

## OPIOİD PEPTİDLER

İclal ÇAKICI(\*)

Z.Sevim ERCAN(\*\*)

İlker KANZIK(\*)

### ÖZET:

Bu derlemede endojen opioid peptidler ve bunların gastrointestinal, kardiyovasküler ve solunum sistemi üzerindeki rolleri ile ilgili çalışmalar özetlenmiştir. Bu etkilerin mekanizması da ayrıca tartışılmıştır.

### OPIOID PEPTIDES

#### SUMMARY:

In this review the author has summarized the literature data concerning endogenous opioid peptides and their roles in gastrointestinal, cardiovascular and respiratory systems: The mechanism of their actions is also discussed.

### GİRİŞ:

Opioid peptidler, farmakolojik etki alanları morfin ve diğer narkotik agonist ilaçlara benzeyen endojen peptidlerdir.

Morfin ve benzerleri, ağrılı hastalıkların tedavisinde uzun süredir kullanılan ilaçlardır. 1973'lerde opiyatların stereospesifik bağlanma bölgelerinin keşfedilmesinden sonra, 1975'te Hughes ve arkadaşları domuz beyni ekstrelerinden, opioid aktiviteye sahip iki pentapeptidi safılaştırmayı başarmışlardır. Bu peptidler Met-enkefalin ve Leu-enkefalin'dir. Daha sonra santral sinir sisteminde  $\beta$ -endorfin ve Dinorfin denilen iki ayrı opioid peptid daha belirlenmiştir(1,2).

Opioid peptidlerin izolasyonundan sonra opioid reseptörleri üzerindeki çalışmalar yoğunlaştırılmış ve multipl opioid reseptör kavramı ortaya atılmıştır: Morfi-

ne yüksek afinite gösterenlere mü ( $\mu$ ) reseptörleri, ketosiklazosine afinitesi yüksek olanlara kappa ( $\kappa$ ) reseptörleri, SKF - 10047'ye afinitesi yüksek olanlara delta ( $\delta$ ) reseptörleri denmiştir. Ayrıca epsilon ( $\epsilon$ ) ve sigma ( $\sigma$ ) reseptörleri de gösterilmiştir(3,6).

Endojen opioid peptidler, memeli organizmalarda çok geniş bir dağılıma sahiptirler. Santral sinir sisteminde özellikle limbik sistem, endokrin, ve duyuşal fonksiyonlarla ilgili bölgelerde, periferde özellikle miyenterik pleksus, adrenal medulla, retina ve hipofiz bezinde, ayrıca pankreas, karaciğer, akciğer, böbrek, plaseenta ve erkek sıçanların üreme organlarında buldukları saptanmıştır(4,5).

Bugün enkefalinler, endorfinler ve dinorfinler olarak üç grupta sınıflandırılan opioid peptidlerin, fizyolojik ve patolojik olaylardaki rollerinin anlaşılabilmesi

(\*) Gazi Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Etiler-ANKARA

(\*\*) Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Etiler-ANKARA

için kısaca biyosentez, salıverilme ve inaktivasyonlarına ve bu olayları düzenleyen mekanizmalara değinmek yerinde olacaktır.

## ENKEFALİNLER:

Enkefalin prekürsörü olarak kabul edilen proenkefalinin hem insanda, hem de büyükbaş hayvanların adrenal bezinde bulunduğu belirlenmiş ve aminoasit dizilişi saptanmıştır. Bu protein altı tane Methionin-enkefalin ve bir tane Leusin-enkefalin oluşturacak sayıda ve düzende aminoasit içerir(1,2).

Enkefalinler hem in vivo hem de in vitro olarak proteolitik enzimler tarafından yıkılırlar, in vitro denemelerde nonspesifik aminopeptidazların yıkımdan sorumlu olduğu gösterilmiştir. Aminopeptidazların bu etkileri Bestatin ve Puromisin tarafından önlenabilmektedir. Yıkımdan sorumlu ve dipeptidil karboksipeptidaza "enkefalinaz" adı verilmiştir ve bu enzimin anjiyotensin konvörtör enzimle idantik olduğu sanılmaktadır(1,10).

Üç ayrı izole dokuda enkefalinlerin yıkımından sorumlu enzimlerin inhibitörlerinin etkinliğini karşılaştıran bir çalışma yapılmış ve en fazla enkefalin birikimi Bestatin, Kaptopril, Thiorphan, L-Leusil-L-Leusin'in kombine halde kullanıldığı grupta bulunmuştur(10).

İzole perfüze sıçan akciğerinden yapılan bir çalışmada enkefalinlerin metabolizasyonu incelenmiş ve yıkımın akciğerde yüksek oranda gerçekleştiği yıkımdan sorumlu enzimlerin ise aminopeptidazlar ve karboksipeptidazlar (enkefalinazlar) olduğu sonucuna varılmıştır(11).

## ENDORFİNLER:

$\beta$ -endorfin, bir hipofiz bezi proteini olan  $\beta$ -lipotropinin C ucunda bulunan ve güçlü opioid aktiviteye sahip, 31 aminoasitten oluşan bir peptiddir.  $\beta$ -lipotropin denilen prekürsör protein 61-91. aminoasitleri arasında  $\beta$ -endorfinin amino asitlerinin dizilişine, 1-39. aminoasitlerinin arasında adrenokortikotropik hormonun aminoasit dizilişine sahiptir ve başlıca hipofiz ve hipotalamusta bulunur. Bugün ACTH ve  $\beta$ -endorfinin aynı öncülden türedikleri ve hipofizden her koşulda aynı zamanda salgılandıkları bilinmektedir(1, 9).

Enkefalinlerin tersine, endorfinlerin yarılanma ömrü hem in vitro hem de in vivo olarak daha uzundur. İntraserebral olarak verilmeleri uzun süren analjeziye neden olur.  $\beta$ -endorfin bir nöromediyatör olmaktan çok uzun süreli analjeziden sorumlu bir nöromodülatör olarak kabul edilmektedir(1).

In vivo olarak enkefalinler gibi  $\beta$ -endorfin düzeylerinin de, duyuşal sinir lifleri ve sinir dokusundaki çeşitli uyarılarla değıştiği gözlenmiştir. Örn: Akupunkturun sıçan beyninde ve insanda duyuşal sinir liflerinde  $\beta$ -endorfin düzeylerini artırdığı saptanmıştır.

$\beta$ -endorfinin, solunumun düzenlenmesi, şişmanlık, seksüel davranış ve şizofreni, aritmi bir çok olayda olduğu ileri sürülmüştür.

## DİNORFİNLER:

Bir heptadekapeptit olan dinorfin ve dekapeptid  $\alpha$ -neendorfin, ilk olarak domuz hipofizi ve hipotalamusundan izole edilmişlerdir. Ayrıca santral sinir sistemi dışında gastrointestinal kanal ve akciğerlerde de buldukları gösterilmiştir. Dağılımları endorfinlerden farklı fakat enkefalinlere benzer özellik taşımaktadır(2).

Bir çok in vitro çalışmada enkefalinlerden daha güçlü ve daha uzun etkili, ayrıca proteolitik yıkıma karşı daha dayanıklı oldukları saptanmıştır.

Dinorfin,  $\alpha$ -neendorfin ve  $\beta$ -neendorfin, kapa reseptörlerine selektif olarak bağlanırlar. Han ve Xie (1982) adlı araştırmacılar dinorfinin subaraknoid aralığa enjeksiyonu ile uzun süren bir analjezi oluşturulduğunu göstermişlerdir.

1985 yılında yapılmış bir çalışmada Dinorfin A'nın sıçanlara intraventriküler olarak verilmesinin katelepsi ve analjezi oluşturduğu ve bu etkinin naloksonla tamamen antagonize edilemediği gösterilmiştir.

Tavşan iris sfinkter kasında yapılan bir çalışmada Dinorfin A'nın kolinerjik cevaplar ve substans P cevapları üzerine etkisi incelenmiş ve Dinorfin A'nın kolinerjik cevapları güçlendirdiği, Substans P cevaplarını ise azalttığı görülmüştür. Eksojen asetilkolin ve substans P cevaplarını etkilememiştir. Sonuçta Dinorfinin, parasempatik postgangliyonik sinir ucundan

asetilkolin salıverilmesini azaltığı ve bu etkilerin kappia reseptörleri aracılığıyla olduğu kanısına varılmıştır(13).

Son zamanlarda striatumda yüksek molekül ağırlıklı bir başka opioid prekürsörün varlığını gösteren bulgular vardır. Bunun, dördüncü bir opioid peptid grubunu mu ortaya koyacağı henüz bilinmemektedir(1).

## OPIOİD PEPTİDLERİN ÇEŞİTLİ SİSTEMLER ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ:

### 1. OPIOİDLER VE HİPOFİZ

Enkefalinler,  $\beta$ -endorfin ve Dinorfin, sıçanlarda serum prolaktin düzeyini yükseltirler, ancak bu etkinin düzeyi herbirinde farklıdır. İnsanda  $\beta$ -endorfin ve enkefalin analogları sıçandaki gibi serum prolaktin düzeylerinin artmasına neden olmakta fakat sıçanlardakinin tersine, çok yüksek dozda naloksonla bile bu etki antagonize edilememektedir(7).

Eksojen opioid peptidler sıçanlarda büyüme hormonu salıverilmesini stimüle ederler ve bu etki naloksonla tersine çevrilir. İnsanda ise, naloksonun bazal ve hipoglisemiye bağlı büyüme hormonu salgılanmasını değiştirmediği görülmüştür(7).

Sıçanda opioid peptid infüzyonu ile tiroid stimüle edici hormon düzeyi hafifçe azaltılır. İnsanda nalokson tiroid stimüle edici hormonu belirgin şekilde baskılar. Ancak primer hipotiroidizmde naloksonun TSH düzeylerini etkilemediği görülmüştür(4,7).

Eksojen opioidler sıçanda ve insanda luteinleyici hormon ve folikül stimüle edici hormon salgılanmasını inhibe ederler. Nalokson, her ikisinin de düzeyini artırır. Luteinleyici hormon yokluğuyla karakterize ve belirgin hiperprolaktinemili amenorelilerde intravenöz naloksan luteinleyici hormon düzeyinin normale dönmesini sağlar.

Eksojen opioidlerin akut verililişinin sıçanlarda adrenokortikotropik hormon salgılanmasını arttırdığı, kronik verililişinin ise salgılanmayı inhibe ettiği görülmüştür. Her iki etki de naloksonla bloke edilebilmektedir. İnsanda ise yalnızca stimulan etki hakimdir ve yüksek dozda naloksonla tersine çevrilir.

Opioidler insanda ve sıçanlarda nörohipofizden vazopressin salgılanmasını inhibe ederler. Bicknell ve Leng (1982), naloksonun nörohipofizden oksitosin salgılanmasını arttırdığını göstermişlerdir(7).

## OPIOİDLER VE GASTROİNTESTİNAL KANAL:

Gastrointestinal kanalda APUD hücrelerde ve miyenterik pleksustaki sinir liflerinde enkefalinlerin bulunduğu gösterilmiştir. En yüksek enkefalin miktar antrium mukozasında ve daha az olarak ince barsakların üst kısmında saptanmıştır(12).

Hem eksojen hem endojen opioidler doza bağlı olarak gastrointestinal kanalın kontraksiyonlarının gücünü ve amplitüdünü artırırılar.

Met-enkefalin safra kesesinin boşalmasını geciktirir ve bu etki naloksonla antagonize edilir. Nalokson oddi sfinkterinin gevşemesini sağlar ki bu durum, kasıcı etkiden enkefalin içeren nöronların sorumlu olduğunu gösterir.

Küçük dozda Met-enkefalin verilmesi bazal asit sekresyonunda % 17 civarında bir artışa neden olur. Buna rağmen serum gastrin düzeylerinde bir değişiklik olmaması, bu etkinin gastrinden bağımsız olduğunu ve belki de oksintik bezlerin doğrudan stimülasyonuna bağlı olabileceğini gösterir(15).

Gastrik sekresyonda opioidlere bağlı artışın naloksondan başka antikolinergikler ve histamin reseptör blokörleri tarafından kolayca inhibe edilmesi, histamin, gastrin, asetilkolin ve opioid peptidlerin aralarında bir etkileşme olabileceğini göstermektedir(16).

Opioidlerin gastrik sekresyonu nasıl stimüle ettikleri henüz tam olarak bilinmemektedir. Ancak bu etkinin esas olarak periferik bir etki olduğunu gösteren çalışmalar vardır.

$\beta$ -endorfin ve adrenokortikotropik hormonun stres esnasında hipofizden sal-

gılanmalarının arttığı bilinmektedir. Son araştırmalar, stres esnasındaki bazı fizyopatolojik değişikliklerin endojen opioid salgılanmasıyla ilişkili olabileceğini göstermektedir. Stres ülserinin patogenezi üzerinde yapılmış çeşitli araştırmalar henüz bu konuyu açıklığa kavuşturacak düzeyde değildir(19).

Dai ve arkadaşları tarafından 1983 yılında yapılan bir çalışmada naloksonun doza bağlı olarak sıçan midesinde stres ülserinin şiddetini azalttığı bulunmuştur. Burada opioid peptidlerin stres ülserinin nedeni olabileceği ortaya çıkar. Ancak bu tamamen naloksonun opioid reseptör antagonisti olmasına dayanan bir kanıdır(17).

Glavin (1985) tarafından yapılan bir başka araştırmada naloksonun kullanılan en düşük dozda bile ülser insidansını azalttığı görülmüştür(17).

Ancak unutulmaması gereken bir nokta mide asit sekresyonunun ülser oluşumunda önemli bir etiyolojik bir faktör olduğu ve morfinin mide asit sekresyonunu azaltığıdır. 1980 yılında yapılan bir çalışmada, 10 mg/kg dozda morfin subkütan olarak verildiğinde strese bağlı gastrik ülserasyona hemen hemen hiç rastlanmamıştır(14).

## OPİOİDLER VE KARDİYOVASKÜLER SİSTEM:

Opioid peptidlerin kardiyovasküler etkileri doza, verilmiş yoluna ve opioidin hangi gruptan olduğuna bağlı olarak değişmektedir(20).

Intravenöz veya intrasisternal olarak verilen  $\beta$ -endorfin ve morfinin başlıca kardiyovasküler etkisi kan basıncını düşürmeleridir. Met-enkefalinin kedide beyin sapına verilmesi kan basıncının düşmesine ve solunum depresyonuna neden olmaktadır. Leu-enkefalinin beyne enjeksiyonu ise enjeksiyon yerine göre hipotansiyon veya hipertansiyona yol açar. Bu durum Medulla oblongata'da en az iki tip opioid reseptör olduğunu düşündürmektedir. Biri naloksona rezistan ve vazopressör cevaptan sorumlu, diğeri naloksonla antagonize

edilebilen ve vazodepresör cevaptan sorumlu olanıdır.

Endojen opioidlerin kardiyovasküler etkileri, histamin, serotonin, katekolaminler, vazopressin, anjiyotensin ve aldosteron gibi maddelerin salıverilmesine bağlı olabilir. Örn: Histamin<sub>1</sub> reseptör antagonisti difenhidramin, leu-enkefalinin hipotansif etkisini önler. Ayrıca,  $\beta$ -endorfinin hipotansif etkisinde serotoninin yeri olduğunu gösteren çalışmalar vardır(21).

Met-enkefalinin tavşan mezenterik arterinde noradrenalin salıverilmesini veya noradrenalinin postsinaptik etkisini engelleyerek eksitator kavşak potansiyellerini düşürdüğü gösterilmiştir. Küçük çaplı arterlerin kan basıncının düzenlenmesindeki önemi hatırlanacak olursa, bu bulgular opioid peptidlerin rezistan damarlarda kısmen presinaptik bir etkiyle kan basıncını düşürdüklerini gösterir.

Hemorajik hipotansiyonda naloksonun pressör etkisi vardır. Bunun nedeninin opioid peptidlerce noradrenalin salıverilmesinin inhibisyonu olduğunu gösteren bir çalışma 1985 yılında yayınlanmıştır(22).

Opioid peptidlerin hipertansiyon patogenezindeki rollerini inceleyen bir çok araştırma yapılmıştır. Devamlı ve ciddi hipertansiyonla seyreden feokromasitoma olgularında medullada opioid düzeylerinin düşük olduğu, nadiren hipotansif krizle seyreden feokromasitomalı hastalarda ise medulladaki opioid düzeylerinin yüksek olduğu görülmüş ve bu bulguların ışığında feokromasitomalı hastalarda hipertansiyonun patogenezinde opioid peptidlerin yeri olduğu ileri sürülmüştür(30).

Bir başka çalışmada spontan hipertansif sıçanlarla, normotansif Wistar-Kyoto sıçanlar, opioid reseptör yoğunluğu açısından karşılaştırılmışlar ve reseptör yoğunlukları aynı bulunmuş, ancak spontan hipertansif ratlarda adrenal bezler, tükrük bezleri ve sempatik ganglionlarda Met-enkefalin konsantrasyonunun azaldığı görülmüştür.

Köpek miyokardında naloksonla yapılan bir çalışmada, lokal endojen opioid aktivitesi incelenmiş ve opioidlerin miyo-

kardda spesifik reseptörleri üzerinden mi-yokardın fonksiyonlarının düzenlenmesi-ne katkıda buldukları gösterilmiştir(24).

Nalokson ile yapılan çok sayıda araş-tırmada opioid peptidlerin, hemorajik, en-dotoksik ve septik şokta önemli rolleri olabileceği ortaya konmuştur(20).

## OPİOİDLER VE SOLUNUM SİSTEMİ:

Beyin sapında opioidlerin bulunması ve opioidlerin bu bölgeye lokal olarak uy-gulandıklarında güçlü bir solunum dep-resyonu oluşturmaları, bu peptidlerin so-lunumun düzenlenmesinde rolleri olabile-ceğini düşündürmüştür(26).

Opioid reseptör antagonisti nalokso-nun solunumu arttırdığını veya solunum üzerine hiç bir etkisi olmadığını gösteren çalışmalar vardır. Ancak kesin olan bir yargı, naloksonun morfinin oluşturduğu solunum depresyonunu azalttığıdır.

Nalokson sıçanlarda elektrokonvulsif şokta da solunumu stimüle etmektedir.

Medulla oblongata'nın ventral yüzü opiyatların ve opioid peptidlerin solu-numu deprese edici etkilerine çok duyarlı-dır. Opioidler kemoreseptörlerin karbon-dioksit duyarlığını azaltarak solunumun düzenlenmesinde fizyolojik bir rol oyna-maktadırlar.

Morfinin medulla oblongatada asetil-kolin, serotonin ve noradrenalin düzey-lerini artırdığı bilinmektedir. Morfin ve opioid peptidlerin solunum depresyonu-nu, bu nöromedyatörlerden birini veya birkaçını etkileyerek oluşturması da bek-lenebilir(25,26).

## OPİOİDLER VE OTAKOİDLER:

Morfin ve benzeri ilaçların prostag-landin sentezinin artmasına neden olduk-ları uzun süredir bilinmektedir(27). An-cak endojen opioid peptidler ve arakido-nik asit ürünlerinin ilişkisi konusunda ya-pılan araştırmalar bugün henüz yeterli düzeyde değildir.

Enkefalinlerin hemodinamik etkilerin-de siklooksijenaz ürünlerinin modülatör rolü oynadıklarını gösteren bir çalışma

yapılmış, ancak bunların hangi prostag-landinler olduğu gösterilememiştir(28).

İnsan endotelial hücre kültürlerinde Met-enkefalinin arakidonik asit veya trombine bağlı prostasiklin sentezini ar-tırdığını, bunun yanı sıra opioidlerin hi-potansif etkisinin indometazinle siklook-sijenazın inhibisyonundan sonra azaldığı-nı gösteren çalışmalar vardır. Bunun ya-nı sıra, dolaşımdaki enkefalinlerin bazal prostaglandin salgılanması üzerine etkili olmadığını gösteren bir çalışma da ya-pılmıştır(29).

Enkefalinlerin enflamasyonda prosta-glandinlerle zıt etkili oldukları gösteril-miştir.

Endojen opioidlerin Anjiyotensin II'in serebral ventriküle infüzyonuyla elde edi-len pressör cevabı inhibe ettikleri ve bu etkilerinin naloksonla önlendiği gösteril-miştir.

Migren ve benzeri idiyopatik ağrı-sı olan kişilerde damar düz kasında seroto-nine taşıflaksi gelişmediği görülmüştür. Naloksonun serotonin ile oluşan taşıflak-siyi ortadan kaldırması idiyopatik ağrının, opioid peptid eksikliğine bağlı olabilece-ğini düşündürmektedir(30).

Kaptoprilin idiyopatik ağrı-sı olan ki-şilerde serotonine karşı taşıflaksi oluşu-munu sağlaması ve plazmada serbest trip-tofan düzeyini artırması, bunların yanı-sıra analjezik etkisi, enkefalinlerle seroto-nin arasındaki ilişkiyi kanıtlamakta ve en-kefalinaz inhibitörlerinin migren gibi başağrıların tedavisinde kullanılabilece-ğini göstermektedir.

Anjiyotensin konvörting enzimin, opi-oid peptidleri parçalayan "enkefalinaz" enzimi ve periferik ağrı mediyatörü olan bradikinin parçalayan kininaz II enzimi ile de idantik olduğu sanılmaktadır. O halde konvörting enzim inhibitörü kap-toprik, Anjiyotensin II oluşumunu önler-ken, enkefalinlerin ve bradikinin biriki-mine neden olmaktadır. Morfin analjezi-nin kaptoprille potansiye edilmesi üzeri-ne yapılan bir çalışmada, sadece kaptopril enjekte edilmiş farelerde bradikinin biri-kimine bağlı sıçrama reaksiyonları göröl-müş ve bu reaksiyonların kallikrein inhi-

bitörü Trasyolol ile önlendiği gösterilmiştir.

## OPİOİDLERİN ETKİ MEKANİZMASI:

Opiooid peptid aktivitesi ile  $Ca^{+2}$  iyonu arasında yakın bir ilişki vardır, ancak bu ilişkinin temeli anlaşılammıştır. Nöromediyatör salverilmesi kalsiyuma bağlı bir olay olduğu için güncel bir hipotez; opiooidlerin sinir uçlarına kalsiyum iyonunun girişini inhibe ettikleri şeklindedir. Böylece nöromediyatör salverilmesi azalmaktadır.

Diğer bir mekanizma, nöromediyatör salveren nöronun hiper polarize edilmesidir. Hücrelerin hiper polarizasyonu ve ekzitabilitenin azaltılması, kalsiyumun influx'ının inhibe edilerek ekzitasyon-sekresyon kenetine katılmasının antagonize edilmesinden daha inandırıcı görülmektedir. Çünkü ekzitasyon-sekresyon kenetine daha az kalsiyum girmesi herbir aksiyon potansiyelinde salverilen nöromediyatör miktarını azaltır. Oysa morfin, herbir aksiyon potansiyelinde salverilen miktarı azaltmaksızın aksiyon potansiyellerinin sayısını azaltır.

Opiooidler beyinde, diğer pek çok ilaç ve nöromediyatör gibi adenilat siklaz aktivitesini modüle ederler. İki ayrı araştırma grubu tarafından opiooidlerin sıçan striatumunda bazal adenilat siklaz aktivitesini inhibe ettikleri gösterilmiştir. Bu durum "Opiooidlerin adenilat siklaz inhibisyonu yapmalarının nedeni kalsiyum olabilir mi?" sorusunu akla getirmektedir. Adenilat siklaz aktivitesinin beyinde kalmodulin tarafından stimüle edildiği bilinmektedir. Kalmodulin, kalsiyuma bağlı bir düzenleyici proteindir. Opiooidler tarafından kalsiyumun up-take'inin azaltılması adenilat siklazı doğrudan doğruya inhibe edebilir. Bir başka olasılık, opiooidlerin kalsiyum kanallarını cAMP düzeyi üzerindeki etkileri yoluyla modüle etmeleridir. Ancak hiçbir opiooid peptidin kalsiyum kanal blokörlerinin yaptığı şekilde kalsiyumun up-take'inin indüklediği depolarizasyonu etkilemediği görülmüştür.

Adenilat siklazın modülasyonu, opiooid-

lerin akut etkileri için direkt bir mekanizma olarak görülmemekle beraber, uzun sürede gelişen tolerans ve bağımlılık olayını yeterince açıklamaktadır(8).

## SONUÇ:

Opiooid peptidlerin bu etkileri ve prostaglandinler aminler ve diğer peptidlerle etkileşmeleri dikkate alınırsa homeostazis açısından önemi anlaşılmaktadır. Çeşitli fizyopatolojik durumlarda diğer endojen maddelerle beraber opiooid peptidlerin de gözönünde bulundurulmasıyla tedaviye yeni yaklaşımlar getirilebilir.

## KAYNAKLAR:

1. Beaumont, A. Putative Peptide Neurotransmitters: The Opiooid Peptides. *Int. Rev. Exp. Path.* 25:279-305, 1983.
2. Lewis, R., V.; Stern, A., S. Biosynthesis of the Enkefalins and Enkephalin Containing Polypeptides. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 23: 353-372, 1983.
3. Morley, J., S. Chemistry of Opiooid Peptides. *British Med. Bull.* 39:(1), 5-10, 1983.
4. Schick, R.; Schusdziarra, V. Physiological, Pathophysiological and Pharmacological Aspects of Exogenous and Endogenous Opiates. *Clin. Physiol. Biochem.* 3:43-60, 1985.
5. Henderson, G. Electrophysiological Analysis of Opiooid Action in the Central Nervous System. *Bri. Med. Bull.* 39:(1), 59-64, 1983.
6. Pechnick, R.; Poland, R.; Poland, G. Identification of Multiple Opiate Receptors through Neuroendocrine Responses. II. Antagonism of Mü, Kappa and Sigma Agonists by Naloxone and WIN 44.441-3. *JPET*-232:(1), 170-175, 1985.
7. Grossman, A.; Ress, L. The Neuroendocrinology of Opiooid Peptides. *Bri. Med. Bull.* 39:(1), 53-58, 1983.
8. West, R.; Miller, R.J. Opiates, Second Messengers and Cell Responses. *Bri. Med. Bull.* 39:(1), 53-58, 1983.

9. Guillemin, R.; Vargo, T.; Rossier, J. Minick, S.; Lung, N.; Rivier, C.; Vale, W.; Bloom, F.B.-Endorphin and Adrenocorticotropin are Secreted Concomitantly by the Pituitary Gland. *Science*, 197: 1367-1368, 1977.
10. Mcknight, A., T.; Corbett, A., D.; Kosterlitz, N., H. Increase in Potencies of Opioid peptides. After Peptidase Inhibition. *Eur. J. Pharm.* 86: 393-402, 1983.
11. Gillespie, M., N.; Krechniak, W., J.; Crooks, P., A.; Altieri, J., R.; Olson W., J. Pulmonary Metabolism of Exogenous Enkephalins in Isolated Perfused Rat Lungs. *JPET*, 232(3), 675-681, 1985.
12. Donnerer, J.; Lembeck, F. New Models for the Evaluation of Opioid Effects in the Guinea-pig Ileum. *Br. J. Pharmacol.* 85:61-64, 1985.
13. Veda, N. Dual Effects of Dynorphin-(1-13) on Cholinergic and Substance P-ergic Transmission in the Rabbit Iris Sphincter Muscle. *JPET*, 232: (2), 545-547, 1985.
14. Stanislaw, J.; Konturek, M, D. Opiates and Gastrointestinal Tract. *Am. J. Gastroen.* 74: 285-291, 1980.
15. Konturek, M., D.; Kwiecien, N.; Obtulowicz, W.; Swierczek, J.; Bielanski, W.; Oleksy, J.; Coy, P., H. Effects of Enkephaline and Naloxone on Gastric Acid and Serum Gastrin and Pancreatic Polypeptide Concentrations in Humans. *Gut*, 24: 740-745, 1983.
16. Kromer, W.; Schroder, P.; Netz, S. Histamine Stimulated Acid Secretion in Isolated Guinea-pig Parietal Cells. *Pharmacol.* 29, 320-328, 1984.
17. Dai, S.; Chan, M., Y. Effects of Naloxone on Serum Corticosteron and Gastric Lesions in Stressed Rats. *Pharmacol.* 27, 1984.
18. Glavin, G., B. Effects of Morphine and Naloxone on Restraint-Stress Ulcers in Rats. *Pharmacol.* 31: 57-60, 1985.
19. Reina, R., A.; Ferri, S. Evidence of Involvement of the Opioid Peptidergic System in the Reaction to Stressful Conditions. *Eur. J. Pharm.* 64: 85-88, 1980.
20. Johnson, M, W.; Mitch, W.E.; Wilcox, S., C. The Cardiovascular Actions of Morphine and the Endogenous Peptides. *Progress in Cardiovasc. Dis.* 27(6), 435-450, 1985.
21. Illes, P.; Ramme, D.; Starke, K. Inhibition of Neuroeffector Transmission in the Rabbit Mesenteric Artery by Metenkephalin. *Eur. J. Pharm.* 107: 397-398, 1985.
22. Schadt, J., C.; Gaddis, R, R. Endogenous Opiate Peptides May Limit Norepinephrine Release during Hemorrhage. *JPET*, 232(3), 656-660, 1985.
23. Inoue, K.; Nashan, B.; Arndt, O., J. <sup>2</sup>Pro<sup>5</sup>-enkephalinamide Activates Cardioinhibitory Efferents in Anaesthetized Dogs. *Eur. J. Pharm.* 110: 233-239, 1985.
24. Caffrey, J., L.; Gaugly, J., F.; Jones C., E. Local Endogenous Opiate Activity in Dog Myocardium: Receptor Blockade with Naloxone. *Am. J. Physiol.* 248: H382-H388, 1985.
25. Ling, S., F., G.; Spiegel, K.; Lockhart, S.; Pasternak, G., W. Separation of Opioid Analgesia from Respiratory Depression: Evidence for Different Receptor Mechanisms. *JPET*, 232(1), 149-156, 1985.
26. McQueen, D., S. Opioid Peptide Interactions with Respiratory and Circulatory Systems. *Br. Med. Bull.* 39:(1), 77-82, 1983.
27. Collier, H., O.; Wendy, J., Saeed, S., A. Apomorphine and Morphine Stimulate Prostaglandin Biosynthesis. *Nature*, 252: 56-58, 1974.
28. Curtis, M., T.; Lefer, M., A. Modulation of Circulatory Responses to Enkephalins by Cyclooxygenase Inhibitors. *Gen. Pharm.* 14:(2). 265-267, 1983.
29. Manwaring, D.; Mullane, K. Disappearance of Enkephalins in Isolated Perfused Rat Lung. *Life Sci.* 35: 1787-1794, 1984.
30. Petersdorf, R., G.; Adams, R., D.; Braunwald, E.; Isselbacher, K., J.; Martin, J., J.; Wilson, J., D. Harrison's Principles of Internal Medicine, Tenth Edition. Opiates and Synthetic Analgesics. Chapter 239. McGraw-Hill Book Company, 1984.