

## Hayvanlarda Beta-endorfinin Üreme Sistemi ile İlişkisi

Pınar Peker AKALIN<sup>1</sup>, Nuri BAŞPINAR<sup>2</sup>, Mustafa Numan BUCAK<sup>3</sup>, Kenan ÇOYAN<sup>3</sup>  
<sup>1</sup> Tarım ve Köyişleri Bakanlığı, Merkez Veteriner Kontrol ve Araştırma Enstitüsü, Ankara-TÜRK YE  
<sup>2</sup> S.Ü. Veteriner Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Kampüs, Konya-TÜRK YE  
<sup>3</sup> S.Ü. Veteriner Fakültesi, Dölerme ve Suni Tohumlama Anabilim Dalı, Kampüs, Konya-TÜRK YE

**Özet:** Endojen opioid peptidlerin önemli üyelerinden biri olan  $\beta$ -endorfin, canlılarda birçok vücut fonksiyonunun olu-  
masında etkili bir hormondur. Ayrıca kesici özelliği ile organizmanın strese cevabı olarak değerlendirilen  $\beta$ -endorfin, vücutta-  
ki diğer hormonlarla etkileşerek hormonal sistemin düzenlenmesinin yanında, hormonal sistem ile diğer sistemler ara-  
sında regülatör ve modülatör görevler üstlenmiştir. Üreme sistemi ve bununla ilgili rahatsızlıklar döler verimini ve sonuç  
olarak çoğalmayı etkilemektedir. Üreme sistemi bozukluklarını ortaya koyabilmek amacıyla öncelikle bu sistemin fizyo-  
lojik olarak çalışması prensiplerinin belirlenmesi gerekir. Üreme, canlılar açısından vazgeçilmez bir unsurdur. Pek çok  
nedeni açıklanamayan infertilite olguları ile karşılaşmakta, sebepleri araştırılmaktadır. Bu amaçla  $\beta$ -endorfinin üreme  
sistemi ve hormonları ile etkileşiminin ortaya konulduğu bu derlemede,  $\beta$ -endorfinin diğerk ve erkeklik hormonları ile  
direk ve indirek ilişkisi, gonadal steroidlerin feed-back mekanizmaları ile etkileşimi, siklusların devamlılığının sağlanma-  
sındaki etkinliği, ayrıca kesici etkinliğinin üreme sistemindeki rolü ve üreme hücreleri üzerindeki opioid reseptörlerin etkile-  
ri gibi konular üzerinde durulmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** Beta-endorfin, diğerk üreme sistemi, erkek üreme sistemi.

### Interaction of Beta-endorphin with Reproductive System in Animals

**Summary:** Beta-endorphin, one of the important endogenous opioid peptides, has many regulatory and modulatory  
functions in organisms. Beyond its analgesic effect during stress,  $\beta$ -endorphin has regulator roles in the hormonal  
system including the interaction of hormones with other systems. Reproductive system and its disorders affect the  
reproductivity, thus reproducing of organisms. To identify the disorders of reproductive systems, the normal  
physiological status must be defined, firstly. The aim of this review is to define the roles of  $\beta$ -endorphin with  
reproductive tract, including direct or indirect interaction with male and female hormones, feed-back mechanism of  
gonadal steroids, roles in the cyclus, analgesic effects on reproductive tract and the roles of opioid receptors on the  
reproductive tract and gonadal cells. Reproduction is indispensable for life. Many infertility problems are encountered  
and the reasons are given. In this review, the interaction of  $\beta$ -endorphin with reproductive system has been dealt with.

**Key Words:** Beta-endorphin, female reproductive system, male reproductive system.

## GİRİŞ

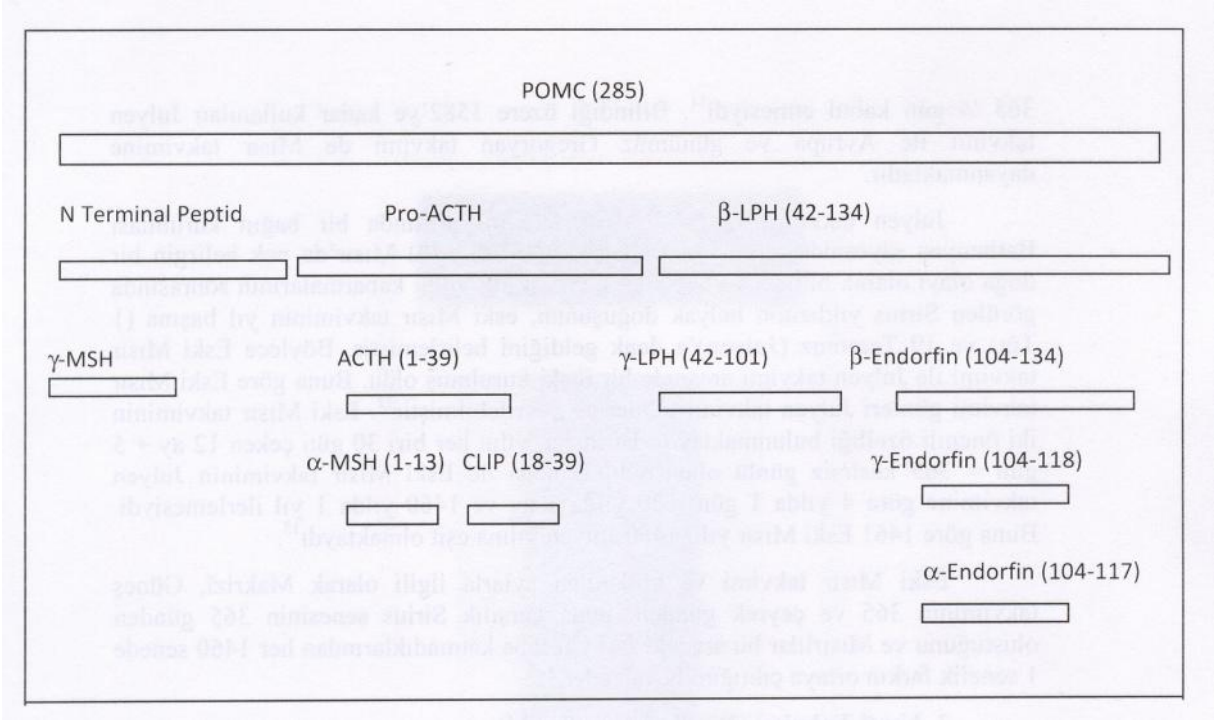
Endojen opioid peptidler, ilk kez 1975 yılında ayrıca kesici etkinlik gösteren metiyonin ve löysin enkefalinlerin belirlenmesiyle keşfedilmiştir. Endojen opioid peptidler beyinde ve perifer organ-  
larda sentezlenen ve en belirgin özelliği ayrıca kes-  
mek olan polipeptid yapısında moleküllerdir. Endojen opioidlerin önemli üyelerinden biri olan beta-endorfin ( $\beta$ -endorfin,  $\beta$ -end), hipofizin ön ve  
araloplardır, hipotalamus (7) ve beynin diğerk bazı bölgeleri, gastrointestinal sistem, plasenta, erkek  
üreme organları, ovaryumlar (64), adrenal medulla (11) ve immun sistem hücrelerinde (41) preopiomelanokortin (POMC) adlı 285 adet amino-  
asit içeren bir makropeptidten sentezlenir (18, 51). POMC'nin sentezi kortikotropin relezing faktör (CRF) tarafından regüle edilmektedir. POMC ilişkili  
peptidler ekil 1'de verilmiştir.

## Endojen Opioid Peptidler ve $\beta$ -endorfin

Opioid peptidler enkefalinler, dinorfinler, endomorfinler ve endorfinler olarak sınıflandırılırlar (38).

### Beta-endorfinin Genel Yapısı ve Özellikleri:

Beta-endorfin, genel olarak memeliler ve diğerk omurgalılarda 31 aminoasitten kurulu ve yaklaşık 4000 dalton molekül ağırlığında bir polipeptiddir (51). Molekül yapısı itibarıyla diğerk opioid peptidler arasında en uzun peptid sekansına sahip olan  $\beta$ -end peptid sekansının bir ucu ile enkefalin reseptörlerine bağlanabilirken, diğerk ucu ile morfinin bağlandığı reseptörlere bağlanabilmekte, böylece diğerk opioid peptidlere göre daha fazla sayıda reseptörle etkileşime girebilmektedir. Beta-end, beyin ve beyin omurilik sıvısı, periferal olarak plazma, idrar, tükürük, sinovya, deri ve dental palp, göz (8, 9, 70), adrenal bezler (11), gastrointestinal kanal, plasenta, erkek üreme organları, ovaryumlar (51, 64) ve timusta (35) bulunmaktadır ve ilgili doku ve organlarda büyük oranda POMC'den sentezlenmektedir.



**ekil 1.** POMC ve ilgili Peptidler (51)

Beta-endorfin, hücre zarlarında bulunan opioid reseptörler üzerinden etkilerini gösterir. -endorfin, opioid reseptörlerden m, d (40), k (48, 53), s (75) ve e-reseptörlere (76) ilgi göstermektedir. Beyinde -end ba layan reseptörlerin striatum, talamus, amigdala, hipotalamus, septum, beyin kökü ve orta beyinde lokalize oldu u, serebellumda ise spesifik ba lanmaya rastlanılmadı ı bildirilmi tir (42). Beta-endorfinin, endokrin sistem ile di er sistemler arasında modölatör, mediatör ve regölatör görevleri bulunur. Beyin-hipofiz-hipotalamus ve periferel yollar üzerindeki olayların regölasyonunu sa lama sı gibi önemli fonksiyonlarının bulunması, bu hormon ile vücuttaki di er hormonlar arasında bir etki ile im oldu unu göstermektedir. Beyinde dopamin, serotonin (26), büyüme hormonu (15), melatonin (66), periferde pankreas hormonları (2) ile ili kileri ortaya konmu tur.

Beta-endorfinin bir di er üstünlü ü de C-terminali aracılı ı ile non-opioid reseptörler üzerinden bazı etkilerini gerçekle tirmesidir; N-terminal bölgenin etkileri nalokson tarafından bloke olurken, C-terminalinin ise naloksondan etkilenmedi i ve -end'in non-opioid etkilerinin olu masında C-terminalinin rol aldı ı belirtilmektedir (43, 54).

En belirgin özelli i a rı kesmek olan -end, a rının merkezi olarak kesilmesinde,  $\mu$  (mu) reseptörler aracılı ı ile etki etmekte, morfine göre 20-33 kata

kadar daha güçlü bir ekilde a rıyı kesebilmektedir (45). Stres ve a rı durumlarında adrenalin-noradrenalin gibi CRF stimüle edici maddeler tarafından anterior hipofizde POMC sentezi ba latılır, bu durumda POMC' den sentezlenerek kana verilen -end, perifer somatosensör fiberlerin sinirsel uyarımını engeller. A rı kesici etkinli inde birincil olarak  $\mu$  (mu) ikincil olarak da d (delta) reseptörler etkili olmaktadır (33).

#### Opioid Reseptörler:

Günümüzde  $\mu$  (mü), k (kapa), d (delta), e (epsilon) (38), s (sigma) (75), l (lambda) (40) ve Z (zeta) (78) olmak üzere 7 tip opioid reseptör bildirilmi tir. Mü-reseptörlerin  $\mu_1$  ve  $\mu_2$  olarak bilinen iki alt tipi vardır. Mü<sub>1</sub>-reseptörleri morfin kodein vb opiyatlar ile endorfin ve enkefalinlerin beyin düzeyinde a rı kesici etkilerine,  $\mu_2$ -reseptörleri ise solunumun baskılanması, kusma, öfori ve ba ımlılık yapıcı etkilere aracılık ederler. Kappa-reseptörler, opioidlerin omurilik düzeyindeki a rı kesici, uyku do urucu, disfori ve halüsinasyon yapıcı etkilerine, s-reseptörler opioidlerin MSS, kalp-damar ve solunum sistemine olan uyarıcı etkilerine ve d-reseptörler de, kalp-damar ve solunum sistemine yönelik baskılayıcı etkileri ile davranı lara olan etkilerine aracılık ederler (38). Opioid reseptörler hücre membranında bulunan G-proteinler aracılı ı

ile etkilerini gösterirler ve adenilat siklaz ile sıkı bir etkileşim içindedirler (14).

-endorfin, beyin-hipofiz-hipotalamus ve periferel yollar üzerindeki olayların regülasyonunu sağlayarak üreme fonksiyonları dahil bir çok sistemin regülasyonunda görev almaktadır. Üreme hormonlarının sentezinde veya feed-back mekanizmalarında etkinliğin olduğu, testislerde ve ovaryumlarda sentezlenerek ilgili fonksiyonlarda görevlerinin olabileceği bildirilmiştir (22, 24, 37, 44, 46). Hazırlanan bu derlemede -end'in erkek ve dişi üreme sistemleri ile ilişkileri üzerinde durulmuştur.

### Beta-Endorfinin Erkek Üreme Sistemi ile İlişkileri:

Erkek üreme sisteminde; testis Leydig ara hücreleri, epididimis, seminal veziküller, seminal plazma ve vas deferenslerde -end varlığı immunohistokimyasal ve immunoreaktif çalışmalarda gösterilmiştir (16, 21, 67, 71).

Rat ve rodent testislerinde -end sentezinin POMC'den CRF aracılığı ile Leydig hücrelerinde olduğu bildirilmektedir (22). On sekiz ve 50 günlük ratlarda, özellikle tubuler homojenatlarda ve sertoli hücrelerinde yüksek oranda -end bağlayan reseptörlerin olduğu gözlemlenmiştir (25). Yeti kin ve neonatal ratların Leydig hücre kültürlerinde opioid bağlayan reseptörler belirlenemediğinden (24) -end sentezinin Leydig hücrelerinde yapıldığı ancak etkilerini Sertoli hücrelerinde gösterdiği ve bu hücreler arasında parakrin bir rolünün olabileceği ileri sürülmüştür (25).

Beta-endorfinin LH'nin pulzatif salınımını engellediği bildirilmektedir (50). Dişi maymunlarda, iv CRF infüzyonu, LH ve FSH'nin pulzatif salınımını opioid reseptör aracılığı olarak suprese etmektedir (31). Kastre edilmiş erkek ratlarda -end antiserumunun, CRF'nin LH'yi baskılayıcı etkisini azaltması (56) -end'in LH üzerine olan etkisini desteklemektedir. Ratlarla yapılan in vitro ve in vivo çalışmalarda -end'in LH sekresyonunu hipofizden direkt olarak değil, hipotalamustan LHRH sekresyonunu baskılamak yoluyla etkilediği bildirilmiştir (65). Beta-endorfinin bu etkileri nalokson tarafından bloke olduğundan opioid reseptör aracılığıdır. Gonadal steroidlerin LH üzerine hipotalamus-hipofiz yolu üzerinden negatif feed-back etkisi gösterdiği bilinmekte ve bunun ara opioidjik nöronlar aracılığıyla olabileceği düşünülmektedir (10). Testis hücre kültüründe androjen/metabolitleri ve GnRH, Leydig hücrelerinden -end sentezini baskılayarak, LH'nin ise stimülatör etkisinin olduğu gözlemlenmiştir, -end'in bazal ve FSH tarafından stimüle edilen 'androjen bağlayıcı protein' sentezi-

ni azalttığı bildirilmiştir (25).

Beta-endorfin prolaktin, büyüme hormonu ve vazopressin sekresyonunu stimüle ederken, oksitosin ve FSH sekresyonunu ise inhibe etmektedir (30, 65). -endorfin erkeklerde, gebelerde ve postpartum dönemdeki ratlarda prolaktin salınımını artırmaktadır (39, 60, 63). Yang ve ark. (77), proöstrusdaki ratlarda çiftle me sonrasında meydana gelen akut prolaktin artışının, arkuat nükleustaki -end nöronlarında meydana gelen aktivasyondan kaynaklandığını belirtmektedirler.

Opioid antagonisti nalokson ile yapılan çalışmalarda, -end'in steroidogenezde etkili olduğu gösterilmektedir (6). Yeti kin (80-100 günlük), peripubertal (40 gün) ve genç (20 gün) ratlara bilateral intratestiküler -end ve nalokson enjekte edilmiş, -end tüm yaş gruplarında testosteron salınımını suprese ederken, nalokson sadece yeti kinlerde testosteron salınımını stimüle etmiştir. Yeti kinlere -end veya nalokson ile birlikte 60 IU hCG uygulamasının ardından, -end hCG tarafından uyarılan testosteron salgısını baskılayarak, nalokson hCG'nin testosteronu uyarıcı etkisini daha da kuvvetlendirmiştir (6). In vivo hCG, testiküler interstisyel sıvı -end düzeyini ve tüm testiste POMC mRNA düzeyini yükseltmiştir (13, 72), testosteron ve östradiol in vitro doza bağılı olarak rat hipotalamusundan -end salınımını artırmıştır (52). Bu bulgular, -end sekresyonu üzerine gonadotropinlerin etkili olduğu göstermektedir (74). Pubertal dönemdeki ratlara, CRF'nin intratestiküler infüzyonu, intratestiküler sıvı -end düzeyini 3 kat kadar artırmıştır. Olgun ratlarda ise uygulamaların böyle bir etkisi görülmemiştir, bu sebeple testiküler -end sentezinin sadece gelişme döneminde aktif olduğu düşünülmüştür (22).

Kastrasyonun ratlarda -end üzerine etkilerinin incelendiği bir çalışmada, kalp kası -end düzeyleri, kastre hayvanlarda testosteron uygulaması ile geri dönüşümlü olarak önemli düzeyde yükselirken, -LPH (POMC türevi peptid) düzeyleri kastrasyon veya testosteron uygulamasından etkilenmemiştir. Kastre ve kastrasyon sonrası testosteron uygulanan ratların serum -end düzeyleri de önemli düzeyde yükselmiştir. Erkeğin yandan -LPH düzeyleri düşmüştür. Bu bilgiler ışığında, kalp kası beta-end düzeylerinin testosteron tarafından modüle edildiği, kandaki düzeylerin ise kalp kasındaki düzeylerden bağımsız olduğu sonucuna varılmıştır (27). Bir dişi çalışmada, kastre edilen erkek ratlarda ön hipofizde POMC mRNA düzeyleri düşmüş, ara hipofizde yükselmiştir (32). Erkek ratlarda, orkidektomi sonrasında hipotalamus ve hipofizde (ön ve ara) -end düzeyleri düşmüş, testosteron ve östradiol uygulamasını takiben

hipotalamus, hipofiz ve serum  $\beta$ -end düzeyleri yükselmiştir (58).

Seminal plazmada  $\beta$ -end'in kan plazmasına oranla oldukça yüksek düzeyde bulunması (20, 21) sebebiyle semende  $\beta$ -end'in kaynağının erkek üreme yollarındaki sentezinden kaynaklandığı (68) ve spermatozoa üzerinde etkilerinin olabileceği düşünülmektedir (20). Elias ve ark (21), seminal plazma  $\beta$ -end düzeyinin, kan serumundakinden oldukça yüksek olduğunu belirlemiştir, ancak seminal plazma  $\beta$ -end düzeylerinin erkek infertilitesi göstergeleri olan parametreler ile bir ilişkiye rastlamamıştır. Non-obstructive azoospermia (NOA), obstructive azoospermia (OA), congenital bilateral absent vas deferens (CBVAD) ve asthenozoospermia olmak üzere 20'er adet infertil erkek ile 20 normozoospermik erkek arasında yapılan bir çalışmada, serum ve seminal plazma  $\beta$ -end düzeyleri karşılaştırılmış ve tüm infertil grupların (CBVAD'de en düşük olmak üzere) seminal plazma  $\beta$ -end düzeyleri sağlıklı olanlara göre düşük olarak belirlenmiştir. Sağlıklı ve infertil bireylerin serumlarında bir korelasyona rastlanmazken, normal bireylerin seminal plazma  $\beta$ -end düzeyleri, serumdaki düzeylerin yaklaşık 2 katı olarak bildirilmiştir. Seminal plazma  $\beta$ -end düzeyleri, sperm sayıları ile de korelasyon göstermemiştir ancak aynı korelasyon serumda belirlenmemiştir (20).

İnsan sperminde akrozomal bölge ve boyun kısmında (4), at sperminde ise kuyruk ve baş bölgesinde lokalize olan  $\mu$ -reseptörler tanımlanmıştır ve bu reseptörlerin sperm fonksiyonlarında etkili olabileceği ileri sürülmüştür (3). Sperm fonksiyonları nalokson tarafından etkilenir; nalokson düşük dozlarda progresif motiliteyi azaltırken, yüksek dozlarda progresif motiliteyi artırmaktadır. Sperm hızı, düşük nalokson dozlarında düşük erken, yüksek nalokson dozlarında ise önemli düzeyde yükselmiştir (3). Atların spermelerinde ayrıca kuyruk kısmında lokalize olan  $\beta$ -reseptörlerin de bulunduğu,  $\beta$ -reseptör antagonisinin düşük dozlarda sperm motilitesini artırdığı, yüksek dozlarının ise tam tersi bir etki yaptığını bildirilmektedir (5). Agirregoitia ve ark. (1), insan spermatozoasında, başta bazı bölümleri ile kuyrukta lokalize olan  $\mu$ - ve  $\beta$ -reseptörler bulunduğunu, progresif motilitenin  $\mu$  reseptör agonisti olan morfin ile inkübasyon sonrasında önemli düzeyde düştüğünü, nalokson tarafından ise morfinin bu etkisinin bloke olduğunu belirlemiştir. Delta reseptör antagonisti naltrindol, eklenir eklenmez, progresif motiliteyi belirgin olarak düşürmüştür, ancak  $\beta$ -agonisti olan DPDPE'nin bir etkisi olmamıştır. Kapa agonisti ya da antagonistinin ise progresif motilite üzerine herhangi bir etkisi olma-

mıdır (1). İnsan ve at spermatozoasında ilk kez tanımlanan bu reseptörlerin varlığı, opioid sistem ile sperm fizyolojisi arasında bir ilişkinin varlığını göstermesi açısından önemli olabilir.

### Beta-Endorfinin Dişil Üreme Sistemi ile İlişkileri:

Beta-endorfin ve reseptörleri dişil üreme sisteminde tanımlanmıştır ve dişilik hormonları ile etkileşiminde olduğu belirlenmiştir. Ovaryum folikül sıvısı, korpus luteum, ovaryum granüloza ve interstisyel hücreleri  $\beta$ -end içeren yapılarıdır (19, 44, 46).

Ovaryumlardaki sentezi POMC'den köken alan (64)  $\beta$ -end'in sentezi ve salınımı gonadotropinler tarafından regüle edilebilmektedir. PMSG ve hCG, rat ovaryumlarından  $\beta$ -end salınımını artırmakta, pubertase ulaşmamış ratlara PMSG uygulaması ile ovaryum  $\beta$ -end düzeyi önemli düzeyde yükselmiştir (37). İn vitro GnRH'nın, rat hipofizinden  $\beta$ -end sekresyonunu artırdığı (28), in vivo GnRH'nın ise  $\beta$ -end salınımı üzerine bir etkisinin olmadığını bildirilmiştir (47). Folikül stimüle edici hormon,  $\beta$ -end sekresyonunda etkili olabilmektedir; Kaminski ve ark. (36), domuz ovaryum folikül sıvısındaki en yüksek  $\beta$ -end konsantrasyonunu siklusun 1-5 günlerindeki küçük foliküllerden elde etmiş ve  $\beta$ -end'in bu dönemdeki artışının, erken luteal fazdaki FSH artışıyla bağlantılı olduğunu belirtmiştir. En düşük  $\beta$ -end düzeyi ise siklusun 17-21. günlerinde elde edilmiş bu günlerde FSH düzeyinin de düşük olması FSH'nın  $\beta$ -end salınımına etkisini desteklemiştir.  $\beta$ -endorfin, pubertase ulaşmamış ratlarda sirkadyan ritim gösterir. Pubertase öncesinde medial bazal hipotalamik  $\beta$ -end düzeyleri düşük iken, pubertase giren ratlarda bu düzeyler önemli düzeyde yükselmiştir. Ayrıca pubertaste uygulanan östradiol-benzoat, medial bazal hipotalamik  $\beta$ -end düzeylerini de düşürmüştür ve östradiolon  $\beta$ -end'in sirkadyan ritmini etkilediği belirlenmiştir (17).

Koyunlarda sezon içi luteal fazda, hipotalamusun arkuat nükleusunda bulunan  $\beta$ -end nöronlarında anöstrus dönemine göre %35 civarında bir azalma meydana geldiği bildirilmiştir, anöstrusta,  $\beta$ -end'in LH üzerine bir etkisinin olmadığını, ancak sezon içi luteal fazdaki bu değişimin, LH üzerine etkilerinin olabileceği ileri sürülmektedir. Koyunlarda sezon içi ve dışı farklı düzeylerde seyreden  $\beta$ -end'in, dişil üreme sisteminin modülasyonunda etkilerinin olduğu düşünülmektedir (69).

Opioid peptidler parakrin veya otokrin yollarla insan granüloza hücrelerinde (23), rat (37) ve sıvı (73) luteal hücrelerinde steroidogenezisi etkilemektedir. Dolaylı olarak da hipofizden

gonadotropin salgılanmasını etkileyerek ovaryum fonksiyonları üzerinde rol oynamaktadır. Beta-endorfinin prolaktin, büyüme hormonu ve vazopressin sekresyonunu stimüle ettiği, oksitosin, FSH ve LH sekresyonunu ise inhibe ettiği bildirilmiştir (30). Ovariektomize ratlarda  $\beta$ -end'in intraserebral mikroenjeksiyonu sonucunda LH mRNA düzeyleri naloksonla geri dönüşümsüz olarak azalmıştır (29). Luteinize edici hormon üzerine olan inhibe edici etkisi GnRH üzerinden olmaktadır (61).

Wistar ratlarda proöstrusta uygulanan morfin ve diğer opioid agonistleri LH salgılanımını ve ovulasyonu naloxone ile geri dönüşümlü bir şekilde bloke etmiştir (34). Beta-endorfin erkek, gebe ve postpartum dönem ratlarda prolaktin salınımını artırmaktadır (39, 60, 63). Yang ve ark. (77), proöstrustaki ratlarda çiftleşme sonrasında meydana gelen akut prolaktin artışının, arcuate nükleustaki  $\beta$ -end nöronlarında meydana gelen aktivasyondan dolayı olduğunu belirtmektedirler. Ratlarda, hCG enjeksiyonundan sonra uygulanan prolaktin, ovule olan oosit sayısını azaltırken, ovaryumlardan  $\beta$ -end salınımını artırmıştır (59). Beta-endorfin, in vitro, oosit maturasyonunu naloksonla geri dönüşümlü bir şekilde inhibe etmiştir (55).

Beta-endorfinin seksüel kabulü azaltıcı etkisinin olduğu sanılmaktadır; Pfau ve ark. (57),  $\beta$ -endorfinin ratlarda seksüel kabulü azaltıcı yönde etki gösterdiği ve bu etkilerin opioid antagonistleri tarafından bloke olduğunu bildirmiştir. Marin Bivens ve Olster (49) östradiol benzoat uygulanan obez Zucker ratlarda, opioid antagonisti naltrexone'un subkutan enjeksiyonu ile seksüel kabulün arttığını ve morfinin naltrexonun bu etkisini antagonize ettiğini belirtmiştir. Vagina içerisine enjekte edilen  $\beta$ -end'in dişi ratlarda seksüel isteği azaltmasından ve seminal plazmada  $\beta$ -end bulunmasından dolayı ejakülasyon sonrasında dişi ilerde meydana gelen seksüel isteksizlik, seminal sıvıda bulunan  $\beta$ -end ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Polikistik over sendromlu kadınlarda, plazma  $\beta$ -end düzeyleri önemli oranda yükselmekte ancak hipofizden CRF'ye yanıtı sağlıklılarla aynı olmaktadır. Bu kadınlara oral glikoz uygulanmasını takiben plazma insülin ve  $\beta$ -end düzeyleri yükseldikenden, polikistik overli bireylerdeki yüksek  $\beta$ -end düzeylerinin hipofizden çok pankreatik kökenli olabileceği ileri sürülmüştür (12).

Artı kesici etkinliği kanıtlanmış olan  $\beta$ -end'in gebeliğin sonuna doğru ve doğumda oluşan artı gerilimi yatıştırıcı etkisinin olduğu düşünülmektedir.

dir. Ratlarda doğumdan hemen önce ve doğum sırasında artırıya uyarıcı etkisi yükselmektedir (38). Doğum esnasında anne plazma ve bebek göbek kordonu  $\beta$ -end düzeyleri belirgin olarak yükselmektedir (62).

Sonuç olarak,  $\beta$ -endorfinin genel olarak dişi ilerde FSH ve LH'nin inhibisyonunda, doğum esnasında artırıya karşı cevapta, prolaktin sentezinin artırılmasında ve steroidogenezde etkileri bulunmaktadır.  $\beta$ -endorfinin FSH ve LH sekresyonunu baskılaması dişi ilerdeki siklus devamlılığı için de önemli olabilmektedir. Beta-enderkeklere testosteron sentezini de baskılamaktadır. Son yıllarda semende  $\beta$ -end ve spermatozoit plazma membranı üzerinde opioid reseptörlerin belirlenmesi de sperm fonksiyonlarında  $\beta$ -end'in etkilerinin olabileceğini düşündürmektedir.

#### Kaynaklar

1. Agirregoitia E, Valdivia A, Carracedo A, Casis L, Gil J, Subiran N, Ochoa C Irazusta J, 2006. Expression and localization of  $\delta$ -,  $\kappa$ - and  $\mu$ -opioid receptors in human spermatozoa and implications for sperm motility. *J Clin Endocrinol Metab*, 91: 4969-4975.
2. Akalin PP, Ba pınar N, 2010. Effects of beta-endorphin on plasma glucose levels. *Bull Vet Ins Pulawy*, 54: 277-282.
3. Albrizio M, Guaricci AC, Maritato F, Sciorsci RL, Mari G, Calamita G, Lacalandra GM, Aiudi, GG, Minoia R, Dell'Aquila ME and Minoia P, 2005. Expression and subcellular localization of the mu-opioid receptor in equine spermatozoa: evidence for its functional role. *Reproduction*, 129: 39-49.
4. [Albrizio M](#), [Ciro Guaricci A](#), [Calamita G](#), [Zarrilli A](#), [Minoia P](#), 2006. Expression and immunolocalization of the mu-opioid receptor in human sperm cells. *Fertil Steril*, [86](#): 1776-1779.
5. Albrizio M, Lacalandra GM, Micera E, Guaricci AC, Nicassio M, Zarrilli A, 2010. Delta opioid receptor on equine sperm cells: subcellular localization and involvement in sperm motility analyzed by computer assisted sperm analyzer (CASA). *Reprod Biol Endocrinol*, 8: 78.
6. [Anand LN](#), [Vijayan E](#), 1998. Studies on the effect of intratesticular administration of opioid peptides, naloxone or N-acetyl beta-endorphin antiserum on some testicular parameters in rats. *Indian J Physiol Pharmacol*, 42: 107-112.

7. Angelogianni P, Li HL, Gianoulakis C, 2000. Ontogenesis of proopiomelanocortin and its processing to beta-endorphin by the fetal and neonatal rat brain. *Neuroendocrinology*, 72: 231-241.
8. Baba S, Miyachi Y, 1981. Neuropeptides in the rabbit eye, I. RIA for beta-endorphin, substance P and neurotensin in the aqueous humor. Iris-ciliary body and retina. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*, 85: 1267-1272.
9. Bender T, Törük I, Barna I, Geher P, 2001. Beta-endorphin-like immunoreactivity in human aqueous humor and crystalline lens. *Peptides*, 22: 685-687.
10. Brooks AN, Lmning N, Haynes NB, 1986. Endogenous opioid peptides and control of gonadotropin secretion. *Res Vet Sci*, 41: 285-299.
11. Bunn SJ, Marley PD, Livett BG, 1988. The distribution of opioid binding subtypes in the bovine adrenal medulla. *Neuroscience*, 27: 1081-1094.
12. [Carmina E](#), [Ditkoff EC](#), [Malizia G](#), [Vijod AG](#), [Janni A](#), [Lobo RA](#), 1992. Increased circulating levels of immunoreactive beta-endorphin in polycystic ovary syndrome is not caused by increased pituitary secretion. *Am J Obstet Gynecol*, 167: 1819-1824.
13. Chen CL and Madigan MB, 1987. Regulation of testicular pro-opiomelanocortin gene expression. *Endocrinology*, 121: 590-596.
14. Childers SR, 1988. Opiate-inhibited adenylate cyclase in rat brain membranes depleted of G<sub>s</sub>-stimulated adenylate cyclase. *J Neurochem*, 50: 543-553.
15. Collado-Escobar D, Rovati LC, Ganzetti I, Cocchi D, Panerai AE, Li CH, 1986. The b-endorphin-induced secretion of growth hormone but not prolactin is inhibited by an opioid antagonist. *Eur J Pharmacol*, 129: 385-387.
16. Cornwall GA and Hann SR, 1995. Specialized gene expression in the epididymis. *J Androl*, 16: 379-383.
17. [Criscuolo M](#), [De Gaetani C](#), [Ficarra G](#), [Nappi RE](#), [Migaldi M](#), [Petraglia F](#), [Genazzani AR](#), [Trentini GP](#), 1994. Ontogeny of the circadian rhythm in medial basal hypothalamic beta-endorphin content in female rat. *J Endocrinol Invest*, 17: 697-701.
18. Debold CR, Nickolson WE, Orth DN, 1988. Immunoreactive POMC peptides and POMC-like messenger ribonucleic acid are present in many rat nonpituitary tissues. *Endocrinology*, 122: 2648-2657.
19. Ehrenreich H, Stock A, Schulz R, 1985. Opioids in bovine luteal cell cultures, *Materials of the 10<sup>th</sup> Congress of Medicinal and Veterinary Sciences Society*, 27-30, Berlin-Germany.
20. El-Haggar S, El-Ashmawy, Attia A, Mostafa T, Roaiah F, Fayez A, Ghazi S, Zohdy W, Roshdy N, 2006. Beta-endorphin in serum and seminal plasma in infertile men, *Asian J Androl*, 8: 709 – 712.
21. [Elias AN](#), [Fairshter R](#), [Pandian MR](#), [Domurat E](#), [Kayaleh R](#), 1989. Beta-endorphin/beta-lipotropin release and gonadotropin secretion after acute exercise in physically conditioned males. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*, 58: 522-527.
22. Eskeland NL, Molineaux CJ, Schachter BS, 1992. Regulation of beta-endorphin secretion by corticotropin-releasing factor in the intact rat testis. *Endocrinology*, 130: 1173-1179.
23. Facchinetti F, Nalin A, Petraglia F, Galli V, Genazzani AR, 1985. Reduced ACTH while normal  $\beta$ -endorphin CSF levels in early epileptic encephalopathies. *Peptides*, 6: 31-33.
24. Fabbri A, Tsai Morris CH, Luna S, Fraioli F, Dufau ML, 1985. Opiate receptors are present in rat testis, identification and localization in sertoli cells. *Endocrinology*, 117: 2544-2546.
25. Fabbri A and Dufau ML, 1988. Hormonal regulation of -endorphin in the testis. *J Steroid Biochem*, 30: 347-352.
26. Forman LJ, Cavalieri T, Estilow S, Tatarian GT, 1990. The elevation of immunoreactive -endorphin in old male rats is related to alterations in dopamin and serotonin. *Neurobiol Aging*, 11: 223-227.
27. [Forman LJ](#), [Estilow S](#), [Hock CE](#), 1989. Localization of beta-endorphin in the rat heart and modulation by testosterone. *Proc Soc Exp Biol Med*, 190: 240-245.
28. Gambacciani M, Yen SSC, Rasmussen DD, 1988. GnRH stimulates ACTH and immunoreactive beta-endorphin release from the rat pituitary in vitro. *Life Sci*, 43: 755-760.



29. [Gajewska A](#), [Kochman K](#), [Lerrant Y](#), [Kochman H](#), [Counis R](#). 2000. Modulation of luteinizing hormone subunit gene expression by intracerebroventricular microinjection of gonadotropin-releasing hormone or beta-endorphin in female rats. *Biochim Biophys Acta*, 1523: 217-224.
30. Genazzani AR, Petraglia F, Fascinetti F, Golinelli S, Oltramari P, Santoro V, Volpe A, 1988. Evidence for a dopamine-regulated peripheral source of circulating beta-endorphin. *J Clin Endocrinol Metabol*, 66: 279-283.
31. Gindoff P ve Ferin M, 1987. Endogenous opioid peptides modulate the effect of corticotropin-releasing factor on gonadotropin release in the primate. *Endocrinology*, 121: 837-841.
32. Givalois L, Li S, Pelletier G, 1999. Differential involvement of adrenal and gonadal steroids in anterior and intermediate pituitary proopiomelanocortin mRNA expression induced by the endogenous benzodiazepine, octadecaneuropeptide, in adult male rats. *J Endocrinol*, 161: 307-316.
33. Hartwig AC, 1991. Peripheral beta-endorphin and pain modulation. *Anesth Prog*, 38:75-78.
34. Ieri T, Chen HT, Campbell GA, Meites J, 1980. Effects of naloxone and morphine on the proestrus surge of prolactin and gonadotropins in the rat. *Endocrinology*, 106: 1568.
35. Jevremovic M, Terzic M, Kartaljevic G, Popovic V, Rosic B, Filipovic, 1991. The determination of immunoreactive beta-endorphin concentration in the human fetal and neonatal thymus. *Horm Metab Res*, 23: 623-624.
36. Kaminski T, Siawrys G, Bogacka I, Przala J, 2000. The physiological role of beta-endorphin in porcine ovarian follicles. *Reprod Nutr Dev*, 40 (1), 63-75.
37. Kato T, Kumai A, Okamoto R, 1993. Effect of beta-endorphin on cAMP and progesterone accumulation in rat luteal cells. *Endocr J*, 40: 323-328.
38. Kaya S, 1997. Narkotik a rı kesiciler ve antagonistleri. Kaya S. Pirinçci . Bilgili A. eds. *Veteriner Uygulamalı Farmakoloji* . 1. Baskı, Cilt 1, Ankara: Medisan Yayınevi, ss: 211-215.
39. Kehoe L, Parman R, Janik J, Callahan P, 1993. Opiate receptor subtype involvement in the stimulation of prolactin release by beta-endorphin in female rats. *Neuroendocrinology*, 57: 875-883.
40. Kubik RB, Shippenberg TS, Herz A, 1990. Involvement of central  $\mu$  and  $\delta$  opioid receptors in mediating the reinforcing effects of b-endorphin in the rat. *Eur J Pharmacol*, 175: 63-69.
41. LaMendola J, Martin SK, Steiner DF, 1997. Expression of PC3, Carboxypeptidase E and enkephalin in human monocyte-derived macrophages as a tool of genetic studies. *Febbs Lett*, 404: 19-22.
42. Law PY, Loh HH, Li AH, 1979. Properties and localization of b-endorphin receptor in rat brain. *Proc Natl Acad Sci*, 76: 5455-5459.
43. Li CH, 1981. b-endorphin, Volume 10, in 'Hormonal Proteins and Peptides'. London: Academic Press INC LTD, Great Britain.
44. Lim AT, Lolait S, Barlow JW, O.W.S, Zois L, Toh BH, Funder JW, 1983. Immunoreactive beta-endorphin in sheep ovary. *Nature*, 303: 709-711.
45. Loh HH, Tseng LF, Wei E, Li CH, 1976. Beta-endorphin is a potent analgesic agent. *Proc Nat Acad Sci*, 73: 2895-2898.
46. Lolait SJ, Autelitano DJ, Markwick AJ, Toh BH, Funder JW, 1986. Co-expression of vasopressin with beta-endorphin and dynorphin in individual cells from the ovaries of brattleboro and long-evans rats: immunohistochemical studies. *Peptides*, 7: 267-276.
47. [Matziari C](#), [Ioannidou M](#), [Kaiki-Astara A](#), [Guiba-Tziampiri O](#), 2000. Beta-endorphin plasma levels after intravenous administration of GnRH in female rats. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 93: 205-208.
48. Mizoguchi H, Wu HE, Narita M, 2001. Partial agonistic action of endomorphins in the mouse spinal cord. *Neurosci Lett*, 310: 66-68.
49. Marin Bivens CL, Olster DH, 1999. Opioid receptor blockade promotes weight loss and improves the display of sexual behaviors in obese zucker female rats. *Pharm Biochem Behav*, 63: 515-520.

50. [Morales Martínez ME](#), [Pedrón N](#), 1999. Beta-endorphins and the male reproductive system. *Ginecol Obstet Mex*, 67: 183-187.
51. Murray RK, Mayes P, Granner D, Rodwell V, eds., 1993. *Harper'in Biyokimyası*. İstanbul: Barı Kitabevi, ss. 603-604.
52. Nakanom Y, Suda T, Sumitomo T, Tozawa F, Demura H, 1991. Effect of sex steroids in beta-endorphin release from rat hypothalamus. *Brain Research*, 553: 1-3.
53. Nock B, 1995. Kappa and epsilon receptor binding, Tseng LF. eds. *The Pharmacology of Opioid Peptides*. 1. edition, Singapore: Harwood Academic Publishers, pp: 29-56.
54. Owen MD, Gürün S, Zagola GP, Millington WR, 1997. Glycyl-L-glutamine [ $\beta$ -endorphin-(30-31)] attenuates hemorrhagic hypotension in conscious rat. *Am J Physiol*. 273: 1598-1606.
55. [O WS](#), 1990. The effect of beta-endorphin on rat oocyte maturation in vitro. *Mol Cell Endocrinol*, 68: 181-185.
56. Petraglia F, Vale W, Rivier C, 1986. Opioids act centrally to modulate stress- induced decrease in luteinizing hormone in the rat. *Endocrinology*, 119: 2445.
57. Pfaus JG, Pfaff DW, 1992.  $\mu$ ,  $\delta$ , and  $\kappa$ -opioid agonists selectively modulate sexual behaviors in the female rat: deferential dependence on progesterone. *Horm Behav*, 26: 457-473.
58. Pluchino N, Ninni F, Casarosa E, Giannini A, Merlini S, Cubeddu A, Luisi M, Cela V, Genazzani AR, 2009. Sex differences in brain and plasma  $\beta$ -endorphin content following testosterone, dihydrotestosterone and estradiol administration to gonadectomized rat. *Neuroendocrinology*, 89: 411-423.
59. [Polisseni E](#), [Faletti AG](#), [Pereira VM](#), [Reis AM](#), [Camargos AF](#), [Reis FM](#), 2005. Prolactin inhibits oocyte release after gonadotropin stimulation in the rat: putative mechanism involving ovarian production of beta-endorphin and prostaglandin. *Fertil Steril*, 83: 1119-1124.
60. Rivier C, Vale W, Ling N, Brown M, Guillemin R, 1977. Stimulation in vivo of the secretion of prolactin and growth hormone by beta-endorphin. *Endocrinology*, 100: 238-241.
61. Ropert JF, Quigley ME, Yen SSC, 1981. Endogenous opiates modulate pulsatile luteinizing hormone release in humans. *J Clin Endocrinol Metab*, 52: 583-585.
62. Rothenberg SJ, Chicz-DeMet A, Schnaas L, Karchmer S, Salinas V, Guzman LA, 1996. Umbilical cord beta-endorphin and early childhood motor development. *Early Hum Dev*, 46: 83-95.
63. Sagrillo CA, Voogt JL, 1992. Time-dependent changes in beta-endorphin stimulated prolactin release during pregnancy. *Neuroendocrinology*, 56: 246-254.
64. Sanders SL, Melner MH, Curry TE, 1990. Cellular localization of ovarian proopiomelanocortin mRNA during follicular and luteal development in the rat. *Mol Endocrinol*, 4: 1311-1319.
65. Sarkar DK, Yen SCC, 1984. Prolactin (PRL) inhibits luteinizing hormone releasing hormone (LHRH) secretion into pituitary stalk blood : a possible role of beta-endorphin as a mediator. *Seventh International Congress of Endocrinology*. 1291, Excerpta Medica, Amsterdam-Holland.
66. Shavali S, Ho B, Govitrapong P, Swalom S, Ajjimaporn A, Klongpanichapak S, Ebdi M, 2005. Melatonin exerts its analgesic actions not by binding to opioid receptor subtypes but by increasing the release of  $\beta$ -endorphin an endogenous opioid. *Brain Res Bul*, 64: 471-479.
67. Shu-Dong T, Philips DM, Halmi J, Krieger D, Bardin CW, 1982. Beta-endorphin is present in the male reproductive tract of five species. *Biol Reprod*, 27: 755-764.
68. Singer R, Bruchis S, Sagiv M, Allalouf D, Levinsky H, Kaufman H, 1989.  $\beta$ -endorphin and calcitonin in human semen. *Arch Androl*, 23: 77 – 81.
69. Skinner DC, Herbison AE, 1997. Effects of photoperiod on estrogen receptor, tyrosine hydroxylase, neuropeptide Y, and  $\beta$ -endorphin immunoreactivity in the ewe hypothalamus. *Endocrinology*, 138: 2585-2595.
70. Insley PW, Fridland GH, Killmar JT, Desiderido DM, 1988. Purification, characterisation and localization of neuropeptides in the cornea. *Peptides*, 9: 1373-1379.



71. Tsong SD, Phillips D, Halmi N, Liotta AS, Margioris A, Bardin CW, Krieger DT, 1982. ACTH and B-endorphin-related peptides are present in multiple sites in the reproductive tract of the male rat. *Endocrinology*, 110: 2204-2206.
72. Valenca MM, Negro-Villar A, 1986. Proopiomelanocortin derived peptides in testicular interstitial fluid, characterization and changes in secretion after human chorionic gonadotropin or luteinizing hormone-releasing hormone analog treatment. *Endocrinology*, 118: 32-27.
73. Varsano JS, Izhar M, Perk K, Shemes M, 1990. Effect of beta-endorphin on steroidogenesis by bovine luteal cells. *Reprod Fertil Dev*, 2: 373-343.
74. Wardlaw SL, Wehrenberg WB, Ferin M, Antunes J, Frantz AG, 1982. Effect of sex steroids on beta-endorphin in hypophyseal portal blood. *J Clin Endocrinol Metab*, 55: 877-881.
75. Wiesner JB, Moss R, 1986. Behavioral specificity of  $\beta$ -endorphin suppression of sexual behavior: Differential receptor antagonism. *Pharmacol Biochem Behav*, 24: 1235-1239.
76. Xu JY, Fujimoto JM, Tseng LF, 1992. Involvement of supraspinal epsilon and mu opioid receptors in inhibition of the tail-flick response induced by etorphine in the mouse. *J Pharmacol Exp Ther*, 263: 246-252.
77. Yang S, Lee Y, Voogt J, 2000. Involvement of endogenous opioidergic neurons in modulation of prolactin secretion in response to mating in female rat. *Neuroendocrinology*, 72: 20-28.
78. Zagon IS, Gibo DM, McLaughlin PJ, 1991. Zeta, a growth related opioid receptor in developing rat cerebellum: Identification and characterization. *Brain Research*, 551: 28-35.

**Yazı ma Adresi:**

Dr. Pınar Peker AKALIN  
Tarım ve Köyi leri Bakanlığı,  
Merkez Veteriner Kontrol ve Ara tırma Enstitüsü,  
Ankara, Türkiye.  
E-mail: pinarpekakalin@hotmail.com