirilememesi nedeniyle  $\epsilon$  ve  $\sigma$  reseptörleri ile ilgili bilgiler oldukça sınırlıdır. Ayrıca, son zamanlarda  $\sigma$  reseptör

törleri opioid reseptörü sınıfından da çalışılmıştır (14). Son yapılan çalışmalarında  $\mu$ -,  $\kappa$ - ve  $\delta$ -opioid reseptörlerinin kendi aralarında ayrıca alt tiplerinin olduğu bildirilmiştir (15, 16).

Morfin ve benzeri ajanlar ile  $\beta$ -endorfin başlıca  $\mu$ -opioid reseptörlere (17), benzomorfanlar gibi opiatlar ile endojen kaynaklı dinorfinler başlıca  $\kappa$ -reseptörlere (18), enkefalinler ve enkefalin analogları ise başlıca  $\delta$ -opioid reseptörlerine (19) affinite gösterirler.

#### 1.4. Nörotransmitter-nöromodülatör olarak endojen opioid peptidleri:

Endojen opioid peptidleri ile ilgili bugüne kadar yapılan çalışmaların çok büyük bir bölümü MSS kaynaklıdır. İmmuno-sito ve -histokimyasal metodlarla yapılan lokalizasyon çalışmaları sayesinde opioid peptidleri içeren nöronlar ve bunların meydana getirdiği perikaryalar beynin birçok bölgesinde gösterilmiş (20, 21, 22) ve değişik reseptör tipleri belirlenerek haritası çıkarılmıştır (23, 24, 25). Bu peptidlerin ve reseptör tiplerinin (26) böbrek, kalp kası, çizgili kaslar, mide ve barsaklar (özellikle ileum), uterus ve vasa deferens gibi çeşitli organlardan izole edilmesi ile diğer sistemlere yönelik çalışmalar da yoğunluk kazanmıştır. Bütün bu bilgiler endojen opioid peptidlerinin hem merkezi hem de periferik sinir sistemlerinde nöronlararası ileti taşınmasında ve değişik sistemlerin (fizyolojik) fonksiyonlarının regülasyonunda "nörotransmitter-/nöromodülatör" olarak çok önemli rollerinin olduğunu açıkça göstermektedir (7, 27).

## 2. OPIOİDLERİN ÜREME FONKSİYONLARI ÜZERİNE ETKİLERİ

Hipotalamusta nörosekresyon yapan hücrelerden "bir seri kompleks olaylar" sonucunda salgılanan gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH), bu nöronların median eminens'deki primer kapillar pleksusta sonlanan terminaleri vasıtasıyla hipotalamo-hipofizeal portal sistem içerisine, buradan da hipofiz ön lobuna (anterior pituitary) nakledilir. Bu dekapeptid burada gonadotropik hücreleri uyarak luteinizan hormon (LH) ve follikül stimulan hormon (FSH)'nın salgılanmasını sağlar (28). Genel kan dolaşımı ile gonadlara ulaşan LH ve FSH, ovum ve spermatozoonların olgunlaşmasına giden gelişim sürecini ve gonadal steroid hormonların (erkeklerde testosteron, dişilerde östrojen ve progesteron) sekresyonlarını başlatır. Steroid hormonlar bir yandan ikincil cinsiyet karakterlerin ortaya çıkmasına yol açar seksü-

el davranışlar üzerinde belirleyici olurken diğer yandan da negatif ve pozitif feedback mekanizmaları yoluyla hipotalamustan GnRH salgılanmasını kontrol ederler (29, 30). Bu feedback mekanizmalarının gonadotropik hormonların regülasyonundaki önemli rolleri çeşitli tür deney hayvanlarında yapılan ooferektomi ve orchiektomi manipülasyonları ile açık bir şekilde gösterilmiştir (28, 29, 31).

Hipotalamus ve daha üst MSS düzeylerindeki "GnRH ritmik salınım merkezi"nde meydana gelen ve GnRH sekresyonu ile kendini gösteren bu "bir seri kompleks olaylar" zincirinde steroid hormonların nasıl rol oynadıkları sorusu, ancak son on yılda açıklık kazanabilmiştir. GnRH nöronlarının zannedildiğinin aksine östrojen (32, 33) ve progesteron (34) reseptörleri taşımadıkları gösterildi. Böylece bu reseptörleri içeren diğer bazı beyin nörotransmitter/nöromodülatör sistemlerinin steroid hormonların mesajlarının GnRH nöronlarına iletilmesinde arabulucu rolü oynadıkları tezi ağırlık kazandı (35, 36). Beyindeki major nörotransmitterler; noradrenalin, dopamin, adrenalin, serotonin ve bu biyoaktif monoaminlerin metabolitleri, endojen opioid peptidleri, neurotensin, neuropeptid Y, substance P, vazoaktif intestinal peptid,  $\alpha$ -amino butirik.asit ve diğer bazı endojen aktif amino asitlerdir (27). Biz burada konu gereği, sadece, reproduktif fonksiyonlar yönünden büyük önem taşıyan endojen opioid peptidleri üzerinde duracağız.

### 2.1. KADINLARDA:

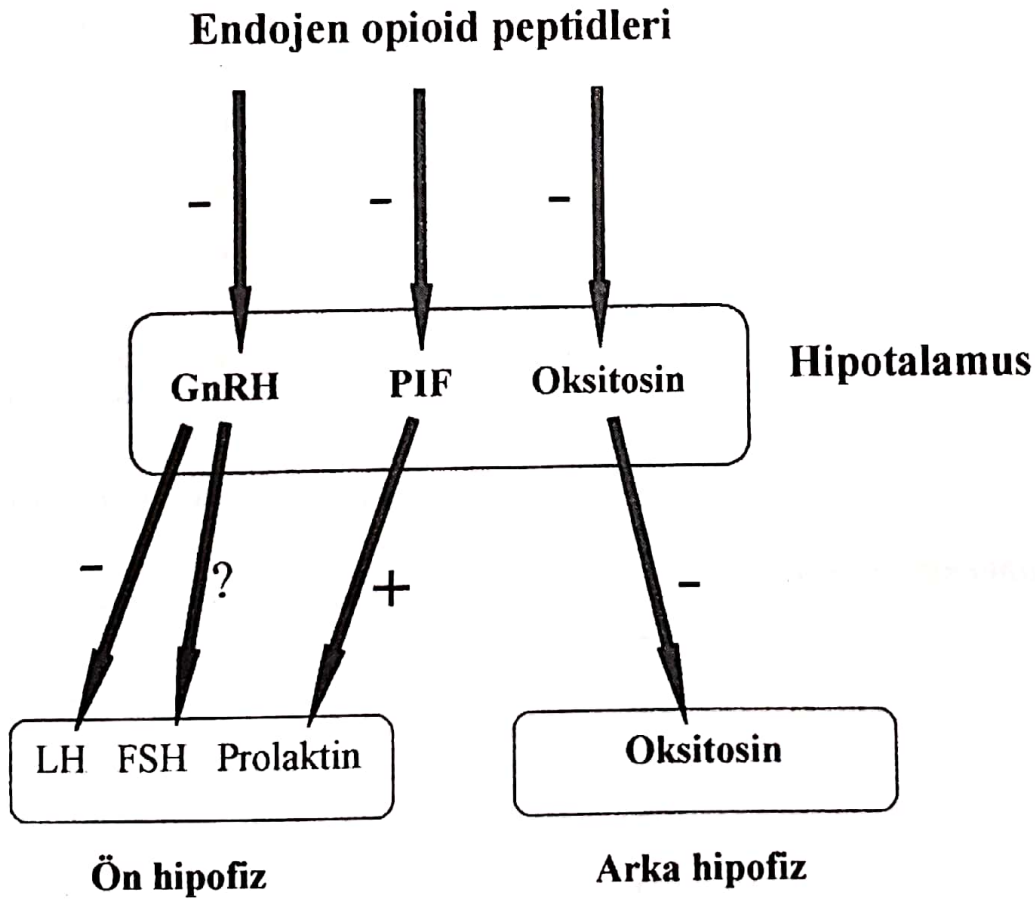
#### 2.1.1. GnRH sekresyonu ve ovülasyon üzerine etkileri:

Endojen opioid peptidleri içeren nöronlar hipotalamus'un median preoptik, suprakiazmatik, arkuate, dorsal ve ventral medial çekirdekler ile median eminens bölgelerinde GnRH nöronları ile sinaps yaparlar (27, 37). Bu nöronlar taşıdıkları steroid hormon reseptörleri sayesinde aldıkları mesajları GnRH nöronlarına iletirler (38). Parenteral veya intraserebroventriküler yolla enjekte edilen morfin ve diğer opiat reseptör agonistleri, GnRH ve dolayısıyla LH'nın sekresyonunu baskılayarak sonuçta ovülasyonu bloke ederler (39, 40, 41, 42; ).  $\beta$ -endorphin ve diğer endojen opioidlerinin LH sekresyonunu hipotalamik düzeyde GnRH'yı etkilemek suretiyle inhibe ettikleri ve hipofiz bezinde direkt etkilerinin olmadığı bildirilmiştir (43, 44). Gerçekten de, hipofiz bezinin opioid reseptörleri bakımından oldukça fakir olduğu gösterilmiştir (45).

Naloksan, naltrekson gibi narkotik antagonist-lerin uygulanması ile kan dolaşımındaki LH seviyesi tekrar normale döner (46, 47). Aynı sonuçlar *in vitro* yapılan çalışmalarla da desteklenmiştir. Östrus siklusunun (kadınlarda menstrual siklus) genelinde hipotalamustaki endojen opioid konsantrasyonunda artış görülürken pro-östrusta ovülasyon öncesi bu aktivitede belirgin bir düşüş olur, ve böylece LH üzerindeki supressif etki ortadan kalkar ve ovülasyon gerçekleşir (48, 49). Opioidlerin bu etkileri gonadal steroidlere son derece bağımlıdır (40). Şöyleki, oofektomi sonrası deney hayvanlarında kullanılan naloksan, morfin

ve diğer narkotiklerin negatif etkilerini tersine çevirmede başarısız kalırken, dışarıdan yapılan östrojen takviyesi ile tekrar potansiyel gücünü gösterir. Menopozdaki kadınlarda plazmadaki LH konsantrasyonunda beş ile sekiz kat artış görülür (50). Bu artış, steroid hormonlarının yetersiz salgılanması nedeniyle, endojen opioid peptidlerinin GnRH nöronları üzerine olan baskılayıcı etkilerinin kaybolmasına bağlanmaktadır. Aynı etkiler cerrahi müdahale sonrası meydana gelen menopoz olgularında da gözlenir (51).

Atletizm başta olmak üzere, yüksek efor gerektiren dallarda yoğunlaşan sporcularda, kaslar-



Şekil 1. Beyindeki endojen opioid peptidlerinin hipotalamik gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH), prolaktin inhibitör faktör (PIF veya dopamin) ve oksitosin sekresyonu üzerine olan inhibitör etkileri. Ritmik GnRH salınımının inhibisyonu hipofiz ön lobunda luteinizan hormonu (LH) baskılamakta, azalmış PIF aktivitesi prolaktin sekresyonunun artmasına sebep olur. Opioidlerin folikül stimülan hormon (FSH) sekresyonunu nasıl etkilediği henüz tam olarak belirgin değildir. Opioidlerin, hipotalamusun paraventriküler ve supraoptik çekirdeklerinde oksitosin sentezini inhibe etmesi, bu hormonun arka hipofizden nörosekresyonunun azalmasına sebep olur.

daki faaliyet artışına bağlı olarak organizmada  $\beta$ -Endorfin konsantrasyonunda bir artış görülür (52). GnRH sekresyonunda önemli ölçüde düşüşe neden olan bu artış, bayan atletlerde sıkça rastlanan amonerenin de en önemli sebeplerinden biridir (53). Çeşitli nedenlerle ortaya çıkan stresin MSS'de endojen opioid peptidlerinin oranının ve aktivitesinin artmasına, bu yolla düşük ve düzensiz bir LH salgısına neden olduğu bilinmektedir. Hipotalamik amonere vakalarında plazma LH seviyesi oldukça düşük oranlarda bulunurken, buna beyinde artan bir endojen opioid aktivitesi eşlik eder (54). Böyle durumlarda, naloksan enjeksiyonu ile opioidlerin supressif etkileri tersine çevrilerek oldukça başarılı sonuçlar alınmıştır (55). Eroin bağımlılarında görülen amonere ve gonadlarda hipotrofi, opiatların da aynı mekanizma ile hormonal dengede dalgalanmalara ve dolayısıyla menstrual siklusta düzensizliklere sebep olduğunu gösterir. Bütün bu klinik çalışmalardan elde edilen bulgular, GnRH sekresyonu üzerine olan opioid inhibisyonunun menstrual düzensizliklerin en önemli sebeplerinden biri olabileceğini ve bunların tedavilerinde naloksan, naltrekson gibi narkotik antagonistlerin kullanılabileceğini ortaya koymuştur (56).

Opioidlerin FSH salınımını nasıl etkilediği tartışma konusu olmaya devam etmektedir. Bir sentetik morfin derivativesi olan butarfanol'ün ovariektomize ratlarda LH ile birlikte FSH sekresyonunu da inhibe ettiği öne sürülmüştür (57). Bununla birlikte, daha önce yapılan çalışmalarda morfinin LH'yi baskıladığı ancak FSH'yi etkilemediği bildirilmiştir (58, 59). Aslında bu çelişkili bulgular, FSH salınımını GnRH'dan farklı bir hipotalamik faktörün düzenlediği yolundaki görüşleri destekler niteliktedir (60, 61).

#### 2.1.2. Opioidler ve kontrasepsiyon:

Opioid peptidlerinin ve opiatların GnRH üzerine olan bu inhibitör etkilerinin keşfedilmesi ile bunların kontraseptif amaçla kullanılabileceği düşüncesi doğdu. Bu amaçla yapılan parenteral uygulamalardan oldukça başarılı sonuçlar alındı. Fakat oral yolla alınan peptidlerin midede enzimatik yıkımlanmaya maruz kalması ve potansiyel yan etkileri nedeniyle opiatların kontraseptif kullanımda, en azından şimdilik, pratik olmadıklarını gösterdi (62).

#### 2.1.3. Prolaktin regülasyonundaki etkileri:

Hipofiz ön lobundaki laktotrop hücrelerden salgılanan prolaktin hipotalamus düzeyinde bir

"inhibitör faktör" olan dopamin tarafından kontrol edilir (Şekil 1). Morfin ve diğer opioid agonistlerinin, prolaktin sekresyonunu dopamin sentezini azaltmak suretiyle stimüle ettikleri deneysel çalışmalarla gösterilmiştir (27, 63, 64). Bununla birlikte, dopaminden bağımsız bir mekanizma (65, 66) ve serotoninin rolü (67) olabileceği de ileri sürülmüştür. Günlük morfin enjeksiyonları ile laktasyon oluşturulduğu bildirilmiştir. İlginç olarak laktasyon, morfin ile uyarılmış prolaktin sekresyonunu inhibe eder (68). Bir çalışmada parenteral yolla uygulanan naloksan, serum prolaktin düzeyinde önemli bir düşüş meydana getirememiş (69) ancak bir diğer grup araştırmacı ise anlamlı azalmalar tespit etmiştir (64). Prolaktinin regülasyonunda endojen opioid peptidlerinin modulator rollerinin olduğu kabul edilmekle birlikte mekanizmanın ne şekilde olduğu ve organizmadaki steroid hormon dengesinin bunu nasıl etkilediği bugün için henüz açıklık kazanmamıştır.

#### 2.1.4. Doğum ve laktasyonda opioid kontrolü:

Doğum eylemi için gerekli etkili kontraksiyonların oluşumunu düzenleyen en önemli hormonlardan biri oksitosindir. Bu olayda rolü olan diğer hormonlar şunlardır: Östrojen, relaxin, kortikosteroidler ve lokal hormon prostaglandin  $F_{2\alpha}$ . Oksitosin, hipotalamus'un supraoptik ve paraventricüler nükleus bölgelerindeki magnosellüler hücreler tarafından üretilir. Buradan, nöronların uzun aksonları boyunca aşağıya doğru taşınarak kan-beyin engelini geçer ve hipofiz arka lobundan kan dolaşımına salgılanır (29).

Opioidlerin oksitosin'in nörosekresyonunu azalttığı, yapılan *in vivo* ve *in vitro* çalışmalarla gösterilmiştir (70, 71). Opioidler bu etkilerini supraoptik ve paraventricüler çekirdeklerdeki noradrenalin nörotransmisyonunu inhibe etmek suretiyle gösterirler (72, 73). Doğum sırasında şiddetli ağrı ve sancı sonucu ortaya çıkan stres, MSS'de endojen opioidlerin aktivitesinin artmasına neden olur. Bu artış ve, analjezi sağlamak amacıyla kullanılan morfin ve pentazosin gibi narkotikler, oksitosini baskılamak suretiyle doğum zamanının gecikmesine yol açarlar (74). Gebeliğin en son döneminde, doğum sırasında ve hemen sonrasında zaman diliminde, endojen opioid peptidlerinin konsantrasyonunda artış görüldüğü bildirilmiştir (51). Bu nedenle uygulanacak naloksan ile kontraksiyonlar artırılarak doğum

zamanı kısaltılabilir (75). Son zamanlarda, uterusu oksitosin sentezini sağlayan mRNA'nin ortaya çıkarılmasıyla birlikte, bu hormonun parakrin olarak da myometrial kontraksiyonlara katkıda bulunabileceği hipotezi tartışılmaya başlanmıştır (71). Doğum esnasında salgılanan yüksek konsantrasyonlardaki oksitosin hormonunun annelik içgüdüsünün (maternal behaviour) oluşmasında da önemli rol oynadığı bildirilmiştir (76). Şöyleki, bu içgüdü oluşmadan uygulanan oksitosin antagonistleri annelik içgüdüsünü ortadan kaldırmıştır.

Relaksin, ilginç olarak, opioid peptidlerinin sekresyonunu uyarır. Fakat doğumdan hemen önce anne kanındaki relaxin seviyesi hızla düşer, ve böylece oksitosin nöronları relaksin-kaynaklı suppressif peptiderjik etkiden büyük ölçüde kurtulmuş olur.

Endojen opioid peptidleri, emme sonucu ortaya çıkan sinirsel uyarımlarla (refleks) salgılanan oksitosinin etkisiyle, memede glandüler hücrelerde üretilen sütün dışarı atılmasına kadar, bir "nöroendokrin olaylar zincirine" de iştirak eder. Morfin enjeksiyonu oksitosini baskılayacağından süt salgısının azalmasına neden olur. Sezeryan sonrası, laktasyonda görülen gecikme, operasyon sırasında kullanılan narkotik uyuşturuculara ve strese bağlı olarak artan endojen opioid konsantrasyon ve aktivitesine atfedilmektedir. Bu nedenle postpartum olarak uygulanacak naloksan ile bu tür olumsuzluklar ortadan kaldırılabılır (77).

## 2.2. ERKEKLERDE:

Opioid peptidleri (özellikle  $\beta$ -Endorfin) ve opiatlar erkeklerde de seksüel aktivite ve davranışların düzenlenmesinde önemli rol oynar ve dişilerdeki kadar güçlü olmasa da, reproduktif fonksiyonları inhibe eder. Eroin bağımlılarında görülen iktidarsızlık (impotans), azalmış seksüel içgüdü, ve morfini bırakmış olanlarda rehabilitasyon devresinde ortaya çıkan orgazm, ereksiyon ve ejakülasyon bozuklukları, opioidlerin bu negatif etkilerine bağlanmaktadır. Erkek ratlara enjekte

Opioidlerin bu olumsuz etkileri yanında, Papaverin'den, düz kas gevşetici özelliğinden dolayı, spazma bağlı ereksiyon bozukluklarında yararlanılmaktadır.

edilen morfin, seksüel davranışları çok büyük ölçüde baskılamıştır (78). Morfinin bu etkisi, genel düşkünlük sonucu ortaya çıkan bir semptom olmaktan ziyade, spesifiktir. Opioidlerin, oksitosini inhibe ederek penil ereksiyonu azalttukları bilinmektedir. Son zamanlarda bu inhibisyonda azalmış hipotalamik nitrik oksit aktivitesinin de rol oynayabileceği bildirilmiştir (79).

Seksüel aktivite sonrası ortaya çıkan analjezi ve cinsel orgazmın oluşumunda, spinal kordda bulunan peptiderjik nöronların salgıladığı endorfin ve enkefalinlerin önemli rollerinin olduğu bildirilmiştir (80, 81, 82). Benzer şekilde, migren ızdırabı çekenlerde cinsel birleşmenin başağrısını önleyebileceği bildirilmiştir (81). Opioidler ( $\beta$ -Endorfin, Leu- ve Met-enkefalinler) lordosis'in oluşumu ve kontrolünde de düzenleyici role sahiptir (83).

Opioidler seksüel aktivite ve performans üzerine olan bu negatif etkilerini indirekt olarak MSS'de dopamin ve noradrenalin sekresyonunu azaltmak suretiyle gösterebilirler. Dopaminin erkek sıçanlarda seksüel davranış ve hareketleri uyardığı ve dopaminerjik nöronların endorfin reseptörleri taşıdıkları bilinmektedir (78). Noradrenalin de erkeklerde reproduktif fonksiyonları uyarıcı etkilere sahiptir.

Morfin bağımlılığı oluşturulan genç erkek ratlarda LH ve testosteron seviyelerinin anlamlı ölçüde azaldığı deneysel olarak gösterilmiştir (84). Bu nedenle, rehabilitasyon döneminde morfin bağımlılığının yanısıra, erkekte libidonun normalizasyonu açısından testosteron takviyesi de göz önünde bulundurulmalıdır. Opiat bağımlılarında ortaya çıkan libido ve diğer seksüel düzensizliklerin tedavisinde kullanılan naloksan ve naltrekson ile oldukça başarılı sonuçlar alındığı bildirilmiştir (85). Yine sistemik naloksan enjeksiyonu ile seksüel olarak inaktif olan sıçanların normale döndüğü deneysel olarak gösterilmiştir (86). Bu bulgular, narkotik antagonistlerinin erkeklerde impotans, ereksiyon ve ejakülasyon bozukluklarının tedavisinde potansiyel olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

## KAYNAKLAR

1. Reynolds AK and Randall LO. Morphine and allied drugs. University of Toronto Press. pp. 1-151, 1957.
2. Barraclough CA and Sawyer CH. Inhibition of the release of pituitary ovulatory hormone in the rat by morphine. *Endocrinol* 1955; 57: 329-337.
3. Goldstein A, Lowney LI and Pal BK. Stereospecific and nonspecific interactions of the morphine congener levorphanol in subcellular fraction of mouse brain. *PNAS* 1971; 68: 1742-1747.
4. Hughes J, Smith T.W, Kosterlitz H.W. et al. Identification of two related pentapeptides from the brain with potent opiate agonist activity. *Nature* 1975; 258: 577-579.
5. Bloom F., Battenberg E., Rossier J., Ling N. and Guillemain R. Neurons containing beta-endorphin in rat brain exist separately from those containing enkephalin: immunocytochemical studies. *PNAS* 1978; 75: 1591-1595.
6. Watson SJ, Akil H, Richard CW and Barchas JD. Evidence for two separate opiate peptide neuronal systems. *Nature* 1978; 275: 226-228.
7. Olson GA, Olson RD and Kastin AJ. Endogenous opiates: 1992. *Peptides* 1993; 14: 1339-1378.
8. Guillemain R, Ling N and Vargo TM. Radioimmunoassay for alfa endorphin and beta endorphin. *Biochem & Biophys Res Comm* 1977; 77: 361-366.
9. Holtt V. Multiple endogenous opioid peptides. *TINS* 1983; 6: 24-26.
10. Akil H, Brownstein D and Mansour A. Overview of the endogenous opioid systems: anatomical, biochemical and functional issues. In: Rodgers RG and Cooper SJ, Eds. *Endorphins, opiates and behavioural processes*. John Wiley and Sons Ltd. Chichester, New York. 1988; 1-23.
11. Kruk ZL and Pycocck CJ. *Neurotransmitters and drugs*. Chapman and Hall, Third edition, London, 1993.
12. Holtzman SG. Opioid-like and phencyclidine-like discriminative effects of ditolylguanidine, a selective sigma-ligand. *J Pharm Exp Ther* 1989; 248: 1054-1062.
13. Nock B, Giordano AL, Moore BW and Cicero TJ. Properties of the putative epsilon opioid receptor: identification in rat, guinea pig, cow, pig and chicken brain. *J Exp Pharm Ther* 1993; 264: 349-359.
14. Godfrained T. *The IUPHAR compendium of receptor characterisation and classification*. The Burlington Press, Cambridge, 1998; pp. 218-220.
15. Dougall IG. A critical review of the classification of opioid receptors. *Biotechnol Appl Biochem* 1988; 10: 488-499.
16. Atcheson R and Lambert DG. Update on opioid receptors. *Brit J Anaest* 1994; 73: 132-134.
17. Leslie F.M. Methods used for THE study of opioid receptors. *Amer Soc Pharm Exp Ther* 1987; 39: 197-249.
18. Vonvoigtlander PF, Lahti RA and Ludens JH. U-50488H: A selective and structurally novel non-mu (kappa) opioid agonist. *J Pharm Exp Ther* 1983; 224: 7-12.
19. Mosberg HI, Hurst R, Hruby VJ, Gee K, Yamamura HI, Gallican JJ and Burks TF. Bis-penicillamine enkephalins possess highly improved specificity toward delta opioid receptors. *PNAS* 1983; 80: 5871-5874.
20. Watson SJ, Khachaturian H, Akil H, Coy DH and Goldstein A. Comparison of the distribution of dynorphin systems and enkephalin systems in brain. *Science* 1982; 218: 1134-1136.
21. Leranath C, MacLusky NJ, Shanabrough M and Naftolin F. Immunohistochemical evidence for synaptic connections between pro-opiomelanocortin-immunoreactive axons and LH-RH neurones in the preoptic area of the rat. *Brain Res* 1988b; 449: 167-176.
22. Loughlin SE, Leslie FM and Fallon JH. Endogenous opioid systems. In: Paxinos G. Ed. *The Rat Nervous System*, Second edition, Academic Press, San Diego, London, Sydney. 1995; 975-1001.
23. Mansour A, Khachaturian H, Lewis ME, Akil H and Watson SJ. Anatomy of CNS opioid receptors. *TINS* 1988; 11: 306-314.
24. Desjardins GC, Brawer JR and Beaudet A. Distribution of mu, kappa and delta opioid receptors in the hypothalamus of the rat. *Brain Res* 1990; 536: 114-123.

25. Moyse E, Marcel D, Leonard K and Beaudet A. Electron microscopic distribution of mu opioid receptors on noradrenergic neurons of the locus coeruleus. *Eur J Neurosci* 1997; 9: 128-139.
26. Kosterlitz HW, Lord JAH and Watt AJ. Morphine receptor in the myenteric plexus of the guinea pig ileum. In: Kosterlitz HW, Collier HOJ and Villareal JE. Eds. *Agonist and antagonist-actions of narcotic analgesic drugs*. Macmillan, London. 1972; 45-66.
26. Kordon C, Drouva SV, de la Escalera GM and Weiner RI. Role of classic and peptide neuromediators in the neuroendocrine regulation of luteinising hormone and prolactin. In: Knobil E. and Neill JD, Eds. *The Physiology of Reproduction*, Raven Press Ltd., New York, 1994; pp. 1621-1681.
28. Conne BS, Scaglioni S, Lang U, Sizonenko PC and Aubert ML. Pituitary receptor sites for gonadotrophin-releasing hormone: Effect of castration and substitutive therapy with sex steroids in the male rat. *Endocrinol* 1982; 10: 70-79.
29. Karsch FJ. The hypothalamus and anterior pituitary gland. In: Austin CR and Short RV. Eds. *Hormonal Control of Reproduction, Reproduction In Mammals Series*, Cambridge University Press, Cambridge. 1990; 1-20.
30. Lee W-S, Smith MS and Hoffman GE. Progesterone enhances the surge of luteinizing hormone by increasing the activation of luteinizing hormone-releasing hormone neurons. *Endocrinol* 1990; 127: 2604-2606.
30. Maggi R, Martini L and Piva F. Effect of ovariectomy on the binding characteristics of hypothalamic mu opioid receptors in the rat. *Endoc Regul* 1994; 28: 171-178.
32. Shivers BD, Harlan RE, Morrell JI and Pfaff DW. Absence of oestradiol concentration in cell nuclei of LHRH-immunoreactive neurones. *Nature* 1983; 304: 345-347.
33. Jirikowski GF, Merchenthaler I, Rieger GE and Stumpf WE. Estradiol target sites immunoreactive for b-endorphin in the arcuate nucleus of rat and mouse hypothalamus. *Neurosci Lett* 1986; 65: 121-126.
34. Fox SR, Harlan RE, Shivers BD and Pfaff DW. Chemical characterization of neuroendocrine targets for progesterone in the female rat brain and pituitary. *Neuroendocrinol* 1990; 51: 276-283.
35. Bonavera JJ, Kalra SP and Kalra PS. Evidence that LH suppression in response to neuropeptides,  $\beta$ -endorphin, interleukin- $1\alpha$ , and neuropeptide-K may involve EAAs. *Endocrinol* 1993; 133: 178-182.
35. Barraclough CA. Neurotransmitter regulation of luteinising hormone-releasing hormone neuronal function. *Acta Biol Hung* 1994; 45: 189-206.
37. Leranath C, MacLusky NJ, Shanabrough M and Naftolin F. Catecholaminergic innervation of luteinizing hormone-releasing hormone and glutamic acid decarboxylase immunopositive neurones in the medial preoptic area. *Neuroendocrinol* 1988a; 48: 591-602.
38. Morrell JI, McGinty JF and Pfaff DW. A subset of b-endorphin-or-dynorphin-containing neurons in the medial basal hypothalamus accumulates estradiol. *Neuroendocrinol*, 1985; 41: 417-426.
39. Mehmanesh H, Almedia OFX, Nikolarakis KE and Herz A. Hypothalamic LH-RH release after acute and chronic treatment with morphine studied in a combined in vivo/in vitro model. *Brain Res* 1988; 451: 69-76.
40. Kalra SP. Mandatory neuropeptide-steroid signalling for the preovulatory luteinizing hormone-releasing hormone discharge. *Endocr Rev* 1993; 14: 507-538.
41. Yılmaz B, Gilmore DP and Wilson CA. Inhibition of the pre-ovulatory LH surge in the rat by central noradrenergic mediation: involvement of an anaesthetic (urethane) and opioid receptor agonists. *Biogenic Amines* 1996; 12: 423-435.
42. Yılmaz B, Gilmore DP and Wilson CA. Effects of DPDPE (a specific delta opioid receptor agonist) and naloxone on hypothalamic monoamine concentrations during the pre-ovulatory LH surge in the rat. *Euro J Endocrinol* 1998; 139: 546-551.
43. Bicknell RJ. Endogenous opioid peptides and hypothalamic neuroendocrine neurones. *J Endocrinol* 1985; 107: 437-446.
44. Parnet P, Lenoir V, Palkovits M and Kerdelhue B. Estrous cycle variations in gonadotropin-releasing hormone, substance P and beta-endorphin contents in the median eminence, the arcuate nucleus and the medial preoptic nucleus



- in the rat: a detailed analysis of proestrous changes. *J Neuroendocrinol* 1990; 2: 291-296.
45. Khachaturian H, Lewis ME, Schafer MKH and Watson SJ. Anatomy of the CNS opioid systems. *TINS* 1985; 8: 111-119.
  45. Barraclough CA, Wise PM and Selmanoff MK. A role for hypothalamic catecholamines in the regulation of gonadotropin secretion. *Rec Prog in Horm Res* 1984; 40: 487-529.
  47. Brown CH, Gilmore DP, Kalia V, Leigh AJ and Wilson CA. Dose-dependent opioid modulation of the pre-ovulatory luteinizing hormone surge in the rat: mediation by catecholamines. *Biogenic Amines* 1994; 10: 119-128.
  48. Allen LG, Hahn E, Caton D and Kalra SP. Evidence that a decrease in opioid tone on proestrus changes the episodic pattern of luteinizing hormone (LH) secretion: implications in the preovulatory LH hypersecretion. *Endocrinol* 1988; 122: 1004-1013.
  49. Masotto C, Sahu A, Dube MG and Kalra SP. A decrease in opioid tone amplifies the luteinizing hormone surge in estrogen-treated ovariectomized rats: comparisons with progesterone effects. *Endocrinol* 1990; 126: 18-25.
  50. Genazzani AR, Genazzani AD, Volpogni C. et al. Opioid control of gonadotrophin in humans. *Human Reprod* 1993; 8: 151-153.
  51. Petraglia F, Comitini G, D'Ambrogio G, Volpe A, Facchinetti F, Alessandri G and Genazzani AR. Short-term effects of ovariectomy: the opioid control of LH secretion in fertile, climacteric and postmenopausal women. *J Endocrin Invest* 1985; 8: 325-329.
  52. Heitkamp HC, Schulz H, Rucker K and Dickhuth HH. Endurance training in females: changes in beta-endorphin and ACTH. *Int J Sports Med* 1998; 19: 260-264.
  53. Cumming DC and Wheeler GD. Opioids in exercise physiology. In: *Seminars in reproductive endocrinology*. Thieme Medical Publishers, London, Vol. 5, 1987; 171-179.
  53. Harber VJ, Sutton JR, MacDougall JD, Woolever CA and Bhavnani BR. Plasma concentrations of beta-endorphin in trained eumenorrheic and amenorrheic women. *Fertil Steril* 1997; 67: 648-653.
  55. Genazzani AD, Petraglia F, Fabbri G. et al. Evidence of luteinizing hormone secretion in hypothalamic amenorrhea associated with weight loss. *Fertil and Steril* 1990; 54: 222-226.
  56. Remorgida V, Venturini P.L., Anserini P. et al. Naltrexon in functional hypothalamic amenorrhea and in THE normal luteal phase. *Obstet Gynecol* 1990; 76: 1115-1120.
  57. Favez M, Ahmed HH, el Nabrawy F et al. Effects of butorphanol on luteinizing hormone and follicle stimulating hormone levels in ovariectomised rats-comparative study with morphine sulphate. *Arch Exp Veterinarmed* 1991; 45: 101-103.
  58. Currie WD and Rawlings NC. Fluctuation in responsiveness of LH and lack of responsiveness of FSH to prolonged infusion of morphine and naloxone in the ewe. *J Reprod Fertil* 1989; 86: 359-366.
  59. Younglai EV and Byrne A. Opioidergic control of gonadotropin secretion in the female rabbit: divergent effects of morphine on secretion of follicle-stimulating hormone and luteinising hormone. *Can J Physiol Pharmacol*, 1989; 67: 1486-1492.
  60. McCann SM, Kimura M, Walczewska A, Karanth S, Rettori V and Yu WH. Hypothalamic control of FSH and LH by FSH-RF, LHRH, cytokines, leptin and nitric oxide. *Neuroimmunomodulation* 1998; 5: 193-202.
  61. Kovacs M, Koppan M, Mezo I, Teplan I and Flerko B. Antioviulatory doses of antagonists of LH-RH inhibit LH and progesterone but not FSH and estradiol release. *J Neuroendocrinol* 1993; 5: 603-608.
  62. Lincoln G. Opioids in reproduction. Seminar, Medical Research Council, Edinburgh, 1993.
  63. Lai Z, Zhai Q, Liu Z, Roos P and Nyberg F. Morphine-induced prolactin release precedes a down-regulation of prolactin receptors in the male rat choroid plexus and hypothalamus. *Neurosci Res* 1995; 23: 313-316.
  64. Arbogast LA and Voogt JL. Endogenous opioid peptides contribute to suckling-induced prolactin release by suppressing tyrosine hydroxylase activity and messenger ribonucleic acid levels in tuberoinfundibular dopaminergic neurons. *Endocrinol* 1998; 139: 2857-2862.

65. Reymond MJ and Porter JC. Involvement of hypothalamic dopamine in the regulation of prolactin secretion. *Hormone Res* 1985; 22: 142-152.
65. Jaworski RP, Callaghan P and Janik J. Immunoneutralisation of beta-endorphin blocks prolactin release during suckling without affecting tuberoinfundibular dopaminergic neural activity. *Life Sci* 1997; 61: 1301-1311.
67. Blackford SP, Little PJ and Kuhn CM. Mu- and kappa-opiate receptor control of prolactin secretion in rats. ontogeny and interaction with serotonin. *Endocrinol* 1992; 131: 2891-2897.
68. Callaghan P, Janik J, Grandison L and Rabii J. Morphine does not stimulate prolactin release during lactation. *Brain Res* 1988; 442: 214-222.
69. Grossman A. Opioid peptides, prolactin and gonadotropin regulation in the human. In: Eds. Dyer R.G. and Bicknell R.J. Eds. *Brain opioid systems in reproduction*. Oxford University Press, Oxford, New York, Tokyo. 1989; pp. 325-342.
69. Neumann J, Russel JA and Landgraf R. Supraoptic and paraventricular nuclei of pregnant, parturient and lactating rats: A microdialysis study. *Neuroscience* 1993; 53: 65-75.
71. Mitchell BF, Fang X and Wong S. Oxytocin: a paracrine hormone in the regulation of parturition? *Reviews of Reproduction* 1998; 3: 113-122.
72. Douglas AJ, Bicknell RJ and Russell JA. Pathways to parturition. In: Ivell R and Russell JA, Eds. *Oxytocin*. Plenum Press, New York. 1995; pp. 381-394.
73. Leng G, Brown CH, Murphy NP, Onaka T and Russell JA. In: Ivell R and Russell JA, Eds. *Opioid-noradrenergic interactions in the control of oxytocin cells*. Oxytocin. Plenum Press, New York. 1995; pp. 95-104.
73. Cutting R, Fitzsimons N, Gosden RG. et al. Evidence that morphine interrupts parturition in rats by inhibiting oxytocin secretion. *J Physiology* 1986; 371: 182P.
75. Leng G, Mansfield S, Bicknell R.C. et al. Endogenous opioid actions and effects of environmental disturbance on parturition and oxytocin secretion in rat. *J Reprod & Fertil* 1988; 84: 345-56.
76. Russell JA and Leng G. Sex, parturition and motherhood without oxytocin? *J Endocrinol* 1998; 157: 343-359.
77. Rayner V, Robinson ICAF and Russel JA. Chronic intracerebroventricular morphine and lactation in rats: dependence and tolerance in relation to oxytocin neurons. *J Physiol* 1988; 396: 319-447.
77. Serra G and Gessa GL. Role of brain monoamines and peptides in THE regulation of male sexual behaviour. In: Shah N.S. and Donald A.G., Eds. *Psychoneuroendocrine Dysfunction*. Plenum Press, New York. 1984; pp. 141-155.
79. Melis MR, Succu S and Argiolas A. Prevention by morphine of N-methyl-D-aspartic acid-induced penile erection and yawning: involvement of nitric oxide. *Brain Res Bull* 1997; 44: 689-694.
80. Wiesenfeld-Hallin Z and Sodersten P. Spinal opiates affect sexual behaviour in rats. *Nature* 1984; 309: 257-258.
81. Nicoli RM and Nicoli JM. Biochemistry of Eros. *Contracept Fertil Sex* 1995; 23: 137-144.
82. Torii M, Kubo K and Sasaki T. Differential effects of beta-endorphin, Met- and Leu-enkephalin on steroid hormone-induced lordosis in ovariectomised female rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1997; 58: 837-842.
83. Mendelson JH, Ellingboe J, Keuhnle JC and Mello NK. Effects of naltrexone on mood and neuroendocrine function in normal adult males. *Psychoneuroendocrinol* 1978; 3: 231-236.
84. Yılmaz B, Konar V, Kutlu S, Sandal S, Canpolat S, Gezen MR and Keleşumur H. Influence of chronic morphine exposure on serum LH, FSH, testosterone levels and body and testicular weights in the developing male rat. *Archives of Andrology*, 1999; 43: 189-196.
85. Baum MJ. Brain opioids and sexual behaviour in the male rat. In: Dyer RG and Bicknell RJ, Eds. *Brain opioid systems in reproduction*. Oxford University Press, Oxford, New York, Tokyo. 1989; pp. 216-228.
86. Hawkes CH. Endorphins: THE basis of pleasure? *J Neurol Neurosurg & Psychiatry* 1992; 55: 247-250