

نقش‌های فیزیولوژیک و پاتولوژیک اوپیوئیدهای آندوژن بر سیستم تولیدمثل

دکتر حامد شفارودی - دکتر احمد رضا دهپور

بخش فارماکولوژی دانشکده پزشکی - دانشگاه علوم پزشکی تهران

این لیگاندها به نام انکفالین‌ها دارای توالی پپتیدی با ۹۱ اسید آمینه بوده و از بتالیوتروپین جدا می‌شوند. گروهی دیگر به نام بتا آندورفین از اجزای ساختمانی بتالیوتروپین‌ها به دست می‌آیند. بتا آندورفین یکی از شناخته شده‌ترین پپتیدهای اوپیوئیدی در سیستم تولیدمثل می‌باشد. واژه آندورفین جهت توصیف اعمال شبه مورفینی با منشأ آندوژن به کار می‌رود. دینورفین‌ها، اندومورفین‌ها و ارفانین FQ از دیگر پپتیدهای اوپیوئیدی آندوژن می‌باشند (۱).

ساختمان بیوشیمیایی

آندورفین‌ها، انکفالین‌ها و دینورفین‌ها سه دسته از خانواده پپتیدهای اوپیوئیدی بوده، که از پیش‌سازهای پروتئینی مجزا اما مشابه به دست می‌آیند و دارای توزیع و گیرنده‌های متفاوتی هستند. پیش‌سازهای پپتیدهای اوپیوئیدی، پرواوپیوملانوکورتین³ (POMC)، پروانکفالین A و B و پرودینورفین می‌باشند. کنترل تولید پپتیدها یا در سطح نسخه برداری یا بعد از ترجمه ژنی صورت می‌پذیرد. شکافت آنزیماتیک شبه تریپسینی بیشترین مکانیسم ایجاد

جداسازی و ذکر مشخصات اولین اوپیوئیدهای آندوژن در سال ۱۹۷۵ توسط Hughes و همکاران صورت پذیرفت. از آن زمان تا کنون اطلاعات بسیاری در ارتباط با این ترکیبات و نقش آن‌ها در سیستم آندوکرین به دست آمده است.

هدف از این نوشتار، مروری بر تأثیر سیستم اوپیوئیدی در پدیده‌هایی مانند بلوغ، سیکل قاعدگی، سنتز استروئیدها در بیضه و تشکیل مایع بینابینی در بافت بیضه¹ (TIF) می‌باشد، همچنین تأثیر سیستم مذکور بر تعدادی از اختلالات سیستم تولید مثل چون سندرم پیش از قاعدگی² (PMS)، آمنوره ناشی از ورزش و آمنوره ناشی از استرس‌های سایکولوژیک مورد بررسی قرار گرفته است.

تاریخچه

بر خلاف کشف معمول بیشتر هورمون‌ها، گیرنده‌های اوپیوئیدی ابتدا در سال ۱۹۷۱ توسط Goldstein و همکاران از مغز جدا شدند و به دنبال آن در سال ۱۹۷۵ لیگاندهای آندوژن اوپیوئیدی توسط Hughes شناسایی گردیدند. گروهی از

پتیدهای اوپیوئیدهای از پیش‌سازهای مربوطه است.

پتیدهای اوپیوئیدی از طریق گیرنده‌های مختلف عمل می‌کنند هرچند معمولاً به یکی از این گیرنده‌ها تمایل بیشتری دارند. مثلاً انکفالین‌ها بیشتر به گیرنده‌های δ و بتا‌اندورفین به گیرنده‌های μ و دینورفین بیشتر به گیرنده‌های k_1 متصل می‌شوند. توزیع این گیرنده‌ها تعیین کننده بسیاری از اثرات فارماکولوژیک اوپیوئیدهای آندوژن می‌باشد (۱).

نقش سیستم اوپیوئیدی بر مکانیسم‌های فیدبکی محور هیپوتالاموس - هیپوفیز - گناد

علی‌رغم تحقیقات گسترده هنوز مکانیسم زمینه‌ای ترشح GnRH به خوبی شناخته نشده است. در حالی که استروئیدهای جنسی تنظیم کننده اصلی ترشح GnRH هستند، احتمال این که مستقیماً چنین تنظیمی را انجام دهند کم است. زیرا نورون‌های GnRH فاقد گیرنده‌های استروئیدی هستند. بنابراین به نظر می‌رسد تأثیر استروئیدها در ترشح GnRH غیرمستقیم و توسط ناقل‌های تحریکی یا مهاری که می‌توانند سیگنال‌های استروئیدی را روی نورون‌های GnRH تعدیل یا تشدید نمایند، صورت پذیرد. مطالعات نشان می‌دهند ناقل نورون‌های مهاری یا تحریکی یک مکانیسم «accelerator» و بازدارنده در کنترل ترشح نورونی GnRH تشکیل می‌دهند پتیدهای اوپیوئیدی همراه با GABA و نوروپپتید K، اجزای یک مکانیسم بازدارنده بوده در حالی که گلوتامات، نوراپی‌نفرین و نوروپپتید Y و

نورون‌های آزادکننده NO اجزای اصلی یک تحریک‌کننده را در آزادسازی GnRH تشکیل می‌دهند (۲).

به نظر می‌رسد اوپیوئیدها جزء اصلی مکانیسم‌های بازدارنده در CNS هستند که به‌طور نیرومندی ترشح GnRH را مهار می‌کنند. برای مثال دیده شده است که تجویز آنتاگونیست‌های اوپیوئیدی مثل نالوکسون سریعاً باعث افزایش سطح GnRH و آزادسازی LH در موش‌های نر و ماده می‌شود. در حالی که آگونیست‌های اوپیوئیدی مثل مورفین به‌طور قابل ملاحظه‌ای ترشح GnRH و LH را مهار می‌کنند. مهار اوپیوئیدی توسط نورون‌های آزادکننده بتا‌اندورفین که در هسته کماری (arcuate) قرار گرفته‌اند، صورت می‌پذیرد. انشعابات این نورون‌ها تمام هسته‌های هیپوتالاموس را فرامی‌گیرد. اطلاعات به دست آمده در این زمینه نشان می‌دهند گیرنده‌های μ و δ مسؤول اثر مهاری اوپیوئیدها روی ترشح نورونی GnRH هستند. تأثیر اوپیوئیدهای آندوژن بر ترشح ضربانی GnRH به‌طور غیرمستقیم و از طریق مهار اجزای تحریک‌کننده صورت می‌پذیرد. مطالعاتی که در این زمینه انجام گرفته نشان می‌دهند، اوپیوئیدها از طریق مهار دو جزء اصلی مکانیسم‌های تحریک‌کننده یعنی گلوتامات و نورون‌های آزادکننده NO عمل می‌کنند (۲).

نقش سیستم اوپیوئیدی در بلوغ

بلوغ در نتیجه افزایش رشد جسمی، تکامل گنادها و پدیدار شدن خصوصیات ثانویه جنسی شروع می‌شود. شروع بلوغ وابسته به فعال شدن

مولدهای ترشح ضربانی G_{nRH} و متعاقباً ترشح گنادوتروپین‌ها است. هسته کمانی در هیپوتالاموس مولدهای ترشح ضربانی G_{nRH} در شروع بلوغ را تولید می‌کند.

کاتکول‌آمین‌ها، دوپامین، سروتونین و اوپیوئیدهای آندوژن ناقل‌های هسته کمانی هستند. اگرچه تاثیر هر یک از این ناقل‌ها به خوبی مشخص نشده است ولی اوپیوئیدهای آندوژن به خصوص بتا‌اندورفین تاثیر زیادی در شروع بلوغ دارند.

مطالعاتی که روی موش‌های ماده صورت گرفته، نشان می‌دهند تکامل محور هیپوتالاموس - هیپوفیز - تخمدان می‌تواند ناشی از کاهش حساسیت این مراکز به اثرات مهاری اوپیوئیدهای آندوژن باشد. در این مطالعات دیده شده است نالوکسون افزایش بیشتری در آزادسازی LH در موش‌های صحرایی نابالغ نسبت به بالغین ایجاد می‌کند. به علاوه تجویز مداوم نالوکسون به مدت ۱۰ روز بعد از تولد می‌تواند شروع بلوغ را در موش‌های صحرایی ماده تسریع نماید. بنابراین بتا‌اندورفین به تنهایی یا همراه با سایر اوپیوئیدهای آندوژن تاثیر بیشتری روی ترشح LH در زمان قبل از بلوغ دارند.

بررسی الگوهای متابولیسم بتا‌اندورفین در هیپوفیز و هیپوتالاموس موش‌های ماده نشان می‌دهند. بتا‌اندورفین به طور متفاوتی در لوب‌های میانی و قدامی هیپوفیز همانند هیپوتالاموس در زمان بلوغ متابولیزه می‌شوند. به طوری که متابولیسم این ترکیبات در حوالی سن بلوغ زیاد می‌شود. بنابراین با افزایش تجزیه بتا‌اندورفین در هیپوتالاموس از تاثیر مهاری آن

در ترشح G_{nRH} کاسته می‌شود. پس به طور خلاصه می‌توان نتیجه گرفت تغییراتی که در سیر تکاملی هیپوتالاموس در زمان بلوغ صورت می‌گیرد شاید منجر به کاهش تون بتا‌اندورفین آندوژن و افزایش فرکانس و دامنه ترشحات ضربانی G_{nRH} و شروع ترشح شبانه گنادوتروپین‌ها و در نهایت بلوغ شود (۳).

پپتیدهای اوپیوئیدی و سیکل قاعدگی

سیستم اوپیوئیدی جزء مهمی از عملکردهای سیکل‌های قاعدگی را تشکیل می‌دهد. استروژن و پروژسترون و سایر استروئیدهای جنسی به تنهایی می‌توانند اوپیوئیدهای آندوژن را افزایش دهند. فرکانس آزادسازی LH با افزایش رهایی پپتیدهای اوپیوئیدی به خصوص بتا‌اندورفین کاهش می‌یابد. نالوکسون فرکانس و دامنه تولید LH را می‌افزاید. بنابراین اوپیوئیدهای آندوژن ترشح گنادوتروپین‌ها را توسط مهار آزادسازی G_{nRH} کاهش می‌دهند. اوپیوئیدها اثری بر پاسخ هیپوفیز به G_{nRH} ندارند. استروئیدهای گنادی فعالیت اوپیوئیدهای آندوژن را تغییر می‌دهند و اثرات استروئیدها روی گنادوتروپین‌ها توسط این ترکیبات میانجی‌گری می‌شود. بنابراین یک سیکل قاعدگی طبیعی به توالی‌های دوره‌ای فعالیت اوپیوئیدهای هیپوتالاموس بستگی دارد. سطوح آندورفین آندوژن از مقدار کم در زمان قاعدگی به حداکثر در فاز لوتئال می‌رسد.

در زمان تخمک‌گذاری از میزان مهار اوپیوئیدی کاسته و عمل تخمک‌گذاری صورت می‌پذیرد. این مسأله می‌تواند نوعی پاسخ به غلظت‌های بالای استروژن به صورت کاهش تمایل اتصال اوپیوئیدهای آندوژن به گیرنده یا

کاهش آزادسازی اویپوئید باشد. تجربیات ناشی از کاربرد نالوکسون نشان می‌دهند مهار ترشح گسنادوتروپین‌ها در طول بارداری از مهار اویپوئیدی القاء شده توسط استروئیدها ناشی می‌شود. بتا آندورفین و دینورفین از مهمترین اویپوئیدهای آندورژن بوده که بر آزادسازی G_{RH} اثر می‌کنند (۴).

تاثیر اویپوئیدها بر ترشح پرولاکتین

اویپات‌های آندورژن ترشح پرولاکتین را در انسان تحریک می‌کنند. این اثر احتمالاً در نتیجه اثر مهاری اویپوئیدریک بر Turn over و آزادسازی دوپامین در نورون‌های Tubero in fundibular به وجود می‌آید. کنترل اویپوئیدریک آندورژن پرولاکتین قابل مقایسه با کنترل آندورژن نیست. مطالعات نشان می‌دهند نالوکسون قادر به تاثیر در آزادسازی سطوح پایه پرولاکتین یا ترشح القاء شده آن در نتیجه خواب، ورزش، کاهش قند خون، کاستروسکوپی، بارداری، میکروآدنوم هیپوفیز یا تحریک ناشی از مکیدن، نیست (۳). بنابراین به نظر نمی‌رسد اویپوئیدهای آندورژن نقش فیزیولوژیک مهمی در کنترل ترشح پرولاکتین داشته باشند (۴).

سندرم پیش از قاعدگی و اویپوئیدهای آندورژن

تئوری‌های زیادی در رابطه با علل به وجود آمدن این سندرم پیشنهاد شده‌اند اما هیچ کدام از آنها به خوبی علل سندرم پیش از قاعدگی (PMS) را توضیح نمی‌دهند. اخیراً پیشنهاد شده است، PMS ممکن است در نتیجه تغییرات ناشی از

استروئیدهای گنادی در فعالیت اویپوئیدی آندورژن به وجود آید. به طور اختصاصی تر علائم PMS در جریان فاز لوتئال احتمالاً در اثر قطع ناگهانی بتا آندورفین نتیجه می‌شود. این فرضیه به علت تشابهات بعضی از علائم سندرم قطع مصرف هروئین و PMS مطرح شد.

علائم و نشانه‌هایی که به قطع بتا آندورفین نسبت داده می‌شوند شامل احساس نفخ، ادم، ناپایداری‌های هیجانی (emotional lability)، سردرد، تغییرات اشتها، بی‌خوابی، کاهش تمرکز، تورم سینه و درد است. از آنجایی که این علائم در انتهای فاز لوتئال تشدید می‌شوند به نظر می‌رسد تغییر در ترشح استروئیدهای گنادی ممکن است منجر به تغییر در غلظت بتا آندورفین و PMS شود. زنان مبتلا به PMS سطوح پایین‌تری از بتا آندورفین را در طول فاز لوتئال نسبت به فاز فولیکولار خودشان و نسبت به کنترل نشان می‌دهند. قطع مصرف اویپوئیدها با آزادسازی حاد نوراپی‌نفرین از هسته لوکوس سرولوئوس همراه است. بنابراین قطع یا تغییر تون بتا آندورفین ممکن است با آزادسازی نوراپی‌نفرین همراه باشد. مطالعات فوق نشان دادند، تجویز کلونیدین (آگونیست گیرنده‌های α_2) به طور قابل ملاحظه‌ای نسبت به پلاسبو در کاهش علائم PMS موثرتر است. کلونیدین در لوکوس سرولوئوس به طور پیش‌سیناپسی آزادسازی نوراپی‌نفرین را کاهش می‌دهد. همچنین تجویز نالتروکسون می‌تواند علائم PMS را در مقایسه با پلاسبو به مقدار زیادی کاهش دهد. بنابراین به نظر می‌رسد اتیولوژی PMS ناشی از اختلال گذرا در تونوس اویپوئیدهای مرکزی باشد (۳).

آمنوره ناشی از ورزش

فرکانس اختلالات قاعدگی در زنانی که فعالیت‌های شدید ورزشی دارند در مقایسه با زنان غیر ورزشکار که در سن باروری هستند، بیشتر است. تاخیر در شروع قاعدگی، کوتاه بودن فاز لوتئال، اولیگومنوره، عدم تخمک‌گذاری و آمنوره ثانویه نمونه‌هایی از اختلالات قاعدگی در زنان ورزشکار می‌باشد.

کاهش درصد چربی بدن، تاثیر تمرین‌های مداوم، وضعیت تغذیه‌ای نامناسب، استرس‌های سایکولوژیک و اختلال در محور هیپوتالاموس-هیپوفیز در ایجاد این اختلالات موثرند. مکانیسم‌های اختصاصی در ایجاد آمنوره ناشی از ورزش دقیقاً اثبات نشده است. اما بعضی مطالعات نشان می‌دهند، بتاآندورفین و اوپیوئیدهای آندوژن ممکن است در سیکل قاعدگی زنان ورزشکار اختلال ایجاد نمایند. سطوح پلاسمایی بتاآندورفین در پاسخ به تمرینات شدید در زنان ورزشکار همانند غیر ورزشکار افزایش می‌یابد. به علاوه افزایش بتاآندورفین متناسب با مقدار یا شدت تمرین بوده و بستگی به شرایط فیزیکی فرد دارد. زنان با آمنوره ناشی از ورزش نسبت به زنان غیر ورزشکار و دارای قاعدگی منظم از سطوح بتاآندورفین و کورتیزول بیشتر و پرولاکتین و LH و استرادیول کمتری در حالت استراحت برخوردارند. با توجه به مطالب گفته شده می‌توان نتیجه گرفت احتمالاً بتاآندورفین در پاتوفیزیولوژی اختلالات قاعدگی در زنان ورزشکار دخالت دارد. مطالعات نشان می‌دهند تمرینات شدید و منظم، آزادسازی ضربانی LH را در زنان دهنده مهار می‌کند. بنابراین به نظر

می‌رسد مکانیسم ایجاد آمنوره در ورزشکاران حرفه‌ای به علت اثر مهاری بتاآندورفین بر ترشح ضربانی LH باشد. بتاآندورفین ممکن است فرکانس ترشح LH را از طریق تاثیر بر هیپوتالاموس کاهش دهد و با مهار تاثیر نوراپی نفرین یا تحریک اثر دوپامین بر ترشح G_{nRH} باعث اختلالات قاعدگی شود. شاید احساس خستگی ناشی از تمرینات بدنی وابسته به کاتکول آمین‌های گردش خون باشد. اوپیوئیدهای مرکزی آزاد شده در نتیجه تمرینات بدنی باعث مهار اثر کاتکول آمین‌های آزاد شده می‌شود و به نظر می‌رسد این مکانیسم باعث کاهش درک احساس خستگی، افزایش تحمل به تمرینات مداوم و به تدریج اختلالات قاعدگی در ورزشکاران زن می‌شود (۳).

آمنوره ناشی از استرس‌های سایکولوژیک

استرس‌های سایکولوژیک می‌توانند با آمنوره ثانویه همراه باشند. در گذشته از اصطلاح آمنوره هیپوتالاموسی در این رابطه استفاده می‌شد. استرس‌های سایکولوژیک ممکن است در نتیجه اختلالات هیپوتالاموس، حالتی شبیه وضعیت پیش از بلوغ یعنی پائین بودن سطوح گنادوتروپین‌ها در فرد ایجاد کنند. اثرات استرس روی عملکردهای تولید مثل را در حیوانات می‌توان با تجویز اگزوزن ACTH، کورتیکوستروئیدها و بتاآندورفین به‌طور تجربی تقلید نمود. سطوح پلاسمایی کاتکول آمین‌ها، ACTH، هورمون رشد و پرولاکتین در حالت استرس افزایش می‌یابد. استرس‌های سایکولوژیک ممکن است از طریق اثر مهاری

کورتیزول و بتاآندورفین در ترشح $G_{\alpha}RH$ باعث آمنوره ثانویه شوند. سطح اوپیوئیدهای آندوژن در سطح زنان افسرده و آمنوره نسبت به کنترل بیشتر و سطح FSH و LH پایین تر است.

شاید آزادسازی هورمون آزادکننده کورتیکوتروپین (CRH) هیپوتالاموسی از طریق مسیر مشترکی در ایجاد استرس های فیزیولوژیک و سایکولوژیک موثر باشد. CRH^4 ترشح $G_{\alpha}RH$ را کاهش و سبب آزادسازی نوراپی نفرین از اعصاب سمپاتیک و آزادسازی ACTH و بتاآندورفین از هیپوفیز قدامی می شود. ACTH باعث آزادسازی کورتیزول از کورتکس آدرنال و اپی نفرین از بخش مرکزی آدرنال می شود. در حالی که بتاآندورفین ممکن است ترشح ضربانی $G_{\alpha}RH$ را در سطح هیپوتالاموس مهار نماید (۳). ژن CRH شامل دو بخش است. این دو بخش مشابه اجزاء پاسخ دهنده به استروژن (Estrogen response elements) بوده، اجازه می دهد استروژن فعالیت CRH را افزایش دهد. شاید آسیب پذیر بودن سیستم تولید مثل در خانمها به این علت باشد (۴).

مطالعات نشان می دهند تجویز نالتروکسون در بعضی از خانمهای مبتلا به آمنوره هیپوتالاموسی منجر به برقراری سیکل های قاعدگی با تخمک گذاری می شود که در صورت قطع درمان، سطح گنادوتروپین ها و استرادیول کاهش یافته و فرد دوباره آمنوره می شود. مطالعات فوق نقش احتمالی بتاآندورفین را در آمنوره هیپوتالاموسی نشان می دهد (۲).

نقش اوپیوئیدها بر استروئیدوژنز در بیضه ها

مورفین همانند الکل دو جنبه کنترل کننده عملکرد بیضه ها یعنی سنتز تستوسترون و مایع بین بافتی بیضه ها (TIF) را مهار می کند. تستوسترون موجود در مایع اطراف توبول های سمینفر به صورت پاراکراین و اتوکراین سنتز استروئیدها و اسپرماتوژنز را کنترل می کند.

غلظت تستوسترون در TIF به موازات غلظت آن در خون تغییر می یابد. حجم TIF مقدار مایع خارج سلولی احاطه کننده توبول ها و میزان پرفیوژن عروقی در بیضه ها را نشان می دهد. سیستم های کنترل کننده ترشح TIF نقش مهمی در ناباروری های ایدیوپاتیک در مردان دارند. اندازه گیری تستوسترون در TIF و حجم TIF می تواند اطلاعات کاربردی و مهمی در رابطه با تاثیر داروها بر فعالیت گنادها به ما بدهد. اگرچه اندازه گیری LH سرمی نیز به علت تاثیر در ترشح فیزیولوژیک تستوسترون و تنظیم تولید TIF، مهم است (۵).

تجویز مزمن مورفین سطوح سرمی LH و تستوسترون را به موازات یکدیگر کاهش می دهد. با توجه به مشخص شدن ژن های سه نوع گیرنده اوپیوئیدی در بیضه ها به نظر می رسد اوپیوئیدها در تنظیم سنتز استروئیدها در بیضه ها نقش دارند (۶).

مطالعات انجام شده در این زمینه نشان می دهند مسیریهای اوپیوئیدی و Arginine - NOS - NO، سنتز استروئیدها و متعاقباً Male - Fertility را تحت تاثیر قرار می دهند.

کاهش تشکیل NO از طریق تجویز یک

به وجود آورد. تغییر در سطوح این ترکیبات ممکن است باعث تغییر در ترشح ضربانی G_nRH از طریق مسیرهای دوپامینرژیک یا نورآدرنرژیک یا گلوتامینرژیک شود. بیشتر تحقیقات انجام شده در این زمینه بر تغییرات غلظت بتاآندورفین تکیه دارد اما سایر اوپیوئیدها نیز ممکن است در پاتورژن انواع دیگری از اختلالات تولیدمثل دخالت داشته باشند.

زیر نویس ها

1. TIF = Testicular interstitial Fluid.
2. PMS = Premenstrual Syndrome.
3. POMC = Proopiomelanocortin.
4. CRH = Corticotropin Releasing Hormone.
5. NOS = Nitric Oxide Synthase.

منابع

1. Gufstein HB, Akil H. opioid analgesia in: Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 10th ed. USA. mcGraw Hill. 2001: 569 - 577.
2. Bhat Gk, mahesh VB, ping L, ch L, Wiedmeier VT, Brann DW. Opioid - glutamate - Nitric oxide connection in the regulation of iuteinizing hormon secretion in the rat. Endocrinology. 1998; 139: 955 - 996.
3. Seifer DB, collins RL. current concepts of β - Endorphin physiology in female reproductive dysfunction. Fertility and sterility. 1991; 54: 757 - 771.
4. Speroff L. Neuroendocrinology in: Speroff L. Glass RH, Kase NG. Clinical gynecology endocrinology and infertility. 6th ed. Lippincott williams & wilkins. 1999: 160 - 194.
5. Adams ML, Meyer ER, Cicero Ty, Effects of Nitric oxide - Related agents on opioid regulation of Rat testicular steroidogenesis. Biology of Reproduction. 1996; 54: 1128 - 1134.
6. Yilmas B etal. Influence of chronic Morphine exposure on serum LH, FSH, Testosterone levels and body and testicular weights in the developing male rat. Archives of Andrology. 1999; 43: 184 - 196.

مهارکننده آنزیم نیتریک اکساید سنتاز⁵ (NOS)، ترشح تستوسترون را افزایش و اثرات مهاری مورفین بر آن را کاهش می دهد. در ابتدا تصور می شد بخش اعظم مهار ناشی از اوپیوئیدها در بافت بیضه ها از طریق NO واسطه شود اما مطالعات بعدی نشان داد تداخل بین NO و سیستم های اوپیوئیدی در تنظیم ترشح تستوسترون مستلزم مسیرهای جداگانه یا مکانیسم هایی است که منجر به ایجاد اثرات یکسانی در ترشح تستوسترون می شود. مکانیسمی که توسط آن NO می تواند باعث کاهش ترشح تستوسترون شود، مشخص نیست. اما امکان دارد با گروه های هم (Heme) در آنزیم های دخیل در سنتز استروئیدهای جنسی واکنش و آنها را مهار نماید.

جریان خون بیضه ها یکی از عوامل تنظیم کننده ترشح تستوسترون است. به طوری که کاهش جریان خون باعث کاهش ترشح تستوسترون و کاهش تولید TIF می شود. اوپیوئیدها و ترکیبات وابسته به NO اثرات گشادکنندگی در عروق داشته و از طرفی تشکیل TIF را مهار می کنند.

در این رابطه پیشنهاد می شود، اثرات اوپیوئیدها و ترکیبات وابسته به NO بر عضلات صاف عروق و جریان خون که به طور غیرمستقیم بر ترشح تستوسترون و تشکیل TIF تاثیر می گذارد وابسته به سنتز استروئیدها است (5).

نتیجه گیری

سیستم اوپیوئیدی نقش مهمی در تنظیم طبیعی سیکل قاعدگی و احتمالاً شروع بلوغ جنسی دارد. تغییر در فعالیت اوپیوئیدهای آندورژن ممکن است در پاتورژن بسیاری از اختلالات تولیدمثلی نقش داشته باشند. به عنوان مثال افزایش سطوح اوپیوئیدهای آندورژن می تواند باعث آمنوره ناشی از ورزش و استرس در جنس مونث و کاهش استروئیدورژن در جنس مذکر شود. تغییر در تون اوپیوئیدهای آندورژن می تواند علائم PMS را