

Opioid Peptidler ve Bir Opioid Peptid Antagonisti Olan Naloxon'un Üreme Üzerine Etkileri

Nadide Nabil KAMILOĞLU* Ebru BEYTUT* Semin ÖZSAR*

* Kafkas Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Kars-TÜRKİYE

Yayın Kodu: 2005/07-D

Özet

Bu derlemede opioid sistem ve opioid peptidlerin naloxon ile etkileşimine bağlı olarak üreme sisteminde oluşan fizyolojik değişimler hakkında geniş bir değerlendirme sunulmuştur.

Anahtar sözcükler: Naloxon, opioid peptitler, üreme sistemi

Effect of Opioid Peptides and an Opioid Peptides Antagonist Naloxone on Reproduction

Summary

In this review we suggested that opiate peptides and the effect of naloxone on opiate systems that affect reproduction.

Keywords: Naloxone, opiate peptides, reproduction

GİRİŞ

Bu yayında opioid peptidlerin üreme üzerindeki etkileri bir opioid peptid antagonisti olan naloxon aracılığı ile açıklanmaya çalışılmıştır. Opioid peptidlerin üreme sisteminde aktivite gösterdiği başlıca bölge hipotalamustaki GnRH nöronları üzerindeki opioid reseptör bölgeleridir. Naloxon ise median eminense GnRH salgılanmasının opioid baskılanmasını bloke etmek suretiyle yakın aralıklarla LH pulslarına sebep olarak etkisini gösterir ve bir çok durumda plazma gonodotropinlerinde de artmaya neden olur. Bu nedenle, yapılacak araştırmalara ışık tutmak amacıyla bu konuda yayınlanmış güncel bilgilerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

1. OPIOİD SİSTEM

Beyinde opioid reseptörlerin keşfedilmesiyle birlikte¹ endojen opioidler araştırıldı ve bunu takiben de 2 pentapeptid 5-met-enkephalin ve 5-leu-enkephalin'in yapısı belirlendi². Bunların aralarındaki yapısal tek fark sadece 5 pozisyonundaki bir amino asit idi. Bu izlenim; β -endorfin, dynorfin gibi çok sayıda opioid peptidlerin keşfi için bir ipucu olmuştur. Bunların analjezik etkileri olduğu ve opioid reseptör bölgelerine bağlandıkları için, bu peptidlerin hepsi opioid peptidler olarak adlandırılmaktadırlar.

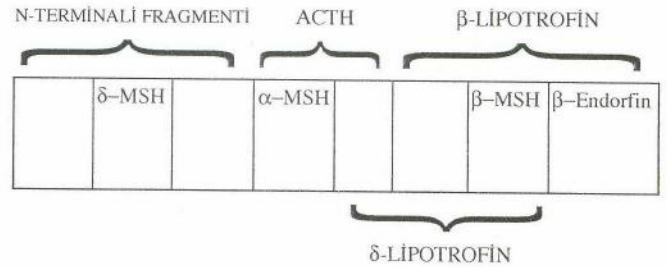
Endojen opioid peptitlerin en önemli üç grubunu enkefalinler, β -endorfinler ve dynorfinler oluşturur. Bu opioidlerin bilinen çeşitli özellikleriyle 3 prokürsör protein belirlenmiştir. Benzer sayıda amino asitlerden (257-265) oluşan bu proteinler pre-pro-opiomelanocortin (POMC), pre-pro-enkefalin-A ve pre-pro-enkefalin-B (pre-pro-dynorfin) olarak adlandırılmışlardır². Bu prokürsörlerin vücutta farklı dağılımları ve fonksiyonları vardır^{2,3}.

A- Pro-opiomelanocortin (POMC): Bir glikopeptittir. Molekülün N-terminaline bir karbonhidrat bağlanmıştır ve ilk belirlenen prokürsördür. POMC polipeptidi hipofiz bezinin intermedial ve anterior loplarda, hipotalamus ve beyinde, sempatik sinir sisteminde, akciğer, gastrointestinal kanal, plenta, erkek üreme sisteminde ve reproduktif kanalı içeren çeşitli periferik dokularda yapılır. POMC'den türeyen peptidler β -endorfin, δ -lipotropin, ACTH ve α -melanin stimulan hormonu (MSH) oluşturur.

B- Pro-enkefalinler: Enkefalinlerin, önceleri met-enkefalin ve leu-enkefalinin tek ve genel prokürsörü

olduğu sanılıyordu. Ancak neo-enkefalin ve dynorfinin prokürsörlerinin keşfiyle A ve B diye farklı pro-enkefalinlerin varlığı tespit edilmiş oldu. Met ve leu-enkefalin, pro-enkefalin A'nın alt ürünleridir. En yüksek düzeyleri adrenal medulla'da bulunan pro-enkefalin A, aynı zamanda posterior hipofizde, beyinde, spinal kordda ve gastrointestinal sistemde de yapılır. Pro-enkefalin B ise en yüksek miltarlarda sığının hipofiz nöro-intermedial lobunda, insanın ise beyin ve gastrointestinal sisteminde bulunmuştur. Pro-enkefalin B'nin en önemli ürünü dinorfinlerdir. Dinorfinlerin ortak özelliği yüksek analjezik potansiyelleri ve davranışsal etkileridir.

Opioid peptidler de diğer bir çok peptid hormonlar gibi bir gen tarafından kodlanan öncül bir peptitten sentezlenirler. Büyük ve inaktif olan bu polipeptit, yapısı içerisinde küçük ve aktif molekülleri içerir. Bu aktif moleküller daha sonra prokürsörlerinden ayrılırlar (Şekil 1). Bu üç sistemden oluşan nöronlar hipotalamusta bulunmaktadır³.



Şekil 1. Opioidler, ACTH ve ilgili biyolojik olarak aktif peptidler, büyük bir prokürsör molekülün (örn POMC) parçaları olarak sentez edilirler. Daha sonra farklı hücrelerde, farklı ürünler oluşturmak üzere ayrılırlar³.

Figure 1. Opioids, ACTH and related biologically active peptides were synthesized as a segment of large precursor protein. Afterwards, opioids separate from its precursors to form different products in different cells³.

1.1. OPIOİD RESEPTÖRLER

Opioidler, merkezi sinir sisteminde ve çeşitli periferik dokularda, bazı özel bölgeler ile etkileşime girerek çok farklı farmakolojik yanıtların şekillenmesine neden olurlar. Radyoaktif işaretli opioidler kullanılarak membranlardaki opioid reseptörlerin farmakolojisi moleküler düzeyde detaylı olarak incelenmiştir⁴. Opioid reseptörlerin çokluğu ve çeşitliliği farklı endojen opioid peptidlerin varlığı ile paralellik göstermektedir¹. Her opioid peptit için spesifik bir reseptör vardır ve opioidler reseptörlerin farklı tiplerine bağlanmak için

seçicilik gösterirler. Opioidler morfin reseptörleri olarak adlandırılan μ -reseptörlerine, enkefalin reseptörleri olarak adlandırılan δ -reseptörlerine ve κ -reseptörler olarak adlandırılan diğer bir grup reseptörlere bağlanırlar¹. Dinorfin ve α -neoendorfin tercihen κ -reseptörlerine bağlanmakla birlikte enkefalin ve morfinin de bu reseptörlere bağlanma afinitesi vardır. Naloxon ve naltroxon gibi opioid antagonistler ise enkefalin reseptörlerine kıyasla morfin reseptörlerine 10-20 kat daha fazla bağlanma eğilimi gösterirler¹.

1.2. OPIOİD PEPTİDLERİN SALGILANMASI ve FONKSİYONLARI

Endojen opioid peptidler, beyindeki ekstensif nöronal sistemlerde üretilirler ve hipofiz üzerindeki etkilerini hipotalamik nöroendokrin nöronların salgısal aktivitesini düzenleyerek gösterirler¹. Hipofiz β -endorfini ve adrenokortikotropik hormon (ACTH)'u birlikte salgılar. Genellikle β -endorfin veya enkefalin analogları prolaktin ve tiroid stimulan hormon (TSH) salgısını arttırırken, ACTH, kortizol ve luteotropik hormon (LH) düzeylerini baskılar. ACTH'nın baskılanması ile birlikte β -LPH (β -lipotropin) ve β -endorfin salgılanması da baskılanır. Bu durum bir feed-back sisteminin varlığını akla getirmektedir^{3,5}. Diğer taraftan, opioidlerin, nörohipofizel hormonlarla birlikte buldukları (met-enkefalin oksitosinle; dynorfin vazopresin ile vs.) ve bu hormonların daha sonraki salınımını baskılamakta görev aldıkları düşünülmektedir. Aynı zamanda, mediobazal hipotalamusta sentezlenen β -endorfinin de pulsatil GnRH salgılanmasını baskıladığı bilinmektedir⁶. Bir opioid reseptör antagonisti olan naloxon ise opioid reseptörü bloke ederek GnRH salınımını uyarır ve yakın aralıklarla LH pulslarına neden olur⁷.

2. ÜREME SİSTEMİNDE OPIOİD PEPTİDLER İLE NALOXON ETKİLEŞİMİ

2.1. LH ve GnRH SALINIMININ KONTROLÜNDE OPIOİD PEPTİDLER

Opioid peptitlerin hipotalamik GnRH ve LH salgılanmasının düzenlenmesinde rolü olduğunu bildiren pek çok araştırma vardır. Opioid peptidlerin aktivite gösterdiği başlıca bölge, hipotalamustaki GnRH nöronları üzerindeki opioid reseptörler⁵. β -endorfin'in GnRH salınımı üzerine etkisini gösterdiği yer olan median eminens en büyük kontrol bölgesidir⁸. Naloxon ise GnRH salgılanmasının opioid baskılanmasını median eminense bloke ederek yakın aralıklarla LH pulslarına sebep olur. Opioidlerin LH salgılanması üzerine

olan baskılayıcı etkisi de öncelikle GnRH nöronlarında olur. Hipotalamik opioidler, GnRH salınımında tonik bir baskılayıcı etki gösterirler; naloxon ile opioid reseptörün bloke edilmesi GnRH salınımını uyarır⁹.

Opioidler, anterior hipofizden salınan gonadotropinlerin salgılanmasını direkt olarak etkilemezler. Hipofizde çok az opioid reseptör vardır. Opioidler, GnRH nöronlarının terminallerinden GnRH'nın salgılanmasını önleyerek gonadotropin salgılanmasını baskırlarlar^{10,11}. Opioid antagonisti naloxon ile opioid reseptörün bloke edilmesi GnRH salınımında dolayısıyla plazma gonadotropinlerinde artışa neden olur. Diğer yandan, gonadal steroidlerin endojen opioid aktivitesini düzenlediği düşünülmektedir. Gonadotropin salgılanmasında ovarian steroidlerin negatif feedback etkisi kısmen GnRH nöronlarında artan bir opioidderjik baskılama ile yönlendirilmektedir. Naloxon'un bu etkisi, menstrual siklusun geç-foliküler ve mid-luteal fazlarında, LH'nın pulsatil salınımının frekansı ve yüksekliğinin artmasını uyardığı, fakat bu uyarının erken foliküler evrede veya postmenepozal dönemde olmadığı gösterilmesiyle belirlenmiştir¹². Erken foliküler evrede ve postmenepozal dönemde ovarian steroid feedback'inin akut azalması veya kaybolması, hipotalamik opioidlerin baskılanmasının azalması ile açıklanmaktadır.

Opioid peptidlerin muhtemelen diğer nörotransmitter sistemlerle ilişkiye girerek etkisini gösterdiği ve opioid reseptör dağılımı ile belli nörotransmitter maddeler arasında yakın ilişki bulunduğu da ortaya çıkarılmıştır^{13,14}. Ketoşelaminler'in ve 5-hidroksitriptaminin (5-HT), GnRH salınımının kontrolünde önemli rolü olduğu gösterilmiştir¹⁵. Opioid peptidler GnRH salınımı üzerine olan etkilerini, GnRH yapımını uyarıcı hormonların fonksiyonlarını kontrol eden sinir yapısı üzerindeki presinaptik bölgede bu nörotransmitterlerin sentezine ve/veya salınımına aracılık ederek gösterirler. Ketoşelaminler açısından beyindeki noradrenerjik nöronlar GnRH salgılanmasının düzenlenmesine katılır. Naloxon ise noradrenalinin salınımını kolaylaştırarak GnRH salınımını arttırır¹⁴. Ayrıca, dopaminin de gonadotropin salgılanmasının kontrolüne katıldığına dair deliller vardır. Serotonerjik nöron bakımından 5-HT'nin gonadotropin salgılanmasını baskılayan bir nörotransmitter olduğu belirtilmektedir¹⁶. 5-HT'nin uygulanması hem merkezi serotonerjik uyumu arttırır, hem de naloxonun uyardığı LH salınımını baskılar. Bu durum, LH salgılanması üzerine opioidlerin inhibitor etkisine, sentral serotonerjik sistemin de katılabileceğini göstermektedir.

2.2. STEROİD FEED-BACK MEKANİZMASINDA OPIOİD PEPTİDLER

Opioid peptidlerin çeşitli türlerde, gonadotropin salgılanmasını sağlayan steroid feed-back mekanizmasına aracılık ettiği ve opioid peptid aktivitesi ile ovarian steroid hormon düzeyleri arasında bir ilişki olduğu bildirilmiştir^{7,17}. Sarkar ve Yen¹⁸ β -endorfinin pro-östrusun başında en yüksek düzeylerde iken, pro-östrusun sonunda en düşük düzeylerde olduğunu göstererek, β -endorfinin düzeylerinin östrus siklusunun evresiyle değiştiğini göstermiştir. Diğer taraftan, median eminensdeki sinir terminellerinden β -endorfin salınımı ovarian steroidlerin etkisi altındadır. Naloxonun LH salgılanması üzerindeki uyarıcı etkisi ile β -endorfin düzeyleri arasında bir paralellik mevcuttur¹⁹. Hipotalamus ile korpus luteum arasındaki feedback ile salgılanan steroidler β -endorfin salınımını uyarır. Bitişik GnRH nöronlarının civarında β -endorfinin salınımının artması da GnRH tonus sıklığını azaltır ve bunu LH puls sıklığında takip eden bir azalma izler¹⁹. Yapılan bir araştırmada, dişi ratlara overiektomiden sonra naloxon uygulamasına karşın LH düzeylerinde belirgin bir azalma olduğu bildirilmiştir¹⁷. Ancak, östrojen veya progesteronun yeniden verilmesinin, hipotalamusta naloxon bağlanmasında bir artış oluşturduğu ve takip eden LH cevabında yükselmeye neden olduğu bildirilmiştir²⁰. Aynı şekilde, naloxonun en düşük dozunun (1 mg/kg) koyunların östrus siklusunun luteal fazında ve postpartum döneminde LH salınımını uarması ovarian steroidlerin, özellikle progesteronun, opioid mekanizmalar ile koyunlarda LH salınımını baskıladığını düşündürmüştür⁵. Ayrıca, östradiol ve opioid peptid kombinasyonunun, östrus siklusunun luteal fazı sırasında LH pulslarının sıklığını baskıladığı tespit edilmiş ve opioid peptidlerin östrus siklusunun hem luteal hem de foliküler fazında gonadotropin salgılanmasını düzenlediği bildirilmiştir⁷. Buna ilave olarak, kısa foliküler faz periyodunu etkileyen luteal faz progesteronunun rezidüel bir etkisi olabileceği de ifade edilmektedir. Keza, Whisnant ve Goodman¹¹ koyunların çiftleşme mevsiminde opioid peptidlerin, hem östradiol hemde progesteronun negatif feedback'ine katıldığını bildirmektedir. Opioidler ile steroid feedback arasındaki ilişkiye yönlendirilen çalışmalar, ostradiolün negatif feedback etkisinin opioidleri etkilememesine rağmen, progesteronun opioidlerjik mekanizmalarla LH salınımı üzerine negatif bir feedback etkiye sahip olduğunu göstermiştir.

2.3. POSTPARTUM DÖNEMDE OPIOİD PEPTİDLER ve NALOXON

Postpartum dönemdeki asiklik fazın, pulsatil LH salınımını, preovulator foliküler gelişmeyi ve steroidogenezisi baskılaması, GnRH puls jenaratörüne opioid peptidlerin baskılayıcı etkilerine atf edilmektedir¹⁵. Bununla birlikte, postpartum dönemin değişik zaman dilimlerinde naloxonun farklı affinitelerle farklı sınıflardaki opioid reseptörlere bağlanması, LH salınımını düzenleyen opioid reseptörlerin tipinin postpartum dönem süresince değişebileceğini de göstermektedir¹. Sinclair ve ark.²¹ naloxon verildikten sonra, postpartum 4. haftada postpartum 7. haftadan daha büyük bir LH cevabı tespit ettiklerini bildirmektedirler. Et sığırlarında postpartum dönemde yapılan bir çalışmada 200 mg naloxon uygulanmasının postpartum 42. günde serum LH konsantrasyonunu arttırdığı, fakat 14 ve 28. günlerde ise herhangi bir değişiklik gözlenmediği bildirilmiştir²². Aynı şekilde, postpartum dönemindeki kadınlara naloxon uygulanmasının postpartum 10. günde herhangi bir değişiklik oluşturmadığı halde, 14, 18 ve 25. günlerde LH salınımını attırdığı bildirilmiştir¹². Araştırma sonuçları bu dönemde endojen opioid peptidlerin LH salınımının düzenlenmesine katıldığını ve LH salınımının opioidler tarafından baskılanmasının postpartum aralık ilerlerken arttığını göstermektedir.

2.4. OPIOİD PEPTİDLER ve SEKSÜEL SIKLUS ÜZERİNE EMZİRMENİN ETKİSİ

Opioid peptidler emzirme ile uyarılan LH salgılanması üzerinde baskılayıcı bir etkiye de sahiptirler. Sığırlarda emzirme uyarımının kaldırılması ile β -endorfin düzeyleri azalmakla birlikte, LH'nin opioid baskılanması tamamen giderilememiştir. Böyle hayvanlarda naloxonun LH düzeylerinde artış oluşturduğu bildirilmiştir²³. Başka bir çalışmada, postpartum 18-19. günlerde emziren et sığırlarına naloxon uygulanmasının, LH düzeylerini, puls frekansını ve yüksekliğini arttırdığı ifade edilmiştir²⁴. Diğer taraftan, Greeg ve ark.²⁵ ise, naloxon'un hem emziren hem de süttten kesilmiş koyunlarda LH konsantrasyonunu arttırdığını belirlemişlerdir. Emzirme uyarımına yanıt olarak hipotalamik β -endorfin'in salınması, laktasyon sırasında β -endorfin'in GnRH salınımını azaltmak için hipotalamus içinde aktivite gösterdiğini ve böylece hipofizer gonadotropin salınımını baskıladığını akla getirmektedir.

2.5. OPIOİD PEPTİDLER ve MEVSİME BAĞLI ÇİFTLEŞME

Opioid peptidler mevsime bağlı olarak çiftleşen memelilerde, reproduktif aktivitenin mevsime bağlı olarak düzenlenmesine de katılır. Koyunlarda ve hamsterlerde gonadal aktivitede mevsime bağlı olarak meydana gelen azalma, hipotalamustaki GnRH salgılanmasının baskılanması ve buna bağlı olarak anterior hipofizden salınan LH salınımının azalması sonucunda meydana gelir^{26,27}. Tüm bu bilgilere dayanarak, opioid peptidler ile mevsime bağlı infertilite arasında pozitif bir ilişki olduğunu söylemek mümkündür. Bununla birlikte, reproduktif siklusun mevsime bağlı olarak aktif olduğu dönemde LH salınımını baskılayan fonksiyonel bir opioid peptid mekanizmasının olduğu, fakat reproduktif siklusun mevsime bağlı olarak inaktif olduğu dönemde ise böyle bir mekanizmanın belirlenmediği bildirilmiştir⁹. Koyunlarda reproduktif döngünün mevsimine bağlı olarak β -endorfin düzeylerinde belirgin değişiklikler oluştuğu, maksimum seviyelerin sonbaharda veya takip eden kısa günlerde ortaya çıktığı ifade edilmektedir^{5,27}. Ayrıca, erkek Syrian hamsterlerin kısa günlere maruz kalmasının medio-bazal ve anterior hipotalamusta β -endorfin seviyesinde bir artış oluşturduğu tespit edilmiştir²⁸. Diğer taraftan, hipotalamustaki opioid peptid aktivitesindeki değişikliklerin, reproduktif siklusu etkileyen melatonin mekanizmasının bir parçası olabileceği bildirilmiştir. Keza, kısa günlere maruz kalma sırasında anterior hipotalamustaki β -endorfin seviyesinde gözlenen artış, medio-basal hipotalamustaki melatonin miktarındaki artışla birlikte seyreder²⁶ ve bu durum plazma gonadotropinlerinde azalmaya neden olur²⁸.

2.6. BESLEMeye BAĞLI OPIOİD PEPTİT UYARIMININ LH-GnRH ÜZERİNE ETKİSİ

Merkezi Sinir Sisteminde opioid peptitlerin bildirilen asıl fonksiyonlarından biri de yem alınımının kontrolünde açlık komponentlerine aracılık yapmasıdır. Enerji kısıtlamasının etkisiyle artan opioid peptitlerin hipotalamik GnRH salınımını baskıladığı ve sonuçta pulsatil LH salınımını bozduğu gösterilmiştir. Araştırmacılar²⁹ LH salınımını baskılayan opioid mekanizmanın normal beslenen hayvanlarda nispeten durağan iken, açlık uyarımı ile aktive edildiğini belirlemişlerdir. Anöstrus'u uyarmak için uzun süre aç bırakılan dişi ratların posterior hipotalamusunda ve serebrospinal sıvısında β -endorfin düzeylerinin artmış olduğu tespit edilmiştir³⁰. Aynı zamanda, akut açlık sırasında pulsatil LH salınımının baskılanmasının östrojene bağımlı oldu-

ğu ve opioidlerin de bu baskılamaya katıldığı bildirilmiştir³¹.

Diğer taraftan, postpartum dönemin ilk ovulasyonu ile negatif enerji dengesi arasında da bir ilişki tespit edilmiştir. Prepartum beslenme postpartum dönemdeki LH salınımı üzerine etkisini hipotalamik met-enkefalin vasıtasıyla göstermektedir. Postpartum diet göz önüne alınmaksızın prepartum dönemde düşük enerji diyetiyle beslenen hayvanlarda postpartum 30. günde hipotalamusun preoptik bölgesindeki met-enkefalin düzeylerinin oldukça yüksek olduğu bildirilmiştir³². Ayrıca, yüksek enerjili (130 MJ ME/gün) diyetle beslenen hayvanların postpartum 5. hafta yüksek dozda naloxona cevap verdiği, düşük enerjili (80 MJ ME/gün) diyetle beslenenlerin ise cevap vermediği ifade edilmektedir²¹. Son yıllarda hipotalamik orjinli bir nöropeptit olan ve iştahı ve beslenme davranışını uyardığı bilinen nöropeptit Y (NPY)'nin GnRH-LH salınımını da düzenleyen bir katalizör olduğu bildirilmektedir³³. Buna göre, opioid peptitler ve NPY arasındaki negatif korelasyon preovulasyon ve ovarian LH dalgalarını uyaran nöroendokrin olayları düzenlemektedir denebilir.

Sonuç olarak, naloxon kullanılarak opioid peptidlerin üreme sistemindeki etkilerinin belirlenmesi amacıyla yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlar, yapılacak yeni araştırmalara ışık tutacaktır.

KAYNAKLAR

- 1 **Pert CB, Snyder SH:** Properties of opiate-receptor binding in rat brain. *Proc Natl Acad Sci, USA*, 70(8): 2243-7, 1973.
- 2 **Haynes NB, Lamming GE, Yang KP, Brooks AN, Finnin AD:** Endogenous opioid peptides and farm animal reproduction. In, Millingan SR (Ed): *Oxford Reviews of Reproductive Biology*. 11, 111-145, 1989.
- 3 **Bicknell RJ:** Endogenous opioid peptides and hypothalamic neurones. *J Endocrinol*, 107, 437-446, 1985.
- 4 **Snyder SH:** Drug and neurotransmitter receptors in the brain. *Science*, 224, 22, 1984.
- 5 **Horton RJE, Francis H, Clarke IJ:** Seasonal and steroid-dependent effects on the modulation of LH secretion in the ewe by intracerebroventricularly administered β -endorfin or naloxon. *J Endocrinol*, 122, 509-517, 1989.
- 6 **Aurich Chr, Burgman F, Hoppe H:** Opioid regulation of luteinising hormone and prolaktin release in the horse-identical or independent endocrine pathways. *Anim Reprod Sci*, 44, 127-134, 1996.
- 7 **Brooks, AN, Lamming GE, Haynes NB:** Opioid modulation of LH secretion in the ewe. *J Reprod Fertil*, 7, 693-708, 1986a.
- 8 **Conover CD, Kuljis RO, Rabii J, Advis JP:** Beta-endorphin regulation of luteinizing hormone releasing hormone release at the median eminence in ewes: Immunocytochemical and physiological evidence. *Neuroendocrinol*, 57, 1182-1195, 1993.

- 9 **Currie WD, Cook SJ, Rawlings NC:** LH secretion in ovariectomized ewes: effects of morphine and ovarian steroid interactions with naloxone during the breeding season and anoestrus. *Canadian J Anim Sci*, 71, 333-342, 1991.
- 10 **Aurich Chr, Schlote S, Hoppen HO, Klug E, Hoppe H, Aurich JE:** Effect of the opioid antagonist naloxone on release of luteinising hormone in mares during the anovulatory season. *J Endocrinol*, 142, 139-144, 1994.
- 11 **Whisnant CS, Goodman RL:** Effect of an opioid antagonist on pulsatile luteinizing hormone secretion in the ewe vary with changes in steroid negative feedback. *Biol Reprod*, 39, 1032-1038, 1988.
- 12 **Yen SSC:** Opiates and reproduction: Studies in women. In: Delitala G (Ed): *Opioid Modulation of Endocrine Function*. p191. Raven Press, New York, 1984.
- 13 **Soaje M, Bregonzio C, Caron RW, Deis RP:** Neurotransmitters involved in the opioid regulation of prolactin secretion at the end of pregnancy in rats. *Neuroendocrinol*, 80(1): 11-20, 2004.
- 14 **Cosgrove JR, Rensis F, Foxcroft GR:** Opioidergic pathways in animal reproduction: Their role and effects of their pharmacological control. *Anim Reprod Sci*, 33, 373-392, 1993.
- 15 **Cella SG, Locatelli V, Müller EE:** Opioid peptides in the regulation of pituitary hormones. In: *Opioid II. Handbook of Experimental Pharmacology*, vol. 104/II pp 473-495, Springer-Varleg, Berlin, 1993.
- 16 **Yılmaz B, Gilmore DP:** Delta opioid modulation of hypothalamic serotonergic neurotransmission in the ovariectomized and steroid-primed rat. *Neuro Endocrinol Lett*, 21(2):115-120, 2000.
- 17 **Bhanot R, Wilkinson M:** The inhibitory effect of opiates on gonadotrophin secretion is dependent upon gonadal steroids. *J Endocrinol*, 102, 133-141, 1984.
- 18 **Sarkar DK, Yen SS:** Changes in beta-endorphin-like immunoreactivity in pituitary portal blood during the estrous cycle and after ovariectomy in rats. *Endocrinology*, 116(5): 2075-2079, 1985.
- 19 **Van Vugt DA, Bakst G, Dyrenfurth I, Ferin M:** Naloxone stimulation of luteinizing hormone secretion in female monkey: influence of endocrine and experimental conditions. *Endocrinol*, 113, 1858-1864, 1983.
- 20 **Wilkinson M, Brawere JR, Wilkinson DA:** Gonadal steroid-induced modification of opiate binding sites in anterior hypothalamus of rats. *Biol Reprod*, 32, 501-506, 1985.
- 21 **Sinclair KD, Broadbent PJ, Hutchinson JSM:** Naloxone evokes a nutritionally dependent LH response in postpartum beef cows, but not in mid-luteal phase maiden heifers. *Anim Sci*, 61, 219-230, 1995.
- 22 **Whisnant CS, Thompson FN, Kiser TE, Barb CR:** Effects of naloxone on serum luteinizing hormone, cortisol and prolactin concentration in anoestrous beef cows. *J Anim Sci*, 62, 1340-1345, 1986a.
- 23 **Rund LA, Thompson FN, Byerley, DJ, Kiser TE:** Failure of naloxone to stimulate luteinising hormone secretion during pregnancy and steroid treatment of ovariectomized beef cows. *Biol Reprod*, 42, 619-624, 1990.
- 24 **Whisnant CS, Kiser TE, Thompson FN, Barb CR:** Opioid inhibition of luteinizing hormone secretion during the postpartum period in suckled beef cows. *J Anim Sci*, 63, 1445-1448, 1986b.
- 25 **Gregg DW, Moss GE, Hudgens RE, Malven DV:** Endogenous opioid modulation of luteinising hormone and prolaktin secretion in postpartum ewes and cows. *J Anim Sci*, 63, 838-847, 1986.
- 26 **Misztal T, Romanowicz K, Barcikowski B:** Effects of melatonin infused into the III ventricle on prolactin, beta-endorphin and luteotropin secretion in ewes during the different stages of the reproductive cycle. *Acta Neurobiol Exp (Wars)*, 56(3): 769-78, 1996.
- 27 **Brooks AN, Haynes NB, Yang K, Lamming GE:** Ovarian steroid involvement in endogenous opioid modulation of LH secretion in seasonally anoestrous mature ewes. *J Reprod Fertil*, 76, 709-715, 1986b.
- 28 **Chen HJ, Targovnik J, McMillan L, Randal S:** Age difference in endogenous opiate modulation of short photoperiod-induced testicular regression in golden hamsters. *J Endocrinol*, 101, 1-6, 1983.
- 29 **Diskin MG, Mackey DR, Roche JF, Sreenan JM:** Effects of nutrition and metabolic status on circulating hormones and ovarian follicle development in cattle. *Anim Reprod Sci*, 78(3-4): 345-70, 2003.
- 30 **Knuth UA, Friesen HG:** Starvation induced anoestrus: effect of chronic food restriction on body weight, its influence on oestrous cycle and gonadotrophin secretion in rats. *Acta Endocrinol (Copenh)*, 104(4): 402-9, 1983.
- 31 **Cagampang FRA, Maeda KI, Tsukamura H, Ohkura S, Ota K:** Involvement of ovarian steroids and endogenous opioids in fasting-induced suppression of pulsatile LH release in ovariectomized rats. *J Endocrinol*, 129, 321-328, 1991.
- 32 **Connor HC, Houghton PL, Lemenager RP, Malven PV, Parfet JR, Moss GE:** Effect of dietary energy, body condition and calf removal on pituitary gonadotropins, gonadotropin-releasing hormone (GnRH) and hypothalamic opioids in beef cows. *Domestic Anim Endocrinol*, 7, 403-411, 1990.
- 33 **Giraud SQ, Grace MK, Billington CJ, Levine AS:** Differential effects of neuropeptide Y and the mu-agonist DAMGO on "palatability" vs. "energy". *Brain Res*, 834(1-2): 160-3, 1999.