

# Endojen opioidler

Tuğrul Cabioğlu

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, Konya

**Amaç:** Endojen opioidlerin stres ve iltihabi durumlardaki etkileri ile endokrin, immün ve sinir sistemine etkilerini incelemektir. **Bulgular:** Endojen opioidlerin plazmada ve merkezi sinir sisteminde konsantrasyonunun yükselmesi antiinflamatuar, analjezik, lipolitik ve immunomodülatör etkilerin görülmesine neden olur. **Sonuç:** Akupunktur uygulaması ve lectin infüzyonu endojen opioidlerin plazmada ve merkezi sinir sisteminde konsantrasyonunun yükselmesine neden olur. Bu uygulamalar sonucu yükselen endojen opioidlerin endokrin, immün ve sinir sistemine yaptığı etkilerin klinik uygulama bakımından ne kadar önemli olduğu vurgulanmaktadır.

Anahtar kelimeler: Endojen opioidler, endorfin, enkefalin

## Endogenous opioids

**Objective:** Our aim was to investigate the effects of endogenous opioids on stress, inflammatory conditions, endocrine, immune and nervous systems. **Main finding:** An increased concentration of endogenous opioids in plasma and central nervous system causes anti-inflammatory, analgesic, lipolytic and immunomodulatory effects. **Conclusion:** Acupuncture application and lectin infusion cause an elevation of endogenous opioids in plasma and central nervous system. The effects of endogenous opioids that are increased as a result of these applications are emphasized to show the importance of clinical application.

Key words: Endogen opioids, endorphin, enkephalin

Genel Tıp Derg 2001;11(4):161-167.

1970'li yılların başında santral sinir sisteminde morfin ve benzeri ilaçların etkilediği opioid reseptörlerin varlığı radyoligand bağlama yöntemi ile gösterildi. Merkezi sinir sistemindeki bazı bölgelerin uyarılması sonucu analjezi meydana gelmesi ve opioid antagonistlerin bunu önleyebilmesi santral sinir sisteminde opioid benzeri nöromediatörlerin bulunduğunu düşündürdü. 1975'te domuz beyninden metionin enkefalin ve lösin enkefalin, bir yıl sonra 31 amino asitli bir peptid olan beta endorfin izole edildi. Reseptörleri aracılığı ile etki eden bu maddelere bir arada endojen opioid peptidler adı verilmektedir.

## Endojen opioid sistemi

Daha sonra bu peptidlerin sentez edildikleri hücrelerde bunların prekürsörü olan büyük peptidler

bulunmuştur. Endojen opioidler hipofiz ön lobunda prohormonların hidrolizi ile meydana gelir. Bu prohormonlar pre-proopiomelanokortin, proenkefalin ve prodinorfindir. Bunların hidrolizi ile endorfinler, enkefalinler ve dinorfinler oluşur (1-3).

1. Proopiomelanokortin Sistemi: Hipofiz ön lobunda pre-proopiomelanokortinden gama melanosit stimulan hormon, adrenokortikotrop hormon ve beta lipotropin meydana gelir. Adrenokortikotrop hormondan alfa melanosit stimulan hormon, beta lipotropinden beta endorfin oluşmaktadır. Diensefalonda, hipotalamusun nükleus arkuatusunda ve çevresindeki nöronlarda beta endorfin bulunmuştur. Buradaki nöronların aksonları limbik sistemdeki amigdale nükleuslarına ve mezensefalondaki periakuaduktal gri maddeye gider (4).

Adrenal medulladaki kromaffin hücrelerinden noradrenalin ve adrenaline birlikte beta endorfin

Yazışma adresi: Dr.Tuğrul Cabioğlu, Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Fizyoloji Ana Bilim Dalı, 42080 Konya

salınır. Bruni ve arkadaşları (5) beta endorfinin merkezi sinir sistemi dışında pankreas Langerhans adacıklarından da kaynaklandığını tespit etmişlerdir. Orwoll ve Kendall'ın yaptığı diğer bir çalışmada (6) ise beta endorfinin daha önce belirttiğimiz yerler dışında gastrointestinal sistemden de salgılandığı gösterilmiştir. Ayrıca beta endorfinin plasentadan da salındığı belirlenmiştir (7).

**2. Proenkefalin A Sistemi:** Bu sistem 6 metionin enkefalin ve 1 lösin enkefalin içeren yedi aktif peptidten oluşur. Santral sinir sisteminde ve omurilikte bu sisteme ait peptidler yaygın dağılım gösterir. Periventriküler nukleuslardan ve periakvaduktal gri cevherden köken alan pek çok sinir lifi sonlanmasından ve rafe magnus nukleusunda sonlanan liflerin çoğundan enkefalin salgılanır. Limbik sistem, striatum, substantia nigra ve omuriliğin arka boynuzu dahil santral sinir sisteminin pek çok bölgesinde enkefalinerjik nöronlar nöromedyatör olarak bu gruptaki peptidleri kullanır. Bu peptidlerin depolarizasyon yapan uyarılar tarafından, kalsiyuma bağlı şekilde salındıkları gösterilmiştir. Enkefalinler santral sinir sistemi dışında adrenal medulla, ön hipofiz, pankreas ve gastrointestinal kanal çeperindeki sempatik ganglionlardan da salınır (8).

Enkefalinler opioid reseptörlerden delta ve mü reseptörlere yüksek afinite gösterir (9). Enkefalinler nöral endopeptidaz (enkefalinaz) ve aminopeptidaz tarafından inaktive edilir. Bu enzimleri inhibe eden tiorfan ve bestatin enkefalinlerin yıkılmasını tamamen önler. Enkefalinler organizmaya fizyolojik dozların üzerinde uygulanırsa, endojen etkilerinden daha geniş etkiler meydana getirir. Bu etkiler immün, gastrointestinal, kardiovasküler ve endokrin sistemler üzerindedir (10).

**3. Proenkefalin B sistemi:** Bu sistemdeki opioid peptidler dinorfin A (1-17), dinorfin A (1-8), dinorfin A (1-19), dinorfin B (1-13), rimorfin, alfa neo-endorfin ve beta neo-endorfindir. Proenkefalin B'nin parçalanması ile bu maddelere ek başka lösin enkefalinler de elde edilir. Dinorfinin opioid reseptörlerinin kappa türüne karşı yüksek afinite gösterdiği tespit edilmiştir (11).

Proenkefalin A ve B sistemindeki peptidlerin santral sinir sistemindeki dağılımları pek çok yerde çakışmaktadır. Bu sebepten dolayı aynı nöronda

sentez edilmeleri muhtemeldir. Bununla beraber santral sinir sisteminin bazı bölgelerinde proenkefalin A grubu, bazı bölgelerinde proenkefalin B grubu fazladır. Örneğin substantia nigra da bol miktarda proenkefalin B'den türeyen peptidler bulunurken, öbür gruplar bulunmaz. Sığır adrenal medullasında ise proenkefalin A grubu peptidler diğerlerine nazaran daha fazladır (12).

Hipotalamusta dinorfinler vazopressinin sentez edildiği magnasellüler nukleuslarda bulunur (13) Dinorfinler nörohipofizdeki nöron uçlarında depolanmışlardır. Oksitosin sentez eden nöronlarda ve onların nörohipofizdeki uçlarında ise metionin enkefalin bulunur (14).

## Opioid reseptörler

Hem endojen hem de ekzojen opioid peptidler etkilerini spesifik reseptörleri ile etkileşerek gösterirler. Son zamanlarda radyoaktif ligantların geliştirilmesi ile insanlarda farklı reseptörler ve onların alt tipleri belirlenmiştir.

Reseptörler santral sinir sisteminde özellikle medulla spinalisin dorsal boynuzunun lamina I'inde ve orta beyinde, santral sinir sistemi dışında visceral ve vasküler düz kaslarda, muskuloskeletal yapılarda, sempatik ve duyuşal periferik sinirlerin terminallerinde bulunmaktadır. Opioidlerin sinaptik aktivitesi presinaptik opioid reseptörlerin bağlanması, nörotransmitterlerin uyarısının inhibisyonu, nöronların aktivasyonunda azalma ve postsinaptik hiperpolarizasyonu kapsar. Opioid reseptörler farmakolojik etkilerine göre sınıflandırılır (10):

a) Mü reseptörleri: Beta endorfin ve morfinin yüksek afinite gösterdiği reseptörlerdir (8). Mü reseptörleri spinal opioid reseptörlerin % 70'ini teşkil ederler. Bu reseptörlerin iki alt grubu vardır. Bunlar mü1 ve mü2 reseptörleridir.

Mü1 reseptörleri periakvaduktal gri madde, nukleus rapha magnus, medial talamus ve lokus seruleus gibi supraspinal analjezide rol oynayan nöronlarda bulunur. Bu reseptörler morfinin supraspinal analjezik etkisine aracılık eder. Yukarıda belirtilen yerlere morfin mikro enjeksiyonu ağrıyı giderir. Bu reseptörlerin uyarılması ile supraspinal analjezi dışında öfori, miyosis, hipertermi, pruritis, bulantı, kusma ve kabızlık meydana gelmesine aracılık eder.

Mü2 reseptörleri ise morfine karşı düşük afinite gösterir. Bu reseptörler analjezi oluşumunda rol oynamazken solunum depresyonu, bradikardi ve fiziksel bağımlılık etkisinden sorumludur (15).

b) Delta reseptörleri: Enkefalinlerin yüksek afinite duyduğu reseptörlerdir. Heyecan ve duygulanma gibi ruhsal olayların oluşmasında ve düzenlenmesinde rol oynayan limbik sistemdeki nöronlar bu reseptörlerden zengindir. Selektif agonistlerin, sentetik enkefalin analogu metkefamidir (8).

Delta reseptörler kapp2 reseptörlerle birlikte spinal düzeydeki analjezik etkinlikte rol oynar (9). Delta reseptörlerin analjezi ve ruhsal duruma olan etkilerinin yanında, kusma üzerine de etkileri bulunmaktadır.

c) Kapp2 reseptörleri: Bu reseptörlerin serebral korteksin derin tabakalarındaki nöronlarda, omurilik arka boynuzunda ve serebellumda bulunduğu tespit edilmiştir. Dinorfinlerin ve benzomorfan türevi opioidlerin yüksek afinite ile bağlandıkları reseptörlerdir. Bu reseptörlerin üç alt tipi bulunmaktadır. Kapp1 spinal analjeziden, kapp2 ve kapp3 supraspinal analjeziden sorumludur. Kapp1'in spesifik agonisti spiradolin, kapp2'nin spesifik agonisti bremazolin, kapp3 reseptörünün parsiyel agonisti ise nalorfindir.

Kapp2 reseptörleri analjezik tesiri yanında minimal solunum depresyonundan sorumludur. Opioid agonist-antagonistleri kapp2 reseptörlerini etkiler (15).

d) Sigma reseptörleri: Sigma reseptör aktivasyonu distrofi, hipertoni ve taşikardi gibi sendromlara sebep olur.

### **Opioid analjeziklerin etkilerinde reseptör sonrasındaki mekanizmalar**

Opioid reseptörlerle hücre membranındaki G proteinleri arasında ilişki bulunmaktadır. Opioidler etkilerini G proteinleri vasıtasıyla adenil siklazı inhibe edip hiperpolarizasyon meydana getirerek yaparlar. Opioidler uyarıcı nörotransmitterlerin presinaptik salınımını ve membrandan kalsiyum iyon geçişini engelleyebilir (11,16).

Enkefalinler, sinir terminallerinin membranlarında kalsiyum kanallarını bloke ederek presinaptik inhibisyon yaparlar. Böylece enkefalinler, bloke

edilen kalsiyum kanallarından sinaptik bölgeye nörotransmitterlerin serbestlenmesine engel olunur.

### **Endojen opioidler ve stres**

Nöromediatörler (katekolaminler) aracılık ettiği stres ya da organizmanın alarm durumu endojen opioidler tarafından engellenir. Ağrının da bir stres uyarımı olduğu düşünülürse, endojen opioidlerin oluşturduğu etki, stres yanıtının engellenmesidir. Ani oluşan travma sonucu ortaya çıkan kırık ya da çıkıklarda, olayın başında ağrının hemen algılanmaması bu sırada endojen opioidlerin salgılanmasına bağlıdır. Bazı stres türlerinde, ön hipofizden salınan beta endorfin ve adrenal medulladan salınan enkefalinlerin stres analjezisi oluşturduğu deney hayvanlarında gösterilmiştir (10,17).

Endojen opioidlerin kan basıncının kontrolünde rol oynadığı belirtilmiştir. Beta endorfinlerin merkezi sinir sistemindeki sempatik sinir aktivitesini düzenleyerek hipertansiyonu etkilediği gösterilmiştir (18). Beta endorfinlerin farelerin medulla oblangatasından uyarılma sonucu salınan norepinefrinin serbest bırakılmasını engellediği belirtilmiştir (18).

Endojen opioid sisteminin aktivasyonu hem insanlarda hem de vahşi hayvanlarda iyi bilinen bir sendrom olan hiperfajiye neden olur. Stresin opioid sistemi aktive etmesi ve opioidlerin de pankreatik hormonlar üzerindeki etkilerinden dolayı, stresin neden olduğu bazı metabolik olayları gözümüzde canlandırabiliriz. Şişman vakalarda, stres durumlarında görülen beta endorfin konsantrasyonlarının yükselmesi ile hiperinsulineminin gelişmesi daha da kolaylaşır (19,20).

### **Endojen opioidler ve inflamasyon**

Beta endorfinlerin iltihabi olayların gelişimini etkileyici rolü vardır. Bu konuda ratlar üzerinde yapılan çalışmada (21) ratlara anti-beta endorfin antikoları verilerek beta endorfinlerin etkisi ortadan kaldırılmış, bunun sonucu olarak ratlarda iltihabın çok hızlı geliştiği tespit edilmiştir.

İltihabi olaylar sırasında makrofajlar ve lenfositlerde enkefalinlerin sentez edildiği tespit edilmiştir (10). Metionin enkefalinin kuvvetli bir anti-inflamatuar etkiye sahiptir. Bu etkisinden alerjik deri

hastalıklarında ve alerjik ensefalomyelitin tedavisinde faydalanılmaktadır. Uygun dozlarda kullanılan metionin enkefalinin alerjik şoku önlediği tespit edilmiştir (8).

Cabot ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada (22), inflamasyonda iltihaplı ve iltihapsiz lenf nodüllerindeki hücrelerde proopiomelanokortin mRNA konsantrasyonunun yükseldiği, iltihaplı dokuda ve o bölgedeki iltihaplı olmayan lenf nodülü hücrelerinde beta endorfinin arttığı tespit edilmiştir.

### **Endojen opioidler ve analjezi**

Ağrı mekanik, termal ve kimyasal uyarılara periferik serbest sinir uçlarının tepki vermesiyle başlayan fizyolojik bir olaydır. Vücut için koruyucu bir mekanizmadır. Yukarıda belirtilen uyarılarla ortaya çıkan ağrı, ağrının kontrolünde rolü olduğu bilinen endojen opioidlerin salınımına neden olur. Ağrı kontrolü primer ve sekonder somatosensorial bölgelerde, kortekste, talamusun ventroposterioru, santral gri madde, lokus seruleus, medulla spinalisin posterior boynuzu ve primer sensoriyel afferent liflerin serbest uçlarında meydana gelmektedir. Santral gri maddenin elektrik ile uyarılması veya bu bölgeye morfin enjekte edilmesi analjezi meydana getirir.

Ağrı kontrol sistemi aktive olduğunda mezensefalondan, periakuaduktal gri cevher ve periventriküler bölgeden çıkan nöronlar uyarılarını rafe magnus çekirdeğine ve nukleus retikularis paragigantosekulerise gönderirler. Buradan çıkan uyarılar omuriliğin dorsal boynuzunda bulunan ağrı inhibe edici komplekse iner.

Analjezi sistemi içinde beta endorfin, enkefalin ve serotonin gibi nörotransmitterler rol oynar. Periakuaduktal gri madde ve periventriküler nukleuslardan köken alan pek çok sinir enkefalin salgılar (8). Enkefalinler delta ve mü1 reseptörlere yüksek afinite gösterirler (9). Ağrılı uyarın ile salınan enkefalinler mü1 reseptörlerine bağlanarak supraspinal analjezide rol oynamaktadır. Çünkü mü1 reseptörleri periakuaduktal gri madde ve nukleus raphe magnus'da bol miktarda bulunmaktadır. Delta reseptörleri kappa reseptörleri ile birlikte spinal düzeydeki analjezik etkilerden sorumludur. Medulla spinaliste büyük miktarda delta reseptörlerine rastlanmıştır (9).

Rafe nukleuslarından köken alan ve omuriliğin dorsal boynuzunda sonlanan sinir liflerinden serotonin salgılanır ve lokal medulla spinalis nöronlarından enkefalin salgılanmasına yol açar. Açığa çıkan enkefalinler ise C tipi ve A delta tipi sinir liflerinin dorsal boynuzda sinaps yaptığı yerlerde presinaptik ve postsinaptik inhibisyona yol açtığına inanılmaktadır.

Nosiseptör yüzey membranında opiat, gama aminobutirik asit, bradikinin, histamin, serotonin ve kapsaisin reseptörlerinin bulunması ağrının inhibe edilmesinde, seviyenin omurilik dorsal boynuzdan nosiseptör seviyesine indiğini düşündürmektedir (23).

### **Endojen opioidler ve immünoloji**

Lökositlerin pro-opiomelanokortin mRNA'sına sahip oldukları ve bu yüzden bu ön moleküllerden adrenokortikotrop hormon ve beta endorfin sentezleyebildikleri gösterilmiştir. Ayrıca B lenfositlerde, T lenfositlerde, naturel killer (NK) hücrelerinde, granülositlerde, monositlerde, trombositlerde ve komplemanın terminal kompleksi üzerinde endojen opioid reseptörleri bulunmuştur. Nöroendokrin sistem opioid reseptörleri ile immün sistemin opioid reseptörleri arasında biyokimyasal ve fiziksel açıdan benzerlik bulunduğu bildirilmiştir (24).

Yu ve arkadaşlarının fareler üzerinde yaptıkları çalışmada (25,26), ST 36 akupunktur noktasına 3 gün, günde 30 dakika süreyle yapılan akupunktur uygulaması ile NK hücre aktivitesinin, splenik beta endorfin ve plazma interferon gamma seviyelerinin yükseldiği tespit edilmiş ve akupunktur uygulamasının beta endorfin salınımını yükselttiği ve plazma seviyesi yükselen beta endorfinin NK hücre aktivitesini artırdığı sonucuna varılmıştır.

Alfa, beta ve gamma endorfinler değişik immün fonksiyonlara sahiptir. Metionin enkefalin ve lösin enkefalinler gibi alfa endorfinler antikor yapımında etkili oldukları halde, beta ve gama endorfinlerde böyle bir etkinin olmadığı gösterilmiştir (8).

Metionin enkefalin serebral kavite içine uygulandığında periferik uygulamaya göre immunomodülatör etki yönünden daha güçlüdür. Metionin enkefalin yaşlı ratlarda immün sistemi onarıcı etkiye sahiptir. Serebral kavite içine 5 mg/kg

metionin enkefalin enjekte edildiğinde T helper lenfositlerde azalma, aynı yere 0.001 mg/kg olarak enjekte edildiğinde T helper lenfositlerde artma olduğu belirlendi (8).

Heiny ve arkadaşlarının (27) meme karsinomalı hastalarda kilogram başına 0.5-1 ng olarak deri altına haftada üç defa uygulanan lectinin plazma beta endorfin seviyesini yükselttiği, periferik kanda NK hücrelerinin ve T lenfositlerinin aktivitesinin arttığı gözlenmiştir. Bu uygulamada aynı zamanda periferik kanda interferon gama, interlökin-1 alfa, interlökin-1 ve TNF-alfa seviyelerinde yükselme olduğu belirlenmiştir (28).

Endorfin ve enkefalinlerin NK hücre aktivitesini, sitotoksik T lenfosit generasyonunu, monosit kemotaksisini, interferon gama, interlökin-1, interlökin-2, interlökin-4 ve interlökin-6 üretimini artırdığı tespit edilmiştir. Bu konuda yapılan çalışmalarda (8,29-32) endojen opioidlerin immünomodülatör etki yaptığı sonucuna varılmıştır.

### **Endojen opioidler ve metabolizmaya etkileri**

Endojen opioidlerden beta endorfinin lipolitik etkileri ilk önce hem in vivo hem de in vitro olarak hayvanlar üzerinde çalışılmıştır. Bu çalışmalardan sonra araştırmalar insan yağ dokusuna kaymıştır.

Richter ve arkadaşları (33) beta endorfinin in vitro ve in vivo olarak tavanlarda lipolizi uyardığını, bu etkinin naloksan tarafından tamamıyla inhibe edildiğini ve naloksan uygulamasından sonra plazmada serbest yağ asitlerinin ve lipolizin azaldığını bulmuşlardır.

Vettor ve arkadaşları (34) in vivo ve in vitro olarak hayvan denekleri üzerinde yapılan çalışmaların benzerini izole edilmiş insan yağ dokusunda gerçekleştirilmiş ve beta endorfinin izole yağ dokusu üzerine etki ederek önemli ölçüde gliserol salınımına sebep olduğunu gözlemişlerdir. İzole insan yağ dokusundaki bu lipolitik etki naloksan tarafından inhibe edilir.

Hem in vivo hem de in vitro çalışmalardan elde edilen bulgular beta endorfinin yağ dokusuna lipolitik etki yaptığı sonucunu vermektedir.

Ahren (35) farelerde beta endorfinin insülin salınımına etkilerini araştırdı. Bu çalışmada

intravenöz olarak 64 nmol/kg enjekte edildiğinde insülin salgılanmasında artış olurken, 0.25 nmol/kg enjekte edildiğinde insülin salınımının baskılandığı belirlendi. Beta endorfin ve opioid reseptörlerinin pankreas Langerhans adacıklarında bulunduğu tespit edilmiştir (5,36).

Diyabetik farelerde Zhongwan (CV 12) akupunktur noktasına yapılan elektroakupunktur uygulaması hipoglisemiye neden olur. Bu noktaya uygulanan elektroakupunktur beta endorfin salınımının artmasına yol açar (37-39). Plazmadaki beta endorfin artışı, diyabetik farelerde plazma insülin seviyesinin yükselmesine neden olur. Böylece insülin artışına bağlı hipoglisemi meydana gelir (40).

### **Sonuçlar**

Organizma alarm durumuna geçtiğinde ya da strese maruz kaldığında, endojen opioidlerin plazma seviyesi yükselerek stres yanıtını engeller. Endojen opioidler bazı stres tiplerinde stres analjezisi oluşmasına neden olur.

Beta endorfinin, norepinefrinin medulla oblongatadan serbest bırakılmasını engelleyerek kan basıncına etkili olduğu tespit edilmiştir.

Beta endorfin ve enkefalinlerin iltihabi olayları etkileyici rolü bulunmaktadır. Makrofajlarda ve lenfositlerde beta endorfin ve enkefalinlerin sentez edildiği, bu immün hücrelerin iltihaplı dokuda toplanıp bölgede beta endorfin ve enkefalin seviyesinin yükselmesine neden olarak anti-inflamatuar etki yaptıkları tespit edilmiştir.

Endojen opioidlerin ağrı kontrolünde rol oynadığı uzun süredir bilinmektedir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarla (10) endojen opioidlerin reseptörleri aracılığı ile primer ve sekonder somato sensorial bölgelerde ve kortekste, talamusun ventroposteriorunda, santral gri maddesinde, lokus seruleus, medulla spinalisin posterior boynuzu ve primer sensoriyel afferent liflerin serbest uçlarında etkili olarak ağrının kontrolünde rol oynadığı tespit edilmiştir.

Beta endorfinin pankreas beta hücrelerini burada bulunan reseptörleri vasıtasıyla uyararak pankreastan insülin salınımını artırdığı, bunun sonucu olarak kan glikoz seviyesinin düştüğü tespit edilmiştir. Beta endorfinin lipolizi uyarması sonucu plazmada serbest

yağ asitleri ve gliserol yükselir. Bu durum hem beta endorfinin dışarıdan yapılan uyarılarla salınması hem de beta endorfin enjeksiyonu lipolizin artmasına neden olarak şişman vakalarda zayıflamayı sağlar.

Akupunktur tedavisi, emosyonel etkiler ve lectin gibi maddelerin infüzyonu sonucu plazmada seviyesi yükselen endojen opioidler etkilerini immün sistemdeki reseptörlerine bağlanarak gösterirler. Beta endorfin ve enkefalinlerin sitotoksik T hücreleri, helper T hücreleri, B lenfositleri ve monositlerdeki reseptörlerine bağlanarak sitotoksik T hücre generasyonunu genişletici, helper T hücreleri aktive edici ve monosit kemotaksisini uyarıcı etki gösterdiği tespit edilmiştir.

Akupunktur tedavisi ve lectin infüzyonu ile endojen opioidlerin plazma ve merkezi sinir sisteminde seviyesinin yükselmesi, endojen opioidlerin klinik uygulamalar bakımından çok önemli olduğunu düşündürmektedir. Bunun yanında endojen opioidlerin endokrin, immün ve sinir sistemindeki etkileri açıklığa kavuşturulduğunda, başta akupunktur tedavisi olmak üzere birçok klinik uygulamaların etki mekanizmaları daha net olarak açıklanacaktır.

## Kaynaklar

1. Forrest J. Pharmacology of opioids. In: Forrest J, editor. Acute pain: Pathophysiology and treatment. Ontario: Manticore; 1998. p.75-98.
2. Murphy M. Opioids. In: Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK, editors. Clinical Anesthesia. Philadelphia: Lippincott; 1992. p.413-38.
3. Stoelting RK. Opioid agonists and antagonists. In: Stoelting RK, editor. Pharmacology and physiology in anesthetic practice. Philadelphia: Lippincott; 1991. p.70-101.
4. Covenas R, Leon M, Narvaes JA, Tramu G, Aguirre JA, Gonzales-Baron S. An immuno cytochemical mapping of beta endorfin (1-27) in the cat diencephalon. Neuropeptides 1996;30:261-71.
5. Bruni JF, Watkins WB, Yen SS. Beta endorfin in the human pancreas. J Clin Endocrinol Metab 1979;49:649-61.
6. Orwoll ES, Kendall JW. Beta endorfin and adrenocorticotropin in extra-pituitary sites: Gastrointestinal tract. Endocrinol 1980;107:438-42.
7. Templer C, Zeisler H, Heinzl H, Hefler L, Husslein P, Kainz CH. Influence of acupuncture on maternal serum levels of interleukin 8, prostaglandin F 2 alfa, and beta-endorfin: A matched pair study. Obst Gynecol 1998;2:245-8.
8. Jankovic B. Neuroimmunomodulation from phenomenology to molecular evidence. In: Fabris N, Markovic B, Sreter N, Jankovic B, editors. Neuroimmunomodulation: The state of the art. New York: The New York Academy of Sciences; 1994. p.1-38.
9. Chen Z, Hendner J, Hedner T. Substance P induced respiratory excitation is blunted by delta-receptor specific opioids in the rat medulla oblongata. Pharmacology 1996;157:73-165.
10. Dökmeci İ. Nöroreptidler, agonistler ve antagonistler. İçinde: Karadağ ÇH, Tuncer A, editörler. Farmakoloji. İstanbul: Nobel; 2000. p.357-76.
11. Austrup M, Korean G. Analgesic agents for the postoperative period, opioid. Surgical Clin North Amer 1999;79:253-73.
12. Kayaalp SO. Santral sinir sistemi farmakolojisinin temelleri. İçinde: Kayaalp SO, editör. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. Ankara: Hacettepe-Taş; 2000. p.757-62.
13. Whitnall MH, Gainer H, Cox BM, Molineaux CJ. Dynorphin-A (1-8) is contained within vasopressin neurosecretory vesicles in rat pituitary. Science 1983;222:1137-9.
14. Martin R, Voigt KH. Enkephalins co-exist with oxytocin and vasopressin in nerve terminals of rat neurohypophysis. Nature 1981;289:502-4.
15. Teçre E. Pharmacology and physiology of narcotics. Crit Care Clin 1990;6:255-82.
16. Mizoguchi H, Narita M, Nagase H, Tseng LF. Activation of G-proteins in the mouse pons/medulla by beta-endorphin is mediated by the stimulation of mu- and putative epsilon-receptors. Life Sci 2000;67:2733-43.
17. Gerra G, Fertoni G, Zaimovic A, Caccavari, Redi N, Maestri D, et al. Neuroendocrine responses to emotional arousal in normal women. Neuropsychobiol 1996;33:81-173.
18. Tsuda K, Tsuda S, Nishio I, Masuyama Y. Effects of beta-endorphin on norepinephrine release in hypertension. J Cardiovasc Pharmacol 2000;36:65-7.
19. Coventry TL, Jessop DS, Finn DP, Crabb MD, Kinoshita H, Harbuz MS. Endomorphins and activation of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. J Endocrinol 2001;169:185-93.
20. Giugliano D, Cozzolino D, Salvatore T, Ceriello A, Torella R, Franchimont P, Lefebvre PJ, D'Onofrio F. Physiological elevations of plasma beta-endorphin alter glucose metabolism in obese, but not normal-weight, subjects. Acta Endocrinol 1992;41:184-90.
21. Sacerdote P, Bianchi M, Panerai AE. Involvement of beta endorfin in the modulation of paw inflammatory edema in the rat. Regul Pept 1996;63:79-83.
22. Cabot PJ, Cater L, Gaiddon C, Zhang Q, Schafer M, Loeffler JP, et al. Immune cell-derived beta-endorphin production, release, and control of inflammatory pain in rats. Journal Clin Investigation 1997;100:142-8.
23. Dray A, Bettaney J, Forster P, Erkins MN. Bradykinin-induced stimulation of afferent fibres is mediated through protein kinase C. Neurosci Letters 1988;91:301-7.
24. Khansori DN, Murgo AJ, Golt PW. Effect of stress on the immun system. Immunol Today 1990;11:170-5.
25. Yu Y, Kasahara T, Sato T, Asano K, Yu G, Fang J. Role of endogenous interferon-gamma on the enhancement of splenic NK cell activity by electroacupuncture stimulation in mice. J Neuroimmunol 1998;90:176-86.
26. Yu Y, Kasahara T, Sato T, Guo S, Liu Y, Asano K, Hisamitsu T. Enhancement of splenic interferon-gamma, interleukin-2, NK cytotoxicity by S36 acupoint acupuncture in F344 rats. Jpn J

- Physiol 1997;47:173-8.
27. Heiny BM, Albrecht V, Beuth J. Correlation of immune cell activities and beta-endorphin release in breast carcinoma patients treated with galactose-specific lectin standardized mistletoe extract. *Anticancer Res* 1998;18:583-6.
  28. Heiny BM, Beuth J. Mistletoe extract standardized for the galactoside-specific lectin (ML-I) induces beta-endorphin release and immunopotentiality in breast cancer patients. *Anticancer Res* 1996;14:1339-42.
  29. Afte RN, Durum SK, Oppenheim JJ. Opioids modulate interleukin-1 production and secretion by bone-marrow macrophages. *Immunol Letters* 1990;24:141-8.
  30. Millar DB, Hough CJ, Mazon DL, Gootenberg JE. Beta endorphin's modulation of lymphocyte is dose, donor and time dependent. *Brain Behav Immun* 1990;4:232-42.
  31. Chiappelli F, Nguyen L, Bullington R, Fahey JL. Beta endorphin blunts phosphatidylinositol formation during in vitro activation of isolated human lymphocytes: Preliminary report. *Brain Behav Immun* 1992;6:1-10.
  32. Hiddinga HJ, Isaak DD, Lewis RV. Enkephalin-containing peptides processed from proenkephalin significantly enhance the antibody-forming cell responses to antigens. *J Immunol* 1994;152:3748-59.
  33. Richter WO, Kerscher P, Schwandt P. Beta endorphin stimulates in vivo lipolysis in the rabbit. *Life Sci* 1983;33:743-6.
  34. Vettor R, Pagano C, Fabris R, Lombardi AM, Macor C, Ferdersgril G. Lipolytic effect of beta-endorphin in human fat cells. *Life Sci* 1993;52:657-61.
  35. Ahren B. Effects of beta-endorphin, met-enkephalin, and dynorphin A on basal and stimulated insulin secretion in the mouse. *Int J Pancreatol* 1989;5:165-78.
  36. Von Dorse HH, Rose I, Falt K. Beta-endorphin-immunoreactive cells in the human fetal pancreas. *Acta Histochem* 1992;93:357-62.
  37. Fu H. What is the material base of acupuncture? The nerves. *Med Hypothesis* 2000;18:358-9.
  38. Petti F, Bangrazi A, Liguori A, Reale G, Ippoliti F. Effects of acupuncture on immune response related to opioid-like peptides. *J Tradit Chin Med* 1998;18:55-63.
  39. Jin H, Zhou L, Chang T, Chey W. Inhibition of acid secretion by electrical acupuncture is mediated via beta endorphin and somatostatin. *Am J Physiol* 1996;271:524-30.
  40. Chang SL, Lin JG, Chi TC, Liu IM, Cheng JT. An insulin-dependent hyperglycemia induced by electroacupuncture at the Zhongwan (CV12) acupoint in diabetic rats. *Diabetologia* 1999;42:250-5.