

OKSİTOSİN VE FİZYOLOJİK ETKİLERİ

Metehan UZUN*

Nesrin SULU**

Geliş Tarihi : 24.12.2001

Özet: Oksitosin (OT), hipotalamusta supraoptik ve paraventricüler çekirdeklerde sentezlenen dokuz amino asitten kurulu peptit yapılı bir hormondur. Hormonun doğumda ve sütün indirilmesi olaylarında rolü çok iyi bilinmektedir. Hipotalamusun dışında bir çok farklı merkezi sinir sistemi bölgesinde ve omurilikte OT ve reseptörlerinin belirlenmesi, hormonun; zorlanım (stres), beslenme, cinsel ve annelik davranışları ile ilişkilendirilmesine neden olmuştur. Son yıllarda ayrıca, OT' in pankreas ve şeker metabolizması, üreme fizyolojisi, özellikle timüs fizyolojisi olmak üzere bağışık (immün) sistem, ve kalp damar sistemi üzerine olan etkileri de yoğun bir şekilde araştırma konusu olmuştur. Böylelikle hormon için yapılan klasik tanımlama değişerek OT organizmada çok farklı amaçlar doğrultusunda kullanılabilen bir molekül ve bir nörotransmitter olarak tanımlanmaya başlanmıştır.

Anahtar sözcükler: Oksitosin, fizyolojik etkileri.

Oxytocin and Its Physiological Effects

Summary: Oxytocin (OT) is a peptide hormone made up of nine amino acids and produced in supraoptic and paraventricular nuclei. Its role in parturition and milk withdrawal is well known. Detection of OT and its receptor in various regions of the Central Nervous System and m. spinalis has led to find out its relationship with stress, nutrition, sexual and maternal behaviour. In recent years, its effect on immun system, reproductive physiology, cardiovascular system, and particularly on pancreas and sugar metabolism and on physiology of thymus have intensively been investigated. Thus the classical meaning of the hormone has changed and nowadays it is being defined as a molecule and a neurotransmitter which has many function in the body.

Key words: Oxytocin, physiological effects.

GİRİŞ

Oksitosin (OT) organizmanın çok farklı amaçlar doğrultusunda kullanabildiği biyolojik moleküllere iyi bir örnektir. Klasik bir bilgi olarak OT, hipotalamusta supraoptik (SOP) ve paraventricüler (PVN) çekirdeklerden salınan ve dokuz amino asitten oluşan peptit yapılı bir hormon olarak bilinir.

Bu iki çekirdeğin yanısıra OT hipotalamusun yakınındaki diğer çekirdeklerden de (forebrain bundle, bed stria terminalis, zona incerta, substantia innominata vb.) salınır ve arka hipofize gelir ve buradan sistemik dolaşıma verilerek özellikle uterus kası, meme bezi ve seminifer tübüller üzerine etki^{1,2}. Bunun yanında OT hipotalamusun kaudal paraventricüler çekirdeklerindeki daha küçük sinirler üzerinde klasik bir nörotransmitter olarak etki gösterir. Bu sinirler (ön beyin, korteks, medial septum, amygdala, ventral hipokampus), beyin kökü (substantia nigra, mesensefalik gri bölge, dorsal raphe, raphe magnus, tractus solitarius, vagusun dorsal vagal çekirdeği, nukleus ambiguus, lateral retikular ve komissural çekirdekler) ve omuriliğe (lamina I, lamina X ve intermediolateral kornu) oksitosinerjik yansımalar (projeksiyon) gönderir³. Bu bulgular sayesinde, OT' in cinsel, beslenme ve annelik davranışları ile ağrı duyusu ve zorlanım üzerine olan etkilerinin anlaşılması ko-

laylaşmıştır⁴⁻⁷.

Çevresel dolaşıma verilen OT' in meme bezi mioepitel hücreleri ve uterus kası dışında, timüste ve pankreasta da reseptörleri belirlenmiştir^{8,9}. Böylelikle OT' in hem timüs fizyolojisinde hem de pankreasın işlevleri ve şeker metabolizması üzerine etkileri olduğu anlaşılmıştır. Öte yandan çevresel dolaşımdaki OT aynı zamanda kalp damar sistemi üzerine doğrudan ve dolaylı olarak ta etki gösterir¹⁰.

Bu makalede, OT' in bilinen etkilerinin dışında kalan ve son yıllarda ortaya konulmuş, bir kısmı hala tartışılmakta olan etkileri ele alınmaya çalışılmıştır. OT' in bu fizyolojik etkilerinden bazıları; üreme, şeker metabolizması, timüs fizyolojisi ve bağışık sistem, cinsel ve beslenme davranışları, kalp damar sistemi, medulla spinalis ve ağrı duyusu üzerine olan etkileri olarak nitelendirilebilir.

1. FARMAKOKİNETİK

OT kanda serbest bir peptit olarak dolaşır. Yarılanma ömrü canlı türlerine göre farklılıklar gösterir. Bu süre insanlarda 3-10¹¹, keçilerde 22.3 ve koyunlarda 1.3 dakika olarak bilinir¹². Böbrekler ve karaciğer hormonu kan dolaşımından uzaklaştıran başlıca organlardır¹². Bazı metabolitleri biyolojik ola-

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

** Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, Ankara-TÜRKİYE

rak aktif özellik gösterebilirler. Ancak hormon genel olarak böbrekler tarafından etkin olmayan metabolitleri şeklinde vücuttan dışarı atılır. Böbreklerde OT'i etkisizleştiren iki farklı peptidaz vardır, ancak diğer dokularda da bulunabilen fakat OT' e özel olmayan bazı peptidazlar da OT'i etkisiz hale getirebilir. Gebelikte ise ayrıca plasenta kaynaklı bir peptidaz OT hormonunu etkisizleştirir. Gebelikte değişmekle birlikte metabolik klirens oranı 19-21 mL/kg/dakikadır¹¹.

Günümüze kadar dolaşım kanında farklı biyolojik özelliklere sahip üç farklı OT benzeri peptit saptanabilmiştir. Bunlar terminal ucunda COOH olan şekli, N-asetillenmiş OT ve OT metabolitleridir. Bunlardan terminal COOH'li formu OT'nin biyolojik oluşumunda bir ara ürün olarak bilinir. N-asetillenmiş OT ise hormonal olarak etkin değildir. OT metabolitleri ise ayrı bir nöropeptit grubu oluştururlar ve bunların etkileri davranış üzerinedir¹³.

Hayvan türlerinde bulunan nörohipofizyal peptitler farklılık gösterir. Memelilerde OT ve vasopressin (VSP) bulunurken, amfibya, sürüngenler ve kuşların yanı sıra bazı balık türlerinde ve kangurulara ise mezotosin (MST) ve arjinin vazotosin (AVT) bulunur. Bu peptitlerin hepsi dokuz amino asitten oluşmalarına rağmen, bir veya iki amino asitlerinin farklı olmaları ile birbirlerinden ayırt edilirler¹⁴.

2. DAVRANIŞ FİZYOLOJİSİ ÜZERİNE ETKİLERİ

OT' in çiftleşme, doğum ve yavrunun süt emmesi ile meme başının uyarılması gibi etkenlerle dolaşıma verildiği eskiden beri bilinmektedir. Son yıllarda ise oksitosinerjik hücreler beyinde de görülmeye başlanmıştır. Bu gelişmelere bağlı olarak OT' in merkezsel sinir sistemindeki (MSS) etkilerinin de ortaya konulması başarılmıştır¹⁵. Böylelikle OT ile ilgili üreme ve süt salgınını işlevlerinde rol oynayan bir hormondur şeklindeki tanımlama değişime uğramış ve son yıllarda bu hormonun canlılarda cinsel davranışların yanı sıra sosyal olaylarda da rol aldığı yönündeki kanı güçlenmiştir.

a) Besin alımı ve beslenme davranışları: Sıçanlarda (rat) vagus sinirinin dorsal motor çekirdeğine mikroenjeksiyon yöntemiyle doğrudan OT uygulaması, mide hareketini engellerken OT reseptör antagonisti OT' den önce yerel (lokal) olarak uygulanırsa paraventricüler çekirdeğin elektriksel uyarımını etkilemek yoluyla mide hareketinin azalmasını engeller¹⁶. Bunun yanında OT, aç bırakılmış sıçanlarda besin verilmesi ile oluşan beslenme davranışlarını doza bağımlı bir şekilde azaltır. Bu amaçla intraserebroventriküler uygulanabilen en düşük etkin

doz 1 µg/sıçan iken, aynı etkiyi gösterebilen intraperitoneal doz 375 µg/sıçan' dır. Her iki uygulamadan önce OT' e özel antagonistin uygulanmasının hormonun bu etkilerini ortadan kaldırması, etkinin MSS'de şekillenmediğini göstermektedir⁴. Başka bir çalışmada ise OT sadece intraserebroventriküler uygulanmış ve yine aç bırakılmış sıçanlarda doza bağımlı şekilde besin alımını önemli ölçüde azalttığı gözlemlenmiştir. Oksitosinin intraserebroventriküler bir gün uygulanmasının üç gün süreyle besin alımında bir azalma oluşturduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte OT' in besin alımını azaltmasına karşın besinin sindirilmesinde herhangi bir değişiklik oluşturmadığı belirtilmektedir¹⁷.

b) Annelik davranışları: Özellikle kemirgenlerde ve koyunlarda bulbus olfaktoryus'un annelik davranışları ile ilgisinin bilinmesi ve OT'in bu bölge üzerindeki etkilerinin araştırılması ile canlı-davranış işlevlerinin belirlenmesinde bir adım daha atılmış olacağı düşünülmüştür. Nitekim Yu ve ark.⁷ sıçanlarda PVN'u yüksek şiddetle uyararak bulbus olfaktoryus' taki asıl sinirlerde bir yanıt oluşturmayı başarmışlardır. Araştırmacılar bu yanıtın mitral hücrelerin etkinliğinin azalması, granül hücrelerin etkinliğinin artması şeklinde olduğunu ve bulbus içine doğrudan OT antagonisti (MTOV:ornitin-vasotosin) uygulaması ile ortadan kalktığını belirlemişlerdir. Böylelikle PVN kaynaklı OT' in bulbus' taki sinirler üzerine etkisinin doğrudan olduğu ortaya konulmuştur⁷.

Yine gebe olmayan sıçanların beynine infüzyon ile OT verilerek yavru sıçanlara karşı annelik davranışı oluşturulabilmiştir¹⁸. Koyunlarda da benzer bulgular elde edilmiş, OT uygulanan koyunların başka koyunlara ait kuzulara düşmanca tavır takındığı gözlemlenmiştir¹⁸. Oksitosinin MSS'de davranış üzerine olan etkileri çevresel sinirlerde oluşturduğu etkilere benzetilebilir ve annelik duygusunun kazanılmasında rolü olan fizyolojik mekanizmalar ve davranışsal düzenlemeler üzerinde kimyasal bir etken olarak rol aldığı söylenebilir¹⁸.

c) Cinsel davranışlar: Oksitosin genel olarak bir dişi hormonu olarak biliniyorsa da, Murphy ve ark.¹⁹ dolaşım kanında, beyin-omurilik sıvısında ve hipotalamustaki immunoreaktif ve biyoaktif OT düzeylerinin dişi ve erkekte birbirine çok yakın olduğunu belirlemişlerdir. Bu nedenle, makalede üreme bölümünde olduğu gibi cinsel davranışlar da ele alınırken dişi ve erkeklerde ayrı ayrı değerlendirilmiştir.

i) Erkeklerde: Oksitosinin erkeklerde cinsel davranışlar üzerine etkili olduğu bir çok hayvan türünde ortaya konulmuştur. Tavşanlarda damarici (iv) OT uygulaması ilk ejakülasyonu çabuklaştırdığı gibi, 30 da-

kikalık test süresince gözlemlenen ejakülasyon sayısını da arttırmıştır. Benzer şekilde sıçanlarda hem intraserebroventriküler hem de intraperitoneal OT uygulaması ile hayvanın uyarılmaya başlamasından ejakülasyona kadar geçen süre ile ikinci ejakülasyona kadar geçen sürenin de kısaldığı bildirilmektedir. Yine sıçanlarda OT' in penisin ereksiyonunu uyardığı ve bu etkisinin merkezsiz olduğu ileri sürülmektedir. Oksitosinin penis ereksiyonu oluşturabilen intraserebroventriküler en düşük dozu sıçanlarda 5 ng iken en güçlü etki 10-60 ng dozları arasında görülebilmektedir.

ii) Dişide: Dişilerdeki OT' in cinsel davranış ile ilişkisi daha çok sıçanlarda incelenmiş ve lordozis üzerinde yoğunlaşmıştır. Ayrıca dişi ve erkeklerde dolaşımdaki OT düzeyinin cinsel uyarım ve orgazm esnasında arttığı da belirlenmiştir. Sıçanlara OT' in enjeksiyon yolu ile verilmesinin lordozis davranışına neden olduğu, ancak kemirgenlerde gerek intraserebroventriküler ve gerekse intraperitoneal yolla verilmesinin davranışsal bir değişiklik oluşturmadığı söylenmektedir. Öte yandan erkek cinsel davranışlarında olduğu gibi dişide de intraserebroventriküler ve intraperitoneal uygulanan aşırı dozda OT (300 ng) cinsel etkinlikte azalmaya neden olur²⁰.

3. SU VE TUZ DENGESİ

Oksitosinin fizyolojik plazma düzeyinin, böbreklerin glomerüler veya tübüler bölgesinde natriüretik etkisinin olduğu birçok araştırmacı tarafından ortaya konulmuştur^{21,22}. Hormonun glomerüler filtrasyon hızını (GFR) artırdığının bilinmesinin yanında²³, glomerülüslerde OT bağlanma bölgelerinin varlığı da belirlenmiştir²⁴. Oksitosin böbrekler üzerine etkisi bu nörohipofizyal peptite özgü antagonistler kullanılarak ta araştırılmıştır. Sıçanlarda infüzyon yoluyla 100 pg/dakika olacak şekilde verilen OT, idrar oluşumunu 151.3±2 µl/dakikadan 192.2±5.2 µl/dakikaya, idrarla atılan sodyum miktarını ise 9.8±0.4 - mol/dakikadan 15.1 µmol/dakikaya çıkarmıştır. Ancak OT' in potasyum çıkışı üzerine bir etkisi belirlenmemiştir. Üç farklı OT antagonistinin yalnız başına uygulanması, Na çıkışı ve idrar oluşumu üzerine bir etki oluşturmadığı halde, OT' in her iki etkisini de istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaltmıştır. Araştırmacılar bu sonuçlara göre OT' in etkisini tubuluslerde bulunan reseptörleri aracılığı ile gerçekleştirdiğini ileri sürmektedirler²⁵. Sjögquist ve ark.²⁶ ise OT' i hipertansiyon yapmadan vücut ozmolaritesini düzenleyen, idrarla sodyum çıkışını artıran bir hormon olarak nitelendirmişlerdir. Vücuda dışarıdan hipertonic çözeltiler verilerek hipernatremi oluşturulduğunda, plazma OT düzeyi artarken, izotonik çözeltiler verilerek vücut sıvı miktarının

artırılması plazma OT düzeyini etkilememektedir. Bu sonuçlara göre; hormonun böbreklerdeki etkisini terminal distal tübül veya idrar toplama kanallarında Na geri emilimini azaltarak gösterdiği ileri sürülmektedir²⁷.

Oksitosinin diüretik ve natriüretik etkileri östrüs siklusunun dönemine göre değişiklik göstermektedir. Diöstrusun ilk gününde bu etki en düşük düzeydeyken, diöstrusun ikinci günü ve proöstrüs döneminde gittikçe artar ve ovülasyon anında en yüksek düzeye ulaşır. Bu etkinin en yüksek olduğu östrüs döneminde endojen OT düzeyi ise en düşük seviyesindedir²⁷.

4. MEDULLA SPİNALİS

Hipotalamustaki SOP ve PVN çekirdeklerinden köken alan sinir aksonlarının omuriliğe ulaştığı bugün için bilinmektedir. Bu durum omurilikteki bazı sinirlerin Horse Radish Peroksidaz ile işaretlendikten sonra bunların uzantılarının PVN çekirdekde bulunduğu belirlenmesi ile ortaya konulmuştur. Ratlarda paraventricüler çekirdeğin tahrip edilmesi ile omurilikteki VSP içeriğinin % 80 azaldığı, OT içeriğinin ise neredeyse tamamen ortadan kalktığı gösterilmiştir. OT ve VSP içeren sinir iplikçiklerinin omuriliğin sakral segmentine kadar geldiği ve dorsal merkezi gri madde ve intermediolateral çekirdekte akso-dentritik ve akso-somatik sinapslar şeklinde sonlandığı da bu konuda bilinen bir başka gerçektir²⁸.

5. PANKREAS VE ŞEKER METABOLİZMASI

Oksitosinin şeker metabolizması üzerine olan etkileri insan, köpek, tavşan, fare, koyun ve süt ineklerinde araştırılmıştır.

Köpeklere, infüzyon tarzında, 120 dakika süre ile 500 µU/kg/dakika OT uygulaması ile 15. dakikada plazma glikoz, insülin ve glukagon düzeylerinde anlamlı artışlar kaydedilmiştir. İlk 15. dakikadaki bu artışları takiben insülin düzeyi düşmeye başlamış, benzer azalma glikoz ve glukagon düzeylerinde de görülmesine rağmen bunların düzeyleri infüzyon süresince bazal seviyenin üzerinde seyretmiştir. Aynı araştırmada belirlenen glikoz üretim değerinin yine 15. dakikada normalin iki katına çıktığı ancak gittikçe azalarak infüzyon süresi sonunda normal düzeyine gerilediği anlaşılmıştır. Arjinin vasopressinin ise şeker metabolizması üzerine herhangi bir etkisi bulunamamıştır²⁹. Tavşanlarda ise köpeklere göre biraz daha farklı bulgular elde edilmiştir. Tavşanlara yine farmakolojik dozda uygulanan (0.3 µg/tavşan) OT 2. dakikada insülin düzeyini anlamlı bir şekilde artırmış, ancak glikoz ve glukagon düzeylerinde önemli bir

değişiklik yapmamıştır. Artan insülin düzeyinin 15. dakikadan itibaren ise tekrar azalmaya başladığı gözlenmiştir³⁰. Sulu ve ark.³¹ ise süt ineklerine üç farklı dozda, 30 dakika infüzyon tarzında OT uygulayarak, 12 dakika ara ile, 48. dakika boyunca plazma insülin ve glikoz düzeylerini belirlemişlerdir. Sonuçta süt ineklerinde OT' in insülin ve glikoz düzeyleri üzerine tavşan ve köpeklerde olduğu gibi anlamlı bir etkisinin olmadığını ancak fare pankreasında OT bağlanma bölgelerinin belirlenmesi ile süt ineklerinde de pankreas düzeyinde in vitro çalışmaların yapılması gerektiğini bildirmişlerdir. Mineo ve ark.³², erişkin koyunlarda, intravenöz OT uygulamasından sonra insülin ve glukagon salınımının belirgin bir şekilde arttığını belirlemişlerdir. Damarıçi OT uygulamasının plazma insülin ve glukagon salınımını hem fetal hem de yeni doğan kuzularda da artırdığı ise daha önceki yıllarda ortaya konulmuştur³³.

Oksitosinin şeker metabolizması üzerine etkisinin önceleri ancak farmakolojik dozda olabileceği ileri sürülse de, hormonun bilinen etkilerini gösterdiği fizyolojik düzeylerde bile fare pankreasında insülin salınımını ve inositol fosfat üretimini artırdığı artık bilinmektedir³⁴. Yine, Stock ve Uvnas- Möberg de³⁵ süt emme veya besin alma gibi uyarımlarla salınan OT düzeyi kadar hormonun dışardan infüzyon tarzında verilmesi ile köpeklerde insülin, glukagon ve VIP düzeylerinde artışa neden olduğunu ortaya koymuştur.

6. KALP DAMAR SİSTEMİ

Merkezsiz sinir sisteminde OT içeren aksionların kalp damar sistemini kontrol eden beyindeki hücre çekirdeklerinde de sonlanıyor olması OT' in kalp damar sisteminin merkezsiz düzenlenmesinde rol olabileceğini düşündürmüştür. Nitekim, çevresel OT uygulamasının ortalama arteriyel basınçta bir düşüşe neden olduğu da bilinmektedir³⁶. Bunun yanında OT Atrial Natriüretik Peptit (ANP) salınımını uyarak dolaylı olarak idrarla sodyum atılmasını hızlandırır. Oksitosinin bu etkisi Haanwinckell ve ark.³⁷ tarafından hem intravenöz hem de intraperitoneal OT uygulanması ile ortaya konulmuştur. Favaretto ve ark.¹⁰ ise OT' in kalp kası üzerine etkisini sağ kulakçığı inkübe ederek belirlemeye çalışmışlardır. Araştırmacılar elde ettikleri sonuçlardan aşağıdaki gibi bir hipotez geliştirmişlerdir: Kan hacmindeki artış baroreseptörler tarafından algılanmakta ve hipotalamusa iletilerek OT salınımı başlatılmaktadır. Salınan OT kan dolaşımı ile sağ atriya gelmekte ve buradaki oksitosin reseptörlerini etkinleştirerek ANP salınımını uyarmaktadır. ANP de reseptörleri aracılığı ile guanilat siklazı etkin duruma getirmektedir. Salınan sGMP sinoatrial düğümü inhibe ederek deşarj

olma yeteneğini ve uyarı oluşturma sıklığını azaltır. Serbest kalan sGMP aynı zamanda negatif inotropik etki oluşturur. Böylelikle sağ kulakçıkdan çıkan kan hacmi azaltılmış olur. Artan ANP derişimi sağ karıncığı da etkiler ve sonuçta oluşan bu döngü hem sağ kulakçık hem de sağ karıncıkta negatif inotropik etki oluşturarak kalpten kan çıkışını azaltır. ANP ayrıca böbreklerden Na çıkışını artırarak kan hacmini azaltırken öte yandan beyinde su ve tuz alınımını engelleyerek kan hacminin normale dönmesini sağlamaktadır¹⁰.

7. TİMUS FİZYYOLOJİSİ VE BAĞIŞIK (İMMÜN) SİSTEM

Günümüzde insan timüsünde, OT' in biyolojik, immunolojik ve fizikokimyasal etkilerinin olduğu açıkça ortaya konulmuştur. Yapılan bir çalışmada, incelenen altı hastadan biri dışında hepsinde yaş arttıkça timüs OT içeriğinin arttığı görülmektedir³⁸. Oksitosinin timüste belirlenmesi, beraberinde timüste reseptörü olup olmadığı, üretilip üretilmediği veya hangi işlevleri olduğu gibi soruları getirmiştir. Nitekim 1988 yılında Elands ve ark.⁸, timüste OT için özel bağlanma bölgelerini belirlemişlerdir. Daha sonraki yıllarda timüsteki OT reseptörlerinin yalnızca timüsün çevresinde değil aynı zamanda timositler üzerinde de olduğu, ancak dolaşımdaki mononükleer hücrelerde bulunmadığı anlaşılmıştır³⁹. Bugün için timüs medullasındaki ve subkapsüler bölgedeki epitel hücrelerinin nörohipofizyal bağlantılı peptit sentezlediği açıkça ortaya konulmuştur⁴⁰.

8. AĞRI DUYUSU

Paraventriküler çekirdekteki oksitosinerjik sinirlerin, ağrı duyusunun kontrolü ile ilgili raphe çekirdeği, beyin kökü ve omuriliğin dorsal boynuzu gibi bölgelere yansıdığı bilinmektedir⁴¹. Yine sıçanlar üzerinde yapılan bir diğer çalışmada, 1 g/sıçan olacak şekilde intraserebroventriküler OT uygulamasının ağrı duyusunun algılanmasını azalttığı ortaya konulmuştur. Aynı etkiyi oluşturmak için intraperitoneal verilebilecek en düşük dozun ise 375 g/sıçan olduğu saptanmıştır. Oksitosinin bu etkisi intraserebroventriküler uygulamada 15. dakikada başlamış ve 60. dakikada sona ermişken, intraperitoneal uygulamada ancak 30. dakikada başlamış ve 90. dakikada sona ermiştir. OT' e özel antagonist olan vazotosin uygulaması ise hormonun ağrı üzerine olan etkilerini tamamen ortadan kaldırmıştır. Bu sonuçlar araştırmacılara OT' in etkisini özel reseptörleri üzerinden gerçekleştirdiğini düşündürmüştür, ancak naltrekson uygulaması da hormonun etkilerini ortadan kaldırmıştır. Böylece araştırmacılar OT' in ağrı önleyici etkisinin endojen opioit sistemle de bağlantılı olabileceğini de düşünmüşlerdir⁵.

Sıçanlarda OT'in ağrı eşiği üzerine etkilerinin incelendiği bir diğer çalışmada ise OT ve OT antagonistleri uygulanarak kuyrukları 50 °C sıcaklıktaki suya batırılan sıçanların kuyruklarını çekme süreleri hesaplanmıştır. Oksitosin uygulanmış grupta kuyruk çekme süresi kontrol grubuna göre yaklaşık iki katı uzadığı halde antagonist ile birlikte OT uygulanan grupta bu süre kontrol grubu ile aynı bulunmuştur. İlginç olan bir nokta ise yalnız başına OT antagonisti uygulanan grupta bu sürenin kontrol grubuna göre anlamlı derecede kısalmış olmasıdır. Bu sonuçlar, doğum sırasında salınan OT' in bir etkisinin de ağrı duyumunu azaltmak olabileceğini akla getirmekte, öte yandan fizyolojik düzeylerdeki OT' in ağrı eşiği üzerine etkisi olduğunu da düşündürmektedir. Ayrıca kan-beyin engeline bağlanabilen OT analoglarının ve OT salınımını uyaran maddelerin ağrı duyumunun yok edilmesi için kullanılabilme olasılıklarını da akla getirmektedir⁴².

9. ÜREME FİZYOLOJİSİ ÜZERİNE ETKİLERİ

a) **Erkek Üreme:** Oksitosin erkek hayvanlarda üreme üzerine hem spermatozoon sayısını hem de üreme hormonlarının düzeyini değiştirerek etkiler. Berndtson ve Igboeli⁴³, 12 ve 24 aylık 7 Holştayn boğaya elektroejakülasyondan 10 dakika önce 50 I.U. oksitosini jugular ven aracılığı ile vermişlerdir. Daha sonra boğalar kastre edilerek, OT' in spermatojenez ve bir günde alınan toplam spermatozoon sayısı üzerine etkisi olmadığını, ancak ilk ejakülasyondaki spermatozoon sayısını % 34.2 artırdığını belirlemişlerdir. Aynı zamanda taze semende hareketli spermatozoon sayısı üzerine de bir etkisi olmadığını belirtmişlerdir. Knight³ ise, koçlara ejakülasyondan 10 dakika önce 10 I.U. OT uygulayarak spermatozoon sayısını % 45 artırmayı başarmıştır. Ancak OT' in bu etkisi sürekli değildir ve genellikle ilk ejakülasyondan sonra kaybolmaktadır. Yine sıçan testisine implant tarzında uzun süreli OT uygulanması, testosteron ve FSH düzeylerinde anlamlı bir azalmaya neden olurken, dihidrotestosteron düzeyinde ise belirgin bir artış sağlamaktadır⁴⁴.

b) **Dişide Üreme:** Sıçanlarda hipofizdeki OT düzeyinin ve östrüs siklusu boyunca salınımının değiştiği konusunda bildirimler bulunmaktadır⁴⁵. Ayrıca plazma OT düzeyi ile lutealiz arasında bir bağlantı olduğu ileri sürülmektedir⁴⁶. Oksitosinin ayrıca uterus ve yumurta kanalı düz kas hücrelerinde kasılmayı uyardığı da bilinmekte ve bu etkisinin çiftleşme sonrası sperm ve yumurtanın uterusu ulaşmasını kolaylaştırdığı anlaşılmaktadır⁴⁷. Koyunlarda dışarıdan OT uygulamasının PGF_{2α} düzeyini östrüs döngüsünün son dönemlerinde de artırdığı bilinmektedir⁴⁸.

Yine OT antagonisti uygulaması ile veya koyunların OT' e karşı pasif veya aktif olarak immünize edilmesi ile östrüs siklusu geciktirilebilmektedir⁴⁹. Bunun yanında PGF_{2α}' nın korpus luteumdan OT salınımını uyardığı ve luteal OT ile uterusun salınan PGF_{2α} arasında olumlu (pozitif) geri bildirim mekanizması olduğu da ileri sürülmektedir⁵⁰. Öte yandan bu düzenlemelerde östrojenin de ilgili olduğunu ileri süren araştırmacılar, uterus endometriumdaki OT reseptör düzeyinin dolaşımdaki steroid hormonlar tarafından düzenlendiğini, östradiolün reseptör yapısını uyardığını ve projesteronun siklusun erken dönemlerinde OT reseptör düzeyini azalttığını belirtmektedirler. Östrüs siklusunun son dönemlerinde projesteron düzeyinin azalmaya başlaması ile birlikte OT reseptörleri sayısı artmaya başlar⁵⁰. Böylelikle östrojenin OT salınımı üzerine etkisinin hem doğrudan hem de dolaylı yoldan olabileceği söylenilebilir.

Oksitosinin sıçanlarda proöstrüs dönemindeki GnRH salınımı üzerine etkisi olduğu ve GnRH' in bu dönemdeki LH düzeyindeki artışa tek başına yeterli olamayacağı şeklindeki hipotez son yıllarda bazı araştırmalarla desteklenmiştir. Nitekim, sıçanlarda proöstrüs döneminde, 10 mIU/g dozunda OT' in 09.00, 11.00 ve 11.00 saatlerinde uygulanmasını, LH hormonunda bir ovülasyonu gerçekleştirecek düzeyde bir artışa neden olduğu ve bu etkinin özel OT antagonisti tarafından ortadan kaldırıldığı ortaya konulmuştur⁵¹. Bunun yanında, özel reseptör antagonistleri kullanılarak OT ve GnRH' in in vitro düzeyde LH salınımını üzerine her ikisinin de kendilerine özgü reseptörlerini kullanarak uyarıcı etkileri olduğu da bilinmektedir. Oksitosinin LH salınımı üzerine olan etkisi uygulama zamanı ile yakından ilişkilidir. Sıçanlarda LH düzeyindeki ani yükselmenin oluşturulması için OT uygulamasına sadece proöstrüs döneminin 07.00 veya 09.00 saatlerinde başlanması gerekir. Bu dönemin 05.00 saatinde yapılan uygulama LH' da anlamlı bir artışa neden olmaz. Proöstrüs döneminde öğleden sonra ön hipofizin GnRH' a olan duyarlılığının artması gibi, LH salınım mekanizması da proöstrüs döneminde ekzojen OT' e karşı bir duyarlılık artışı gösterir. Oksitosin ve GnRH' a karşı görülen bu duyarlılık artışının mekanizmalarının aynı olması olasıdır. Her iki etkinin de östrojen tarafından uyarıldığı düşünülmektedir⁵².

Sonuç olarak, hekimlik alanında sadece sütün indirilmesi ve uterusla ilgili klinik olaylarda kullanılan OT' in organizmada daha bir çok sistem üzerine etkilerinin olduğu anlaşılmaktadır. Dolayısıyla OT uygulamalarında bu etkilerinin de dikkate alınmasının yararı olacağı gibi özellikle hayvan ve insanlarda görülen bazı davranış bozukluklarında OT' in tedavi edici rolünün açık bir şekilde ortaya konulması ile OT'

in uygulama alanlarının genişleyeceği düşünülmektedir. Ayrıca OT' in hayvanlardan daha fazla verim almak için kullanılabilirliği üzerinde daha fazla çalışılması gerektiği de göze çarpmaktadır.

KAYNAKLAR

- 1 Kelly J and Swanson LW: Additional forebrain regions projecting to the posterior pituitary: Preoptic region, bed nucleus of the stria terminalis and zona incerta. *Brain Res.* 197;1-9, 1980.
- 2 Zimmerman EA, Nilaver G, Hou-Yu A and Silverman AJ: Vasopressinergic and oxytocinergic pathways in the central nervous systems. *Fed Proc.* 43: 91-96, 1984.
- 3 Knight TW: The effect of oxytocin and adrenaline on the semen output of ram. *J Reprod Fert.* 39: 329-336, 1974.
- 4 Arletti R, Benelli A and Bertolini A: Influence of oxytocin on feeding behaviour in the rat. *Peptides.* 10:89-93, 1989.
- 5 Arletti R, Benelli A and Bertolini A: Influence of oxytocin on nociception and morphine antinociception. *Neuropeptides.* 24:125-129, 1993.
- 6 Arletti R, Calza L, Giardino L, Benelli A, Cavazzuti E and Bertolini A: Sexual impotence is associated with a reduced production of oxytocin and with an increased production of opioid peptides in the paraventricular nucleus of male rats. *Neurosci Letter.* 233:65-68, 1997.
- 7 Yu GZ, Kaba H, Okutani F, Takahashi S, Higuchi T and Seto K: The action of oxytocin originating in the hypothalamic paraventricular nucleus on mitral and granule cells in the rat main olfactory bulbs. *Neuroscience.* 72:4, 1073-1082, 1995.
- 8 Elands J, Resink A and De Kloet ER: Oxytocin receptors in the rat thymic gland. *Eur J Pharmacol.* 151:345-352, 1988.
- 9 Stock S, Fastbom J, Björsktrand E, Ungerstedt U and Uvnas-Möberg K: Effects of oxytocin on in vivo release of insulin and glucagon studied by microdialysis in the rat pancreas and autoradiographic evidence for [³H] oxytocin binding sites within the islets of Langerhans. *Regul Peptides.* 30:1-13, 1990.
- 10 Favaretto ALV, Ballejo GO, Albuquerque-Araujo WIC, Gutkowska J, Antunes-Rodrigues J and McCann SM: Oxytocin releases atrial natriuretic peptide from rat atria in vitro that exerts negative inotropic and chronotropic action. *Peptides.* 18:9, 1377-1381, 1997.
- 11 Dawood MY and Khan-Dawood FS: Oxytocin. In: Clinical Reproductive Endocrinology. ed. Sherman RF, Page: 233-249, Churchill Livingstone, New York, 1985.
- 12 Al-EknaH MM and Homeidea AM: A review of some aspects of the pharmacology of oxytocin in domestic animals. *Vet Res Comm.* 15(1): 45-55, 1991.
- 13 Burbach JPH, Adan RAH and de Bree FM: Regulation of oxytocin gene expression and forms of oxytocin in the brain. *Ann NY Acad Sci.* 652:1-13, 1992.
- 14 Moore F: Evolutionary precedents for behavioral actions of oxytocin and vasopressin. *An NY Acad Sci.* 652:156-165, 1992.
- 15 Petty MA, Lang RE, Unger T and Ganten D: The cardiovascular effect of oxytocin in conscious male rats. *Eur J Pharmacol.* 112: 203-210, 1985.
- 16 Rogers RC and Herman GO: Oxytocin, oxytocin antagonist, TRH and hypothalamic paraventricular nucleus stimulation effects on gastric motility. *Peptides.* 8:505-513, 1987.
- 17 Olson BR, Drutarosky MD and Chow MS: Oxytocin and an oxytocin agonist administered centrally decrease food intake in rats. *Peptides.* 12:113-118, 1991.
- 18 Herbert J: Oxytocin and sexual behaviour. *British Medical J.* 309:891-892, 1994.
- 19 Murphy MR, Seckl JR, Burton S, Checkley SA and Lightman SL: Changes in oxytocin and vasopressin secretion during sexual activity in man. *J Clin Endoc Metab.* 65:738-741, 1987.
- 20 Carter CS: Oxytocin and sexual behaviour. *Neurosci and Biobehav Reviews.* 16:131-144, 1992.
- 21 Forsling ML, Judah JM and Windle RJ: The effect of vasopressin and oxytocin on glomerular filtration rate in the conscious rat: contribution to the natriuretic response. *J of Endocrinology.* 141: 59-67, 1994.
- 22 Windle RJ and Forsling ML: The renal actions of oxytocin in the conscious rat. *J of Physiol and Pharmacol.* 42:417-426, 1991.
- 23 Windle RJ, Judah JM and Forsling ML: Do vasopressin and oxytocin have synergistic renal effects in the conscious rat? *J of Endoc.* 144: 441-448, 1995.
- 24 Stoessel ME, Freund-Mercier MJ, Palacios JM, Richard PM and Porte A: Autoradiographic localizations of binding sites for oxytocin and vasopressin in the rat kidney. *J of Endoc.* 113: 179-182, 1987.
- 25 Windle RJ, Judah JM and Forsling ML: Effect of oxytocin receptor antagonist on the renal action of oxytocin and vasopressin in the rat. *J of Endoc.* 152: 257-264, 1997.
- 26 Sjöquist M, Huang W, Jacobsson E, Lee L and Ulfendahl HR: Natriuretic role of oxytocin in sodium homeostasis in rats. *Adv In Exp Med And Biol.* 395, 353-354, 1995.
- 27 Windle RJ, and Forsling ML: Renal responses to oxytocin during the days of the oestrous cycle in the rat. *J of Endoc.* 154:347-353, 1997.
- 28 Tamarova ZA: Effect of vasopressin and oxytocin on spontaneous unit activity of dorsal horn cells in the isolated spinal cord of young rats. *Neurophysiol.* 17:221-226, 1985.
- 29 Altszuler N and Hamshire J: Oxytocin infusion increases plasma insulin and glucagon levels and glucose production and uptake in the normal dog. *Diabetes.* 30: 112-114, 1981.
- 30 Knudtson J: Acute effects of oxytocin and vasopressin on plasma levels of glucagon, insulin and glucose in rabbits. *Horm Metabol Res* 15:103-106, 1981.
- 31 Sulu N, Uzun M, Sel T and Çınar A: Effect of intravenous injection of oxytocin on plasma levels of insulin and glucose in dairy cows. *Israel J of Veterinary Medicine.* 54:4, 118-121, 1999.
- 32 Mineo H, Ito M, Muto H, Kamita H, Hyun S and Onaga T: Effects of oxytocin, arginine-vasopressin and lysine-vasopressin on insulin and glucagon secretion in sheep. *Res in Veterinary Science.* 62:105-110, 1997.
- 33 Wallin LA, Fawcett CP and Rosenfeld CR: Oxytocin stimulates glucagon and insulin secretion in fetal and neonatal sheep. *Endoc.* 125: 2289-2296, 1989.
- 34 Gao ZY and Henquin JC: Arginine Vasopressin and Oxytocin effects in mouse pancreatic β -cells. *Diabetes.* 42: 914-921, 1993.
- 35 Stock S and Uvnas-Möberg K: Influence of oxytocin and vasopressin infusions on gastrin, insulin, glucagon and VIP levels in conscious dogs. *Acta Physiol Scand.* 124:Supl. 542, 1985.
- 36 Petty MA, Lang RE, Unger T and Ganten D: The cardiovascular effect of oxytocin in conscious male rats. *Eur J Pharmacol.* 112: 203-210, 1985.
- 37 Haanwinckel MA, Elias LK, Favaretto ALV, Gutkowska J, McCann SM and Antunes-Rodrigues J: Oxytocin mediates atrial natriuretic peptide release and natriuresis after volume expansion in the rat. *Proc Natl Acad Sci.* 92:7902-7906, 1995.
- 38 Geenen V, Legros JJ and Franchimont P: The neuroendocrine Thymus: Coexistence of oxytocin and

- neurophysin in the human thymus. *Science*, 232:508-511, 1986.
- 39 **Dawood MY and Khan-Dawood FS:** Oxytocin. In: Clinical Reproductive Endocrinology. ed. Sherman RF, Page: 233-249, Churchill Livingstone, New York, 1985.
 - 40 **Stock S, Fastbom J, Björskstrand E, Ungerstedt U and Uvnas-Möberg K:** Effects of oxytocin on in vivo release of insulin and glucagon studied by microdialysis in the rat pancreas and autoradiographic evidence for [³H] oxytocin binding sites within the islets of Langerhans. *Regul Peptides*, 30:1-13, 1990.
 - 41 **Yang J:** Intrathecal administration of oxytocin induces analgesia in low back pain involving the endogenous opiate peptide system. *Spine*, 8:867-871, 1994.
 - 42 **Uvnas-Möberg K, Bruzelius G, Alster P, Bileviciute I and Lundeberg T:** Oxytocin increases and a specific oxytocin antagonist decreases pain threshold in male rats. *Acta Physiol Scand*, 144:487-488, 1992.
 - 43 **Berndtson WE and Igboeli G:** Spermatogenesis, sperm output and seminal quality of Holstein bulls electroejaculated after administration of oxytocin. *J Reprod Fert*, 82:467-475, 1988.
 - 44 **Nicholson HD, Guldenaar SEF, Boer GJ and Pickering BT:** Testicular oxytocin: effects of intratesticular oxytocin in the rat. *J of Endoc*, 130: 231-238, 1991.
 - 45 **Greer ER, Caldwell JD, Johnson MF, Parange AJ and Pederson CA:** Variations in concentration of oxytocin and vasopressin in the paraventricular nucleus of the hypothalamus during the estrous cycle in rats. *Life Sci*, 38: 2311, 1986.
 - 46 **Tan GJS, Tweedale R and Biggs JSG:** Oxytocin may play a role in the control of human corpus luteum. *J of Endoc*, 95: 65-72, 1982.
 - 47 **Swaap DF:** The hypothalamo-neurohypophysial systems and reproduction. *Prog Brain Res*, 38:225, 1972.
 - 48 **Schams D, Prokopp HS and Barth D:** The effect of active and passive immunisation against oxytocin on ovarian cyclicity in ewes. *Acta Endoc*. (Copenhagen), 103:337-344, 1983.
 - 49 **Jenkin G:** The interaction between oxytocin and prostaglandin F_{2α} during luteal regression and early pregnancy in sheep. *Reprod Fertil Dev*, 4:321-328, 1992.
 - 50 **Sheldrick EL and Flint APF:** Endocrine control of uterine oxytocin receptor in the ewe. *J of Endocrinol*, 136:4932-4944, 1985.
 - 51 **Robinson G and Evans JJ:** Oxytocin has a role in gonadotropin regulation in rats. *J of Endoc*, 125:425-432, 1990.
 - 52 **Evans JJ, Robinson G and Catt KJ:** Gonadotropin-releasing activity of neurohypophysial hormones: I. Potential for modulation of pituitary hormone secretion in rats. *J of Endoc*, 122:99-106, 1989.