

ENDORFINLER VE GASTROİNTESTİNAL SİSTEM

Dr. Sait Kapıcıoğlu*

Endorfinler ilk kez 1975 yılında beyinin çeşitli bölgelerinde gösterilmiş olan paptidlerdir.¹¹ Günümüze kadar organizmadaki fonksiyonları için pek çok araştırma yapılmıştır. Özellikle psikiatrik hastalıklar,²⁸ endokrin⁴ ve gastrointestinal sistem¹⁴ (GİS), şok⁸ ile ilgili olduğu anlaşılmıştır.

Son zamanlarda endorfin reseptörlerinin GİS'de gösterilmiş olması, bu sisteme etkileri açısından yeni bir araştırma alanı yaratmıştır.²¹

Opiat aktivitesi olan endorfinlerin aynen ekzojen opiatların reseptörlerini kullandıkları ve benzer aktivite gösterdikleri bilinmektedir. Ekzojen opiatların 2000 yıllık klinik sonuçlarına dayanarak, endorfinlerin morfin gibi GİS molitesi, sekresyonu ve absorpsiyonu üzerine etkileri olabileceği düşünülmektedir. Nitekim ekzojen opiatlar duodenal kontraktiletiyi artırmakta,²⁷ mide boşalmasını geciktirmekte,² mide kan akımı ve hidroklorik asit (HCl) sekresyonunu artırmaktadır.¹⁹ Endojen opiatların da benzer olarak mide asitini artırdığı¹⁵ ve pankreas dış salgısını azalttığı^{14,18} gösterilmiştir.

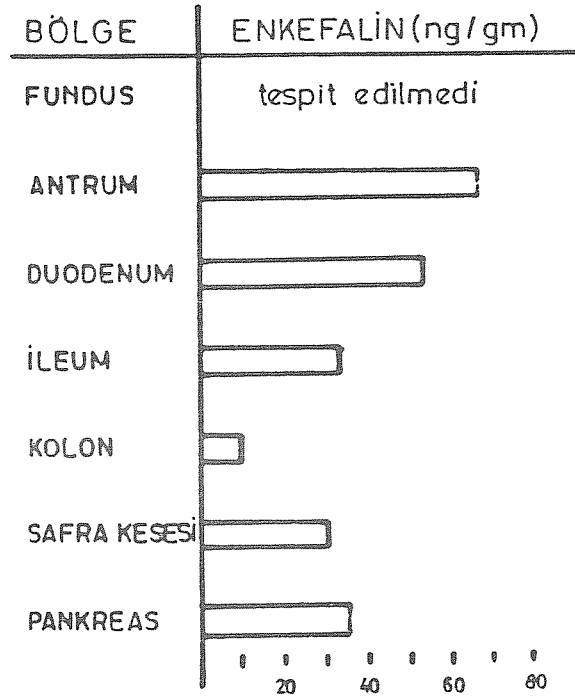
Endorfinler ve GİS ilişkisi konusundaki bu yazıda aynı zamanda etki mekanizmalarındaki benzerlik nedeniyle ekzojen opiatların sonuçları da incelenmiş ve şu noktalara değinilmiştir :

1. Endojen opiat reseptörlerinin GİS'deki dağılımı,
2. Endojen ve ekzojen opiatların GİS'deki bilinen aktiviteleri ve sekresyon, absorpsiyon, motilite üzerine etkileri.

* Ondokuz Mayıs Üniv. Tıp Fak. İç Hastalıkları Anabilim Dalı Doçenti.

Endorfinlerin Gastrointestinal Sistemdeki Dağılımı

İndirek immunofloresan teknikle (sentetik Met-enkefaline karşı antikor oluşturularak) GIS immunoreaktivite göstermiştir.²¹ Mide, barsak, safra kesesi ve yolları, antrum ve duodenum mukozası, pankreas özel olarak boyanmıştır. GIS'de enkefalinin kantitatif miktarları radioimmunoassay (RIA) metodlarla ölçülerek en çok antrum mukozasında bulunduğu tesbit edilmiştir (Şekil 1).



Şekil I. Enkefalinlerin İnsan Gastrointestinal Sistemindeki Dağılımı
(Ambinder R. et al.: Gastroenterology 77, 1132, 1979).

Aynı yöntemle sıçan⁷ ve kobaylarda² yapılan incelemelerde en yüksek enkefalin yoğunluğu, kalın barsak ve duodenumun myenterik pleksuslarının sinir liflerinde bulunmuştur. GIS'de α, β, γ endorfinler tesbit edilememiştir.²

Opiat ve Endorfinlerin Gastrointestinal Sistem Motilitesine Etkisi

Özofagus :

Diffüz özofagus spazmı olan hastalara morfin verilince 1/3 alt kısımda düz adale gevşemesi de dilatasyon meydana geldiği manometrik çalışmalarla gösterilmiştir.²⁶ Morfinin özofagus alt ucu sfinkterine (LES) etkisine dair insanda yapılmış bir çalışma bulunmamasına rağmen sıçanlarda basıncı artırdığı tesbit edilmiştir. Stres altındaki tıp öğrencilerinde LES basıncının yüksek olduğu gözlenmiştir.²⁶ Bunlardan başka sıçanlarda yapılan bir çalışmada Met ve Leu enkefalin LES'i kasmış, β -endorfin ise inhibe etmiştir. Bu iki endojen opiatın aynı bölgede farklı etkiler yapma nedeni olarak değişik tipte reseptör kullanmaları gösterilmiştir.²³

Mide :

Morfin, midenin motilite, tonus, peristaltizm ve boşalmasını önemli ölçüde etkilemektedir. Sineo-radiografik çalışmalarla yapılan incelemelerde intravenöz (IV) olarak morfin yapıldığında mide peristaltizminin ve amplitüdünün arttığı gözlenmiştir. Bu değişikliklerden sonra peristaltizm kaybolmakta ve distansiyon oluşmaktadır. Pilor bunlardan etkilenmemektedir.²⁶

Morfin mide boşalmasını yavaşlatmaktadır.¹⁷ Önceki çalışmacılar bu sonucu pilor spazmına bağlamışlardır. Fakat mide boşalmasının duodenum kontraksiyonundan dolayı geciktiği bugün için kabul edilen bir görüştür.

Mide motilitesi üzerine morfin ve Met-enkefalin etkisini incelemek için uyanık köpeklerde mide fistülü yapılmıştır. Morfin ve Metenkefalin infüzyonunda her iki opiat mide kontraksiyonu ve amplitüdünü artırmıştır.¹⁴

İnce Barsaklar :

Sineo-radiografik incelemelerle yapılan çalışmalarda IV verilen morfinin, duodenum ikinci kısmında kuvvetli bir kontraksiyon yaptığı tesbit edilmiştir.²⁷ Genellikle duodenumun bu cevabına midenin hiper aktivitesi de eşlik etmektedir. Bu tesirden 3 saat sonra ise megabulbus oluşmaktadır.

Morfinin proksimal jejunumda yaptığı etkiler duodenumdakine benzer şekilde, fakat daha kısa ve hafif olmuştur. İnce barsağın en alt ucunda çok az derecede olan kontraksiyon kısa sürede azalmıştır.

Morfin verimesinden sonra yapılan radyolojik incelemelerde baryum, genişlemiş barsak segmentlerinde toplanmış ve bir sosist görünümü almıştır.¹

Morfin barsak pasajını yavaşlatmaktadır. Nitekim ileostomili hastalarda gaita miktarının azaldığı gözlenmiştir.⁹ Bu bulgular morfinin ince barsakta fırlatıcı olmayan tarzda motilite artması yaptığını göstermektedir.

Morfin ince barsağın geçiş zamanını uzattığı için absorpsiyonun da artmasına neden olmaktadır. Bu nedenle kliniklerde ishal tedavisinde kullanılmaktadır.

Kalın Barsak :

İnsanlara morfin verilince kalın barsağın lümen basıncı hızla artmaktadır. Bu esnada yapılan manometrik çalışmada basıncın segmenter olarak yükseldiği gözlenmiştir. Bu sonuçlar morfinin kabızlık yapıcı etkisini açıklayabilir.²⁰ Benzer bulgular kolostimili hastalarda da gözlenmiştir.

Morfinin kalın barsak üzerine etkisi ülseratif kolitisli hastalar ve normalde incelenmiş her iki grupta da kontraksiyon dalgasının amplitüdünde artma bulunmuştur. Bu gözlemlere dayanarak muhtemel motor aktivite ve lümen basıncında artma kalın barsağın distansiyonuna neden olmaktadır. Bu sebepten özellikle iltihaplı barsak hastalarında opiatların perforasyon yapma etkisi olabilir. Toksik megakolonlu 17 hastada kalın barsak dilatasyonunu daha da artırdığı gözlenmiştir.⁹ Şüphesiz opiatların divertikülü olan hastalarda kullanılmasının yukarıdaki sebeplerden sakıncalı olabileceği belirtilmiştir.

Spastik kolunu olan hastalarda manometrik olarak ölçülen lümen basıncı yüksek bulunmuştur. Bu hastalara IV nalokson verildiğinde lümen basıncı düşmüş ve klinik şikâyetleri azalmıştır. Bu gözlemler spastik kolon ile endojen opiatlar arasında ilgi olduğunu telkin etmektedir.²

Anal Sfinkter :

Morfinin kedi ve köpeklerde internal ve eksternal sfinkter tonusunu artırdığı tesbit edilmiştir.¹⁶

Safra Yollar :

Morfinin safra yollarında spazm yaptığı tesbit edilmiştir.¹⁰ Bu sonuçlar elektromanometrik, radyolojik ve transaminaz çalışmaları ile elde edil-

miştir. Daha basit fakat önemli olarak morfinin T tüpü konmuş bir hastada safra basıncının artırdığı gözlenmiştir.⁷

Opiatların kabızlık yapıcı etkilerinin kalın ve ince barsak motilitesindeki değişmelere bağlı olarak meydana geldiği ileri sürülmüştür.²

Bazı çalışmacılar morfinin santral sinir sistemi etkisi ile kabızlık yaptığını açıklamışlardır. Fakat bu görüşü destekleyen fazla bilgi bulunamamıştır.²

Opiatların Gastrointestinal Sistem Düz Adalesine Etki Mekanizması :

Endojen ve ekzojen opiatların düz adale üzerine etkileri kobay ileumunda çok çalışılmıştır.¹³ Morfin, izole edilmiş kobay ileumunun postsinaptik gangliyonik nöronlarında hiperpolarizasyon yapmakta ve asetil kolin (Ach) salınımını azaltmaktadır.¹³

Opiatların köpek ince barsağına etkileri insanlarınkine benzer şekilde olmaktadır. Bu hayvanların izole edilmiş barsak segmentlerine intraarteriyel olarak morfin verildiğinde 5 hidroksitriptamin (5-HT) salınımı artmış, motor kontraktile ve lümen basıncı yükselmiştir. İşlem öncesinde 5-HT seviyesi azalmış olan dokularda morfinin motor etkisi az bulunmuştur.⁵

5-HT ve morfin, tesirlerini muhtemelen intraluminal sinirleri kullanarak yapmaktadırlar. Atropin, 5-HT ve morfinin motor etkisini azaltmaktadır. Bu gözlem intramural sinirlerin kolinerjik özellikte olduğunu telkin etmektedir.

5-HT antagonistleri olan «cryproheptidine» ve «cinancerine» morfinin tesirlerini azaltmaktadır. Bu sonuçlar 5-HT'nin barsak adalesini direkt olarak etkilediğini göstermektedir.

Benzer deneyler sıçanlarda da yapılmış ve morfin, kalın barsakta kontraksiyon yapmıştır. Fakat bu tesir 5-HT ve (A.ch) ile taklit veya atropin ile de inhibe edilememiştir. Çelişkili bulgular içinde morfinin sıçan kalın barsağındaki etkisinin mekanizması henüz anlaşılammıştır.

Uyanık köpeklerde enkephalin analogu pentapeptide barsağın bütün segmentlerinde motiliteyi artırmıştır.³

Bazı çalışmacılar morfinin barsak üzerine etkilerini merkezi sinir sistemi yolu ile yaptığını ileri sürmektedirler.² Gerçekten morfin sıçanlara düşük dozda intrakranioventrikuler (ICV) olarak verilince yüksek dozdaki (IV) tesirine göre 20 misli daha fazla şekilde barsağın geçiş zamanını uzatmış-

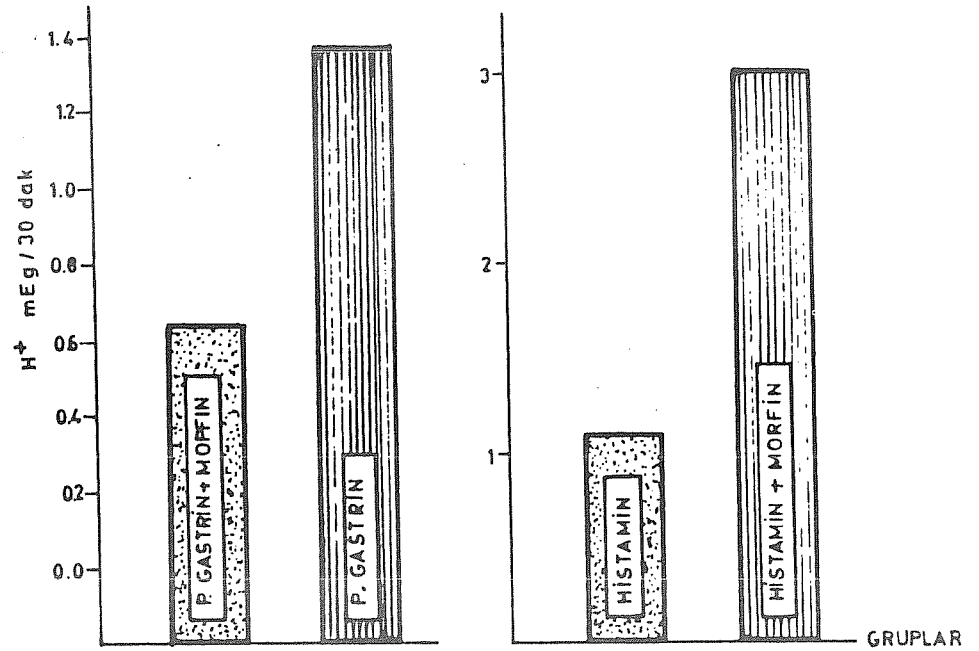
tır. Buna karşın morfin, dekapite edilmiş hayvanlarda da kabızlık yapmaktadır. Ayrıca vagusu inhibe eden gangliyon blokerlerine rağmen morfin etkisini göstermektedir.

Opiat ve Endorfinlerin Gastrointestinal Sistemde Sekresyon Üzerine Etkileri :

Endojen ve ekzojen opiatların mide ve pankreas sekresyonu üzerine olan etkileri incelenmiştir.

Mide

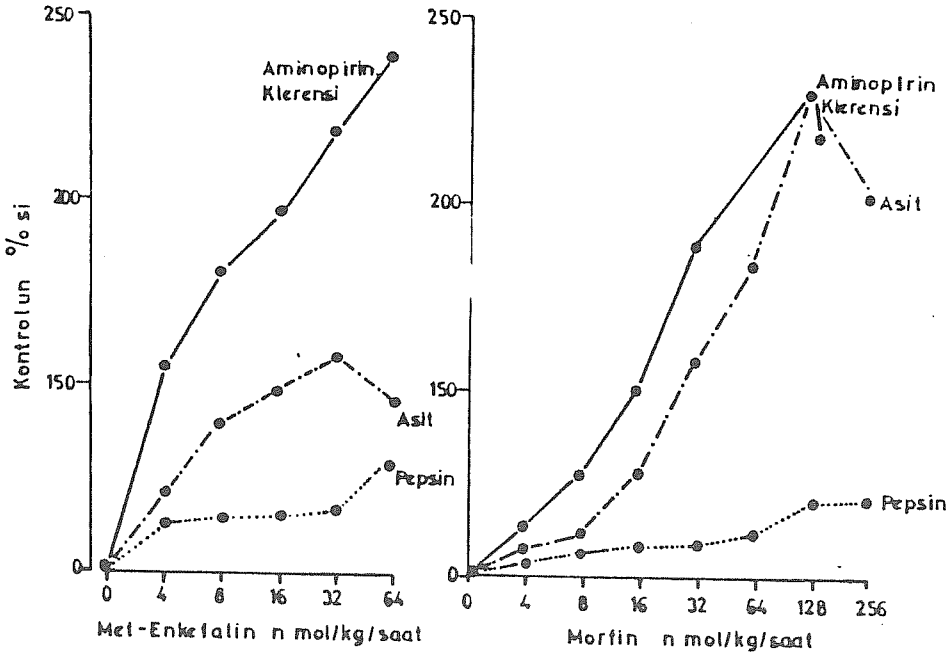
Midelerine fistül yapılmış ve uyanık olan köpeklerde morfin, bazal ve histaminin stimüle ettiği asit sekresyonunu artırmış, pentagastrinin meydana getirdiği asit salınımını ise azaltmıştır.¹⁹ (Grafik I).



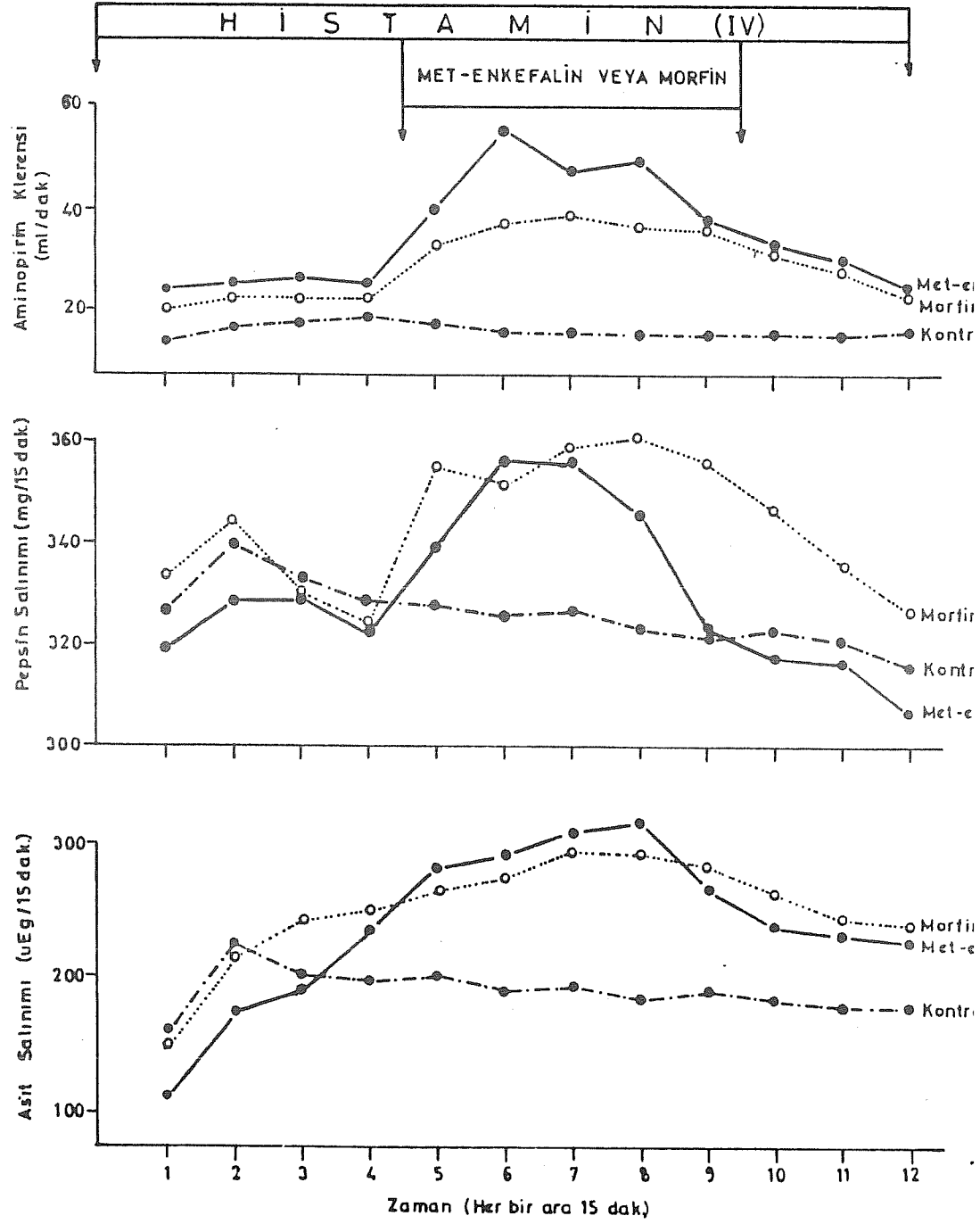
Grafik I. Morfin, Histamin ve Pentagastrinin Mide Asit Salınımına Etkisi (Magee DF. : Gastroenterology, 68:1340, 1975).

Pentagastrin parietal ve esas hücrelerindeki kolinerjik inervasyonları etkileyerek A.ch aracılığı ile asiti artırmaktadır.¹⁹ Morfin ise (A.ch) salınımını bazı bölgelerde azaltmaktadır.¹² Bu bilgiler ve deneydeki gözlemlere dayanarak morfin pentagastrinin meydana getirdiği asit sekresyonu A.ch aracılığı ile önlediği ileri sürülmektedir.¹⁹

İzole edilmiş köpek midesinde yapılan çalışmada opiatların asit pepsin sekresyonu ve midenin kan akımına etkisi incelenmiştir.¹⁵ Asit, histamin ile stimüle edildikten ve sekresyonu sabitleştikten sonra intra-arteriyal olarak Met-Enk. ve morfin verilmiştir. Bu ajanlarla asit-pepsin sekresyonu ve mide kan akımında doza bağımlı olarak artma gözlenmiştir¹⁵ (Grafik II, III).



Grafik II. Histaminin Yaptığı Asit Pepsin, Salınımı ile Mide Kan Akımı Üzerine Met-Enkefalin ve Morfinin Etkisi. (Konturek S.J., et al: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 158:156, 1978).



Grafik III. Histaminin Yapıldığı Asit-Pepsin Salınımı ile Mide Kan Akımı Üzerine Met-Enkefalin ve Morfinin Etkisi (Konturek S.J., et al.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 158:156, 1978).

Bu çalışmada nalokson, morfin ve Met-Enk.'in yaptığı asit salınımını önlemiştir. Fakat histaminin tek başına oluşturduğu sekresyona ise etkili olmamıştır.

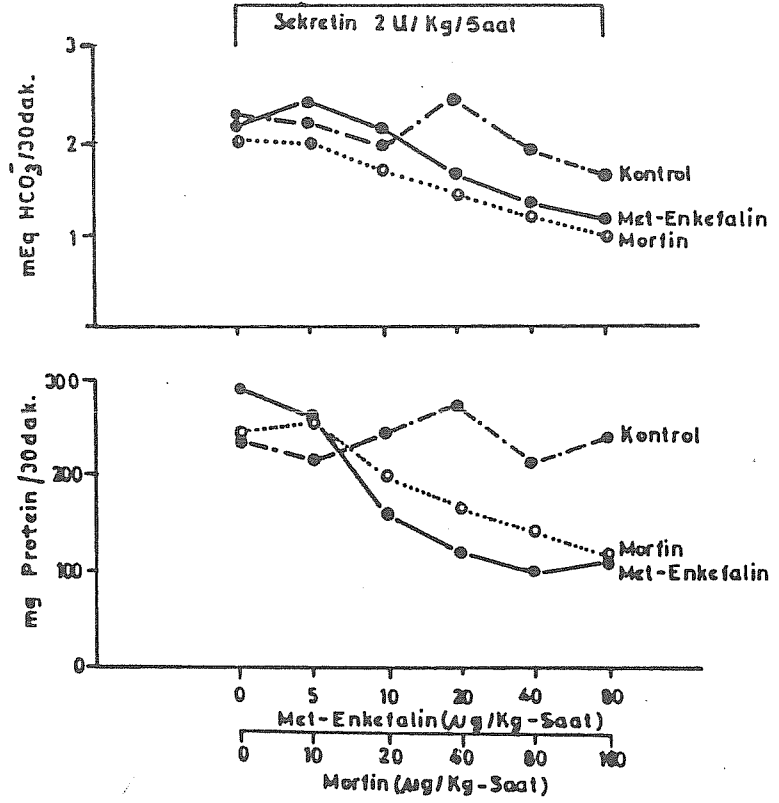
Köpeklerde yapılan ayrı bir çalışmada bu gözlemlere benzer olarak Met-Enkefalin ve morfin midenin asit-pepsin sekresyonu ve kan akımını artırmış, bu etkileri naloksin ile önlenmiştir.¹⁴

Böylece bu ajanların etkilerini opiat reseptör aracılığı ile yaptıkları anlaşılmaktadır.

Endojen ve ekzojen opiatların asit sekresyonunu stimüle etmesi mide kan akımının artmasına bağlanmıştır.¹³

Pankreas Sekresyonu :

Met-Enkefalin ve morfizin izole köpek midesinde sekretin ile stimüle edilmiş pankreasta bikarbonat (HCO_3^-) ve protein sekresyonunu doza bağımlı olarak azaltmıştır¹⁴⁻¹⁸ (Grafik IV).



Grafik IV. Sekretinin Stimüle Ettiği Pankreas Bikarbonat ve Protein Seviyelerine Met-Enkefalin ile Morfinin Etkisi (Konturek SJ., et all.: New York, Churchill, Livingtone 1979, p. 507).

Bu çalışmada endojen ve ekzojen opiatlar duodenal asidifikasyon yapılarak uyarılan pankreasın sekresyonunu da azaltmıştır. Bu gözlemlere dayanarak opiatların pankreas sekresyonunu önleyici etkilerini direkt bezleri inhibe ederek yaptığı ileri sürülmüştür.

Bu bilgiler ışığında endorfinlerin GİS motilitesi, sekresyon ve motilitesi üzerine gelecekte yeni etkilerinin belirlenmesi kaçınılmaz görülmektedir.

KAYNAKLAR

- 1 — Abbot W O, Pendergrass E P, Intubation studies of the human small intestine V. The motor effects of single clinical doses of morphine sulfate in normal subjects, *Am. J. Roent. Rad. Ther. Nucl. Med.*, 35:289, 1936. (Ambinder, R.F., Schuster, M.M., Endorphins, New Gut Peptides with a familiar face. *Gastroenterology*, 77: 1132, 1979).
- 2 — Ambinder R, Schuster M M : Endorphins, New gut peptides with a familiar face, *Gastroenterology*, 77, 1132, 1979.
- 3 — Bickel M, Alperman H G, Roche M et al. J : Pharmacology of a gut motility stimulating enkephalin analogue *Drug Res.* 35: 1417, 1985.
- 4 — Brown M, Valve W : Growth hormon release in the rat. Effects of somatostatin anal thyrotropin-releasing factor, *Endocrinology*, 87: 1151, 1975.
- 5 — Burks T F, Mediation by 5-hydroxytryptamine of morphine stimulant actions in dog intestine. *J Pharmacol Exp Ther.* 185: 530, 1973.
- 6 — Economou G, Ward- Mc Quaid : A cross-over comparison of the effects of morphine, pathidine, pentazocine, and plemazocine on biliary pessure, *Gut.* 12: 218, 1971.
- 7 — Elde R, Rokfelt T, Johansson O, Immunohistochemical studies using antibodies to leucine-enkephalin, initial observation on the nervous system of the rat. *Neuroscience.* 1: 349, 1976.
- 8 — Florez J, Mediavilla A : Respiratory and Cardiovascular effect of met-enkephalin applied to the ventral surface of the brain stem. *Brain Res.* 138: 585, 1972.
- 9 — Garrett S M, Sauer M G, Moertel C G : Colonic motility in ulcerative colitis after opiate administration, *Gastroenterology*, 53: 93, 1967.
- 10 — Holtzer J D, Hulst S G : Conformation of postcholecystectomy biliary dyskinesia by elevation of serum transaminases (GOT and GPT) other injection of morphine. *Acta Med Scand.* 194: 221, 1973.
- 11 — Hughes J, Smith T M, Kosterlitz H W et al. Identification of 2 related pentapeptides from brain with potent opiat agonist activity. *Nature.* 258: 577, 1975.
- 12 — Jhamandas K, Pinksy C, Phillis J w : Effect of morphine and its antagonists on release of cerebralacetylcholine. *Nature.* (Lond.)
- 13 — Jhamandas, K, Sawyok, J : Methylxanthine antagonism of opiate and purine effects on the release of acetylcholine In, *Opiates and Endogenous opioid Peptides*. Edited by H.W. Kosterlits, Amsterdam : Elsevier/North-Holland Biomedical Press, 1976, p. 161. (Ambinder, R., Schuster, N.M., Endorphins New Gut Peptides with a familiar face. *Gastroenterology*. 77: 1132, 1979).
- 14 — Konturek S J, Pawlik W, Tasler J : Effects of enkephalin to the gastro-

- intestinal tract. In, *Gut Hormones*. Edited by S.R. Bloom, New York : Churchill Livingstone, 1978, p. 507.
- 15 — Konturek S J, Pawlik W, Walus K M et al. Methionine-Enkephalines Stimulates gastric secretion and gastric mucosal blood flow, *Proc Soc Exp Biol. Med.* 158: 156, 1978.
 - 16 — Koppányi T, Murphy W S : The effect of morphine on the anal sphincters, *Science* 78:14, 1933.
 - 17 — Kreuger H : The action of morphins to the digestive tract, *Physiol Rev* 17: 619, 1937. (Ambinder, R.F, Schuster, M.M., Endorphins: New Gut peptides with a familiar face. *Gastroenterology*. 77: 1132, 1979.)
 - 18 — Lavy A, Morgantini D, Dinoso V P et al : Enkephalins inhibit in vitro secretin secretion in canine duodenal mucosa, *Gastroenterology*. 85: 1155, 1948.
 - 19 — Magee D F : Action of morphine sulphate on stimulated gastric secretion in dogs, *Gastroenterology* 68: 1340, 1975.
 - 20 — Painter N S, Traulove, S.C.L., The intraluminal pressure patterns in diverticulosis of the colon. II The effect of morphine *Gut*, 5, 207, 1964.
 - 21 — Polak, C.J.M., Endorphins. In S.R. Bloom. (Ed.) *Gut Hormones*. Edited by Edisburgh; Churchill Livingstone, 1978. 503.
 - 22 — Polak C J M, Bloom S R, Sullivan S N et al : Enkephalin like immunoreactivity in the human gastrointestinal tract. *Lancet*. 8019: 972, 1977.
 - 23 — Rattan S, Goyal R K : Effect of morphine and endogenous opiates on the opossum lower esophageal sphincter, *Gastroenterology*. 78: 1241, 1980.
 - 24 — Rogers A A, Abrams K S, Presley D et al : An emotional stress induce esophageal spasm in man? *Gastroenterology*. 78: 1246, 1980.
 - 25 — Rokitsansky C : *Handbuch der pathologischen Anatomie*, 1941-1946 W.E. Swaaine (Trans) Vol. 3, Philadelphia; Blackard and Lea. 1855, 40. (Norton L. Greer), Eiseman B : Gastric.
 - 26 — Schmid H W : Diffuse spasm of the lower half of the esophagus, *Am J Dig Dis.* 6: 693, 1939. (Ambinder R F, Schuster M M Endorphins : New Gut Peptides with a familiar face, *Gastroenterology*. 77: 1132, 1979.)
 - 27 — Silbiger M L, Donners M W : Morphine in the evaluation of gastrointestinal disease, *Radiology*. 90: 1086, 1968.
 - 28 — Jolund B, Terenius L, Eriksson M, Increased cerebrospinal fluid level of endorphins after electro-acupuncture. *Acta Physiol scand.* 100: 382, 1977.
 - 29 — Tucker H, Ambinder R R, Schuster M M : Possible role of endogenous opiate peptides (Endorphins) in the pathogenesis of irritable bowel syndrome Meeting. *Gastroenterology*. 76: 1304, 1979.