



**ÇEŞİTLİ ANESTEZİKLERİN KALP VE BEYİN OKSİTOSİN
SİSTEMİ ÜZERİNE ETKİSİ**

**Berkay Öztürk
1198205151**

T.C. Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Enstitüsü

**Kardiyovasküler Fizyoloji Anabilim Dalı
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

Berkay ÖZTÜRK

**DANIŞMAN
Prof.Dr. Ali Rıza KIZILER**

**TEZ NO:
2022-TEKİRDAĞ**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
NAMIK KEMAL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**ÇEŞİTLİ ANESTEZİKLERİN KALP VE BEYİN OKSİTOSİN
SİSTEMİ ÜZERİNE ETKİSİ**

Berkay ÖZTÜRK

1198205151

**Kardiovasküler Fizyoloji Anabilim Dalı
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

DANIŞMAN

Prof.Dr. Ali Rıza KIZILER

TEZ NO:

2022- TEKİRDAĞ



KABUL ve ONAY

Namik Kemal Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Fizyoloji Anabilim Dalı, Kardiyovasküler Fizyoloji, Tezli Yüksek Lisans Programı
çerçevesinde Prof. Dr. Ali Rıza KIZILER'in danışmanlığında yürütülmüş
bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından
Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi

12/01/2023



Fizyoloji Anabilim Dalı, Kardiyovasküler Fizyoloji, Tezli Yüksek Lisans Programı
öğrencisi Berkay ÖZTÜRK'ün "Çeşitli Anesteziklerin Kalp ve Beyin Oksitosin Sistemi
Üzerine Etkisi" başlıklı tezi 12.01.2023 günü saat 10.00'da Namık Kemal Üniversitesi
Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca
değerlendirilerek kabul edilmiştir.



TEŞEKKÜR

Tez çalışmam sürecinde bilgi ve deneyiminden faydalandığım, beni bu süreçte en iyi şekilde yönlendirerek çalışmama büyük katkı sağlayan danışman hocam Prof.Dr ALİ Rıza Kızıler'e,

Bilgi ve deneyimiyle tez çalışmamın her adımında yanımda olan ve hiçbir konuda desteğini esirgemeyen Dr. Öğretim Üyesi Murat Mengi'ye,

Tez çalışmamın her aşamasında bilgi ve tecrübesiyle beni yönlendiren ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen Doç. Dr Cengiz Mordeniz'e

Biyokimya laboratuvarında alınan örneklerin değerlendirilmesinde yardım eden Dr. Öğr. Üyesi Aliye Çelikkol ve Arş. Gör Ahsen Yılmaz'a sonsuz teşekkür ediyorum.

ÖZET

Öztürk, B. Çeşitli Anestezilerin Kalp ve Beyin Oksitosin Sistemi Üzerine Etkileri, Namık Kemal Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Kardiyovasküler Fizyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi, Tekirdağ, 2022.

Oksitosin çok yönlü bir hormondur ve bilinenin aksine sadece annelik, doğum gibi durumlarla değil, aynı zamanda vücudun farklı sistemleri, organları ve hatta kişinin sosyal ilişkileri ve psikolojik süreçleri üzerinde de etki sahibidir. Biz de çalışmamızda klinikte yaygın olarak kullanılan ketamin, propofol, fentanyl'nin beyin ve kalp oksitosin sistemi üzerine etkisini ve oksitosinin beyin çekirdekleri ve kalpteki oksitosin reseptörleri yoluyla etki mekanizmasını araştırdık. Çalışmamızı 24 tane sıçanla Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi deney hayvanları laboratuvarında gerçekleştirdik. Çalışmamızda 24 adet Spraque dawley cinsi 250-350 grağırlığında erkek sıçan kullandık. Çalışmada sıçanlar kontrol, ketamin, fentanyl ve propofol olmak üzere 4 gruba ayrıldı ve her gruba etkin dozlarda (ketamin için 75 mg/ kg, fentanyl için 0.2-0.5 ml/kg, propofol içinse 2 mg/kg) ilgili ilaçlar verildi ve 10 dk sonra sakrifiye edilerek ötanazi uygulandı. Alınan serum, hipotalamus ve sağ atriyum örneklerinin oksitosin oranları değerlendirildi. Değerlendirilme sonucunda kontrol grubuyla Ketamin grubu arasında beyin, kalp ve serum değerleri arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Fentanyl grubu ise Kontrol grubuyla kıyaslandığında kalp oksitosin düzeyi anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (P=0,024). Propofol grubu ve diğer gruplar arasında yapılan kıyaslamada, kalp oksitosin düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur(P=0,000). Ayrıca propofol grubu oksitosin protein düzeyi hem kontrol grubuna göre (P=0,004) hem de Ketamin grubuna göre (P=0,001) anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur.

Çalışmamızla ortaya koyduğumuz sonuçlar farklı parametrelerle yapılacak deneysel hayvan modellerinde veya insanlarda gerçekleştirilecek deneysel araştırmalarda çalışılan anesteziklerin beyin ve kalp oksitosin sistemine etkisi daha

net ortaya konabilecek ve oksitosinin kardiovasküler sistem ile bağlantılarının daha iyi anlaşılmasını sağlayacaktır.

ABSTRACT

Öztürk B. Effect of various anesthetics on the oxytocin levels in the brain and the heart. N Tekirdag Namık Kemal University, Health Sciences Institute, Department of Physiology. Master thesis, Tekirdag, 2022.

Oxytocin is not only related to motherhood and birth, but also it has an important impact on different areas of body, different systems.

This study investigated ketamin, propofol and fentanyl which are widespread used all around the world and we aimed to show effect of those effects on brain and heart.

This study was made by using 24 rats in Namık Kemal University experimental animals laboratory. The rats which are used in the study had between 250-300 gr weight and they were Spraque Dawley. Those rats were separated in 4 groups which are called control, ketamine, propofol, and fentanyl groups and an effective dose (75 mg/ kg for ketamin, 0.2-0.5 ml/kg, for fentany, 1,2 mg/kg for propofol) was applied those groups and had been waited for 10 minutes and sacrificed. The samples which are taken from rats were sent to the laboratory and examined.

According to the results, there are no significant differences between the group of ketamine and control. But the fentanyl group were showed a significant increased oxytocin level for heart when compared to the control group ($P=0,024$). Comparing the group of propofol and control group's heart oxytocin level was higher than control group significantly ($P=0,000$) and also group of propofol oxytocin protein level showed significant differences compared to the group of ketamine ($P=0,000$) and control ($P=0,004$).

The results which emerge by this study could help different experimental animal models and human research studies to understand more clearly the effect of these anesthetics on cardiovascular and brain oxytocin systems.



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	V
ÖZET	VI
ABSTRACT	VII
İÇİNDEKİLER	IX
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	XII
ŞEKİLLER	XIV
TABLOLAR	XV
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	1
2.1 OKSİTOSİN	1
2.2 OKSİTOSİN HORMONUNUN EVRİMSEL ALT YAPISI	2
2.3 OKSİTOSİN SİSTEMİNİN ANATOMİK ALT YAPISI.....	3
2.4 OKSİTOSİNİN PEPTİT YAPISI	5
2.5 OKSİTOSİN HORMONUNUN GENETİK ALT YAPISI.....	6
2.6 OKSİTOSİN VE EPİGENETİK	7
2.6.1 ERKEN DÖNEM TECRÜBELER VE ŞARTLAR.....	8
2.7 OKSİTOSİN GENİ VE OKSİTOSİN TRANSKRİPSİYONU DÜZENLENMESİ	8
2.8 OKSİTOSİN'İN MRNA TRANSLASYONU VE AKSONAL TAŞINMASI.....	9
2.9 OKSİTOSİNİN NÖROENDOKRİN DÜZENLENME SÜRECİ	9
2.10 PERİFERAL OKSİTOSİN SENTEZİ VE OKSİTOSİN RESEPTÖRLERİNİN ETKİNLİK ALANLARI.....	10
2.11 OKSİTOSİNİN SALGILANMA MEKANİZMASI.....	11
2.11.1 OKSİTOSİNİN NÖRAL TRANSPORTU	11
2.11.2 OKSİTOSİNİN AKSON TERMİNALLERİNE SALGILANMASI.....	11
2.11.3 OKSİTOSİNİN DENTRİTLERDEN SALGILANMASI	11
2.12 OKSİTOSİNİN PERİFERİK SİNİRLERE ETKİSİ	12
2.13 OKSİTOSİNİN İNTRASEREBROVASKÜLER ENJEKSİYONUNUN ETKİSİ	12
2.14 OKSİTOSİNİN ÇEŞİTLİ BEYİN BÖLÜMLERİNE ENJEKSİYONU VE ETKİLERİ.....	13
2.15 OKSİTOSİNİN HİPOTALAMOHİPOFİZİYAL SİSTEM ÜZERİNE ETKİLERİ..	14
2.15.1 OKSİTOSİN VE PROLAKTİN SALGILANMASI.....	14
2.15.2 OKSİTOSİNİN ADENOKORTİKOTROPİK HORMON VE KORTİKOTROPİN SALGILATICI HORMONA ETKİSİ	15

2.15.3 OKSİTOSİN VE GONADOTROPİK HORMON VE GONADOTROPİK HORMON SALGILATICI HORMON.....	16
2.16 OKSİTOSİN VE KARDİOVASKÜLER SİSTEM	16
2.17 OKSİTOSİNİN PSİKOLOJİK ETKİLERİ	17
2.17.1 OKSİTOSİNİN NÖROPSİKİYATRİK RAHATSIZLIKLARDAKİ ROLÜ ...	17
2.17.2 OKSİTOSİN VE STRES	18
2.17.3 OKSİTOSİN VE ŞİZOFRENİ	18
3. KULLANILAN ANESTEZİK VE ANALJEZİKLER.....	18
3.1 KETAMİN	18
3.1.1 KETAMİNİN TARİHÇESİ.....	18
3.1.2 KETAMİNİN FARMAKOLOJİSİ	19
3.1.3 KETAMİNİN KARDİOVASKÜLER SİSTEM ÜZERİNE ETKİSİ.....	20
3.1.4 KETAMİNİN BEYİN ÜZERİNE ETKİSİ.....	20
3.1.5 KETAMİNİN ETKİ MEKANİZMASI	21
3.1.5.1 GLUTAMAT RESEPTÖRLERİ.....	21
3.1.5.2 NMDA RESEPTÖRLERİ.....	21
3.1.5.3 OPIOİD RESEPTÖRLERİ.....	23
3.1.5.4 NİKOTİNİK ASETİKOLİN RESEPTÖRLERİ.....	24
3.1.5.5 MUSKARİNİK ASETİKOLİN RESEPTÖRLERİ	24
3.1.5.6 GABA RESEPTÖRLERİ.....	24
3.1.5.7 NA ⁺ KANALLARI VASITASIYLA LOKAL ANESTEZİK ETKİ	25
3.1.5.8 CA ⁺² KANALLARI ÜZERİNE ETKİSİ.....	25
3.2 PROPOFOL	25
3.2.1 PROPOFOLÜN TARİHÇESİ.....	25
3.2.2 PROPOFOLÜN KİMYASAL YAPISI.....	26
3.2.3 PROPOFOLÜN FARMAKOKİNETİĞİ	27
3.2.4 PROPOFOL METABOLİZMASI.....	28
3.2.5 PROPOFOLÜN KARDİOVASKÜLER SİSTEM ÜZERİNE ETKİSİ.....	29
3.2.6 PROPOFOLÜN BEYİN ÜZERİNDEKİ ETKİSİ	29
3.2.7 PROPOFOLÜN ETKİ MEKANİZMASI	30
3.2.8 PROPOFOL VE GABA-A RESEPTÖRLERİ	30
3.3.....	FENTANYL
.....	31
3.3.1 FENTANYL'İN TARİHÇESİ.....	31
3.3.2 FENTANYL'İN FARMAKOLOJİSİ	34
3.3.3 FENTANYL'İN KARDİOVASKÜLER SİSTEM ÜZERİNE ETKİSİ	34

3.3.4 FENTANYL'İN BEYİN ÜZERİNDEKİ ETKİSİ	35
3.3.5 FENTANYL'İN ETKİ MEKANİZMASI.....	35
3.3.6 MU RESEPTÖRLERİ	35
4. MATERYEL METOD.....	36
4.1 ÇALIŞMAYA HAZIRLIK VE ALINAN İZİNLER.....	36
4.2 DENEYDEKİ HAYVANLARI GENEL ÖZELLİKLERİ VE GRUPLARIN OLUŞTURULMASI	36
4.3 CERRAHİ PROTOKOLÜN UYGULANIŞI.....	36
4.5 OKSİTOSİN ÖLÇÜM YÖNTEMİ	38
4.6 ÖLÇÜM PRENSİBİ	38
5. BULGULAR	38
5.1. SERUM OKSİTOSİN DEĞERLERİ	39
5.2 BEYİN OKSİTOSİN DEĞERLERİ.....	40
5.3. KALP OKSİTOSİN DEĞERLERİ	41
5.4 BEYİN OKSİTOSİN PROTEİN DEĞERLERİ.....	42
5.5. KALP OKSİTOSİN PROTEİN ORANLARI	43
6. TARTIŞMA	44
7. SONUÇ.....	48
8. KAYNAKLAR.....	48

SİMGELER VE KISALTMALAR

AMPA	: α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionicacid
ANP	: Atriyal NatriuretikPeptid
ARG	: Arginine
AVP	: Vazopressin
Ca⁺²	: Kalsiyun
CAMP	: Siklik AMP
Cl-	: Klor
COOH-	: Karboksilik Asit
CREB	: cyclicamp-response element binding protein
CSF	: Serebrospinal Sıvı
CYS	: Sisteyin c proteini
EDTA	: Etilendiamintetraasetik asit
EEG	: Elektroensefalografi
Fe	: Demir
GABA	: Gama Aminobütrik Asit
GPRC	: GPRC
IGF-1	: insulin-likegrowth factor-1
İ.m	: İntramusküler
İ.p	: İnteraperitonal
İ.v	: İntraventriküler
İGluRs	: İonotropik Glutamat Resptörü
K⁺	: Potasyum
LYS	: Lisin
Mg⁺²	: Magnezyum
Na⁺	: Sodyum
NGF	: NerveGrowthFactor
NH₂	: Nitrik Asit
NMDA	: N-methyl-D-aspartate
NO	: Nitrikoksit
OCB	: Obsesif Kompulsif Bozukluk

OTR	: Oksitosin Reseptörü
OXT	: Oksitosin
PVN	: Paraventriküler Çekirdek
SON	: Supraoptik Çekirdek
UGT	: Üridin Difosfat Glukronosilat Transferaz
Zn⁺²	: Çinko



ŞEKİLLER

ŞEKİL 2.1 OKSİTOSİN TÜREVLERİNİN ÇEŞİTLİ EVRİMSEL SEVİYEDEKİ CANLILARDA GÖSTERİLMESİ (JUREK 2018'DEN ALINMIŞTIR).....	3
ŞEKİL 2.2 OKSİTOSİN İLE İLİŞKİLİ PEPTİTLER (GIMPL VE DİĞ 2001)'DEN ALINMIŞTIR.....	6
ŞEKİL 3.1 KETAMİNİN KİMYASAL YAPISI (SINNER B VE GRAF B. M 2008' DEN ALINMIŞTIR).....	20
ŞEKİL 3.2 N-METHİL-D-ASPERTAT RESEPTÖRÜ (SINNER B VE GRAF B. M 2008)' DEN ALINMIŞTIR.....	23
ŞEKİL 3.3 OPIAT RESEPTÖRLERİ (SINNER B VE GRAF B. M 2008)'DEN ALINMIŞTIR	24
ŞEKİL 3.4 PROPOFOL 2,6-DİİSOPROPYLPHENOL'ÜN KİMYASAL YAPISI (BAKER VE DİĞ 2005)'DEN ALINMIŞTIR	27
ŞEKİL 3.5 MORFİNİN KİMYASAL YAPISI (STANLEY TH VE DİĞ 2008)'DEN ALINMIŞTIR.	32
ŞEKİL 3.6 MEPERİDİNİN KİMYASAL YAPISI (STANLEY TH VE DİĞ 2008)' DEN ALINMIŞTIR.....	33
ŞEKİL 3.7 FENTANYLİN KİMYASAL YAPISI (STANLEY TH VE DİĞ 2008)'DEN ALINMIŞTIR	34
ŞEKİL 5.1 SERUM OKSİTOSİN DÜZEYLERİNİN GRAFİKLERLE GÖSTERİLMESİ (SÜTUNLAR OTALAMAYI ÇUBUKLAR SD Yİ GÖSTERMEKTEDİR).....	39
ŞEKİL 5.2 BEYİN OKSİTOSİN DEĞERLERİNİN GRAFİKLERLE GÖSTERİLMESİ (SÜTUNLAR OTALAMAYI, ÇUBUKLAR SD Yİ GÖSTERMEKTEDİR).....	40
ŞEKİL 5.3 KALP OKSİTOSİN DÜZEYLERİNİN GRAFİKLERLE GÖSTERİLMESİ (SÜTUNLAR OTALAMAYI, ÇUBUKLAR SD Yİ GÖSTERMEKTEDİR. * KONTROL GRUBA GÖRE ANLAMLILIĞI, & KETAMİN GRUBUNA GÖRE ANLAMLILIĞI GÖSTERMEKTEDİR. * $p<0,05$, *** $p<0,001$, && $p<0.01$	42
ŞEKİL 5.4 BEYİN PROTEİN OKSİTOSİN DEĞERLERİNİN GRAFİKLERLE GÖSTERİLMESİ (SÜTUNLAR OTALAMAYI, ÇUBUKLAR SD Yİ GÖSTERMEKTEDİR).....	43
ŞEKİL 5.5 KALP OKSİTOSİN PROTEİN DEĞERLERİNİN GRAFİKLERİLE GÖSTERİLMESİ (SÜTUNLAR OTALAMAYI ÇUBUKLAR SD Yİ GÖSTERMEKTEDİR. * KONTROL GRUBA GÖRE ANLAMLILIĞI, & KETAMİN GRUBUNA GÖRE ANLAMLILIĞI GÖSTERMEKTEDİR. * $p<0,05$, *** $p<0,001$, && $p<0.01$)	44

TABLÖLAR

TABLO 5. 1. SERUM OKSİTOSİN DEĞERLERİ (PG/ML)	39
TABLO 5. 2. BEYİN OKSİTOSİN DEĞERLERİ (PG/ML)	HATA! YER İŞARETİ TANIMLANMAMIŞ.
TABLO 5. 3 KALP OKSİTOSİN DEĞERLERİ (PG/ML)	41
TABLO 5. 4. KALP OKSİTOSİN-POST HOCK TEST (TUKEY) P DEĞERLERİ	41
TABLO 5. 5. BEYİN OKSİTOSİN PROTEİN DEĞERLERİ (PG/MG PROTEİN/ML)	42
TABLO 5. 6. KALP OKSİTOSİN PROTEİN-POST HOCK TEST (TUKEY) P DEĞERLERİ.....	44



1. GİRİŞ

Hipofiz sıvısıyla ilk defa uterinik aksiyonun gözlemlenmesi 1906 yılında Henry Dale tarafından gerçekleştirilmiştir (Dale HH ve diğ 1906). Bundan birkaç sene sonra yapılan bir çalışmada, uterinik aktivitenin yanısıra, arka hipofiz sıvısının süt salınımına da etki ettiği görülmüştür (Ott I ve Scott JC 1910). Ancak sonraki 50 sene boyunca oksitosinin yapısı, sentezi gibi konulara herhangi bir açıklık getirilmemiştir (Du Vigneaud ve diğ 1956).

1959 yılında yapılan bir çalışmada oksitosinin kan basıncını düşürüp kardiyak outputu arttırdığı görülmüştür ve oksitosinin kardiovasküler sistem üzerine etkisi keşfedilmiştir (Kitchin ve diğ. 1959).

Oksitosin kalpteki oksitosin reseptörleri aracılığı ile ANP (Atriyal natriüretik peptit) salgılanmasını uyarabilir ve bu yolla natriüresis, diüresis ve vazodilatasyona sebep olur. Böylelikle renal sistem üzerinden kan hacminin düzenlenmesinde etkisi olabilir (Gutkowskal ve diğ 2000).

Çalışmamızda propofol, ketamin ve fenanly uygulaması sonrası beyin, kalp ve serum oksitosin düzeylerindeki değişiklikler gözlemlendi. Bu maddelerin kalp ve beyin oksitosin sisteminde yol açacağı değişikliklerin, ilerleyen çalışmalarda beyindeki ve kalpteki oksitosin sistemlerinin bağlantılı olup olmadığı ve kardiyovasküler sistemin düzenlenmesine olan etkilerinin daha iyi anlaşılmasına yardımcı olacağı düşünüldü.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Oksitosin

Oksitosin hakkında en yaygın görüş, doğum ve laktasyonla alakalı bir hormon olduğudur. Ancak, son yıllarda yapılan çalışmalar oksitosinin sadece annelik ve doğumla bağlantılı bir hormon olmadığını, kişilerin sosyal hayatında ve toplumsal alandaki davranışlarında ciddi bir rolü olduğunu göstermiştir. Çeşitli psikiyatrik rahatsızlıklar (sosyal fobi, yaygın anksiyete bozukluğu, travma sonrası stres bozukluğu) ile oksitosin salgılanma mekanizmasındaki farklılıklar arasında anlamlı sonuçlar elde edilmiştir (Ishak Ww ve diğ. 2011).

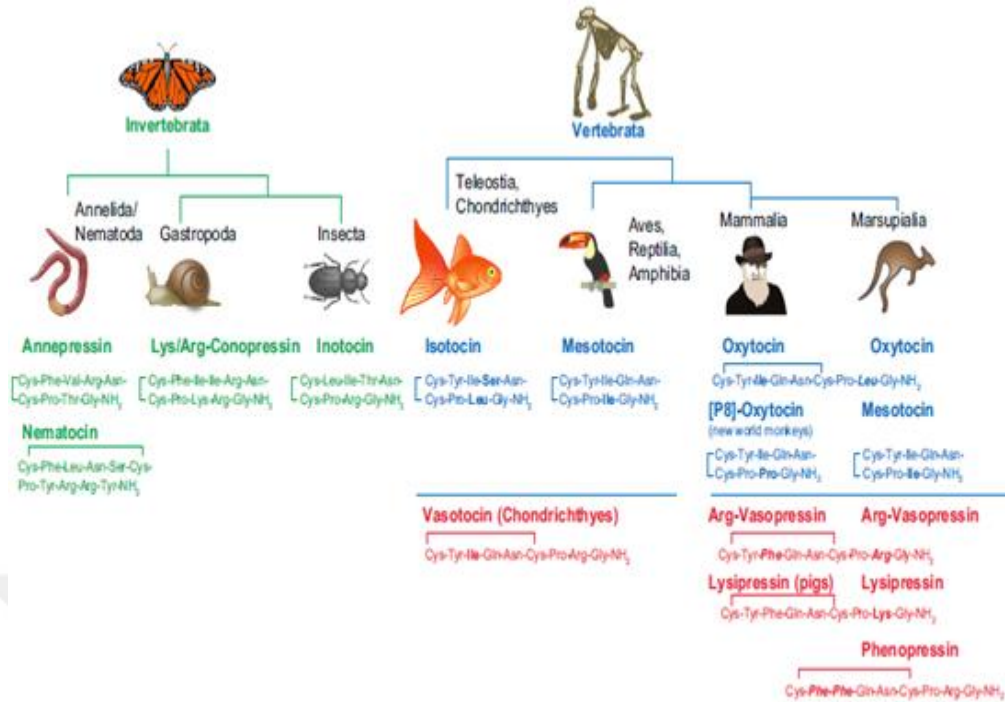
Ayrıca oksitosin kardiovasküler sistem, intestinal sistem ve renal sistem gibi hemostazın düzenlenmesinde temel rol oynayan sistemlere de etki etmekte ve günümüzde bu bağlantılarla alakalı yeni şeyler keşfedilmeye devam etmektedir.

2.2 Oksitosin Hormonunun Evrimsel Alt Yapısı

Hemen hemen tüm omurgalılar, türlerine özel vazopressin ve oksitosin benzeri peptitsel hormonal yapılara sahiptir (Bkz şekil-2.1). Vazotosin ve mezotosin; kuşlar, sürüngenler ve amfibilerde bulunurken; oksitosin memelilerde bulunur (Goodson JL 2008).

Kara canlılarının atalarından olan Bony balıklarında, oksitosin hormonu bulunmazken, hemen hemen aynı işlevleri gören, isotoksin ve mezotoksin hormonları üretilmektedir. İtotoksin, mesotoksin ve oksitosin hormonlarının üçü de üremeye alakalıdır ve bu alanda görev alırlar. Vazopressin ve oksitosinin haberci proteinlerinin ayrılması 700 milyon yıl öncesine kadar dayandırılır. Oldukça büyük bir çeşitliliğe sahip olan oksitosin benzeri peptitler, kıkırdaklı balıklarda da bulunmuştur ve bu balıklarda oksitosin türevi peptitler homeostazın düzenlenmesinde görev almaktadır (Acher R ve diğ. 1995). Oksitosin özellikle plasentalı memelilerde bulunan bir hormondur ve tanımlandığı en ilkel yapılı hayvan, kıkırdaklı balıklar ailesinden pasifik fare balığıdır.

Mesotoksin ise daha çok kara canlılarında rastlanan, oksitosin türevi bir hormondur. Bilinen sadece iki Güney Amerika keselisi dışında keselilerde, oksitosin hormonunun işlevleri mesotoksin ile yerine getirilir (Rouille.Y ve diğ. 1993). *Didelphisvirginiana* ve *isodonmacrourus* isimli iki canlı, hem mesotoksin hem de oksitosini beraber bulundurmaktadır. Oksitosinin en ilkel formu ise *Eiseniafoetida* isimindeki solucanda bulunan *annetocin* isimli peptittir. *Annetocin* enjekte edilen sülük ve solucanlarda yumurtlama davranışı görülmüştür. (Oumi T ve diğ. 1996).



Şekil 2.1 Oksitosin Türevlerinin Çeşitli Evrimsel Seviyedeki Canlılarda Gösterilmesi (Jurek 2018'den alınmıştır)

2.3 Oksitosin Sisteminin Anatomik Alt Yapısı

Oksitosin temel olarak memelilerin hipotalamusundaki magnoselüler nöronlarında, özellikle bilateral supraoptik ve paraventriküler çekirdeklerin içinde sentezlenir. Magnoselüler nöronların bölümleri açık bir şekilde, nörohipofiz üzerine izdüşümleri bulunan iki farklı çekirdeğin arasında (supraoptik ve paraventriküler çekirdekler) ve sadece gelişmiş omurgalılarda görülür (Eliava ve diğ. 2016). SON (supraoptik nöron) ve PVN (Paraventriküler çekirdek)'nin magnoselüler nöronları, sıçan beyninde magnoselüler oksitosin nöronlarının bir parçası olarak, aksesuar çekirdekte konumlanmıştır (Rhodes CH ve diğ. 1981). Hipotalamusun aksesuar çekirdeklerindeki oksitosin nöronları, ön beyin limbik sistemindeki OXT projeksiyonları için ek bir kaynak oluşturabilir. (De Vries GJ ve diğ. 1983).

Oksitosin sentezi paraventriküler çekirdeklerin paraventriküler nöronlarında meydana gelir ve hipotalamik ve extra-hipotalamik nöronlara dağılır (De Vries GJ ve diğ. 1983). Paraventriküler oksitosin nöronları, belirgin olarak magnoselüler nöronlardan farklıdır. Paraventriküler nöronlar, daha küçüktür ve nörohipofizde

projeksiyonlara sahip değillerdir. PVN (parvoselüler nöronların) beyin sistemi ve spinal kordun ağrı ve analjezi otonomik fonksiyonları için kontak yaptığı bölümlere etki edebilir (Swanson LW ve diğ 1980). PVN'nin çok fazla parvoselüler oksitosin nöronunun, ipsilateral SON (Supraoptik çekirdek) ve kollateral PVN ile akso-somatik ve akso-dentritik sinapslar yaptığı görülmüştür. Bu bağlantılar aracılığı ile oksitosinin nöral aktifliğini düzenlediği düşünülür (Eliava M ve diğ. 2016).

Oksitosin nöronlarının akson ve dentritleri, beyin 3. ventrikülüne son derece yakındır, böylelikle serebrospinal sıvı (CSF) ile doğrudan kontak halindedir. (Landgraf R ve diğ .2004). Böylece doğrudan CSF'ye salınım mümkündür. Ayrıca magnoselüler oksitosin nöronları, oksitosinin somatodentrik salınımının temelini oluşturan, bir ağacın dalları gibi yayılmış dentritlere sahiptir. Bu yapılar hipotalamik SON ve PVN'nin içerisinde yer alır.

Oksitosinin SON ve PVN içinde salgılanması, oksitosinin spesifik ihtiyaçlar altında, otokrin ve apokrin olarak düzenlenmesinin fasilite edilmesiyle gerçekleşir (I ve diğ.1994). Buna örnek olarak doğum ve doğum esnasındaki oksitosin salınımı gösterilebilir. Böylece, oksitosin hipotalamik somatodentrik yapılardan salgılanır. Lokal oksitosin, oksitosin nöronlarının aktivitesinin düzenlenmesinde de etki eder.

Oksitosin hormonu keşfedildiğinden beri, ön beyin ve mezolimbik beyin bölümlerinin eylemlerinden dolayı, farklı davranışsal olaylara etkisi açıklanmaya çalışılmıştır ve oksitosin nöronlarının ekstrapitalamik projeksiyonları bu konuda büyük önem taşımaktadır. Oksitosin lifleri striaterminalisin yatak hücreleri ve farklı özellikteki septal çekirdekler gibi ön beyin bölgelerinde, insanlar dışında fareler ve maymunlarda da bulunur. Bunu destekleyici olarak, sıçan septumundaki PVN'ye verilen elektrik stimülasyonu oksitosin salgılanmasını tetiklemiştir (Buijs RM ve diğ 1978).

Çeşitli bilimsel ilerlemelere dayanan keşiflerle, oksitosin nöronlarının prefrontal korteksi de kapsayan çeşitli ön beyin bölgelerine (anterior olfaktör nukleus, nukleusakumbens, lateral septum, hipokampus, medial ve septalamigdala) dağılımı açıklanabilmiştir ancak geniş çapta aksonal projeksiyon dağılımı, yalnızca gelişmiş sosyal ve emosyonel davranışlar gösteren gelişmiş omurgalılarda görülmüştür (Dölen G 2013 ve diğ). Çeşitli oksitosin aksonları esasen, beyin

bölgelerin arasında ve iç kısımlarda bulunur. Bu durumda neden geçmişte bu liflerin, gözden kaçtığını açıklayabilir.

SON VE PVN'de bulunan özelleşmiş magnoselüler oksitosin nöronları, ön beyinde büyük öneme sahip, kollateral akson çıkıntıları geliştirir. Bunlar koordinasyonun nöroanatomik, temellerinin tanımlanmasını sağlar, ancak kan dolaşımına ve beyin farklı bölgelerine oksitosin salınımı kısmi olarak bağımsızdır. Oksitosin nöronlarının çeşitli alt grupları, beyin farklı bölgelerini inerve edebilir. Bu bir hipotez oluşturabilir, hedefe özel uyarılar, seçilmiş nöral popülasyonlar ve spesifik intraserebral uzantılar ayrıca magnoselüler oksitosin nöronlarının yansımaları, nörohipofizdedir. Böylece stimülasyona bağlı bölgesel intraserebral oksitosin salınımının nöroanatomik temelleri bulunmuş olur. Lokal oksitosin salınımı, lokal hedef bölgeye en yakın oksitosin reseptörlerine bağlıdır (Jurek, ve diğ 2018).

2.4 Oksitosinin Peptit Yapısı

Oksitosin nörohipofizyal bir hormondur ve 1 ve 6 numaralarda CYS (Cystatin c proteini) yapıları arasında difüzal köprüler içerir (Bkz şekil 2.2). 8 numarada yer alan peptitlerse vazopressin ve oksitosin hormon ailesinin yapılarında tanımlanmıştır. Vasopressin ailesi temel aminoasit olarak CYS ve ARG (Arginin proteini) aminoasitlerini içerir. Üç numarada oksitosin hormonunun karşısında yer alan peptid Isoleucine, oksitosin reseptörlerinin uyarımı için elzemdir. Bölme sekizde bulunan aminoasit ARG ve LYS (Lisin proteini) vazopressin reseptörlerinin uyarılması için azami önem taşımaktadırlar. Bu peptidlerden kaynaklı polarite farkının, hormonlar için kendilerine özel reseptöre bağlanmayı sağladığına inanılmaktadır (Gimpl ve diğ 2001).

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	
Oxytocin	Cys	Tyr	Ile	Gln	Asn	Cys	Pro	Leu	Gly(NH ₂)	Placentals, some marsupials, ratfish (<i>Hydrolagus collicii</i>)
Mesotocin	*	*	*	*	*	*	*	Ile	*	Marsupials, nonmammalian tetrapods, lungfishes
Isotocin	*	*	*	Ser	*	*	*	Ile	*	Osteichthyes
Glunitocin	*	*	*	Ser	*	*	*	Gln	*	Skates (Chondrichthyes)
Valitocin	*	*	*	*	*	*	*	Val	*	Sharks (Chondrichthyes)
Aspartocin	*	*	*	Asn	*	*	*	*	*	Sharks (Chondrichthyes)
Asvatocin	*	*	*	Asn	*	*	*	Val	*	Sharks (Chondrichthyes)
Phasvatocin	*	*	Phe	Asn	*	*	*	Val	*	Sharks (Chondrichthyes)
Cephalotocin	*	*	Phe	Arg	*	*	*	Ile	*	<i>Octopus vulgaris</i> (Molluscs)
Annetocin	*	Phe	Val	Arg	*	*	*	Thr	*	<i>Eisenia foetida</i> (Annelids)
Vasotocin	*	*	*	*	*	*	*	Arg	*	Nonmammalian vertebrates, cyclostomes
Vasopressin	*	*	Phe	*	*	*	*	Arg	*	Mammals
Lysipressin	*	*	Phe	*	*	*	*	Lys	*	Pig, some marsupials
Phenypressin	*	Phe	Phe	*	*	*	*	Arg	*	Macropodids (Marsupials)
Locupressin	*	Leu	*	Thr	*	*	*	Arg	*	<i>Locusta migratoria</i> (Insects)
Arg-conopressin	*	Ile	*	Arg	*	*	*	Arg	*	<i>Conus geographicus</i> (Molluscs)
Lys-conopressin	*	Phe	*	Arg	*	*	*	Lys	*	<i>Lymnaea stagnalis</i> (Molluscs)

Şekil 2.2 Oksitosin ile ilişkili Peptitler (Gimpl ve diğ 2001)'den alınmıştır

2.5 Oksitosin Hormonunun Genetik Alt Yapısı

Buldukları bütün türlerde oksitosin ve vasopressin aynı kromozal bölgede lokalizedir, ancak ters istikamette transkripsiona uğrarlar. Bu iki gen arasındaki intergenetik mesafe fareler (Hara Y ve diğ. 1990), sıçanlar ve insanlar için 3-12kb arasındadır (Sausville ve Edig.1985). İnsan genleri için nörofizin ve oksitosin, prepropeptid'den kodlanır. Bu olay kromozom 20p13 bölgesinde 3 ekzonu da içeren bir gen bölgesinde gerçekleşir (Rao ve diğ.1992). Birinci ekzon çevrim içi sinyali kodlar, bu sinyal nonapeptid hormondan tripeptid hormonun işlenmesi ve nörofizinin zincirinin ilk 9 bölmesinin işlenmesi için üretilir. 2. Ekzon nörofizinin ikinci bölmesi içindir ve zincirin 10 bölmesinden 76. Bölmesine kadar olan kısmın kodlanmasını yapar ve 3. Exon nörofizinin terminal kısmı olan karboksil asit (COOH-)'in kodlanmasını yapar.

Oksitosin türevi haberci proteinler, ilkel omurgasızlarda, preproannetocin'den, Eiseniafoetida'ya kadar sıralanmıştır. Bu silsile sinyal peptit olan Anoktasin ve nörofizini de içerir. Oksitosin prepropeptidi bölünür ve diğer modifikasyonları gibi posterior hipofizde, bir aksondan terminale salgılanır. Olgunlaşmış peptid ürünleri olan, oksitosin ve taşıyıcı molekülü nörofizin, nöral uyarı gelip, salgılanmasına neden olana kadar akson terminalinde depolanır. Nörofizin denilen yapının asıl fonksiyonu ise hormonun etki edeceği seçici yapıyla alakalıdır (Satake H ve diğ.1999).

Oksitosin kan dolaşımına salınmadan evvel granula denilen yapıda depolanır ve yüksek oranda sinir hücrelerinin granüllerinde bulunur (Renauld LP ve diğ.1991). Aynı şekilde bu bölümde nörofizin oranı da yüksektir ve oksitosinle oransal dağılımları 1/1 oranındadır. Nörofizin oksitosin çözeltisi, kristal yapılı nörofizin-oksitosin kompleksi için temel birimdir. Cys-1 ve TRy-2 Oksitosin molekülü içinde bulunan, temel nörofizin bağlayıcılarıdır. Özellikle, protonlanmış a-amino grup (Cys-1) nörofizin'in çoklu hidrojen bağı veya elektrostatik bağı ile bağlandığı temel bölgedir. Protonlanmış amino grubundan dolayı, oksitosin ve nörofizin arasındaki bağlayıcı kuvvet, nöral granül salgıları gibi asidik kompartmandakinden çok daha yüksektir. Tersine, kompleksin ayrılması, nöral granüllerden salınan kompleksle fasilite edilir (Jurek ve diğ 2018).

2.6 Oksitosin ve Epigenetik

OXTR (oksitosin reseptörleri) dokularının değişken ifadeleri yaşamın erken dönemlerinde edinilen tecrübeler tarafından kompleks adaptif fonksiyona sahip olmak için peptit kapasitesi arttırılarak ayarlanır (Baker ve diğ., 2017; Krol ve diğ., 2019; Perkeybile ve diğ., 2019). İnsanda oksitosinin epigenetik sisteminin fonksiyonel önemiyle alakalı bulgular, öncelikli olarak oksitosin reseptör geninin varyasyonlarını, anatomik, fizyolojik ve davranışsal olarak yerel farklılıklarını ortaya koyar (Rodrigues ve diğ., 2009; Tost ve diğ., 2010; Jack ve diğ., 2012). OXTR'ün genetik varyasyonları single nükleotid polimorfizimle indekslenmiştir ve aslında otizm spektrum bozukluğu ile ilişkilidir (Jacob ve diğ., 2007). OXTR geni DNA metilasyonu yoluyla baskılanabilir ve oksitosin reseptörlerinin ifadesi de baskılanır (Kusui ve diğ., 2001). Oksitosin gen metilasyonu ile davranış arasındaki ilişki ilk olarak otizmde tespit edilmiş (Gregory ve diğ., 2009) ve son yıllarda onaylanmıştır (Andari ve diğ., 2020). Bu bulgular ayrıca postpartum depresyon (Bell ve diğ., 2015) ve şizofreni (Rubin et al., 2014) gibi farklı koşullarda da saptanmıştır. Nörotipik olarak, insanlarda oksitosin reseptörlerinin metilasyonu tahmin edilebilir ölçülerde görülür (Jack ve diğ., 2012; Puglia ve diğ., 2015). Spesifik tek nükleotid polimerizasyonu, çeşitli işlevlerde yer alabilir böylece, epigenetik olarak OXTR üzerinde etkili olur (Bell ve diğ., 2015; Chagnon ve diğ., 2015).

2.6.1 Erken Dönem Tecrübeler ve Şartlar

Şartlar ve bulunulan ortam, fizyolojiyi etkileyebilir ve kişisel farklılıkların oluşmasına yardımcı olur. Mesela davranışsal değişimler erken dönem tecrübelerle uyarılabilir ve bu durum oksitosin sistemine yansiyabilir. İnsanlar üzerinde yapılan araştırmalar özellikle kişinin geçmişte yaşadığı zorluklar ve olumsuzluklar üzerinde durur ve bu durumda ekzojen oksitosinin asosyal ve negatif sonuçları olabilir (Bartz ve diğ., 2010). Erken dönemde yaşanan pozitif tecrübelerinse annelik, sosyalleşme ve sağlık açısından olumlu sonuçları olabilir.

2.7 Oksitosin Geni ve Oksitosin Transkripsiyonu Düzenlenmesi

Oksitosinin esas sentez bölgesi, hipotalamusun nöronları olarak bilinir, ancak sentezi farklı periferal dokularda da gerçekleşir. Görece daha küçük olan gen, oksitosin için haberci protein olarak kodlanır ve bu kodlanan protein nörofizinin ilişkili olarak 3 ekson, iki intron içerir. İlk ekson, kodlanmamış 5 promoter bölge içerir (küçük sinyal peptid, nanopeptid oksitosin, NH₂ terminali ve nörofizinindeğişken bölgeleri). İkinci kodlanmış bölge yüksek oranda nörofizinin bölgelerini barındırır ve üçüncü kodlanmış alan, nörofizinin -COOH terminalidir (Mohr E ve diğ.1985.). İnsanda oksitosin habercileri organizatör olarak tanımlanmıştır, üç ekson ve iki intron'dan oluşur. Ancak tüm memelilerde bulunan vazopressin (AVP) habercisine göre aktif -COOH terminali ve glikopeptid parçası bulunmaz. İnsanda AVP ve oksitosin genlerinin ikisinde 8kb'ye dağılmış olarak kromosom20 de lokalizedir (Mohr E ve diğ 1985).

Oksitosinle AVP'nin ekspresyonları için hipotalamustaki OXT ve AVP nöronları özelleştirilmiştir, gen aktivasyonu ve supresyonu için efektif düzenleyici mekanizma burada tanımlanmıştır. Adeno grubuna bağlı viral vektör eGFP (with enhanced green fluorescent protein) kombinasyonu ile beraber AVP ve OXT geninde seçili zinciri silmek için haberci olarak kullanılmıştır (Fields RL ve diğ 2012). Oksitosin geninin DNA zincirinde düzenleyici bölge, transkripsiyon başlangıç bölgesinden 216'dan 100 bp'ye kadar transkripsiyon yönünde görüntülenmiştir (Fields RL ve diğ. 2015). Oksitosin sağlayıcı bu beş komşu bölge içerisinde, komposit uyumdan sorumlu olarak tanımlanan yapılar bulunur. Bu elementlerin kapasitesi klasik ve orphan nükleer hormon reseptörlerinin aktivitesine bağlıdır (östrojen reseptörleri B gibi) (Richard S ve diğ 1990). Bu nükleer hormon reseptörlerinden bazıları,

magnoselüler nöronlarda temsil edilir (oksitosin destekçilerini aktif veya inaktif edebilen) (Sladek CD ve ark 2004). ER β -dihydrotestosterone metabolite 5 α -androstane-3 β ,17 β -diol tarafından aktive edilir, ER β , OXT (Oksitosin) salgılanmasına öncülük eden tek element değildir. Ayrıca transkripsiyon bağımlı CREB (cyclicamp-response element binding protein) faktörünü ve histon H4 asiditesini artırır. Fonksiyonel kompleksdeki bu üç faktör oksitosini, transkripsiyonu aktive ederek ve kromatin yapıları yok ederek sentezini mümkün kılar (Sharma D ve diğ. 2012).

2.8 Oksitosin'in mRNA Translasyonu ve Aksonal Taşınması

Oksitosinin mRNA translasyonu, endoplazmik retikulumların ribozomlarında gerçekleşir ve bu mRNA sinyal peptitlerden oluşan büyük haberci proteinlerin bir parçasıdır. Sinyal peptid, golgi aygıtında protein transferini destekler. Ayrıca burada nöral sekresyon sıvısının paketlenme ve salgılanma süreçleri gerçekleştirilir (Altstein M ve diğ 1988). Haberci proteinlerin, bu şekildeki intraveziküler posttranslasyonel süreçleri, zincirsel proteolitik bölünmeyi kapsar bu süreçlere özel çevirici enzimler de katılır (Arvan P ve diğ. 1998).

Nörosekretuar veziküllerde, translasyon sonrası olgunlaşma süreci devam ederken, geniş yoğun çekirdek veziküllerince hedeflenen bölgelere aksonal transport yoluyla salgılanır. Sıçanlarda Supra optik çekirdek kökenli 35S-labeled proteininin nörohipofize ulaşması iki saati bulur. Hipotalamik oksitosininde nörohipofizyal terminale transferi tahminen iki saati bulur (Brownstein MJ-1980). Nörohipofizyal terminale ulaşan oksitosin, nörohipofizyal kapillerin içindeki, nöral terminallerde depolanır ve buradan salgılanır (Hatton GI, Wang Y F 2008).

2.9 Oksitosinin Nöroendokrin Düzenleme Süreci

Oksitosinin santral sisteme etkisi hipotalamohipofizyal sistem üzerindedir ve hipotalamusun orta ve ön kısmını kapsar. Ancak hipotalamus ve hipofizin fonksiyonel bağlantısının önemi hipofizin merkezi yapısını gözden geçirdiğimizde görebiliriz. Bunun yanı sıra hipofiz ve hipotalamusun içindeki adenohipofizyal hormonlar oksitosin tarafından kontrol edilebilir ve bu yolla hormonlar salgılanabilir (Richard ve diğ 1991).

2.10 Periferel Oksitosin Sentezi ve Oksitosin Reseptörlerinin Etkinlik Alanları

Oksitosin reseptör ekspresyonlarına kıyasla, periferel oksitosin sentezine katılan organlar (corpus luteum, uterus, amnion, plasenta, testislerdeki interstistiyel hücreler, adrenal bezler, kalp, dermis ve timüs) çok uzak olarak tanımlanabilir. Bu periferel organlar, oksitosin reseptör işlergesine bağı olan; renal korteksin makula densa hücreleri, kalbin kardiomyositleri, nosiseptif dorsal kök ganglion nöronları, retina, yağ hücreleri ve adrenal medulla hücreleri gibi yapılarıdır. Oksitosinin etki sahaları, daha çok intestinal sisteme bağılıdır, (örneğin enterik nöronlar ve enterositler). OXTR'lerinin ekspresyonları öncelikli olarak intestinal sistemde özellikle enterik nöronlar ve enterositlerde ortaya çıkar. OXTR'nin kronik aktivasyonunun intestinal inflamasyonu düşürdüğü bulunmuştur, hatta büreseptörlerin aktivasyonundan kaynaklanan uyarıların ilişkili beyin bölümlerini uyararak (PVN, amigdala ve piriform korteks) inflamasyonu önlemesi mümkündür (Cicutti NJ ve diğ.1999).

Ayrıca oksitosin ve OXTR'leri insan derisinin fibroblastları ve keratinositlerinde görülmüştür ve atopik dermatitis rahatsızlığının proliferasyon, inflamasyon ve oksidatif stres cevapları gibi süreçlerini düzenlediği bilinmektedir (Deing V ve ark. 2013).

Ligantla sınırlı yapıların ekspresyonuyla bu yapıların reseptörlerinin yaygın ekspresyonu arasındaki bariz dengesizlik, oksitosinin kan dolaşımı sayesinde geniş periferel dağılımı ile açıklanabilir. (Gimpl ve diğ 2001).

Doğum öncesi dönemde oksitosin reseptörlerinin etkinliği otoradyografi tekniği ile dişi ve erkek farelerde tespit edilmeye çalışılmış ve oksitosin neonatal göz, nasal kavite, adrenal bezler ve anogenital bölgede saptanmıştır. Oksitosin reseptörlerinin nasal bölgedeki etkileri ise davranışsal açıdan ilgi çekicidir. (Greenwood MA ve Ark 2017).

2.11 Oksitosinin Salgılanma Mekanizması

2.11.1 Oksitosinin Nöral Transportu

Oksitosin geniş yoğun çekirdek veziküllerinde sentezlendikten sonra nörohipofiz terminaline ve magnoselüler nöronların dentritlerine depo edilmek ve salgılanmak üzere transfer edilir. Salgılanması nörohipofizin akson terminalleri, merkezi nöronal çıkıntılarının akson ve akson terminallerinden S.O.N'la P.V.N'nin soma ve dentritleri üzerinden gerçekleşir. Salgılanmanın denetimi çoğunlukla aksonal sonlanmalar veya dentritlerde, protein kinaz-A veya protein kinaz-C bağımlı mekanizma aracılığı ile olur. Protein kinaz-A'nın aktivasyon artışı iki motor proteinle bağlantılıdır (kinesin-2 and ANXA1), böylece oksitosin reseptörlerinin aksonal lokalizasyonları artar. Protein kinaz-C aktivasyon müdahalesi ise kinesin-2 ANXA1'e bağlanır. Böylece aksonal sonlanmada transport azalır ve dentritlerde oksitosin deposu artar (Makani V ve diğ 2013).

2.11.2 Oksitosinin Akson Terminallerine Salgılanması

Nörohipofiz terminali ve lokal depolara aksonal transporttan sonra, oksitosin salgılanması egzozitozun genel prensiplerine uygun olarak gerçekleşir. Aksiyon potansiyelleri hipotalamik hücre gövdelerinde üretilir ve terminal membranın voltaja bağlı lokal Ca^{+2} kanalları açılır, bunun sonucunda hücre içine kalsiyum girişi olur ve hücre içi kalsiyum yükselir. Böylece nörohipofiz kapillerine oksitosin salgılanması uyarılmış olur. Magnoselüler terminaller bu kapillere yakın nöro-hemal kontak olarak adlandırılan anatomik bağlantılar geliştirmiştir, ayrıca kan beyin bariyeri olmayan ve fenestereyle karakterize olan bu kapillerler, kapiller endotel hücrelerle kontak halindedir. Diğer tüm nöroendokrin sistemlere gelince (AVP veya CRF gibi) ve eminentamedia'nın portal kan akımına hipotalamustan salgılanan diğer hormonlar oksitosinin dolaşıma difüze olmasına müsaade eder (Hatton GI ve diğ.1990).

2.11.3 Oksitosinin Dentritlerden Salgılanması

Akson terminallerinde gerçekleşen salınım gibi, dentritlerden oksitosin salınımı da Ca^{+2} bağımlıdır (de Kock CP ve diğ 2003). İntraselüler sıvıda serbest olarak bulunan Ca^{+2} 'nin artışı, farklı ekstraselüler ve intraselüler kaynaklardan sağlanır. Ekstraselüler Ca^{+2} 'nin hücre içine girişi temel olarak voltaj bağımlı Ca^{+2}

kanalları vasıtasıyla gerçekleşir (Fisher TE ve ark. 1996). Özellikle N-tip voltaj bağımlı Ca^{+2} kanalları dentritik oksitosin salınımı için önemli görülür ve bu kanalların blokajı SON'da oksitosin salınımını düşürür. N-tipi voltaj bağımlı Ca^{+2} kanallarıyla beraber, L-tipi kanallardan Ca^{+2} girişi dendrit oksitosin salınımı için elzemdir (Tobin. V dev diğ 2012; Kim Y ve diğ 2009). İntraselüler Ca^{+2} artışı, oksitosinin oksitosin reseptörlerine bağlanmasıyla ve vanilloid tip-2 Ca^{+2} kanalların geçici reseptör potansiyellerini aktive etmesiyle sağlanır. Bu etki fosfoinositi 3 kinase (PI3K) bağımlı olarak Ca^{+2} girişi sağlar (Van Den Burg EH ve diğ 2015). Bu mekanizma muhtemelen dentritlerden oksitosin SON'dan somatodentrit oksitosin salınımını açıklamaya katkı sağlamaktadır (Neumann I ve diğ 1996).

2.12 Oksitosinin Periferik Sinirlere Etkisi

Daha önce yapılan çalışmalarda nevre growth factor (NGF) ve insulin-like growth factor-1 (IGF-1) gibi bazı moleküllerin sinir yenilenmesini ve aksonal büyümeyi arttırdığı gözlemlenmiştir (Johnson EO ve diğ 2008; Gao J ve diğ 2008). Oksitosinin stres yanıtlarını modüle ederek yara iyileşmesi üzerinde önemli bir rol oynadığı gözlemlenmiştir. Bunun yanı sıra iyi kontrol edilmiş hayvan çalışmalarında, oksitosinin anti inflamatuvar özellikleri ve bazı önemli sitokinleri modüle ederek iyileşme sürecine doğrudan etki ettiği görülmüştür (Rabinovski ED ve diğ 2008). Son çalışmalar bize eksojen oksitosin uygulamasının, kandaki NGF ve IGF-1 düzeyini arttırdığını göstermiştir. Bu nörotropik faktör sinir iyileşmesinde ilerleme sağlamakta, böylece oksitosin bu önemli sitokinlerin plazma seviyesini artırarak periferik sinir iyileşmesine pozitif yönde etki edebilmektedir (Vitalo A 2009 Petersson M 1998].

2.13 Oksitosinin İntraserebrovasküler Enjeksiyonunun Etkisi

Oksitosinin intravenöz enjeksiyonunun, aralıklı oksitosin salgılanmasına veya oksitosin nöronlarının burst aktivitesine bir etkisi yoktur (Freund-Mercier ve diğ 1984). Sıçanların emzirmeleri esnasında 3. Ventriküle düşük dozda oksitosin enjekte edildiğinde nöronlarda amplitüdü ve frekansı ve oksitosinin pulsatif salgılanmasını arttırmıştır (Freund-Mercier 1984 ve 1981). Lateral ventriküle yapılan enjeksiyonda ortaya çıkan etki daha düşüktür, 4. Ventriküle yapılan enjeksiyondaysa herhangi bir etki olmaz. Oksitosinin intraserebroventriküler

enjeksiyonundan sonra bilinmeyen bir sebeple emzirme refleksi gözlenebilir ancak enjeksiyondan bir saat sonra anestezi altındaki sıçanlarda refleks gözlemlenmemiştir (Freund-Mercier ve diğ 1984). Sonuç olarak oksitosin, oksitosin nöronlarının uyarılmasını teşvik eder ve emzirme işlemi için gereklilikleri sağlar (Moos ve diğ 1988).

Oksitosin antagonistlerinin intraserebrovasküler uygulaması sadece eksojen oksitosinin fasilite edici etkisini önlemez ancak tek başına uygulandığında agonist emzirme refleksini bloke eder aynı zamanda oksitosin nöronlarının uyarılmasını da önler (Freund-Mercier ve diğ 1984). Böylece oksitosin nöronlarının aktifleşmesi için oksitosinin vazgeçilmez olduğu anlaşılır.

2. 14 Oksitosinin Çeşitli Beyin Bölümlerine Enjeksiyonu ve Etkileri

Oksitosinin beyindeki hedef bölgeleri magnoselüler ve paraventriküler çekirdekler olarak bilinir. 1 ng oksitosinin paraventriküler veya supraoptik çekirdeklere enjeksiyonu sonucu oluşan fasilitör etki, intraserebroventriküler enjeksiyonla kıyaslanabilir, yani meme içi dokuda frekans, amplitüd ve basınç artışı, bununla beraber oksitosin nöronlarının ve diğer magnoselüler çekirdeklerin frekans amplitüd ve burst aktivitesiyle kıyaslanabilir (Moos, Richard, P 1989). Oksitosin nöronları üzerindeki bu fasilitör etki, hipotalamusun içindeki hücrelere ve magnoselüler hücrelerin dışına enjeksiyon yapıldığı takdirde oluşmaz. Ayrıca enjeksiyon yapılan hemisferin konralateralindeki hemisfer alanlarında, enjeksiyon sonrasında fasilitör etkiler kaybolur. Bu durum bize supraoptik nükleusların arasındaki, ipsilateral paraventriküler nükleuslar arasındaki ayrıca iki paraventriküler çekirdek arasındaki bağlantıyı ve morfolojik olarak ilişkili olduklarını gösterir (Silverman 1981 Sofroniew 1981) Bu durum intraserebrovasküler uygulama vasıtasıyla oksitosinin, paraventriküler nükleusların ve yakın olarak yerleşen yapıların ayrıca nöral yollarla bu yapılara bağlı olan yapıların uyarılabilmesini mümkün kılar. Oksitosinin intraserebrovasküler enjeksiyonunun paraventriküler çekirdekler ve supraoptik çekirdek nöronlar üzerine etkisi de bu hipotezin bir bulgusudur (Belin ve diğ 1986). Bunlara rağmen oksitosinin doku içi enjeksiyonunun, süt ejeksiyon refleksine ilişkin herhangi bir etkisi olduğu bilinmemektedir, ancak bu yolla striaterminalis'in bed nükleusları gibi farklı yapılara indirek olarak etkisi olduğu bilinmektedir.

İntraserebrovasküler enjeksiyonun fasilite edici etkileri, striaterminalisin bed nukleuslarında bir lezyon olduğunda gözlemlenemez (Walkerley j.b ve diğ 1989). Bednukleusların vitro nöronlarının oksitosin varlığında uyarılabilirliği artar (Culter ve diğ 1988).

2.15 Oksitosinin Hipotalamohipofizyal Sistem Üzerine Etkileri

2.15.1 Oksitosin ve Prolaktin salgılanması

1957 yılında Benson ve Folley (Benson, G ve diğ 1957) oksitosinin dolaşıma sistematik enjeksiyonunu gözlemlemişler ve emzirme dönemindeki sıçanlarda süt bezleri üzerinde etkili olduğunu görüp, oksitosinin prolaktin sekresyonu üzerinde etkili olduğu teorisini oluşturmuşlar. Daha açık bir şekilde oksitosinin laktasyon sırasında salgılandığını ve vasküler yolla adenohipofize ulaşarak prolaktin salgılatıcı hormonun salgılanmasını uyardığını düşünmüşler ve bu teorileri 1959 yılında yapılan (McCann ve diğ 1959) bir çalışmanın sonucuyla desteklenmiştir. Ancak 1961'de Meites ve Hopkins'in sonuçlarıyla karşılaştırıldığında bu teori tartışmalı bir hale geldi (Meites J ve diğ 1961). Onlara göre, oksitosinin laktasyon esnasındaki etkisi lokal bir etkiydi ve bu etki hipofizin yokluğunda dahi ortaya çıkabilirdi. O zaman günümüze kadar ortaya çıkan yeni veriler prolaktin salgılatıcı hormonu yeniden ele almamızı sağladı.

Az veya çok oksitosin ve prolaktinin eş zamanlı salınımları farklı nöropeptitler tarafından kombine edilir ve bu olay sadece emzirme ve stres dönemlerinde gözlemlenmez (Gibbs ve Daniel 1986). Yapılan son çalışmaların bu iki hormonun kandaki konsantrasyon karakteristiğini ve kinetiğini kıyasladıktan sonra sıçanlarda (Grosvenor ve diğ 1986 ve Hıguchi ve diğ 1983), tavşanlarda (Fuchs ve diğ 1984) domuzlarda (Kendall, J ve diğ 1983) ve insanlarda bu hormonlar arasında niceliksel ve kronolojik olarak bağlantılar buldular (Janet A ve diğ1986). Ayrıca salgılanma profilleri arasında ayrılıklar da bulundu. Kadınlarda oksitosin salınımı hem emzirmeden önce hem de sonra başlamaktadır ancak prolaktin sadece emzirme sonrası salgılanmaktadır (Mc Neilly, A S ve diğ 1983). Gebeliğin sonunda meme ucunun stimüle edilmesi, kadınlarda oksitosin salgılanmasını prolaktin olmaksızın indükte edebilmektedir (Janet A ve diğ1986). Stres altındaki sıçanların ön tedavisinde naloksan kullanılır ve bu işlem prolaktin

düşüşü esnasında oksitosin salınımını artırır (Samson ve diğ 1985). Bu gözlem iki hormonun salgılanmasının birbirinden bağımsız olabileceği lehine tartışmalara yol açmıştır.

Erkek sıçanlarda ve yumurtalıkları alınmış dişi sıçanlara yüksek doz (1-10 µg) oksitosinin, prolaktin salınımı esnasında enjeksiyonu, prolaktin salınımını uyarır (Lumpkin ve diğ 1983 ve Hyde ve diğ 1987). Ancak aynı doz stres altında prolaktin salınımı olan sıçanlarda herhangi bir etki göstermemiştir (Pierre Mormede 1986 ve Muir, J. L. ve diğ 1988). Koyunlarda intrakoroid olarak oksitosin enjeksiyonu herhangi bir hipofiz ve hipotalamus bağlantı kesintisi olmadığı takdirde, prolaktin salınımını provoke etmiştir, ayrıca bu çalışmada oksitosinin fasilitör etkisinin, hipotalamusla bağlantılı olduğu düşünülmüştür (Thomas ve diğ 1988). Ancak oksitosinin intrakranioventriküler enjeksiyonunun (0,1µg) sıçanlarda oksitosin seviyesini %40 düşürdüğü görülmüştür (Lumpkin ve diğ 1983).

Oksitosin antiserumunun, emzirme dönemindeki sıçanlara enjeksiyonu, prolaktin salınımını geciktirmiş ve düşürmüştür (Samson ve diğ 1986). Proestrus esnasında oksitosin antiserumunun ve antagonistinin prolaktin tepe noktasında düşüşe yol açmıştır (Freeman 2000 ve Johnston 1988).

Son çalışmalar intravenöz olarak uygulanan oksitosinin direk olarak hipofizden prolaktin salınımını uyardığını ortaya koymuştur. Bunun aksine santral sisteme uygulanan oksitosinin inhibitör etkisi, hipotalamusun vasıtasıyla açığa çıkar ve dopaminerjik sistemle bağlantısı yoktur. Bu etki hipofizin portal kan akımına salınan vazoaktif intestinal peptid aracılığı ile ortaya çıkar (Mogg ve diğ 1990).

2.15.2 Oksitosinin Adenokortikotropik Hormon ve Kortikotropin Salgılatıcı Hormona Etkisi

Sıçanlarda magnoselüler çekirdeklerin lezyonu sonrası, hipotalamohipofizyal aksinin kortikotropik rol oynayan ekseninde, değişik cevaplar gözlenir. Paraventricüler çekirdek lezyonu ACTH (adenokortiko tropik hormon) salınımını azaltır (Baertschi ve diğ 1983, Richard ve diğ 1991). Ama uzun vadede medianemineste, oksitosinin yeniden salgılanmasıyla bu etki azalır (Antoni ve diğ 1988). Tabi bu durum sadece paraventricüler çekirdekteki oksitosin nöronlarının azalmasına bağlanamaz, CRH (korticotropinrelease hormon) çekirdekleri, bu çekirdekte oksitosin nöronlarına kıyasla çok daha fazla bulunmaktadır (Jones ve diğ

1988). Lezyondan sonra hipotalamohipofizyoadrenal aksiste stres artar ve bu artış muhtemelen oksitosinle alakalı değildir.

Tüm veriler oksitosinin CRH salınımına, ACTH salınımından daha etkili olduğunu ortaya koymaktadır. Birçok otorite oksitosinin ACTH salınımını CRH salınımını etkileme yoluyla etki ettiğini düşünmektedir (Richard ve diğ 1991). Ayrıca bazal plazma oksitosin düzeyinin düzenleyici bir faktör olmadığı var sayılabilir, sadece plazma oksitosin düzeyinin artışı ACTH plazma salınımını arttırmaktadır (Verbalis ve diğ 1986).

2.15.3 Oksitosin ve Gonadotropik Hormon ve Gonadotropik Hormon Salgılatıcı Hormon

Hem stres hem de emzirme LH (Luteinizan hormon) salgılanma seviyesini azaltır, bunun aksine oksitosin salgılanmaya devam eder (Blake ve diğ 1975 Fox ve diğ 1984). Arka hipofizin çıkartılması LH salınımını artırır (Ben-Jonathan ve diğ 1982). LH hormonunun salınımını inhibe eden etkilerin arka hipofizden geldiği buradan yola çıkarak varsayılmıştır ancak bu hipotezi doğrulayan farklı veriler bulunmamaktadır, ayrıca oksitosin uygulaması sonrası FSH (Follicle Stimulating Hormone) salınımının arttığı rapor edilmiştir (Richard ve diğ 1991).

2.16 Oksitosin ve Kardiovasküler Sistem

Kalp oksitosinin sentezi ve salgılanmasının gerçekleştiği bir organdır. Oksitosin hormonu yapılan çalışmalarda kalbin dört bölmesinde de saptanmıştır ve en yüksek oksitosin konsantrasyonu sağ atriyumda bulunmuştur. Hatta sağ atriyum oksitosin konsantrasyonu uterustan 19 kat yüksektir ancak hipotalamus konsantrasyonundan 3,3 kat daha düşüktür. Oksitosin konsantrasyonu sağ ve sol atriyumda ilgili oldukları venlerden anlamlı şekilde yüksektir (Jankowski M ve diğ. 1998).

Beyinde oksitosin nöronlarının, beyin sapındaki kardiovasküler sistemle alakalı çekirdeklere ulaşan akson terminalleri mevcuttur ve bu yolla kardiovasküler sistemin düzenlenmesine katılabilir (Chalmers, J ve diğ 1991). Beyin oksitosin sistemi bir şekilde baskılandığında sıçanlarda kan basıncının arttığı gözlemlenmiştir (Maier, T ve diğ 1998). İnsan ve primatlarda oksitosin uygulaması ise kan basıncının düşüşüyle bağdaştırılır (Hendricks, C ve diğ 1970). Periferal oksitosin

enjeksiyonunun ortalama kan basıncını düşürdüğü gözlemlenmiştir (Petersson, M ve diğ. 1996)

Yapılan çalışmalar oksitosinin natriureticpeptide vasıtasıyla kan volümünü düzenlediğini göstermiştir. Oksitosin ve ANP'nin beraber salınımı kan volümündeki artışın bir sonucu olarak ortaya çıkar (Haanwinckel, M ve diğ 1995).

Oksitosin, kalp ve geniş damarlarda bulunan oksitosin reseptörleri aracılığı ile etki gösterir (Jankowski M ve diğ. 2000). Ve oksitosin reseptörleri G-proetin bağımlı reseptör ailesinin bir üyesidir (Adan, R. A. 1995). OTR (oksisosin reseptörleri) sinyalleri Gq vasıtasıyla fosfokinaz ve protein kinazın da katıldığı bir işlem sayesinde iletebilir. Oksitosin reseptörlerinin insan ve sıçan kalbindeki varlığı polimeraz zincirinin ters transkripsiyon reaksiyonu ile saptanabilmektedir (Cicutti NJ ve diğ, 1999). Spesifik oksitosin transkripsiyonu cDNA amplifikasyon reaksiyonu vasıtasıyla sıçan kalbinin bütün bölümlerinde tespit edilmiştir. OTR mRNA kalpte uterusla kıyasla 10 kat daha az bulunur (Jankowski M 2004).

2.17 Oksitosinin Psikolojik Etkileri

İndirek bulgulara göre oksitosin insanda anksiyete ve stres seviyesini düşürür. Emzirme dönemindeki kadınlar, çocuklarını biberonla besleyen kadınlarla kıyaslandığında emzirme işlevini yapan kadınlarda egzersiz stresinin daha düşük olduğu (Ahemus. M. ve diğ 1995) ve bebek ağlaması sesini duyduklarında kalp atım sızı seviyelerinin daha düşük olduğu görülmüştür. Ayrıca panik bozukluğu olan kadınlarda emzirme döneminde semptomların emzirme dönemi bitene kadar gerilediği görülmüştür (Klein. D.E 1995). Stresin düşürülmesi, anne ve çocuk için emzirme döneminde önemli bir adaptasyondur, çünkü stres ve anksiyete anneik becerilerini olumsuz etkileyebilir ve süt salınımını azaltabilir, stres, anksiyete, acı ve ağrının daha şiddetli hissedilmesine sebep olabilir. Sıçanlara intrarektal olarak oksitosin verilmesi sonucu akut ve kronik ağrılarında azalma olduğu görülmüştür (Yang, J. 1994).

2.17.1 Oksitosinin Nöropsikiyatrik Rahatsızlıklardaki Rolü

OKB'de (Obsesif kompulsif bozuklukta) serebrospinal sıvıdaki oksitosin düzeyinin arttığı ayrıca tourette sendromu taşımayan OKB'lilerin olduğu bir altgrup üzerinde yapılan çalışmada görülmüştür. Gruptaki kişilerde OKB sendromlarının

ciddiyeti oksitosin seviyeleriyle bağlantılı bulunmuştur. Kişisel bakım problemi yaygın olarak OKB'nin bir parçasıdır ve eksojen oksitosin hayvanlarda kendi bakımını yapma seviyesini arttırır. Not olarak ergenlik ve hamilelik dönemlerinde gonadal steroid salınımı, yüksek OKD riski dolayısıyla artar (Leckman, J.E ve diğ 1994).

2.17.2 Oksitosin ve stres

Daha önce yapılan çalışmalara göre stres esnasında oksitosin oluşumunun azaldığı veya oksitosin duyarsızlığının geliştiği ve böylece hipotalamik- hipofizyal adrenal stres aksisinin aktive olmasının sağlandığını düşünmüştür. Bu teori tekrarlanan stress altındaki primatlardan alınan kan örneklerinde, plazma oksitosin seviyesinin düşmesi ile desteklenmiştir (Margaret M -1997).

2.17.3 Oksitosin ve Şizofreni

Oksitosinin hayvanların sosyal aktivasyonuna etkisi incelendiğinde, oksitosin veya oksitosin reseptör fonksiyonları bozulduğunda, otizm ve şizofreni gibi derin sosyal bozukluklara yol açan durumların ortaya çıkabileceği düşünülmüştür. Plazma ve CSF'de artmış oksitosin ve nörofizin düzeyi bazı çalışmalarda şizofreni hastalarında görülmüştür ancak her çalışmada aynı duruma rastlanmamıştır (Legros, J.J. ve diğ.1992 Glovinsky, D ve diğ 1994). Bu bulgular yorumlaması kolay bulgular değildir, ancak bozulmuş oksitosin reseptör fonksiyonunu kompanse edici bir artış olarak değerlendirilebilir (Margaret M -1997).

3. KULLANILAN ANESTEZİK VE ANALJEZİKLER

3.1 Ketamin

3.1.1 Ketaminin Tarihçesi

Phencyclidine kimyasal açıdan yakınlığı olan ketamin, sedatif ajan olarak 1958 yıllarında klinik olarak kullanımına başlandı. Phencyclidine çok kullanışlı bir anesteziik olmasına karşın, uyanma aşamasında veya toparlanma periyodunda olumsuz etkileri gözlemlendi (halisunasyon vb). Ketamin ismi C1581'den sonra kullanıma başlandı. C1581 Phencyclidine üzerine yapılan araştırmalar sonucu üretilmiş ve araştırmacılara ileriye dönük beklentiler sağlamıştır. Ketalar ismiyle

1962'de sentezlenmiş ve ilk defa Amerikan askerleri üzerinde 1970 yılında Vietnam savaşı döneminde kullanılmaya başlanmıştır (Sinner B ve Graf B. M2008).

Ketaminin tek başına analjezi, amnezi bilinç kaybını ve immobilityi sağlayabilmesi umulmuştur. Ancak olumsuz psikolojik etkileri ve yerine farklı ajanların kullanılabilirliği göz önünde bulundurularak kullanımı hızlıca azaltılmıştır. İlerleyen dönemlerde S-ketamin üzerine yapılan çalışmalar klinik kullanılabilirliğini düzenlemiş ve arttırmıştır (Sinner B ve Graf B. M2008).

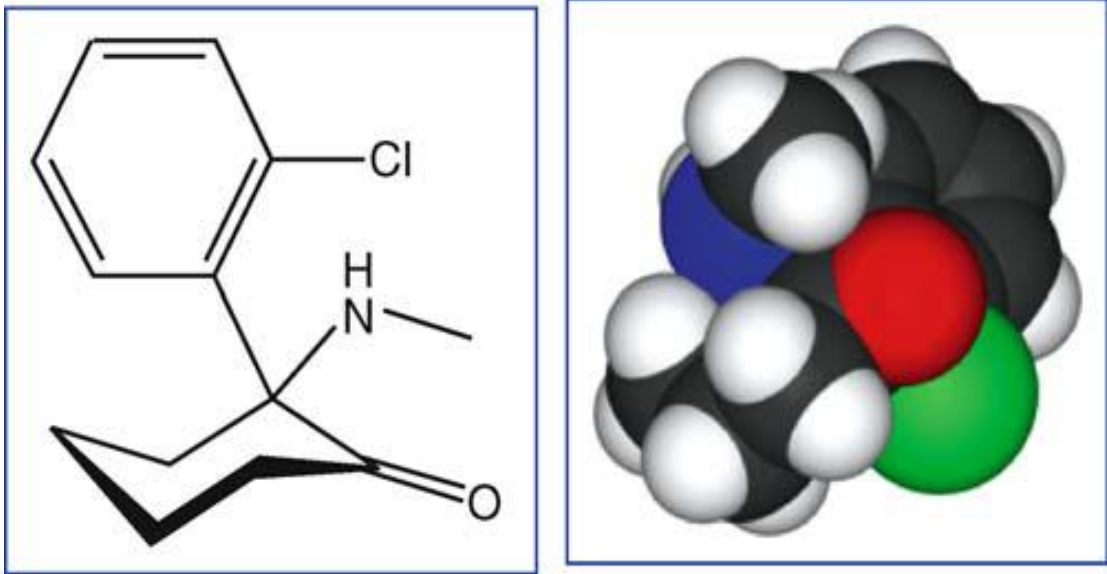
3.1.2 Ketaminin Farmakolojisi

Ketamin molekülü [$C_{13}H_{16}NO$] 274,4 moleküler ağırlığa sahiptir. Erime noktası 258 ile 261 santigrat derece arasındadır ve su ve lipidlerde çözünebilir özelliğine sahiptir. Hem hipnotik (uyutucu) hem analjezik (ağrı kesici) hem de amnezik (kısa dönemli bilinç kaybı) özelliği göstermesi sebebiyle önemli bir madde olarak tanımlanır, çünkü bu özellikleri bir arada sağlayabilmek için genelde birden fazla madde bir arada kullanılmak zorundadır. Genellikle beyaz ve kristalize halde bulunur. Ayrıca sıvı ve tablet formları da mevcuttur (Sinner B ve Graf B. M2008).

Kan beyin bariyerini lipitte çözünebilirliğinden dolayı çok hızlı aşabilir. Vücuda intramuskuler enjeksiyon, intravenöz enjeksiyon, kapsül enjeksiyon, intranasal solüsyon, rektal solüsyon ve oral eliksir yollarıyla verilebilir (Sinner B ve Graf B. M 2008).

Ketamin kiral yapıya sahip olarak tanımlanır ve iki saf optik izomer içerir (BkzŞekil 3.1). Molekülün C2 pozisyonunun, optik aktif merkezinin sonucu olarak, aynı empirikal formüle sahip fakat farklı spiral yapıdadırlar. İki izomer tanımlanabilir kimyasal ve fiziksel özelliklere sahiptir ve kutuplaşmış olarak kabul edilir, sol (-) sağ. Rasemik olarak bu karışım, iki izomeri de %50 oranında içerir. Optik aktif merkezdeki bu izomerler S-Ketamin ve R-Ketamin olarak isimlendirilir (Sinner B ve Graf B. M 2008).

Bu iki izomer klinik olarak farklı potansiyeller sergiler ve farklı reseptörlere yakınlık gösterirler. Enantiomerlerin reseptörlere farklı bağları stereoselektif bağli olarak isimlendirilir. Klinik olarak S(+) izomerin R(-) izomere göre anestezi etkisi 3 ile 4 kat daha fazladır (White P ve diğ 1980).



Şekil 3.1 Ketaminin Kimyasal Yapısı (Sinner B ve Graf B. M 2008' den alınmıştır).

3.1.3 Ketaminin Kardiovasküler Sistem Üzerine Etkisi

Ketaminin her iki izomeri kalp üzerinede negatif kronotropik, inotropik ve dromotropik etkiye sahiptir. Bu etkiler yüksek oranda stereoselektiftir çünkü R (-) izomer belirgin şekilde daha kardiodepresifitir ve negatif kronotropiktir. S (+) izomer ise düşük konsantrasyonlarda pozitif kronotropik etkiye sahiptir. Bu stereoselektif etki ketakolamin stoğunun tükenmesine bağlı olarak azalır (Graf ve diğ. 1995). Ketakolaminin sinir hücrelerine geri alımı ketamin izomerleri tarafından inhibe edilir, S (+)'nın etkisi R (-)-ketaminden daha yüksektir. S (+) izomer ayrıca R (-) izomerin hiçbir etkisi olmaksızın extra-nöral alımı inhibe edebilir (Lundy ve diğ. 1986). Mekanik deneylerin sonuçlarından yola çıkarsak iki izomerin de özellikle sinoatrial ateşleme sonrası kas kasılması kuvvetini oluşturan trans sarkolemma Ca^{+2} akımını baskıladığı görülmüştür (Sekino ve diğ. 1996). Ayrıca ketamin koroner perfüzyonu ve koroner oksijen tedarikini artırır. Kalbin kasılmasını ve kalp atım sayısını arttırmasına rağmen oksijen talebini de arttırır ve koroner rezervi kısıtlamaz (Graf ve diğ. 1995).

3.1.4 Ketaminin Beyin Üzerine Etkisi

Ketamin nörolojik bozukluğu olan hastalarda ventilasyon ve $GABA_A$ (Gama Aminobütrik Asit) reseptör antagonisti kontrolü altında (benzodiazepine gibi) ve nitrit oksitten kaçınılması şartıyla güvenle kullanılabilir. Ketamin spontan solunumu olan hastalarda serebral kan akımını ve metabolizmayı artırır. Ama

ventilasyon kontrolü altında ketamin intrakraniyal basıncı arttırmaz (Himmelseher ve Durieux 2005). İzofloran ve nitrik oksit ketamin kombinasyonu intraserebral basıncı ve orta serebral arter basıncını düşürür ancak bu arteriyel kan basıncını düşürür manasına gelemmez (Mayberg ve diğ. 1995).

3.1.5 Ketaminin Etki Mekanizması

3.1.5.1 Glutamat Reseptörleri:

Memelilerde majör uyarılabilir alan santral sinir sistemidir ve bu uyarım öncelikli olarak L-glutamat aracılığı ile gerçekleşir. Bu aminoasidin etkisi ligant kapılı iyon kanalları aracılığı ile olur (ionotropik glutamat reseptörleri, G protein bağlı reseptör İ) (Hirota ve Lambert 1996). İyonotropik glutamat reseptörleri beyin ve spinal kordda her an hazır şekilde bulunurlar. Memelilerde İGluRs (İonotropik Glutamat Reseptörü) 18 gen ile kodlanır ve İGluRs'nin 3 ailesini oluşturur (N - Methyl- d -aspartate (NMDA), α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionicacid (AMPA) ve kainate). 7 gen NMDA reseptörleri için (NR1, NR2A – D, NR3A – NR3B), 4 gen AMPA reseptörleri için (GluR 1 – 4) ve 5 gen kainate reseptörleri için GluR 5 – 7, KA1 ve KA2. Ayrıca bu yapılar homometrik ve heterometrik olarak da bir araya gelmiş olabilir (McBain C ve Mayer M 1994).

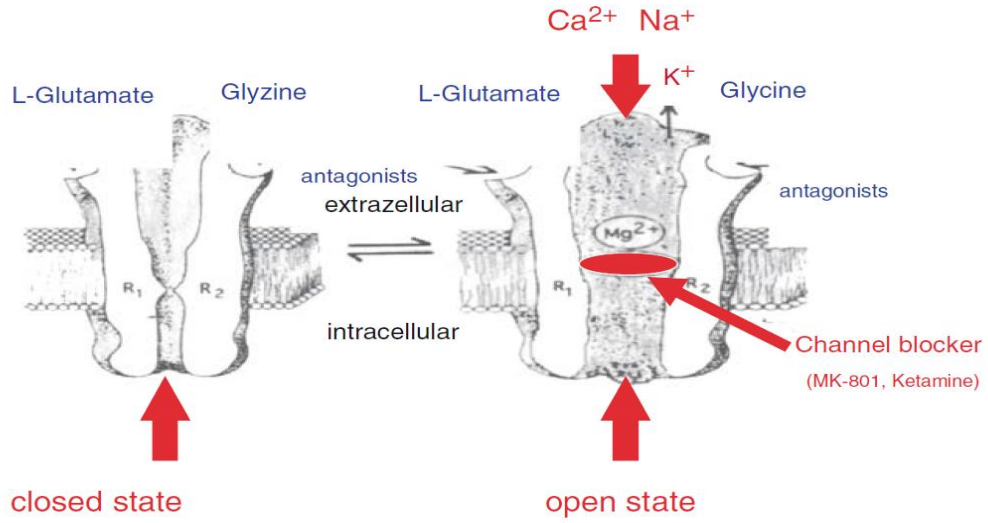
3.1.5.2 NMDA Reseptörleri

NMDA Reseptörleri: NMDA reseptörleri NR1 ve NR2 arasında bir heterodimer yapı içerir (Bkz Şekil 3.1). Glutamat bağlanma bölgesi NR1 ve NR2 alt ünitelerin kavşağında lokalize olmuştur. Reseptörler glutamat ve NMDA bağlanma bölgeleri içerir, spinal kord ve alt beyin bölgelerinde buna glisin de eklenir. Bunlar reseptörler üzerinde allosterik bir etkiye sahiptir. NMDA reseptörü bir trans membran proteinidir ve Na, Ca^{+2} , K^{+} gibi iyon kanallarından oluşur. Böylece membran potansiyeli üreten, elektrik akımı oluşturabilen bölgelere sahip olur. Agoniste bağlı olarak kanallar farklı geçirgenliklere sahiptir. Açılan NMDA reseptör kanallarının magnezyum blokajı, voltaj bağımlıdır. Reseptörler içindeki magnezyum bağımlı bölgefiziksel olarak elektriksel alandadır. Hücre hiperpolarize olduğunda, magnezyum negatif yüklü kanal içinde bulunur. Dinlenme membran potansiyelinde, NMDA reseptörleri inaktiftir, çünkü voltaj bağımlı kanal porları

magnezyum tarafından bloke edilmiştir. Hücre depolarizeyken, negatif yüklü alanların elektriksel yükü azalmış ve magnezyum iyonları kanal dışına hızlı bir şekilde çıkmaya başlar ve repolarizasyonda yerlerine başka magnezyum iyonları gelir. Kısa bir süre için magnezyum iyonları açık olan kanaldan uzak kaldığında, Na^+ , Ca^{+2} ve K^+ iyonları kanaldan geçer. Ca^{+2} akışı NMDA reseptörüne bağlı uzun süreli potansiyelizasyon için hayati önem taşır. Uzun süreli potansiyelizasyonun nöroplastisite, öğrenme ve hafıza işlevlerinin altında yatan bir fizyolojik olay olduğu düşünülür. Ayrıca NMDA reseptörlerinin aktivasyonunun, Ca^{+2} aracılığı ile NO (Nitrik oksit) sentezine öncülük ettiği de düşünülür. Bu olay nosisepsiyon ve nörotoksistitede hayati rol oynar (Sinner B ve Graf B. M 2008).

Ketamin glutamat reseptörlerine karşı antagonist etki gösterir (Irifune et al. 1992). Ketamin NMDA reseptörlerini bloke eder. Blokaj PCP (phencyclidine) bağımlı bölgede gerçekleşir ve bu bölgeler yer yer Mg^{+2} kanallarıyla birebir örtüşür. Ketamin blokajı iyon kanallarını açar ve açık kalma süresini düşürür ve kanalların allosterik mekanizmasını azaltır.

İki ketamin izomeri de aynı bölgelere etki eder ancak bu etkiler farklı affinite ve potansiyelde gerçekleşir. S (+) izomer R (-) izomere göre 3 ile 4 kat daha fazla affinite sahibidir (Zeilhofer et al. 1992). NMDA reseptörleri farklı alt ünitelere sahiptir ve ketamin izomerlerinin de bu ünitelerde farklı affinite ve etkileri vardır.

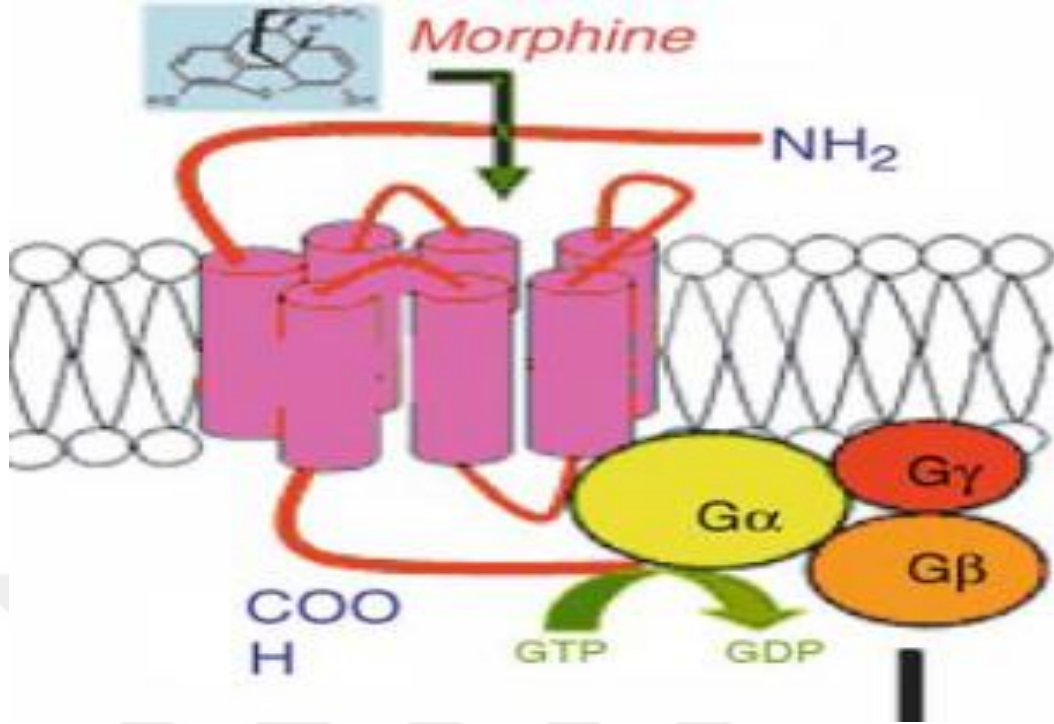


Şekil 3.2 N-Methyl-d-aspartat reseptörü (Sinner B ve Graf B. M 2008)' den alınmıştır

3.1.5.3 Opioid Reseptörleri

4 farklı opioid reseptör vardır (μ , κ , σ , δ) ve bunlar protein G bağımlı yapılardır (Bkz şekil 3.2). Hayvan deneylerine göre ketamin bu reseptörler üzerinde farklı afinite göstermiştir ($\mu > \kappa > \delta$) (Smith Dj ve diğ 1987). S (+) ketamin R (-) izomere göre μ - ve κ -reseptörü üzerinde 2 ile 4 kat daha etkilidir, böyleyken δ -reseptör üzerinde herhangi bir stereoselektif farklılık gözlenmemiştir (Hustveit ve diğ. 1995).

Günümüzde σ -opioid reseptörün rolü halen tam olarak anlaşılamamıştır. İki tip σ -bağımlı bölge bulunur ve bunlardan birisi naloksan'a hassasiyet gösterirken diğlerinin hassasiyeti yoktur. R (-) enantiomer bu iki reseptör üzerinde de S (+) ketamine göre yüksek etkiye sahiptir ve her iki izomer de negatif iyonotropik etkiyi bu reseptör (σ -1) aracılığı ile gösterir. Sonuç olarak ketamin spinal kord seviyesinde analjezik etkiye sahiptir ancak bu etki opioid reseptörleri kapsamaz (Hao ve diğ. 1998). Ketaminle sağlanan analjezide spinal veya supra-spinal seviyedeki opioid reseptörleri önemli bir rol oynamaz.



Şekil 3.3 Opiat Reseptörleri (Sinner B ve Graf B. M 2008)'den alınmıştır

3.1.5.4 Nikotinik Asetikolin Reseptörleri

İnsan nikotinikasetikolin reseptörler α - ve β - olmak üzere farklı yapılaraya sahip iki alt ünite içerir. Ketamin nikotinikasetikolinergik reseptörlerin antagonistidir ve özellikle β -ünitesi ketamine daha hassastır (Yamakura ve diğ 2000). Nikotinerjik asetikolin reseptörlerinin stereoizometrik etkisini ketamin bloke eder ancak analjezik etki için belli bir konsantrasyonda olması gerekir (Sasaki ve diğ 2000).

3.1.5.5 Muskarinik Asetikolin Reseptörleri

Ketamin muskarinik reseptörler sinyallerinin muskarinik reseptörler aracılığı ile derinlemesine inhibe eder. Bu durum ketaminin hafıza, bilinç, bronkodilatasyon vb. üzerindeki bazı antikolinergik etkilerini de açıklamamıza yardımcı olabilir (Fisher D ve Durieux 1996).

3.1.5.6 GABA Reseptörleri

γ -Aminobutyric asit memeli beyninde majör inhibitör transmitterdir, pentamerik yapıya sahiptir ve 5 alt ünitesi vardır. Ketaminin GABA reseptörleri

üzerinde zayıf bir etkisi olduğu ve Cl⁻ geçirgenliğini arttırdığı bilinir. (Sinner B ve Graf B. M 2008).

3.1.5.7 Na⁺ Kanalları Vasıtasıyla Lokal Anestezik Etki

Ketamin, sodyum geçirgenliğini azaltan anesteziklere benzer (Dowdy EG ve diğ. 1973). Spinal epidural enjeksiyonu sonucu kan basıncını ve kalp atım hızını arttırdığı gözlemlenmiştir. Ayrıca Durrani ve meslektaşları ketaminin i.v uygulamasında bölgesel anestezik etki gösterdiğini gözlemlemiştir (Durrani Z ve diğ. 1989).

3.1.5.8 Ca⁺² Kanalları Üzerine Etkisi

L tipi Ca⁺² kanalları, temel olarak nörotransmitter salınımını kapsar. Farmakolojik olarak L tipi Ca⁺² kanalları, dihydropyridine ve verapamil aracılığı ile farklı bağlanma bölgelerinden inhibe olabilir. Hiçbir bağlanma bölgesi ketaminle doğrudan uyuşmaz ancak aşırı konsantrasyonda uygulamayla genel anestezi oluşur ve bu durumda bloke olabilirler (Hirotaand Lambert 1996). Ketaminin anestezik etkisinin Ca⁺² kanalları aracılığı ile olmadığı tahmin edilir ancak yüksek konsantrasyonlu ketamin uygulamalarında, sıçanlarda T-tipi Ca⁺² kanallarının bloke olduğu gözlemlenmiştir (Todorovic ve Lingle 1998). Kaslar ve miyokardium için ketamin uygulamalarında Ca⁺² akışı, L tipi Ca⁺² kanallarını bloke eder ve bu durum ketaminin, vazodilatasyon, bronkodilatasyon ve negatif inotropik etkisini açıklar (Baum ve Tecson 1991; Yamakage ve diğ. 1996).

3.2 Propofol

3.2.1 Propofolün Tarihçesi

Propofolün klinik kullanıma 1980'lerin sonunda sunulduğu sırada, yaygın olarak, anestezi otoritelerince kabul görüyordu. Yapısal olarak, 2,6-diisopropylphenol olarak isimlendirilen propofol, alkylphenol türevidir ve yağda çözünürlüğü yüksektir. Kolaylıklanan beyin bariyeri gibi biomembranlardan sızabilir. Böylelikle hızlıca beyindeki hedef bölgeye etki edebilir hızlıca anestezik etkisini gösterebilir (Gupta A ve diğ 2004).

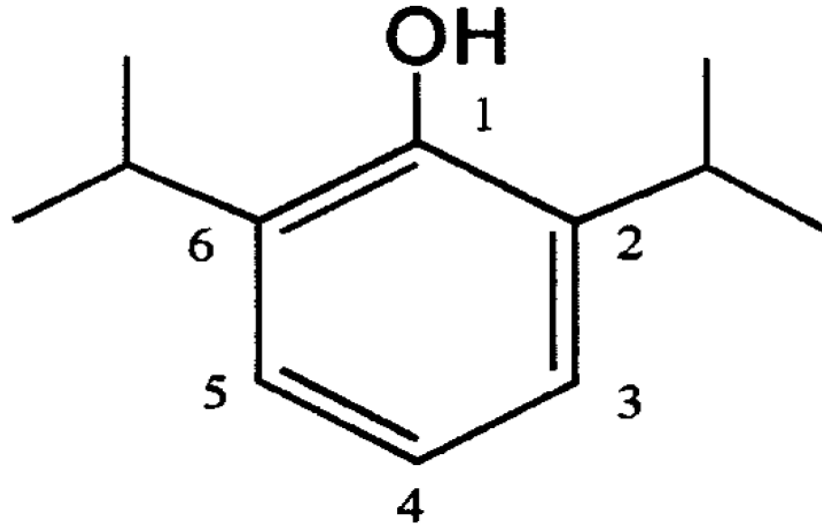
2,6-Diisopropylphenol'un anestezik özellikleri ilk olarak Ocak 1973'te İngiltere Cheshire'de rapor edildi (James R, 1980;Thompson KA 2000). Ve ilk

linik denemeleri 1977'de Avrupa'da organize edildi. Bu denemelerde %1'lik Cremophor El formülü kullanıldı ancak bu formül İngilterede klinik olarak denenmedi. Denemeler sonucunda yüksek oranda Cremaphor EL formülünün yoksunluk etkisi olduğu anlaşıldı (Kay B ve diğ 1997).

Propofolün su ve lipid bazlı emisyonuysa 1983'te Avrupa'da ve 1984'te İngiltere'de yapılan çalışmalarda geliştirildi (Thompson KA ve diğ 2000). Gelişmeler sonucu elde edilen anesteziik özellikler Cremophor EL formülünükine anafilaktik reaksiyonlar dışında benzemektedir (Cummings GC ve diğ 1984). Propofol'ün lipid emisyonu sırasıyla İngiltere ve Yeni Zelanda'da 1986'da ve Amerika'da Kasım 1989'da piyasaya sürüldü. 1996'da ethilenediaminetetraasetik asit (EDTA) olarak keşfedilen emisyonun aynı zamanda antibakteriyel özelliği de vardı ve EDTA 1999'da U.S.A'da satışa sunuldu ve raflarında propofol emisyonuna eklenerek yerini aldı. 1999'daki genel formül sodyum metabisulfat gibi bir antimikrobiyal ajan içermektedir (Thompson KA ve diğ 2000).

3.2.2 Propofolün Kimyasal Yapısı

Propofol diğer intravenöz anesteziiklerle kıyaslandığında, eşi az bulunur bir anesteziiktir. Tek fenol izopropil gruba değiştirilmiştir ve farklı pozisyonadaki hidroksil grubuyla komşudur (Bkz Şekil 3.3).



Şekil 3.4 Propofol 2,6-diisopropylphenol'un Kimyasal Yapısı (Baker ve diğ 2005)'den alınmıştır

Propofolün saf haliyse oda sıcaklığında sıvıdır ve hafif sarımsı bir renge sahiptir ancak 19 derecede donar. Çoğu anestezi su ve tuz karışımıyla uygulanabilirken propofol uygulanamaz çünkü yapısında iyonize olabilen hidroksil grubunu barındırır (Baker ve diğ 2005). Molekülün benzen halkası ve izopropil grubu düşük suda çözünürlüğe sahiptir ancak molekülün yağda ve organik çözeltilerde çözünürlüğü oldukça yüksektir (Momot KI ve diğ 2003).

3.2.3 Propofolün Farmakokinetiği

Propofol kimyasal olarak barbitüratlar, eugenoller ve steroidlerle bağlantısı olmayan bir anesteziiktir. Bilinen bütün alkylphenoller hipnotik özelliklere sahiptir, oda sıcaklığında sıvı formdadır, suda düşük çözünürlüğe sahipken yağda çözünürlükleri oldukça yüksektir. Klinik denemelerle tanıtılan ilk formülasyonu cremophorla hazırlanmış, %1 propofol çözeltisi %16 cremophor içine konulmuş ancak bazı istenmeyen yan etkiler açığa çıkmıştır (Wang ve diğ 2007).

Bu karışımın enjeksiyonuyla görülen ağrı ve anafilaktik reaksiyon erken dönem klinik çalışmalar esnasında gözlemlenmiştir. Bu geri dönüşler, alternatif bir formül bulunması için araştırmacılara öncülük etmiştir. Sunulan yeni formül intralipid içinde %1 propofol, %10 soybeyanoit içeren parenteral beslenme ajanı,

%2.25 gliserol ve %1.2 saflaştırılmış yumurta fosfatidi içermektedir, Ph derecesi 7'dir ve hafif süt beyazı renginde görünümü vardır (Dye D ve diğ 1980).

Propofol histamin salınımını tetiklemez, adenokortikal fonksiyon veya porphyrinogenic aktiviteyi inhibe etmez. İntravenöz uygulamalarda propofolün yarılanma ömrü 2-8 dakikadır, yarılanma ömrünün yavaş dağılımı 30 ile 70 dk arası olabilir ve terminal eliminasyon yarılanma ömrü 4'ten 24 saate kadar kullanılan doza göre değişebilir (E. Gepts, 1987-1988). Çocuk hastalar (Kataria BK ve diğ 1994) ve yaşlılar için dağılımın merkezi volümü (v1) 20-40 l olarak hesaplanır (Kataria BK ve diğ 1994) ve aşamalı dağılım volümü (vdss) 150-700 l olarak hesaplanır. Çocuklarda bilincin kapalılık halinin sürdürülmesi için yetişkinlere göre belirgin olarak daha yüksek doz kullanımı söz konusudur. Ne obezite ne de hepatik veya renal disfonksiyonlar propofolün farmakokinetiğini değiştirebilir. (Schnider T.W ve diğ.1998).

Yaşlı kadın popülasyonu propofole karşı daha geniş metabolik klirens gösterir, ancak bu yaşlı erkeklerle kıyaslandığında daha düşük seviyededir (J Vuyk ve diğ 2000). Propofolün uzun terminal yarılanma ömrüne rağmen, klinik etkilerden kurtulma süresi uzun süreli kullanımlarda dahi hızlıdır. Propofolün kandaki konsantrasyonu tahmini %70 altına düştüğü zaman ve terapötik konsantrasyon 30 dk'nın altındaysa yalnızca ilaç infüzyon süresiyle modüle edilebilir (SL. Shafer 1994).

3.2.4 Propofol Metabolizması

Propofol hepatik dolaşımında yüksek sistemik klirens sergiler. Ekstrahepatik klirens karaciğer translokasyonunun hepatik safhasında bozulabilir. Ayrıca propofol çok hızlı metabolize olabilir. %1'den daha az bir kısmı değişim göstermeden kalır. Böbreklerde propofolün metabolik klirensi, yüksek değerlere sahiptir hatta bu değer tüm vücut klirensinin 3'te 1'ine karşılık gelir. Akciğerler ve beyindeki propofol eliminasyonu total vücut klirensine katılmaz. Yaklaşık olarak alınan dozaın %50-70'i propofol glukuronid olarak dışarı atılır. Propofol 4-hydroxylation 2,6-diisopropyl-1-4-quinol olarak dışarı atılır. Karaciğerde propofolün mikrozomal oksidasyonu çeşitli sitokromları katalize eder (Baker ve diğ 2005).

Propofol üridin difosfat glukuronosiltransferaz'la (UGT) katalize edilir. Bu enzim insanda propofol mekanizmasından sorumludur. Propofolün 0.4-3 µg/ml

dozajında infüzyonu alfentanilin kandaki konsantrasyonunu artırır ancak 5 µg/kg kadar fentanil enjeksiyonu kandaki propofol konsantrasyonunda herhangi bir etki göstermez (Schüttler ve diğ 2008).

3.2.5 Propofolün Kardiovasküler Sistem Üzerine Etkisi

Propofol uygulaması arteriyel kan basıncının düşmesi gibi kardiovasküler depresyonları tetikler ancak ketaminin inotropik özelliklerinin aksine propofolün klinik konsantrasyonda uygulanmasında bu depresif etkilerinsan atrial dokularında miyokardiyal kontraksiyonları kapsamaz (Gelissen ve diğ. 1996). Mather ve arkadaşları 2004'te propofolün uyanıklık halinde kardiovasküler sistem üzerine doğrudan etkisi üstünde çalışmışlar ve koyunun sol koroner arterine doğrudan propofolü enjekte etmişler. Propofol etkisine bağlı olarak stroke volüm ve dP/dt_{max} hızlıca düşüş göstermiş ancak sol koroner kan akımı ve kalp hızı artış göstermiş böylece kardiyak output da artmıştır.

Negatif inotropik etkinin altında yatan sebep, kalsiyumun miyokardial hücrelere ulaşabilirliğini kapsar. Propofol non-ionotropik etkiyi tetiklese de kalbin izotonik relaksasyonunu bozar (Riou ve diğ. 1992). Propofol miyokardial hücrelerdeki serbest sitozolik Ca^{+2} konsantrasyonunu düşürür. Ve bu etki sadece supraklinik konsantrasyonda görünür (Sztark F ve diğ. 1995).

Son bulgular göstermiştir ki kardiyovasküler depresyon, vasküler rezistansın düşmesiyle sempatik tonusun düşmesinden kaynaklanmaktadır. Sağlıklı gönüllülerde propofol uygulamasıyla, kardiyak ve sempatik baro reseptörlerin belirgin şekilde etkisi azalmıştır. Özellikle propofolün hipotansiyonla ilişkisi gözlemlenmiştir, bu durumu, propofolün sempatik sinir sistemini inhibe ederek ve baroreflaks düzenleme mekanizmasını bozarak gerçekleştirdiği düşünülmektedir (Ebert ve diğ 2005). Arterlerdeki vasküler tonus kaybı, Ca^{+2} girişinin azalmasıyla bağlantılıdır ayrıca bu durum propofol kullanımını takiben hipotansiyona da yol açar (Williams ve diğ 1999).

3.2.6 Propofolün Beyin Üzerindeki Etkisi

Babunlar ve insanlarda propofol diğer yatıştırıcılara benzer serebrovasküler ve metabolik etkiler gösterir, doza bağlı olarak serebro-vasküler akımı azaltır (Van Hemelrijck ve diğ 1990; De Cosmo ve diğ. 2005). Propofolün anestezi dozunun

intrakranial basıncın düşüşünü tetiklemesine karşın, ortalama arteriyel basıncın düşmesi genellikle serebral perfüzyon basıncının da düşmesini sağlar. Ancak serebral akımın otoregülatör mekanizması propofol anestezisi altında aktivitesini sürdürür ve kardiyovasküler sistemin karbondioksite bağlı cevapları ve ortalama arteriyel basınç üzerindeki etkileri devam eder (Fitch ve diğ. 1989; Strebel ve diğ. 1995).

3.2.7 Propofolün Etki Mekanizması

Geçmiş yıllarda yapılan gözlemler doğrultusunda propofolün farmakolojik etkisine santral GABAerjik reseptörlerinin inhibisyonun başrolde olduğu gözlemlenmiştir. GABA spinal korddaki majör inhibitör nörotransmitterdir. Bu etki ulaştığı iki GABA reseptörü aracılığı ile (GABA-A ve GABA-B) ile oluşturulur. GABA-B reseptörleri G-protein bağımlı reseptör ailesinin bir üyesidir ve K^+ ve Ca^{+2} kanalları ile ilişkilidir. GABA reseptörleri ligand kapılı iyon kanalları ile ilişkilidir. GABA-A reseptörleri ise propofol hassasiyeti en yüksek olan reseptörlerdir. GABA reseptörleri fizyogenetik olarak birçok alt ünitelerden oluşur ($\alpha 1-6$, $\beta 1-4$, $\gamma 1-3$, δ , ϵ , $\rho 1-3$). Çeşitli anestezi ilaçlarından farklı olarak etkisini belli reseptörler üzerinde gösterir. Son araştırmalarda görünür şekilde açığa çıkan, genel anestezi altında kimyasal olarak anestezi özelliklerinden bağımsız etkisi GABA-A reseptörleri üzerinden sağlanır (Franks, N ve diğ. 1994).

3.2.8 Propofol ve GABA-A Reseptörleri

Propofol de diğer intravenöz genel anestezi ilaçları gibi hipnotik bir etki açığa çıkartır ve bu etkiyi nörotransmitter GABA'nın GABA-A reseptörleri üzerindeki inhibe edici etkisiyle yapar. GABA daha önceki bölümlerde de söylendiği gibi GABA-A ve GABA-B reseptörleri olarak iki farklı gruba ayrılır. GABA-A reseptörleri iyon bağımlı ligand kapılı reseptörleridir ve tamamen Cl^- kanallarından oluşur. Reseptör aktivasyonu Cl^- girişiyle hızla başlar ve post sinaptik membran hiperpolarize olur. GABA-B reseptörleri ise g-protein bağımlıdır ve bu sebeple K^+ ve Ca^{+2} kanallarını modüle eder (Schüttler ve diğ. 2008).

Propofol GABA'nın, GABA-A reseptörleri üzerindeki etkisini artırır. Ayrıca propofolün dozundaki değişimler maksimum GABA cevabını değiştirmeden GABA aktivasyonundaki akım eğrisini değiştirebilir. Ayrıca uzun süre GABA-A

reseptörü aracılığı ile post sinaptik akımı inhibe eder, görülen bu etki sinaptik transmisyonun artan inhibisyonuyla ilgilidir. Yüksek dozajlı uygulamalarda propofol, GABA bulunmayan ortamda dahi GABA-A reseptörlerinin açılmasını sağlar (Orser BA ve diğ 1994), ayrıca propofol GABA-A reseptörlerinin tekrarlayıcı hızlı aktivasyonlar esnasında duyarsızlaşmasını geciktirir (Bai D ve diğ 1999).

Propofolün GABA reseptörleri üzerindeki dozaja bağlı etkisinden bahsederek, düşük konsantrasyonlu propofol (1-100 μ M) GABA akım aktivasyonunu etkiler ve propofol konsantrasyonunun modüle edilmesiyle doğrudan kanallar aktive edilebilir. Propofol konsantrasyonuna bağlı olarak Cl⁻ geçirgenliğinin artması sağlanır. Subterapötik konsantrasyonda GABA-A reseptörlerini duyarsızlaştırarak inhibitör sistemi ortadan kaldırır. Yüksek konsantrasyonda propofol hücre içi Cl⁻ akımını artırarak hücre içindeki düzeyinin düşmesini sağlar (Hara M ve diğ 1993).

Ayrıca propofol presinaptik GABAerjik iletim mekanizmasına etki eder. GABA tutulumunun ortadan kalkmasıyla (sinaptik GABA ve propofol birikiminin sonucu olarak) propofolün anestezi etkisi artabilir. Dozaja bağlı olarak propofol geri dönüşümlü olarak GABA'nın striatal sinaptozomlarda tutulumunu inhibe edebilir. Ancak K⁺ya bağlı uyarılmayla strial sinaptozomlardan GABA alımını inhibe edemez. Bu inhibisyon Ca⁺² bağımlıdır ve propofolün genel anestezi etkisi GABAerjik iletimi hem post sinaptik hem de presinaptik olarak artırabilir (Schüttler ve diğ 2008).

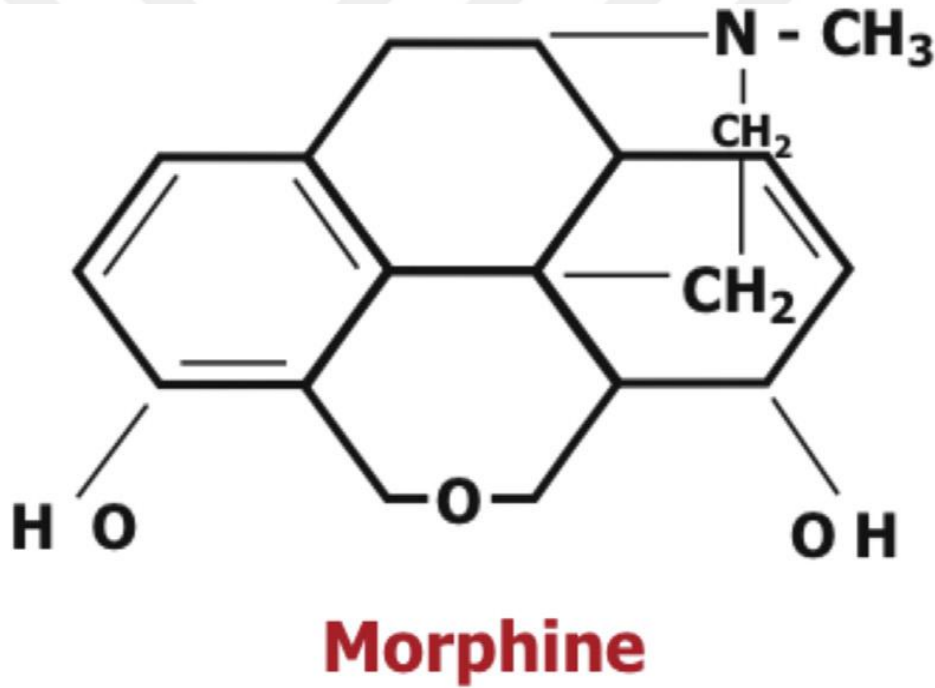
3.3 Fentanyl

Fentanyl 50 yıldan uzun süredir hayatımızda olan, intraoperatif analjezik olarak en yaygın kullanıma sahip olan opioiddir. 1990'ların başından beri fentanyl kanser kaynaklı tüm kronik ağrıların ve kanser olmayan çeşitli rahatsızlıklardan kaynaklı kronik ağrıların tedavisinde de kullanılmaktadır (Stanley TH ve diğ 1994).

3.3.1 Fentanyl'in Tarihçesi

Fentanil μ reseptörlerini stimüle edici bir opioiddir ve ilk olarak Dr.Paul Jansen tarafından 1960 aralığında, Belçika'de sentezlenmiştir. İlk klinik kullanımı intravenöz anestezi olarak Birleşik Krallık'ta 1963'te gerçekleşmiştir ve 1968'den

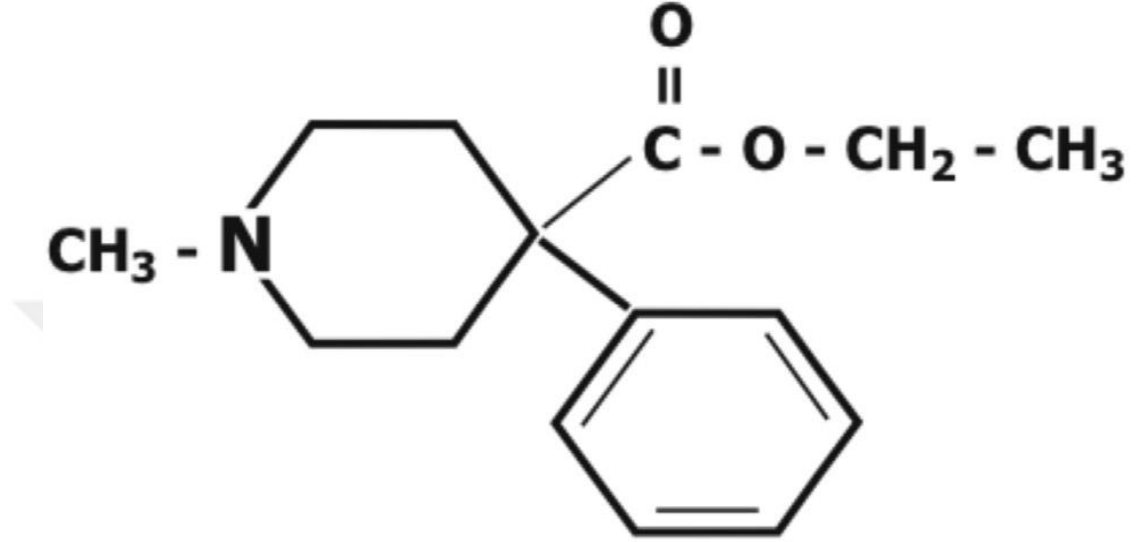
İtibaren en önemli ve en yaygın kullanıma sahip anestezipler arasına girmiştir. Günümüzde Amerika'da, Avrupa'da, Orta Doğu'da fentanyl intravenöz olarak en çok kullanılan intra operativ analjezik olmuştur. 1953 yılında Dr. Paul Janssen Pharmaceutica şirketini kurdu. Etkif ve hızlı etki gösteren bir analjezik bulmayı tasarlıyordu. O tarihlerde kimyasal yapısı fentanyl'ye (Bkz şekil 3.5) benzeyen morfin (Bkz şekil 3.3) ve meperidin (Bkz şekil 3.4) bilinen ve ulaşılabilirliği olan anesteziplerdi. Dr. Janssen ve şirketi bu tarihlerde meperidin üzerine çalışmaya başladılar ve amaçları morfin ve meperidinden daha etki ve yan etkisi olmayan bir analjezik bulmaktı. Araştırma ekibi morfin ve meperidin'in yetersiz ve yavaş etki gösteren analjezikler olduğunu farkettiler. Çünkü bu iki bileşik de merkezi sinir sistemine iyi penetre olamıyordu (Stanley TH ve diğ 1994).



Şekil 3.5 Morfinin Kimyasal Yapısı (Stanley TH ve diğ 2008)'den alınmıştır.

Meperidin üzerinde çalışmalar yoğunlaştırıldı ve kan beyin bariyerini daha hızlı ve kolay aşabilecek yeni bir analjezik bulunması için çalışmalar devam etti. 1953-1957 arasında bir düzineden fazla, daha etkin ve yağda çözünebilen analjezik üretildi. 1957 ağustosunda fenoperidin sentezlendi. Fenoperidin yapılan hayvan

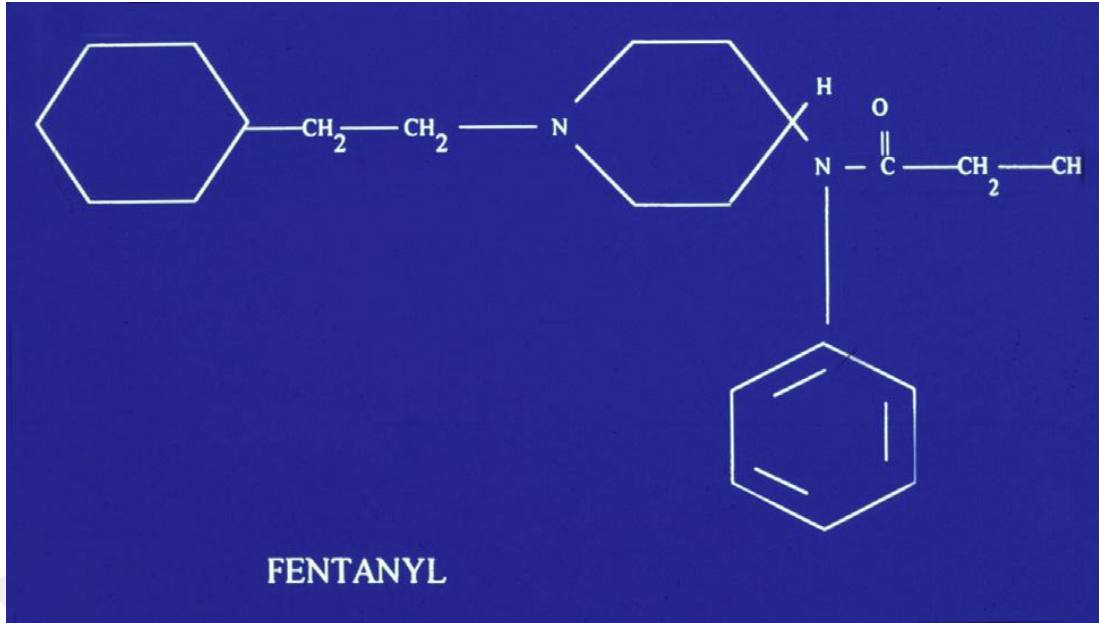
çalışmalarına göre morfinden 50, meperidindense 25 kat daha etkin bir analjezikti. Bu yapı ayrıca o güne kadar bulunan en etkin analjezik olmuştu. Avrupa'nın ve Dünya'nın çeşitli ülkelerinde hızla tanındı (Stanley TH ve diğ 2008).



Meperidine

Şekil 3.6 Meperidinin Kimyasal Yapısı (Stanley TH ve diğ 2008)' den alınmıştır

1950'lerin son yıllarında Dr. Janssen ve araştırma ekibi çalışmalarına devam ediyordu ve fenoperidinle bağlantılı yeni bir anestejik üretmeye çalışıyorlardı. Böylece 1960'ta fentanyl ilk defa onlar tarafından sentezlenmiş oldu. Yeni bulunan bu analjezik yapılan hayvan çalışmalarına göre fenoperidinden 10 kat daha etkindi. O güne kadar bilinen lipid çözünürlüğü en yüksek, en hızlı sonuç veren ve analjezik etkisi en yüksek yapıydı (Stanley TH ve diğ 2008).



Şekil 3.7 Fentanylin Kimyasal Yapısı (Stanley TH ve diğ 2008)'den alınmıştır

3.3.2 Fentanyl'nin Farmakolojisi

Fentanyl tamamen sentetik olan ve μ reseptörlerini stimüle eden bir opioiddir (Bailey PLV. 1994). İntravenöz olarak yapılan uygulamalarda fentanyl 1-2 dk içerisinde aneljeziye sebep olurken bukal trans mukozal dağıtım sistemiyle 10-15 dk'da analjeziye ulaşılır, sublingual ve intranasal spreylerle ise 5-10 dk'da analjezi sağlanır sürer (Stanley TH ve diğ 2008).

Fentanyl ile kayda değer bir analjezi 2 ile 1.2 ng/mL kadar düşük bir dozajla opioidlere direnci olmayan hastalarda sağlanabilir. Ancak opioid toleransı olan bazı hastalar için daha yüksek fentanyl plazma konsantrasyonu gerkebilir. Fentanyl'nin intravenöz veya transmuskuler uygulamasından sonraetki göstermesi genellikle 2 ile 4 saat sürer (Stanley TH ve diğ 2008).

3.3.3 Fentanyl'nin Kardiovasküler Sistem Üzerine Etkisi

Fentanyl hızlı ve kısa süreli olarak kan basıncını ve dakikadaki kalp atımı sayısını vagal sinirdeki opiat reseptörlerine etki ederek düşürür. Bilateral vagotomi bu etkiyi baskılar. Yapılan çalışmalarda intravenöz fentanyl uygulamasının kardiovasküler sistem üzerinde 3 seviyede etkili olduğu sonucuna varılmıştır. Bu seviyeler vagal sinir sonlanması, beyin ve kalptir (P. S. Sebel ; ve diğ 1982).

Opiat mekanizmasının, kardiovasküler düzenleme üzerine etkisinin psikolojik durum üzerine olan etkisiyle bağlantısı olduğu düşünülmektedir. Opiat bağımlı bölgeler ve opiat içeren fiberlere nucleus solitarytrack'ta, nükleus ambiguus'ta, vagusun dorsal ve vagal nükleusunda rastlanmıştır. Opiat mekanizmasının bu bölgelerde ilerlediği düşünülmektedir. Fentanil'nin intravenöz olarak uygulanması, bifazik olarak değişimini uyarır, kalp hızı ve kan basıncı uygulamadan 10-15 sn sonra pik yapar. Bu etki doza bağımlı bir etkidir. Depresör ve bradikardik faz uygulamadan 2 dk sonra başlar ve minimum 15 ile 30 dk sonra doza bağımlı olarak pik seviyesine ulaşır. Ayrıca maksimum doz için kalp hızı artar ve maksimum 45 dk sonra taşikardi ortaya çıkar (P. S. Sebel; ve diğ 1982).

3.3.4 Fentanil'nin Beyin Üzerindeki Etkisi

Ağrı anterior singulate'de, ipsilateral talamus, sol prefrontal korteks, kollateral suplamenter motor alanda nöral aktivite oluşumunu indükte eder ve peristriate kortekste, nöral aktivite oluşumunu azaltır. Sıcak ve ağrı uyaranlarının her ikisi birden bulunduğu fentanil anlamlı derecede bilateral talamus aktivitesini ve posterior cingulate korteks aktivitesini düşürür. Fakat fentanil, anterior singulate ve talamusta ağrı bağlantılı aktivite değişimine sebep olmaz (Adler ve diğ 1997).

3.3.5 Fentanil'nin Etki Mekanizması

Fentanil ve morfin A ve G protein bağımlı reseptör (GPCR) μ Opioid reseptör vasıtasıyla güçlü analjezik cevaplar üretebilen opioidlerdir (Şükran. A 1991).

3.3.6 Mu Reseptörleri

Bu reseptörlerin aktivasyonu, adenilatsiklazın etkinliğini inhibe eder ve siklik AMP (cAMP) düzeyini aşağı çeker. Ayrıca K⁺ kanallarının açılmasını sağlayarak nöronal hiperpolarizasyona sebep olur. Ayrıca aksiyon potansiyelini düşürdükleri ve Ca⁺² akışımını engellenmesine sebep oldukları, bu sayede nörotransmitterlerin salınımını inhibe ettikleri düşünülmüştür. Supraspinal analjeziyi sağlayan yapıların tip1 mu reseptörlerini içermesi, analjezinin tip1 Mu reseptörleriyle sağlandığını düşündürmektedir (Şükran. A 1991).

4. MATERYEL METOD

4.1 Çalışmaya Hazırlık ve Alınan İzinler

Çalışmaya başlamadan evvel Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Hayvan etik kuruluna çalışmamızla alakalı gerekli evraklar verildi (başvuru formu, başvuru dilekçesi ve tahaütname) ve onay için başvuru yapıldı. Kurul tarafından yapılan inceleme sonucunda çalışmamız etik kurulca uygun bulundu ve onay verildi.

Sıçanlar Kobay A.Ş'den sipariş edildi ve Namık Kemal Üniversitesi Hayvan laboratuvarına teslim edildi. Hayvanlar uygun şartlarda (ışık, beslenme sıcaklık, ortam koşulları vs) 1 haftalık karantina süresini doldurduktan sonra çalışmaya başlandı.

4.2 Deneydeki Hayvanları Genel Özellikleri ve Grupların Oluşturulması

Çalışmamıza 24 adet Sprague-Dawley cinsi sıçanlar kolay bulunabilirlik açısından tercih edildi ve mensturasyon döneminin vücuttaki çeşitli bölgelerde oksitosin oranını etkileyebileceği düşünülerek erkek sıçanlar kullanıldı. Ağırlıkları 300-350 gr aralığında olan sıçanlar uygun şartlarda 1 hafta bekletildi.

Kullanılacak olan her bir madde için bir grup oluşturulmasının yanı sıra bir de kontrol grubu oluşturuldu. Böylece kontrol (n=6), ketamin (n=6), fentanyl (n=6) ve propofol (n=6) olmak üzere 4 grup oluşturulmuş oldu.

4.3 Cerrahi Protokolün Uygulanışı

Gruplara ayrılan sıçanlardan ketamin grubuna 0,5 ml içerisinde 75 mg/kg ketamin İ.P olarak uygulandı. Propofol grubuna 0.5 ml içerisinde 2 mg/kg İ.P olarak, fentanyl grubunaysa 0,5 ml içerisinde 0.2–0.5 mL/kg olarak İ.P olarak fentanyl uygulandı. Kontrol grubunaysa 0,5 ml serum fizyolojik İ.P olarak verildi. Sıçanlara abdominal bölgenin alt sol ve sağ kadranın derisine 45 derecelik açıyla enjeksiyon için girildi ve karın kasları geçilirken iç organlara ve bezlere zarar gelmemesine dikkat edildi. Periton içerisinde sıvı olup olmadığını doğrulamak için bir miktar piston geri çekildi. Kan veya herhangi bir başka sıvının enjektör içerisinde olmadığı görülünce enjeksiyon yapıldı. Tüm maddeler deneklere intraperitoneal olarak verildi.

Her enjeksiyon sonrası 10 dk beklendi ve eter anestezisi altında uyutulan deneklerden intrakardiyak kan örneği alındı. Alınan ve uygun tüplere konulan örnekler, Tekirdağ Namık Kemal Üniversite Hastanesi biyokimya laboratuvarında santrifüj edildi ve -80 derecedeki dolapta muhafaza edildi.

Kan örneği alınan hayvanlar servikal dislokasyonla sakrifiye edildi. Sonrasında ivedilikle hayvanların abdominal bölgesi alkol ile silinerek temizlendikten sonra orta hat doğrultusunda kesildi ve kalp izole edilerek sağ atriumlar çıkartıldı ve -30 derece sıcaklığındaki buz akülerinin bulunduğu kaba örnekler konuldu.

Dekapitasyon yapılan deneklerin kranyumları açılarak hipotalamus bölgesi çıkartıldı ve -30 derecedeki buz akülerinin olduğu kaplara konuldu. Kaplar Namık Kemal Üniversite Hastanesi Biyokimya bölümüne götürülüp -80 derecede muhafaza edildi.

4.4 Doku Örneklerinin Homojenizasyonu ve Serum Eldesi

Deneklerden alınan kalp ve hipotalamus doku örnekleri oksitosin ölçümlerinin yapılacağı güne kadar -80 derecede muhafaza edildi. Dokulardaki kan vs kalıntıları fosfat tampon çözeltisiyle (PBS Ph 7,4) temizlenip doku örnekleri hassas terazide tartılıp kaydedildi. Sonrasında kalp ve beyin dokuları kendilerinin 10 katı hacimdeki tampon çözeltilerle homojenize edildi. Ve dokuların 20 dakika boyunca, 2500 rpm'de santrifüj edildi. Santrifüj edilen homojenizatlar, aynı gün analiz edildi.

Deneklerden alınan ve tüplere konulan kan örnekleri, 20 dk 2500 rpm'de serum elde etmek için santrifüj edildi ve - 80 derecede saklandı. Analizlerin yapılacağı gün, g dolaptan alınıp oda ısısına getirilen serum örnekleri analiz edildi.

Kullanılan Araç-Gereç ve Cihazlar

BioTek ELx50 washer (plaka yıkayıcısı)

BioTek ELx800 reader (plaka okuyucusu)

Termal markalı Etüv

DRAGON LAB MX-M shaker (plaka çalkalayıcı)

Hettich UNIVERSAL 320R soğutmalı santrifüj

Eppendorfmakalı pipetler

4.5 Oksitosin Ölçüm Yöntemi

Serum ve doku örneklerinin oksitosin düzeyleri ELİSA yöntemiyle ölçüldü. 96 testlik ELİS kiti kullanıldı.

Kitin ölçüm aralığı: 2-600 ng/L

Kitin intra-assay CV (coefficient of variation) < % 8

İnter-assay CV (coefficient of variation) < % 10

4.6 Ölçüm Prensibi

Seri dilüsyonla ve stok standartlarla kitin ölçüm aralığı standartları hesaplandı. Sipariş edilen kitte mikro okuyucularda sıçan oksitosinine duyarlı antikor bulunur. Örnekler bu okuyuculara konulunca, antikor örneklere bağlanır. Mikro okuyuculara daha sonra biotinli antikor eklenir ve bu antikor da oksitosine bağlanır. Sonrasında HPR konjugatı okuyucuya konulur, böylece konjugatbiotinli-oksitosin antikoruna bağlanır. Bu işlemlere rağmen antikorlarla bağlanmayan maddeler yıkamaya tabi tutularak uzaklaştırılır, substrat ilave edilerek bölmelerdeki mavi renk oluşumu gözlenir. Reaksiyon asidik solüsyon eklenince enzim ve substuratların bağlanması için uygun ortam bozulur ve reaksiyon durma noktasına gelir. Bu noktadan sonra sarı renk oluşumu gözlenir. Optik dansitenin oksitosin yoğunluğu ile orantılıdır. Bütün bölmelerin optik dansiteleri 450 nm’de ölçülür ve standart eğri çizilerek örneklerin oksitosin dansitesi hesaplanır.

Analizin Hazırlık Aşaması: Öncelikle kitin tüm bileşenlerinin oda ısısına ulaşması beklendi, sonra işlemlere başlandı

Yıkama solüsyonunun hazırlanışı: Distile suyla 20 ml hacmindeki yıkama tamponu, 25 kat dilüte edildi.

5. BULGULAR

İstatistik için SPSS 25 programını kullandık. Gruplar arası kıyaslama oneway ANOVA varyant analizini takiben post hock test olarak tukey testi kullanıldı. $P < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Grafiklerde $P < 0,05$ için * veya & işareti kullanıldı

$P < 0,01$ için ** veya && işareti kullanıldı

$P < 0,001$ içinse *** işareti veya &&& işareti kullanıldı

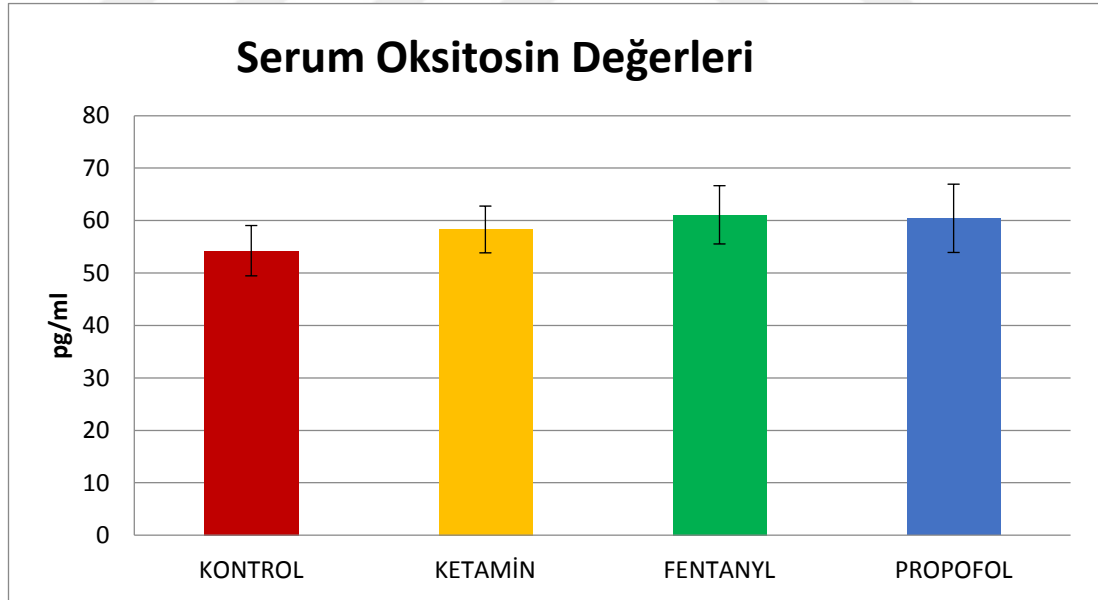
5.1. Serum Oksitosin Değerleri

Tüm gruplara ait serum oksitosin değerleri Tablo 5.1’de, dağılımlar Şekil 5.1’de gösterilmiştir.

Serum oksitosin düzeyleri için yapılan kıyasta, istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (Bkz Şekil 5.1).

Tablo 5. 1. Serum Oksitosin Değerleri (pg/ml)

Gruplar	Ortalama±standart sapma (pg/ml)	p değeri
Kontrol	54,2763±4,8005	0,153
Ketamin	58,3241±4,4629	
Fentanyl	61,1108±5,5584	
Propofol	60,4511±6,514	



Şekil 5.1 Serum Oksitosin Düzeylerinin Grafiklerle Gösterilmesi (Sütunlar ortalamayı çubuklar SD yi göstermektedir)

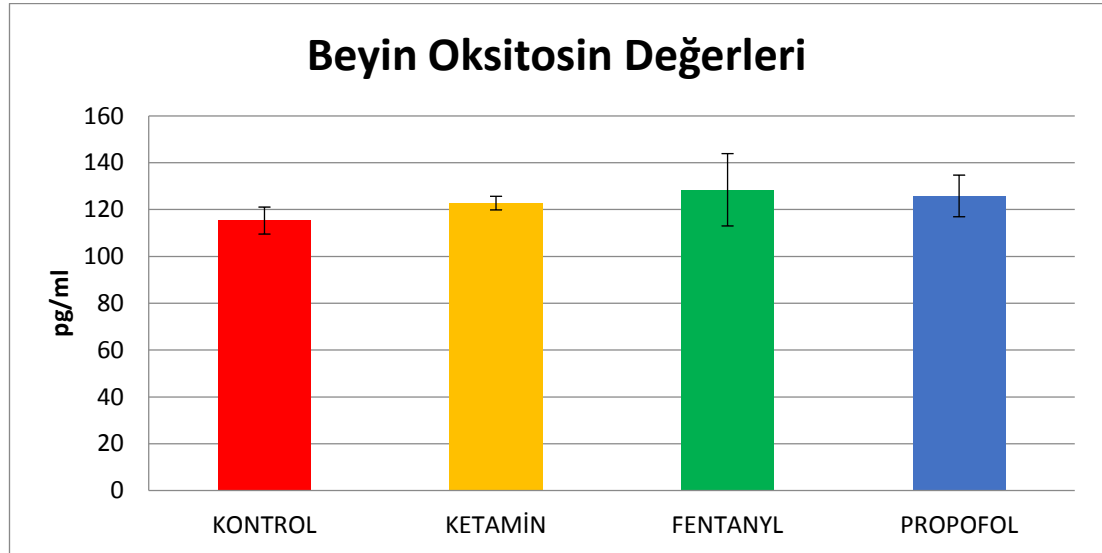
5.2 Beyin Oksitosin Değerleri

Tüm gruplara ait beyin oksitosin değerleri Tablo 5.2’de, dağılımlar Şekil 5.2’de gösterilmiştir.

Beyin oksitosin değerleri için gruplar arası yapılan kıyaslamada istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Tablo 5. 2 Beyin Oksitosin Değerleri (pg/ml)

Gruplar	Ortalama±standart sapma (pg/ml)	p değeri
Kontrol	115,2698±5,7595	0,125
Ketamin	122,7073±2,9181	
Fentanyl	128,397±15,4456	
Propofol	125,7838±8,8934	



Şekil 5.2 Beyin Oksitosin Değerlerinin Grafiklerle Gösterilmesi (Sütunlar ortalamayı, çubuklar SD yi göstermektedir)

5.3. Kalp Oksitosin Değerleri

Tüm gruplara ait kalp oksitosin değerleri Tablo 5.3'te, gruplar arası karşılaştırmalar Tablo 5.4'te, dağılımlar ise Şekil 5.3'te gösterilmiştir.

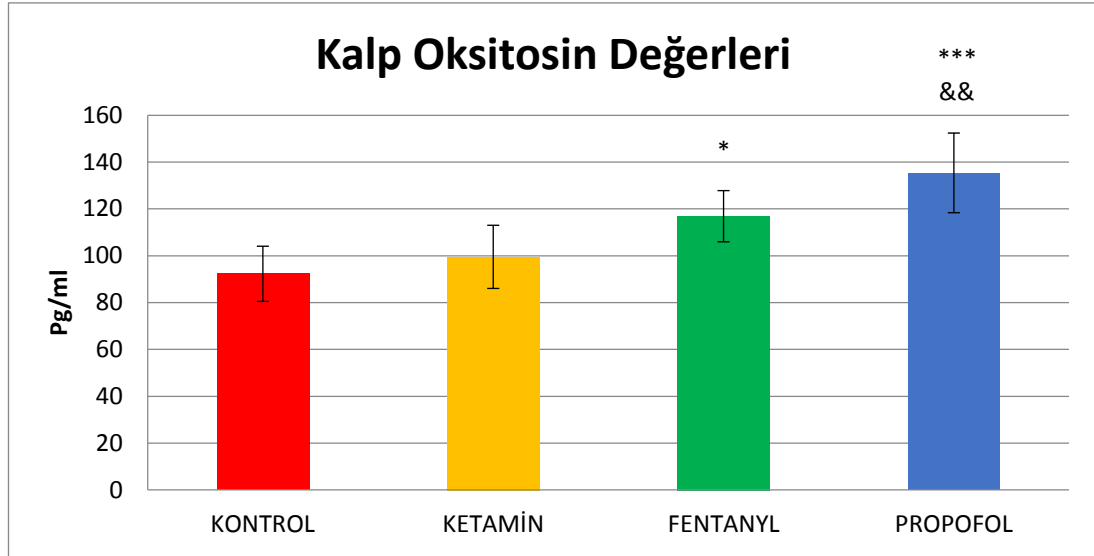
Kalp oksitosin düzeyinin gruplar arası kıyaslaması yapıldığında kontrol grubuna göre fentanyl grubu oksitosin değerleri anlamlı şekilde yüksek bulundu. ($p=0,024$). Propofol grubu oksitosin değerleri yapılan kıyaslamaya göre kontrol grubundan istatistik olarak anlamlı şekilde farklı bulundu ($p=0,000$). Propofol grubu oksitosin değerleri yapılan kıyaslamaya göre ketamin grubu oksitosin değerlerinden anlamlı şekilde yüksek bulundu ($p=0,001$)

Tablo 5. 3 Kalp Oksitosin Değerleri (pg/ml)

Gruplar	Ortalama \pm standart sapma (pg/ml)	p değeri
Kontrol	92,249 \pm 11,7865	0,000
Ketamin	99,48933 \pm 13,48787	
Fentanyl	116,8377 \pm 10,9387	
Propofol	135,3523 \pm 17,0133	

Tablo 5. 4 Kalp Oksitosin-Post Hock Test (Tukey) p Değerleri

Grup karşılaştırmaları	p değeri
Kontrol- Fentanyl	0,024
Kontrol- Propofol	0,000
Propofol-Ketamin	0,001



Şekil 5.3 Kalp Oksitosin Düzeylerinin Grafiklerle Gösterilmesi (sütunlar ortalamayı, çubuklar SD yi göstermektedir. * kontrol gruba göre anlamlılığı, & ketamin grubuna göre anlamlılığı göstermektedir. * $p < 0,05$, *** $p < 0,001$, && $p < 0,01$)

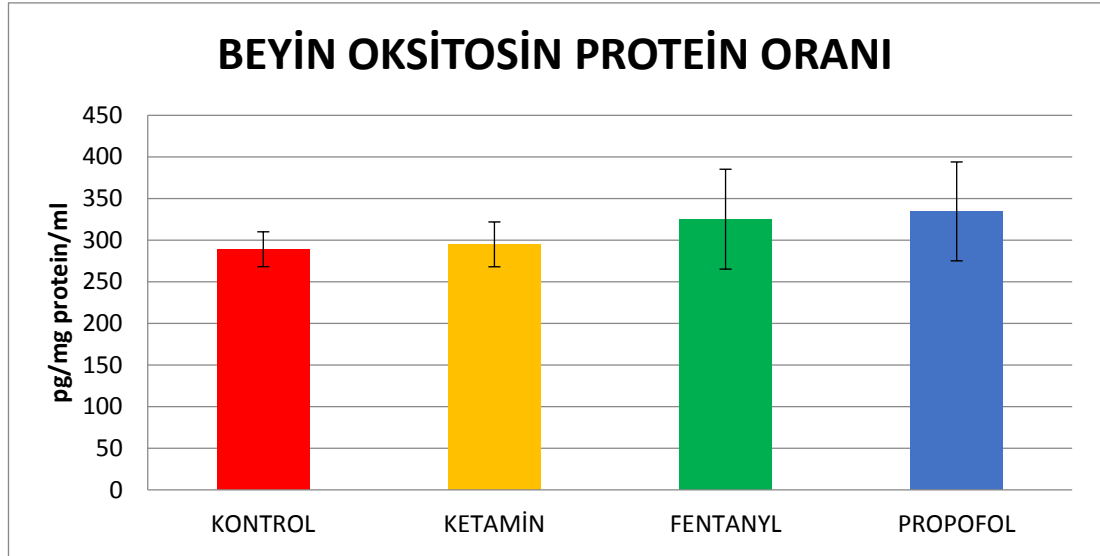
5. 4 Beyin Oksitosin Protein Değerleri

Tüm gruplara ait kalp oksitosin değerleri Tablo 5.5'te, dağılımlar ise Şekil 5.4'te gösterilmiştir.

Beyin oksitosin protein değerleri için gruplar arası yapılan kıyaslamada istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı.

Tablo 5. 5 Beyin Oksitosin Protein Değerleri (pg/mg protein/ml)

Gruplar	Ortalama \pm standart sapma (pg/mg protein/ml)	p değeri
Kontrol	288,955 \pm 20,922	0,260
Ketamin	294,775 \pm 26,912	
Fentanyl	325,08 \pm 59,962	
Propofol	334,356 \pm 59,375	



Şekil 5.4 Beyin Protein Oksitosin Değerlerinin Grafiklerle Gösterilmesi (Sütunlar ortalamayı, çubuklar SD yi göstermektedir)

5.5. Kalp Oksitosin Protein Oranları

Tüm gruplara ait kalp oksitosin değerleri Tablo 5.5'te, gruplar arası karşılaştırmalar Tablo 5.6'da, dağılımlar ise Şekil 5.5'te gösterilmiştir.

Kalp oksitosin düzeyi üzerine kalp protein miktarına göre oranlanıp, gruplar arası kıyaslama yapıldığında kontrol grubuna göre, propofol grubunun oksitosin düzeyi anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0,004$).

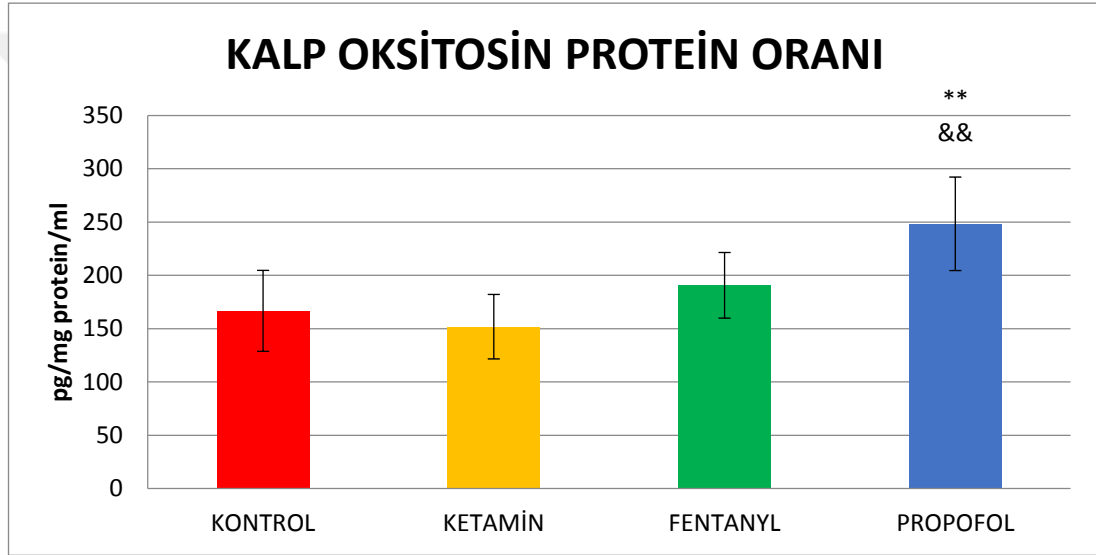
Ayrıca propofol grubu oksitosin düzeyi, ketamin grubu oksitosin düzeyiyle kıyaslandığında istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0,001$).

Tablo 5.6. Kalp Oksitosin Protein Oranları (pg/mg protein/ml)

Gruplar	Ortalama ±standart sapma (pg/mg protein/ml)	p değeri
Kontrol	166,661±37,964	0,001
Ketamin	151,803±30,254	
Fentanyl	190,626±30,767	
Propofol	248,335±43,866	

Tablo 5. 7. Kalp Oksitosin Protein-Post Hock Test (Tukey) p Değerleri

Grup karşılaştırmaları	p değeri
Kontrol- Propofol	0,004
Propofol-Ketamin	0,001



Şekil 5.5 Kalp Oksitosin Protein Değerlerinin Grafiklerle Gösterilmesi (sütunlar ortalamayı çubuklar SD yi göstermektedir. * kontrol gruba göre anlamlılığı, & ketamin grubuna göre anlamlılığı göstermektedir. * $p < 0,05$, *** $p < 0,001$, && $p < 0,01$)

6. TARTIŞMA

Oksitosin geçmişte sadece doğum ve annelikle bağdaştırılırken, günümüzde bu görüş değişmiştir ve oksitosinin kişinin sosyal bağlarında, psikolojik süreçlerinde ve farklı vücut sistemlerinde dahi etkili olduğu bilinmektedir.

Ketamin bağımlılığının, oksitosin sistemi üzerine etkileri araştırılmıştır ve ketamin bağımlılığı olan hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada yoksunluk sürecinin ilk haftasında, kandaki oksitosin düzeyinin, kontrol grubuna göre yüksek olduğu

görülmüştür. Bu çalışma bize, uzun süreli ketamin kullanımının plazma oksitosin düzeyi üzerine etkisini göstermektedir. Ketamin yoksunluğunun 2. ve 3. haftasında alınan örnekler kontrol grubuna göre anlamlı şekilde az olmasına karşın, ilk hafta alınan örneklere göre plazma oksitosin düzeyi yüksek bulunmuştur (Chengvedig. 2018)

Benzer bir çalışmada 10 gün boyunca farelere 0.2 ml/10 g dozunda günde 1 defa ketamin uygulaması yapılmış sonrasında 6 gün boyunca ketamin uygulaması kesilip, yoksunluk oluşturulmuş. 17. Gün farelerden kan ve beyin dokusu örnekleri alınıp oksitosin düzeyleri ölçülmüş, beyin ve plazma oksitosin düzeylerinin anlamlı biçimde azaldığı görülmüştür (Weili Zhu ve diğ. 2021).

Bizim çalışmamızdaysa ketamin grubunun beyin ve plazma oksitosin düzeyleri, kontrol grubunun değerleriyle kıyaslandığında, anlamlı bir fark bulunmamıştır (Bkz Tablo 5.1 ve Tablo 5.2), (Bkz şekil 5.1 ve şekil 5.2). Bunun nedeni ketaminin, oksitosin sistemi üzerine etkisinin ortaya çıkması için belli bir süre mağruz kalınması gerekliliği olabilir. Yukarıda bahsi geçen iki çalışma da belli bir süre ketamin uygulaması söz konusudur. Bizim çalışmamız ise akut bir çalışmadır.

1991 yılında Rainer Zierer tarafından Amerikada yapılan bir çalışmada atropin karışımı ve ketamin uygulamasını takiben öldürülmüş deneklerden alınan plazma örneklerindeki oksitosin değerlerinde kontrol grubuna göre anlamlı bir fark bulunmamıştır (Rainer Z. 1991).

Bizim çalışmamız gibi akut bir çalışma olan yukarıdaki örnekte, plazma ve beyin oksitosin düzeylerinde anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Yoksunluk çalışmalarında oksitosin düzeylerindeki farklılık, ketaminin NMDA reseptörleri üzerindeki etkisiyle açıklanmaya çalışılmıştır (Cheng, Wan-Juve diğ. 2018).

Fentanyl ise etki mekanizması Mu reseptörlerine dayandığı ve Mu ve kappa reseptör antagonistlerininön hipofiz bezinden hormon salgılanmasını inhibe edici etki gösterdiği bilinmektedir. Oksitosin salınımı Kappa ve Mu reseptör antagonistleri tarafından inhibe edilebilir. Fentanyl gibi Mu reseptörleri üzerinde etkili olan morfinin beyin oksitosin sistemine inhibe edici bir etki gösterdiği bilinmektedir (Mark S ve diğ. 2010).

Benzer bir düşünceyle opioidlerin oksitosin sistemine inhibe edici etkisi olduğundan yola çıkarak, fentanilin plazma oksitosin sistemi üzerine etkisi test edilmiştir. Oksitosinin salgılandığı SON, PVN ve üretildiği arka hipofiz bölümleri mu ve kappa reseptörleri açısından büyük bir yoğunluğa sahiptir. İki grup üzerinde yapılan çalışmada ilk gruba buprivanla beraber, ketaminde uygulanırken, ikinci gruba sadece buprivan uygulanmıştır, iki gruba da uygulama intratekal olarak yapılmıştır. Sonrasında katılımcılardan alınan kan örneklerinin oksitosin düzeyleri kıyaslandığında anlamlı bir fark bulunamamış ve fentanil'in oksitosin sistemini inhibe etmediği sonucuna varılmıştır, ancak bu durumun anesteziklerin arka hipofiz bölgesine ulaşamamasıyla bağlantılı olabileceği düşünülmektedir. (Ku Shibli ve diğ. 2001)

2003 yılında yapılan benzer bir çalışmada yine buprivan ve fentanil beraber kullanılmış, sadece buprivan uygulaması yapılmayan grupla fentanil ve buprivanın beraber uygulandığı grup arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır (Finegold. H ve diğ 2003).

Bizim çalışmamızdaysa fentanil grubunun plazma ve beyin oksitosin değerleri kontrol grubuna kıyaslandığında anlamlı bir fark ortaya çıkmadı (Bkz Tablo 5.1 ve Tablo 5.2), (Bkz şekil 5.1 ve şekil 5.2). Ancak kalp oksitosin sistemi üzerinde kontrol grubuna göre fentanil grubunun oksitosin değerleri anlamlı şekilde yüksek bulundu (Bkz tablo 5.4) (Bkz Şekil 5.3) (P=0,024).

Hipofiz oksitosinin ana sentez bölgesidir, ancak oksitosin sadece bu bölgede sentezlenip salgılanmaz. Oksitosin hipotalamus dışında kalbin 4 bölgesinde de bulunur ve en yüksek olduğu kısım sağ atriumdur ve ratuterusundan 19 kat daha yüksek oksitosin oranına sahiptir ancak ön hipofizle kıyaslayınca 3.3 kat daha azdır. Ayrıca oksitosin kalp ve kalp miyositlerinden salgılanır ve perfuze edilir (Jankowski M ve diğ. 1998).

Oksitosin beynin çeşitli bölgelerinde bulunan ve kardiovasküler düzenlenmesinde etkin olan bazı beyin sapı çekirdeklerine etki edebilir (Chalmers, J ve diğ 1991 ve Jirikowski G ve diğ 1986). Beyinde oksitosin sentezinin antisense oligonükleotidler tarafından inhibe edildiğinde, sıçanlarda kan basıncının arttığı gözlemlenmiştir (Maier, T ve diğ. 1998). Primat ve insanlarda oksitosin

uygulanması kan basıncının düşmesiyle ilişkilendirilmiştir (Hendricks, C. ve diğ. 1970, Sercher, N. Ve diğ 1978). Periferel oksitosin enjeksiyonunun ortalama arteriyel basıncı düşürdüğü görülmüştür (Petty, M ve diğ 1985). Oksitosinin İ.v uygulamasının ortalama arteriyel basınçta bifazik doz bağımlı değişimlere yol açtığı görülmüştür. Bu etki başlangıçtaki kan basıncını, bradikardiyi ve karyak outputun düşmesini de kapsamaktadır (Petty, M ve diğ 1985). Ayrıca bazı çalışmalar oksitosinin kan volümünün düzenlenmesinde etkili bir rolü olabileceğini ortaya koymuştur. Oksitosinin atrial natriüretik hormonun salınımını uyararak, kan basıncının düzenlenmesine etkiedebilir (Haanwinckel, M ve diğ 1995 ve Favaretto, A. L ve diğ. 1997).

Yapılan farklı çalışmalarda propofolün de kalp üzerine farklı etkileri bulunmuştur. Propofol uygulamasının sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı ve ortalama kan basıncında düşüşe neden olduğu görülmüştür (Kanaya ve diğ 2003). Kardiyak rahatsızlığı olan çocuklar üzerinde yapılan bir çalışmada kardiyak rahatsızlığı olan çocuklarda propofol uygulaması yapılan grupların tümünde, sistemik arter ve ven basıncının düştüğü ve Q-s intervalinde anlamlı değişiklikler olduğu ve pulmoner sistemik direnç oranının arttığı görülmüştür (Williams ve diğ. 1999). Ayrıca sıçanlar üzerinde yapılan farklı bir çalışmada, propofolün kalbi iskemi perfüzyon hasarından koruduğu bulunmuştur (KO ve diğ 1997).

Bizin çalışmamızda da propofolün kalp ($P = 0,000$) (Bkz Şekil 5.3) ve protein kalp ($P=0,004$) (Bkz Şekil 5.5) oksitosin oranları kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (Bkz Tablo 5.4; Tablo 5.7).

2004 yılında Japonya'da yapılan bir çalışmada propofolün hipotalamik paraventriküler çekirdekleri inhibe ettiği görülmüştür (Shirasaka ve diğ 2004).

1999 yılında Japonya'da yapılan bir çalışmada yüksek konsantrasyonda propofolün Cl^- ve K^+ kanalları aracılığı ile vazopressin salınımını inhibe ettiği ayrıca düşük konsantrasyonda propofol uygulamasının GABA aracılığı ile vazopressin salınımını baskıladığı ve S.O.N nöronlarını inhibe ettiği görülmüştür (Inoue ve diğ 1999).

Bizim çalışmamızdaysa gruplar arası yapılan kıyaslamada beyin ve protein oksitosin değerleri açısından propofol grubunun, kontrol grubu ve diğer gruplara göre oksitosin düzeyi anlamlı bir fark göstermemiştir.

7. SONUÇ

Serum oksitosin düzeyleri için yapılan kıyasta, istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Beyin oksitosin değerleri için gruplar arası yapılan kıyaslamada istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Ketamin grubuyla kontrol grubu arasında beyin, kalp ve serum düzeyleri için anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Kalp oksitosin düzeyinin gruplar arası kıyaslaması yapıldığında kontrol grubuna göre fentanyl grubu oksitosin değerleri anlamlı şekilde yüksek bulundu. (P=0,024).

Propofol grubu oksitosin değerleri yapılan kıyaslamaya göre kontrol grubundan istatistik olarak anlamlı şekilde farklı bulundu (P=0,000).

Propofol grubu oksitosin değerleri yapılan kıyaslamaya göre ketamin grubu oksitosin değerlerinden anlamlı şekilde yüksek bulundu (P=0,001)

Beyin oksitosin protein değerleri için gruplar arası yapılan kıyaslamada istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı.

Kalp oksitosin düzeyi üzerine kalp protein miktarına göre oranlanıp, gruplar arası kıyaslama yapıldığında kontrol grubuna göre, propofol grubunun oksitosin düzeyi anlamlı olarak yüksek bulundu (P=0,004).

Ayrıca propofol grubu oksitosin düzeyi, ketamin grubu oksitosin düzeyiyle kıyaslandığında istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksek bulundu (P=0,001).

Ketamin ve oksitosin salınımı ilişkisi ile alakalı daha evvel yapılan çalışmalarda oksitosin düzeylerinin ketamin uygulanmasıyla bağlantılı olarak düşüş gösterdiği gözlemlenmiştir, bizim çalışmamızdaysa kontrol grubuyla ketamin grubu arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bunun nedeninin çalışmamızın akut bir çalışma olmasıyla ilişkili olduğunu düşünmekteyiz. Ketamin grubunun oksitosin düzeyini düşürdüğü çalışmalarda, bir süre ketamin uygulaması sonrası yoksunluk oluşturulup oksitosin düzeylerinin ölçülmesiyle düzeyler düşük bulunmuştur. Ketaminin kısa süreli uygulamalarında veya yoksunluk durumu oluşmadığında oksitosin sistemini etkilemediği çalışmamızda görülmüştür.

Fentanyl'nin oksitosin sistemini mu ve kappa reseptörlerine antagonist etki yaparak etkileyeceği ve oksitosin sekresyonunu düşüreceği düşüncesi daha evvel

yapılan çalışmalarla sarsılmıştır ve fentanyl'nin oksitosin sistemine etki etmediği bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise fentanyl'nin hipotalamus bölgesinde ve serumda herhangi bir anlamlı farka neden olmadığı ancak kalp oksitosin düzeyinde anlamlı bir artışa sebep olduğu görülmüştür ve bu yeni bir bulgudur.

Daha önce yapılan çalışmalarda propofolün arka hipofiz üzerine inhibe edici bir etkisi olduğu ve vazopressin salınımını anlamlı bir şekilde düşürdüğü bulunmuştur, bunun yanı sıra kardiyovasküler sistem üzerinde oksitosinle benzer etkilere sahip olduğu bilinmektedir. Bizim çalışmamızda propofolün hipofiz bölgesinde oksitosin düzeyinde herhangi bir anlamlı farka sebep olmadığı görülmüş ancak kalp oksitosin düzeyinde kontrol grubuna göre anlamlı bir artışa sebep olmuştur. Bu durum propofolün kardiyovasküler sistem üzerindeki etkisinin oksitosin düzeyindeki artış vasıtasıyla olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamız bu üç anesteziğin oksitosin sistemi üzerine etkisiyle alakalı yeni bilgiler sunmuştur. Ayrıca ileride yapılacak çalışmaların beyin ve kalp oksitosin sistemi arasındaki bağlantıyı ve açığa çıkartmasını, beyin ve kalp oksitosin sisteminin kardiyovasküler sistem üzerindeki rolünü ve psikolojik süreçlerin bu sistemler üzerindeki etkisinin açığa çıkartacağını düşünüyoruz.

8. KAYNAKLAR

- ACHER R, CHAUVET J, AND CHAUVET MT (1995). Man and The Chimaera. Selective Versus Neutral Oxytocin Evolution. *Adv Exp MedBiol* 395: 615–627.
- ADAN, R. A. (1995). Rat Oxytocin Receptor in Brain, Pituitary, Mammary Gland, and Uterus: Partial Sequence and Immunocytochemical Localization. *Endocrinology*, 136(9), 4022–4028.
- ADLER, LAURÍ J.; GYULAI, FERENC E.; DIEHL, DAVID J.; MINTUN, MARK A.; WINTER, PETER M.; FIRESTONE, LEONARD L. (1997). Regional Brain Activity Changes Associated with Fentanyl Analgesia Elucidated by Positron Emission Tomography. *Anesthesia & Analgesia*, 84(1), 120–126
- AHEMUS. M. ET AL. (1995) Suppression of Hypothalamic-Pituitary Adrenal Axis Responses to Stress in Lactating Women, *I. Clin. Endocrinol Metab.* 80, 2954-2959
- ALTSTEIN M, GAINER H. (1998) Differential Biosynthesis and Posttranslational Processing of Vasopressin and Oxytocin in Rat Brain During Embryonic and Postnatal Development. *J Neurosci* 8: 3967–3977,
- ANDARI E, NISHITANI S, KAUNDINYA G, CACERES GA, MORRIER MJ, OUSLEY O, SMITH AK, CUBELLS JF, AND YOUNG LJ (2020) Epigenetic Modification of the Oxytocin Receptor Gene: Implications for Autism Symptom Severity and Brain Functional Connectivity. *Neuropsychopharmacology* 45:1150–1158.
- ANTONI, F. A., KOVACS, K. J., DOHANITS, J., B. MAKARA, G., HOLMES, M. C., & MAZUREK, M. F. (1988). Hypophysiotrophic Function of Vasopressin and Oxytocin. *Brain Research Bulletin*, 20(6), 729–736. doi:10.1016/0361-9230(88)90084-6
- ARVAN, P., & CASTLE, D. (1998). Sortin and Storage During Secretory Granule Biogenesis: Looking Backward and Looking Forward. *Biochemical Journal*, 332(3), 593–610.
- BAERTSCHÍ, A. J.; BENY, J. L.; MAKARA, G. B. (1983). Paraventricular Nucleus Region Controls Pituitary-Adrenal Function in Brattleboro Rats. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 244(3), R363–R367.
- BAI, D., PENNEFATHER, P. S., MACDONALD, J. F., & ORSER, B. A. (1999). The General Anesthetic Propofol Slows Deactivation and Desensitization of GABA_A Receptors. *The Journal of Neuroscience*, 19(24), helene
- BAILEY PLV, STANLEY TH (1994): Intravenous Opioid Anesthetics, in Miller RD (ed): *Anesthesia*, 4th ed. Philadelphia, PA, Churchill Livingstone, Chapter 1
- BAKER M, LINDELL SG, DRISCOLL CA, ZHOU Z, YUAN Q, SCHWANDT ML, MILLER-CREWS I, SIMPSON EA, PAUKNER A, FERRARI PF, ET AL. (2017) Early Rearing History Influences Oxytocin Receptor Epigenetic Regulation in Rhesus Macaques. *Proc Natl Acad Sci USA* 114:11769–11774.
- BAKER, MAX T.; NAGUIB, MOHAMED (2005). Propofol. *Anesthesiology*, 103(4), 860–876.
- BARTZ JA, ZAKI J, OCHSNER KN, BOLGER N, KOLEVZON A, LUDWIG N, AND LYDON JE (2010) Effects of Oxytocin on Recollections of Maternal Care and Closeness. *Proc Natl Acad Sci USA* 107:21371–21375

- BAUM, V. C., & TECSON, M. E. (1991). Ketamine Inhibits Transsarcolemmal Calcium Entry in Guinea Pig Myocardium. *Anesthesia & Analgesia*, 73(6), 804-807
- BELIN, V; MOOS, F (1986). Paired Recordings from Supraoptic and Paraventricular Oxytocin Cells in Suckled Rats: Recruitment and Synchronization. *The Journal of Physiology*, 377(1), 369-390.
- Bell AF, Carter CS, Steer CD, Golding J, Davis JM, Steffen AD, Rubin LH, Lillard TS, Gregory SP, Harris JC, et al. (2015) Interaction between Oxytocin Receptor DNA Methylation and Genotype is Associated with Risk of Postpartum Depression in Women Without Depression in Pregnancy. *Front Genet* 6:243.
- BEN-JONATHAN, NIRA; PETERS, LUANNE L. (1982). Posterior Pituitary Lobectomy: Differential Elevation of Plasma Prolactin and Luteinizing Hormone in Estrous and Lactating Rats*. *Endocrinology*, 110(6), 1861-1865.
- BENSON, G. K.; FOLLEY, S. J. (1957). The Effect of Oxytocin on Mammary Gland Involution in the Rat. *Journal of Endocrinology*, 16(2), 189-201.
- BLAKE, C. A. (1975). Effects of "Stress" on Pulsatile Luteinizing Hormone Release in Ovariectomized Rats. *Experimental Biology and Medicine*, 148(3), 813-815.
- BROWNSTEIN, M., RUSSELL, J., & GÄINER, H. (1980). Synthesis, Transport, and Release of Posterior Pituitary Hormones. *Science*, 207(4429), 373-378.
- BUIJS, R. M. (1978). Intra- and Extrahypothalamic Vasopressin and Oxytocin Pathways in the Rat. *Cell and Tissue Research*, 192(3).
- BUIJS, R. M., SWAAB, D. F., DOGTEROM, J., & VAN LEEUWEN, F. W. (1978). Intra- and Extrahypothalamic Vasopressin and Oxytocin Pathways in the Rat. *Cell and Tissue Research*, 186(3), 423-433.
- CHAGNON YC, POTVIN O, HUDON C, AND PRÉVILLE M (2015) DNA Methylation and Single Nucleotide Variants in the Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) and Oxytocin Receptor (OXTR) Genes are Associated With Anxiety/Depression in Older Women. *Front Genet* 6:230.
- CHALMERS, J. & PILOWSKY, P. (1991) J. Hypertens. Brainstem and Bulbosplinal Neurotransmitter Systems in the Control of Blood Pressure, 675-694.
- CHENG, WAN-JU; CHEN, CHUN-HSIN; CHEN, CHIH-KEN; HUANG, MING-CHYI; PIETRZAK, ROBERT H.; KRYSTAL, JOHN H.; XU, KE (2018). Similar Psychotic and Cognitive Profile Between Ketamine Dependence with Persistent Psychosis and Schizophrenia. *Schizophrenia Research*, (), S0920996418301300-.
- CICUTTI NJ, SMYTH CE, ROSAEG OP, WILKINSON M. (1999). Oxytocin Receptor Binding In Rat and Human Heart. *Can J Cardiol* 15: 1267-1273.
- CUMMINGS GC, DIXON J, KAY NH, WINDSOR JP, MAJOR E, MORGAN M, SEAR JW, SPENCE AA, STEPHENSON DK (1984): Dose Requirements of ICI 35,868 (propofol, "Diprivan") in a New Formulation for Induction of Anaesthesia. *Anaesthesia*; 39:1168-71
- CUTLER, K., C. D. INGRAM, AND J. B. WAKERLEY (1988). Effect of Oxytocin on Neuronal Activity within the Bed Nucleus of the Stria Terminalis of the Rat in Vitro (Abstract). *J Physiol. Lond.* 401: 37P.,

- DALE, H. H. (1906). On Some Physiological Actions of Ergot. *the Journal of Physiology*, 34(3), 163–206
- DE COSMO G, CANCELLI I, ADDUCI A, MERLINO G, ACETA P, VALENTE M (2005) Changes in the Hemo-Dynamics During Isoflurane and Propofol Anesthesia: a Comparative Study. *Neurol Res* 27:433–435
- DE KOCK CP, WIERDA KD, BOSMAN LW, MIN R, KOKSMA JJ, MANSVELDER HD, VERHAGE M, BRUSSAARD AB (2003). Somatodendritic Secretion in Oxytocin Neurons is Upregulated During the Female Reproductive Cycle. *J Neurosci* 23: 2726–2734,
- DE VRIES GJ, BUIJS RM (1983). The Origin of the Vasopressinergic and Oxytocinergic Innervation of the Rat Brain with Special Reference to the Lateral Septum. *Brain Res* 273: 307–317,
- DEING V, ROGGENKAMP D, KÜHNEL J, GRUSCHKA A, STAB F, WENCK H, BÜRKLE A, NEUFANG G. 2013. Oxytocin Modulates Proliferation and Stress Responses of Human Skin Cells: Implications for Atopic Dermatitis. *Exp Dermatol* 22: 399 – 405. doi:10.1111/exd.12155.
- DOWDY EG, KAYA K, GOCHO Y (1973) Some Pharmacologic Similarities of Ketamine, Lidocaine, and Procaine. *AnesthAnalg* 52:839–842
- DÖLEN G, DARVISHZADEH A, HUANG KW, MALENKA RC (2013). Social Reward Requires Coordinated Activity of Nucleus Accumbens Oxytocin and Serotonin. *Nature* 501: 179 – 184. doi:10.1038/nature12518.
- DU VIGNEAUD, V. (1956). Trail of Sulfur Research: from Insulin to Oxytocin. *Science*, 123(3205), 967–974.
- DU VIGNEAUD V (1956). Hormones of The Posterior Pituitary Gland. Oxytocin and Vasopressin. *Harvey Lectures*, 51: 1-26.
- DURRANI Z, WINNIE AP, ZSIHMOND EK, BURNETT ML (1989) Ketamine for Intravenous Regional Anaesthesia. *AnesthAnalg* 68:328–332
- DYE D, WATKINS J (1980): Suspected Anaphylactoid Reactions to Cremophor EL. *BMJ* 280:1353, 1
- EBERT, Thomas J. Sympathetic and hemodynamic effects of moderate and deep sedation with propofol in humans. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 2005, 103.1: 20-24.
- ELIÁVA M, MELCHIOR M, KNOBLOCH-BOLLMANN HS, WAHISJ, DA SILVA GOUVEIA M, TANG Y, CIOBABANU AC, TRIANA DEL RIO R, ROTH LC, ALTHAMMER F, CHAVANT V, GOUMON Y, GRUBER T, PETIT-DEMOULIERE N, BUSNELLI M, CHINI B, TAN LL, MITRE M, FROEMKE RC, CHAO MV, GIESE G, SPRENGEL R, KUNER R, POISBEAU P, SEEBURG PH, STOOP R, CHARLET A, GRINEVICH V (2016). A New Population of Parvocellular Oxytocin Neurons Controlling Magnocellular Neuron Activity and Inflammatory Pain Processing. *Neuron* 89: 1291– 1304, 2016. doi:10.1016/j.neuron..01.041.
- ELIÁVA, M., MELCHIOR, M., KNOBLOCH-BOLLMANN, H. S., WAHIS, J., DA SILVA GOUVEIA, M., TANG, Y., ... GRINEVICH, V. (2016). A New Population of Parvocellular Oxytocin Neurons Controlling Magnocellular Neuron Activity and Inflammatory Pain Processing. *Neuron*, 89(6), 1291–1304.

- FAVARETTO, A. L. ., BALLEJO, G. ., ALBUQUERQUE-ARAÚJO, W. I. ., GUTKOWSKA, J., ANTUNES-RODRÍGUES, J., & MCCANN, S. . (1997). Oxytocin Releases Atrial Natriuretic Peptide from Rat Atria In Vitro that Exerts Negative Inotropic and Chronotropic Action. *Peptides*, 18(9), 1377–1381.
- FIELDS RL, PONZIO TA, KAWASAKI M, GAINERH (2012). Cell-type Specific Oxytocin Gene Expression From AAV Delivered Promoter Deletion Constructs Into the Rat Supraoptic Nucleus in Vivo. *PLoSOne* 7: e32085,
- FIELDS, R. L., & GAINER, H. (2015). The -216- to -100-bp Sequence in the 5'-Flanking Region of the Oxytocin Gene Contains a Cell-Type Specific Regulatory Element For Its Selective Expression in Oxytocin Magnocellular Neurones. *Journal of Neuroendocrinology*, 27(9), 702–707.
- FINEGOLD, H., RAUK, P., MANDELL, G., GOLEBIEWSKI, C., & RAMANATHAN, S. (2003). The Effect of Labor Analgesia on Uterine Contraction Rates and Endogenous Oxytocin Release. *Anesthesiology*, 99, A1214.
- FISHER D, DURIEUX ME (1996) Muscarinic Signaling in the Central Nervous System: Recent Developments and Anaesthetic Implications. *Anesthesiology* 84:173–189
- FISHER TE, BOURQUE CW. Calcium-Channel Subtypes in the Somata and Axon Terminals of Magnocellular Neurosecretory Cells. *Trends Neurosci* 19: 440 – 444, 1996. doi:10.1016/0166-2236(96)10034-5.
- FITCH W, VAN HEMELRIJCK J, MATTHEUSSEN M, VAN AKEN H (1989) Responsiveness of the Cerebral Circulation to Acute Alterations in Mean Arterial Pressure During the Administration of Propofol. *J Neurosurg Anesthesiol* 1:375–376
- FRANKS, N. P., & LIEB, W. R. (1994). Molecular and Cellular Mechanisms of General Anaesthesia. *Nature*, 367(6464), 607–614.
- FREUND-MERCIER, M J; RICHARD, P (1984). Electrophysiological Evidence for Facilitatory Control of Oxytocin Neurones by Oxytocin During Suckling in the Rat.. *The Journal of Physiology*, 352(1), 447–466.
- FREUND-MERCIER, M.J.; RICHARD, PH. (1981). Excitatory Effects of Intraventricular Injections of Oxytocin on the Milk Ejection Reflex in the Rat. *Neuroscience Letters*, 23(2), 193–198.
- FUCHS, ANNA-RIITTA; CUBILE, LINDA; DAWOOD, M. YUSOFF; JØRGENSEN, FINN STENER (1984). Release of Oxytocin and Prolactin by Suckling in Rabbits throughout Lactation*. *Endocrinology*, 114(2), 462–469.
- GAO J, MA S, JI Y, WANG JE, LI J (2008). Sciatic Nerve Regeneration in Rats Stimulated by Fibrin Glue Containing Nerve Growth Factor: an Experimental Study. *Injury*. 2008;39(12):1414–20.
- GELISSEN HP, EPEMA AH, HENNING RH, KRIJNEN HJ, HENNIS PJ, DEN HERTOOG A (1996) Inotropic Effects of Propofol, Thiopental, Midazolam, Etomidate, and Ketamine on Isolated Human Atrial Muscle. *Anesthesiology* 84:397–403
- GEPTS E, CAMU F, COCKSHOTT ID, DOUGLAS EJ (1987) Disposition of Propofol Administered as Constant Rate Intravenous Infusions in Humans. *Anesth Analg* 42:1256–1263

- GEPTS, E., JONCKHEER, K., MAES, V., SONCK, W., & CAMU, F. (1988). Disposition Kinetics of Propofol During Alfentanil Anaesthesia. *Anaesthesia*, 43(s1), 8–13.
- GIBBS, DANIEL M. (1986). Vasopressin and oxytocin: hypothalamic modulators of the stress response: a review. *Psychoneuroendocrinology*, 11(2), 131–139
- GIMPL, G., & FAHRENHOLZ, F. (2001). The Oxytocin Receptor System: Structure, Function, and Regulation. *Physiological Reviews*, 81(2), 629–683.
- GLOVINSKY, D. ET AL. (1994) Cerebrospinal Fluid Oxytocin Concentration in Schizophrenic Patients Does not Differ from Control Subjects and is not Changed by Neuroleptic Medication, *Schizophrenia Res.* 1 I, 273-276
- GOODSON JL (2008). Nonapeptides and the Evolutionary Patterning of Sociality. *Prog Brain Res* 170: 3–15,.doi:10.1016/S0079-6123(08)00401-9
- GRAF BM, VICENZI MN, MARTIN E, BOSNJAK ZJ, STOWE DF (1995) Ketamine Has Stereospecific Effects in the Isolated Perfused Guinea Pig Heart. *Anesthesiology* 82:1426–1437
- GREENWOOD MA, HAMMOCK EA(2017). Oxytocin Receptor Binding Sites in the Periphery of the Neonatal Mouse. *PLoSOne* 12: e0172904,.doi:10.1371/journal.pone. 0172904.
- Gregory SG, Connelly JJ, Towers AJ, Johnson J, Biscocho D, Markunas CA, Lintas C, Abramson RK, Wright HH, Ellis P, et al. (2009) Genomic and epigenetic evidence for oxytocin receptor deficiency in autism. *BMC Med* 7:62.
- GRINEVICH V, KNOBLOCH-BOLLMANN HS, ELIAVA M, BUSNELL M, CHINI B(2016). Assembling the Puzzle: Pathways of Oxytocin Signaling in the Brain. *Biol Psychiatry* 79: 155–164. doi:10.1016/j.biopsych.2015.04.013
- GROSVENOR, CLARK E.; SHYR, SHIOW-WEN; GOODMAN, GORDON T.; MENA, FLAVIO (1986). Comparison of Plasma Profiles of Oxytocin and Prolactin following Suckling in the Rat. *Neuroendocrinology*, 43(6), 679–685.
- GUPTA A, STIERER T, ZUCKERMAN R, ET AL (2004). Comparison of Recovery Profile After Ambulatory Anesthesia with Propofol, Isoflurane, and Desflurane: a Systematic Review. *Anesth Analg*; 98:632–641.
- GUTKOWSKAL, M. JANKOWSKI, S. MUKADDAM-DAHERL And S.M. MCCANN (2000) Oxytocin is Cardiovascular Hormon 33: 625-633 ISSN 0100-879X
- H.FINEGOLD, M.D., PHILIP RAUK, M.D., GORDON MANDELL, M.D., CHRISTY GOLEBIEWSKI, SIVAM RAMANATHAN M.D.-(2003).The Effect of Labor Analgesia on Uterine Contraction Rates and Endogenous Oxytocin Release
- HAANWINKEL, M. A., ELIAS, L. K., FAVARETTO, A. L. V., GUTKOWSKA, J., MCCANN, S. M. & ANTUNES-RODRIGUES, J. (1995) Oxytocin Mediates Atrial Natriuretic Peptide Release and Natriuresis After Volume Expansion in the Rat *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 92, 7902–7906
- HAANWINKEL, M. A., ELIAS, L. K., FAVARETTO, A. L., GUTKOWSKA, J., MCCANN, S. M., & ANTUNES-RODRIGUES, J. (1995). Oxytocin Mediates Atrial Natriuretic Peptide Release and Natriuresis After Volume Expansion in The Rat. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 92(17), 7902–7906.

- HAO, J.-X., SJÖLUND, B. H., & WIESENFELD-HALLIN, Z. (1998). Electrophysiological Evidence for an Antinociceptive Effect of Ketamine in the Rat Spinal Cord. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 42(4), 435–441.
- HARA Y, BATTEY J, AND GAINER H (1990). Structure of Mouse Vasopressin and Oxytocin Genes. *Brain Res Mol Brain Res* : 319–324,
- HARA, M., KAI, Y., & IKEMOTO, Y. (1993). Propofol Activates GABAA Receptor-Chloride Ionophore Complex in Dissociated Hippocampal Pyramidal Neurons of the Rat. *Anesthesiology*, 79(4), 781–788.
- HATTON GI (1990). Emerging Concepts of Structure-Function Dynamics in Adult Brain: the Hypothalamo-Neurohypophysial System. *Prog Neurobiol* 34: 437–504. doi:10. 1016/0301-0082(90)90017-B.
- HATTON GI, WANG YF (2008). Neural Mechanisms Underlying the Milk Ejection Burstand Reflex. *Prog Brain Res* 170: 155–166.
- HENDRICKS, C. H., & BRENNER, W. E. (1970). Cardiovascular Effects of Oxytocic Drugs Used Post Partum. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 108(5), 751–760.
- HIGUCHI, TAKASHI; HONDA, KAZUMASA; FUKUOKA, TETSUJI; NEGORO, HIDEO; HOSONO, YUTAKA; NISHIDA, ETSURO (1983). Pulsatile secretion of prolactin and oxytocin during nursing in the lactating rat.. *Endocrinologia Japonica*, 30(3), 353–359.
- HIMMELSEHER S, DURIEUX M (2005) Revising a Dogma: Ketamine for Patients with Neurological Injury? *Anesth Analg* 101:524–534
- HIROTA K, LAMBERT DG (1996) I. v Anaesthetic Agents Do Not Interact With the Verapamil Binding Site on L-type Voltage-Sensitive Ca²⁺ Channels. *Br J Anaesth* 77:385–386
- HUMERICK, M., HANSON, J., RODRIGUEZ-CANALES, J., LUBELSKI, D., RASHID, O. M., SALINAS, Y. D., ... GAINER, H. (2013). Analysis of Transcription Factor RNAs in Identified Oxytocin and Vasopressin Magnocellular Neurons Isolated by Laser Capture Microdissection. *PLoS ONE*, 8(7), e69407
- HUSTVEIT O, MAURSET A, OYE I (1995) Interaction of the Chiral Forms of Ketamine With Opioid, Phencyclidine, and Muscarinic Receptors. *Pharmacol Toxicol* 77:355–359
- HYDE, J. F., MURAI, I., & BEN-JONATHAN, N. (1987). The Rat Posterior Pituitary Contains a Potent Prolactin-Releasing Factor: Studies with Perfused Anterior Pituitary Cells*. *Endocrinology*, 121(4), 1531–1539.
- INOUE, Y., SHIBUYA, I., KABASHIMA, N., NOGUCHI, J., HARAYAMA, N., UETA, Y., ... YAMASHITA, H. (1999). The Mechanism of Inhibitory Actions of Propofol on Rat Supraoptic Neurons. *Anesthesiology*, 91(1), 167–178.
- ISHAK WW, KAHLOON M, FAKHRY H (2011) Oxytocin Role in Enhancing Well-Being: a Literature Review. *J Affect Disord*, 130:1-9
- JACK A, CONNELLY JJ, AND MORRIS JP (2012) DNA methylation of the oxytocin receptor gene predicts neural response to ambiguous social stimuli. *Front Hum Neurosci* 6:280
- JACOB S, BRUNE CW, CARTER CS, LEVENTHAL BL, LORD C, AND COOK EH JR. (2007) Association of the oxytocin receptor gene (OXTR) in Caucasian children and adolescents with autism. *Neurosci Lett* 417:6–9

- JAMES R, GLEN JB (1980): Synthesis, Biological Evaluation, and Preliminary Structure-Activity Considerations of a Series of Alkylphenols as Intravenous Anesthetic Agents. *J Med Chem* ;23:1350–7
- JANET A. AMICO; B. E. FINLEY (1986). Breast Stimulation in Cycling Women, Pregnant Women and A Woman With Induced Lactation: Pattern of Release of Oxytocin, Prolactin and Luteinizing Hormone. , 25(2), 97–106.
- JANKOWSKI M, WANG D, HAJJAR F, MUKADDAM-DAHER S, MCCANN SM, GUTKOWSKAJ (2000). Oxytocin and Its Receptors are Synthesized in The Rat Vasculature. *Proc Natlacad Sci U S A*; 97: 6207-6211
- JANKOWSKI, M., HAJJAR, F., KAWAS, S. A., MUKADDAM-DAHER, S., HOFFMAN, G., MCCANN, S. M., & GUTKOWSKA, J. (1998). Rat heart: A Site of Oxytocin Production and Action. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 95(24), 14558–14563.
- JIRIKOWSKI, G. F., BACK, H., FORSSMANN, W. G., & STUMPF, W. E. (1986). Coexistence of Atrial Natriuretic Factor (ANF) and Oxytocin in Neurons of the Rat Hypothalamus. *Neuropeptides*, 8(3), 243–249.
- JOHNSON EO, CHARCHANTI A, SOUCACOS PN (2008).. Nerve Repair: Experimental and Clinical Evaluation of Neurotrophic Factors in Peripheral Nerve Regeneration. *Injury* ;39 Suppl 3:S37–42.
- JOHNSTON, CRAIG A.; NEGRO-VILAR, ANDRÉS (1988). Role of Oxytocin on Prolactin Secretion during Proestrus and in Different Physiological or Pharmacological Paradigms. *Endocrinology*, 122(1), 341–350.
- JONES, M. T., & GILLHAM, B. (1988). Factors Involved in the Regulation of Adrenocorticotrophic Hormone/Beta-Lipotrophic Hormone. *Physiological Reviews*, 68(3), 743–818.
- JUREK, BENJAMIN; NEUMANN, INGA D. (2018). The Oxytocin Receptor: From Intracellular Signaling to Behavior. *Physiological Reviews*, 98(3), 1805–1908.
- KANAYA, N., HIRATA, N., KUROSAWA, S., NAKAYAMA, M., & NAMIKI, A. (2003). Differential Effects of Propofol and Sevoflurane on Heart Rate Variability. *Anesthesiology*, 98(1), 34–40
- KATARIA BK, VED SA, NICODUMES F, HOY GR, LEA D, DUBOIS MY, MANDEMA JW, SHAFER SL (1994) The Pharmacokinetics of Propofol in Children Using Three Different Data Analysis Approaches. *Anesthesiology* 80:104–122
- KAY B, ROLLY (1977) G: I.C.I. 35868, a New Intravenous Induction Agent. *Acta Anaesthesiol Belg*; 28:303–16
- KENDALL, J. Z.; RICHARDS, G. E.; SHIH, L.-C. N. (1983). Effect of haloperidol, suckling, oxytocin and hand milking on plasma relaxin and prolactin concentrations in cyclic and lactating pigs. *Reproduction*, 69(1), 271–277.
- KITCHIN, A. H., KONZETT, H., & PICKFORD, M. (1959). Comparison of Effects of Valyl-3-Oxytocin and Syntocinon on the Cardiovascular System of Man. *British Journal of Pharmacology and Chemotherapy*, 14(4), 567–570.
- KIM Y, PARK MK, CHUNG S (2009). Regulation of Somatodendritic Dopamine release by Corticotropin-Releasing Factor via the Inhibition of Voltage-operated Ca⁺² Channels. *Neurosci Lett* 465: 31–35,

- KIRKPATRICK T, COCKSHOTT ID, DOUGLAS EJ, NIMMO WS (1988) Pharmacokinetics of Propofol (Diprivan) in Elderly Patients. *Br J Anaesth* 60:146–150
- KLEIN. D.E, SKROBALA. AM. AND GARFINKEL, R.S. (1995) Preliminary, Look at the Effects of Pregnancy on the Course of Panic Disorder. *Attriety* 1. 227-232
- KNOBLOCH HS, CHARLET A, HOFFMANN LC, ELIAVA M, KHRULEV S, CETIN AH, OSTEN P, SCHWARZ MK, SEEBURG PH, STOOP R, GRINEVICH V (2012). Evoked Axonal Oxytocin Release in the Central Amygdala Attenuates Fear Response. *Neuron* 73: 553–566,.doi:10. 1016/j.neuron.2011.11.030.
- KO, S.-H., YU, C.-W., LEE, S.-K., CHOE, H., CHUNG, M.-J., KWAK, Y.-G., ... SONG, H.-S. (1997). Propofol Attenuates Ischemia-Reperfusion Injury in the Isolated Rat Heart. *Anesthesia & Analgesia*, 85(4), 719–724.
- KROL KM, PUGLIA MH, MORRIS JP, CONNELLY JJ, AND GROSSMANN T (2019) Epigenetic Modification of the Oxytocin Receptor Gene is Associated with Emotion Processing in the Infant Brain. *Dev Cogn Neurosci* 37:100648
- KUSUI C, KIMURA T, OGITA K, NAKAMURA H, MATSUMURA Y, KOYAMA M, AZUMA C, AND MURATA Y (2001) DNA methylation of the human oxytocin receptor gene promoter regulates tissue-specific gene suppression. *Biochem Biophys Res Commun* 289:681–686.
- LANDGRAF, R., & NEUMANN, I. D. (2004). Vasopressin and Oxytocin Release Within the Brain: a Dynamic Concept of Multiple and Variable Modes of Neuropeptide Communication. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 25(3-4), 150–176.
- LECKMAN, J.E ET AL (1994) Elevated Cerebrospinal Fluid Levels of Oxytocin in Obsessive-Compulsive Disorder, *Arch. Gen. Psychiatry* 51. 782-792
- LEGROS, J.J. ET AL. (1992) Apomorphine Stimulation of Vasopressin- and Oxytocin-Neurophysias. Evidence for Increased Oxytocinergic and Decreased Vasopressinergic Function in Schizophrenics, *Psychoneuroendocrinology* 17, 611-617
- LUDWING, M., APPS, D., MENZIES, J., Patel, J. C., & RICE, M. E. (2016). Dendritic Release of Neurotransmitters. *Comprehensive Physiology*, 235–252.
- LUMPKIN, MICHAEL D.; SAMSON, WILLIS K.; McCANN, SAMUEL M. (1983). Hypothalamic and Pituitary Sites of Action of Oxytocin to Alter Prolactin Secretion in the Rat*. *Endocrinology*, 112(5), 1711–1717. doi:10.1210/endo-112-5-1711
- LUNDY PM, LOCKWOOD PA, THOMPSON G, FREW R (1986) Differential Effects of Ketamine Isomers on Neuronal and Extraneuronal Catecholamine Uptake Mechanisms. *Anesthesiology* 64:359–363
- MAIER, T., DAI, W.-J., CSIKOS, T., JIRIKOWSKI, G. F., UNGER, T., & CULMAN, J. (1998). Oxytocin Pathways Mediate the Cardiovascular and Behavioral Responses to Substance P in the Rat Brain. *Hypertension*, 31(1), 480–486.
- MAKANI V, SULTANA R, SIE KS, ORJI AKO D, TATANGELO M, DOWLING A, CAI J, PIERCE W, ALLAN BUTTERFIELD D, HILL J, PARK J (2013). Annexin A1 Complex Mediates Oxytocin Vesicle Transport. *J Neuroendocrinol* 25: 1241–1254,.doi:10.1111/jne.12112
- MARGARET M. MCCARTHY; MARGARET ALTEMUS (1997). Central Nervous System Actions of Oxytocin and Modulation of Behavior in Humans. , 3(6), 269–275.

- MARK S MORRIS, BA EDWARD F, DOMINO MD, And STEVEN E, DOMINO MD (2010). Opioid Modulation of Oxytocin Release. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 50(10), 1112–1117.
- MAYBERG TS, LAM AM, MATTA BF, DOMINO KB, WINN HR (1995) Ketamine Does not Increase Blood Flow Velocity or Intracranial Pressure During Isoflurane/Nitrous Oxide Anaesthesia in Patients Undergoing Craniotomy. *Anesth Analg* 81:84–9
- MC NEILLY, A S; ROBINSON, I C; HOUSTON, M J; HOWIE, P W (1983). Release of oxytocin and prolactin in response to suckling.. *BMJ*, 286(6361), 257–259.
- MCBAIN C, MAYER M (1994) N-methyl-D-aspartic Acid Receptor Structure and Function. *Physiol Rev* 74:723–760
- MCCANN, S. M.; MACK, ROBERT; GALE, C. (1959). The Possible Role of Oxytocin in Stimulating the Release of Prolactin ¹. *Endocrinology*, 64(6), 870–889.
- MEITES, J.; HOPKINS, T. F. (1961). MECHANISM OF ACTION OF OXYTOCIN IN RETARDING MAMMARY INVOLUTION: STUDY IN HYPOPHYSECTOMIZED RATS. *Journal of Endocrinology*, 22(3), 207–213.
- MING-CHYI HUANG, LIAN-YU CHEN, HU-MING CHANG, XIAO YU LIANG, CHIH-KEN CHEN, WAN-JU CHENG, KEXU (2018). Decreased Blood Levels of Oxytocin in Ketamine-Dependent Patients During Early Abstinence
- MOGG, RANDY J.; SAMSON, WILLIS K. (1990). Interactions of Dopaminergic and Peptidergic Factors in the Control of Prolactin Release*. *Endocrinology*, 126(2), 728–735. doi:10.1210/endo-126-2-728
- MOHR E, HILLERS M, IVELL R, HAULICA ID, RICHTER D (1985). Expression of The Vasopressin and Oxytocin Genes in Human Hypothalamus. *FEBS Lett* 193: 12–16. doi:10.1016/0014-5793(85)80069-7.
- MOMOT KI, KUCHEL PW, CHAPMAN BE, DEO P, WHITTAKER D (2003): NMR Study of the Association of Propofol with Nonionic Surfactants. *Langmuir*; 19:2088–95
- MOOS, F; RICHARD, P (1988). Characteristics of Early- and Late-r Recruited Oxytocin Bursting Cells at the Beginning of Suckling in Rats.. *The Journal of Physiology*, 399(1), 1–12.
- MOOS, F; RICHARD, P (1989). Paraventricular and Supraoptic Bursting Oxytocin Cells in Rat are Locally Regulated by Oxytocin and Functionally Related.. *The Journal of Physiology*, 408(1), 1–18.
- Muir, J. L., & Pfister, H. P. (1988). Influence of exogenously administered oxytocin on the corticosterone and prolactin response to psychological stress. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 29(4), 699-703.
- NEUMANN I, DOUGLAS AJ, PITTMAN QJ, RUSSELL JA, LANDGRAFR (1996). Oxytocin Released Within the Supraoptic Nucleus of The Rat Brain by Positive Feedback Action is Involved in Parturition-Related Events. *J Neuroendocrinol* 8: 227–233. doi:10.1046/j.1365-2826.1996.04557.x.
- ORSER BA, WANG LY, PENNEFATHER PS, MACDONALD JF (1994) Propofol Modulates Activation and Desensitization of GABA_A Receptors in Cultured Mayer Murine Hippocampal Neurons. *J Neurosci* 14:7747–7760

- OTT, I., & SCOTT, J. C. (1910). The Action of Ìfundibulin Upon the Mammary Secretion. *Experimental Biology and Medicine*, 8(2), 48–49.
- OUMI T, UKENA K, MATSUSHIMA O, IKEDA T, FUJITA T, MINAKATA H, AND NOMOTO K (1996). Annetocin, an Annelidoxytocin-related Peptide, Ìnduce sEgg-Laying Behavior in The Earthworm, *Eisenia Foetida*. *J Exp Zool* 276: 151–156.
- P. S. SEBEL; J. G. BOVÌLL; R. A. A. BOEKHORST; N. ROG (1982). Cardiovascular Effects of High-Dose Fentanyl Anaesthesia. , 26(4), 308–315.
- PAÌ, A., & HEÌNÌNG, M. (2007). Ketamine. *Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain*, 7(2), 59–63.
- PARÌKH N, GOSKONDA V, CHAVAN A, DÌLLAHA L (2013): Single-Dose Pharmacokinetics of Fentanyl Sublingual Spray and Oral Transmucosal Fentanyl Citrate in Healthy Volunteers: A Randomized Crossover Study. *Clin Ther* 35:236-243,
- Perkeybile AM, Carter CS, Wroblewski KL, Puglia MH, Kenkel WM, Lillard TS, Karaoli T, Gregory SG, Mohammadi N, Epstein L, et al. (2019) Early nurture epigenetically tunes the oxytocin receptor. *Psychoneuroendocrinology* 99:128–136
- PETERSSON M, LUNDEBERG T, SOHLSTRÖM A, WÌBERG U, UVNAS-MOBERG K (1998). Oxytocin Ìncreases the Survival of Musculocutaneous Flap. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol.*;357:701–4
- PETTY, M. A., LANG, R. E., UNGER, T., & GANTEN, D. (1985). The Cardiovascular Effects of Oxytocin in Conscious Male Rats. *European Journal of Pharmacology*, 112(2), 203–210.
- PIÈRE MORMEDE; JEAN-DÌDÌER VÌNCENT; BERNARD KERDELHUE (1986). Vasopressin and Oxytocin Reduce Plasma Prolactin Levels of Conscious Rats in Basal and Stress Conditions. Study of the Characteristics of the Receptor Ìnvolved.. , 39(19), 1737–1743.
- PUGLIA MH, LÌLLARD TS, MORRÌS JP, AND CONNELLY JJ (2015) Epigenetic Modification of the Oxytocin Receptor Gene Ìnfluences the Perception of Anger and Fear in the Human Brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 112:3308–3313.
- RABÌNOVSKI ED (2004). The Multifunctional Role of IGF-1 in Peripheral Nerve Regeneration. *Neurol Res.*;26(2):204–10
- RAÌNER ZÌERER (1991). Impact of Ether Anesthesia on the Hypophyseal Content of Oxytocin Neurophysin I and II: A Comparative Study With Ketamine in the Rat. , 49(19), 1391–1397.
- RAO, G., LÖFFLER, C., BATTEY, J., & HANSMANN, I. (1992). The Human Gene for Oxytocin-Neurophysin I (OXT) is Physically Mapped to Chromosome 20p13 by in Situ Hybridization. *Cytogenetic and Genome Research*, 61(4), 271–273.
- RENAUD LP AND BOURQUE CW. *Neurophysiology and Neuropharmacology of Hypothalamic Magnocellular Neurons Secreting Vasopressin and Oxytocin. Prog Neurobiol* 36: 131–169, 1991.
- RHODES CH, MORRELL JI, PFAFF DW (1981). Immunohistochemical Analysis of Magnocellular Elements in Rathypothalamus: Distribution And Numbers of Cells Containing Neurophysin, Oxytocin, and Vasopressin. *J Comp Neurol* 198: 45– 64.
- RÌCHARD S, ZÌNGG HH (1990). The Human Oxytocin Gene Promoter is Regulated by Estrogens. *J Biol Chem* 265: 6098 – 6103.

- RICHARD, P., MOOS, F., & FREUND-MERCIER, M. J. (1991). Central Effects of Oxytocin. *Physiological Reviews*, 71(2), 331–370. –370.
- RIOU B, BESSE S, LECARPENTIER Y, VIARS P (1992) In Vitro Effects of Propofol on Rat Myocardium. *Anesthesiology* 76:609–616
- RODRIGUES SM, SASLOW LR, GARCIA N, JOHN OP, AND KELTNER D (2009) Oxytocin receptor genetic variation relates to empathy and stress reactivity in humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 106:21437–21441.
- ROUILLE Y, CHAUVET MT, CHAUVET J, AND ACHER R. Dual Duplication of Neurohypophysial Hormones in an Australian Marsupial: Mesotocin, Oxytocin, Lysine Vasopressin and Arginine Vasopressin in a Single Gland of the Northern Bandicoot (*Isodon macrourus*). *Biochem Biophys Res Commun* 154: 346–350, 198
- RUBIN LH, LI S, YAO L, KEEDY SK, REILLY JL, HILL SK, BISHOP JR, SUE CARTER C, POURNAJAFI-NAZARLOO H, DROGOS LL, ET AL. (2018) Peripheral oxytocin and vasopressin modulates regional brain activity differently in men and women with schizophrenia. *Schizophr Res* 202:173–179.
- SAMSON, WILLIS K.; LUMPKIN, MICHAEL D.; McCANN, SAMUEL M. (1986). Evidence for a Physiological Role for Oxytocin in the Control of Prolactin Secretion*. *Endocrinology*, 119(2), 554–560
- SAMSON, WILLIS K.; MCDONALD, JOHN K.; LUMPKIN, MICHAEL D. (1985). Naloxone-Induced Dissociation of Oxytocin and Prolactin Releases. *Neuroendocrinology*, 40(1), 68–71.
- SASAKI T, ANDOH T, WATANABE I, KAMIYA Y, ITOH H, HIGASHI T, MATSUURA T (2000) Nonstereoselective Inhibition of Neuronal Nicotinic Acetylcholine Receptors by Ketamine Isomers. *Anesth Analg* 91:741–748
- SATAKE H, TAKUWA K, MINAKATA H, AND MATSUSHIMA O (1999).to Drugs of Abuse. *Psychoneuroendocrinology* 19: 85–117, 1994. 499. Evidence for Conservation of the Vasopressin/Oxytocin Superfamily in Annelida. *J Biol Chem* 274: 5605–5611.
- SAUSVILLE E, CARNEY D, AND BATTEY J (1985). The Human Vasopressin Gene is Linked to the Oxytocin Gene and is Selectively Expressed in a Cultured Lung Cancer Cell Line. *J Biol Chem* 260: 10236–10241.
- SCHNIDER, THOMAS W.; MINTO, CHARLES F.; GAMBUS, PEDRO L.; ANDRESEN, CORINA; GOODALE, DAVID B.; SHAFER, STEVEN L.; YOUNGS, ELIZABETH J. (1998). The Influence of Method of Administration and Covariates on the Pharmacokinetics of Propofol in Adult Volunteers. *Anesthesiology*, 88(5), 1170–1182.
- SCHÜTTLER, JÜRGEN; SCHWILDEN, HELMUT (2008). [Handbook of Experimental Pharmacology] *Modern Anesthetics Volume 182 || Propofol.* , 10.1007/978-3-540-74806-9(Chapter 11), 227–252.
- SEKINO N, ENDOU M, HAJIRI E, OKUMURA F (1996) Nonstereospecific Actions of Ketamine Isomers on the Force of Contraction, Spontaneous Beating Rate, and Ca²⁺ Current in the Guinea Pig Heart. *Anesth Analg* 83:75–80
- SERCHER, N. J., AMSO, P. & WALLIN, L. (1978) Haemodynamic Effects of Oxytocin (Syntocinon®) and Methyl Ergometrine (Methergin®) on the Systemic and Pulmonary

- Circulations of Pregnant Anaesthetized Women. *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica*, 57(2), 97–107
- SHARMA D, HANDA RJ, UH RM (2012). The ER Ligand 5-Androstane, 3,17-diol (3-diol) Regulates Hypothalamic Oxytocin (Oxt) Gene Expression. *Endocrinology* 153: 2353–2361.
- SHIBLI, K.U.; DHILLON, A.R.; GOODE, J.A.; GILBERT, C.L.; THOMPSON, J.W.; RUSSELL, I.F.; LINDOW, S.W. (2001). Effect of Intrathecal Fentanyl on Oxytocin Secretion in Pregnant Women not in Labour. *Clinical Science*, 101(4), 415–419
- SHIRASAKA, T., YOSHIMURA, Y., QIU, D.-L., & TAKASAKI, M. (2004). The Effects of Propofol on Hypothalamic Paraventricular Nucleus Neurons in the Rat. *Anesthesia & Analgesia*, 1017–1023.
- SILVERMAN, A. J., D. L. HOFFMAN, AND E. A. ZIMMERMAN (1981). The Descending Afferent Connections of the Paraventricular Nucleus of the Hypothalamus (PVN). *Brain Res. BUZZ.* 6: 47-61,.
- SINNER, B., & GRAF, B. M (2008). (n.d.). Ketamine. *Modern Anesthetics*, 313–333.
- SLADEK CD, SOMPONPUN SJ, (2004). Oestrogen ReceptorBeta: Role in Neurohypophyseal Neurons. *J Neuroendocrinol* 16: 365–371. doi:10.1111/j.0953-8194.2004.01187.x.
- SMITH DJ, BOUCHAL RL, DESANCTIS CA, MONROE PJ, AMEDRO JB, PEROTTI JM, CRISP T (1987) Properties of the interaction between ketamine and Opiate Binding Sites in Vivo and in Vitro. *Neuropharmacology* 26:1253–1260
- SOFRONIEW, M.V.; GLASMANN, W. (1981). Golgi-like Immunoperoxidase Staining of Hypothalamic Magnocellular Neurons that Contain Vasopressin, Oxytocin or Neurophysin in the Rat. , 6(4), 619–643.
- STANLEY TH, EGAN TD, VAN AKEN H:A. TRIBUTE TO PAUL A. J. JANSSEN (2008): Entrepreneur Extraordinaire, Innovative Scientist, and Significant Contributor to Anesthesiology. *Anesth Analg* 106:451-462,
- STREBEL S, LAM AM, MATTA B, MAYBERG TS, AASLID R, NEWELL DW (1995) Dynamic and Static Cerebral Autoregulation During isoflurane, Desflurane and Propofol Anesthesia. *Anesthesiology* 83:66–76
- SWANSON LW, SAWCHENKO PE, WIEGAND SJ, PRICE JL, (1980). Separate Neurons in the Paraventricular Nucleus Project to the Median Eminence and to the Medulla or Spinal Cord. *Brain Res* 198: 190–195. doi:10.1016/0006-8993(80)90354-6
- SZTARK F, ICHAS F, OUHABİ R, DABADİE P, MAZAT JP (1995) Effects of the anesthetic Propofol on the Calcium-Induced Permeability Transition of Rat Heart Mitochondria: Direct Pore Inhibition and Shift of the Gating Potential. *FEBS Lett* 368:101–104
- ŞÜKRAN ATAMER-ŞİMŞEK Psikofarmakolojide Yenilikler Sempozyumu 1991 İstanbul OPIAT RESEPTÖRLERİ Marmara Üniversitesi Dış Hekimliği Fakültesi sy 23-24
- THOMAS, GREGORY B.; CUMMINS, JAMES T.; GRIFFIN, NICOLA; CLARKE, IAIN J. (1988). Effect and Site of Action of Hypothalamic Neuropeptides on Prolactin Release in Sheep. *Neuroendocrinology*, 48(3), 252–257.
- THOMPSON KA, GOODALE DB (2000): The Recent Development of Propofol (DIPRIVAN). *Intensive Care Med* ; 26(suppl 4):S400–4

- TOBIN V, LENG G, LUDWIG M (2012). The Involvement of Actin, Calcium Channels and Exocytosis Proteins in Somato-Dendritic Oxytocin and Vasopressin Release. *Front Physiol* 3: 261,
- TODOROVIC S, LINGLE C (1998) Pharmacological Properties of T-type Ca²⁺ Current in Adult Rat Sensory Neurons: Effects of Anticonvulsant and Anaesthetic Agents. *J Neurophysiol* 79:240–252
- TOST, H., KOLACHANA, B., HAKIMI, S., LEMAITRE, H., VERCHINSKI, B. A., MATTAY, V. S., ... & MEYER-LINDENBERG, A. (2010). A Common Allele in the Oxytocin Receptor Gene (OXTR) Impacts Prosocial Temperament and Human Hypothalamic-Limbic Structure and Function. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(31), 13936-13941.
- VAN DEN BURG EH, STINDL J, GRUND T, NEUMANN ID, STRAUSS O (2015). Oxytocin stimulate sex Extracellular Calcium Influx Through TRPV2 Channels in Hypothalamic Neurons to Exert Its Anxiolytic Effects. *Neuropsychopharmacology* 40: 2938 –2947, 2015. doi:10.1038/npp.147.
- VAN HEMELRIJCK J, FITCH W, MATTHEUSSEN M, VAN AKEN H, PLETS C, LAUWERS T (1990) Effect of Propofol on Cerebral Circulation and Autoregulation in the Baboon. *Anesth Analg* 71:49–54
- VERBALIS, J. G., BALDWIN, E. F., RONNEKLEIV, O. K., & ROBINSON, A. G. (1986). In vitro Release of Vasopressin and Oxytocin from Rat Median Eminence Tissue. *Neuroendocrinology*, 42(6), 481–488.
- VITALO A, FRICCHIONE J, CASALI M, BERDICHEVSKY Y, HOGE AE, RAUCH SL, ET AL (2009). Nest Making and Oxytocin Comparably Promote Wound Healing in Isolation Reared Rats. *PLoS One*.;4(5):e5523.
- VUYK J, OOSTWOUDER CJ, VLETTER AA, BURM AG, BOVILL JG (2000) Gender Differences in the Pharmacokinetics of Propofol in Elderly Patients During and After Continuous Infusion. *Br J Anaesth* 86:183–188
- WAKERLEY, J. B., AND C. D. INGRAM (1989). Regulation of OT Pulse Frequency in the Suckled Rat. In: *Recent Progress in Posterior Pituitary Hormone*, edited by S. Yoshida and L. Share. Amsterdam: Excerpta Med, p. 49-56. (Int. Congr. Ser. 797) 553.
- WANG, H., CORK, R., & RAO, A. (2007). Development of a New Generation of Propofol. *Current Opinion in Anaesthesiology*, 20(4), 311–315.
- WEILI ZHU, ZENGBO DING, ZHIHUI ZHANG, XIAO WUL, XIAOYA, YA ZHANG, SUXIA LI, LIPING ZHOU, GENG TIAN, JING QIN (2021). Enrichment of Oxytocin in the Medial Prefrontal Cortex Reverses Behavioral Deficits Induced by Repeated Ketamine Administration in Mice
- White P, Ham J, Way WL, et al (1980) Pharmacology of Ketamine Isomers in Surgical Patients. *Anesthesiology* 52:231–239
- WILLIAMS, G. D., JONES, T. K., HANSON, K. A., & MORRAY, J. P. (1999). The Hemodynamic Effects of Propofol in Children with Congenital Heart Disease. *Anesthesia & Analgesia*, 89(6), 1411.
- YAMAKAGE, MICHIAKI; HIRSHMAN, CAROL A.; CROXTON, THOMAS L. (1996) Sodium nitroprusside stimulates Ca²⁺-activated K⁺ channels in porcine tracheal smooth muscle

cells. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, , 270.3: L338-L345.

YAMAKURA T, CHAVEZ-NORIEGA LE, HARRIS RA (2000) Subunit-Dependent Inhibition of Human Neuronal Nicotinic Acetylcholine Receptors and Other Ligand-Gated Ion Channels by Dissociative Anaesthetics Ketamine and Dizocilpine. *Anesthesiology* 92:1144–1153

YANG, J. (1994) Intrathecal Administration of Oxytocin Induces Analgesia in Low Back Pain Involving the Endogenous Opiate Peptide System. *Spine* 19, 867-871

ZEILHOFER HU, SWANDULLA D, GEISSLINGER G, BRUNE K (1992) Differential Effects Of Ketamine Enantiomers on NMDA Receptor Currents in Cultured Neurons. *Eur J Pharmacol* 213:155–158





T.C.
Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanlığı
KARARLAR

Toplantı Tarihi-Saati:2022-01-25 - 15:00
Toplantı Sayısı:T2022-831
Toplantı Yeri:Telekonferans

KARAR - 1 :

*Proje yürütücülüğünü Prof. Dr. Ali Rıza KIZILER'in yaptığı, Prof.Dr. Cengiz MORDENİZ, Dr. Öğr. Üyesi Murat MENGİ, Dr. Öğr. Üyesi Aliye ÇELİKKOL ve Yüksek Lisans Öğrencisi Berkay ÖZTÜRK ile ortak çalışmaları olan "Çeşitli Anesteziklerin Beyin ve Kalp Oksitosin Sistemi Üzerindeki Etkisi" adlı proje görüşüldü. İlgili mevzuatlara uygunluğu incelenerek mevcudun oybirliği ile uygun bulunarak onaylanmasına karar verilmiştir.

Hayvan Türü ve Sayısı	Sıçan, 24 Adet
-----------------------	----------------
