



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ
ENSTİTÜSÜ
FİZYOLOJİ ANABİLİM
DALI



**HEMORAJİK ŞOK OLUŞTURULMUŞ SIÇANLARDA MERKEZİ
OLARAK ENJEKTE EDİLEN HİSTAMİNİN POSTERİOR
HİPOTALAMUSTAN VE NÜKLEUS TRAKTUS SOLİTARIUSTAN
ASETİLKOLİN VE KOLİN ÇIKIŞLARINA ETKİSİ: ETKİDE
MERKEZİ HİSTAMİNERJİK RESEPTÖRLERİN ARACILIĞI**

Burçin ALTINBAŞ

(DOKTORA TEZİ)

BURSA-2016





T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI



**HEMORAJİK ŞOK OLUŞTURULMUŞ SIÇANLARDA MERKEZİ
OLARAK ENJEKTE EDİLEN HİSTAMİNİN POSTERİOR
HİPOTALAMUSTAN VE NÜKLEUS TRAKTUS SOLİTARIUSTAN
ASETİLKOLİN VE KOLİN ÇIKIŞLARINA ETKİSİ: ETKİDE
MERKEZİ HİSTAMİNERJİK RESEPTÖRLERİN ARACILIĞI**

Burçin ALTINBAŞ

(DOKTORA TEZİ)

DANIŞMAN:

Prof. Dr. Murat YALÇIN

BAP UAP(V) – 2010/08

BURSA-2016

T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ETİK BEYANI




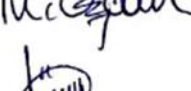

Doktora tezi olarak sunduğum
“**Hemorajik şok oluşturulmuş sıçanlarda merkezi olarak enjekte edilen histaminin posterior hipotalamustan ve nükleus traktus solitariustan asetilkolin ve kolin çıkışlarına etkisi: etkide merkezi histaminerjik reseptörlerin aracılığı**” adlı çalışmanın, proje safhasından sonuçlanmasına kadar geçen bütün süreçlerde bilimsel etik kurallarına uygun bir şekilde hazırlandığını ve yararlandığım eserlerin kaynaklar bölümünde gösterilenlerden oluştuğunu belirtir ve beyan ederim.



Adı Soyadı
Tarih ve İmza
Burçin ALTINBAŞ
20/09/2016

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ'NE

Veteriner Fizyoloji Anabilim Dalı Doktora öğrencisi **Burçin ALTINBAŞ** tarafından hazırlanan **Hemorajik Şok Oluşturulmuş Sıçanlarda Merkezi Olarak Enjekte Edilen Histaminin Posterior Hipotalamustan ve Nükleus Traktus Solitariustan Asetilkolin ve Kolin Çıkuşlarına Etkisi: Etkide Merkezi Histaminerjik Reseptörlerin Aracılığı** konulu Doktora tezi 20/09/2016 günü, 10:00-12:00 saatleri arasında yapılan tez savunma sınavında jüri tarafından oybirliği/oyçokluğu ile kabul edilmiştir.

	<u>Adı-Soyadı</u>	<u>İmza</u>
Tez Danışmanı	Prof. Dr. Murat YALÇIN	
Üye	Prof. Dr. Vahide SAVCI	
Üye	Prof. Dr. Ülker ÇÖTELİOĞLU	
Üye	Prof. Dr. Mukaddes ÖZCAN	
Üye	Yard. Doç. Dr. Füsun AK SONAT	

Bu tez Enstitü Yönetim Kurulu'nun
tarih ve sayılı toplantısında alınan
numaralı kararı ile kabul edilmiştir.

Prof.Dr. Ülgen GÜNAY

Enstitü Müdürü

TEZ KONTROL ve BEYAN FORMU

10/08/2016

Adı Soyadı: Burçin ALTINBAŞ

Anabilim Dalı: Veteriner-Fizyoloji


Tez Konusu: Hemorajik Şok Oluşturulmuş Sıçanlarda Merkezi Olarak Enjekte Edilen Histaminin Posterior Hipotalamustan ve Nükleus Traktus Solitariustan Asetilkolin ve Kolin Çıkışlarına Etkisi: Etkide Merkezi Histaminerjik Reseptörlerin Aracılığı

<u>ÖZELLİKLER</u>	<u>UYGUNDUR</u>	<u>UYGUN DEĞİLDİR</u>	<u>ACIKLAMA</u>
Tezin Boyutları	■	<input type="checkbox"/>	
Dış Kapak Sayfası	■	<input type="checkbox"/>	
İç Kapak Sayfası	■	<input type="checkbox"/>	
Kabul Onay Sayfası	■	<input type="checkbox"/>	
Sayfa Düzeni	■	<input type="checkbox"/>	
İçindekiler Sayfası	■	<input type="checkbox"/>	
Yazı Karakteri	■	<input type="checkbox"/>	
Satır Aralıkları	■	<input type="checkbox"/>	
Başlıklar	■	<input type="checkbox"/>	
Sayfa Numaraları	■	<input type="checkbox"/>	
Eklerin Yerleştirilmesi	■	<input type="checkbox"/>	
Tabloların Yerleştirilmesi	■	<input type="checkbox"/>	
Kaynaklar	■	<input type="checkbox"/>	

DANIŞMAN ONAYI

Unvanı Adı Soyadı: Prof. Dr. Murat YALÇIN

İmza:



İÇİNDEKİLER

Dış Kapak	
İç Kapak	
ETİK BEYANI.....	
KABUL ONAY	
TEZ KONTROL BEYAN FORMU.....	
İÇİNDEKİLER	V
TÜRKÇE ÖZET.....	VII
İNGİLİZCE ÖZET	VIII
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. Histaminin Genel Özellikleri	5
2.1.1. Histaminin Yapısı ve Metabolizması.....	5
2.1.2. Histaminin Organizmada Dağılımı	6
2.1.3. Histamin Reseptörleri	7
2.1.4. Merkezi Histaminerjik Sistem	9
2.1.5. Histaminerjik Nöronların Hücresel Morfolojisi.....	10
2.1.6. Histamin Nöronlarının TMN'deki Kotransmitterleri.....	122
2.1.7. Histaminerjik Sistemin Afferent Uyarımları	12
2.1.7.1. Aminoasitler	13
2.1.7.2. Biyojenik Aminler.....	14
2.1.7.3. Peptidler	14
2.1.7.4. Metabolik Sinyaller	15
2.2. Histaminin Homeostatik Beyin Fonksiyonları.....	16
2.2.1. Davranış Durumu	16
2.2.2. Biyolojik Ritim.....	16
2.2.3. Termoregülasyon	16
2.2.4. Gıda Alımı ve Enerji Metabolizması	17
2.2.5. Sıvı Alımı ve Dengesi.....	17
2.2.6. Kemik ve Kalsiyum Dengesi	18
2.2.7. Stres	18
2.2.8. Duyusal ve Motor Sistemleri	18
2.2.9. Biliş.....	18
2.2.10. Üreme	19
2.3. Kardiyovasküler Sistemin Merkezi Düzenlenmesi	19

2.4. Hemorajik Şok	24
2.5. Histaminin Kardiyovasküler Düzenlemedeki Rolü	25
2.6. Kolinerjik Sistem	32
2.6.1. Kolinerjik Reseptörler	34
2.6.2. Kolinerjik Sistemin Kardiyovasküler Etkileri	35
2.7. Nükleus Traktus Solitarius ve Posterior Hipotalamusun Kardiyovasküler Sistem Üzerindeki Etkilerinde Kolinerjik Sistemin Aracılığı	366
2.8. Histaminerjik ve Kolinerjik Sistemin Etkileşimleri	399
3. GEREÇ VE YÖNTEM	41
3.1. Genel	41
3.2. Cerrahi İşlemler	41
3.2.1. Kateterizasyon İşlemi	41
3.2.2. Serebral Yan Ventriküle Kanül Yerleştirilmesi	41
3.2.3. Mikrodiyaliz Problarının Yerleştirilmesi	42
3.3. Kan Basıncı Ölçümleri ve Hemorajik Şok Oluşturulması	44
3.4. Serebral Yan Ventrikül'e İlaç Verilişi	45
3.5. Mikrodiyaliz Çalışması	45
3.6. Asetilkolin ve Kolin Analizi	47
3.7. Deneysel Protokol	499
3.8. İlaçlar	52
3.9. İstatistiksel Değerlendirme	52
4. BULGULAR	53
4.1. Hemorajik Şok Oluşturulmuş Sıçanlarda Merkezi Olarak Uygulanan Histaminin Kardiyovasküler Sistem Üzerindeki Etkileri	53
4.2. Hemorajik Şok Oluşturulmuş Sıçanlarda Merkezi Olarak Uygulanan Histaminin Kardiyovasküler Sistem Üzerindeki Etkilerinde Histaminerjik Reseptörlerin Aracılığı	55
4.3. Hemorajik Şok Oluşturulmuş Sıçanlarda Merkezi Olarak Uygulanan Histaminin Posterior Hipotalamustan Ekstraselüler Asetilkolin ve Kolin Çıkışına Etkisi	59
4.4. Hemorajik Şok Oluşturulmuş Sıçanlarda Merkezi Olarak Uygulanan Histaminin Posterior Hipotalamustan Ekstraselüler Asetilkolin ve Kolin Çıkışına Etkisinde Histaminerjik Reseptörlerin Aracılığı	61
4.5. Hemorajik Şok Oluşturulmuş Sıçanlarda Merkezi Olarak Uygulanan Histaminin Nükleus Traktus Solitariustan Ekstraselüler Asetilkolin ve Kolin Çıkışına Etkisi	65
4.6. Hemorajik Şok Oluşturulmuş Sıçanlarda Merkezi Olarak Uygulanan Histaminin NTS'den Ekstraselüler Asetilkolin ve Kolin Çıkışına Etkisinde Histaminerjik Reseptörlerin Aracılığı	68
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	73
6. KAYNAKLAR	79
7. SİMGELER VE KISALTMALAR	99
8. TEŞEKKÜR	101
9. ÖZGEÇMİŞ	102

TÜRKÇE ÖZET

Bu çalışmada, hemorajik şok oluşturulmuş sıçanlarda merkezi olarak enjekte edilen histaminin kardiyovasküler homeostaziste önemli rollere sahip beyin bölgeleri olan posterior hipotalamus (PH) ve nükleus traktus solitariustan (NTS) ekstraselüler asetilkolin (ACh) ve kolin (Ch) çıkışlarına etkisi ve bu etkide merkezi histaminerjik reseptörlerin aracılığının araştırılması amaçlandı. Çalışmada 140 adet erkek Wistar-Albino ırkı sıçan kullanıldı. Ketamin / ksilazin karışımı anestezisi altında kardiyovasküler parametrelerin kaydı ve hemorajik şokun oluşturulabilmesi için, sıçanların sol femoral arterlerine katater yerleştirildi. Merkezi yolla ilaç enjeksiyonları için ise sıçanların serebral yan ventriküllerine (s.y.v.) kılavuz kanül yerleştirildi. PH ve NTS'den ekstraselüler ACh ve Ch seviyelerini belirlemek amacıyla mikrodializ çalışması yapıldı. Hemorajik şok, 10 dakikalık bir periyotta 100 gr vücut ağırlığı için 1,5 ml kan arteriyel katetater yoluyla alınarak oluşturuldu.

Hemorajik şok, kan basıncında ve kalp atım sayısında şiddetli ve uzun süreli bir düşüşe ve bununla birlikte PH ve NTS ekstraselüler ACh ve Ch çıkışlarında artışlara neden oldu. Hemorajik şok sonrası uygulanan histamin (100 nmol) kardiyovasküler sistem üzerinde pressör ve taşikardik yanıt oluştururken, PH ve NTS ekstraselüler ACh ve Ch çıkışlarında hemorajiye bağlı olarak gelişen artışlara ilave artışlar da oluşturdu. Merkezi yolla uygulanan H₁ reseptör antagonisti klorfeniramin ön tedavisi, hemorajik şok sonrası merkezi yolla uygulanan histaminin kardiyovasküler etkilerini ve PH veya NTS ekstraselüler ACh ve Ch çıkışları üzerindeki arttırıcı etkilerini tamamen bloke ederken, H₂ reseptör antagonisti ranitidinin veya H₃₋₄ reseptör antagonisti tioperamidin ön tedavisi ise histaminin oluşturduğu bu etkilerde herhangi bir değişikliğe sebep olmadı.

Sonuç olarak elde edilen bulgular, hemorajik hipotansif koşullar altında merkezi olarak uygulanan histaminin, özellikle merkezi histaminerjik H₁ reseptörlerini aktive ederek pressör ve taşikardik yanıtlar oluşturduğunu ve yine PH ve NTS ekstraselüler ACh ve Ch çıkışlarını artırdığını göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Histamin, kolinerjik sistem, hemorajik şok, posterior hipotalamus, nükleus traktus solitarius, mikrodializ.

İNGİLİZCE ÖZET

The role of centrally administered histamine on acetylcholine and choline releases from the posterior hypothalamus and nucleus tractus solitarius in hemorrhaged hypotensive rats: The mediation of central histaminergic receptors

The aim of this study was to determine the role of central administered histamine in haemorrhagic hypotensive rats in the extracellular release of acetylcholine (ACh) and choline (Ch) from the posterior hypothalamus (PH) and nucleus tractus solitarius (NTS), the critical centres in the regulation of cardiovascular homeostasis as well as the mediation of central histamine receptors in the aforementioned parameter. 140 male Wistar-Albino rats were used in the study. In order to record cardiovascular parameters and to establish haemorrhagic shock, a catheter was inserted into the left femoral artery under mixture of ketamine and xylazine anesthesia. For central administration of drugs, a guide canula was directed into the lateral ventricle. To determine extracellular ACh and Ch levels from PH and NTS, microdialysis study was performed. Haemorrhagic shock was induced by withdrawing 1.5 ml blood per 100 gram body weight within a period of 10 minutes.

Haemorrhagic shock provoked a severe and prolonged reduction in blood pressure and heart rate as well as an increase in the extracellular release of ACh and Ch from PH and NTS. Injection of histamine (100 nmol) after haemorrhagic shock caused an increase in blood pressure and tachycardic response, and restored hypotension. Meanwhile, it also provoked haemorrhage-dependent additional increase in extracellular levels of ACh and Ch from PH and NTS apart from normal increase. Central administration of H₁ receptor antagonist chlorpheniramine pretreatment completely blocked histamine induced pressor and tachycardiac cardiovascular responses and extracellular release of ACh and Ch from PH and NTS in haemorrhagic animals while, H₂ receptor antagonist ranitidine or H₃₋₄ receptor antagonist thiopamide pretreatment did not block histamine induced cardiovascular responses.

In conclusion, our findings show that centrally administered histamine under haemorrhagic hypotensive conditions induced pressor and tachycardiac responses and at the same time caused the extracellular release of ACh and Ch from PH and NTS and restored hypotension particularly by activating H₁ receptors.

Key words: Histamine, cholinergic system, haemorrhagic shock, posterior hypothalamus, nucleus tractus solitarius, microdialysis.

1. GİRİŞ

Histamin, histidin aminoasidinin, histidin dekarboksilaz enzimi tarafından dekarboksilasyona uğratılması sonucu oluşan bir biyojenik amindir (Vlieg-Boerstra ve ark., 2005). Merkezi sinir sistemi içerisinde histaminin yoğun olarak histaminerjik nöronlarda ve mast hücrelerinde yer aldığı bilinmektedir (Panula ve ark., 1984; Watanabe ve ark., 1983 ve Watanabe ve ark., 1984). Histaminerjik nöronlar, hipotalamusun paraventriküler nükleusunda yer alan tuberomammillar nükleustan (TMN) köken almakta ve buradan beyinin birçok bölgesiyle spinal kordun bir kısmına projeksiyonlar göndermektedir (Watanabe ve ark., 1984). Merkezi sinir sistemi içerisinde histaminerjik nöronlar, enerji dengesi, susama, ağrı, öğrenme ve hafıza, beden ısısının düzenlenmesi, gıda alımı, solunum sistemi ve kardiyovasküler sistem gibi çok sayıda önemli mekanizmanın kontrolünde ve düzenlenmesinde bir nörotransmitter veya nöromodulator olarak görev almaktadır (Brown ve ark., 2001 ve Schwartz ve ark., 1991). Merkezi histaminerjik sistemin kardiyovasküler kontrolün düzenlenmesinde önemli rollere sahip olduğu bilinmekle birlikte, yapılan çalışmalarda, histaminin merkezi enjeksiyonlarının normotansif hayvanlarda kısa süreli pressör ve bradikardik bir yanıtı sebep olurken (Brown ve ark., 2001 ve Jochem 2000) hipotansif hayvanlar da uzun süreli pressör ve taşikardik bir yanıtı sebep olduğu gösterilmiştir (Jochem, 2002a ve Jochem, 2002b). Ayrıca merkezi olarak uygulanan histaminin (Brown ve ark., 2001) veya histaminin katabolize olmasını sağlayan merkezi histamin-*N*-metiltransferaz (HNMT) aktivitesinin inhibe edilmesinin (Klein ve Gertner, 1981), hem normotansif hem de hipotansif hayvanlarda renal, mezenterik ve abdominal aorta gibi hayati organları kanlandıran damarların kan akımında artışlara neden olduğunda rapor edilmiştir (Jochem, 2002c ve Klein ve Gertner, 1983). Histaminin, beyinin farklı bölgelerine uygulanan enjeksiyonlarının, kan basıncı ve kalp atım sayısı cevaplarında farklı yanıtların oluşmasına neden olduğu bilinmektedir. Normotansif sıçanların posterior veya anterior hipotalamik bölgelerine yapılan histamin enjeksiyonları kan basıncını arttırıcı ve bradikardik yanıtlar oluştururken (Bealer ve Abell, 1995) NTS'ye yapılan bilateral lokal histamin enjeksiyonlarında pressör ve taşikardik etkiler oluşturduğu gözlenmektedir (Bhuiyan ve ark., 2011). Histaminin normotansif hayvanlarda kardiyovasküler sistemi düzenleyici etkilere sahip olmasının yanında hemorajik şok oluşturulmuş hayvanlarda da ortalama yaşam

sürelerini arttırdığı bildirilmektedir (Jochem, 2000 ve Jochem ve Kasperska-Zajac, 2012). Hemorajik şok, dolaşım sistemindeki yetersizlik sebebiyle, dokuların oksijen desteği ile ihtiyacı arasındaki düzensizliğe bağlı oluşan hipoperfüzyon durumudur (Özsaraç ve ark., 2004). Hemorajik şok sonucu kan miktarının akut olarak azalması, sempatik uyarıma bağlı olarak periferik vazokonstriksiyona, taşikardiye ve miyokardiyal kontraktilitenin artmasına neden olmaktadır (Martel, 2002). Bu kardiyovasküler kompensatuvar yanıtların oluşmasına ilave olarak hemorajik şokun etkisinin azaltılmasına hematolojik, renal ve nöroendokrin mekanizmaların aracılık ettiği de gösterilmiştir (Ramazanoğlu, 2003). Histaminin merkezi enjeksiyonları sonrasında, hemorajik şok oluşturulmuş sıçanlarda pressör ve taşikardik yanıtların oluştuğu ve bu yanıtlara histaminin H₁ reseptörlerinin aracılık ettiği rapor edilmiştir (Jochem, 2000 ve Jochem ve Kasperska-Zajac, 2012). Hemorajik hipotansif şartlar altında histaminin kardiyovasküler sistem üzerinde oluşturduğu pressör ve taşikardik etkilere merkezi sempatik sinir sisteminin (Jochem, 2004a), renin-anjiyotensin sisteminin (Jochem, 2004b), arjinin vazopressinin (Jochem, 2004c), proopiomelanokortin-türevi peptidlerin (Jochem J, 2004d) ve periferik adrenerjik reseptörlerin (Jochem, 2003a) aracılık ettiği gösterilmiştir.

Kolinerjik sistem, merkezi ve periferik sinir sistemi hücreleri arasındaki uyarımların iletiminde rol oynayan (Sulak ve Malas, 2002) ve merkezi sinir sistemi içerisinde nörotransmitter ve nöromodülatör etkilere sahip önemli diğer bir sistemdir (Perry ve ark.,1999). Merkezi kolinerjik sistemin de kardiyovasküler sistemin kontrolünde önemli rollere sahip olduğu bilinmektedir. Yapılan çalışmalar, kolinerjik ajanların merkezi enjeksiyonları sonrasında kardiyovasküler sistem üzerinde pressör ve bradikardik yanıtların oluştuğunu göstermektedir (Arslan ve ark., 1991 ve Caputi ve Brezenoff, 1980). Kolinerjik ajanların, normotansif sıçanlarda, merkezi enjeksiyonlarının oluşturduğu pressör etkilere merkezi histaminerjik sistemin etkisine benzer şekilde periferde sempato-adrenal sistemin, beyinde ise adrenerjik ve renin-anjiyotensin sistemin aracılık ettiği rapor edilmektedir (Arslan ve ark., 1991; Bhargava ve ark., 1978 ve Isbil-Buyukcoskun ve ark., 2001). Bununla birlikte, kolinerjik ajanların merkezi uygulamaları sonucu oluşan kan basıncındaki pressör etkilere kolinerjik sistemin kendi reseptörleri olan nikotinik ve muskarinik asetilkolin reseptörlerinin aracılık ettiği gösterilmiştir (Arslan ve ark., 1991 ve Li ve Buccafusco,

2004). Hemorajik şartlar altında ise kolinerjik ajanların merkezi ya da intraperitoneal (i.p.) enjeksiyonlarının oluşturduğu pressör etkilerde merkezi nikotinic asetilkolin reseptörlerinin görev aldığı ve ayrıca bu etkilere periferde vazopressin ve adrenalinin aracılık ettiği gösterilmektedir (Isbil-Buyukcoskun ve ark., 2008; Savci ve ark., 2002a ve Ulus ve ark., 1995). Ayrıca, anestezi altında hemorajik şok oluşturulmuş sıçanlarda, bir kolinerjik agonist gibi davranan CDP-kolinin merkezi ve intravenöz (i.v.) enjeksiyonlarının superior mezenterik arter ve renal arterlerdeki kan akımını düzenlediği, hipotansiyonu geri döndürerek sıçanların yaşam süresini uzattığı bildirilmiştir (Yılmaz ve ark., 2006).

Merkezi sinir sistemi içerisinde kardiyovasküler düzenlemede önemli rollere sahip beyin bölgeleri olan PH (Rao ve ark., 1987 ve Ruggiero ve ark., 1990) ve NTS'de (Criscione ve ark., 1983; Helke ve ark., 1983; Kobayashi ve ark., 1978 ve Schwartz ve ark., 1982) yapılan birçok çalışmada, ACh ve ACh'nin sentezinde görevli enzim kolin asetiltransferazın bu bölgelerdeki varlığı immünohistokimyasal ve push-pull (Prast ve Philippu, 1992) teknikleri kullanılarak gösterilmiştir. ACh'nin PH veya NTS'ye yapılan lokal enjeksiyonlarının farklı kardiyovasküler yanıtların oluşmasına neden olduğu belirtilmekle birlikte ACh, kolinerjik agonistler veya kolinesteraz inhibitörlerinin PH'ye (Buccafusco ve Brezenoff, 1979 ve Martin, 1996) yapılan lokal enjeksiyonları sonucunda histaminin kan basıncında oluşturduğu etkiye benzer şekilde pressör ve taşikardik yanıtların oluştuğu rapor edilmektedir. Bunun yanı sıra, NTS'ye lokal olarak uygulanan ACh veya nikotinin ise kan basıncında ve kalp atım sayısında düşmeye neden olması (Criscione ve ark., 1983 ve Kubo ve Misu 1981a) kolinerjik sistemin beyin farklı bölgelerinde farklı kardiyovasküler yanıtlara aracılık ettiğini gösterir niteliktedir.

Yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlar, hem histaminin hem de kolinerjik ajanların merkezi enjeksiyonlarının normotansif ve hipotansif sıçanlarda benzer kardiyovasküler yanıtlara neden olduğunu göstermektedir. Histaminergic nöronların özellikle hipotalamus başta olmak üzere kardiyovasküler sistemin kontrolünde kritik önemi olan beyin bölgelerinde yoğunlaşmış olması ve yine kolinerjik sisteminde söz konusu beyin bölgelerinde varlığının gösterilmesi, histaminin merkezi enjeksiyonlarının oluşturduğu kardiyovasküler yanıtlarda, merkezi kolinerjik sistemin aktivasyonunun olabileceğini göstermektedir. Ayrıca, merkezi sinir sistemi içerisinde

histaminin etkinliği üzerine yapılan çalışmalarda, histaminin fare ve sıçan beyinlerindeki sentez-yıkım döngüsünde ve kan basıncı üzerindeki pressör etkilerinde kolinerjik muskarinik ve nikotidik reseptörlerin rol alması (Młynarska, 1994; Oishi ve ark., 1990) ve bunun yanında, histaminin, merkezi sinir sistemi içerisindeki farklı bölgelerde göstermiş olduğu etkilerinde, kolinerjik sistemin aracılığı olduğuna dair kanıtların olması (Bielkiewicz ve ark., 1980) merkezi histaminergic ve kolinerjik sistemin kardiyovasküler düzenlemede birbirleri ile bir etkileşime sahip olduklarını düşündürmektedir. Bu bilgiler ışığında çalışmamızda, hemorajik řok oluşturulmuş sıçanlara merkezi olarak enjekte edilen histaminin, kardiyovasküler sistemin düzenlenmesinde önemli rollere sahip beyin bölgeleri olan PH ve NTS'den ekstraselüler ACh ve Ch salınımına etkisi ve bu etkide merkezi histaminergic reseptörlerinin aracılığını araştırmayı amaçladık.

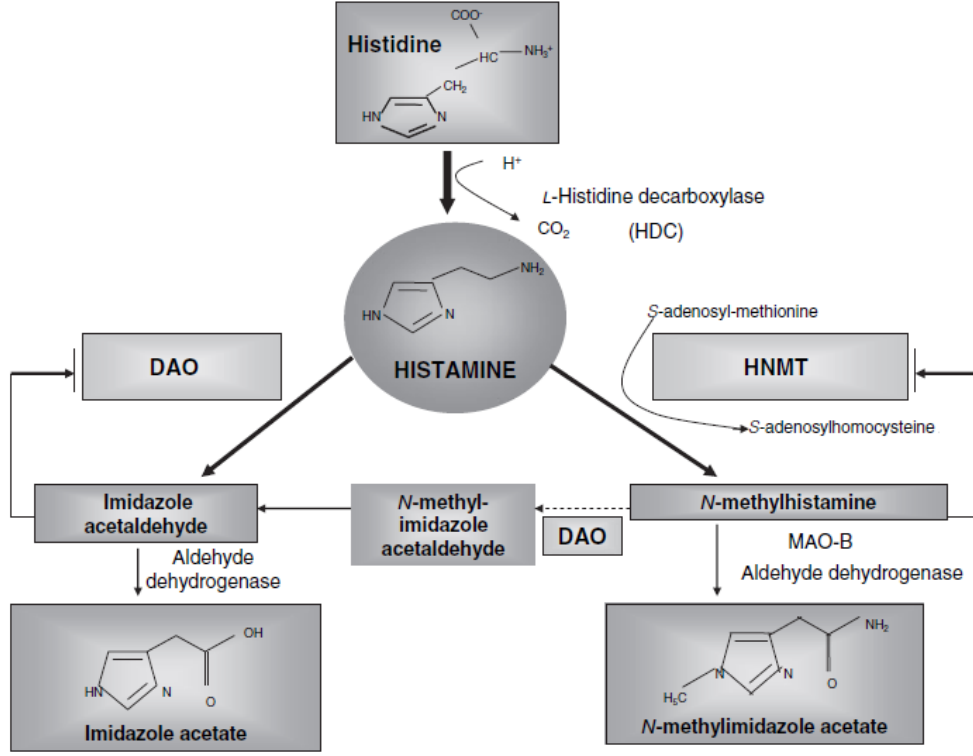
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Histaminin Genel Özellikleri

2.1.1. Histaminin Yapısı ve Metabolizması

Histamin, histidin aminoasidinin, piridoksal fosfat (vitamin B-6) içeren L-histidin dekarboksilaz enzimi (HDC) tarafından dekarboksilasyona uğratılması sonucu oluşan bir biyojenik amindir (Vlieg-Boerstra ve ark., 2005). İlk kez (2-[4-imidazolyl]ethylamine) 1910 yılında Dale ve Laidlaw tarafından keşfedilmiş (Dale ve Laidlaw, 1910) ve 1932 yılında anafilaktik reaksiyonlarda rol alan bir mediatör olduğu rapor edilmiştir (Steinhoff ve ark., 2004). Biyojenik bir amin olma özelliğine sahip histamin, organizmada sentezlendikten sonra iki farklı yolla metabolize olmaktadır. Bu yollardan ilki, diamin oksidaz (DAO) tarafından, histaminin primer amino grubunun ekstrasellüler oksidatif deaminasyonudur (Schwelberger, 2004a). DAO enzimi, epiteliyal hücrelerde plazma membranı ile ilişkili veziküler yapılarda depo edilir ve uyarıldıklarında dolaşıma salınırlar (Schwelberger ve Bodner, 1997 ve Schwelberger ve ark., 1998). Böylelikle, gıdalarla alınan yüksek miktardaki ekstrasellüler histamin, DAO enzimi tarafından katabolize edilerek histaminin fazlasının dolaşıma alınması engellenir (Brown ve ark., 1959). Memelilerde DAO enzimi en yüksek aktivitesini incebağırsak, kolon asendens, plasenta ve böbrekte göstermektedir (Bieganski, 1983a; Bieganski ve ark., 1983b; Klocker ve ark., 2005; Raithel ve ark., 1999 ve Schwelberger ve ark., 1998). Histaminin metabolize olmasında rol alan diğer bir yol ise, histaminin imidazol halkasının, HNMT enzimi tarafından intraselüler metilasyonudur (Schwelberger, 2004b). HNMT, histamini inaktive eden ikinci önemli enzimdir. HNMT, sitozolik bir enzimdir (Brown ve ark., 1959) ve histamini sadece intraselüler alan içerisinde deaktive edebilir (Klocker ve ark., 2005 ve Kufner ve ark., 2001). HNMT, dokularda geniş bir ekspresyona sahip olmakla birlikte, en yüksek ekspresyonları böbrek ve karaciğer ile bunlardan başka dalak, kolon, prostat, spinal kord hücreleri, bronş ve trakede görülmektedir (Schwelberger, 2004b). Bu enzimlerin eksikliği veya inhibisyonları histaminin dokularda birikmesine yol açar. Her iki enzim negatif geri bildirim döngüsü içinde, kendi reaksiyon ürünleri ile inhibe edilebilirler (Bieganski ve ark., 1983b). N-

metilhistamin, monoamin oksidaz B (Bieganski, 1983a) veya DAO (Sattler ve ark., 1988) ile *N*-metil-imidazol asetaldehite oksidatif olarak deamine edilir (Şekil 1). Böylece, histaminin intraselüler ve ekstraselüler alanlardaki etkisi ortadan kaldırılmış olur.



Şekil-1: Histamin metabolizması.

HDC, L-histidin dekarboksilaz; DAO, diamin oksidaz; HNMT, histamin-*N*-metiltransferaz; MAO-B, monoamin oksidaz B. (Maintz ve Novak, 2007)

2.1.2. Histaminin Organizmada Dağılımı

Histamin organizmada, mast hücrelerinde, kan doku içerisinde bazofil lökositlerde, trombositlerde, merkezi sinir sistemi içerisinde histaminerjik nöronlarda, enterokromoffin hücrelerde ve intraselüler olarakta veziküllerde depo edilir (Vlieg-Boerstrave ark., 2005). Ayrıca, lenfoid dokuyla hızlı proliferere olabilen kemik dokuda (Biosse-Duplan ve ark., 2009 ve Deyama ve ark., 2002), kemik iliğinde (Lieberman, 2011), uterusu (Szelaq ve ark., 2002), solunum sistemi mukozasında (Hung-Tu ve ark., 2013) bulunur.

2.1.3. Histamin Reseptörleri

Histamin, hedef hücrelerdeki spesifik yüzey reseptörleri aracılığıyla doku ve organlarda birçok fizyolojik etkinin oluşmasına neden olan önemli bir biyojenik amindir. Şimdiye kadar H_1 , H_2 , H_3 , H_4 olmak üzere 4 tip histamin reseptörü tanımlanmıştır (Alyx Rosen ve ark., 2013). Tüm bu reseptörler G-protein ile ilişkili reseptör ailesi içerisinde yer almaktadır (Church, 2004). Histamin reseptörleri ekstraselüler sinyallerini çeşitli G proteinleri üzerinden sağlamaktadır. G proteinleri, hücre yüzey reseptörleri ile hücre içi ikincil haberci sistemi arasında bir mediatör olarak görev almaktadır (Amr ve Nigel, 2008) .

Histaminerjik H_1 reseptörleri tüm vücutta yaygın olarak bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda H_1 reseptörlerinin, bronş ve gastrointestinal sistem düz kas dokularında, kalp dokusunda, kan damarlarında, duyu sinirlerde, adrenal medullada, immun hücrelerde, epitelial ve endotelial hücreler ile merkezi sinir sistemi içerisinde varlığı gösterilmiştir. H_1 reseptörleri merkezi sinir sistemi içerisinde histaminin birçok postsinaptik etkisine aracılık etmektedir. Bununla birlikte histaminin H_1 reseptörleri üzerinden solunum yolu ve gastrointestinal sistem düz kaslarında kontraksiyon, duyu sinirlerinin uyarılmasına bağlı olarak kaşıntı ve hapsirik, vasküler permabilitenin artışına bağlı kan basıncında düşme, kızarıklık, baş ağrısı, refleks taşikardi, endotelial hücrelerde kontraksiyon, eosinofillerde kemotaksi, kalbin atrioventriküler düğüm ileti sisteminde yavaşlama, araşidonik asit türevlerinin salınımında artma ve nitrik oksit formasyonunda artış gibi etkilere sahip olduğu bildirilmiştir (Amr ve Nigel, 2008; Hill ve ark., 1997 ve Lieberman, 2009).

Histaminerjik H_2 reseptörlerinin büyük ölçüde gastrik mukozal hücrelerde, kardiyak dokuda, merkezi sinir sistemi içerisinde, immun hücrelerde, hava yolundaki düz kaslarda, vasküler yataklarda ve uterusu eksprese olduğu rapor edilmiştir. H_2 reseptör aktivasyonu, gastrik mukozada asit salgılayan pariyetal hücreleri uyarak hidroklorik asit sekresyonunu uyarmaktadır. Bunun yanında akciğerlerde mukus üretimine yol açmaktadır. H_1 reseptörlerinde olduğu gibi benzer şekilde vasküler permabilite artışına yol açmakta ve buna bağlı olarak kan basıncında düşme, kızarıklık, baş ağrısı, refleks taşikardinin oluşmasına neden olmaktadır. Ayrıca damar yataklarında ve hava yollarında bulunan düz kaslarda gevşemeye sebep olmaktadır. Tüm bu etkilerinin yanında supressor T hücre stimülasyonuna neden olmakta ve

nötrofil ve bazofil kemotaksisini ve aktivasyonunu düşürerek histaminin immunmodülatör etkisine aracılık etmektedir (Amr ve Nigel, 2008 ve Lieberman, 2009).

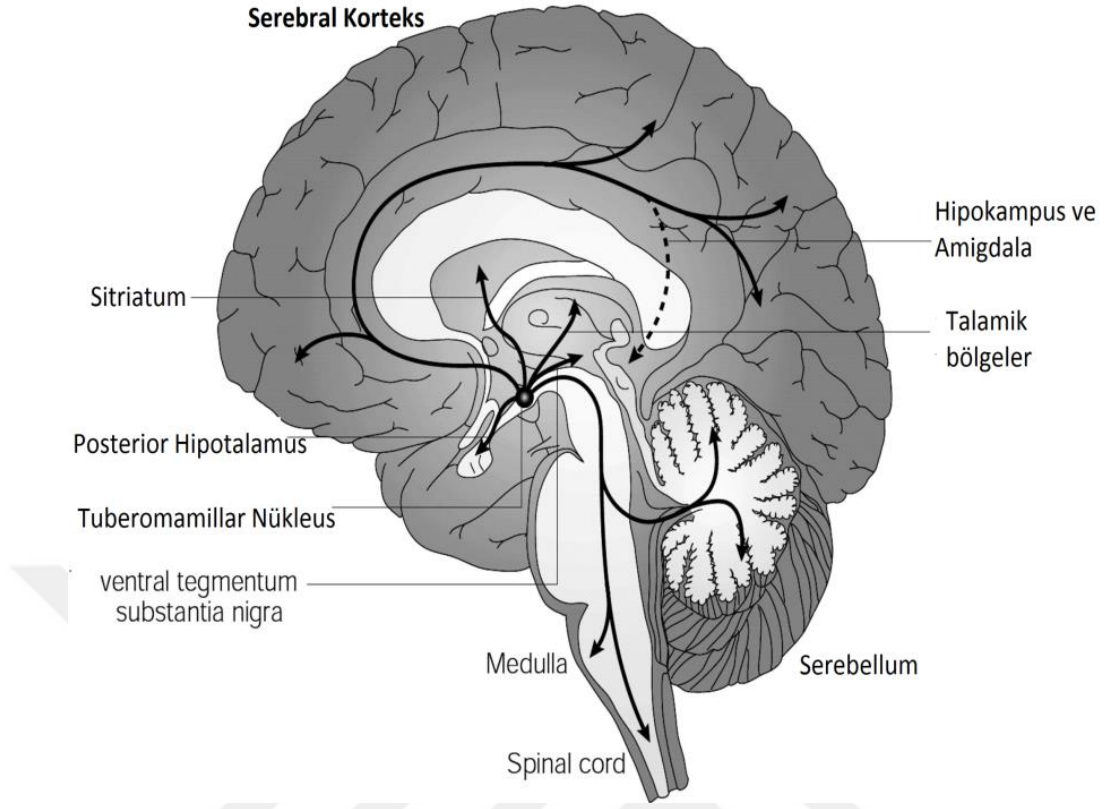
Histaminerjik H₃ reseptörleri çoğunlukla merkezi sinir sistemi içerisinde yer almakla birlikte genel olarak bazal ganglia, hipokampus ve kortikal bölgelerde bulunmaktadır. Fakat yapılan son çalışmalarda H₃ reseptörlerinin periferel sempatik adrenerjik sistem içerisinde presinaptik sinirlerde de eksprese olduğu belirtilmiştir. Ayrıca, solunum yollarında, kardiyovasküler sistem ve gastrointestinal kanalda da varlığı rapor edilmiştir (Martinez-Mir ve ark., 1990). Histamin merkezi sinir sistemi içerisinde hem kendi salınımını hem de noradrenalin, dopamin, serotonin, asetilkolin ve gamma-amino-bütirik asit gibi diğer nörotransmitterlerin salınımını presinaptik H₃ reseptörleri üzerinden düzenlemektedir. Bunun yanında H₃ reseptörleri alt solunum yollarında postganglionik kolinerjik sinirlerde bulunmakta ve şiddetli bronkokonstriksiyona karşı koruma sağlamaktadır (Amr ve Nigel, 2008).

Histaminerjik H₄ reseptörlerinin vücutta genel olarak kemik iliğinde, karaciğerde, dalakta, timüs bezinde, akciğerlerde, periferel sinir hücrelerinde bulunduğu rapor edilmiştir (Amr ve Nigel, 2008 ve Lieberman, 2009). Yine yakın zamanda yapılan çalışmalarda gastrointestinal kanal içerisinde de varlığı ortaya konmuştur (Deiteren ve ark., 2015). H₄ reseptörlerinin varlığı ile ilgili yapılan diğer çalışmalarda bu reseptörlerin hematopoietik sistemde de varlıkları tespit edilmiş ve özellikle mast hücrelerinde, T hücrelerinde, eozinofillerde, bazofillerde ve nötrofillerde yer aldığı rapor edilmiştir (Amr ve Nigel, 2008). H₄ reseptörlerinin hematopoietik sistemdeki etkinliği ile ilgili yapılan çalışmalarda, bu reseptörlerin mast hücrelerinde kalsiyum mobilizasyonunu uyararak mast hücrelerinin histamine karşı migrasyonunu arttırdığı, adezyon moleküllerini up-regüle ettiği ve ayrıca T hücrelerin fonksiyonlarını düzenlediği belirtilmektedir (Amr ve Nigel, 2008). H₄ reseptörlerinin varlığına ilişkin insan ve sıçan beyinlerinde yapılan çalışmalarda, H₄ reseptör mRNA'larının insanlarda en yüksek miktarda spinal kordda olmak üzere hipokampus, korteks, talamus ve amigdala bölgelerinde, sıçanlarda ise yine yüksek miktarlarda arka kök ganglion ve spinal kordda bulunmasının yanında beyinde korteks, serebellum, medulla oblongata, amigdala, talamus, striatum bölgelerinde ve az miktarlarda da olsa

hipotalamusta varlığı bildirilmektedir (Strakhova ve ark., 2009; Connelly ve ark., 2009).

2.1.4. Merkezi Histaminerjik Sistem

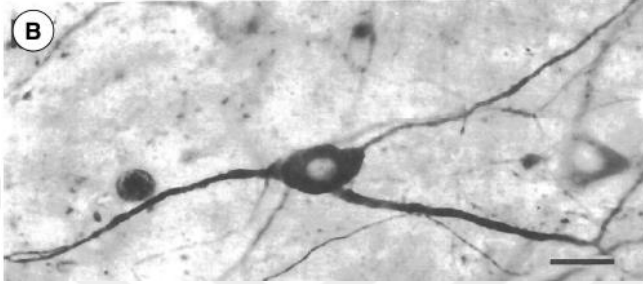
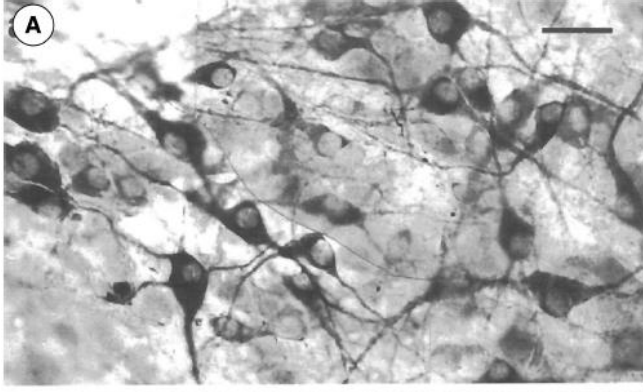
Histamin, merkezi sinir sistemi içerisinde vücudun birçok fonksiyonunun düzenlenmesine aracılık eden nöromodülatör ve nöromediatör etkilere sahip bir nörotransmitter maddedir (Prell ve Green, 1986). Histaminerjik nöronlar, merkezi sinir sistemi içerisinde hipotalamusun paraventriküler nükleusunda yer alan TMN'de yer almakta (Şekil 2) ve buradan beynin birçok bölgesine projeksiyonlar göndermektedir (Panula ve ark., 1984; Watanabe ve ark., 1983 ve Watanabe ve ark., 1984). Histaminerjik nöronların projeksiyonlarını, merkezi sinir sistemi içerisinde dorsal ve ventral olmak üzere 2 çıkan ve 1 inen yol üzerinden gösterdikleri rapor edilmiştir (Şekil 2). Ventral çıkan yol beyin ventral yüzeyinde kalarak hipotalamus, diagonal band, septum ve bulbus olfaktoriusun innervasyonunu sağlarken dorsal çıkan yol 3. ventrikülün lateral yüzeyinden geçerek talamus, hipokampus, amigdala ve rostral ön beyin yapılarını innerve etmektedir. İnen yol ise medial longitudinal fasikulus ile ilişkilidir ve medulla oblongata ve medulla spinalise kadar uzanmaktadır (Şekil 2) (Panula ve ark., 1989).



Şekil-2: TMN'den köken alan histaminergic nöronların merkezi sinir sistemi içerisindeki projeksiyonları. (Haas ve ark., 2008)

2.1.5. Histaminergic Nöronların Hücresel Morfolojisi

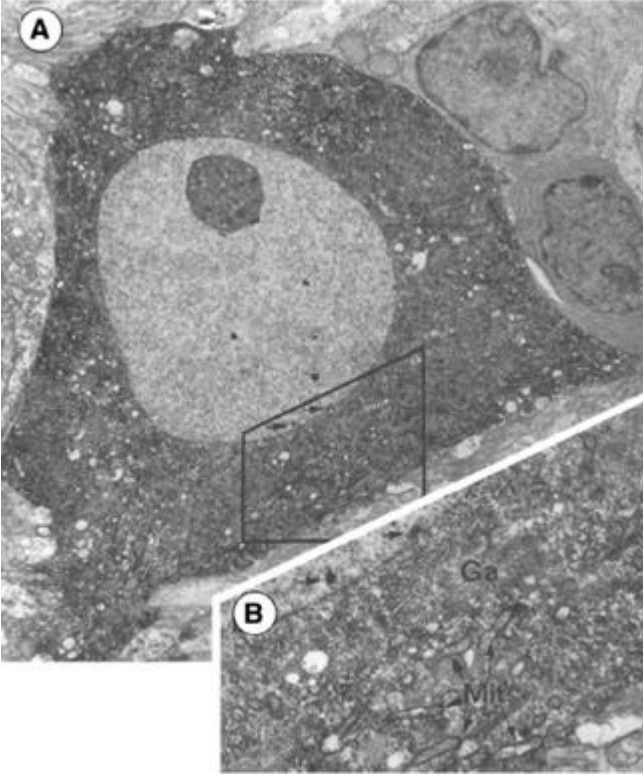
Histaminergic nöronlar çoğunlukla 20 – 30 µm çapında geniş bir hücre gövdesine sahiptirler (Şekil 3) (Panula ve ark., 1984 ve Watanabe ve ark., 1984). Dentritlerinin çoğu beyin iç ve dış yüzeyine ulaşmakta ve 3. ventrikülde serebrospinal sıvıyla ve subaraknoidal boşlukla bağlantı kurabilmektedir (Ericson ve ark., 1987). Elektronmikroskopik çalışmalarda, histaminergic nöronların, geniş bir sitoplazma içerisinde çok sayıda mitokondriye, iyi gelişmiş bir golgi aygıtına ve geniş küresel bir çekirdek içerisinde koyu belirgin bir çekirdekçiğe sahip oldukları rapor edilmektedir (Şekil 4) (Diewald ve ark., 1997 ve Wouterlood ve ark., 1986).



Şekil-3: Organotipik kültürde histaminerjik nöronlar. (Haas ve ark., 2008)

A: TMN'nin dorsomedial kısmındaki histaminerjik nöronlar (50 μ m)

B: TMN'de bir histaminerjik nöron (25 μ m)



Şekil-4: Histaminerjik nöronların hücre gövdesinin elektron mikroskopta görünümü. (Haas ve ark., 2008)

A: Geniş soluk bir çekirdek ve içerisinde koyu belirgin çekirdekçik ve sitoplazmanın genel görünümü

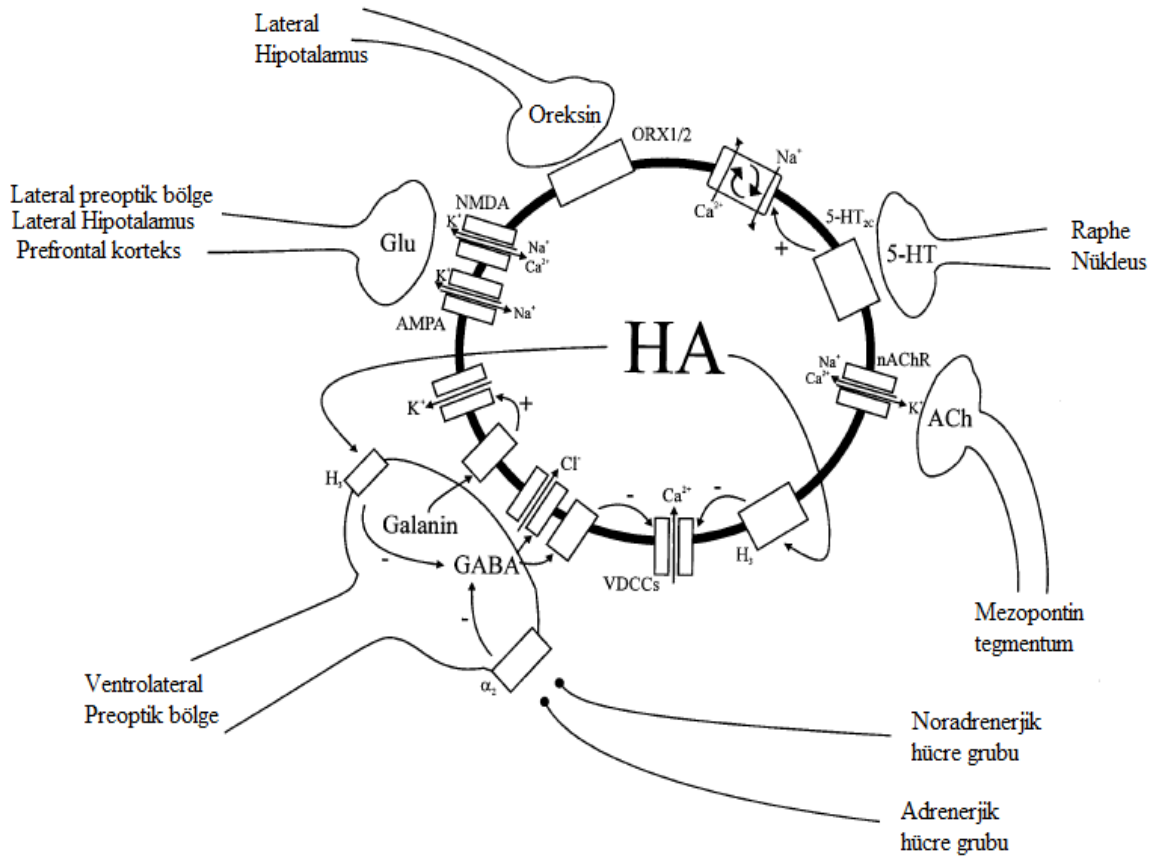
B: Kutu içerisine alınan sitoplazma kısmının görüntüsü. Ga: Golgi aygıtı; Mit: Mitokondri

2.1.6. Histamin Nöronlarının TMN'deki Kotransmitterleri

Merkezi sinir sistemi içerisinde hipotalamusun paraventriküler nükleusunda yer alan TMN, yetişkin omurgalı canlıların beyindeki nöronal histaminin tek kaynağıdır ve histamin bu bölgenin başlıca nörotransmitteridir. Bununla birlikte, TMN'de yer alan birçok nörotransmitter maddenin veya bunların sentetik enzimlerinin TMN'deki nöronlar tarafından salındığı rapor edilmektedir. Yapılan çalışmalarla, TMN'de bulunan nöronlarda histaminden başka GABA, galanin, enkefalin, tirotropin salgılatıcı hormon (TRH) ve substans P'ninde eksprese olduğu belirtilmektedir (Haas ve ark., 2008).

2.1.7. Histaminerjik Sistemin Afferent Uyarımları

Davranış durumlarına bağlı olarak TMN histaminerjik nöronları çeşitli nöronal, humoral, parakrin sinyallerden etkilenmektedir. Merkezi sinir sistemi içerisinde TMN'de bulunan nöronlar hipotalamusun preoptik bölgesinden, septumdan, prefrontal korteksten, subikulum ve dorsal tegmentumdan afferent uyarımlar almaktadır (Ericson ve ark., 1991; Wouterlood ve ark., 1987; Wouterlood ve Gaykema, 1988a; Wouterlood ve ark., 1988b ve Wouterlood ve Tuinhof, 1992). Yine diagonal bandın, preoptik bölgenin ve anterolateral hipotalamusun uyarılmasıyla TMN'deki nöronlarda inhibitör ve eksitatör postsinaptik potansiyellerin oluştuğuda gösterilmiştir (Yang ve Hatton, 1997). Bununla birlikte monoaminerjik ve peptiderjik fiberlerinde TMN'ye ulaşarak uyarıcı etkiler ortaya çıkardığı belirtilmektedir (Şekil 5) (Eriksson ve ark., 2001a ve Eriksson ve ark., 2001b).



Şekil-5: Histaminerjik nöronlardaki afferent uyarımlar. (Brown ve ark., 2001)

Histaminerjik nöronlar, ventrolateral preoptik bölgeden (GABA ve Galanin, uyku durumunda histaminerjik nöronların inhibisyonundan sorumludur) ve diğer histaminerjik nöronlardan inhibitör uyarımlar alırken, mezopontin tegmentumdan (ACh - asetilkolin), raphe nükleustan (5-HT - 5-hydroxytryptamine- serotonin), lateral hipotalamustan (Glu - glutamat veya oreksin) ve prefrontal korteksten (glutamat) eksitator uyarımlar almaktadır. Adrenerjik ve noradrenerjik hücre grupları ise GABAerjik uyarımların modülasyonunda etkilidir. (HA, histamin; AMPA, a-Amino-3-hidroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid receptors; nAChRs, nikotinik asetilkolin reseptörleri; NMDA, N-methyl-D-aspartate; ORX1/2, oreksin tip 1 veya 2 reseptörleri; VDCCs, voltaj bağımlı kalsiyum kanalları)

2.1.7.1. Aminoasitler

Aminoasit grubu içerisinde yer alan glutamat, korteks ve hipotalamustaki glutamaterjik lifler yoluyla NMDA ve AMPA reseptörleri üzerinden TMN'de uyarıcı etkiler oluşturmaktadır (Yang ve Hatton, 1997). Yine TMN nöronları üzerinde etkileri olan glisin ve taurinden glisin, histaminerjik nöronları inhibe ederken, taurin GABA reseptörleri üzerinden histaminerjik nöronlarda inhibitör etki yaratmaktadır (Sergeeva ve ark., 2001). Ayrıca TMN, hipotalamusun birçok bölgesinden GABAerjik uyarımlar almakta ve bu uyarımlar uyku-uyanıklık siklusunun düzenlenmesine aracılık etmektedir. GABA'nın uyku-uyanıklık siklusunu, uyku esnasında histaminerjik nöronları suprese ederek düzenlediği belirtilmektedir (Ericson ve ark., 1991).

2.1.7.2. Biyojenik Aminler

Merkezi sinir sistemi içerisinde yer alan aminerjik ve kolinerjik nöronlar hipotalamusun paraventriküler nükleusunda yer alan TMN'ye projeksiyonlar göndermektedir. Bu nöron gruplarının çeşitli mekanizmalar yoluyla fonksiyonel olarak eksitator etkilere sahip olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (Haas ve ark., 2008).

TMN nöronları, kolinerjik projeksiyonları mezopontin tegmentumundan almaktadır. Kolinerjik sistemin nörotransmitteri olan ACh TMN'de nikotinic hızlı desensitizan etkilerini $\alpha 7$ - ACh reseptörleri üzerinden gerçekleştirmektedir (Uteshev ve ark., 2002). ACh ön maddesi ve $\alpha 7$ nikotinic ACh reseptör agonisti olan kolinin ise TMN'nin doğal bir ligandı olduğu ileri sürülmektedir (Uteshev ve Knot, 2005). Kolinerjik sistemin uyarıcı etkilerinin oluşmasında görev alan muskarinik reseptörlerin TMN içerisinde yapılan *in-vitro* çalışmalarda varlığı tespit edilememiştir. Fakat *in vivo* çalışmalarda histaminin farmakolojik düzenlenmede ACh tarafından M₁ ve M₃ heteroreseptörler üzerinden histaminerjik aksonlardan salınabileceği gösterilmiştir (Prast ve ark., 1994a).

TMN'de bulunan nöronlar, afferent kolinerjik uyarılardan başka katekolaminerjik ve serotonerjik afferent uyarımlar da almaktadır. TMN, katekolaminerjik projeksiyonlarını lokus seruleusta bulunan noradrenerjik hücre gruplarından almaktadır. Yapılan çalışmalarda noradrenalinin, histaminerjik nöronlarda direkt etkisi olmayıp indirekt olarak α_2 -adrenoreseptörler üzerinden GABAerjik uyarılarla inhibisyon etkisini gösterdiği rapor edilmektedir (Stevens ve ark., 2004). Yine dopaminin de histaminerjik nöronları uyardığı ve uyarılarını D₂ reseptörleri üzerinden gerçekleştirdiği belirtilmiştir (Sergeeva ve ark., 2007). Serotonerjik sistemin ise TMN'de serotonin 5-HT₂ reseptörleri üzerinden güçlü bir depolarizasyon oluşturduğu ve bu etkisini sodyum kalsiyum kanallarının modülasyonu üzerinden gerçekleştirdiği yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (Eriksson ve ark., 2001b).

2.1.7.3. Peptidler

Organizmada yer alan birçok peptid, hipotalamusta sinyal molekülleri olarak endokrin ve homeostatik fonksiyonların düzenlenmesinde görev almaktadır. Bu

peptidler birbirleriyle koeksprese olabilmekte ve klasik bir nörotransmitter olarak salınabilmektedirler. Bu peptid ailesi içerisinde yer alan galanin ile yapılan çalışmalarda, rodentlerde, TMN içerisinde galaninin histaminerjik nöronlarla koeksprese olduğu (Kohler ve ark., 1986) ve galaninin TMN'deki nöronların uyarılmasını inhibe ettiği rapor edilmektedir (Schonrock ve ark., 1991). Merkezi sinir sistemi içerisinde yer alan oreksinin histaminerjik nöronların bulunduğu bölgede yer aldığı gösterilmekte ve TMN içerisinde yoğun olarak sinir gövdelerini ve proksimal dendritleri uyardığı bildirilmektedir. Oreksinin, histaminerjik nöronlar üzerindeki uyarıcı etkilerini oreksin B reseptörleri üzerinden gösterdiği de yapılan çalışmalarda ortaya konmuştur (Eriksson ve ark., 2001a). Oreksinerjik sistemin, uyanıklık ve gıda alımının düzenlenmesi üzerine etkilerinin olduğu bilinmekte ve oreksinin bu etkilerini histaminin H₁ reseptörleri üzerinden gerçekleştirdiği rapor edilmektedir (Huang ve ark., 2001 ve Jorgensen ve ark., 2005). Yine merkezi sinir sistemi içerisinde uyarıcı etkilere sahip olan leptinin, TMN'ye bağlı olarak gıda alımını düzenlediği (Toftegaard ve ark., 2003), glukagon-like peptide-1, kortikotropin salgılatıcı hormon ve histaminin gıda alımının düzenlenmesinde birbirleriyle bir bağlantıya sahip olduğu bildirilmektedir (Gotoh ve ark., 2005). Nöropeptit Y'nin ise histamin salınımını indirekt olarak etkilediği ve sirkadiyen ritimin devam ettirilmesinde görev aldığı belirtilmektedir (Ishizuka ve ark., 2006). Açlığın uyarılmasıyla midede üretilen ghrelinin de kültüre edilmiş TMN nöronlarında potasyum kanallarını bloke ettiği gözlenmiştir (Bajic ve ark., 2004). Tirotropin salgılatıcı hormonun da, gıda alımının ve uyku süresinin azaltılması üzerine olan etkilerini çoğunlukla TMN'deki nöronları uyararak ortaya koyduğu rapor edilmektedir (Gotoh ve ark., 2007). Ayrıca, oksitosin ve histamin arasında bir etkileşimin olduğu (Bealer ve Crowley, 1999a) ve histaminin paraventriküler nükleusta oksitosin salınımı üzerinde güçlü bir uyarıcı etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (Haas ve ark., 2008).

2.1.7.4. Metabolik Sinyaller

Histaminerjik sistem, periferden almış olduğu metabolik sinyaller ile organizmadaki homeostatik dengenin sağlanmasına aracılık etmektedir. Yapılan deneysel çalışmalarda insülin ile uyarılmış hipogliseminin TMN'de bulunan nöronları aktive ettiği gösterilmiştir. (Miklos ve Kovacs, 2003). Yine yapılan çalışmalarda insanda TMN'de östrojen reseptörlerinin de bulunduğu ve bu bölgede yer alan

östrojenin ekspresyonlarının metabolik aktiviteye, cinsiyete, yaşa ve alzheimer hastalığına bağlı olarak değişim gösterdiği rapor edilmiştir (Ishunina ve ark., 2003). Bir prostaglandin türevi olan PGE₂'nin de TMN'de uyarımlar oluşturarak uyanıklığı sağladığı belirtilmektedir (Huang ve ark., 2003). Ayrıca histaminerjik nöronların organizmadaki CO₂ düzeyine bağlı olarakta uyarıldığı gösterilmiştir (Johnson ve ark., 2005).

2.2. Histaminin Homeostatik Beyin Fonksiyonları

2.2.1. Davranış Durumu

Histaminerjik nöronlar merkezi sinir sistemi içerisinde uyku/uyanıklılık durumunun düzenlenmesinde etkilidir. Uyanıklılığın devamı için TMN'deki histaminerjik nöronlar talamus ve kortekse direkt projeksiyonlar göndermektedir. İndirekt olarak ise histamin, kolinerjik ve aminerjik çekirdekleri aktive ederek uyanıklılığın devamını sağlamaktadır. Uyku durumunda ise histaminerjik nöronlar GABAerjik sistemin etkisinde inaktif hale geçerler (Brown ve ark., 2002; Khateb ve ark., 1995 ve Nauta, 1946).

2.2.2. Biyolojik Ritim

Histaminin, sirkadiyen ritimin düzenlenmesinde görevli bölge olan ve biyolojik saat mekanizmasını düzenleyen suprakiazmatik nükleusta görevli bir nörotransmitter olarak çalıştığı rapor edilmiştir. Histamin, biyolojik saatin düzenlenmesindeki etkilerinin yanısıra infradiyen ve mevsimsel ritimin düzenlenmesinde de görevlidir (Jacobs ve ark., 2000).

2.2.3. Termoregülasyon

Merkezi sinir sistemi içerisinde histamin, termojenezisin düzenlenmesinden sorumlu bir nörotransmitter ve nöromodülatör bir madde olarakta görev almaktadır. Histamin, direkt olarak nöroendokrin sinyal yollarını etkileyerek enerji metabolizmasının ve egzersize bağlı olmayan termojenezisin düzenlenmesinde etkilidir (Haas ve ark., 2008). Hipertermide, kolaylaştırılmış nöronal histamin salınımının, sırasıyla trakeal genişlemeye, polipneye ve pressor yanıtların oluşmasına neden olduğu rapor edilmektedir (Iwase ve ark., 2001 ve Kanamaru ve ark., 2001).

Ayrıca, hibernasyonun düzenlenmesinde yine histaminergic nörotransmisyonun arttığı görülmüştür (Panula ve ark., 2000).

2.2.4. Gıda Alımı ve Enerji Metabolizması

Yapılan bir çok çalışmada beyindeki histaminin, gıda alımı ve enerji metabolizmasının düzenlenmesi üzerine etkileri olduğu bilinmektedir (Jorgensen ve ark., 2007 ve Sakata ve ark., 1997). Histamin ile ilgili çalışmalarda, histaminin prekürsörü histidin ve H₃ reseptör antagonistinin merkezi olarak enjeksiyonlarıyla yapılan tedavilerde merkezi histamin salınımının artmasıyla gıda alımının baskılandığı (Cohn ve ark., 1973; Machidori ve ark., 1992; Ookuma ve ark., 1993 ve Sheiner ve ark., 1985) ve buna bağlı olarak kalori alımının düştüğü, vücut ağırlığının azaldığı ve son olarak plazma trigliseridlerin seviyelerinin azaldığı görülmektedir (Malmlof ve ark., 2007). Ayrıca histaminin, merkezi sinir sistemi içerisinde hipotalamusun paraventriküler nükleusunda noradrenalinin salınımı engelleyerek gıda alımını baskıladığı da belirtilmektedir (Kurose ve Terashima, 1999).

2.2.5. Sıvı Alımı ve Dengesi

Histaminin serebral yan ventriküle veya hipotalamik bölge içerisine yapılan merkezi enjeksiyonlarını takiben organizmada su ihtiyacının ortaya çıktığı görülmüştür (Gerald ve ark., 1972 ve Leibowitz, 1973). Histamin, sıvı alımının merkezi düzenlenmesini histaminin H₁ reseptörleri üzerinden supraoptik nükleusta yer alan antidiüretik hormon salınımını (Knigge ve ark., 1999) ve renal sempatik aktivasyonu uyarak (Bourdet ve ark., 2004) gerçekleştirdiği rapor edilmektedir. Histaminin paraventriküler nükleusun (PVN) anterior bölgesine yapılan enjeksiyonu sonrasında da alfa-1 adrenoreseptör uyarımına bağlı antidiüretik hormon salınımını düzenlediği de yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (Bealer ve Abell, 1995). Ayrıca, dehidratasyona bağlı olarak salınan reninin de sempatik sinir sistemi içerisinde merkezi histaminin aktivasyonuna neden olduğu bildirilmektedir (Kjaer ve ark., 1998 ve Matzen ve ark., 1990).

2.2.6. Kemik ve Kalsiyum Dengesi

Overiektomize farelerde yapılan çalışmalarda histaminin kan kalsiyum seviyesini kontrol ettiği ve osteoklastogenezi engelleyip kalsitrol seviyesini yükselterek kemik yoğunluğunu artırdığı görülmüştür (Fitzpatrick ve ark., 2003).

2.2.7. Stres

İnsülin ile indüklenmiş hipoglisemi ile oluşturulan metabolik stres TMN'de histamin salınımına yol açan güçlü uyarıcılardır. Histamin ACTH, β -endorfin, vazopressin gibi strese bağlı indüklenen nöroendokrin hormonlarına aracılık etmektedir. Ayrıca histamin, strese bağlı aktive olan aminerjik sistemde yer alan serotonin, noradrenalin, dopamin ve ACh içeren nöronların da modülasyonunu sağladığıda bilinmektedir (Kjaer ve ark., 1992 ve Miklos ve Kovacs, 2003). Yapılan çalışmalar sonucunda histaminin anksiyeteyi arttırıcı bir özelliğe sahip olduğu ve (Brown ve ark., 2001) anksiyojenik etkilerini beyin orta beyin, septum, hipokampus, amigdala ve kolinerjik sinaps bölgelerini direkt olarak uyararak gösterdiği de belirtilmektedir (Blandina ve ark., 2004; Brandao ve ark., 2003 ve Jiang ve ark., 2005).

2.2.8. Duyusal ve Motor Sistemleri

Periferik histaminin, doku zedelenmesi ve inflamasyonda uyarıldığı belirtilmektedir. Ayrıca kaşıntının spesifik mediatörüdür. Merkezi sinir sisteminde duyuşal perdeleme ve ağrının modülasyonunda etkilidir (Hough ve ark., 2000 ve Ikoma ve ark., 2006). Merkezi histaminin azalması lokomotor aktivitede azalmaya yol açmaktadır. Histamin ayrıca; vestibular fonksiyonları ve postural kas tonusunu da düzenlemektedir (Toyota ve ark., 2002).

2.2.9. Biliş

Histaminin H₁ reseptör antagonistiyle yapılan çalışmalarda kortikal ve subkortikal kolinerjik aktivitenin baskılanması sonucunda bilişsel performansta düşüşün şekillendiği ve bu etkinin de sedatif etkiden kaynaklandığı belirtilmektedir. Merkezi sinir sistemi içerisinde histaminin, dikkat çekici özellikte davranış ve biliş durumlarının kontrolüne aracılık ettiği rapor edilmektedir (Tagawa ve ark., 2001). Histaminin, öğrenme ve hafıza üzerinde de hem inhibitör hem de kolaylaştırıcı etkileri olduğu bildirilmektedir. Histaminden yoksun farelerde yapılan çalışmalarda,

hipokampal teta ritim, kortikal aktivasyon ve epizodik nesne hafızasındaki defektler ile ilişkili olarak yeni çevre ortamında uyanık kalma durumunda azalma şekillendiğinin bildirilmesi histaminin öğrenme ve hafızaya olan uyarıcı etkilerini gösterir niteliktedir (Dere ve ark., 2003 ve Parmentier ve ark., 2002).

2.2.10. Üreme

Hipotalamik histaminin nöroendokrin kontrolde görevli gonadotropin salgılatıcı hormon salınımını uyardığı bilinmektedir (Knigge ve Warberg, 1991). Merkezi olarak uygulanan histamin, supraoptik nükleusta luteinleştirici hormon salgılatıcı hormon (LHRH) salınımını uyararak hipotalamo-hipofizer gonadal aksisi aktive etmesine karşın merkezi enjekte edilen histaminin, ön hipofizde yer alan gonadotrop folikül stimulating hormon ve luteinleştirici hormon salınımına direkt etkisinin olmadığı rapor edilmektedir (Miyake, 1987). TMN'deki nöronlarda α -östrojen reseptörlerinin olduğu belirtilmiş ve bu reseptörlerin histaminerjik nöronlarla LHRH nöronları arasındaki pozitif ileri bildirim döngüsünü kontrol edebileceği gösterilmiştir (Fekete ve ark., 1999). Ayrıca, kastre edilmiş ratlarda hipotalamik histamin seviyelerinde artış olduğu da rapor edilmektedir (Orr ve Quay, 1975). Yine yapılan çalışmalarda histaminin prolaktin salınımı üzerinde uyarıcı etkileri olduğu da gösterilmiştir (Knigge ve Warberg, 1991).

2.3. Kardiyovasküler Sistemin Merkezi Düzenlenmesi

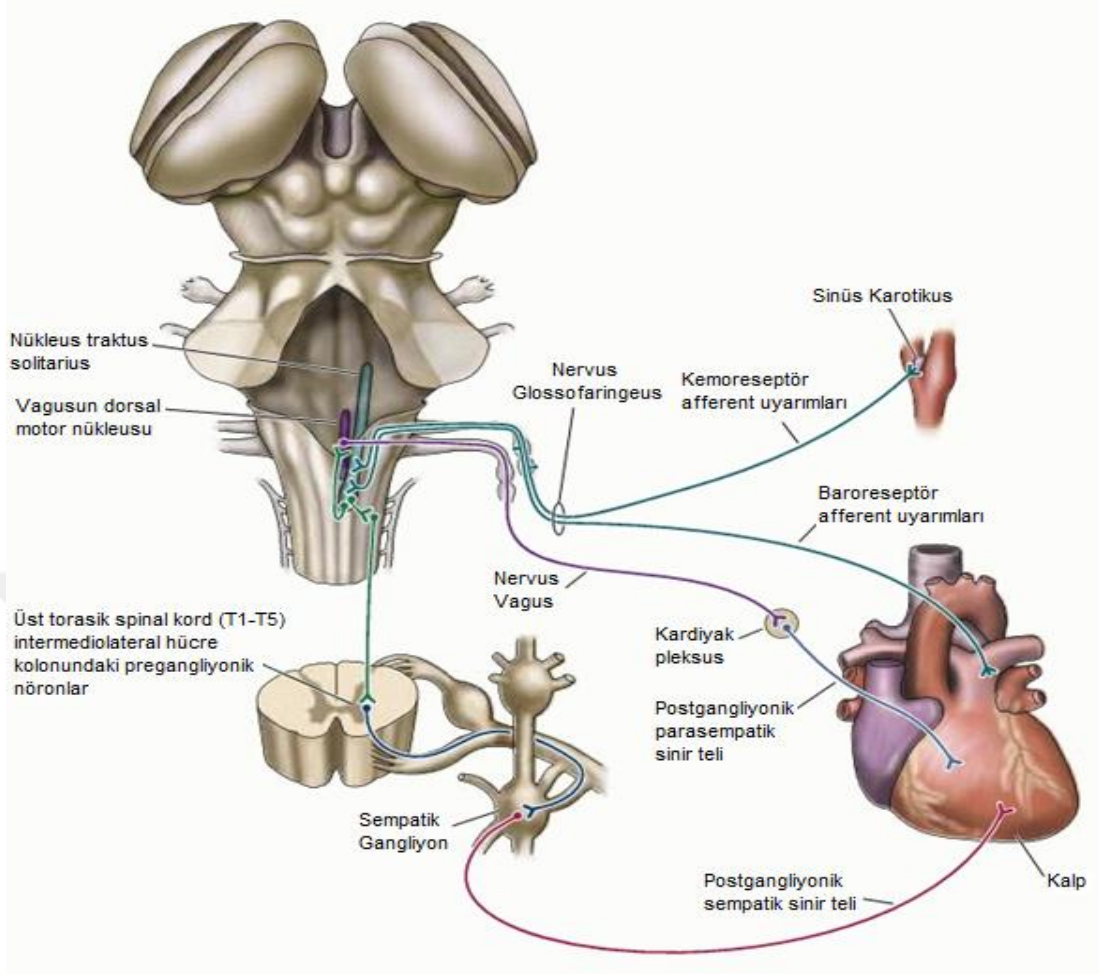
Kardiyovasküler sistem, vücudun bir transportasyon sistemidir. Bu sistem, sindirim kanalından emilen gıda maddelerinin, akciğer alveollerinden vücuda giren oksijenin ve vücut içerisinde üretilen hormon ve enzimlerin hücrelere kadar taşınmasında görev alır. Yine hücre ve dokulardan gelen CO₂ ile artık maddeleri de akciğer ve böbrek gibi atılım organlarına taşıyarak artık maddelerin vücuttan uzaklaştırılmasını sağlar. Taşıdığı hormonlarla vücut içindeki birçok metabolik olayın gerçekleşmesine katkıda bulunur. Enfeksiyon ve bazı hastalıklara karşı direnmek için savunma sistemi içerisinde önemli görevlere sahip olan antikorları vücudun gerekli yerlerine taşır. Ayrıca, vücut ısısının kontrol altında tutulmasında da görevlidir ve vücudun homeostazisinin sağlanmasında rol alır (Ayril, 1978).

Kardiyovasküler sistem, bir pompa görevi gören kalp ve damar (arter, arteriyol, kapiller, venül ve ven) ağından oluşmaktadır. Kalbin pompa etkisiyle, kan devamlı

hareket halinde tutulur. Damarlar ise sahip oldukları özellikler ile içerisinde taşıdığı kanı her bölümde ihtiyaca yönelik uygun bir basınç altında bulundurur. Tüm bu basınçların esas belirleyicisi arter sistemi içerisindeki basınçlardır ve normal sınırlar içinde tutulması yaşam için gereklidir. Bu sayede günlük yaşamda ve egzersiz, beslenme gibi değişen şartlarda tüm dokulara gerekli olan ideal kan akımı sağlanmış olur (Korkmaz ve Topal, 2007).

Vücudun herhangi bir bölgesindeki kan akımı, o bölgedeki kanın akış direncine ve perfüzyon basıncına bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Arteriyel basınç, geri bildirim kontrol mekanizmaları, kısa ve uzun dönem düzenlemeler, otonomik sinirler ve dolaşımdaki hormonların etkilediği efektör mekanizmaların etkisiyle düzenlenir (Dampney ve ark., 2001). Kardiyovasküler sistemin otonomik düzenlenmesi, medulla oblongatada yerleşmiş sinir ağlarına, hipotalamus, serebral korteks ve medullar kemoreseptörlerden ve ayrıca kan damarları, kalp, akciğerler, iskelet kasları, deri ve iç organlarda yerleşik baroreseptör, kemoreseptör, mekanoreseptör, termoreseptör, nosiseptörlerden gelen uyarımlar ile sağlanmaktadır (Guyenet, 2006).

Çeşitli çevresel ve fizyolojik şartlar altında kan basıncında oluşan değişikliklerin düzenlenmesinde rol oynayan ve arkus aorta ve sinüs karotikusta yerleşik olan baroreseptörler, kan basıncının artışına bağlı olarak damarlarda oluşan gerime duyarlı reseptörlerdir. Kan basıncındaki ani yükselmeler sonucunda, baroreseptörlerin uyarılmasıyla spinal kordda bulunan sempatik preganglionik sinirlerin tonik aktivitesi inhibe edilmektedir ve bu olayların paralelinde vagusun dorsal motor nükleusunda bulunan parasempatik preganglionik nöronlar ve nükleus ambiguus uyarılarak kalp atımının ve kan basıncının normal değerlere gelmesi sağlanmaktadır. Böylece baroreseptörler yüksek kan basınçlarında kardiyovasküler düzenlemede negatif geri bildirim etkisi yaratmaktadır (Dampney ve ark., 2002; Purves ve ark., 2001 ve Sved ve ark., 2001). Bunun yanında yine kardiyovasküler düzenlemede görev alan kemoreseptörlerde arteriyel baroreseptörlerin yerleşik olduğu bölgelerde bulunmakta ve yüksek kan akımından etkilenmekle birlikte arteriyel kandaki oksijen ve karbondioksidin kısmi basınçlarının ve pH'nın değişimlerine duyarlılık göstermektedir. Bu her iki periferik reseptörde afferent uyarımlarını nervus vagus ve nervus glossofaringeus üzerinden NTS'ye iletmektedirler (Şekil 6) (Heesch, 1999 ve Purves ve ark., 2001).

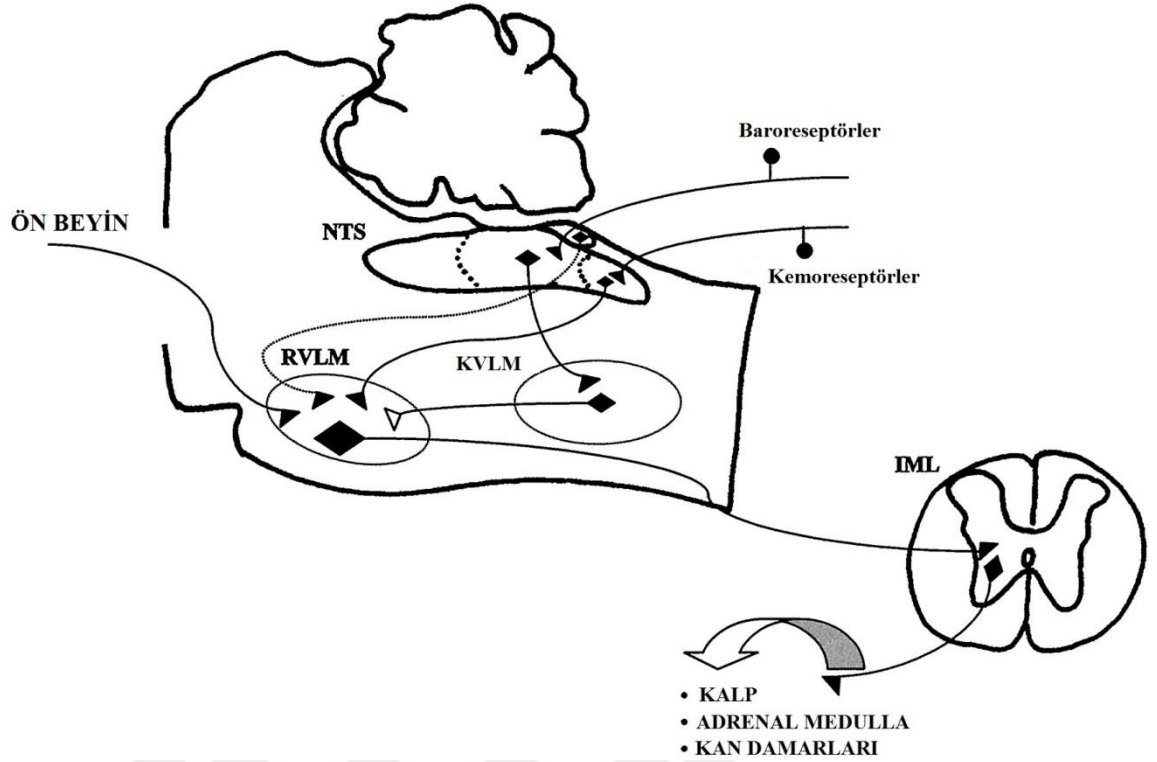


Şekil-6: Kardiyovasküler sistemin otonomik kontrolü (Andresen ve Kunze, 1994).

Yüksek medullar ve supramedullar bölgelerden gelen uyarımlar ile geniş sistemik arterler, kardiyopulmoner bölge ve bazı iç organlardan gelen uyarıcı sinyallerin ilk olarak sinaps yaptığı bölge medullanın dorsomedial bölgesinde yer alan NTS'dir. Bunun dışında deri ve iskelet kaslarından gelen afferent uyarımlar ise spinal kord üzerinden medullar vazomotor merkezlere iletilmektedir (Thomas, 2011). NTS'de, afferent uyarımların organizasyonunda, aminoasitler (L-glutamat, GABA, glisin), biyojenik aminler (noradrenalin, serotonin, asetilkolin), pürinler (ATP ve ADP) ve peptidler (anjyotensin II, vazopressin, oksitosin) gibi nöromodülatör ve nöromediatör göreve sahip birçok biyoaktif molekülün varlığı tespit edilmiştir (Andresen ve Kunze, 1994). NTS, kan basıncının merkezi düzenlenmesinde, supramedullar merkezler olarak hipotalamus ve lokus seruleusa direkt ve indirekt olarak projeksiyonlar göndermektedir. Yine kan basıncının regülasyonunda medullar merkezler olarak ise parasempatik motor merkezlerini, vagusun dorsomedial motor nükleusunu ve nükleus

ambiguusu innerve etmekle birlikte sempatik uyarımların düzenlenmesinde primer merkez olan ventrolateral medullaya da projeksiyonlar göndermektedir (Thomas, 2011 ve Singewald ve Philippu, 1996).

Ventrolateral medullar bölge içerisinde yer alan rostral ventrolateral medulla (RVLM), arteriyal kan basıncının sürdürülmesinde sempatik sinirlerin tonik olarak uyarılmasını sağlamakta ve spinal kord içerisinde yer alan intermediolateral hücre kolonunda (IML) yer alan sempatik preganglionik sinirleri direkt olarak innerve etmektedir. Yapılan çalışmalarda, RVLM'nin elektriksel ve kimyasal olarak uyarılmasının sempatik sinir aktivitesinde ve arteriyal kan basıncında artışlara neden olduğu rapor edilmektedir. Ventrolateral medullar bölgede yer alan bir diğer kardiyovasküler düzenleyici göreve sahip bölge ise kaudal ventrolateral medulladır (KVLM). KVLM, presempatik RVLM nöronlarının tonik GABAerjik inhibisyonunun ana kaynağıdır. KVLM, GABAerjik nöronlar bakımından zengin bir bölgedir ve RVLM nöronlarına direkt olarak projeksiyonlar göndermektedir. Kan basıncındaki ani artışlar sonucunda arteriyal baroreseptörler tarafından oluşturulan afferent uyarımlar ilk olarak NTS'ye ulaşmakta ve sonrasında NTS tarafından oluşturulan uyarıcı iletiler GABAerjik nöronlar olan KVLM'yi aktive etmektedir. KVLM nöronlarının bir kısmı tonik uyarımlarla baroreseptörleri ve NTS'yi uyarmakla birlikte bir diğer kısmı ise RVLM'ye GABAerjik inhibe edici uyarılar göndererek RVLM'nin kan basıncını arttırıcı etkisini inhibe etmektedir (Şekil 7) (Schreihofen ve Guyenet, 2002). Ayrıca yapılan deneysel çalışmalarda, KVLM nöronlarının kimyasal olarak uyarılmasıyla sempatik sinir aktivitesinde azalmaya bağlı renal ve mezenterik damarlarda vazodilatasyonların şekillendiği ve bunun sonucunda da hipotansiyon ve bradikardik yanıtların oluştuğu rapor edilmiştir (Blessing ve Reis, 1982; Blessing ve Reis, 1983; Cravo ve ark., 1991 ve Willette ve ark., 1987).



Şekil-7: Baroreseptör ve kemoreseptörlerin merkezi sinir sistemi içerisindeki yolları. (Colombari ve ark., 2001).

NTS, nükleus traktus solitarius; RVLM, rostral ventrolateral medulla; KVLM, kaudal ventrolateral medulla; IML, intermediolateral hücre kolonu. NTS, baro- ve kemo- reseptörlerden gelen uyarımların ilk sinaps yaptığı bölgedir ve beyin bir çok bölgesine uyarıcı veya inhibe edici uyarımlar göndermektedir. Bir premotor nöron olan RVLM, hedef organlardaki sempatik aktivasyonun uyarılmasında IML içerisinde yer alan preganglionic nöronlara uyarıcı iletiler göndermektedir. RVLM nöronları ön beyin bölgelerinden, NTS ve area postremadan uyarıcı iletiler (▲) alırken KVLM'den inhibitör uyarımlar (◻) almaktadır. Böylece RVLM'nin sempatik tonik uyarımları engellenerek kardiyovasküler tonus normal seviyelerde tutulmaktadır.

Kardiyovasküler sistemin otonomik düzenlenmesine katkıda bulunan merkezi sinir sistemi içerisinde yer alan bir diğer bölge ise hipotalamik PVN'dir (Swanson ve Sawchenko, 1983). PVN, omurgalı hayvanların ön beyin bölgesinde küçük bir alanı kapsar ve beyin 3. ventrikül kısmında yerleşiktir. Anatomik olarak magnoselüler ve parvoselüler nöronlar olarak iki alt üniteye ayrılır. Magnoselüler nöronlar arka hipofize kadar uzanır ve vazopressin ve oksitosinin kan dolaşımına verilmesinden sorumludur. Parvoselüler nöronlar ise merkezi sinir sistemi içinde kardiyovasküler düzenleme için önemli otonomik alanlarında içermek üzere çeşitli beyin bölgelerine sinir lifleri göndermektedir. Bu sistem içinde parvoselüler nöronların projeksiyonlar gönderdiği bölgelerden biri torakalumbal spinal kord içerisinde yer alan IML'dir. Bu bölgeye direkt olarak uzanır ve tonik uyarımlar gönderir. PVN, ayrıca kardiyovasküler regülasyona katılan NTS, RVLM ve KVLM ile de direkt ve indirekt bağlantılar kurarak sempatik sinir aktivitesinin düzenlenmesine katkıda bulunur. Sempatik sinir aktivitesinin inhibe edilmesinde görevli KVLM'ye uyarıcı iletiler göndermektedir.

Sempatik aktivasyonu pozitif yönlü uyaran RVLM'ye ise inhibe edici uyarımlar göndermektedir. Bunların yanında PVN'nin renal sempatik sinir aktivitesi üzerinede etkisi olduğu bilinmektedir (Dampney ve ark., 2005 ve Pyner, 2009).

2.4. Hemorajik Şok

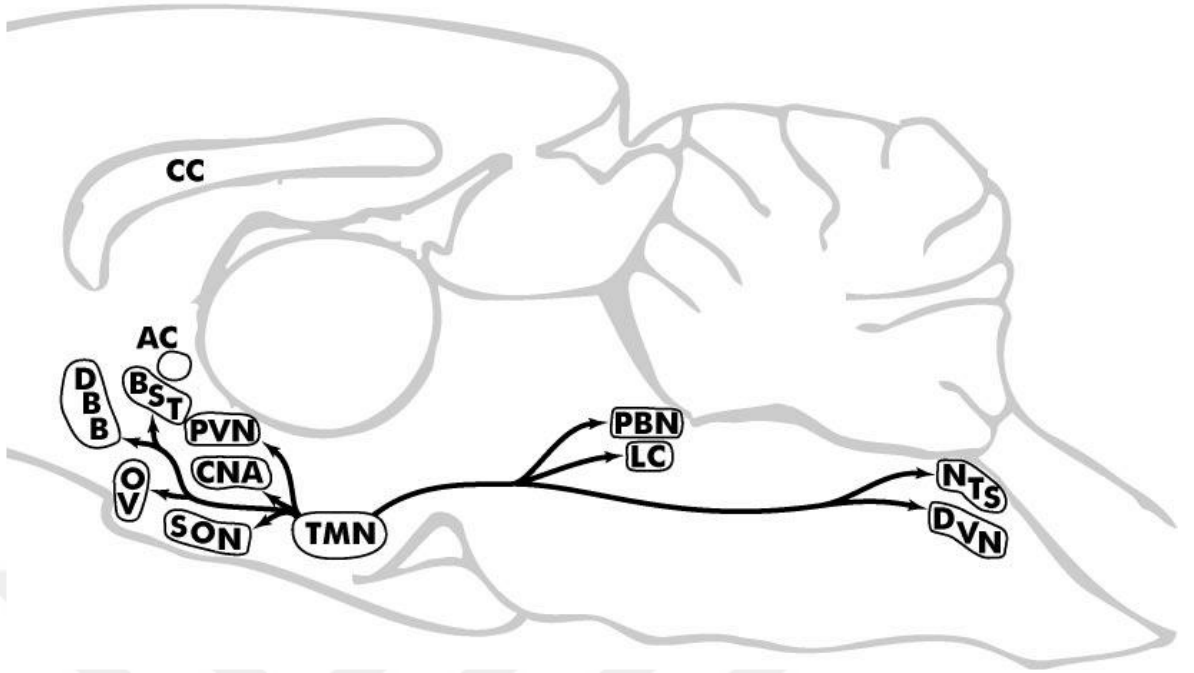
Şok, dokunun normal oksijenasyonunun sağlanması ve olumsuzluğa neden olan zararlı maddelerin uzaklaştırılması için acil müdahale gerektiren, organların yeteri kadar perfüze olamaması nedeniyle, sistemik inflamasyona, organ fonksiyonlarında kayba ve sonucunda ölüme neden olan dolaşım sistemi yetmezliğidir. Diğer bir ifadeyle, dolaşım sistemindeki yetersizlik sebebiyle, dokuların oksijen desteği ile ihtiyacı arasındaki düzensizliğe bağlı oluşan hipoperfüzyon durumudur (Özsaraç ve ark., 2004).

Hemorajik şok oluşumu sonrası ortaya çıkan değişiklikleri önlemek ve geri döndürmek için vücutta bir takım kompanzasyon mekanizmaları devreye girmektedir. Akut kan kaybı sonucunda ilk olarak koagülasyon basamaklarının aktivasyonu şekillenir. Yine kanama bölgesinde trombosit agregasyonu oluşur ve aktive olan trombositlerden tromboksan A₂ salınımı oluşurak hemoraji oluşan damarların kontraksiyonu şekillenir ve kanama alanında immatür pıhtı oluşur. Hasarlı alanlarda pıhtının stabilizasyonunu sağlamak adına kollajenler oluşturulur. Hemorajik şok sonrası azalan kan volümüne bağlı olarak baroreseptörler uyarılır ve medullar vazomotor merkezlerdeki uyarımın ortadan kalkmasıyla vagal tonusun azalmasına bağlı ve noradrenalin salınımının artmasıyla kalp hızı ve miyokardiyal kontraktileti artar. Bununla birlikte periferik damarlarda vazokonstriksiyon oluşur. Kanın vücut içerisindeki izlediği yollarda değişiklikler oluşarak kanın, deri, kas ve gastrointestinal sistem yerine beyin, kalp ve böbreklere yönlendirilmesi sağlanır. Şok durumuna yanıt olarak böbreklerde yer alan jukstaglomerüler aparatın renin salınımı uyarılır. Renin, anjiyotensinjenin anjiyotensin- I'e dönüşmesini sağlar. Sonrasında, anjiyotensin-I akciğer ve karaciğerde anjiyotensin- II'ye dönüştürülür. Anjiyotensin-II arteriyol düz kaslarında güçlü bir vazokonstriktif etkiye sahiptir ve bunun yanında böbreklerde adrenal korteksten aldosteron salınımını uyarır. Aldosteron hormonu, sodyum ve suyun vücutta tutulmasını sağlayarak hemorajik şokun etkilerinin azaltılmasına katkıda bulunur. Yine hemorajik şoka yanıt olarak antidiüretik hormonun (ADH) etkinliğinde de bir artış meydana gelir. ADH, oluşan hemoraji sonrası düşen kan

basıncı ve sodyum konsantrasyonuna bağlı olarak arka hipofizden salınmaktadır. ADH, böbrek içerisinde yer alan distal tubllerden, toplayıcı kanallardan ve henle kulbundan dolaylı olarak su ve tuzun tutulumunu sağlayarak damarlardaki kan hacmini arttırıcı etkiler ortaya koymaktadır. Bahsedilen tüm bu mekanizlar canlı organların perfüzyonunun sağlanmasıda etkilidir. Fakat, hemorajiyi yaratan patolojinin dzeltilemeyip devam etmesi durumunda kardiyak perfüzyonda azalma ve çoklu organ yetmezliği ortaya çıkmaktadır (Ramazanoğlu, 2003).

2.5. Histaminin Kardiyovasküler Düzenlemedeki Rolü

Merkezi sinir sistemi içerisinde, organizmanın birçok yaşamsal faaliyetlerine aracılık eden ve beyinde yaygın bir dağılım gösteren TMN'de yer alan histaminerjik nöronlar, kardiyovasküler sistemin otereglasyonunun sağlanmasıda da görev almaktadır ve beyin kardiyovasküler sistemin düzenlenmesinden sorumlu birçok bölgesine projeksiyonlar göndermektedir (Inagaki ve ark., 1988). Histaminerjik nöronlar, n beyin bölgelerinde bulunan ve kardiyovasküler sistem üzerinde etkili, Broca'nın diagonal bandına, PVN'ye, supraoptik nükleusa ve stria terminalisin bed nükleusuna ve bir innervasyon sağlamakla beraber amigdalaya da projeksiyonlar göndermektedir. n beyinde yer alan bu bölgeler, dolaşımın otonomik kontrolünü, nöronal mekanizmalar üzerinden ve/veya vazopressin salınımı aracılığıyla sağlamaktadır. Bunun yanında, duyuusal bir sirkumventrikular organ olan ve kan yoluyla taşınan maddelere karşı kardiyovasküler cevaplar oluşturan organum vaskulozumun lamina terminalisine de uyarımlar göndermektedir. n beyin bölgelerinden başka, parabrahiyal nükleus, lokus seruleus, NTS ve vagusun dorsal motor nükleusu gibi beyin sapında bulunan otonomik merkezler de histaminerjik nöronlardan projeksiyonlar almaktadır (şekil 8). Böylelikle merkezi histaminin, beyin içerisinde otonomik kontrol merkezleriyle anatomik olarak bağlantılar oluşturduğu ve kardiyovasküler regülasyonda önemli bir aracılık sağladığı görülmektedir (Bealer, 1999b ve Blandina ve ark., 2012).



Şekil-8: Şematik olarak çizilmiş sıçan beyinde, paraventriküler nükleusun tuberomamillar nükleusunda yer alan histaminergic nöronların, kardiyovasküler sistemin otonomik düzenlemesine aracılık eden beyin bölgelerine göndermiş olduğu projeksiyonlar. (Bealer, 1999b).

AC, anterior komissür; BST, stria terminalisin bed nüklusu; CC, korpus kalozum; CNA, amigdalanın merkezi nükleusu; DBB, Broca'nın diagonal bandı; DVN, vagusun dorsal motor nükleusu; LC, lokus seruleus; NTS, nükleus traktus solitarius; OV, organum vasculosum lamina terminalisi; PBN, parabrachial nükleus; PVN, paraventrikular nükleus; SON, supraoptik nükleus.

Kardiyovasküler düzenlemede potansiyel bir role sahip olan histamin ile yapılan ilk deneysel çalışmalarda, uyanık sıçanlara merkezi olarak enjeksiyonunun kan basıncında pressör bir etki yaratırken kalp atım sayısında ise bradikardik bir yanıt oluşturduğu gözlenmiştir (Gatti ve Gertner, 1983; Klein ve Gertner, 1981; Klein and Gertner, 1983 ve Singewald ve Philippu, 1996). Histaminin metabolik olarak deaktive edilmesinde görevli enzim olan HNMT'nin antagonistinin de merkezi enjeksiyonunun, hipotalamustaki histamin seviyelerinin artışına neden olarak yine kan basıncında artış ve kalp atım sayısında ise depressör bir etki yarattığı belirtilmektedir (Klein ve Gertner, 1981). Anestezi altındaki sıçanlarda yapılan merkezi histamin uygulamalarında ise histaminin kan basıncındaki pressör etkilerinin uyanık hayvanlardaki kadar yüksek olmadığı ve kalp atımı üzerindeki bradikardik yanıtların yerine taşikardik etkilerin ortaya çıktığı görülmüştür (Finch ve Hicks, 1976 ve Finch ve Hicks, 1977). Histaminin merkezi enjeksiyonları sonrasında ortaya çıkan bu pressör ve bradikardik etkilere histaminin H₁ reseptörlerinin aracılık ettiği belirtilmektedir. Çünkü histamin ya da H₁ reseptör agonistinin merkezi enjeksiyonları sonucunda aynı uyarıcı etkiler gözlenmekle birlikte yine H₁ reseptör antagonistinin merkezi

enjeksiyonuyla histaminin kardiyovasküler sistem üzerindeki pressör ve bradikardik yanıtlarının ortadan kalktığı rapor edilmektedir (Bealer, 1999b). Bununla birlikte, H₂ reseptörlerinin de histaminin pressör cevaplarının oluşmasında rolü olabileceği ileri sürülmektedir (Poulakos ve Gertner, 1989) ve merkezi histamin enjeksiyonu sonrasında oluşan bradikardik yanıtta H₂ reseptörlerinin aracılığı olduğu rapor edilmektedir (Bealer, 1999b). Yine yapılan bir çalışmada, i.v. olarak enjekte edilen hipertonic tuzlu su sonrası H₂ reseptörlerinin blokajının, pressör yanıtlarda değişme olmaksızın bradikardik yanıtın oluşmasını engellediği gösterilmiştir (Kenney ve Bealer, 1993). Merkezi H₃ reseptörlerinin stimülasyonu ise kardiyovasküler yanıtlarda bifazik etkiler oluşturmaktadır. H₃ reseptörlerinin uyarılması H₁ reseptörlerinin uyarılmasına bağlı olarak ilk anda bir pressör etki yaratırken sonrasında devamlı bir hipotansif ve bradikardik bir etki oluşturmaktadır. Oluşan hipotansiyonun, H₃ reseptör stimülasyonunun sonucu, histamin salınımının otoinhibisyonuna bağlı oluşabileceği rapor edilmektedir (Bealer, 1999b).

Yapılan diğer çalışmalarda, endojen histamin metabolizmasının uyarılmasının, merkezi sinir sistemi içerisinde yer alan nöronal histaminin kardiyovasküler sistemin üzerindeki kontrolünde destekleyici bir etkiye sahip olduğu belirtilmektedir (Schwartz ve ark., 1991). Örneğin, deneysel olarak pressör ve bradikardik yanıtların oluşturulması, hipotalamus içerisinde histaminin salınımını arttırmakla birlikte beyindeki histaminin katabolize olmasının engellenmesi, kan basıncında pressör yanıtların oluşmasına neden olmaktadır. Ayrıca, egzojen olarak verilen histaminin de endojen histamin ile aynı kardiyovasküler cevapları oluşturduğu gözlenmiştir. Bununla birlikte merkezi sinir sistemi içerisinde nöronal histaminin üretiminin engellenmesi veya farmakolojik olarak H₁ reseptörlerinin blokajı, periferel hiperosmolariteye bağlı oluşan pressör yanıtların oluşmasını engellemektedir (Akins ve Bealer, 1991).

Yapılan farklı birçok çalışmada, histamin, histamin agonistleri veya antagonistlerinin farklı beyin bölgelerine uygulanmasıyla, kan basıncı ve kalp atımı cevaplarında farklı yanıtların gözlemlendiği rapor edilmektedir. Ön beyin bölgelerine yapılan enjeksiyonlarda pressör yanıtların oluştuğu görülmekle birlikte histaminin posterior hipotalamik bölgeye veya anterior hipotalamik bölgeye yapılan enjeksiyonlarının, merkezi enjeksiyonunda olduğu gibi pressör ve bradikardik yanıtlar

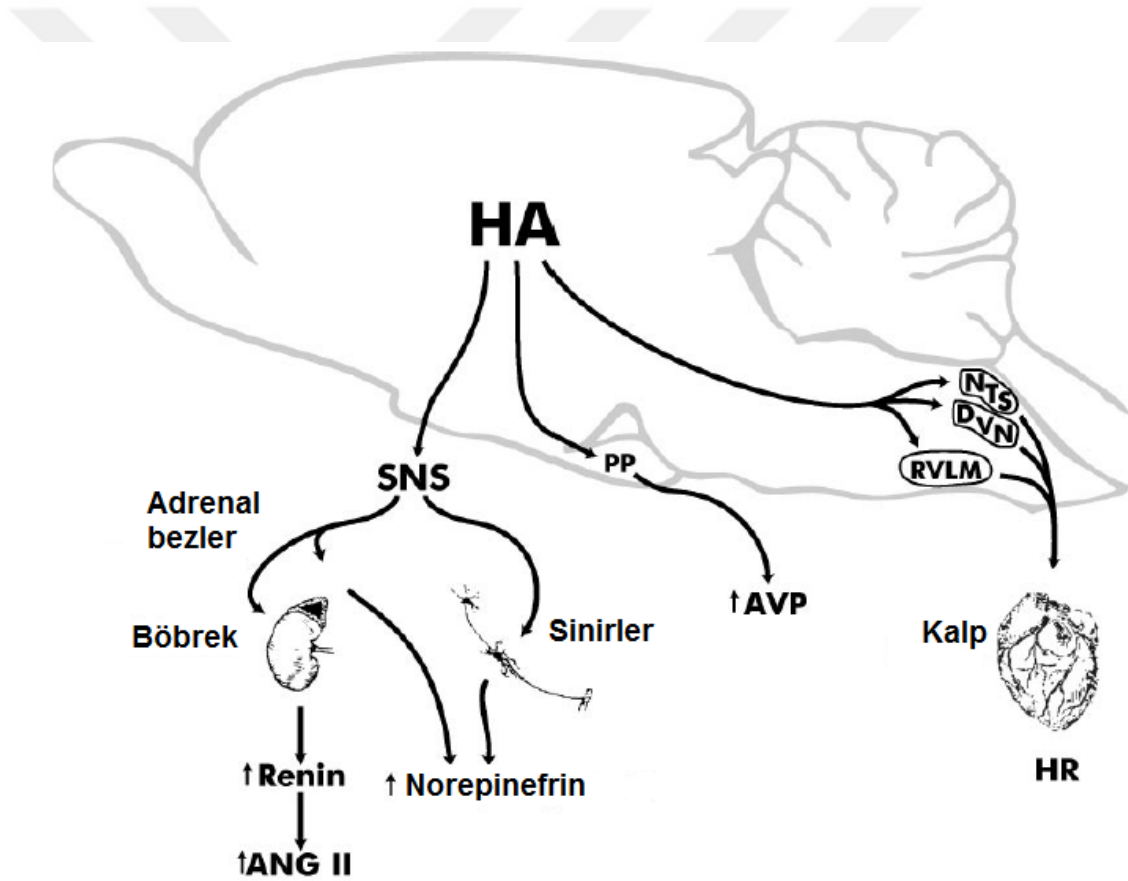
oluşturduğu rapor edilmektedir. Bunun yanında, yine kardiyovasküler sistemin otonomik düzenlenmesinde önemli yeri olan ve yoğun şekilde histaminerjik innervasyona sahip PVN'ye yapılan lokal histamin uygulamasının ise hem kan basıncında hem de kalp atım sayısında artışlara yol açtığı bildirilmektedir (Bealer ve Abell, 1995).

Yakın zamanda yapılan çalışmalarda NTS'ye yapılan bilateral lokal histamin enjeksiyonlarında PVN'deki etkilere benzer şekilde normotansif sıçanlarda pressör ve taşikardik etkiler oluşturduğu gösterilmiştir (Bhuiyan ve ark., 2011). Ayrıca histaminin serebral yan ventriküle veya NTS'ye yapılan enjeksiyonlarının karotid sinüs barorefleks hassasiyetinde azalmalara neden olduğu ve NTS'deki histamin reseptörlerinin karotid sinüs barorefleks cevaplarının oluşmasında önemli bir rolünün olduğu rapor edilmektedir (Wang ve ark., 2002 ve Wang ve ark., 2004). NTS'ye lokal olarak uygulanan histamin sonucu oluşan bu yanıtlara ağırlıklı olarak histaminin H₁ reseptörlerinin aracılık ettiği gösterilmiştir. Çünkü, bu bölgelere enjekte edilen histamin veya H₁ reseptör agonistinin oluşturduğu hipertansiyon ve taşikardik yanıtlar H₁ reseptör antagonistiyle tamamen ortadan kaldırılmıştır. H₁ reseptörleri, histaminin diğer reseptör alt tiplerine oranla NTS'de en yoğun bulunan histamin reseptörleridir (Bhuiyan ve ark., 2011) ve yapılan çalışmalarda, NTS'de yer alan H₁ reseptörlerinin uyarılması sonucu da sıçanlarda kardiyak baroreseptör refleksi fonksiyonunun azaldığı belirtilmektedir (Takagishi ve ark., 2014). Ayrıca, histamin NTS'deki bu sayılan etkilerini yoğun olarak H₁ reseptörleri aracılığıyla gösteriyor olsa da merkezi etkilerinin oluşmasına NTS'de yer alan H₃ reseptörlerinin de aracılığı olduğu rapor edilmektedir (Cumming ve ark., 1994).

Yine histaminin merkezi enjeksiyonları sonrasında oluşan karotid baroreseptör refleksi hassasiyetinde oluşan azalmaya lokus seruleusta yer alan alfa 2 reseptörlerinin ve ayrıca histaminin H₁ ve H₂ reseptörlerinin aracılığı olabileceği de bildirilmektedir (Wang ve Zhou, 2005 ve Wang ve ark. 2006).

Medullar bölgede yer alan ve kardiyovasküler düzenlemede kritik bir bölge olan RVLM'ye bilateral olarak uygulanan histamin enjeksiyonları sonucunda ise anestezi altındaki sıçanlarda doza bağlı olarak hipotansiyon ve bradikardik yanıtların ortaya çıktığı bildirilmekle birlikte oluşan bu etkilere histaminin H₂ reseptörlerinin aracılık ettiği de rapor edilmektedir (Bealer, 1999b ve Granata ve Reis, 1987).

Yapılan çok sayıdaki deneysel çalışmalarda, kan basıncı ve kalp atımı üzerinde aracılığı olan merkezi histamin reseptörlerinin uyarılması sonrasında spesifik periferik mekanizmaların aktivasyonları ya da inhibisyonları araştırılmaktadır. Şekil 9'da merkezi histaminerjik nöronların stimülasyonunun kardiyovasküler sistemin regülasyonundaki etkileri şematik olarak gösterilmektedir. Çalışmalar, hem sempatik sinir sisteminin vazokonstriktör etkisinin hem de vazokonstriktör özelliğe sahip hormonlar olan vazopressin ve anjiyotensin-II'nin merkezi histaminerjik sistemin kardiyovasküler cevaplarına aracılık ettiğini ortaya koymaktadır (Bealer, 1999b). Ayrıca, sempatik sinir aktivitesinin regülasyonunda histaminin H₁ reseptörlerinin rolü olduğu da yapılan çalışmalar sonucunda gösterilmiştir (Murakami ve ark., 2015).



Şekil-9: Merkezi histaminerjik sistem tarafından kardiyovasküler sistemin otonomik kontrolünün şematik görünümü (Bealer, 1999b).

ANG II, anjiyotensin-II; AVP, arjinin vazopressin; RVLM, rostral ventrolateral medulla; DVN, vagusun dorsal motor nükleusu; NTS, nükleus traktus solitarius; HR, kalp atım sayısı; PP, posterior hipofiz; SNS, sempatik nervöz sistem.

Merkezi histaminerjik sistemin sempatik sinir sisteminin aktivasyonundaki rolü, histaminin ekzojen olarak merkezi enjeksiyonları veya endojen olarak histamin nöronlarının uyarılması sonucu plazma katekolamin konsantrasyonlarının seviyelerine

bağlı olarak değerlendirilmektedir. Yapılan çalışmalarda, histaminin serebral yan ventriküle enjeksiyonu veya TMN'de bulunan histaminin, sinir gövdelerinin stimülasyonu sonucu noradrenalinin plazma konsantrasyonunun arttığı rapor edilmektedir (Akins ve Bealer, 1993 ve Bealer, 1999b). Yine histaminin RVLM'ye direkt enjeksiyonları sonrası oluşan hipotansiyon ve bradikardik yanıtların renal sempatik sinir aktivitesinin azalmasıyla ilişkili olabileceği de gösterilmektedir (Granata ve Reis, 1987).

Histamin ile ilgili yapılan çalışmalarda, histaminin vazopressinin salınmasında güçlü bir uyaran olduğu bildirilmektedir (Dogterom ve ark., 1976). Vazokonstriktör etkiye sahip vazopressin hormonunun antagonistiyle yapılan ön tedavi sonrası merkezi olarak enjekte edilen histaminin kardiyovasküler sistem üzerindeki pressör etkilerin uygulanan vazopressin antagonistiyle önemli derecede azaldığı bildirilmektedir (Gatti ve Gertner, 1983). Bunun yanında, histaminin PVN'ye yapılan lokal enjeksiyonu sonrasında oluşan pressör yanıtların periferal vazopressin reseptör antagonistiyle ortadan kaldırıldığı deneysel çalışmalar sonucunda gösterilmiştir. Bu sonuçlar doğrultusunda, PVN'deki histamin reseptörlerinin dolaşımdaki vazopressin hormonunun varlığına aracılık ettiği rapor edilmektedir (Bealer, 1999b).

Histaminin merkezi enjeksiyonları sonrasında, kardiyovasküler sistem üzerindeki düzenleyici etkilerine periferde vazopressin hormonunun aracılığının yanı sıra renin hormonunun ve dolayısıyla anjiyotensin-II'nin de aracılığının olduğu bildirilmektedir. Deneysel çalışmalar sonucunda histaminin merkezi enjeksiyonlarının, renin ve buna bağlı olarakta anjiyotensin-II'nin plazmadaki seviyelerinde artışlara neden olduğu ve bu artışlara histaminin H₂ reseptörlerinin aracılık ettiği gösterilmiştir (Matzen ve ark., 1990).

Merkezi sinir sistemi içerisinde bir nörotransmitter ve nöromodülatör özelliğe sahip olan histaminin normotansif hayvanlarda kardiyovasküler sistemi düzenleyici etkilere sahip olmasının yanısıra hemorajik şok oluşturulmuş hayvanlarda da kompensatuar etkilere sahip olduğu da bildirilmektedir. Histaminin merkezi enjeksiyonları sonrasında, hemorajik hipotansif sıçanlarda hipertansif ve taşikardik yanıtların oluştuğu ve bu yanıtların oluşmasında yoğun olarak histaminin H₁ reseptörlerinin rolü olduğu rapor edilmiştir (Jochem, 2000 ve Jochem ve Kasperska-Zajac, 2012). Merkezi sinir sistemi içerisinde histaminin katabolize olmasını sağlayan merkezi histamin

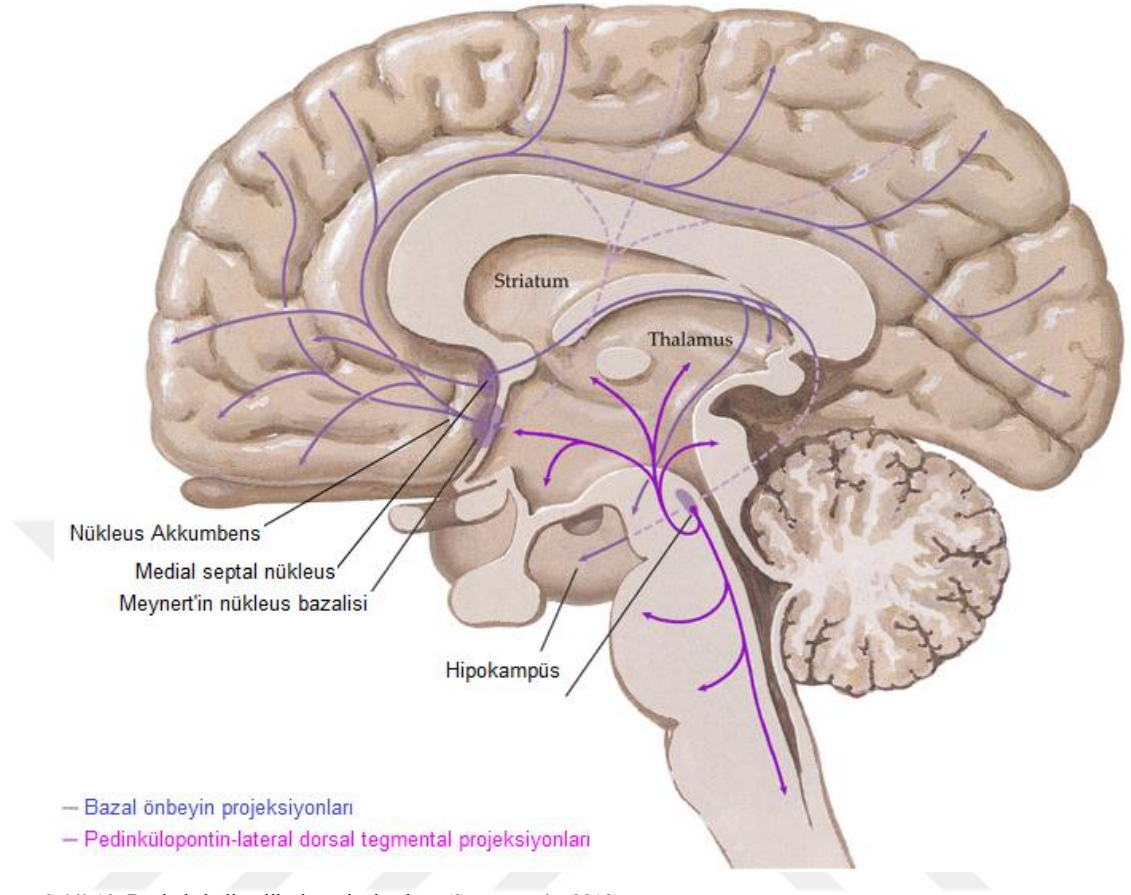
HNMT aktivitesinin inhibe edilmesi sonucunda endojen merkezi histamin seviyesinin arttığı ve hemorajik şok oluşturulmuş sıçanlarda pressör ve taşikardik yanıtların oluştuğu gösterilmiştir (Jochem, 2002c ve Jochem ve ark., 2002d). Ayrıca, histaminin prekürsörü olan L-histidin ile yapılan çalışmalar sonucunda da yine histamin HNMT aktivitesinin inhibe edilmesi ile oluşan yanıtlara benzer bulguların ortaya çıktığı belirtilmiştir (Jochem, 2003b). Bununla birlikte, hemorajik hipotansif şartlar altında histaminin kardiyovasküler düzenlemedeki etkinliğinin araştırıldığı birçok çalışmada, histaminin sempatik sinir sistemini (Jochem, 2004a), renin-anjiyotensin sistemini (Jochem, 2004b), arjinin vazopressini (Jochem, 2004c), proopiomelanokortin-türevi peptidleri (Jochem, 2004d) ve periferel adrenerjik reseptör stimülasyonunu (Jochem, 2003a) içine alan nöronal ve humoral kompensatuar mekanizmaları aktive ederek hemorajik hipotansiyonun olumsuz etkilerini ortadan kaldırdığı rapor edilmiştir.

Merkezi histaminin kardiyovasküler sistem üzerindeki etkilerine yine merkezi sinir sistemi içerisinde yer alan nörotransmitter sistemlerin aracılık ettiği yapılan deneysel çalışmalar sonucu ortaya konmuştur. Yapılan çalışmalar merkezi sinir sistemi içerisinde histaminerjik sistem ile adrenerjik sistem arasında bir interaksiyon olduğunu göstermektedir. Histaminin hem beyin dilimlerinde hem de izole sinaptozomlarda ve *in vivo* olarak seçilen beyin bölgelerinde noradrenalinin salınımını uyardığı belirtilmektedir (Bealer, 1999b). Bununla birlikte, α -adrenerjik reseptörlerin blokajı veya merkezi noradrenerjik sinir terminallerinin haraplanması sonrasında merkezi olarak enjekte edilen histaminin kardiyovasküler sistem üzerindeki pressör etkilerin azaldığı gösterilmiştir (Finch ve Hicks, 1976). Ayrıca PVN'ye mikrodiyaliz probu ile yapılan histamin perfüzyonu sonucu oluşan pressör etkilerin α_1 -adrenerjik reseptör antagonistiyle bloke edildiği bildirilmektedir (Bealer ve Abell, 1995). Yapılan çalışmalar sonucunda oluşan bu etkiler, histaminin kardiyovasküler regülasyonda noradrenerjik nöronlarla bir bağlantıya sahip olduğunu gösterir niteliktedir (Bealer, 1999b). H_1 reseptör antagonisti ile yapılan ön tedavi sonrası posterior hipotalamusa lokal olarak uygulanan nöropeptid Y'nin oluşturduğu pressör cevapların ortadan kaldırıldığı rapor edilmiştir (Martin ve ark., 1988). Anestezi altındaki sıçanlara yapılan merkezi atropin ön tedavisinin histamin tarafından oluşturulan taşikardik yanıtı azaltması histaminin kolinerjik sistem ile de bir bağlantısının olduğunu ortaya koymaktadır (Finch ve Hicks, 1976). Bu çalışmanın yanısıra, merkezi histaminin

merkezi kolinerjik sistem ile olan bağlantılarını gösteren bir diğer çalışmada ise hemorajik şok oluşturulmuş sıçanlarda, histaminin merkezi enjeksiyonları sonrası oluşan pressör ve taşikardik etkilerde kolinerjik sistemin nikotik ve muskarinik reseptörlerinin aracılığı olduğu rapor edilmiştir (Yalcin ve ark., 2009). Ayrıca, CDP kolin ile yapılan bir diğer çalışmada ise CDP kolinin merkezi enjeksiyonu ile oluşan pressör etkilere histaminin H₁ reseptörlerinin aracılık ettiği gösterilmiştir (Jochem ve ark., 2010). Bu çalışmalar, histaminergic sistem ile kolinerjik sistemin kardiyovasküler düzenlemede birbirleriyle etkileşim içerisinde olduğunu ispatlar niteliktedir. Merkezi kardiyovasküler regülasyonda önemli etkilere sahip histaminin kan basıncı ve kalp atım sayısı üzerindeki etkilerine, prostaglandinerjik sistem ürünü olan fosfolipaz A₂ aktivatörü melittin (Altınbas ve ark., 2012) ve araşidonik asitin de (Altınbas ve ark., 2014) aracılık ettiği yapılan çalışmalarda ortaya konmuştur. Bu çalışmalar, histaminin merkezi kardiyovasküler etkilerinde prostaglandinerjik sistemin de aracılığının olduğunu göstermektedir. Yine deneysel çalışmalar sonucunda merkezi histaminin bu anlatılan nörotransmitter sistemlerinden başka opioidergik sistem (Jochem ve Zwirski-Korcza, 2004e), anjiotensinerjik sistem (Jochem ve ark., 2006), serotonergik sistem (Jochem ve ark., 2007 ve Jochem ve ark., 2008), oreksinerjik sistem (Jochem, 2009), leptinerjik sistem (Jochem ve ark., 2016) ve dopaminergik sistem (Yanovsky ve ark., 2011) ile de merkezi interaksiyonlara sahip olduğu rapor edilmektedir.

2.6. Kolinerjik Sistem

Kolinerjik sistem, merkezi ve periferik sinir sistemi hücreleri arasındaki uyarıların iletiminde rol oynayan (Sulak ve Malas, 2002) ve merkezi sinir sistemi içerisinde nörotransmitter ve nöromodülatör etkilere sahip önemli bir sistemdir (Perry ve ark., 1999). Kolinerjik sistem, beyin içerisinde kompleks bağlantıların olduğu 3 farklı şekilde dağılım göstermektedir. İlk olarak, medial septal nükleus, Meynert'in nükleus bazalisi, diagonal band'ın vertikal nüklusu ve hipokampusün innervasyonunda görevli diagonal band nükleusun horizontal kısmı, kortikal bölgeler ve subkortikal çekirdekler bazal ön beyin kısmından projeksiyonlar almaktadır. İkinci dağılım ise, beyin sapından talamusa uzanan pedunkulopontin'in-lateral dorsal tegmental projeksiyonlarını, orta beyni ve diğer medulla oblongata bölümlerini içine almaktadır. Son olarak ise, striatum ve nükleus akkumbens internöronlarında yer almaktadır (Şekil 10) (Scarr ve ark., 2013).



Şekil-10: Beyinde kolinerjik sistemin dağılımı (Scarr ve ark., 2013).

Kolinerjik sistem, vücuttaki metabolik aktivitelerini bir sinyal taşıyıcı molekül olan ACh molekülü ile gerçekleştirmektedir (Eimar ve ark., 2013). ACh, kolin ve asetilkoenzim A'dan sentezlenir ve sentezlenmesinde kolinasetiltransferaz enzimi görev almaktadır. ACh, sentezlenmesinden sonra küçük sinaptik veziküllerde depo edilir ve veziküler ACh transporter enzimleri ile taşınarak oluşan uyarılar ile birlikte bir nörotransmitter olarak sinaptik aralığa salınır. Sinaptik boşluğa salınan ACh burada kolinerjik sistemin reseptörleri olan nikotinik veya muskarinik reseptörlere bağlanarak etkisini gösterir. Kullanılan ACh, kolinesterazlar tarafından hidrolize edilir. Memelilerde 2 çeşit kolinesterazın olduğu tespit edilmiştir. Bunlardan ilki ACh'nın sinaptik aralıkta inaktive edilmesini sağlayarak asetik asit ve koline dönüşmesini sağlayan asetilkolinesterazdır. Diğeri ise, kolinerjik sinirlerde, glia hücrelerinde, karaciğerde ve plazmada bulunan ve psödokolinesteraz veya nonspesifik kolinesteraz adıda verilen butirilkolinesterazdır (Sulak ve Malas, 2002).

Kolinerjik sistem içerisinde yer alan bir diğer önemli bileşik ise kolindir. Kolin, kolinerjik sistem içerisinde asetilkolinin oluşumunda öncül bir madde olmasının yanı sıra ACh reseptör agonisti olarak etkilerini göstermektedir. Bunun yanında, ACh'nın hidrolizi sonucu oluşan serbest kolinin, sinaptik boşlukta nikotinik asetilkolin reseptör aktivitesini ve hassiyetini düzenlediği de belirtilmektedir. Diğer bir görevi ise hücre zarının yapısını oluşturan fosfotidil kolin ve sifingomyelin gibi temel fosfolipidlerin sentezinde görev alır. Son olarak ise, organizmada genel bir metil verici molekül olarak da rol alır ve bu yolla da bir çok düzenleyici etkiye sahiptir (Ulus ve Cansev, 2010).

2.6.1. Kolinerjik Reseptörler

Kolinerjik sistem, doku ve organlardaki etkinliğini nikotinik ve muskarinik olmak üzere 2 farklı reseptör üzerinden gerçekleştirmektedir.

Nikotinik reseptörler, ligand-kapılı iyon kanallarından oluşmuştur. Hem sinir sistemi içerisinde hem de nöronal olmayan dokularda geniş bir dağılıma sahiptir ve kolinerjik sistem içerisinde α_2 - α_{10} ve β_2 - β_4 alt ünitelerine ayrılmaktadır. Merkezi sinir sistemi içerisinde, presinaptik bölgelerde (nörotransmitter salınımının düzenlenmesinde), hücre gövdelerinde veya dentritlerde (postsinaptik etkilere aracılık) bulunmaktadır (Gotti ve ark., 2006). Sinir sistemi dışında, nöronal olmayan dokularda da geniş bir dağılım göstermektedir. Yoğun olarak akciğerlerde ve hava yollarında, bunun yanında periferik otonomik nöronlarda ve lenfositlerde bulunmaktadır. Ayrıca, iskelet kaslarında, sinir kas kavşakları gibi otonomik olmayan sinir sonlanmalarında da yer almaktadır (Racké ve ark., 2006). Merkezi nikotinik reseptörler organizmada, transmitter salınımını, hücrelerin uyarılmasını ve nöronal integrasyonu sağlayarak uyku, uyanıklılık, anksiyete, ağrı, gıda alımı ve bazı bilişsel işlevlerin fizyolojik fonksiyonlarını etkilemektedir (Gotti ve ark., 2006).

Muskarinik reseptörler, G- protein ile ilişkili reseptör ailesinin bir üyesidir ve sinyallerini ikincil haberci mekanizmalarını kullanarak iletmektedir. Muskarinik reseptörlerin 5 farklı alt tipi mevcuttur. Bunlar M_1 , M_2 , M_3 , M_4 , M_5 'tir (Cabadak, 2006). Bu reseptör alttiplerinden M_1 'in, yoğun olarak beynin korteks bölgesinde ve striatumda, M_2 'nin kalp ve beyincikte, M_3 'ün düz kas ve egzokrin salgı bezlerinde, M_4 'ünü beynin striatumunda ve M_5 'in ise substantia nigra'da yer aldığı belirtilmektedir (Nathanson, 2001). Muskarinik reseptörler, merkezi ve periferik sinir sistemi

içerisinde, otonom sinirler tarafından uyarılan kalpte, solunum yollarında, gastro-intestinal sistemde, üriner sistemde, göz ve egzokrin bezlerde bulunmaktadır. Muskarinik ACh reseptörleri, kalp atımı ve kan basıncı regülasyonunda, vazodilatasyonda, bronkokonstrüksiyonda, termoregülasyonda, gastro-intestinal sistem organlarının motilitesinde, egzokrin ve endokrin bez salgılarının uyarılmasında ve ayrıca motor aktivitenin ve duyunun düzenlenmesinde, hafıza ve öğrenme gibi olayların kontrolünde görevlidir (Cabadak, 2006).

2.6.2. Kolinerjik Sistemin Kardiyovasküler Etkileri

Kolinerjik sistem ile ilgili yapılan çalışmalarda, kolin ve türevlerinin, farklı yollardan yapılan enjeksiyonlarının insan veya sıçanlarda, kardiyovasküler sistem üzerinde farklı etkilere sahip olduğu bildirilmiştir. Kolinerjik sistemin nörotransmitteri olan ACh ile yapılan çalışmalarda kedilere i.v. yolla verilen ACh'nın kardiyovasküler sistem üzerinde pressör ve taşikardik yanıtlara neden olduğu ve bu etkilere muskarinik asetilkolin reseptörlerinin aracılık ettiği bildirilmektedir (Bhargava ve ark., 1978).

İntravenöz veya intraperitoneal yolla enjekte edilen kolinin ise insanda ve sıçanlarda kan basıncını düşürdüğü gösterilmekle (Ulus ve Cansev, 2010) birlikte merkezi enjeksiyonlarının pressör etkilere neden olduğu (Arslan ve ark., 1991; Isbil-Buyukcoskun ve ark., 2001; Savci V, 2002b ve Srimal ve ark., 1969) ve ayrıca oral yolla verilen kolinin ise kan basıncı üzerinde herhangi bir etki yaratmadığı bunun yanında Alzheimer hastalığına sahip kişilerde hipotansif etkiler oluşturduğu rapor edilmiştir (Ulus ve Cansev, 2010). Kolin ile yapılan çalışmalar sonucunda, kolinin merkezi enjeksiyonlarının kan basıncında yarattığı pressör etkilerin yanında, kalp üzerinde bradikardik yanıtlara neden olduğu bildirilmektedir (Arslan ve ark., 1991 ve Caputi ve Brezenoff, 1980). Kolinin, normotansif sıçanlarda, merkezi enjeksiyonlarının oluşturduğu pressör etkilere periferde sempato-adrenal sistemin ve renin-anjiyotensin sistemin aracılık ettiği de ortaya konmuştur (Arslan ve ark., 1991; Bhargava ve ark., 1978 ve Isbil-Buyukcoskun ve ark., 2001). Ayrıca, kolinin merkezi sinir sistemi içerisinde yer alan sisterna magnaya ve dorsal medullar bölgeye yapılan enjeksiyonlarının kardiyovasküler sistem üzerinde inhibe edici etkiler ortaya koyduğu belirtilmektedir (Kubo ve Misu, 1981b ve Kubo ve Misu, 1981c). Kolinin merkezi uygulamaları sonucu oluşan kan basıncındaki pressör etkilere hem nikotinik hem de muskarinik ACh reseptörlerinin aracılığı olduğu gösterilmiştir (Arslan ve ark., 1991

ve Li ve Buccafusco, 2004). Kolinerjik sistem ile ilgili yapılan diğerk çalışmalarda, hemorajik şok oluşturulmuş sıçanlara, kolinin merkezi ya da i.p. enjeksiyonlarının hemorajik şoku geri döndürdüğü, i.v. olarak enjekte edilen kolinin ise hemorajik şok sonrası oluşan kan basıncı düşüklüğünü daha da arttırdığı belirtilmiştir (Savci ve ark., 2003 ve Ulus ve ark., 1995). Hemorajik şok oluşturulmuş sıçanlarda, kolinin merkezi ya da i.p. enjeksiyonlarının oluşturduğı pressör etkilerde merkezi nikotinic ACh reseptörlerinin de görev aldığı ve ayrıca bu etkilere periferde vazopressin ve adrenalinin aracılık ettiğı de rapor edilmiştir (Isbil-Buyukcoskun ve ark., 2008; Savci ve ark., 2002a ve Ulus ve ark., 1995). Hemorajik şoktan farklı olarak; spinal kesii, α -adrenoseptör, otonomik ganglion blokajı ya da 6-hidroksidopamin ile oluşturulan kimyasal sempatektomi ile oluşturulan hipotansiyonda, merkezi yolla kolin enjeksiyonları ile hipotansiyonun geri döndürüldüğü deneysel çalışmalar ile gösterilmiştir (Gurun ve ark., 1997; Savci ve Ulus, 1996 ve Savci ve Ulus, 1998).

Bir kolinerjik agonist gibi davranan CDP-kolin ile yapılan çalışmalarda ise CDP-kolinin merkezi ve periferik enjeksiyonlarının hem normotansif hem de hipotansif sıçanlarda kan basıncı üzerinde pressör etkilere sahip olduğı ve kalp atımı üzerinde ise bradikardik etkiler oluşturduğı gösterilmiştir (Cansev ve ark., 2007; Savci ve ark., 2002b; Savci ve ark., 2003; Topuz ve ark., 2014). Anestezi altındaki hemorajii oluşturulmuş sıçanlarda, CDP-kolinin merkezi ve i.v. enjeksiyonlarının superior mezenterik arter ve renal arterlerdeki kan akımını düzenlediğı, hipotansiyonu geri döndürerek sıçanların yaşam süresini uzattığı bildirilmiştir (Yılmaz ve ark., 2006).

2.7. Nükleus Trakstus Solitarius ve Posterior Hipotalamusun Kardiyovasküler Sistem Üzerindeki Etkilerinde Kolinerjik Sistemin Aracılığı

NTS, merkezi sinir sistemi içerisinde, periferden gelen kardiyovasküler afferent uyarımların uğradığı ilk bölgedir (Andersen ve Kunze, 1994) ve kardiyovasküler sistem ile ilgili olarak otonomik ve visseral fonksiyonların entegrasyonunda önemli bir rol oynar (Lawrence ve Jarrot 1996; Loewy, 1990; Millfin ve Felder, 1990 ve Van Giersbergen ve ark., 1992). ACh, kardiyovasküler fonksiyonların merkezi düzenlenmesinde sıklıkla görev alan bir nörotransmitterdir. Merkezi sinir sistemi boyunca geniş bir dağılıma sahip olmakla birlikte kan basıncının kontrolünü de içeren, merkezi otonomik düzenlemelere katkıda bulunmaktadır (Shihara ve ark., 1999). NTS içerisindeki nöronlarda, asetilkolinesteraz, kolinasetiltransferaz, ACh,

muskarinik ve nikotinik reseptörlerin tanımlanması kolinerjik sistemin NTS'deki varlığını ortaya koymaktadır (Criscione ve ark., 1983; Helke ve ark., 1983; Kobayashi ve ark., 1978; Schwartz ve ark., 1982; Simon ve ark., 1981 ve Wamsley ve ark., 1991). NTS içerisinde kolinerjik reseptörler tanımlanmakla birlikte özellikle muskarinik reseptör alt tipi olan M_2 reseptörlerinin ve nikotinik reseptör alt tipi olan $\alpha 3\beta 4$ ve $\alpha 7$ nikotinik reseptör alt tiplerinin bu bölgede yoğun olarak yer aldığı belirtilmektedir (Criscione ve ark., 1983; Dhar ve ark., 2000 ve Smith ve Uteshev, 2008). Çalışmalar sonucunda, ACh veya nikotinin NTS'ye lokal enjeksiyonları sonrasında arteriyal baroreflaks stimülasyonunun uyarılmasına benzer şekilde hipotansif ve bradikardik yanıtların oluştuğu belirtilmiştir (Criscione ve ark., 1983 ve Kubo ve Misu, 1981a). Ayrıca, bir muskarinik agonist olan karbakolün, NTS'nin orta bölümüne yapılan lokal enjeksiyonlarında hem anestezi altındaki hem de uyanık durumdaki sıçanlarda doza bağlı olarak baroreflaks yanıtına benzer şekilde hipotansiyon ve bradikardi yarattığı da ortaya konmuştur (Furuya ve ark., 2014). Bunun yanında, NTS içerisinde nikotinik reseptör aktivasyonu sonucunda da karbakolün oluşturduğu yanıtlara benzer şekilde kan basıncında ve kalp atım sayısında düşmeler görülmüştür (Dhar ve ark., 2000). Yapılan diğer çalışmalarda ise, ACh'nin NTS'ye enjeksiyonu sonrasında oluşan hipotansif ve bradikardik yanıtların muskarinik reseptör antagonisti atropin ile yapılan ön tedavi sonrasında inhibe edildiği fakat nikotinik reseptör antagonisti hekzametonyum ön tedavisi sonrasında ise herhangi bir etkinin oluşmadığı belirtilmektedir (Criscione ve ark., 1983). Atropin ön tedavisinin, ACh'nin NTS'ye enjeksiyonu sonrasında oluşan etkileri ortadan kaldırmasının yanısıra atropinin yüksek dozlarının NTS'ye enjeksiyonları sonrasında pressör yanıtların oluştuğu da rapor edilmektedir (Tsukamoto ve ark., 1994). Yapılan bir diğer çalışmada, M_2 reseptör agonisti cis-metildioksolan'nın NTS'ye enjeksiyonu sonrasında da kan basıncında ve kalp atımında düşmelerin oluşması ACh'nin NTS'de oluşturduğu etkilere muskarinik M_2 reseptörlerinin aracılık ettiğini düşündürmektedir (Sundaram ve ark., 1989). ACh enjeksiyonunun yanısıra, nikotin ile yapılan çalışmalarda ise nikotinin NTS'ye enjeksiyonu sonrasında oluşan hipotansif ve bradikardik etkilerin nikotinik reseptör antagonisti hekzametonyum ön tedavisiyle ortadan kalktığı gösterilmiştir (Kubo ve Misu, 1981a).

Merkezi sinir sistemi içerisinde, kardiyovasküler regülasyondan sorumlu bölgeler arasında yer alan ve NTS'den sonra çalışmamızın ana hatlarını oluşturan diğer bir bölge ise PH'dir. Hipotalamusta yapılan immünohistokimyasal boyamalarda ACh sentezinde görevli kolin asetiltransferazın hipotalamusta geniş bir yayılıma sahip olduğu ve yine yapılan boyamalarda bu enzimin ve kolinerjik sinirlerin hipotalamusun posterior kısmında da yoğun olarak bulunduğu belirtilmektedir (Rao ve ark., 1987 ve Ruggiero ve ark., 1990). Ayrıca, PH'de push-pull tekniği ile yapılan çalışmalarda da ACh'nın bu bölgedeki varlığı gösterilmiştir (Prast ve Philippu, 1992). Uzun yıllardır yapılan çalışmalar PH'nin, kardiyovasküler sistemin merkezi kontrolünde düzenleyici bir etkiye sahip olduğunu göstermekle birlikte bu etkilerde merkezi sinir sistemi içerisinde yer alan birçok nörotransmitter ve nöromodülatör maddenin yanında kolinerjik sistem ürünü olan ACh'nda aracılığının olduğu rapor edilmiştir (Kang ve Koh, 2007). Ayrıca, PH'de yer alan ACh'nın kardiyovasküler düzenlemede baroreseptör refleksin modülasyonunda ve spontan hipertansif sıçanların hipertansiyonunda rol aldığı da belirtilmiştir (Brezenoff ve ark., 1982; Brezenoff ve Xiao, 1989 ve Criscione ve ark., 1983). Bir kolinerjik agonist olan karbakolün ve kolinesteraz inhibitörleri olan fizostigmin ve neostigminin PH'ye mikroenjeksiyonlarının kardiyovasküler sistem üzerinde pressör etkiler yarattığının belirtilmesinin yanında (Buccafusco ve Brezenoff, 1979 ve Martin, 1996) oluşan bu pressör etkilerde ganglionik nikotinik ve muskarinik reseptörlerin aracılığının olduğu gösterilmiştir (Martin, 1992; Methvin ve Martin, 1998 ve Xiao ve Brezenoff, 1988). Yine PH'de kolinerjik sistemin kardiyovasküler sistem üzerindeki etkinliğinin gösterilmesi amaçlanan çalışmalarda, kolinerjik sistem agonisti olan karbakolün daha önce de belirtildiği üzere PH'ye enjeksiyonunun kan basıncı üzerinde pressör ve kalp atımı üzerinde taşikardik yanıtlar oluşturmasının yanında oluşan bu yanıtlarda sempatik sinir sisteminin ve anterior hipotalamusta anjiotensin-II nöronlarının aktive olduğu ve ayrıca vazopressin salınımının da arttığı rapor edilmiştir (Hagiwara ve ark., 2005; Martin, 1996 ve Methvin ve Martin, 1998).

2.8. Histaminerjik ve Kolinerjik Sistemin Etkileşimleri

Merkezi sinir sistemi içerisinde histaminin etkinliği üzerine yapılan çalışmalarda, histaminin fare ve sıçan beyinlerindeki sentez-yıkım döngüsünde ve kan basıncı üzerindeki pressör etkilerinde kolinerjik muskarinik ve nikotinik reseptörlerin rol aldığı rapor edilmektedir (Młynarska, 1994 ve Oishi ve ark., 1990). Bunun yanında, anestezi altındaki kedilerde yapılan çalışmalarda, histaminin periferde, kalp ve damar üzerindeki kolinerjik iletimde rol aldığı belirtilmiştir (Jandhyala ve ark., 1981). Anestezi altındaki sıçanlara yapılan merkezi atropin ön tedavisinin ise histaminin kardiyovasküler sistem üzerinde oluşturduğu taşikardik yanıtı azalttığı rapor edilmektedir (Finch ve Hicks, 1976). Histaminin, merkezi sinir sistemi içerisinde farklı bölgelerde göstermiş olduğu etkilerinde de kolinerjik sistemin aracılığı olduğuna dair kanıtlar yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (Bielkiewicz ve ark., 1980). Anestezi altındaki sıçanlarda, beyin septo-hippokampal bölgesindeki kolinerjik sistem aktivitesinin modülasyonunda histaminerjik sistemin bir aracılığı olduğu belirtilmekle birlikte bu etkilerin histaminin H₂ reseptörleri üzerinden sağlandığı belirtilmektedir (Mochizuki ve ark., 1994). Bir başka çalışmada ise, sıçanlarda, medial septum-diagonal band komplekse direkt olarak enjekte edilen histamin, H₂ reseptör agonisti veya H₃ reseptör antagonistlerinin hipokampal ACh'nın salınımını arttırdığı ve ayrıca, nükleus basalis magnosellularisteki histaminin H₁ reseptörlerinin aktivasyonları sonucunda da beyin korteks bölgesindeki ACh'nın spontan olarak salınımının arttığı yapılan mikrodializ çalışmalarıyla ortaya konmuştur (Bacciottini ve ark., 2002 ve Cecchi ve ark., 2001). 3,4-methylenedioxy-methamphetamine (MDMA) ile yapılan bir çalışmada ise MDMA'nın sıçan striatal beyin kesitlerinde histamin H₁ reseptörleri üzerinden ACh salınımını uyardığı rapor edilmiştir (Fischer ve ark., 2000). Yine yapılmış deneysel çalışmalarla, histaminin, agonist veya antagonistlerinin merkezi enjeksiyonlarının nükleus akkumbente (Kraus ve ark., 2001 ve Kraus ve ark., 2013), amigdalada (Passani ve ark., 2000), ventral striatumda (Philippu ve ark., 1999; Prast ve ark., 1997; Prast ve ark., 1999a ve Prast ve ark., 1999b), hipokampüste (Bacciottini ve ark., 1999 ve Bacciottini ve ark., 2000), frontal kortekste (Dringenberg ve ark., 1998), medial septum ve diagonal band Broca'da (Gorelova ve Reiner, 1996), entorhinal kortekste (Arrang ve ark., 1995) yer alan ACh'nın salınımını modüle ettiği bildirilmekle birlikte, beyinde, histaminin sentez ve salınımının düzenlenmesinde

muskarinik reseptörlerin görev aldığı (Gulat-Marnay ve ark., 1989) ve ayrıca muskarinik ACh reseptörlerinin merkezi sinir sistemi içerisinde hipotalamusta (Prast ve ark., 1995) olmakla birlikte özellikle anterior hipotalamusta M_1 ve M_3 reseptörleri üzerinden histamin salınımının modülasyonunda rol aldığı gösterilmektedir (Prast ve ark., 1994a ve Prast ve ark., 1994b). Ayrıca, kan basıncının merkezi düzenlenmesinde bir kavşak olarak görev alan NTS'de, karotid sinüs baroreseptör refleksinin regülasyonunda, histaminerjik sistem ile kolinerjik sistemin arasında çapraz bir interaksiyon olduğu ve karotid sinüs baroreseptör refleksin düzenlenmesine, histaminerjik sistemin NTS'de H_1 ve H_2 reseptörleri üzerinden kolinerjik sistemin ise M_1 ve M_2 reseptörleri üzerinden etki gösterdikleri rapor edilmiştir (Hu ve ark., 2013). Ayrıca, hemorajik şok oluşturulmuş sıçanlarda merkezi olarak uygulanan histaminin hemorajik şoku geri döndürücü etkilerine kolinerjik sistem reseptörleri muskarinik ve nikotinik reseptörlerin aracılığının olduğu (Yalcin ve ark., 2009), bunun yanında yine hemorajik hipotansif şartlar altında bir kolinerjik agonist gibi davranan CDP-kolinin merkezi enjeksiyonu sonrasında kardiyovasküler sistem üzerinde oluşan pressör etkilere histaminin H_1 reseptörlerinin aracılık ettiği belirtilmiştir (Jochem ve ark., 2010). Böylece bu çalışmaların sonuçları histaminerjik ve kolinerjik sistemler arasında kardiyovasküler düzenlemede birbirleriyle karşılıklı etkileşime sahip olduğunu gösterir niteliktedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Genel

Bu çalışmada Uludağ Üniversitesi Deneysel Hayvanları Yetiştirme ve Araştırma Merkezi'nden sağlanan 250 - 300 g ağırlığında Wistar-Albino ırkı 140 adet erişkin erkek sıçan kullanıldı. Laboratuvar ortamına adaptasyonları için sıçanlar, uygulamalardan bir hafta önce deney hayvanları merkezinden alındı ve her kafeste 3 hayvan olacak şekilde yem ve su alımları serbest bırakılarak bakıldılar. Hayvanların bulunduğu odanın ısısı 20-25 °C, nemi % 60-70 değerlerinde sabit tutuldu. Oda 12 saat aydınlık - 12 saat karanlık (08:00 – 20:00 saatleri arası aydınlık) döngüsüyle aydınlatıldı.

Çalışmadaki tüm cerrahi ve deneysel uygulamalar, Uludağ Üniversitesi Etik Kurul Komitesi tarafından 04.03.2014 tarihinde 2014 – 05 / 02 karar no ile onaylandı.

3.2. Cerrahi İşlemler

3.2.1. Kateterizasyon İşlemi

Sıçanlar ketamin / ksilazin karışımı (70 / 10 mg / kg; kas içi) ile anesteziye alındı. Kardiyovasküler parametrelerin kaydı ve hemorajik şokun oluşturulabilmesi için, sıçanların sol femoral arterleri, içi heparinli (100 Ü / ml) % 0,9 tuzlu su ile doldurulmuş polietilen kateter (PE50; Clay Adams, BD. Co, NJ, ABD) ile kateterize edildi. Kateterizasyon uygulamasından sonra kateter deri altından geçirilerek hayvanların ense bölgesinden çıkartıldı.

3.2.2. Serebral Yan Ventriküle Kanül Yerleştirilmesi

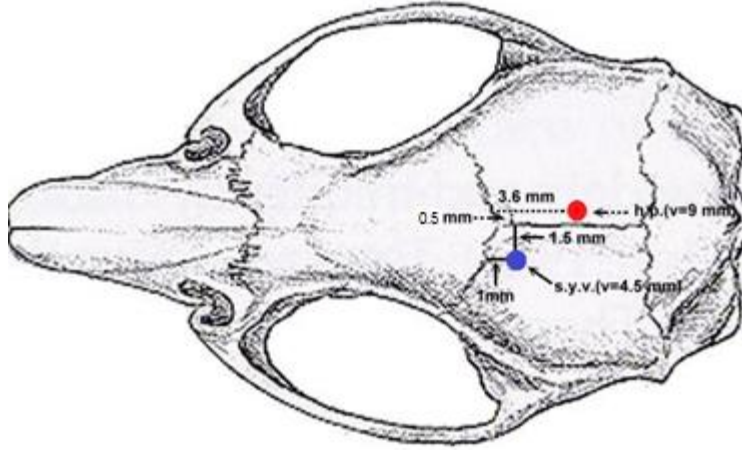
Sıçanlara lateral ventrikül yoluyla merkezi enjeksiyonlar yapabilmek için sıçanların sol s.y.v.'lerine kılavuz kanül yerleştirildi. Bunun için arteriyel kateterizasyon işleminden hemen sonra ketamin / ksilazin (70 / 10 mg / kg; kas içi) anestezisi altındaki sıçanların kafa derisi tıraşlanıp kafatası stereotaksik alete yerleştirildi ve kafatası sabitlenerek kafa derisi orta hattan kesilip kemik net bir şekilde ortaya çıkarıldı. Takiben Paxinos ve Watson'un Sıçan Beyin Atlası'nda (Paxinos ve Watson, 2005) belirtilen koordinatlara göre bregma "0" noktası olarak kabul edilerek,

1 mm posterior, orta hattın 1,5 mm lateral'deki (sağ) bölge 1 mm'lik matkap ucuyla delinerek 22G paslanmaz çelik iğneden hazırlanmış (laboratuvarımızda iğne uçlarından hazırlanan) kafatasından itibaren 4,5 mm vertikale ulaşacak olan kılavuz kanül bu delikten sokularak lateral ventriküle doğru itildi (Şekil 11 A, B ve Şekil 12 A). Kılavuz kanülün dışarıda kalan kısmı dişçi akriliği (Adhesor Carbofine, Spofa Dental, Czech Republic) ile kafatasına sabitlendi.

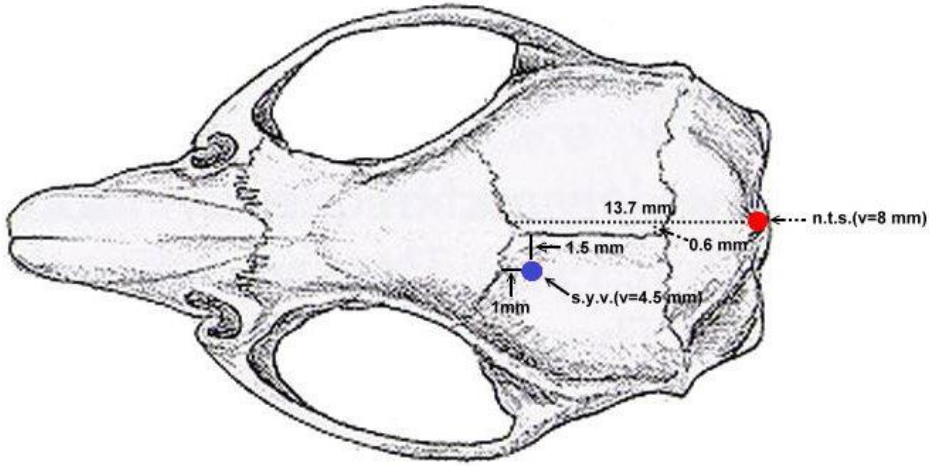
3.2.3. Mikrodiyaliz Problarının Yerleştirilmesi

Serebral yan ventriküle kılavuz kanül yerleştirildikten sonra, *in vivo* mikrodiyaliz uygulamaları için anestezi altında kafatası stereotaksik alete yerleştirilmiş sıçanların PH ve NTS bölgesine 18 kDa molekül ağırlığına kadar olan maddelerin geçişine uygun ve 2 mm uzunluğundaki membrana sahip olan el yapımı mikrodiyaliz problemleri Paxinos ve Watson'un Sıçan Beyin Atlası'nda (Paxinos ve Watson, 2005) belirtilen koordinatlara göre sıçanların kafatasına yerleştirildi. Problemler, PH'den mikrodiyaliz çalışması için; bregma "0" noktası kabul edilerek, 3,6 mm posterior, 0,5 mm lateraldeki (sağ) bölgenin 1 mm'lik matkap ucuyla delinmesiyle oluşan delikten 9,0 mm vertikale ilerletilerek kafatasına yerleştirildi ve dişçi akriliği (Adhesor Carbofine, Spofa Dental, Czech Republic) ile sabitlendi (Şekil 11 A ve Şekil 12 B). NTS için ise problemler; bregma "0" noktası kabul edilerek, 13,7 mm posterior, 0,6 mm lateraldeki (sağ) bölgenin 1 mm'lik matkap ucuyla delinmesi sonucu oluşan delikten 8,0 mm vertikale ilerletilerek kafatasına yerleştirildi ve dişçi akriliği (Adhesor Carbofine, Spofa Dental, Czech Republic) ile sabitlendi (Şekil 11 B).

A



B



Şekil-11: PH (A) ve NTS B) (kırmızı) için mikrodiyaliz probunun ve s.y.v. (A, B) enjeksiyonu (mavi) için kılavuz kanülün bregmaya göre yerleşim yeri.

Koordinatlar Paxinos ve Watson Sıçan Stereotaksik koordinatlarını gösteren atlasan alınmıştır (Paxinos ve Watson, 2005).



Şekil-12: Sıçanın stereotaksik alete yerleştirilmiş hali.

Stereotaksik alete yerleştirilmiş sıçanın kafatasına s.y.v. kanül (A) ve mikrodiyaliz probunun (B) yerleştirilmesi.

3.3. Kan Basıncı Ölçümleri ve Hemorajik Şok Oluşturulması

Cerrahi işlemler tamamlandıktan sonra anestezi altındaki sıçanlar, beden ısılarını 37 °C’de sabit tutmak amacıyla ısıtıcı su sirkülatörünün pedleri üzerine alındı. Kardiyovasküler kayıtlar için arteriyel kateter, MP36 sistemine (BIOPAC Systems Inc., CA, USA) bağlı BPT 300 (BIOPAC Systems Inc., CA, USA) volüm transdüsörüne bağlandı (Şekil 13). İlaç uygulamadan önce 15 dakika süre ile bazal kan basıncı ve kalp hızı verileri MP36 sistemi, Acqknowledge programı (BIOPAC System Inc., CA, ABD) kullanılarak kaydedildi. Kan basıncı, ortalama kan basıncı olarak (mmHg), kalp hızı ise dakika kalp atım sayısı (atım / dakika) olarak değerlendirildi.

Sıçanlarda hemorajik şok oluşturmak için kontrol kan basınçları ve kalp atım sayıları alındıktan sonra arteriyel kateter volüm transdüsöründen ayrıldı. Sıçanlar, 100 g vücut ağırlığı başına 1,5 ml kan alınacak şekilde 10 dakika boyunca kanatıldılar. Kanatmanın bitiminde arteriyel kateter 0,1 ml heparinli tuzlu su (50 Ü / ml) ile yıkandı ve tekrar volüm transdüsörüne bağlandı. Kardiyovasküler parametrelerin stabilizasyonu için 10 dakika boyunca beklendi. Stabilizasyon periyodunun ardından sıçanlara

istenilen ilaç enjeksiyonları s.y.v. yol ile yapıldı ve 60 dakika boyunca kalp atım sayısı ve kan basıncı verileri kaydedildi.



Şekil-13: Kan basıncı ve kalp atım sayısı kaydı için kullanılan MP36 sistemi ve hayvanların vücut ısını korumak için kullanılan ısıtıcı su sirkülâtörü.

3.4. Serebral Yan Ventrikül'e İlaç Verilişi

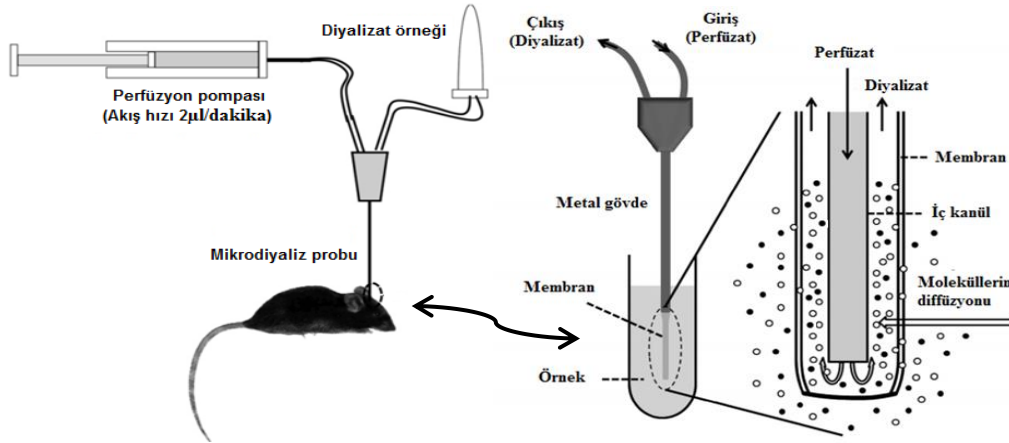
Serebral yan ventriküle ilaç enjeksiyonları, el yapımı 28 G paslanmaz çelik iğneden hazırlanan ve kafatasından itibaren 4,5 mm'lik derinliğe s.y.v.'e ulaşan enjeksiyon kanülünün, kılavuz kanül içerisine yerleştirilmesiyle yapıldı. Enjeksiyon kanülü, polietilen katater (PE20; Clay Adams, BD. Co, NJ, ABD) ile bağlanarak içi % 0,9 tuzlu su veya % 0,9 tuzlu suda çözülmüş uygun dozdaki ilaçla dolduruldu. İlaç uygulamaları için enjeksiyon kanülü kılavuz kanül içerisine yerleştirildi ve ilaçlar 10 µl'lik hamilton enjektör ile 5 µl hacminde uygulandı. Enjeksiyon kanülü içerisindeki ilacın belirlenen bölgeye gidip gitmediğini gözlemlemek amacıyla enjeksiyon kanülüne bağlı katater verilmek istenen ilaç ile doldurulurken katater içerisinde küçük bir hava kabarcığı bırakılarak enjeksiyon esnasında bu hava kabarcığının hareketi izlenerek istenilen hacimdeki ilacın verilir verilmediği kontrol edildi.

3.5. Mikrodiyaliz Çalışması

Mikrodiyaliz, beyindeki veya periferdeki intersitisyel doku sıvısında bulunan nörotransmitter, nöropeptid ve hormonların miktarlarının belirlenmesinde kullanılan bir tekniktir. Mikrodiyaliz, teknik olarak basit diffüzyon kuralına göre çalışmaktadır. Basit diffüzyon olayında sıvı içerisinde bulunan çözülmüş maddelerin yarı geçirgen

bir zardan çok yoğun halde buldukları ortamdan, daha az yoğunluğa sahip oldukları ortama geçişleri söz konusudur (Chefer ve ark., 2009). Bu tekniğe göre, ekstraselüler alan içerisinde yer alan mikrodiyaliz membranının içerisinde, aranan moleküllerden yoksun olan yapay beyin omurilik sıvısı bir pompa vasıtasıyla geçirilir. Böylelikle ekstraselüler alan içerisinde yer alan moleküller hiçbir ozmolarite ve potansiyel farka bağlı kalmadan yalnızca difüzyon yolu ile membranı geçerek yapay beyin omurilik sıvısına karışırlar (diyalizat) (Şekil-15). Elde edilen diyalizat örneklerindeki aranan endojen moleküller yüksek basınçlı likit kromatografi (HPLC) gibi hassas ölçüm cihazları kullanılarak değerlendirilirler (Meeusen ve ark., 2001).

Çalışmada, stabilizasyon periyodunun ardından sıçanların PH veya NTS bölgelerine yerleştirilen mikrodiyaliz probları (Şekil 14) perfüzyon pompasına bağlandı. Perfüzyon sıvısı olarak; 120 mmol / l NaCl, 1,3 mmol / l CaCl₂, 1,2 mmol / l MgSO₄, 1,2 mmol / l NaH₂PO₄, 3,5 mmol / l KCl, 25 mmol / l NaHCO₃, 10 mmol / l glukoz, ve 20 µmol / l neostigmin (reverzibl asetilkolinesteraz inhibitörü) hazırlanarak pH 7,4 kompozisyonundaki yapay beyin omurilik sıvısı kullanıldı. Perfüzyon pompası dakikada 2 µl perfüzyon pompalanacak şekilde ayarlandı. 30 dakikalık stabilizasyon periyodunun ardından kanatmanın ve ilaç enjeksiyonlarının öncesi ve sonrasında 10'ar dakika aralıklarla diyalizat örnekleri 20 µl olacak şekilde toplandı (Şekil 14).



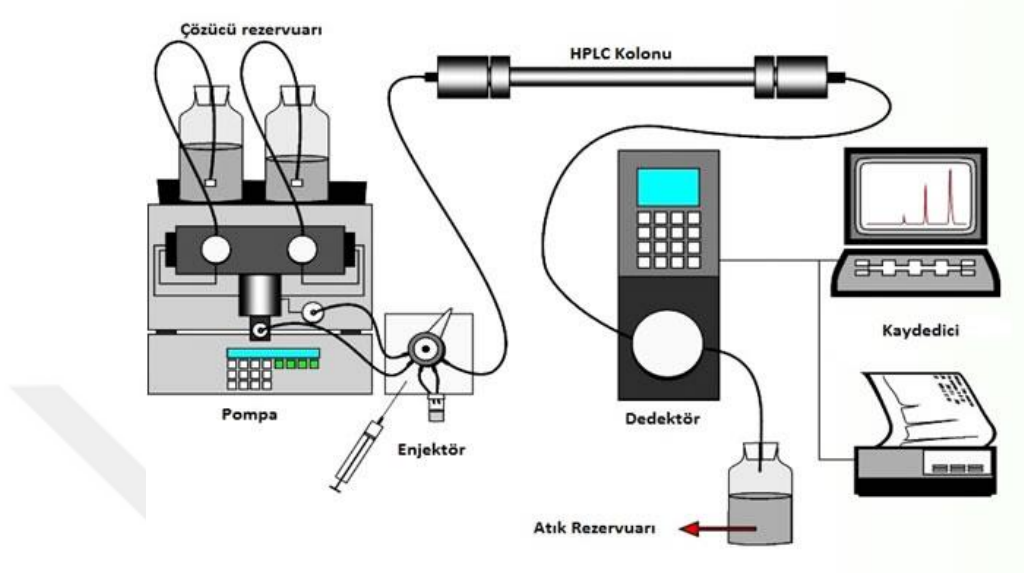
Şekil-14: *In-vivo* beyin mikrodiyalizi ile ekstraselüler sıvı örneği eldesi.

○ ACh ve ● Ch moleküllerini göstermektedir.

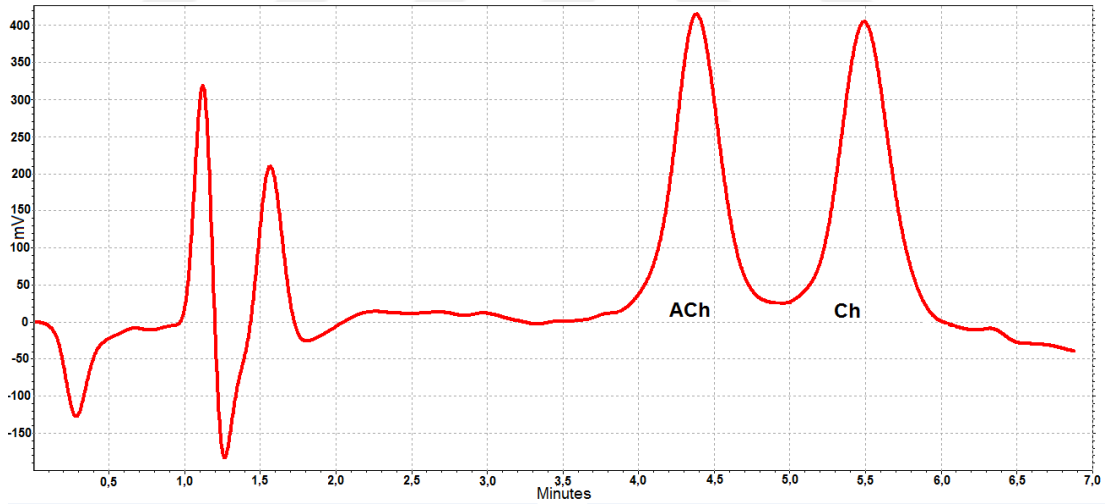
3.6. Asetilkolin ve Kolin Analizi

ACh ve Ch elektrokimyasal detektöre sahip HPLC sisteminde ölçüldü. ACh ve Ch ölçümü için, mobil fazın sistem içerisinde hareketini sağlayan izokratik özelliğe sahip pompa kullanıldı (Hitachi L2130, Japan). Örnekler, 20 µl kapasiteye sahip enjeksiyon ünitesi (Rheodyne 7725i) içerisinde 10 µl olarak enjekte edildi. Sistem içerisinde örneklerin taşınmasını sağlayan mobil faz, fosfat buffer solüsyonu (0,05 mmol/l Na₂HPO₄, pH 8,5) içerisinde bakterioantik etkiye sahip kation ilave edilerek hazırlandı. Mobil fazın sistem içerisindeki akış hızı 1 ml / dakika olacak şekilde ayarlandı. HPLC sistemi içerisinde örneklerdeki ekstraselüler ACh ve Ch piklerinin tanımlanabilmesi için ACh ve Ch standartları hazırlandı. ACh 18,1 mg ve Ch 13,9 mg (Sigma-Aldrich Co., Germany) tartıldıktan sonra 1 ml kationlu su içerisinde çözdürüldüler. Oluşturulan bu depo standartlardan ACh ve Ch 1 pmol / µl olacak şekilde sulandırıldı ve sisteme 10 µl olarak enjekte edilerek örnek ölçümleri için referans oluşturacak standart pikler elde edildi. PH veya NTS'den alınan diyalizatlardaki ekstraselüler ACh ve Ch miktarlarının ölçümü için, içerisinde ACh ve Ch'nin kimyasal yapısının değişimini sağlayan asetilkolinesteraz ve kolin oksidaz enzimleri bulunan ve bu sayede ACh ile Ch'ı H₂O₂'e dönüştüren immobilize-enzim kolon (IMER) (Bioanalytical Systems, BASi, IN, USA) kullanıldı. Kolon, kolon fırını içerisinde sıcaklığı 24 °C olacak şekilde ayarlandı. ACh ve Ch'nin kolon içerisindeki enzimatik aktiviteye bağlı olarak kimyasal değişiminin ardından oluşan H₂O₂ iyonlarının elektrokimyasal olarak dedekte edilebilmesi için ise platin elektrod kullanıldı (Antec Leyden Ltd., The Netherlands). H₂O₂ iyonlarının ölçülebilmesi için platin elektrodun potansiyeli +500 mV olarak ayarlandı ve referans elektrod olarak Ag/AgCl kullanıldı. Elde edilen kromatogram görüntüleri, Agilent EZChrom Elite (Agilent Technologies, Inc., CA, USA) programı ile analiz edildi (Şekil 15). Her bir örnek için 2 kez ölçüm alındı. Mikrodiyaliz problemlerinin ne oranda diyalizati gerçekleştirileceğini (recovery) öğrenmek için 3 mikrodiyaliz probu, içerisinde ACh ve Ch standartlarının bulunduğu tüplere daldırılarak aynen mikrodiyalizde yapıldığı gibi örnekler toplandı ve bu örneklerden ölçüm yapılarak problemlerin geri kazanım oranları % 80 olarak belirlendi. Diyalizat örneklerinin sisteme enjekte edilmesinden sonra, diyalizat içerisindeki ACh'nin kolondan çıkarak dedektörde algılanması için geçen süre 4 dakika, kolinin ise 5 dakika olduğu görüldü. Nörotransmitterlerin ölçümü 6.

dakidada tamamlandı (Şekil 16). Sonuçlar, enjeksiyonlar sonrası oluşan pik alanları okunarak değerlendirildi. PH veya NTS'den alınan örneklerden elde edilen ACh ve Ch miktarları “pmol” cinsinden hesaplandı.



Şekil-15: HPLC sisteminin temel şeması.



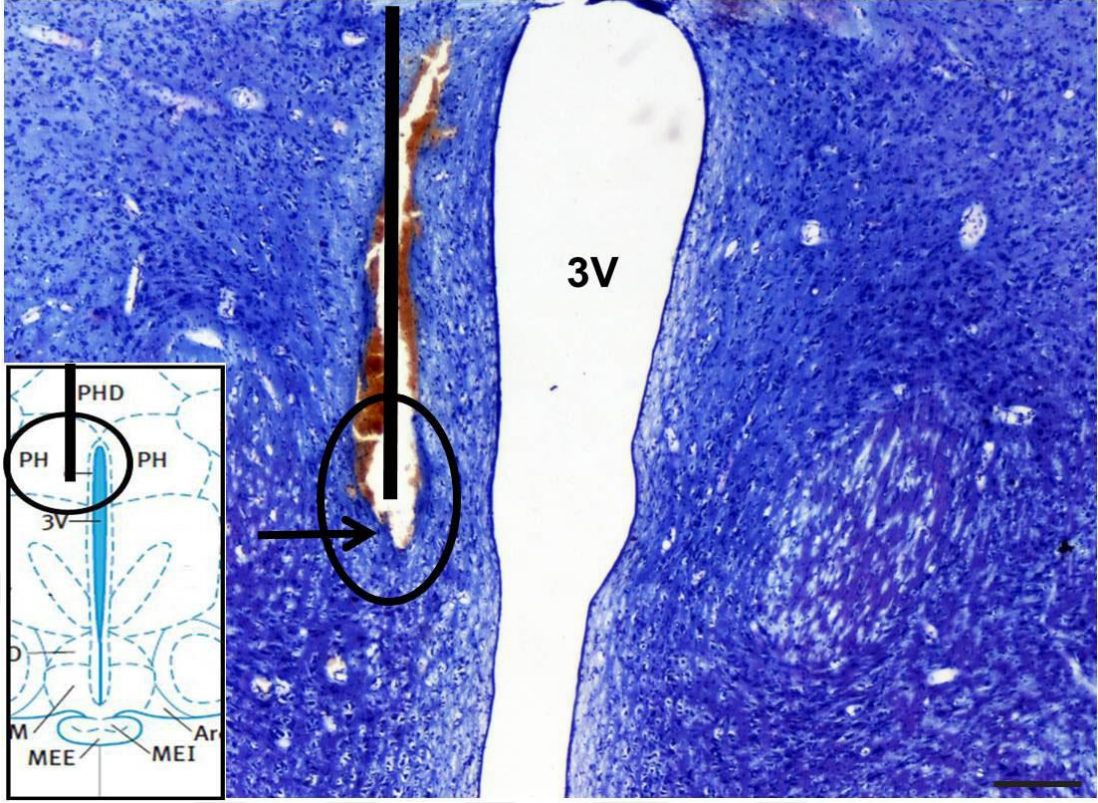
Şekil- 16: ACh ve Ch'in kromotogram görüntüsü.

3.7. Deneysel Protokol

Çalışmada ilk olarak anestezi altında hemorajik şok oluşturulmuş sıçanlarda, histamin 100 nmol veya 5 µl kontrol amaçlı % 0,9 tuzlu su s.y.v. yolla enjekte edilerek, histaminin kardiyovasküler etkileri ve PH veya NTS'den ekstraselüler ACh ve Ch'in salınımına olan etkileri araştırıldı. Bunun için sıçanlara arteriyel kateterin girilmesi ve PH veya NTS'ye problemlerin yerleştirilmesinden sonra 30 dakikalık stabilizasyon periyodu ardından, kan basıncı ve kalp atım sayısı değerleri kaydedildi ve sıçanlardan 10 dakika aralıklarla 30 dakika boyunca bazal diyalizat örnekleri toplandı. Bazal diyalizat örneklerinin toplanmasını takiben hayvanların ağırlıklarına bağlı olarak alınacak kan miktarı hesaplandıktan sonra kanatma işlemi 100 g beden ağırlığı için 1,5 ml kan alınacak şekilde gerçekleştirildi. Kanatma işlemi sonrasında sıçanların kan basınçları ortalama 46 mmHg'ya kadar düştü. Hemorajik şoku oluşturma sırasında ve sonrasındaki 10 dakika boyunca diyalizatlar toplanmaya devam edildi. Kanatma işleminin ardından 10 dakikalık stabilizasyon periyodu sonrası s.y.v. yolla histamin 100 nmol veya 5 µl % 0,9 tuzlu su enjeksiyonları yapıldı. İlaç enjeksiyonlarının sonrasında 10'ar dakikalık aralıklarla 60 dakika boyunca diyalizat örnekleri toplandı ve kardiyovasküler parametrelerin kayıtları alındı. Çalışmada, sıçanlardan stabilizasyon sonrası 3 adet bazal örnek, kanatma esnasında ve kanatma sonrasındaki 10. dakikada olmak üzere 2 örnek ve ilaç enjeksiyonlarının ardından 60 dakika boyunca 10 dakika aralıklarla 6 örnek toplanarak her bir sıçandan toplamda PH veya NTS bölgeleri için ayrı gruplarda 11 örnek elde edildi. Toplanan diyalizat örnekleri içindeki ekstraselüler ACh ve Ch'in miktarları elektrokimyasal dedektörlü HPLC cihazıyla ölçüldü. Deneylerin sonunda sıçanlar, damar içi yüksek doz pentobarbital sodyum (200 mg / kg) kullanılarak sakrifiye edildi. Ardından sıçanların beyinleri çıkarılarak % 10'luk formalin solüsyonu içerisinde fikze edildi. Beyinlerden, 40 µm kalınlığında seri olarak kesit alınım koronal dilimler toluidine blue ile boyanarak PH'ye (Şekil 17) ve NTS'ye (Şekil 18) yerleştirilen diyaliz problemlerinin yerleri doğrulandı.

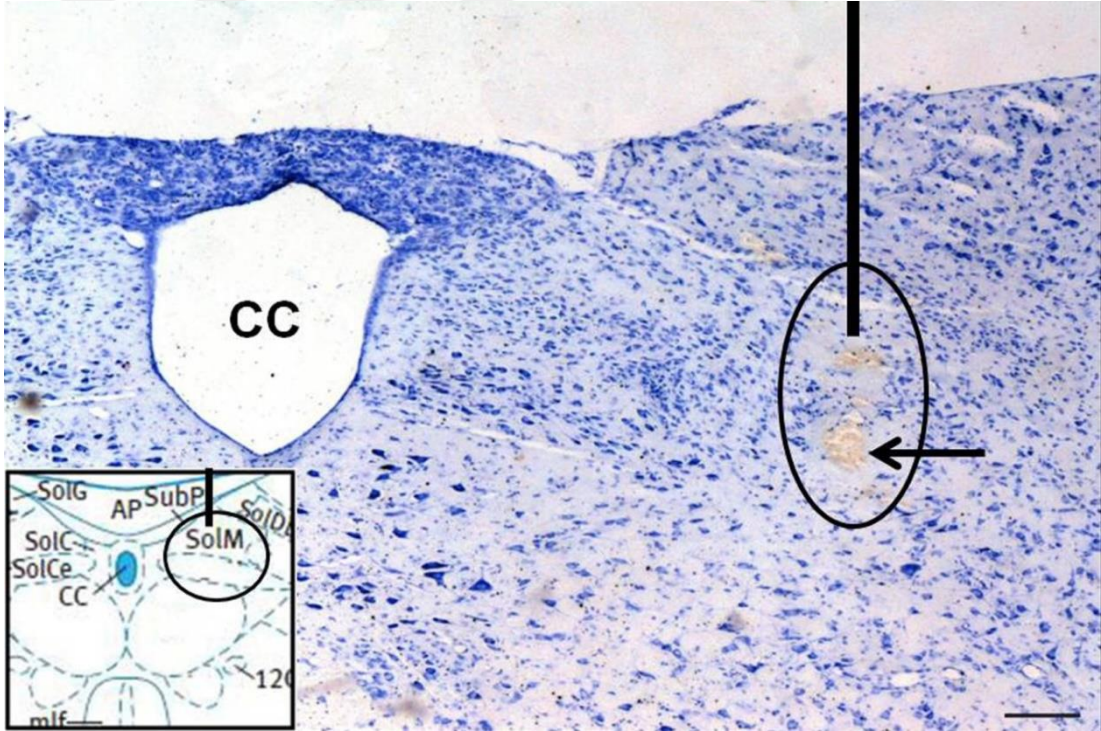
İkinci deney setinde, anestezi altında hemorajik şok oluşturulmuş sıçanlarda, histamin H₁ reseptör antagonisti klorfeniramin (100 nmol / 5 µl), H₂ reseptör antagonisti ranitidin (100 nmol / 5 µl) ve H₃₋₄ reseptör antagonisti tioperamid'in (100 nmol / 5 µl) s.y.v. yolla yapılan ön tedavilerinin ardından, 100 nmol histamin veya 5 µl kontrol amaçlı % 0,9 tuzlu su s.y.v. yolla enjekte edilerek, merkezi histaminerjik

reseptörlerin, histaminin kardiyovasküler düzenleme üzerinde oluşturduğu etkiler ile PH veya NTS'den ekstraselüler ACh ve Ch salınımına olan etkisindeki aracılıkları araştırıldı. Bunun için sıçanlara arteriyel kateterin girilmesi ve PH veya NTS'ye problemlerin yerleştirilmesinden sonra 30 dakikalık stabilizasyon periyodu ardından, kan basıncı ve kalp atım sayısı değerleri kaydedildi ve sıçanlardan 10 dakika aralıklarla 30 dakika boyunca bazal diyalizat örnekleri toplandı. Yukarıda açıklandığı gibi kanatma işlemi gerçekleştirilerek hayvanlarda hemorajik şok oluşturuldu. Hemorajik şoku oluşturma sırasında ve sonrasındaki 10 dakika boyunca diyalizatlar toplanmaya devam edildi. Kanatma işlemi sonrası 5. dakikada histamin H₁ reseptör antagonisti klorfeniramin (100 nmol / 5 µl), H₂ reseptör antagonisti ranitidin (100 nmol / 5 µl) veya H₃₋₄ reseptör antagonisti tioperamid'in (100 nmol / 5 µl) s.y.v. yolla yapılan ön tedavilerinden 5 dakika sonra s.y.v. yolla 100 nmol histamin veya 5 µl % 0,9 tuzlu su enjeksiyonları yapıldı. İlaç enjeksiyonlarının sonrasında 10'ar dakikalık aralıklarla 60 dakika boyunca diyalizat örnekleri toplandı ve kardiyovasküler parametrelerin kayıtları alındı. Yine aynı şekilde, sıçanlardan stabilizasyon sonrası 3 adet bazal örnek, kanatma esnasında ve kanatma sonrasındaki 10. dakikada olmak üzere 2 örnek ve ilaç enjeksiyonlarının ardından 60 dakika boyunca 10 dakika aralıklarla 6 örnek toplanarak her bir sıçandan toplamda PH veya NTS için 11 diyalizat örneği ekstraselüler ACh ve Ch'ın miktarları ölçümü için toplandı. Deneilerin sonunda damar içi yüksek doz pentobarbital sodyum (200 mg / kg) ile sakrifiye edilen sıçanların beyinleri çıkarılarak % 10'luk formalin solüsyonu içerisinde fikze edildi. Bu beyinlerden de 40 µm kalınlığında seri olarak kesit alınarak toluidine blue boyaması ile PH'ye (Şekil 17) ve NTS'ye (Şekil 18) yerleştirilen diyaliz problemlerinin yerleri doğrulandı.



Şekil-17: PH'ye unilateral olarak yerleştirilmiş mikrodializ probunun mikroskopik görünümü.

Ok, mikrodializ probunun ucunu göstermektedir. Çember, PH alanını göstermektedir. 3V: 3. Ventrikül.



Şekil-18: NTS'ye unilateral olarak yerleştirilmiş mikrodializ probunun mikroskopik görünümü.

Ok, mikrodializ probunun ucunu göstermektedir. Çember, NTS alanını göstermektedir. CC: Merkez kanal.

3.8. İlaçlar

Çalışmada kullanılan ilaçlar: Histamin, Sigma-Aldrich Co., Deisenhofen, Almanya; klorfeniramin maleat, ranitidin hidroklorid, thioperamid maleat Research Biochemicals Incorporated, Natick, MA, Amerika'dan temin edildi. Bütün ilaçlar deneyin yapılacağı gün taze olarak % 0,9 tuzlu su içinde çözdürülerek hazırlandı. Çalışmada kullanılan tüm ilaçlar % 0,9 tuzlu su içinde çözdürüldüğü için çalışmanın kontrol gruplarındaki sıçanlara % 0,9 tuzlu su enjeksiyonu yapıldı. Çalışmada kullanılan histamin dozu, daha önceki yapılan çalışmalarda kardiyovasküler etkiler açısından en etkin doz olarak rapor edildiği için tercih edildi (Jochem, 2000; Jochem, 2002a; Jochem, 2002b; Jochem, 2009 ve Yalcin ve ark., 2009). Ön tedavi gruplarında kullanılan klorfeniramin maleat, ranitidin hidroklorid ve thioperamid maleat dozları da yine daha önceki çalışmalarda kullanılan dozlardan seçildi (Altınbas ve ark., 2014 ve Jochem, 2002c).

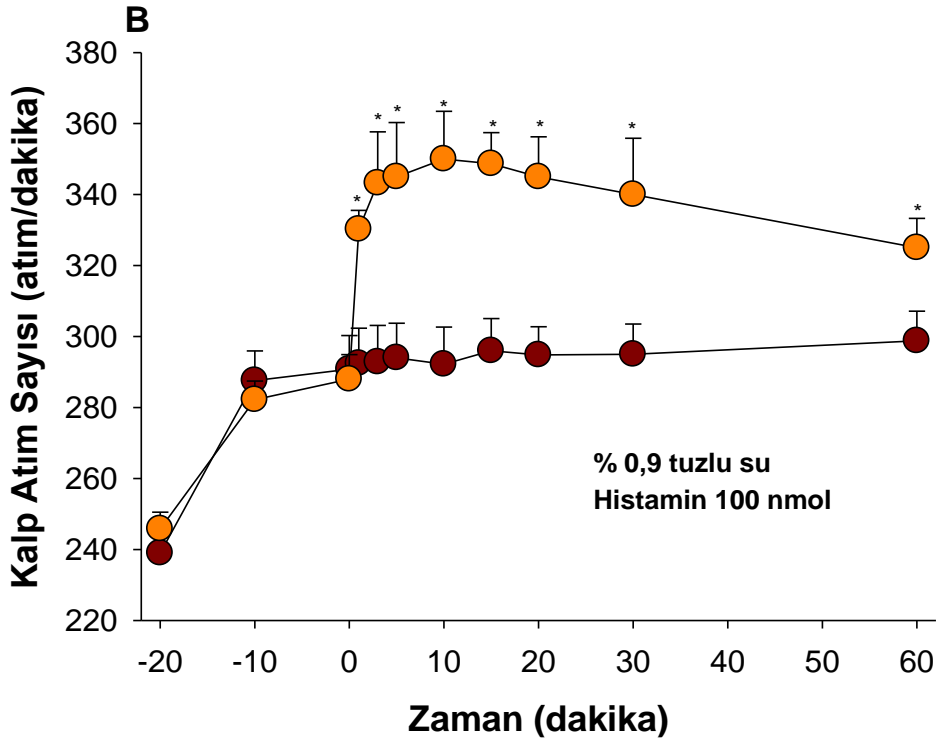
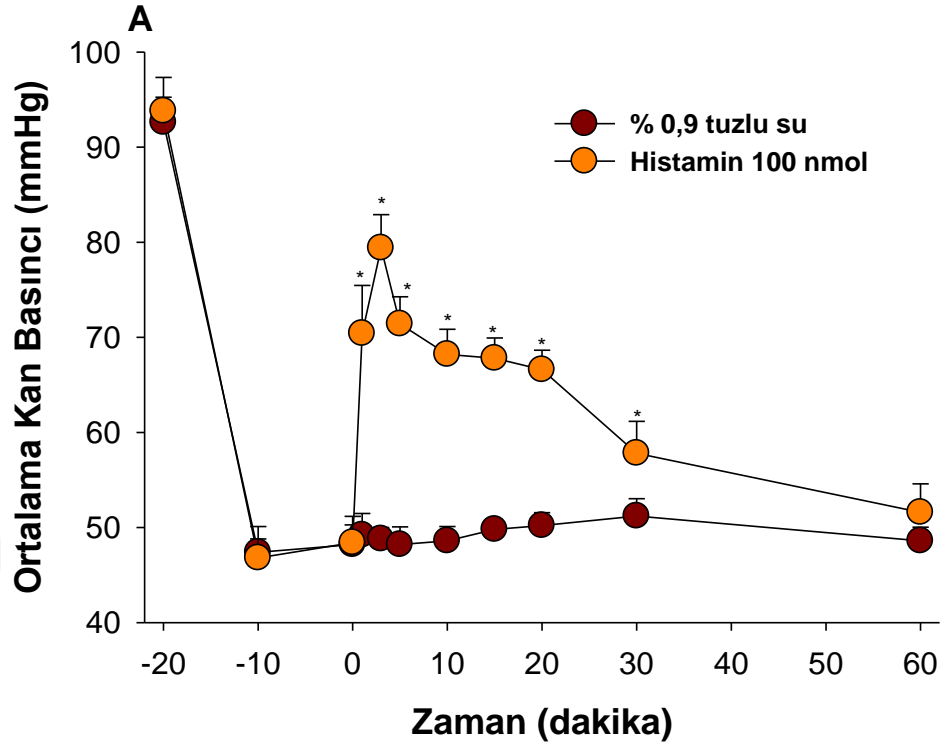
3.9. İstatistiksel Değerlendirme

Veriler 7-14 sıçanın “ortalama \pm standart hatası” şeklinde verildi ya da gösterildi. İstatistiksel değerlendirmeler iki yönlü RM-ANOVA'yı takiben post hoc *Bonferroni* test ile yapıldı. p'nin 0,05'ten küçük olduğu değerler istatistiki olarak anlamlı sayıldı.

4. BULGULAR

4.1. Hemorajik Şok Oluşturulmuş Sıçanlarda Merkezi Olarak Uygulanan Histaminin Kardiyovasküler Sistem Üzerindeki Etkileri

Hemorajik şok öncesi anestezi altındaki sıçanların ortalama kan basıncı 93 ± 3 mmHg ve kalp atım sayısı 244 ± 7 atım/dakika olarak kaydedildi. Hemorajik şok sıçanlarda şiddetli ve uzun süreli bir hipotansiyon oluşturdu. Hemoraji sonrasında, ortalama kan basıncı 46 ± 3 mmHg ve kalp atım sayısı ise 294 ± 8 atım/dakika olarak saptandı. Merkezi olarak enjekte edilen histaminin hemorajik hipotansif şartlar altında kardiyovasküler parametreler üzerine etkisini göstermek için histamin ($100 \text{ nmol} / 5 \text{ } \mu\text{l}$; s.y.v.) veya kontrol amaçlı % 0,9 tuzlu su ($5 \text{ } \mu\text{l}$; s.y.v.) hemoraji sonrası 10 dakikalık stabilizasyon periyodu ardından sıçanlara enjekte edildi. Merkezi olarak enjekte edilen histamin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde ortalama kan basıncını ve kalp atım sayısını hızlı ve uzun süreli olarak yükseltti ($p < 0,05$) (Şekil 19 A, B). Histaminin kardiyovasküler sistem üzerindeki pressör ve taşikardik etkisi ilk dakika içerisinde başladı ve 5-10 dakika içerisinde en yüksek seviyeye ulaştı ve etki 30-40 dakika boyunca devam etti (Şekil 19 A, B). Histamin ($100 \text{ nmol} / 5 \text{ } \mu\text{l}$; s.y.v.) ortalama kan basıncını 40 ± 2 mmHg, kalp atım sayısını ise 76 ± 3 atım/dakika yükseltti (Şekil 19 A, B).



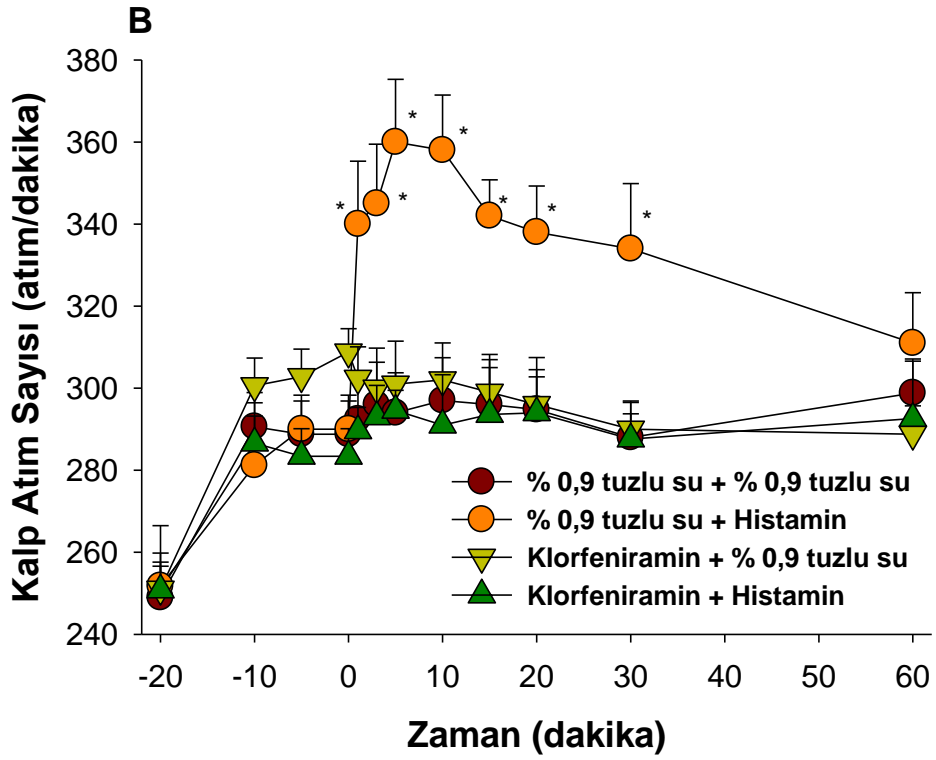
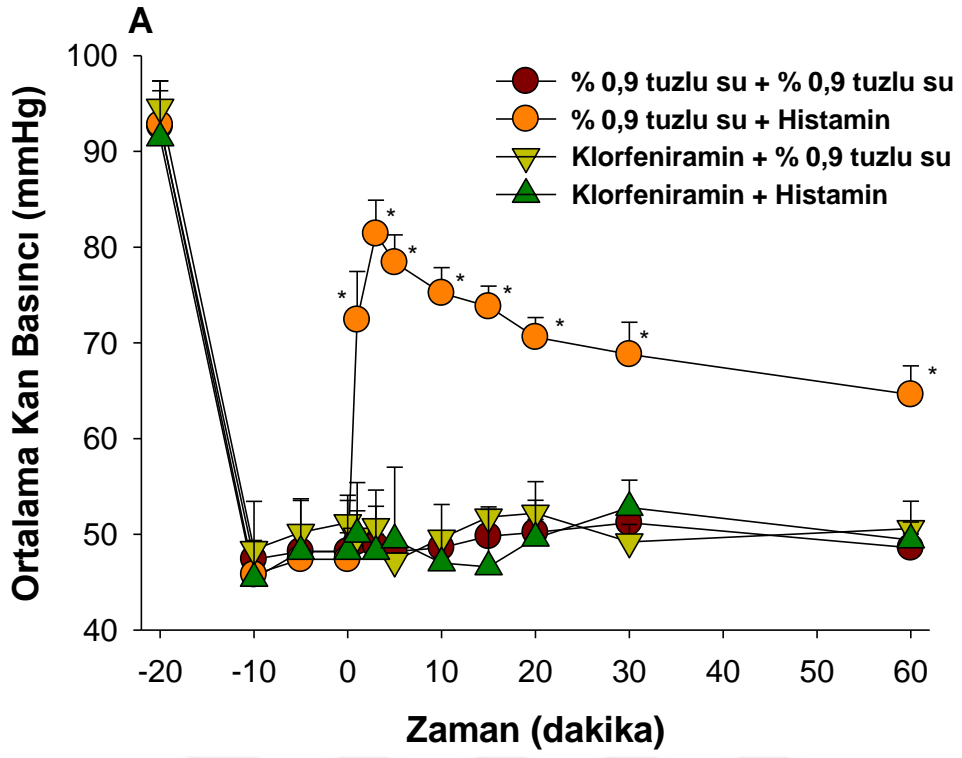
Şekil-19: Hemorajik şok oluşturulmuş sıçanlarda merkezi olarak uygulanan histaminin kan basıncı ve kalp atım sayısına etkisi.

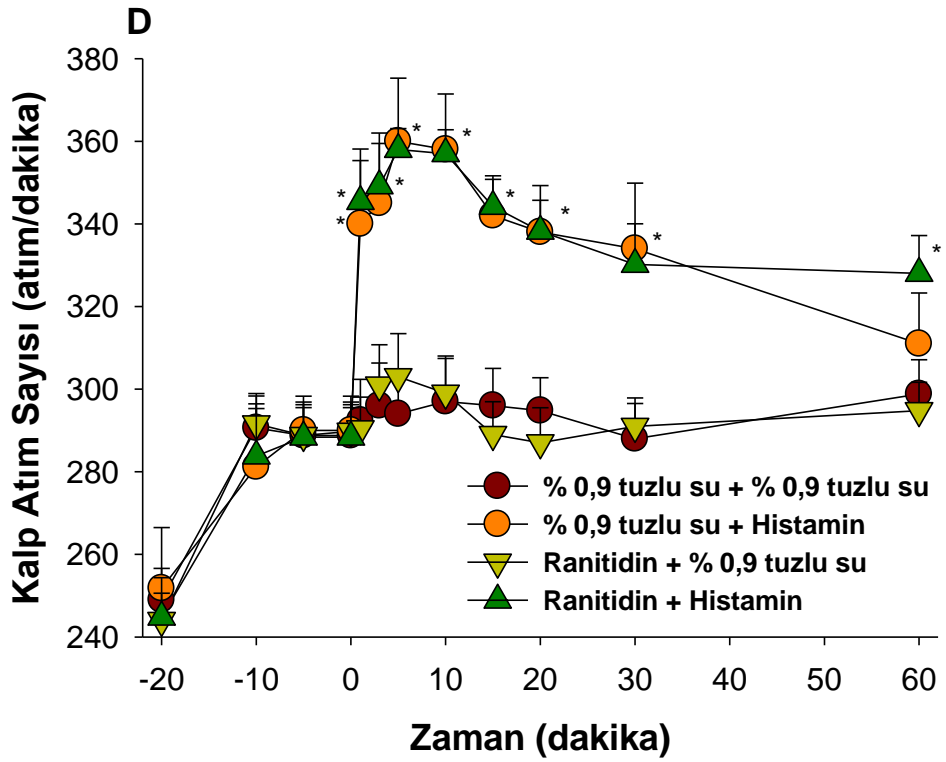
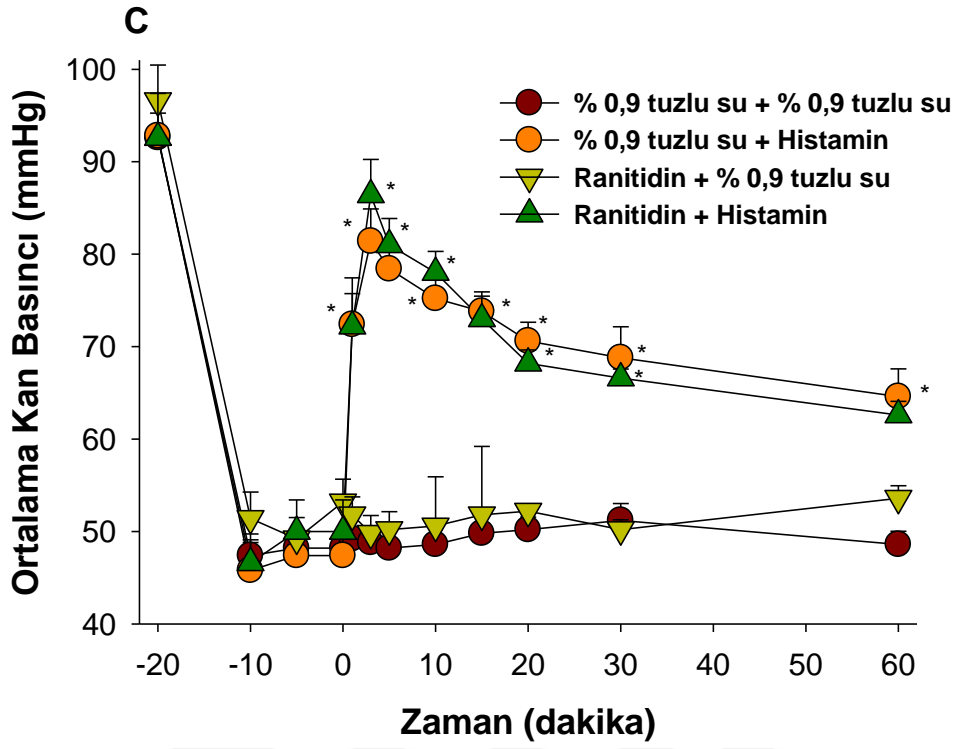
Sıçanların başlangıç kan basıncı (A) ve kalp atım sayısı (B) değerleri kaydedildikten sonra hemorajik şok oluşturuldu. Hemoraji sonrasında histamin (100 nmol / 5 µl; s.y.v.) veya kontrol amaçlı % 0,9 tuzlu su (5 µl; s.y.v.) enjeksiyonları yapıldı (dakika 0) ve kardiyovasküler parametreler devam eden 60 dakika boyunca kaydedildi. Değerler 14 sıçanın ortalama ± standart hatası şeklinde verilmiştir. "0" dakika histamin veya % 0,9 tuzlu su enjeksiyonunun zamanını göstermektedir. İstatistiksel değerlendirmeler iki

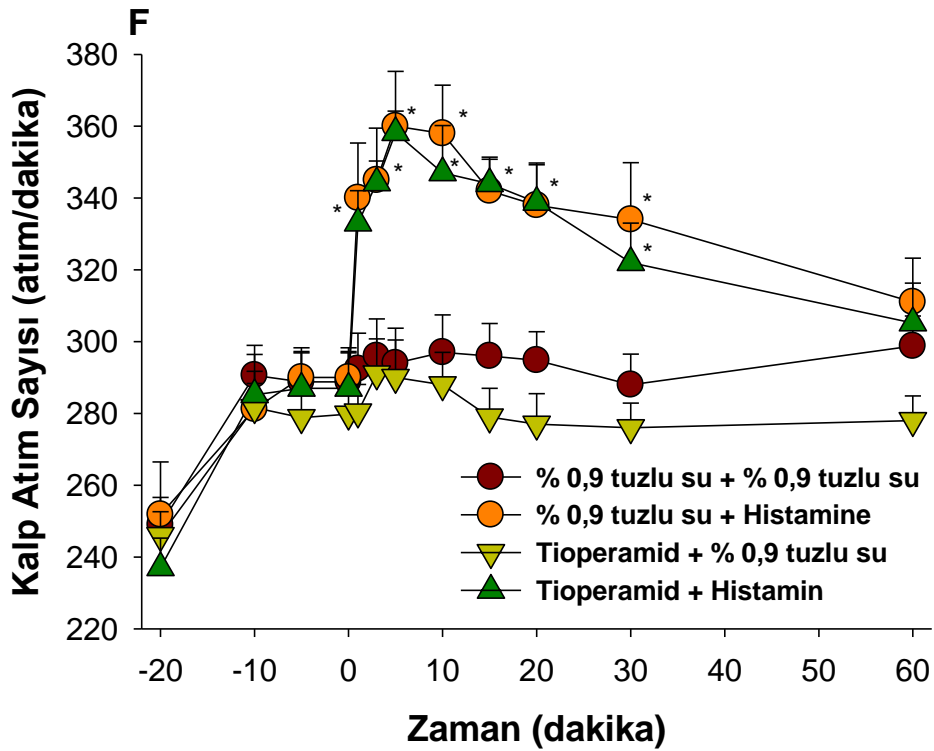
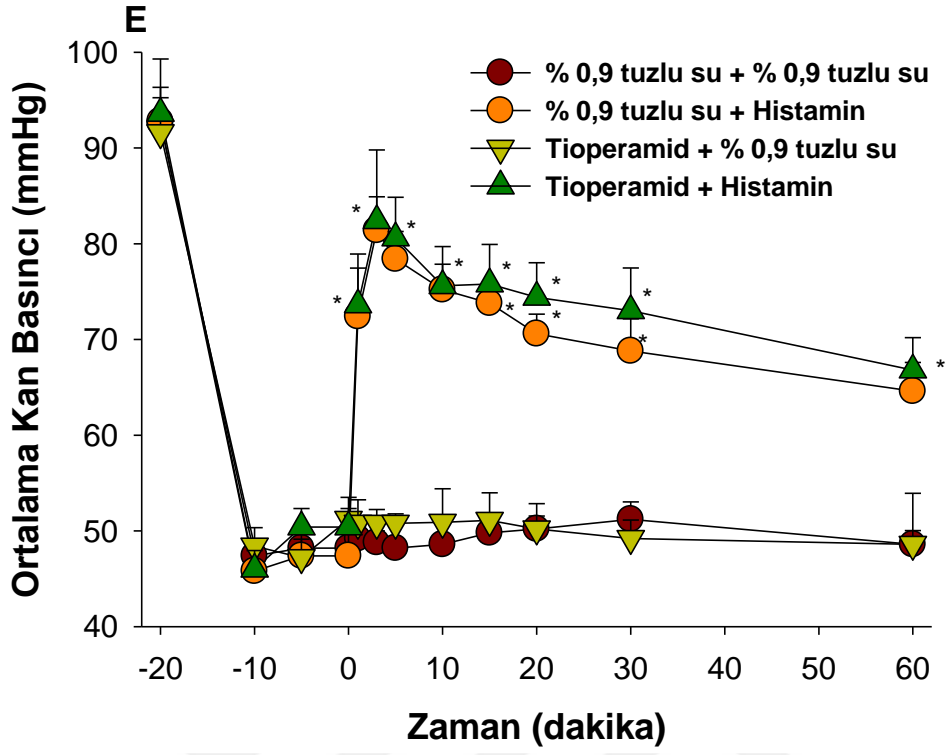
yönlü RM-ANOVA'yı takiben post hoc *Bonferroni* testi ile yapıldı. * $p < 0,05$, % 0,9 tuzlu su grubuna göre anlamlı farkı göstermektedir.

4.2. Hemorajik Şok Oluşturulmuş Sıçanlarda Merkezi Olarak Uygulanan Histaminin Kardiyovasküler Sistem Üzerindeki Etkilerinde Histaminerjik Reseptörlerin Aracılığı

Hemorajik şok oluşturulmuş sıçanlarda merkezi olarak uygulanan histaminin kardiyovasküler sistem üzerindeki etkilerinde histaminerjik reseptörlerin aracılığını araştırmak için hemorajik şok sonrası sıçanlara histamin (100 nmol / 5 µl; s.y.v.) veya kontrol amaçlı % 0,9 tuzlu su (5 µl; s.y.v.) uygulamasından 5 dakika önce H₁ reseptör antagonisti klorfeniramin (100 nmol / 5 µl; s.y.v.) (Şekil 20 A, B), H₂ reseptör antagonisti ranitidin (100 nmol / 5 µl; s.y.v.) (Şekil 20 C, D), H₃₋₄ reseptör antagonisti tioperamid (100 nmol / 5 µl; s.y.v.) (Şekil 20 E, F) veya % 0,9 tuzlu su (5 µl; s.y.v.) ön tedavileri uygulandı. Hemoraji sonrası 5. dakikada uygulanan klorfeniramin (100 nmol / 5 µl; s.y.v.), ranitidin (100 nmol / 5 µl; s.y.v.), tioperamid (100 nmol / 5 µl; s.y.v.) veya % 0,9 tuzlu su (5 µl; s.y.v.) ön tedavileri kan basıncı ve kalp atım sayısı üzerinde herhangi bir değişikliğe neden olmadı. Klorfeniramin (100 nmol / 5 µl; s.y.v.), ranitidin (100 nmol / 5 µl; s.y.v.), tioperamid (100 nmol / 5 µl; s.y.v.) veya % 0,9 tuzlu su (5 µl; s.y.v.) enjeksiyonlarından 5 dakika sonra histamin (100 nmol / 5 µl; s.y.v.) veya % 0,9 tuzlu su (5 µl; s.y.v.) enjeksiyonları yapıldı. H₁ reseptör antagonisti klorfeniramin hemorajik hipotansif şartlar altında histaminin oluşturduğu pressör ve taşikardik etkileri tamamen bloke ederken (Şekil 20 A, B), H₂ reseptör antagonisti ranitidin (Şekil 20 C, D), H₃₋₄ reseptör antagonisti tioperamid (Şekil 20 E, F) veya % 0,9 tuzlu su (5 µl; s.y.v.) hemorajik hipotansif şartlar altında histaminin oluşturduğu pressör ve taşikardik etkilerde herhangi bir değişikliğe neden olmadı. Ayrıca histamin antagonistleri ile yapılan ön tedaviler sonrası % 0,9 tuzlu su tedavisi uygulanan kontrol gruplarının kardiyovasküler parametrelerinde herhangi bir değişiklik oluşmadı.







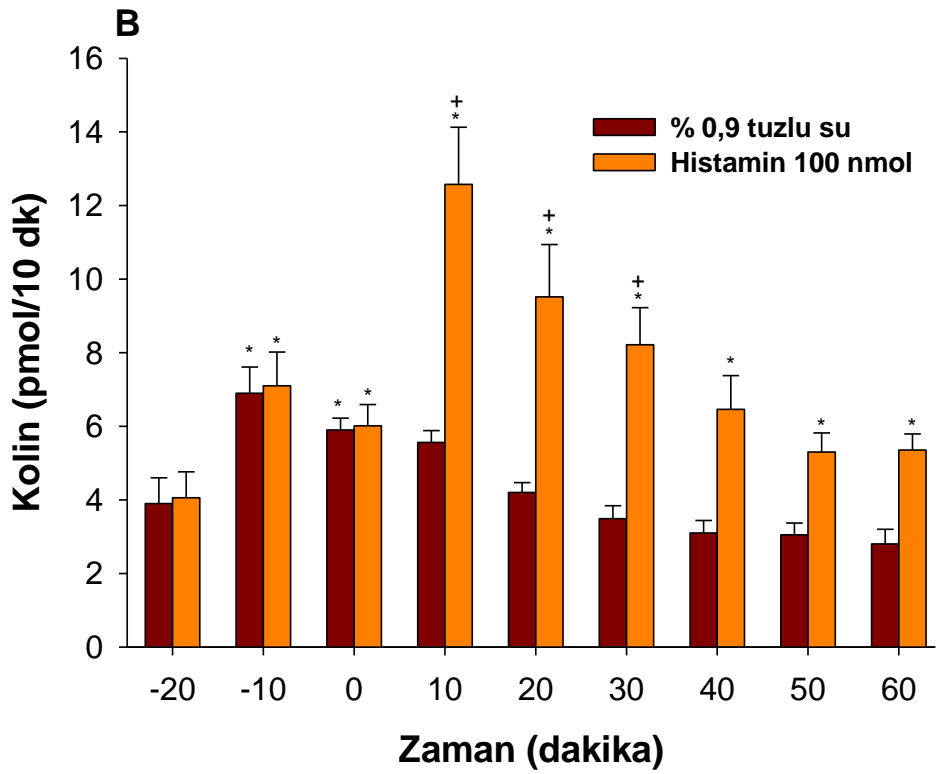
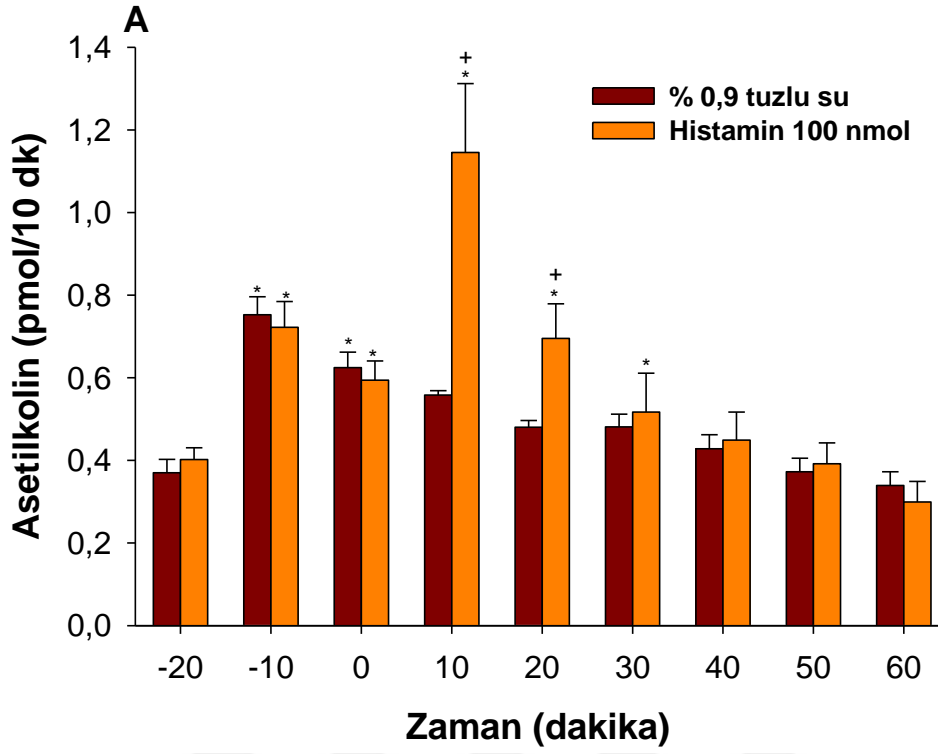
ŞEKİL-20: Hemorajik şok oluşturulmuş anestezi altındaki sıçanlara merkezi olarak uygulanan histaminin oluşturduğu kardiyovasküler yanıtı klorfeniramin (A, B), ranitidin (C,D) ve/veya tioperamidin (E,F) etkisi.

Sıçanların başlangıç kan basıncı ve kalp atım sayısı değerleri kaydedildikten sonra hemorajik şok oluşturuldu. Hemoraji sonrası 5. dakikada H₁ reseptör antagonisti klorfeniramin (100 nmol / 5 µl; s.y.v.), H₂ reseptör antagonisti ranitidin (100 nmol / 5 µl;

s.y.v.), H₃ reseptör antagonisti tioperamid (100 nmol / 5 µl; s.y.v.) veya % 0,9 tuzlu su (5 µl; s.y.v.) ön tedavileri yapıldı. Ön tedavilerden 5 dakika sonra sıçanlara histamin (100 nmol / 5 µl; s.y.v.) veya kontrol amaçlı % 0,9 tuzlu su (5 µl; s.y.v.) enjeksiyonları yapıldı (dakika 0) ve kardiyovasküler parametreler devam eden 60 dakika boyunca kaydedildi. Değerler 14 sıçanın ortalama ± standart hatası şeklinde verilmiştir. “0” dakika ön tedaviler sonrasında 5 dakikadaki histamin veya % 0,9 tuzlu su enjeksiyonunun zamanını göstermektedir. İstatistiksel değerlendirmeler iki yönlü RM-ANOVA’yı takiben post hoc *Bonferroni* testi ile yapıldı. *p<0,05, % 0,9 tuzlu su grubuna göre anlamlı farkı göstermektedir.

4.3. Hemorajik Şok Oluşturulmuş Sıçanlarda Merkezi Olarak Uygulanan Histaminin Posterior Hipotalamustan Ekstraselüler Asetilkolin ve Kolin Çıkışına Etkisi

Mikrodiyaliz çalışması ile kardiyovasküler düzenlemede önemli bir bölge olan, histaminerjik ve kolinerjik nöronların varlığının bilindiği PH bölgesinde, hemorajik hipotansif şartlar altında merkezi olarak uygulanan histaminin (100 nmol / 5 µl; s.y.v.) veya kontrol amaçlı % 0,9 tuzlu suyun (5 µl; s.y.v.) ekstraselüler ACh ve Ch çıkışına etkisi araştırıldı. Sıçanlara mikrodiyaliz problemlerinin yerleştirilmesinin ardından 30 dakikalık stabilizasyon periyoduna geçildi ve bu dönemde 10’ar dakika aralıklarla 3 adet bazal örnek 20 µl olarak toplandı. Hemorajik şok öncesinde ve stabilizasyon periyodu esnasında toplanan bazal örneklerde sıçanların posterior hipotalamik ekstraselüler ACh ve Ch miktarları mikrodiyaliz problemlerinin % 80’lik geri kazanım oranları da göz önüne alınarak sırasıyla $0,39 \pm 0,01$ ve $3,88 \pm 0,06$ pmol/10 dak olarak ölçüldü. Hemorajik şoku oluşturma sırasında ve sonrasında 10 dakika boyunca diyalizatlar toplanmaya devam etti. Hemorajik şokun, ACh seviyesini bazal değerlere göre % 56 (Şekil 21 A), Ch seviyesini ise % 59 (Şekil 21 B) oranında arttırdığı görüldü. Hemoraji sonrası 10. dakikada histamin (100 nmol / 5 µl; s.y.v.) veya % 0,9 tuzlu su (5 µl; s.y.v.) enjeksiyonları yapıldı. Enjeksiyonlar sonrasında 60 dakika boyunca 10’ar dakika ara ile diyalizatlar 20 µl olarak toplanmaya devam etti. Histamin (100 nmol / 5 µl; s.y.v.) enjeksiyonu posterior hipotalamik ekstraselüler ACh ve Ch çıkışlarında istatistiksel olarak anlamlı bir artış oluşturdu (p<0,05). Histamin (100 nmol / 5 µl; s.y.v.) grubu, hemorajik hipotansif sıçanlarda kontrol amaçlı olarak verilen % 0,9 tuzlu su (5 µl; s.y.v.) grubu ile karşılaştırıldığında, hemorajik şokun PH’de ekstraselüler ACh ve Ch çıkışlarında oluşturduğu artışlara ilave olarak ekstraselüler ACh ve Ch değerlerinde sırasıyla % 88, % 102’lik artışlara neden oldu (Şekil 21 A, B).



Şekil-21: Merkezi olarak enjekte edilen histaminin hemorajik şokta ekstraselüler posterior hipotalamik ACh ve Ch çıkışına etkisi

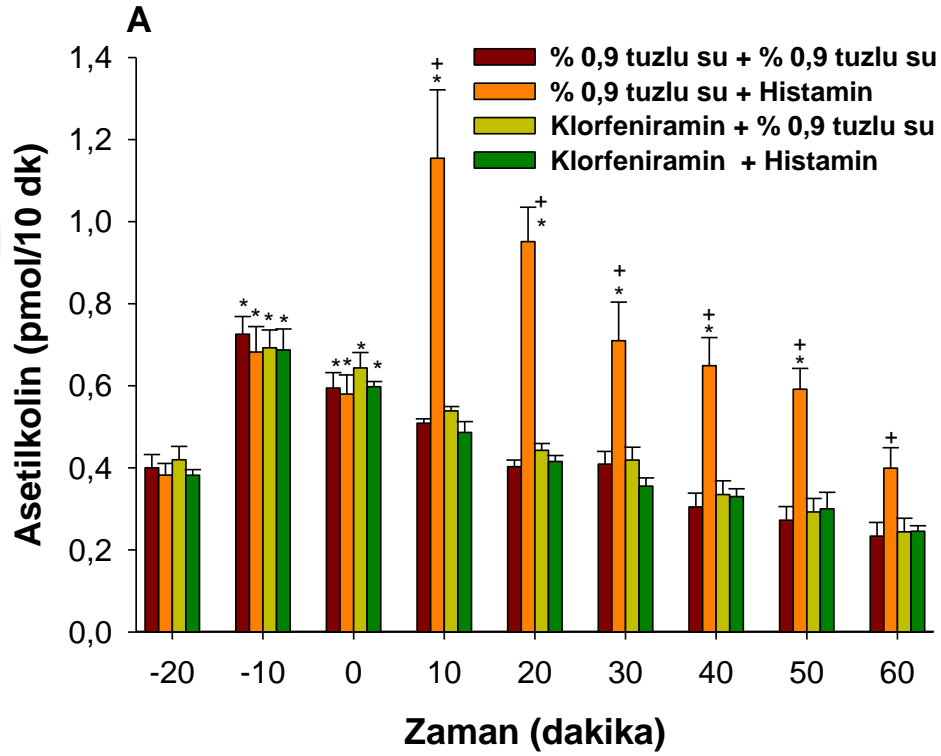
Mikrodiyaliz prosedürünün başlamasıyla birlikte 10'ar dakikalık ara ile PH'den diyalizat örnekleri toplandı. 30 dakikalık stabilizasyon periyodu esnasında PH'deki ekstraselüler ACh ve Ch seviyelerinin bazal değere ulaştığını görebilmek için diyalizat

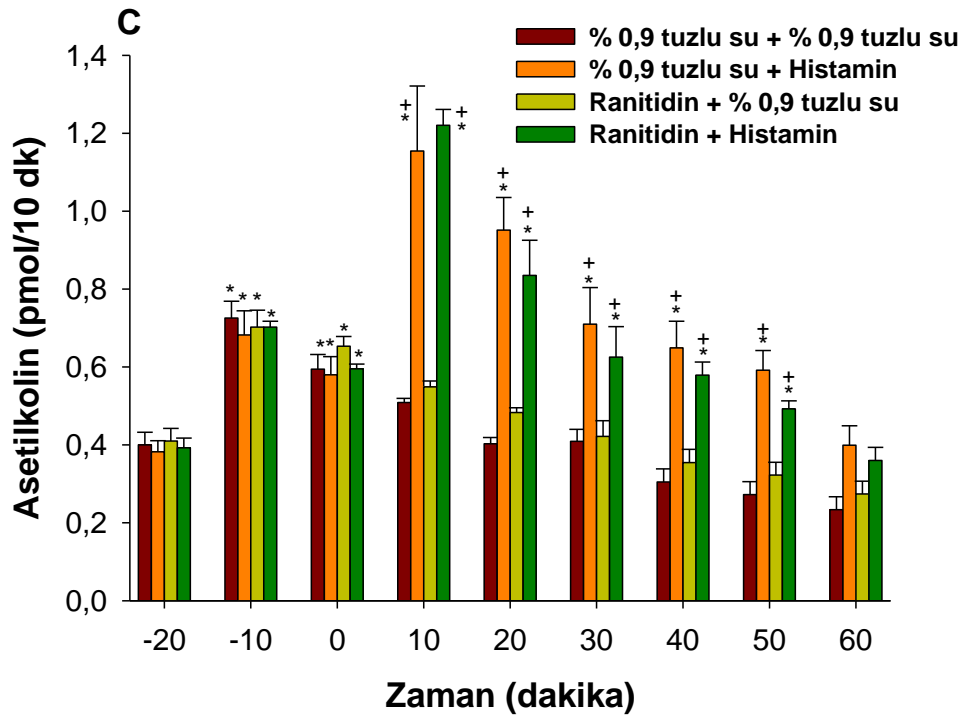
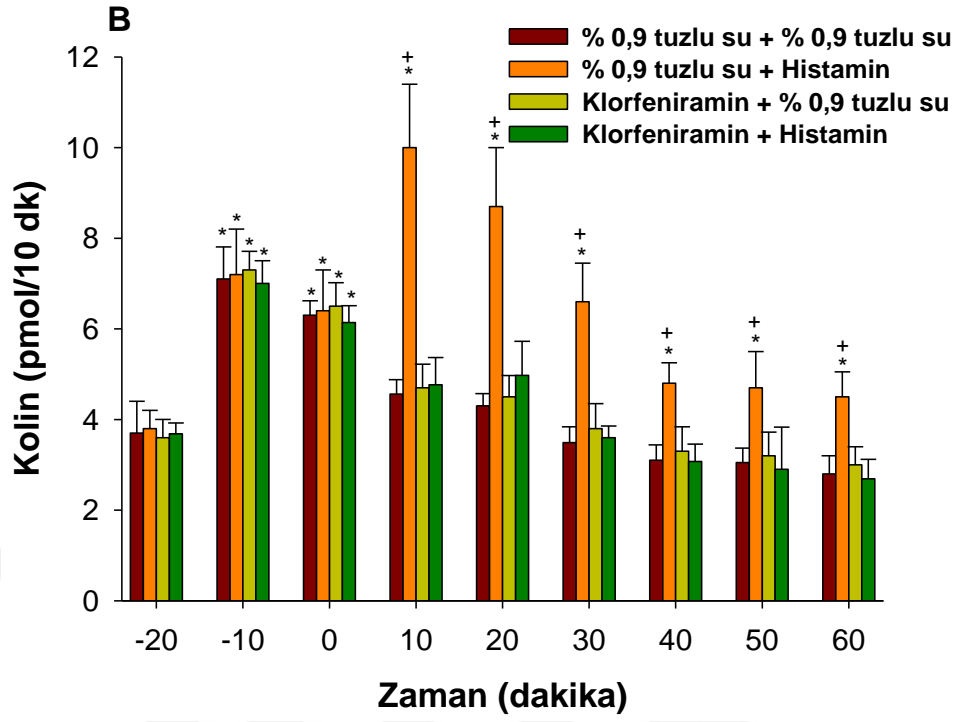
örnekleri toplanarak HPLC’de ölçümleri yapıldı ve 3 örneğin ortalaması ACh (A) ve Ch’nın (B) bazal değeri olarak hesaplandı (-20. dakika). Ardından hemorajik şok prosedürü uygulandı. “-10” ve “0”. dakikalar sırasıyla hemorajik periyodu esnasındaki ve hemorajik sonrasında 10. dakikadaki ACh (A) ve Ch (B) değerlerini göstermektedir. Hemorajik şok sonrası 10. dakikada histamin (100 nmol / 5 µl; s.y.v.) veya kontrol amaçlı % 0,9 tuzlu su (5 µl; s.y.v.) enjeksiyonları yapıldı ve arkasından 10’ar dakikalık zaman aralıklarında 60 dakika boyunca diyalizat örnekleri (20 µl) toplanmaya devam etti (“10”. dakika ilaç enjeksiyonları sonrasında ilk diyalizat örneğini göstermektedir). Değerler 7 sıçanın ortalama ± standart hatası şeklinde verilmiştir. İstatistiksel değerlendirmeler iki yönlü RM-ANOVA’yı takiben post hoc *Bonferroni* testi ile yapıldı. *p<0,05 bazal seviyedeki değerlere göre (“-20”. dakika) ve †p <0,05, % 0,9 tuzlu su grubuna göre anlamlı farkı göstermektedir.

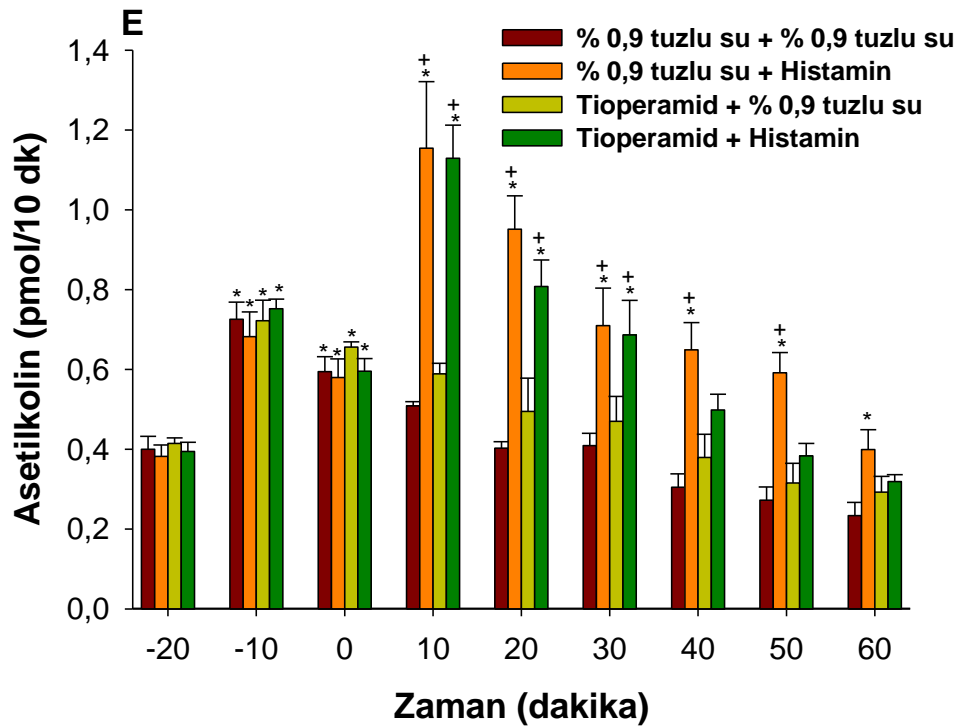
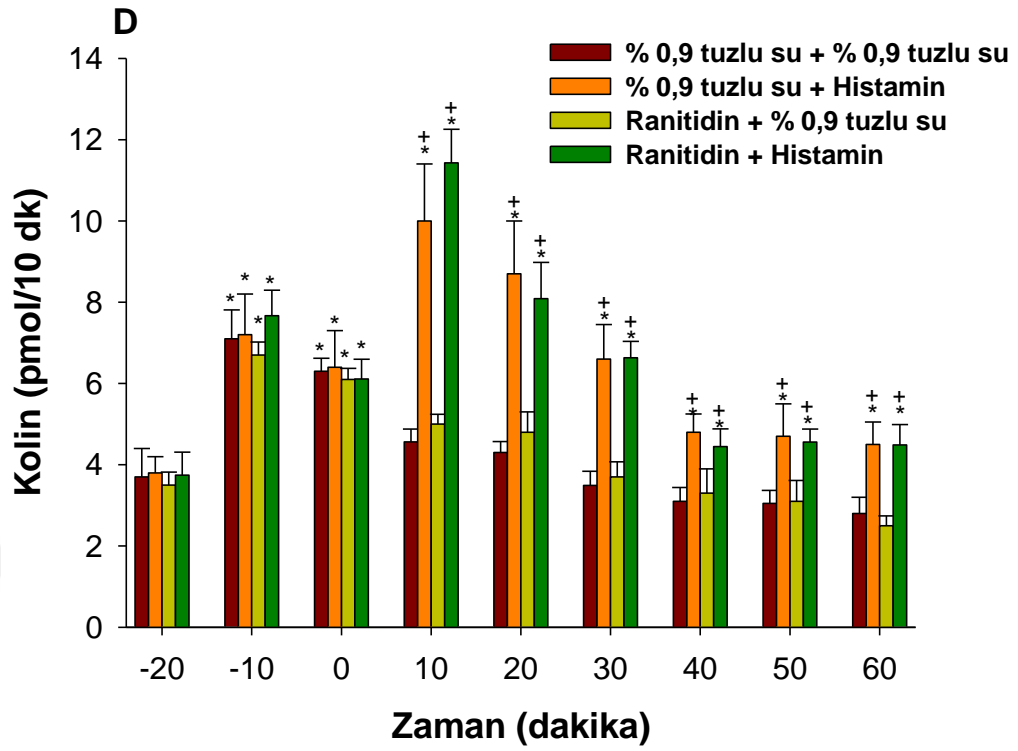
4.4. Hemorajik Şok Oluşturulmuş Sıçanlarda Merkezi Olarak Uygulanan Histaminin Posterior Hipotalamustan Ekstraselüler Asetilkolin ve Kolin Çıkışına Etkisinde Histaminerjik Reseptörlerin Aracılığı

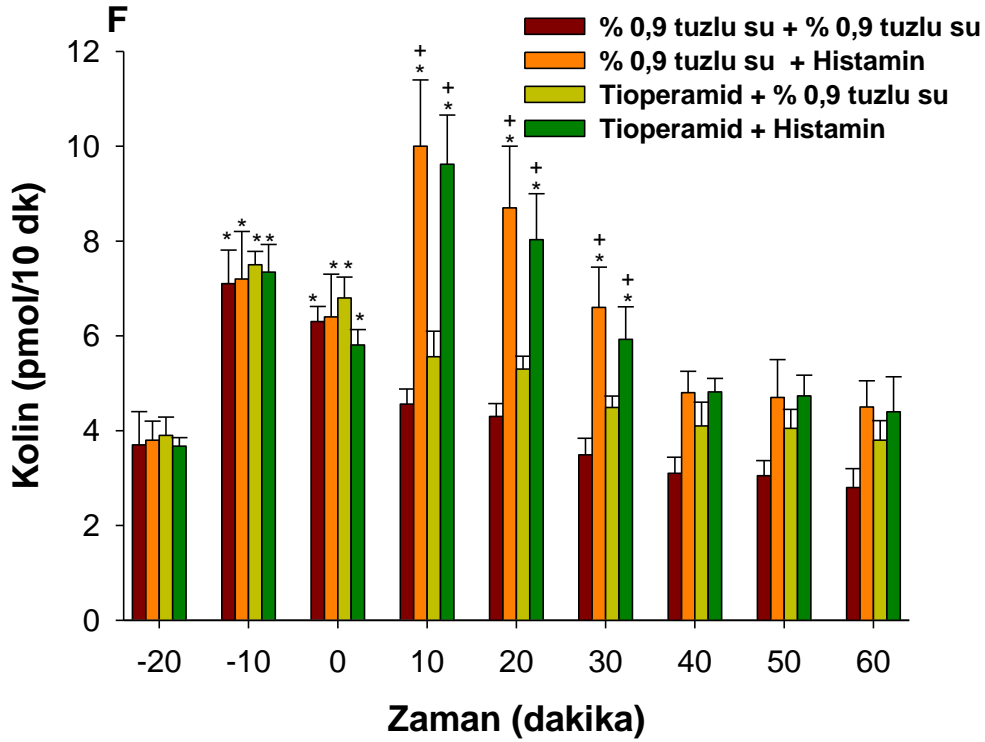
Hemorajik hipotansif şartlar altında merkezi olarak uygulanan histaminin PH’den ekstraselüler ACh ve Ch çıkışına etkisinde histaminerjik reseptörlerin aracılığını araştırmak için hemorajik şok sonrası sıçanlara histamin (100 nmol / 5 µl; s.y.v.) veya kontrol amaçlı % 0,9 tuzlu su (5 µl; s.y.v.) uygulamasından 5 dakika önce H₁ reseptör antagonisti klorfeniramin (100 nmol / 5 µl; s.y.v.), H₂ reseptör antagonisti ranitidin (100 nmol / 5 µl; s.y.v.), H₃₋₄ reseptör antagonisti tioperamid (100 nmol / 5 µl; s.y.v.) veya % 0,9 tuzlu su (5 µl; s.y.v.) ön tedavileri uygulandı. Hemorajik şok öncesinde ve stabilizasyon periyodu esnasında toplanan bazal örneklerde sıçanların posterior hipotalamik ekstraselüler ACh ve Ch miktarları mikrodiyaliz problemlerinin % 80’lik geri kazanım oranları da göz önüne alınarak sırasıyla 0,38–0,42 ve 3,5–3,9 pmol/10 dak aralığında ölçüldü. Hemorajik şoku oluşturma anında ve hemorajik sonrasında histamin veya % 0,9 tuzlu su enjeksiyonlarından 5 dakika önce histaminerjik reseptör antagonistleri ile yapılan ön tedaviler esnasında diyalizatlar toplanmaya devam etti. Hemorajik şok sonrası, ACh seviyesinin 0,68–0,75 pmol/10 dak, Ch seviyesinin ise 6,7–7,6 pmol/10 dak aralıklarında olduğu görüldü. Hemorajik sonrası 5. dakikada H₁ reseptör antagonisti klorfeniramin (100 nmol / 5 µl; s.y.v.), H₂ reseptör antagonisti ranitidin (100 nmol / 5 µl; s.y.v.), H₃₋₄ reseptör antagonisti tioperamid (100 nmol / 5 µl; s.y.v.) veya % 0,9 tuzlu su (5 µl; s.y.v.) enjeksiyonları ve 10. dakikada histamin (100 nmol / 5 µl; s.y.v.) veya % 0,9 tuzlu su (5 µl; s.y.v.) enjeksiyonları yapıldı. Enjeksiyonlar sonrasında 60 dakika boyunca 10’ar dakika ara ile diyalizatlar 20 µl olarak toplanmaya devam etti. Kanatma sonrası 5. dakikada enjekte edilen klorfeniramin, ranitidin, tioperamid veya % 0,9 tuzlu su posterior hipotalamik ekstraselüler ACh ve Ch seviyelerinde herhangi bir değişikliğe neden olmadı. H₁ reseptör antagonisti klorfeniramin, hemorajik hipotansif şartlar altında histaminin oluşturduğu posterior hipotalamik ekstraselüler ACh ve Ch seviyelerindeki artışları

tamamen bloke ederken (Şekil 22 A, B), H₂ reseptör antagonisti ranitidin (Şekil 22 C, D) ve H₃₋₄ reseptör antagonisti tioperamid (Şekil 22 E, F) hemorajik hipotansif şartlar altında histaminin oluşturduğu posterior hipotalamik ekstraselüler ACh ve Ch seviyelerindeki artışlarda herhangi bir değişiklik oluşturmadı.









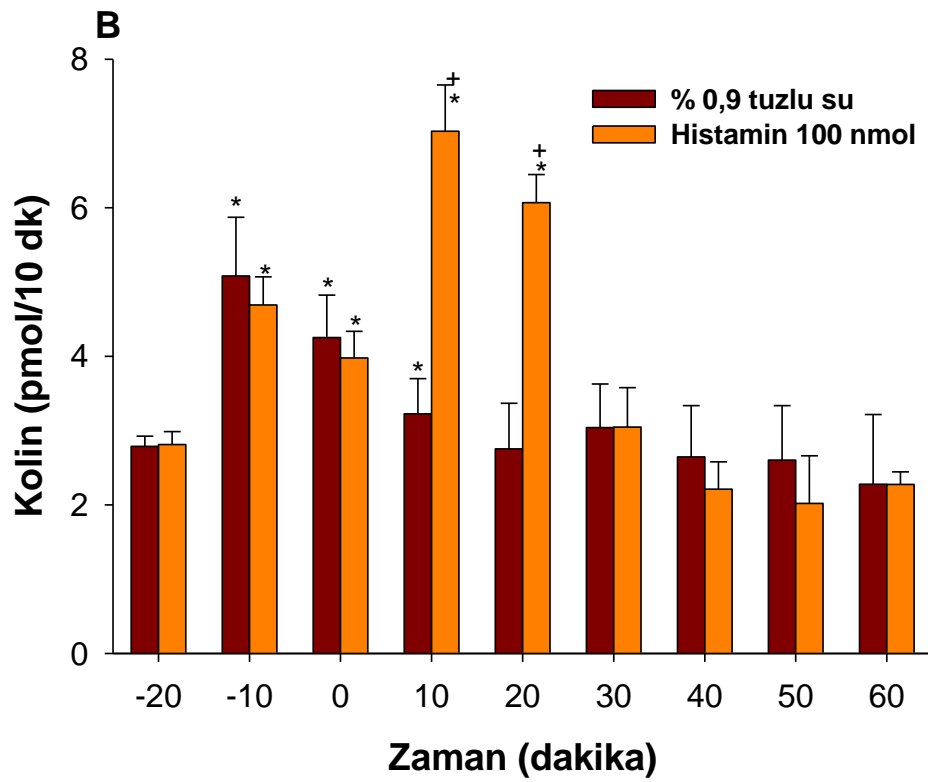
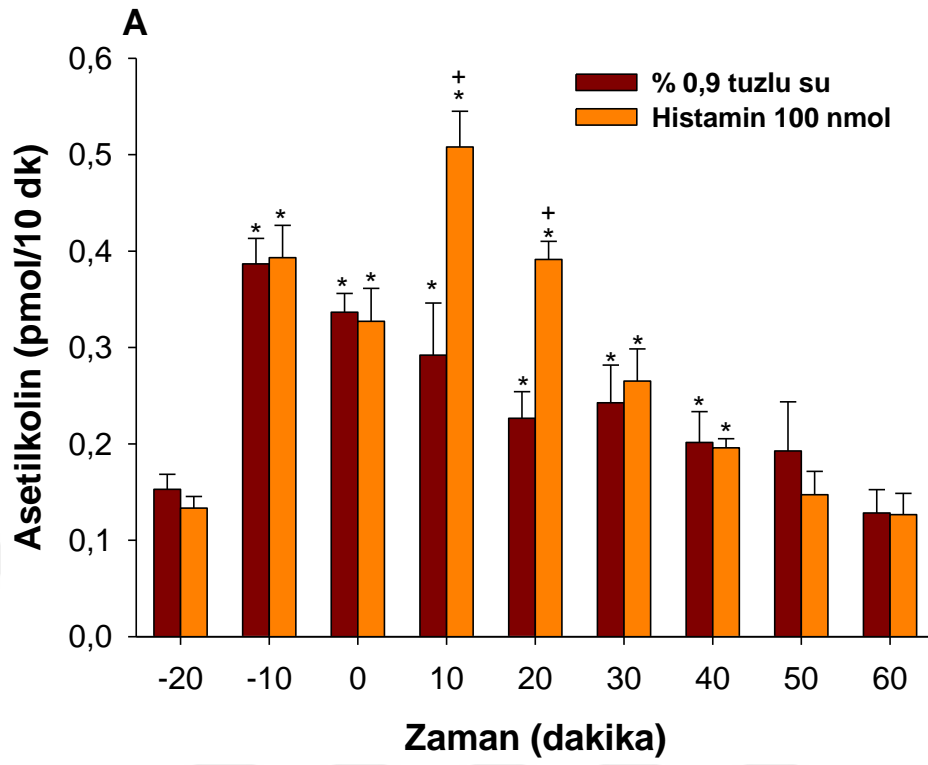
Şekil-22: Hemorajik şokta anestezi altındaki sıçanlarda, histaminin oluşturduğu ekstraselüler posterior hipotalamik ACh ve Ch çıkışlarındaki artışlara klorfeniramin (A, B), ranitidin (C,D) ve/veya tioperamidin (E,F) etkisi.

Mikrodiyaliz prosedürünün başlamasıyla birlikte 10'ar dakikalık ara ile PH'den diyalizat örnekleri toplandı. 30 dakikalık stabilizasyon periyodu esnasında PH'deki ekstraselüler ACh ve Ch seviyelerinin bazal değere ulaştığını görebilmek için diyalizat örnekleri toplanarak HPLC'de ölçümleri yapıldı ve 3 örneğin ortalaması ACh ve Ch'nın bazal değeri olarak hesaplandı (-20. dakika). Ardından hemorajik şok prosedürü uygulandı. Hemoraji sonrası 5. dakikada H₁ reseptör antagonisti klorfeniramin (100 nmol / 5 µl; s.y.v.), H₂ reseptör antagonisti ranitidin (100 nmol / 5 µl; s.y.v.), H_{3,4} reseptör antagonisti tioperamid (100 nmol / 5 µl; s.y.v.) veya kontrol amaçlı % 0,9 tuzlu su (5 µl; s.y.v.) ön tedavileri yapıldı. "-10" ve "0". dakikalar sırasıyla hemoraji periyodu esnasındaki ve ön tedavi sonrasındaki ACh ve Ch değerlerini göstermektedir. Ön tedavi sonrası 5. dakikada histamin (100 nmol / 5 µl; s.y.v.) veya kontrol amaçlı % 0,9 tuzlu su (5 µl; s.y.v.) enjeksiyonları yapıldı ve 10'ar dakikalık zaman aralıklarında 60 dakika boyunca diyalizat örnekleri (20 µl) toplanmaya devam etti ("10". dakika ilaç enjeksiyonları sonrasındaki ilk diyalizat örneğini göstermektedir). Değerler 7 sıçanın ortalama ± standart hatası şeklinde verilmiştir. İstatistiksel değerlendirmeler iki yönlü RM-ANOVA'yı takiben post hoc *Bonferroni* testi ile yapıldı. *p<0,05 bazal seviyedeki değerlere göre ("20". dakika) ve *p<0,05, "% 0,9 tuzlu su + % 0,9 tuzlu su", "Ön tedavi + % 0,9 tuzlu su" veya "Ön tedavi + Histamin" grubuna göre anlamlı farkı göstermektedir.

4.5. Hemorajik Şok Oluşturulmuş Sıçanlarda Merkezi Olarak Uygulanan Histaminin Nükleus Traktus Solitariustan Ekstraselüler Asetilkolin ve Kolin Çıkışına Etkisi

Yapılan mikrodiyaliz çalışmasıyla periferden gelen kardiyovasküler uyarımların merkezi sinir sistemi içerisindeki ilk durak noktası olan ve yapılan immunhistokimyasal çalışmalarla histaminerjik ve kolinerjik nöronların varlığının ortaya konduğu NTS bölgesinde, hipotansif şartlar altında merkezi olarak enjekte edilen histaminin (100 nmol / 5 µl; s.y.v.) veya kontrol amaçlı % 0,9 tuzlu suyun (5 µl; s.y.v.) ekstraselüler ACh ve Ch çıkışına etkisi araştırıldı. Sıçanlara mikrodiyaliz problemlerinin takılmasının ardından 30 dakikalık stabilizasyon periyodu uygulandı.

Stabilizasyon periyodu esnasında 10'ar dakikalık zaman aralığında 3 adet bazal örnek 20 µl'lik hacimlerde toplandı. Hemorajik hipotansiyonun oluşturulmasından önce ve stabilizasyon periyodu sırasında elde edilen bazal örneklerde sıçanların NTS ekstraselüler ACh ve Ch miktarları mikrodializ problarının % 80'lik geri kazanım oranları da göz önüne alınarak sırasıyla $0,14 \pm 0,01$ ve $2,80 \pm 0,01$ pmol/10 dak olarak ölçüldü. Hemorajik hipotansiyonun oluşturulması esnasında ve sonrasındaki 10 dakika süre boyunca diyalizatların toplanmasına devam edildi. Hemorajik hipotansiyon, ACh düzeyini bazal değerlere göre % 135 (Şekil 23 A), Ch düzeyini ise % 74 (Şekil 23 B) oranında arttırdı. Hemorajik şoku takip eden 10. dakikada histamin (100 nmol / 5 µl; s.y.v.) veya % 0,9 tuzlu su (5 µl; s.y.v.) enjeksiyonları merkezi olarak uygulandı. Enjeksiyonların ardından 60 dakika süre ile 10'ar dakikalık aralıklarla diyalizatlar 20 µl olarak toplanmaya devam etti. Histamin (100 nmol / 5 µl; s.y.v.) enjeksiyonu NTS ekstraselüler ACh ve Ch çıkışlarında istatistiksel olarak anlamlı bir artışa neden oldu ($p<0,05$). Histamin (100 nmol / 5 µl; s.y.v.) enjeksiyonu yapılan grup, hemorajik şok oluşturulmuş sıçanlara kontrol amaçlı verilen % 0,9 tuzlu su (5 µl; s.y.v.) grubu ile karşılaştırıldığında, hemorajinin NTS'de ACh ve Ch çıkışlarında oluşturduğu artışlara ek olarak ekstraselüler ACh ve Ch seviyelerinde sırasıyla % 58, % 76'lık artışlar oluşturdu (Şekil 23 A,B).



Şekil-23: Merkezi olarak enjekte edilen histaminin hemorajik şokta NTS'deki ekstraselüler ACh ve Ch çıkışına etkisi.

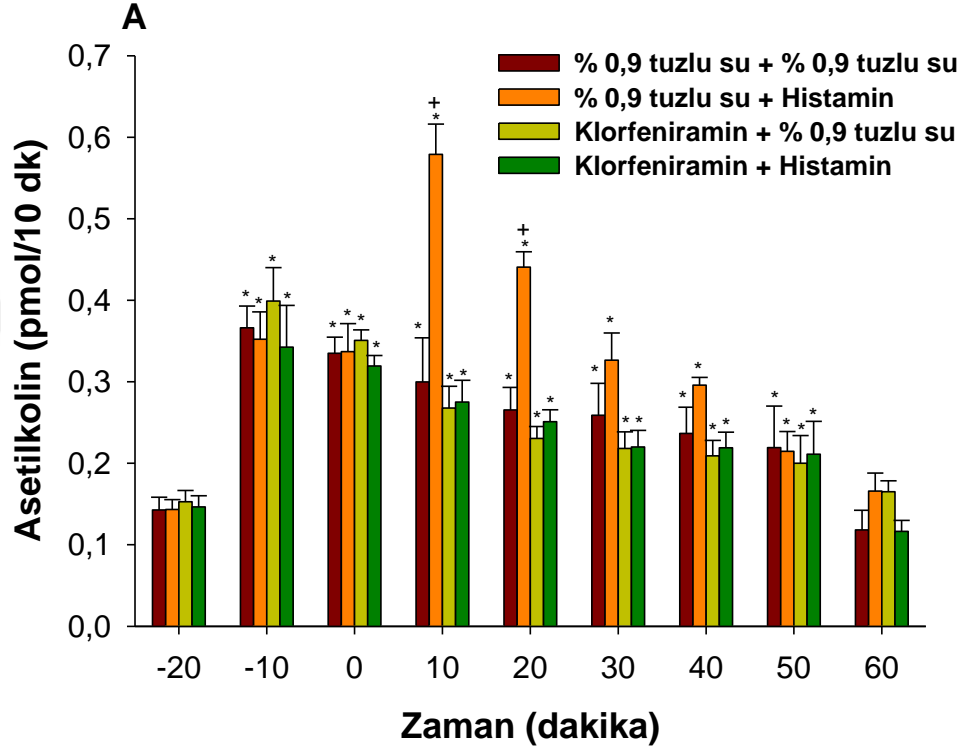
Mikrodiyaliz prosedürünün başlamasıyla birlikte 10'ar dakikalık ara ile NTS'den diyalizat örnekleri toplandı. 30 dakikalık stabilizasyon periyodu esnasında NTS'deki ACh ve Ch seviyelerinin bazal değere ulaştığını görebilmek için diyalizat örnekleri

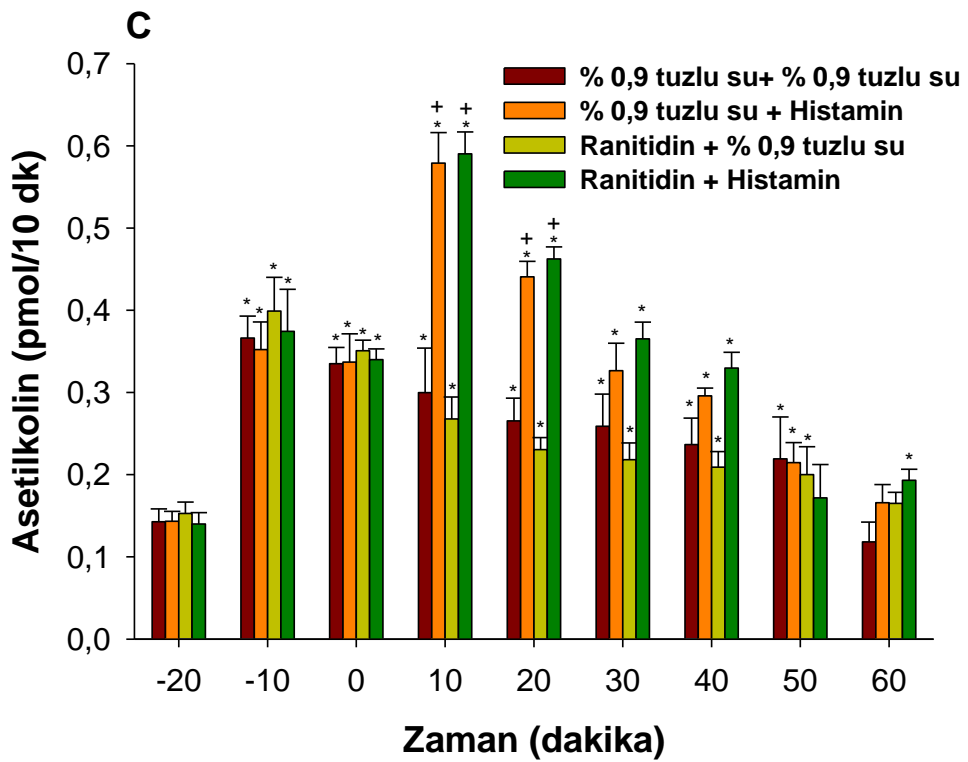
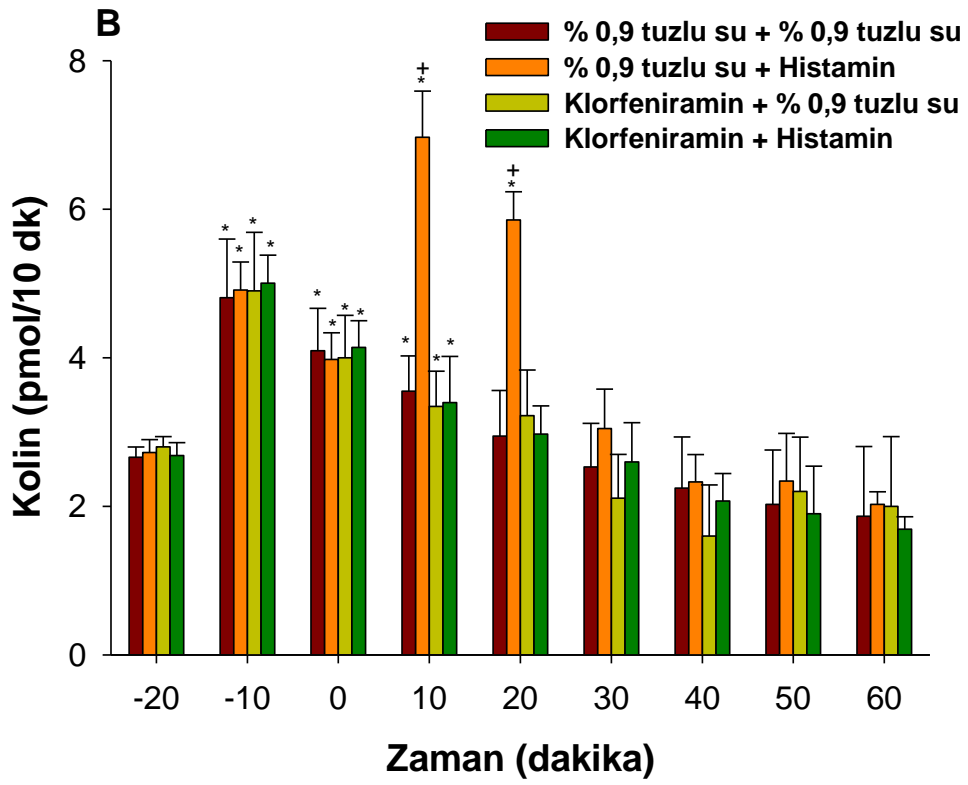
toplanarak HPLC’de ölçümleri yapıldı ve 3 örneğin ortalaması ACh (A) ve Ch’nın (B) bazal değeri olarak hesaplandı (-20. dakika). Ardından hemorajik şok prosedürü uygulandı. “-10” ve “0”. dakikalar sırasıyla hemoraji periyodu esnasındaki ve hemoraji sonrasında 10. dakikadaki ACh (A) ve Ch (B) değerlerini göstermektedir. Hemorajik şok sonrası 10. dakikada histamin (100 nmol / 5 µl; s.y.v.) veya kontrol amaçlı % 0,9 tuzlu su (5 µl; s.y.v.) enjeksiyonları yapıldı ve arkasından 10’ar dakikalık zaman aralıklarında 60 dakika boyunca diyalizat örnekleri (20 µl) toplanmaya devam etti (“10”. dakika ilaç enjeksiyonları sonrasında ilk diyalizat örneğini göstermektedir). Değerler 7 sıçanın ortalama ± standart hatası şeklinde verilmiştir. İstatistiksel değerlendirmeler iki yönlü RM-ANOVA’yı takiben post hoc *Bonferroni* testi ile yapıldı. *p<0,05 bazal seviyedeki değerlere göre (“-20”. dakika) ve †p <0,05, % 0,9 tuzlu su grubuna göre anlamlı farkı göstermektedir.

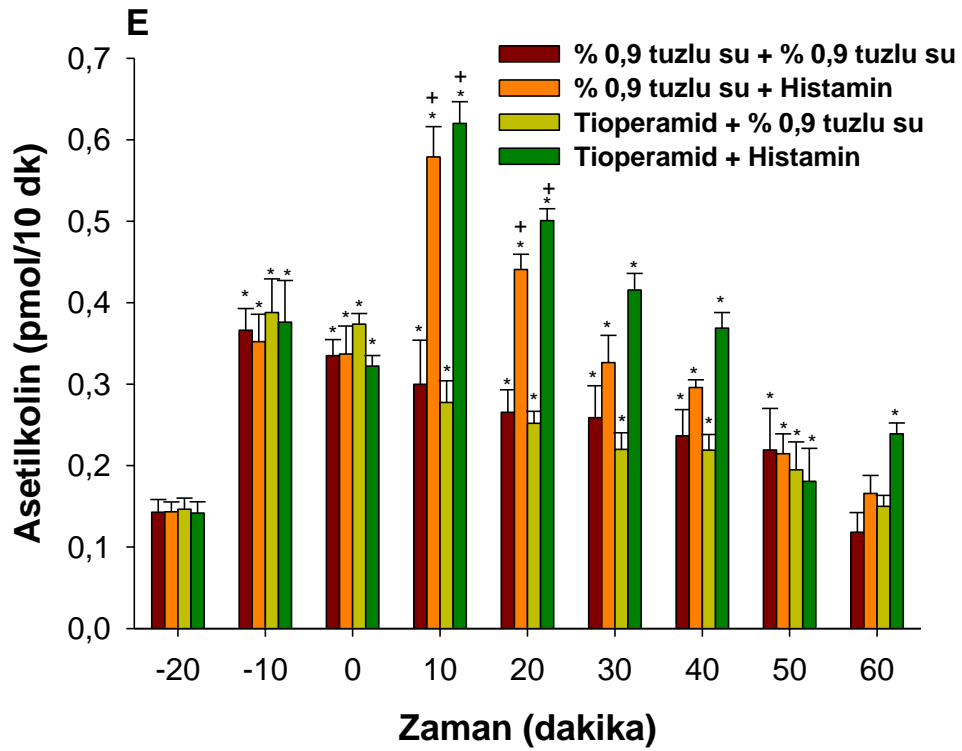
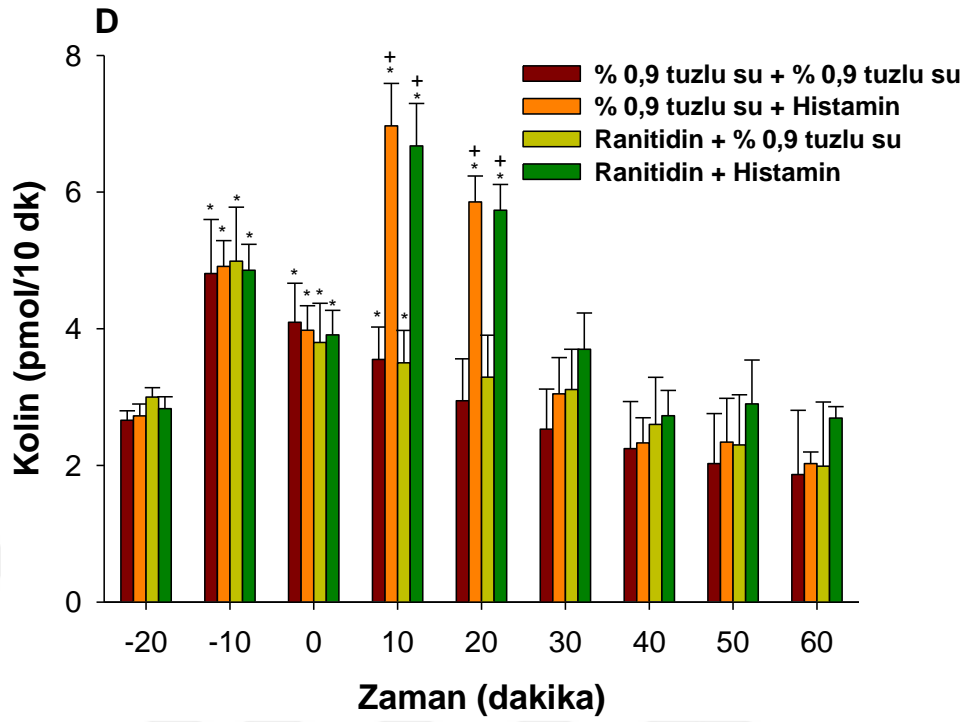
4.6. Hemorajik Şok Oluşturulmuş Sıçanlarda Merkezi Olarak Uygulanan Histaminin NTS’den Ekstraselüler Asetilkolin ve Kolin Çıkışına Etkisinde Histaminerjik Reseptörlerin Aracılığı

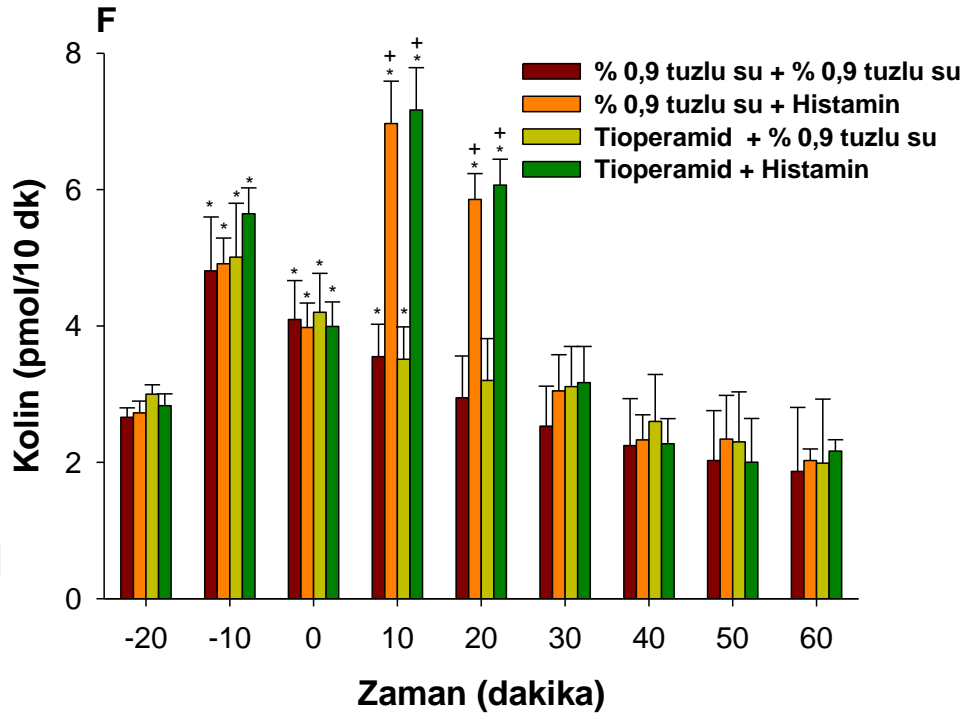
Hemorajik şok oluşturulmuş sıçanlara merkezi olarak enjekte edilen histaminin NTS’den ekstraselüler ACh ve Ch çıkışına etkisinde histaminerjik reseptörlerin aracılığını orataya koymak için hemorajik hipotansiyon sonrası sıçanlara histamin (100 nmol / 5 µl; s.y.v.) veya kontrol amaçlı % 0,9 tuzlu su (5 µl; s.y.v.) uygulanmasından 5 dakika önce H₁ reseptör antagonisti klorfeniramin (100 nmol / 5 µl; s.y.v.), H₂ reseptör antagonisti ranitidin (100 nmol / 5 µl; s.y.v.), H₃₋₄ reseptör antagonisti tioperamid (100 nmol / 5 µl; s.y.v.) veya % 0,9 tuzlu su (5 µl; s.y.v.) ön tedavileri yapıldı. Hemoraji öncesi ve stabilizasyon sırasında elde edilen bazal örneklerde sıçanların NTS’de ekstraselüler ACh ve Ch seviyeleri mikrodiyaliz problemlerinin % 80’lik geri kazanım oranları da dikkate alınarak sırasıyla 0,13-0,15 ve 2,6-3 pmol/10 dak olarak gözlemlendi. Hemorajinin oluşturulması sırasında ve hemorajiyi takiben uygulanan histamin veya % 0,9 tuzlu su enjeksiyonlarından 5 dakika öncesinde histaminerjik reseptör antagonistleri ile yapılan ön tedaviler sırasında diyalizatların toplanmasına devam edildi. Hemoraji sonrası, ACh düzeyleri 0,36-0,39 pmol/10 dak (Şekil 24 A), Ch düzeyleri ise 4,8-5,5 pmol/10 dak (Şekil 24 B) aralıklarında ölçüldü. Hemorajinin ardından 5. dakikada H₁ reseptör antagonisti klorfeniramin (100 nmol / 5 µl; s.y.v.), H₂ reseptör antagonisti ranitidin (100 nmol / 5 µl; s.y.v.), H₃₋₄ reseptör antagonisti tioperamid (100 nmol / 5 µl; s.y.v.) veya % 0,9 tuzlu su (5 µl; s.y.v.) enjeksiyonları ile 10. dakikada histamin (100 nmol / 5 µl; s.y.v.) veya % 0,9 tuzlu su (5 µl; s.y.v.) enjeksiyonları uygulandı. Enjeksiyonların ardından 60 dakika süresince 10’ar dakikalık aralıklarda diyalizatlar 20 µl hacimde toplanmaya devam etti. Kanatma işleminin ardından 5. dakikada uygulanan histaminerjik reseptör antagonistleri veya % 0,9 tuzlu su NTS’de ekstraselüler ACh ve Ch düzeylerinde herhangi bir değişiklik yaratmazken (Şekil 24 A, B) H₁ reseptör antagonisti klorfeniramin, hemorajik şokta histaminin oluşturduğu NTS ekstraselüler ACh ve Ch düzeylerindeki artışları

tamamen ortadan kaldırırken (Şekil 24 A, B), ne H₂ reseptör antagonisti ranitidin (Şekil 24 C, D) nede H_{3,4} reseptör antagonisti tioperamid (Şekil 24 E, F) hemorajik şok koşullarında histaminin oluşturduğu NTS ekstraselüler ACh ve Ch düzeylerindeki artışlarda herhangi bir değişikliğe neden olmadı.









Şekil-24: Hemorajik şokta anestezi altındaki sıçanlarda, histaminin oluşturduğu NTS ekstraselüler ACh ve Ch çıkışlarındaki artışlara klorfeniramin (A, B), ranitidin (C,D) ve/veya tioperamidin (E,F) etkisi.

Mikrodiyaliz prosedürünün başlamasıyla birlikte 10'ar dakikalık ara ile NTS'den diyalizat örnekleri toplandı. 30 dakikalık stabilizasyon periyodu esnasında NTS'deki ACh ve Ch seviyelerinin bazal değere ulaştığını görebilmek için diyalizat örnekleri toplanarak HPLC'de ölçümleri yapıldı ve 3 örneğin ortalaması ACh ve Ch'nın bazal değeri olarak hesaplandı (-20. dakika). Ardından hemorajik şok prosedürü uygulandı. Hemoraji sonrası 5. dakikada H₁ reseptör antagonisti klorfeniramin (100 nmol / 5 µl; s.y.v.), H₂ reseptör antagonisti ranitidin (100 nmol / 5 µl; s.y.v.), H_{3,4} reseptör antagonisti tioperamid (100 nmol / 5 µl; s.y.v.) veya kontrol amaçlı % 0,9 tuzlu su (5 µl; s.y.v.) ön tedavileri yapıldı. "-10" ve "0". dakikalar sırasıyla hemoraji periyodu esnasındaki ve ön tedavi sonrasındaki ACh ve Ch değerlerini göstermektedir. Ön tedavi sonrası 5. dakikada histamin (100 nmol / 5 µl; s.y.v.) veya kontrol amaçlı % 0,9 tuzlu su (5 µl; s.y.v.) enjeksiyonları yapıldı ve 10'ar dakikalık zaman aralıklarında 60 dakika boyunca diyalizat örnekleri (20 µl) toplanmaya devam etti ("10". dakika ilaç enjeksiyonları sonrasındaki ilk diyalizat örneğini göstermektedir). Değerler 7 sıçanın ortalama ± standart hatası şeklinde verilmiştir. İstatistiksel değerlendirmeler iki yönlü RM-ANOVA'yı takiben post hoc *Bonferroni* testi ile yapıldı. *p<0,05 bazal seviyedeki değerlere göre ("-20". dakika) ve †p<0,05, "% 0,9 tuzlu su + % 0,9 tuzlu su", "Ön tedavi + % 0,9 tuzlu su" veya "Ön tedavi + Histamin" grubuna göre anlamlı farkı göstermektedir.

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Çalışmanın sonuçları, histaminin merkezi yolla enjeksiyonunun hemorajik hipotansif sıçanlarda kardiyovasküler düzenleme açısından önemli merkezler olan PH ve NTS ekstraselüler ACh ve Ch seviyelerinde zamana bağlı artışa neden olduğunu göstermektedir. Yine çalışma, histaminin merkezi yolla uygulanmasının hipotansif koşullarda ortalama arteriyel kan basıncında artış oluşturduğunu ve taşikardik bir kardiyovasküler yanıt oluşturarak hipotansiyonu geri döndürdüğünü de göstermektedir. Çalışma bulgularına göre histaminin oluşturduğu bu PH ve NTS ekstraselüler ACh ve Ch artışlarına ve kardiyovasküler etkilerine merkezi histaminerjik H₁ reseptörleri aracılık etmektedir.

Çalışmada, hemorajik şok sonrası kardiyovasküler kontrolün sağlanmasında önemli bir bölge olan PH'de gerçekleştirilen mikrodializ çalışmasında ekstraselüler ACh ve Ch seviyelerinde bazal değerlere göre sırasıyla % 56, % 59 oranında artışların olduğu gözlemlendi. Merkezi olarak enjekte edilen histamin ise hemorajik şokun PH'de ACh ve Ch seviyelerinde oluşturduğu artışlara ilave olarak ACh ve Ch değerlerinde sırasıyla % 88, % 102'lik artışlar oluşturdu. Ayrıca, hemorajik şok sonrası yine kan basıncının merkezi düzenlenmesinde önemli bir bölge olan NTS'de yapılan mikrodializ çalışmasında ise ekstraselüler ACh ve Ch seviyeleri bazal değerlere göre sırasıyla % 135, % 74 oranında artış göstermekle birlikte merkezi histamin enjeksiyonu hemorajik şokun NTS'de ACh ve Ch seviyelerinde oluşturduğu artışlara ilave olarak ACh ve Ch değerlerinde sırasıyla % 58, % 76'lık artışlar oluşturdu. Histaminin, PH ve NTS ekstraselüler ACh ve Ch seviyelerindeki arttırıcı etkisi enjeksiyonunu takiben ilk dakika içinde gerçekleşti ve 10. dakikada en yüksek seviyeye ulaştı ve etki 30-40 dakika boyunca devam etti. Bunun yanında hemorajik şok, daha önceki çalışmalarda da rapor edildiği gibi (Yalcin ve Savci, 2004; Yalcin ve ark., 2005; Yalcin ve ark., 2006; Yalcin ve Savci, 2007; Yalcin ve ark., 2009 ve Yalcin ve Aydin 2011) sıçanlarda kan basıncında düşüşe ve kalp atım sayısında ise artışlara neden oldu. Hemorajik hipotansif şartlar altında sıçanlara s.y.v. yolla histaminin enjekte edilmesi ortalama kan basıncını ve kalp atım sayısını hızlı ve uzun süreli olarak yükseltti. Histaminin kardiyovasküler sistem üzerindeki pressör ve taşikardik etkisi ilk dakika içerisinde başladı ve 5-10 dakika içerisinde en yüksek seviyeye ulaştı ve etki PH ve NTS'deki ACh ve Ch seviyelerinde oluşan etkilere paralel olarak 30-40 dakika

boyunca devam etti. Histaminin 100 nmol dozu ortalama hemorajik şartlar altında arteriyel kan basıncında yaklaşık 40 mmHg artışa neden olurken, kalp atım sayısında dakikada yaklaşık 76 atım/dakika artış oluşturdu.

Histaminerjik nöronlar, merkezi sinir sistemi içerisinde hipotalamusun paraventriküler nükleusundaki TMN'de yer almakta ve buradan serebral korteks, medulla oblongatayı ve kardiyovasküler regülasyondan sorumlu diğer beyin bölgelerinde içine alan beyin birçok bölgesine projeksiyonlar göndermektedir (Lin ve ark., 1993). Histamin, histidin aminoasidinin HDC enzimi tarafından dekarboksilasyona uğratılması sonucu oluşan (Vlieg-Boerstra ve ark., 2005) ve HNMT enzimi tarafından inaktive edilen biyojenik aminlerdir (Brown ve ark., 1959). Yapılan çalışmalarda, L-histidin merkezi enjeksiyonlarının (Jochem, 2003b) ve HNMT aktivitesinin merkezi inhibisyonunun (Jochem, 2002c) endojen merkezi histamin konsantrasyonunu arttırdığı ve bunun yanında hemorajik şok oluşturulmuş sıçanlarda doza bağlı pressör yanıtlar oluşturduğu gösterilmiştir. Daha önce yapılmış çalışmalarda, çalışmamızda elde ettiğimiz bulgularımızla uyumlu olarak, histaminin merkezi enjeksiyonu sonrasında, hemorajik hipotansif sıçanlarda pressör ve taşikardik yanıtların oluştuğu ve bu yanıtların oluşmasında yoğun olarak histaminin H₁ reseptörlerinin rolü olduğu belirtilmektedir (Bealer, 1999b; Jochem, 2000; Jochem, 2002a ve Jochem ve Kasperska-Zajac 2012). Ayrıca, hemorajik şok oluşturulmuş sıçanlarda, histaminin sempatik sinir sistemini (Jochem, 2004a), renin-anjiyotensin sistemini (Jochem, 2004b), arjinin vazopressini (Jochem, 2004c), proopiomelanokortin-türevi peptidleri (Jochem, 2004d) ve periferik adrenerjik reseptör stimülasyonunu (Jochem, 2003a) içine alan nöronal ve humoral kompensatuar mekanizmaları aktive ederek hemorajik hipotansiyonun olumsuz etkilerini ortadan kaldırdığı da rapor edilmiştir. Bunun yanında histaminin merkezi enjeksiyonlarının hem normotansif hem de hipotansif hayvanlarda renal, mezenterik ve abdominal aorta gibi hayati organları kanlandıran damarların kan akımında artışlara neden olduğu da rapor edilmiştir (Jochem, 2002c ve Klein ve Gertner, 1983). Bu sonuçlara göre, çalışmamızda elde ettiğimiz bulgular, diğer çalışmalardan elde edilen histaminin merkezi enjeksiyonunun hemorajik şokun etkisini geri döndürücü etkileriyle uyumaktadır.

PH, merkezi sinir sistemi içerisinde otonomik aktivite ve fonksiyonların kontrolünde görev alan bir beyin bölgesidir. Beynin kardiyovasküler düzenlemeden sorumlu bir çok bölgesinden projeksiyonlar almakta (Berk ve Finkelstein, 1981; Çavdar ve ark., 2000 ve Eferakeya ve Bunag, 1974) ve sempatik sinir aktivitesi üzerinde uyarıcı etkiler oluşturarak (Buccafusco ve Brezenoff, 1979; Haeusler, 1975 ve Ye ve ark., 1997) kardiyovasküler sistemin düzenlenmesinde rol oynamaktadır. Posterior hipotalamik nükleuslarda bulunan kolinerjik nöronların kardiyovasküler regülasyonda görev aldığı belirtilmektedir. PH'de bulunan ACh, karotid arter oklüzyonunda oluşan pressör cevapları güçlendiren yollarda ve baroreseptör reflekslerin modülasyonunda bir nörotransmitter olarak görev almaktadır (Brezenoff ve ark., 1982). Kolinerjik agonistlerin PH'ye lokal enjeksiyonları sonrasında kan basıncı üzerinde pressör etkilerin olduğu ve bu oluşan pressör etkilerin kolinerjik antagonistlerle yapılan ön tedaviler ile ortadan kaldırıldığı rapor edilmiştir (Hershkowitz ve ark., 1983 ve Methvin ve Martin, 1998). Bu çalışmalara ek olarak, yapılan immünohistokimyasal çalışmalarda kolinerjik sinirlerin hipotalamusun posterior kısmında da yoğun olarak bulunduğu belirtilmekle birlikte (Ruggiero ve ark., 1990) bu bölgeye gelen asendens uyarımların RVLM'den köken aldığı belirtilmektedir (Tucker ve ark., 1987).

NTS, merkezi sinir sistemi içerisinde periferde yer alan baro- ve kemo-reseptörlerden gelen kardiyovasküler afferent uyarımların ilk olarak uğradığı önemli bir beyin bölgesi olmakla birlikte (Andersen ve Kunze, 1994) kardiyovasküler sistem ile ilgili olarak otonomik ve visseral fonksiyonların entegrasyonunda önemli bir rol oynar (Lawrence ve Jarrot, 1996; Loewy, 1990; Millfin ve Felder, 1990 ve Van Giersbergen ve ark., 1992). NTS içerisindeki nöronlarda, asetilkolinesteraz, kolinasetiltransferaz, ACh, muskarinik ve nikotinik reseptörlerin tanımlanması kolinerjik sistemin NTS'deki varlığını ortaya koymaktadır (Criscione ve ark., 1983; Helke ve ark., 1983; Kobayashi ve ark., 1978; Schwartz ve ark., 1982; Simon ve ark., 1981 ve Wamsley ve ark., 1991). Yapılan çalışmalarda, ACh'nın NTS'ye lokal enjeksiyonları sonrasında arteriyel barorefleks stimülasyonunun uyarılmasına benzer şekilde hipotansif ve bradikardik yanıtların olduğu belirtilmiştir (Criscione ve ark., 1983 ve Kubo, 1981a). Ayrıca, bir muskarinik agonist olan karbakolün, NTS'nin orta bölümüne yapılan lokal enjeksiyonlarında hem anestezi altındaki hem de uyanık

durumdaki sıçanlarda doza bağılı olarak barorefleks yanıtına benzer şekilde hipotansiyon ve bradikardi yarattığı da ortaya konmuştur (Furuya ve ark., 2014). Bunun yanında, NTS içerisinde nikotinik reseptör aktivasyonu sonucunda da karbakolün oluşturduğu yanıtlara benzer şekilde kan basıncında ve kalp atım sayısında düşmeler görülmüştür (Dhar ve ark., 2000).

Çalışmada ilk defa, hemorajik şok oluşturulmuş sıçanlarda merkezi olarak uygulanan histaminin PH ve NTS ekstraselüler ACh ve Ch seviyelerine olan etkisi araştırıldı. ACh nöronal terminallerden salınarak ekstraselüler alanda asetilkolinesteraz tarafından hızlıca hidrolize edilerek Ch ve asetata dönüştürüldüğünden dolayı ACh ve Ch'ı eş zamanlı olarak belirlemek ACh salınımını değerlendirmek için daha uygun olmaktadır. Bundan dolayı çalışmada perfüzyon örneklerindeki ACh katabolizmasını önlemek için bir kolinesteraz inhibitörü olan neostigmin kullanıldı. Çalışmanın sonuçları, hipotansiyona yanıt olarak ekstraselüler ACh ve Ch seviyelerinde artışların olduğunu göstermekle birlikte merkezi uygulanan histamin ile hemorajik şok sonrası oluşan ekstraselüler ACh ve Ch seviyelerindeki artışlara ilave artışların olduğunu göstermektedir.

Hemorajik hipotansiyon, kardiyovasküler homeostazisin düzenlenmesinden sorumlu birçok nöronal sistemin aktive olmasını sağlamaktadır (Bertolini, 1995). Yapılan önceki çalışmalarda özellikle histaminerjik ve kolinerjik sistemin aktivasyonu görülmektedir. Çalışmalar hemorajik şok sonrası posterior hipotalamik histaminin (Jochem ve ark., 2010) ve ACh'nın (Yalcin ve ark., 2006) salınımında artışlar olduğunu göstermektedir. Bu veriler ayrıca dolaşım homeostazisinin bozulduğu koşullar altında histaminerjik sistemin aktivasyonu ile ilgili yapılan çalışmalara ilişkin hipotezleride doğrulamaktadır (Brown ve ark., 2001). Yine bu çalışmada kolinerjik sisteminde benzer bir role sahip olabileceğini göstermektedir. Bu her bir nöronal sistemin aktivasyonundan sorumlu olan özel mekanizmalar henüz tam olarak bilinmemekle birlikte bu çalışmada refleks aracılıklı yollar ortaya konmaktadır. Ayrıca bu çalışmada, merkezi dolaşım ve orta dereceli hipotansiyon ile karakterize reverzibl şok modeli kullanıldığından lokal hipoksi etkileri dikkate alınmamıştır.

Çalışmada merkezi olarak enjekte edilen histamin, zamana bağılı olarak hem PH ve NTS ekstraselüler ACh ve Ch seviyelerini arttırmakta hem de ortalama kan

basıncında ve kalp atım sayısında artışlara neden olmaktadır. ACh ve Ch seviyelerindeki maksimal artışlar histaminin merkezi enjeksiyonu sonrasında pressör yanıtların da maksimum değerlere ulaştığı ilk 10 dakika içinde ortaya çıkmıştır. Bunun yanında, merkezi histaminerjik H₁ reseptörlerinin bloke edilmesi histamin tarafından oluşturulan kardiyovasküler etkilerin ve ekstraselüler ACh ve Ch seviyelerindeki artışların tam olarak engellenmesine neden olmuştur. Çalışmada elde edilen bulgular, nükleus basalis magnosellularisteki histaminin H₁ reseptörlerinin aktivasyonu sonucu beynin korteks bölgesindeki ACh'nın spontan olarak salınımının arttığını gösteren mikrodializ çalışmalarıyla uyum göstermektedir (Cecchi ve ark., 2001). Benzer şekilde, endojen histaminin hipokampus (Bacciottini ve ark., 2002) ve ventral striatumda (Prast ve ark., 1999a) ACh salınımını arttırdığı ve bu etkiyi H₁ reseptörleri üzerinden gösterdiği belirtilmektedir. Yine yakın zamanda yapılan çalışmalarda ise histaminin H₁ reseptörlerini aktive ederek nükleus akkumbenste ACh salınımını arttırdığı rapor edilmektedir (Kraus ve ark., 2013). Bu çalışmalara ek olarak yine histaminin amigdala (Passani ve ark., 2000), frontal kortekste (Dringenberg ve ark., 1998), medial septum ve diagonal band Broca'da (Gorelova ve Reiner, 1996), entorhinal kortekste (Arrang ve ark., 1995) yer alan ACh'nın salınımını modüle ettiği de gösterilmiştir. Daha önce rapor edilen tüm bu bulgular çalışmamızda elde ettiğimiz merkezi olarak uygulanan histaminin H₁ reseptörlerini stimüle ederek PH ve NTS'de ACh salınımını arttırabileceği hipotezimizi doğrulamaktadır. Merkezi histamin enjeksiyonu sonrası gözlenen PH ve NTS'de ACh ve Ch artışları, direkt olarak PH ve NTS'deki kolinerjik nöronlar üzerinde bulunan histaminerjik H₁ reseptör aktivasyonu sonucu olabileceği gibi, histamin enjeksiyonu sonrası H₁ reseptör sitümlasyonu ile aktive olan histaminerjik nöronların projeksiyonlar yoluyla indirekt olarak PH ve NTS'de bulunan kolinerjik nöronları aktive etmesi ile de gerçekleşmiş olabilir.

Çalışmanın sonuçları, daha önce yapılmış olan histaminerjik ve kolinerjik sistem arasındaki bağlantıları gösteren çalışmalara moleküler düzeyde bir açıklama getirilebileceğini göstermektedir (Jochem ve ark., 2010; Uteshev ve Knot, 2005 ve Yalcin ve ark., 2009). Karotid sinüs baroreseptör refleksinin düzenlenmesiyle ilgili yapılan bir çalışmada NTS'de histaminerjik sistem ile kolinerjik sistemin arasında çapraz bir interaksiyon olduğu gösterilmiştir (Hu ve ark., 2013). Bununla birlikte, 3,4-metilendioksi-metamfetamin (MDMA) ile yapılan bir başka çalışmada ise MDMA'nın

sıçan striatal beyin kesitlerinde histamin H₁ reseptörleri üzerinden ACh salınımını uyardığı belirtilmektedir (Fischer ve ark., 2000). Yapılan in-vivo çalışmalarda ventral striatuma histamin H₁ reseptör agonisti ile yapılan perfüzyon sonucunda bu bölgede ACh salınımının arttığı rapor edilmektedir (Prast, 1999a). Çalışmanın sonuçlarında, farklı beyin bölgelerindeki ACh salınımının düzenlenmesinde histamin H₁ reseptörlerinin etkilerinin olduğunu doğrular niteliktedir.

Daha önce yapılmış çalışmalar, hemorajik şok koşullarında merkezi kardiyovasküler regülasyonun sağlanmasında histaminerjik ve kolinerjik sistem arasında karşılıklı bir etkinin olduğunu göstermektedir. Hemorajik şok oluşturulmuş sıçanlarda histaminin merkezi enjeksiyonunun hemorajik şoku geri döndürücü etkilerinde kolinerjik sistemin reseptörleri olan muskarinik ve nikotinik reseptörlerin aracılığı olduğu ortaya konmakla birlikte (Yalcin ve ark., 2009), yine hemorajik hipotansif şartlar altında bir kolinerjik agonist gibi davranan CDP-kolinin merkezi enjeksiyonu sonrasında kardiyovasküler sistem üzerinde oluşan pressör etkilerde histaminin H₁ reseptörlerinin aracılığının olduğu rapor edilmektedir (Jochem ve ark., 2010). Çalışmanın bulguları, hemorajik şok oluşturulmuş sıçanlara merkezi olarak uygulanan histaminin, merkezi kolinerjik sistem üzerinde ilave uyarımlar oluşturarak kardiyovasküler sistem üzerinde oluşan pressör etkilere aracılık ettiğini desteklemektedir. Ayrıca hemorajik şok durumunda, histaminerjik ve kolinerjik sistemin ortalama kan basıncındaki ve kalp atım sayısındaki artışlarda eş zamanlı etkilere sahip oldukları da görülmektedir.

Sonuç olarak, hemorajik şok oluşturulmuş sıçanlara merkezi olarak uygulanan histaminin, PH ve NTS ekstraselüler ACh ve Ch seviyelerinde artışlara yol açtığını ve kardiyovasküler sistem üzerinde pressör ve taşikardik yanıtlara neden olduğunu ortaya koymakla birlikte oluşan bu etkilere histaminin H₁ reseptörlerinin aracılık ettiğini göstermektedir. Aynı zamanda çalışmanın sonuçları kardiyovasküler homeostazisin sağlanmasında merkezi histaminerjik ve kolinerjik sistemin bir etkileşim içinde çalıştığını da göstermektedir.

6. KAYNAKLAR

Akins VF, Bealer SL (1991) Central nervous system histamine regulates peripheral sympathetic activity. *American Journal of Physiology* 260: 218-224.

Akins VF, Bealer SL (1993) Hypothalamic histamine release, neuroendocrine and cardiovascular responses during tuberomammillary nucleus stimulation in the conscious rat. *Neuroendocrinology* 57: 849-855.

Altınbaş B, Topuz BB, Yılmaz MS et al (2012) The mediation of the central histaminergic system in the pressor effect of intracerebroventricularly injected melittin, a phospholipase A2 activator, in normotensive rats. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids* 87: 153-158.

Altınbaş B, Topuz BB, İlhan T et al (2014) Activation of the central histaminergic system mediates arachidonic-acid-induced cardiovascular effects. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology* 92: 645-654.

Alyx Rosen, Sarit Itenberg, Adam Friedman (2013) Histamine-Mediated Emergencies. *Buka's Emergencies in Dermatology*, 57-82.

Amr MM, Nigel RW (2008) Histamine and antihistamines. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine* 9: 324-328.

Andresen MC, Kunze DL (1994) Nucleus tractus solitarius gate way to neural circulatory control. *Annual Review of Physiology* 56: 93-116.

Arrang JM, Drutel G, Schwartz JC (1995) Characterization of histamine H3 receptors regulating acetylcholine release in rat entorhinal cortex. *British Journal of Pharmacology* 114: 1518-1522.

Arslan BY, Ulus IH, Savci V et al (1991) Effects of intracerebroventricular injected choline on cardiovascular functions and sympathoadrenal activity. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 17: 814-821.

Ayral N (1978) *Anatomi ve Fizyoloji, Kan ve Dolaşım Fizyolojisi*. Sayı: 51, Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları, Ankara, s: 9-10.

Bacciottini L, Mannaioni PF, Chiappetta M et al (1999) Acetylcholine release from hippocampus of freely moving rats is modulated by thioperamide and cimetidine. *Inflammation Research* 48: 63-64.

Bacciottini L, Giovannelli L, Passani MB et al (2000) Ciproxifan and cimetidine modulate c-fos expression in septal neurons, and acetylcholine release from hippocampus of freely moving rats. *Inflammation Research* 49: 41-42.

Bacciottini L, Passani MB, Giovannelli L et al (2002) Endogenous histamine in the medial septum-diagonal band complex increases the release of acetylcholine from the hippocampus: a dual-probe microdialysis study in the freely moving rat. *European Journal of Neuroscience* 15: 1669-1680.

- Bajic D, Hoang QV, Nakajima S et al (2004) Dissociated histaminergic neuron cultures from the tuberomammillary nucleus of rats: culture methods and ghrelin effects. *Journal of Neuroscience Methods* 132: 177-184.
- Bealer SL, Abell SO (1995) Paraventricular nucleus histamine increases blood pressure by adrenoreceptor stimulation of vasopressin release. *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology* 269: 80-85.
- Bealer SL, Crowley WR (1999a) Stimulation of central and systemic oxytocin release by histamine in the paraventricular hypothalamic nucleus: evidence for an interaction with norepinephrine. *Endocrinology* 140: 1158-1164.
- Bealer SL (1999b) Central neuronal histamine contributes to cardiovascular regulation. *News in Physiological Sciences* 14: 100-105.
- Berk ML, Finkelstein JA (1981) Afferent projections to the preoptic area and hypothalamic regions in the rat brain. *Neuroscience* 6: 1601-1624.
- Bertolini A (1995) The opioid/anti-opioid balance in shock: a new target for therapy in resuscitation. *Resuscitation* 30: 29-42.
- Bhargava KP, Jain IP, Saxena AK et al (1978) Central adrenoceptors and cholinergic receptors in cardiovascular control. *British Journal of Pharmacology* 63: 7-15.
- Bhuiyan ME, Waki H, Gouraud SS et al (2011) Histamine receptor H1 in the nucleus tractus solitarius regulates arterial pressure and heart rate in rats. *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology* 301: 523-529.
- Bieganski T (1983a) Biochemical, physiological and pathophysiological aspects of intestinal diamine oxidase. *Acta Physiologica Polonica* 34: 139-154.
- Bieganski T, Kusche J, Lorenz W et al (1983b) Distribution and properties of human intestinal diamine oxidase and its relevance for the histamine catabolism. *Biochimica et Biophysica Acta* 756: 196-203.
- Bielkiewicz B, Nowak JZ, Zandarowska E (1980) Influence of oxotremorine on histamine level and histamine synthesis in the rat brain. *Archivum Immunologiae et Therapia Experimentalis* 28: 921-925.
- Biosse-Duplan M, Baroukh B, Dy M et al (2009) Histamine promotes osteoclastogenesis through the differential expression of histamine receptors on osteoclasts and osteoblasts. *The American Journal of Pathology* 174: 1426-1434.
- Blandina P, Efofudebe M, Cenni G et al (2004) Acetylcholine, histamine, cognition: two sides of the same coin. *Learning & Memory* 11: 1-8.
- Blandina P, Munari L, Provensi G et al (2012) Histamine neurons in the tuberomammillary nucleus: a whole center or distinct subpopulations? *Frontiers in Systems Neuroscience* 6: 33.

Blessing WW, Reis DJ (1982) Inhibitory cardiovascular function of neurons in the caudal ventrolateral medulla of the rabbit: relationship to the area containing A1 noradrenergic cells. *Brain Research* 253: 161-171.

Blessing WW, Reis DJ (1983) Evidence that GABA and glycine-like inputs inhibit vasodepressor neurons in the caudal ventrolateral medulla of the rabbit. *Neuroscience Letters* 37: 57-62.

Bourdet DL, Lee K, Thakker DR (2004) Photoaffinity labeling of the anionic sites in Caco-2 cells mediating saturable transport of hydrophilic cations ranitidine and famotidine. *Journal of Medicinal Chemistry* 47: 2935-2938.

Brandao ML, Troncoso AC, Souza Silva MA et al (2003) The relevance of neuronal substrates of defense in the midbrain tectum to anxiety and stress: empirical and conceptual considerations. *European Journal of Pharmacology* 463: 225-233.

Brezenoff HE, Carney K, Buccafusco JJ (1982) Potentiation of the carotid artery occlusion reflex by a cholinergic system in the posterior hypothalamic nucleus. *Life Sciences* 30: 391-400.

Brezenoff HE, Xiao YF (1989) Acetylcholine in the posterior hypothalamic nucleus is involved in the elevated blood pressure in the spontaneously hypertensive rat. *Life Sciences* 45: 1163-1170.

Brown DD, Tomchick R, Axelrod J (1959) The distribution and properties of a histamine-methylating enzyme. *The Journal of Biological Chemistry* 234: 2948-2950.

Brown RE, Stevens DR, Haas HL (2001) The physiology of brain histamine. *Progress in Neurobiology* 63: 637-672.

Brown RE, Sergeeva OA, Eriksson KS et al (2002) Convergent excitation of dorsal raphe serotonin neurons by multiple arousal systems (orexin/hypocretin, histamine and noradrenaline). *The Journal of Neuroscience* 22: 8850-8859.

Buccafusco JJ, Brezenoff HE (1979) Pharmacological study of a cholinergic mechanism within the rat posterior hypothalamic nucleus which mediates a hypertensive response. *Brain Research* 165: 295-310.

Cabadak H (2006) Muskarinik asetilkolin reseptörlerinin dağılımı ve ilişkili sinyal ileti yolları. *Türk Biyokimya Dergisi* 31: 141-150.

Cansev M, Yilmaz MS, Ilcol YO et al (2007) Cardiovascular effects of CDP-choline and its metabolites: involvement of peripheral autonomic nervous system. *European Journal of Pharmacology* 577: 129-142.

Caputi AP, Brezenoff HE (1980) Cardiovascular effects produced by choline injected into the lateral cerebral ventricle of the unanesthetized rat. *Life Sciences* 26:1029-1036.

Cecchi M, Passani MB, Bacciottini L et al (2001) Cortical acetylcholine release elicited by stimulation of histamine H1 receptors in the nucleus basalis

magnocellularis: a dual-probe microdialysis study in the freely moving rat. *European Journal of Neuroscience* 13: 68-78.

Chefer VI, Thompson AC, Zapata A et al (2009) Overview of Brain Microdialysis. *Current Protocols in Neuroscience* DOI: 10.1002/0471142301.ns0701s47.

Church MK (2004) Histamine receptors, inverse agonism, and allergy. *World Allergy Organization Journal* 16: 112-116.

Cohn CK, Ball GG, Hirsch J (1973) Histamine: effect on self-stimulation. *Science* 180: 757-758.

Colombari E, Sato MA, Cravo SL et al (2001) Role of the medulla oblongata in hypertension. *Hypertension* 38: 549-554.

Connelly WM, Shenton FC, Lethbridge N et al (2009) The histamine H₄ receptor is functionally expressed on neurons in the mammalian CNS. *British Journal of Pharmacology* 157: 55-63.

Cravo SL, Morrison SF, Reis DJ (1991) Differentiation of two cardiovascular regions within caudal ventrolateral medulla. *American Journal of Physiology* 261: 985-994.

Criscione L, Reis DJ, Talman WT (1983) Cholinergic mechanisms in the nucleus tractus solitarii and cardiovascular regulation in the rat. *European Journal of Pharmacology* 88: 47-55.

Cumming P, Gjedde A, Vincent S (1994) Histamine H₃ binding sites in rat brain: localization in the nucleus of the solitary tract. *Brain Research* 641: 198-202.

Çavdar S, Onat F, Aker R et al (2000) The afferent connections of the posterior hypothalamic nucleus in the rat using horseradish peroxidase. *Journal of Anatomy* 198: 463-472.

Dale HD, Laidlaw PD (1910) The physiological action of β -iminazolyethylamine. *Journal of Physiology (London)* 41: 318-344.

Dampney RAL, Coleman MJ, Fontes MAP et al (2001) Central mechanisms underlying short-term and long-term regulation of the cardiovascular system. *Australian Physiological and Pharmacological Society* 32: 333-344.

Dampney RAL, Coleman MJ, Fontes MAP et al (2002) Central mechanisms underlying short- and long-term regulation of the cardiovascular system. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* 29: 261-268.

Dampney RA, Horiuchi J, Killinger S et al (2005) Long-term regulation of arterial blood pressure by hypothalamic nuclei: some critical questions. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* 32: 419-425.

Deiteren A, De Man JG, Pelckmans PA et al (2015) Histamine H₄ receptors in the gastrointestinal tract. *British Journal of Pharmacology* 172: 1165-1178.

- Dere E, Souza-Silva MA, Topic B et al (2003) Histidine-decarboxylase knockout mice show deficient nonreinforced episodic object memory, improved negatively reinforced water-maze performance, increased neo- and ventro-striatal dopamine turnover. *Learning & Memory* 10: 510-519.
- Deyama Y, Kikuri T, Ohnishi G et al (2002) Histamine stimulates production of osteoclast differentiation factor/receptor activator of nuclear factor- κ B ligand by osteoblasts. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 298: 240-246.
- Dhar S, Nagy F, McIntosh JM et al (2000) Receptor subtypes mediating depressor responses to microinjections of nicotine into medial NTS of the rat. *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 279: 132-140.
- Diewald L, Heimrich B, Busselberg D et al (1997) Histaminergic system in co-cultures of hippocampus and posterior hypothalamus: a morphological and electrophysiological study in the rat. *European Journal of Neuroscience* 9: 2406-2413.
- Dogterom J, van Wimersma Greidanus TB, De Wied D (1976) Histamine is a potent releaser of vasopressin in the rat. *Experientia* 32: 659-660.
- Dringenberg HC, De Souza-Silva MA, Rossmüller J et al (1998) Histamine H1 receptor antagonists produce increases in extracellular acetylcholine in rat frontal cortex and hippocampus. *Journal of Neurochemistry* 70: 1750-1758.
- Eferakeya JE, Bunag RD (1974) Adrenomedullary pressor responses during posterior hypothalamic stimulation. *American Journal of Physiology* 227: 114-118.
- Eimar H, Tamimi I, Murshed M et al (2013) Cholinergic regulation of bone. *Journal of Musculoskeletal and Neuronal Interactions* 13: 124-132.
- Ericson H, Watanabe T, Kohler C (1987) Morphological analysis of the tuberomammillary nucleus in the rat brain: delineation of subgroups with antibody against L-histidine decarboxylase as a marker. *Journal of Comparative Neurology* 263: 1-24.
- Ericson H, Blomqvist A, Kohler C (1991) Origin of neuronal inputs to the region of the tuberomammillary nucleus of the rat brain. *Journal of Comparative Neurology* 311: 45-64.
- Eriksson KS, Sergeeva O, Brown RE et al (2001a) Orexin/hypocretin excites the histaminergic neurons of the tuberomammillary nucleus. *The Journal of Neuroscience* 21: 9273-9279.
- Eriksson KS, Stevens DR, Haas HL (2001b) Serotonin excites tuberomammillary neurons by activation of Na/Ca⁺²-exchange. *Neuropharmacology* 40: 345-351.
- Fekete CS, Strutton PH, Cagampang FR et al (1999) Estrogen receptor immunoreactivity is present in the majority of central histaminergic neurons: evidence for a new neuroendocrine pathway associated with luteinizing hormone-releasing hormone-synthesizing neurons in rats and humans. *Endocrinology* 140: 4335-4341.

Finch L, Hicks PE (1976) The cardiovascular effects of intraventricularly administered histamine in the anaesthetised rat. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology* 293: 151-157.

Finch L, Hicks PE (1977) Involvement of hypothalamic histaminereceptors in the central cardiovascular actions of histamine. *Neuropharmacology* 16: 211-218.

Fischer HS, Zernig G, Schatz DS et al (2000) MDMA ('ecstasy') enhances basal acetylcholine release in brain slices of the rat striatum. *European Journal of Neuroscience* 12: 1385-1390.

Fitzpatrick LA, Buzas E, Gagne TJ et al (2003) Targeted deletion of histidine decarboxylase gene in mice increases bone formation and protects against ovariectomy-induced bone loss. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 100: 6027-6032.

Furuya WI, Bassi M, Menani JV et al (2014) Differential modulation of sympathetic and respiratory activities by cholinergic mechanisms in the nucleus of the solitary tract in rats. *Experimental Physiology* 99: 743-758.

Gatti PJ, Gertner SB (1983) The effect of a vasopressin antagonist on the pressor response to histamine administered centrally. *Neuropharmacology* 22: 895-902.

Gerald MC, Maickel RP (1972) Studies on the possible role of brain histamine in behaviour. *British Journal of Pharmacology* 44: 462-471.

Gorelova N, Reiner PB (1996) Histamine depolarizes cholinergic septal neurons. *Journal of Neurophysiology* 75: 707-714.

Gotoh K, Fukagawa K, Fukagawa T et al (2005) Glucagon-like peptide-1, corticotropin-releasing hormone, hypothalamic neuronal histamine interact in the leptin-signaling pathway to regulate feeding behavior. *The FASEB Journal* 19: 1131-1133.

Gotoh K, Fukagawa K, Fukagawa T et al (2007) Hypothalamic neuronal histamine mediates the thyrotropin-releasing hormone-induced suppression of food intake. *Journal of Neurochemistry* 103: 1102-1110.

Gotti C, Zoli M, Clementi F (2006) Brain nicotinic acetylcholine receptors: native subtypes and their relevance. *Trends in Pharmacological Sciences* 27: 482-491.

Granata AR, Reis DJ (1987) Hypotensive and bradycardia elicited by histamine into the C1 area of the rostral ventrolateral medulla. *European Journal of Pharmacology* 136: 157-162.

Gulat-Marnay C, Lafitte A, Arrang JM et al (1989) Regulation of histamine release and synthesis in the brain by muscarinic receptors. *Journal of Neurochemistry* 52: 248-254.

Gurun MS, Savci V, Ulus IH (1997) Intracerebroventricular choline reverses hypotension induced by acute chemical sympathectomy. *Journal of Autonomic Pharmacology* 17: 155-163.

- Guyenet PG (2006) The sympathetic control of blood pressure. *Nature Reviews Neuroscience* 7: 335-346.
- Haas HL, Sergeeva OA, Selbach O (2008) Histamine in the nervous system. *Physiological Reviews* 88: 1183-1241.
- Haeusler G (1975) Cardiovascular regulation by central adrenergic mechanisms and its alteration by hypotensive drugs. *Circulation Research* 36: 223-232.
- Hagiwara Y, Ohi M, Kubo T (2005) Cholinergic stimulation in the posterior hypothalamic nucleus activates angiotensin II-sensitive neurons in the anterior hypothalamic area of rats. *Brain Research Bulletin* 67: 203-209.
- Heesch CM (1999) Reflexes that control cardiovascular function. *The American Journal of Physiology* 277: 234-243.
- Helke CJ, Handelmann GE, Jacobowitz DM (1983) Choline acetyltransferase activity in the nucleus tractus solitarius: regulation by afferent vagus nerve. *Brain Research Bulletin* 10: 433-436.
- Hershkowitz M, Eliash S, Cohen S (1983) The muscarinic cholinergic receptors in the posterior hypothalamus of hypertensive and normotensive rats. *European Journal of Pharmacology* 86: 229-236.
- Hill SJ, Ganellin CR, Timmerman H et al (1997) International Union of Pharmacology. XIII. Classification of histamine receptors. *Pharmacological Reviews* 49: 253-278.
- Hough LB, Nalwalk JW, Barnes WG et al (2000) A third life for burimamide. Discovery and characterization of a novel class of non-opioid analgesics derived from histamine antagonists. *Annals of the New York Academy of Sciences* 909: 25-40.
- Hu LX, Zhang GX, Zhang YY et al (2013) Involvement of cross interaction between central cholinergic and histaminergic systems in the nucleus tractus solitarius in regulating carotid sinus baroreceptor reflex. *Sheng Li Xue Bao* 65: 607-615.
- Huang ZL, Qu WM, Li WD et al (2001) Arousal effect of orexin A depends on activation of the histaminergic system. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 98: 9965-9970.
- Huang ZL, Sato Y, Mochizuki T et al (2003) Prostaglandin E2 activates the histaminergic system via the EP4 receptor to induce wakefulness in rats. *The Journal of Neuroscience* 23: 5975-5983.
- Hung-Tu H, Jing-Jang G, Yi-Hsuan H et al (2013) Histamine-induced changes in rat tracheal goblet cell mucin store and mucosal edema. *Histochemistry and Cell Biology* 139: 717-726.
- Ikoma A, Steinhoff M, Stander S et al (2006) The neurobiology of itch. *Nature Reviews Neuroscience* 7: 535-547.

- Inagaki N, Yamatodani A, Ando-Yamamoto M et al (1988) Organisation of histaminergic fibers in rat brain. *Journal of Comparative Neurology* 273: 283-300.
- Isbil-Buyukcoskun N, Gulec G, Ozluk K et al (2001) Central injection of captopril inhibits the blood pressure response to intracerebroventricular choline. *Brazilian Journal Of Medical and Biological Research* 34: 815-820.
- Isbil-Buyukcoskun N, Ilcol YO, Cansev M et al (2008) Central choline supresses plasma renin response to graded haemorrhage. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* 35: 1023-1031.
- Ishizuka T, Nomura S, Hosoda H et al (2006) A role of the histaminergic system for the control of feeding by orexigenic peptides. *Physiology & Behavior* 89: 295-300.
- Ishunina TA, Van Heerikhuize JJ, Ravid R et al (2003) Estrogen receptors and metabolic activity in the human tuberomamillary nucleus: changes in relation to sex, aging and Alzheimer's disease. *Brain Research* 988: 84-96.
- Iwase M, Izumizaki M, Kanamaru M et al (2001) Involvement of central histaminergic neurons in polypnea induced by hyperthermia in rabbits. *Neuroscience Letters* 298: 119-122.
- Jacobs EH, Yamatodani A, Timmerman H (2000) Is histamine the final neurotransmitter in the entrainment of circadian rhythms in mammals? *Trends in Pharmacological Sciences* 21: 293-298.
- Jandhyala BS, Boe AM, Adamski SW et al (1981) Studies on the effects of histamine on cholinergic transmission to the heart and vasculature in the anesthetized cat. *Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Thérapie* 249: 221-228.
- Jiang X, Chen A, Li H (2005) Histaminergic modulation of excitatory synaptic transmission in the rat basolateral amygdala. *Neuroscience* 131: 691-703.
- Jochem J (2000) Cardiovascular effects of histamine administered intracerebroventricularly in critical haemorrhagic hypotension in rats. *Journal of Physiology and Pharmacology* 51: 229-239.
- Jochem J (2002a) Central histamine-induced reversal of critical haemorrhagic hypotension in rats-haemodynamic studies. *Journal of Physiology and Pharmacology* 53: 75-84.
- Jochem J (2002b) Central histamine-induced reversal of haemorrhagic shock versus volume resuscitation in rats. *Inflammation Research* 51: 57-58.
- Jochem J (2002c) Endogenous central histamine-induced reversal of critical haemorrhagic hypotension in rats studies with histamine *N*-methyltransferase inhibitor SKF 91488. *Inflammation Research* 51: 551-556.
- Jochem J, Zwirski-Korczała K, Rybus-Kalinowska B et al (2002d) Influence of SKF 91488, histamine *N*-methyltransferase inhibitor, on the central cardiovascular regulation during controlled, stepwise hemorrhagic hypotension in rats. *Polish Journal of Pharmacology* 54: 237-44.

- Jochem J (2003a) Central histamine-induced reversal of haemorrhagic shock in rats-a comparison with the pressor effect of peripheral adrenergic receptor stimulation. *Inflammation Research* 52: 41-42.
- Jochem J (2003b) Endogenous central histamine-induced reversal of critical hemorrhagic hypotension in rats: studies with L-histidine. *Shock* 20: 332-7.
- Jochem J (2004a) Involvement of the sympathetic nervous system in the reversal of critical haemorrhagic hypotension by endogenous central histamine in rats. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology* 369: 418-27.
- Jochem J (2004b) Involvement of the renin-angiotensin system in endogenous central histamine-induced reversal of critical haemorrhagic hypotension in rats. *Journal of Physiology and Pharmacology* 55: 39-55.
- Jochem J (2004c) Involvement of arginine vasopressin in endogenous central histamine-induced reversal of critical haemorrhagic hypotension in rats. *Inflammation Research* 53: 269-276.
- Jochem J (2004d) Involvement of proopiomenalocortin-derived peptides in endogenous central histamine-induced reversal of critical haemorrhagic hypotension in rats. *Journal of Physiology and Pharmacology* 55: 57-71.
- Jochem J, Zwirska-Korcza K (2004e) Interactions between the histaminergic and opioidergic systems in the central cardiovascular regulation – haemodynamic studies. *Inflammation Research* 53: 63-64.
- Jochem J, Zwirska-Korcza K, Sowa P et al (2006) Interactions between the histaminergic and angiotensinergic systems in the central cardiovascular regulation in rats. *Inflammation Research* 55: 69-70.
- Jochem J, Irman-Florjanc T, Zwirska-Korcza K (2007) Influence of amitriptyline on central histamine-induced reversal of haemorrhagic shock in rats. *Inflammation Research* 56: 27-28.
- Jochem J, Rybczyk R, Irman-Florjan T et al (2008) Central serotonin-induced pressor effect in rats is mediated in part via the histaminergic system. *Inflammation Research* 57: 35-36.
- Jochem J (2009) Orexin type 1 receptor antagonist SB 334867 inhibits the central histamine-induced resuscitating effect in rats subjected to haemorrhagic shock. *Inflammation Research* 58: 36-37.
- Jochem J, Savci V, Filiz N et al (2010) Involvement of the histaminergic system in cytidine 5'-diphosphocholine-induced reversal of critical haemorrhagic hypotension in rats. *Journal of Physiology and Pharmacology* 61: 37-43.
- Jochem J, Kasperska-Zajac A (2012) The role of the histaminergic system in the central cardiovascular regulation in haemorrhagic hypotension. *Folia Medica Cracoviensia* 52: 31-41.

- Jochem J, Altinbas B, Yalcin M et al (2016) Involvement of the histaminergic system in the resuscitating effect of centrally acting leptin in haemorrhagic shock in rats. *Journal of Physiology and Pharmacology* 67: 67-74.
- Johnson PL, Moratalla R, Lightman SL et al (2005) Are tuberomammillary histaminergic neurons involved in CO₂-mediated arousal? *Experimental Neurology* 193: 228-233.
- Jorgensen EA, Knigge U, Watanabe T et al (2005) Histaminergic neurons are involved in the orexigenic effect of orexin-A. *Neuroendocrinology* 82: 70-77.
- Jorgensen EA, Knigge U, Warberg J et al (2007) Histamine and the regulation of body weight. *Neuroendocrinology* 86: 210-214.
- Kanamaru M, Iwase M, Homma I (2001) Neuronal histamine release elicited by hyperthermia mediates tracheal dilation and pressor response. *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 280: 1748-1754.
- Kang MJ, Koh HC (2007) Involvement of guanylate cyclase in the cardiovascular response induced by adenosine A_{2B} receptor stimulation in the posterior hypothalamus of the anesthetized rats. *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical* 134: 55-60.
- Kenney MJ, Bealer SL (1993) Arterial baroreceptors and brain histamine contribute to bradycardia to peripheral hyperosmolality. *American Journal of Physiology* 265: 1149-1154.
- Khateb A, Fort P, Pegna A et al (1995) Cholinergic nucleus basalis neurons are excited by histamine in vitro. *Neuroscience* 69: 495-506.
- Kjaer A, Knigge U, Bach FW et al (1992) Histamine- and stress-induced secretion of ACTH and beta-endorphin: involvement of corticotropin-releasing hormone and vasopressin. *Neuroendocrinology* 56: 419-428.
- Kjaer A, Knigge U, Jorgensen H et al (1998) Dehydration- induced renin secretion: involvement of histaminergic neurons. *Neuroendocrinology* 67: 325-329.
- Klein MC, Gertner SB (1981) Evidence for a role of endogenous histamine in central cardiovascular regulation: inhibition of histamine- *N*-methyltransferase by SKF 91488. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 216: 315-320.
- Klein MC, Gertner SB (1983) Studies on the mechanism of the cardiovascular action of central injections of histamine. *Neuropharmacology* 22: 1109-1115.
- Klocker J, Matzler SA, Huetz GN et al (2005) Expression of histamine degrading enzymes in porcine tissues. *Inflammation Research* 54: 54-57.
- Knigge U, Warberg J (1991) The role of histamine in the neuroendocrine regulation of pituitary hormone secretion. *Acta Endocrinology* 124: 609-619.

- Knigge U, Willems E, Kjaer A et al (1999) Histaminergic and catecholaminergic interactions in the central regulation of vasopressin and oxytocin secretion. *Endocrinology* 140: 3713-3719.
- Kobayashi RM, Palkovits M, Hruska R et al (1978) Regional distribution of muscarinic cholinergic receptors in rat brain. *Brain Research* 154: 13-23.
- Kohler C, Ericson H, Watanabe T et al (1986) Galanin immunoreactivity in hypothalamic neurons: further evidence for multiple chemical messengers in the tuberomammillary nucleus. *Journal of Comparative Neurology* 250: 58-64.
- Korkmaz A, Topal T (2007) Kan basıncı ve düzenlenmesi. *Türkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences* 3: 1-16.
- Kraus MM, Fischer H, Tran MH et al (2001) Modulation of acetylcholine release by histamine in the nucleus accumbens. *Inflammation Research* 50: 74-75.
- Kraus MM, Prast H, Philippu A (2013) Influence of the hippocampus on amino acid utilizing and cholinergic neurons within the nucleus accumbens is promoted by histamine via H1 receptors. *British Journal of Pharmacology* 170: 170-176.
- Kubo T, Misu Y (1981a) Changes in arterial blood pressure after microinjections of nicotine into the dorsal area of the medulla oblongata of the rat. *Neuropharmacology* 20: 521-524.
- Kubo T, Misu Y (1981b) Blood pressure response to intracisternal administration of choline. *The Japanese Journal of Pharmacology* 31: 839-841.
- Kubo T, Misu Y (1981c) Cardiovascular response to microinjection of physostigmine and choline into the dorsal medullary site of the rat. *Neuropharmacology* 20: 1091-1095.
- Kufner MA, Ulrich P, Raithel M et al (2001) Determination of histamine degradation capacity in extremely small human colon samples. *Inflammation Research* 50: 96-97.
- Kurose Y, Terashima Y (1999) Histamine regulates food intake through modulating noradrenaline release in the paraventricular nucleus. *Brain Research* 828: 115-118.
- Lawrence AJ, Jarrot B (1996) Neurochemical modulation of cardiovascular control in the nucleus tractus solitarius. *Progress in Neurobiology* 48: 21-53.
- Leibowitz SF (1973) Histamine: a stimulatory effect on drinking behaviour in the rat. *Brain Research* 63: 440-444.
- Li XD, Buccafusco JJ (2004) Role of $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptors in the pressor response to intracerebroventricular injection of choline: blockade by amyloid peptide A β 1-42. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 309: 1206-1212.
- Lieberman P (2009) Histamine, antihistamines, and the central nervous system. *Allergy and Asthma Proceedings* 30: 482-486.

- Lieberman P (2011) The basics of histamine biology. *Ann Allergy Asthma Immunology* 106: 2-5.
- Lin JS, Kitahama K, Fort P et al (1993) Histaminergic system in the cat hypothalamus with reference to type B monoamine oxidase. *Journal of Comparative Neurology* 330: 405-420.
- Loewy AD (1990) *Central Regulation of Autonomic Functions*. Oxford University Press, New York, pp: 88-103.
- Machidori H, Sakata T, Yoshimatsu H et al (1992) Zucker obese rats: defect in brain histamine control of feeding. *Brain Research* 590: 180-186.
- Maintz L, Novak N (2007) Histamine and histamine intolerance. *The American Journal of Clinical Nutrition* 85: 1185–1196.
- Malmlof K, Hastrup S, Wulff BS et al (2007) Antagonistic targeting of the histamine H(3) receptor decreases caloric intake in higher mammalian species. *Biochemical Pharmacology* 73: 1237-1242.
- Martel MJ (2002) Hemorrhagic shock. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada* 24: 504-11.
- Martin JR, Beinfeld C, Westfall TC (1988) Blood pressure increases after injection of neuropeptide Y into posterior hypothalamic nucleus. *American Journal of Physiology* 254: 879-888.
- Martin JR (1992) Pressor response to posterior hypothalamic administration of carbachol is mediated by muscarinic M3 receptor. *European Journal of Pharmacology* 215: 83-91.
- Martin JR (1996) Mechanisms of the cardiovascular response to posterior hypothalamic nucleus administration of carbachol. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 27: 891-900.
- Martinez-Mir MI, Pollard H, Moreau J et al (1990) Three histamine receptors (H1, H2 and H3) visualized in the brain of human and non-human primates. *Brain Research* 526: 322-327.
- Matzen S, Knigge U, Warberg J (1990) Brain regulation of renin secretion involves central histaminergic neurons. *Neuroendocrinology* 52: 175-180.
- Meeusen R, Piacentini MF, De Meirleir K (2001) Brain microdialysis in exercise research. *Sports Medicine* 31: 965-83.
- Methvin JM, Martin JR (1998) Cardiovascular responses evoked by carbachol microinjection into the posterior hypothalamus involves ganglionic nicotinic and muscarinic mechanisms. *Journal of Autonomic Pharmacology* 18:177-87.
- Miklos IH, Kovacs KJ (2003) Functional heterogeneity of the responses of histaminergic neuron subpopulations to various stress challenges. *European Journal of Neuroscience* 18: 3069-3079.

- Millfin SW, Felder RB (1990) Synaptic mechanisms regulating cardiovascular afferent inputs to solitary tract nucleus. *American Journal of Physiology* 259: 653-661.
- Miyake A, Ohtsuka S, Nishizaki T et al (1987) Involvement of H1 histamine receptor in basal and estrogen-stimulated luteinizing hormone-releasing hormone secretion in rats in vitro. *Neuroendocrinology* 45: 191-196.
- Młynarska MS (1994) Interaction between the central histaminergic and the muscarinic cholinergic systems. *Agents Actions* 41: 82-84.
- Mochizuki T, Okakura-Mochizuki K, Horii A et al (1994) Histaminergic modulation of hippocampal acetylcholine release in vivo. *Journal of Neurochemistry* 62: 2275-2282.
- Murakami M, Yoshikawa T, Nakamura T et al (2015) Involvement of the histamine H1 receptor in the regulation of sympathetic nerve activity. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 458: 584-589.
- Nathanson NM (2001) Muscarinic acetylcholine receptors. *Encyclopedia of Life Sciences* 1-6
- Nauta WJH (1946) Hypothalamic regulation of sleep in rats. An experimental study. *Journal of Neurophysiology* 9: 285-316.
- Oishi R, Adachi N, Okada K et al (1990) Regulation of histamine turnover via muscarinic and nicotinic receptors in the brain. *Journal of Neurochemistry* 55: 1899-1904.
- Ookuma K, Sakata T, Fukagawa K et al (1993) Neuronal histamine in the hypothalamus suppresses food intake in rats. *Brain Research* 628: 235-242.
- Orr EL, Quay WB (1975) The effects of castration on histamine levels and 24-hour rhythm in the male rat hypothalamus. *Endocrinology* 97: 481-484.
- Özsaraç M, Karcıoğlu Ö, Topaçoğlu H et al (2004) Hemorajik şokta tanı, fizyopatoloji ve genel yaklaşım. *Akademik Acil Tıp Dergisi* 3: 23-29.
- Panula P, Yang HY, Costa E (1984) Histamine-containing neurons in the rat hypothalamus. *Proceedings of the National Academy of Sciences of The United States of America* 81: 2572-2576.
- Panula P, Pirvola U, Auvinen S et al (1989) Histamine-immunoreactive nerve fibres in the rat brain. *Neuroscience* 28: 585-610.
- Panula P, Karlstedt K, Sallmen T et al (2000) The histaminergic system in the brain: structural characteristics and changes in hibernation. *Journal of Chemical Neuroanatomy* 18: 65-74.
- Parmentier R, Ohtsu H, Djebbara-Hannas Z et al (2002) Anatomical, physiological, pharmacological characteristics of histidine decarboxylase knock-out mice: evidence for the role of brain histamine in behavioral and sleep-wake control. *The Journal of Neuroscience* 22: 7695-7711.

- Passani MB, Cangoli I, Bacciottini L et al (2000) Thioperamide and cimetidine modulate acetylcholine release from the amygdala of freely moving rats. *Inflammation Research* 49: 43-44.
- Paxinos G, Watson C (2005) *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates*. 5th edition, Elsevier Academic Press, Amsterdam, Boston.
- Perry E, Walker M, Grace J et al (1999) Acetylcholine in mind: a neurotransmitter correlate of consciousness? *Trends in Neurosciences* 22: 273-280.
- Philippu A, Tran MH, Prast H (1999) Histaminergic H2 receptor ligands modulate acetylcholine release in the ventral striatum. *Inflammation Research* 48: 57-58.
- Poulakos JJ, Gertner SB (1989) Studies on the cardiovascular actions of central histamine H1 and H2 receptors. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 250: 500-507.
- Prast H, Philippu A (1992) Release of endogenous acetylcholine in the hypothalamus of conscious rats. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology* 346: 1-3.
- Prast H, Prast M, Philippu A (1994a) H3 autoreceptors and muscarinic acetylcholine receptors modulate histamine release in the anterior hypothalamus of freely moving rats. *Agents Actions* 41: 64-65.
- Prast H, Fischer HP, Prast M et al (1994b) In vivo modulation of histamine release by autoreceptors and muscarinic acetylcholine receptors in the rat anterior hypothalamus. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology* 350: 599-604.
- Prast H, Fischer H, Philippou A (1995) Characterization of muscarinic acetylcholine heteroreceptors modulating in vivo release of histamine in the rat hypothalamus. *Inflammation Research* 44: 58-59.
- Prast H, Fischer H, Tran MH et al (1997) Modulation of acetylcholine release in the ventral striatum by histamine receptors. *Inflammation Research* 46: 37-38.
- Prast H, Tran MH, Lamberti C et al (1999a) Histaminergic neurons modulate acetylcholine release in the ventral striatum: role of H1 and H2 histamine receptors. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology* 360: 552-557.
- Prast H, Tran MH, Fischer H et al (1999b) Histaminergic neurons modulate acetylcholine release in the ventral striatum: role of H3 histamine receptors. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology* 360: 558-64.
- Prell GD, Green JP (1986) Histamine as a neuroregulator. *Annual Review of Neuroscience* 9: 209-254.
- Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D et al (2001) *Autonomic Regulation of Cardiovascular Function*, Neuroscience. 2nd edition, Sinauer Associates, Inc., Sunderland, Massachusetts, Chapter 21.

- Pyner S (2009) Neurochemistry of the paraventricular nucleus of the hypothalamus: implications for cardiovascular regulation. *Journal of Chemical Neuroanatomy* 38: 197-208.
- Racké K, Juergens UR, Matthiesen S (2006) Control by cholinergic mechanisms. *European Journal of Pharmacology* 533: 57-68.
- Raithel M, Kufner M, Ulrich P et al (1999) The involvement of the histamine degradation pathway by diamine oxidase in manifest gastrointestinal allergies. *Inflammation Research* 48: 75-76.
- Ramazanoğlu A (2003) Şok terminolojisi. *ANKEM Dergisi* 17: 294-296.
- Rao ZR, Yamano M, Wanaka A et al (1987) Distribution of cholinergic neurons and fibers in the hypothalamus of the rat using choline acetyltransferase as a marker. *Neuroscience* 20: 923-934.
- Ruggiero DA, Giuliano R, Anwar M et al (1990) Anatomical substrates of cholinergic-autonomic regulation in the rat. *Journal of Comparative Neurology* 292: 1-53.
- Sakata T, Yoshimatsu H, Kurokawa M (1997) Hypothalamic neuronal histamine: implications of its homeostatic control of energy metabolism. *Nutrition* 13: 403-411.
- Sattler J, Hafner D, Klotter HJ et al (1988) Food-induced histaminosis as an epidemiological problem: plasma histamine elevation and haemodynamic alterations after oral histamine administration and blockade of diamine oxidase (DAO). *Agents Actions* 23: 361-365.
- Savci V, Ulus IH (1996) Central choline reverses hypotension caused by alpha-adrenoceptor or ganglion blockade in rats: the role of vasopressin. *European Journal of Pharmacology* 311: 153-161.
- Savci V, Ulus IH (1998) Choline administration reverses hypotension in spinal cord transected rats: the involvement of vasopressin. *Neurochemical Research* 23: 733-741.
- Savci V, Goktalay G, Ulus IH (2002a) Intracerebroventricular choline increases plasma vasopressin and augments plasma vasopressin response to osmotic stimulation and hemorrhage. *Brain Research* 942: 58-70.
- Savci V, Cavun S, Goktalay G et al (2002b) Cardiovascular effects of intracerebroventricularly injected CDP-choline in normotensive and hypotensive animals: the involvement of cholinergic system. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology* 365: 388-398.
- Savci V, Goktalay G, Cansev M et al (2003) Intravenously injected CDP-choline increases blood pressure and reverses hypotension in haemorrhagic shock: effect is mediated by central cholinergic activation. *European Journal of Pharmacology* 468: 129-139.
- Scarr E, Gibbons AS, Neo J et al (2013) Cholinergic connectivity: it's implications for psychiatric disorders. *Frontiers in Cellular Neuroscience* 7: 55.

- Schonrock B, Busselberg D, Haas HL (1991) Properties of tuberomammillary histamine neurones and their response to galanin. *Agents Actions* 33: 135-137.
- Schreihof AM, Guyenet PG (2002) The baroreflex and beyond: control of sympathetic vasomotor tone by GABAergic neurons in the ventrolateral medulla. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* 29: 514-521.
- Schwartz RD, McGee R, Kellar KJ (1982) Nicotinic cholinergic receptors labeled by [3H] acetylcholine in rat brain. *Molecular Pharmacology* 22: 56-62.
- Schwartz JC, Arrang JM, Garbarg M et al (1991) Histaminergic transmission in the mammalian brain. *Physiological Reviews* 71: 1-51.
- Schwelberger HG, Bodner E (1997) Purification and characterization of diamine oxidase from porcine kidney and intestine. *Biochimica et Biophysica Acta* 1340: 152-164.
- Schwelberger HG, Hittmair A, Kohlwein SD (1998) Analysis of tissue and subcellular localization of mammalian diamine oxidase by confocal laser scanning fluorescence microscopy. *Inflammation Research* 47: 60-61.
- Schwelberger HG (2004a) Diamine oxidase (DAO) enzyme and gene. *Histamine: biology and medical aspects*. Hungary: SpringMed Publishing, Budapest, pp: 43-52.
- Schwelberger HG (2004b) Histamine *N*-methyltransferase (HNMT) enzyme and gene. *Histamine: biology and medical aspects*. Hungary: SpringMed Publishing, Budapest, pp: 53-59.
- Sergeeva OA, Eriksson KS, Haas HL (2001) Glycine receptor mediated responses in rat histaminergic neurons. *Neuroscience Letters* 300: 5-8.
- Sergeeva OA, Klyuch BP, Vandael D et al (2007) Dopaminergic excitation of histaminergic tuberomammillary neurons. *The 86th Annual Meeting of The German Physiological Society, Hannover, Germany*, p: 653.
- Sheiner JB, Morris P, Anderson GH (1985) Food intake suppression by histidine. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 23: 721-726.
- Shihara M, Hori N, Hirooka Y et al (1999) Cholinergic systems in the nucleus of the solitary tract of rats. *American Journal of Physiology* 276: 1141-1148.
- Simon JR, Oderfeld-Nowak B, Aprison MH (1981) Distribution of choline acetyltransferase, acetylcholinesterase, muscarinic receptor binding and choline uptake in discrete areas of the rat medulla oblongata. *Neurochemical Research* 6: 497-505.
- Singewald N, Philippu A (1996) Involvement of biogenic amines and amino acids in the central regulation of cardiovascular homeostasis. *Trends in Pharmacological Sciences* 17(10): 356-363.

- Smith DV, Uteshev VV (2008) Heterogeneity of nicotinic acetylcholine receptor expression in the caudal nucleus of the solitary tract. *Neuropharmacology* 54: 445-453.
- Srimal RC, Jaju BP, Sinha JN et al (1969) Analysis of the central vasomotor effects of choline. *European Journal of Pharmacology* 5: 239-244.
- Steinhoff M, Griffiths C, Church M et al (2004) Histamine. *Rook's Textbook of Dermatology*. Volume 9, Blackwell Science, Oxford, pp: 50-52.
- Stevens DR, Kuramasu A, Eriksson KS et al (2004) Alpha 2-adrenergic receptor-mediated presynaptic inhibition of GABAergic IPSPs in rat histaminergic neurons. *Neuropharmacology* 46: 1018-1022.
- Strakhova MI, Nikkel AL, Manelli AM et al (2009) Localization of histamine H₄ receptors in the central nervous system of human and rat. *Brain Research* 1250: 41-48.
- Sulak O, Malas MA (2002) Kolinerjik sistemin morfojenetik olaylarda ve kanser oluşumundaki rolü. *Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 9: 14-17.
- Sundaram K, Murugaian J, Watson M et al (1989) M2 muscarinic receptor agonists produce hypotension and bradycardia when injected into the nucleus tractus solitarius. *Brain Research* 16: 358-362.
- Sved AF, Ito S, Madden CJ et al (2001) Excitatory inputs to the RVLM in the context of the baroreceptor reflex. *Annals New York Academy of Sciences* 940: 247-258.
- Swanson LW, Sawchenko PE (1983) Hypothalamic integration: organization of the paraventricular and supraoptic nuclei. *Annual Review of Neuroscience* 6: 269-324.
- Szelaq A, Merwid-Lad A, Trocha M (2002) Histamine receptors in the female reproductive system. Part II. The role of histamine in the placenta, histamine receptors and the uterus contractility. *Ginekologia Polska* 73: 636-644.
- Tagawa M, Kano M, Okamura N et al (2001) Neuroimaging of histamine H₁-receptor occupancy in human brain by positron emission tomography (PET): a comparative study of ebastine, a second-generation antihistamine, (+)-chlorpheniramine, a classical antihistamine. *British Journal of Clinical Pharmacology* 52: 501-509.
- Takagishi M, Gouraud SS, Bhuiyan ME et al (2014) Activation of histamine H₁ receptors in the nucleus tractus solitarius attenuates cardiac baroreceptor reflex function in rats. *Acta Physiologica* 211: 73-81.
- Thomas GD (2011) Neural control of the circulation. *Advances in Physiology Education* 35: 28-32.
- Toftgaard CL, Knigge U, Kjaer A et al (2003) The role of hypothalamic histamine in leptin-induced suppression of short-term food intake in fasted rats. *Regulatory Peptides* 111: 83-90.

- Topuz BB, Altinbas B, Ilhan T et al (2014) Centrally administered CDP-choline induced cardiovascular responses are mediated by activation of the central phospholipase-prostaglandin signaling cascade. *Brain Research* 1563: 61-71.
- Toyota H, Dugovic C, Koehl M et al (2002) Behavioral characterization of mice lacking histamine H(3) receptors. *Molecular Pharmacology* 62: 389-397.
- Tsakamoto K, Yin M, Sved AF (1994) Effect of atropine injected into the nucleus tractus solitarius on the regulation of blood pressure. *Brain Research* 648: 9-15.
- Tucker DC, Saper CB, Ruggiero DA et al (1987) Organisation of central adrenergic pathways: I. Relationships of ventrolateral medullary projections to the hypothalamus and spinal cord. *Journal of Comparative Neurology* 259: 591-603.
- Ulus IH, Arslan BY, Savci V et al (1995) Restoration of blood pressure by choline treatment in rats made hypotensive by haemorrhage. *British Journal of Pharmacology* 116: 1911-1917.
- Ulus IH, Cansev M (2010) Kolin'in merkezi ve periferik kolinerjik nöronlarda ve kolinerjik iletimdeki işlevi. *Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi* 1: 68-80.
- Uteshev VV, Meyer EM, Papke RL (2002) Activation and inhibition of native neuronal alpha-bungarotoxin-sensitive nicotinic ACh receptors. *Brain Research* 948: 33-46.
- Uteshev VV, Knot HJ (2005) Somatic Ca⁺² dynamics in response to choline-mediated excitation in histaminergic tuberomammillary neurons. *Neuroscience* 134: 133-143.
- Van Giersbergen PL, Palkovits M, Jong WD (1992) Involvement of neurotransmitters in the nucleus tractus solitarii in cardiovascular regulation. *Physiological Reviews* 72: 789-824.
- Vlieg-Boerstra BJ, Van Der HS, Oude Elberink JN et al (2005) Mastocytosis and adverse reactions to biogenic amines and histamine-releasing foods: what is the evidence?. *Netherlands Journal of Medicine* 63: 244-9.
- Wamsley JK, Lewis MS, Young 3rd WS et al (1991) Autoradiographic localization of muscarinic cholinergic receptors in rat brainstem. *The Journal of Neuroscience* 1: 176-191.
- Wang GQ, Zhou XP, Huang WQ (2002) Effect of intracerebroventricular injection of histamine on carotid sinus baroreceptor reflex in anesthetized rats and its mechanism. *Sheng Li Xue Bao* 54: 490-496.
- Wang GQ, Zhou XP, Shen XE (2004) Histaminergic receptor in the NTS involved in inhibition of carotid baroreflex induced by intracerebroventricular injection of HA in rats. *Zhongguo Ying Yong Sheng Li Xue Za Zhi* 20: 285-289.
- Wang GQ, Zhou XP (2005) A receptors in the locus ceruleus involved in attenuating the intracerebroventricular histamine-induced carotid baroreflex resetting in rats. *Zhongguo Ying Yong Sheng Li Xue Za Zhi* 21: 260-264.

Wang GQ, Sun WP, Zhu YJ et al (2006) H1 and H2 receptors in the locus ceruleus are involved in the intracerebroventricular histamine-induced carotid sinus baroreceptor reflex resetting in rats. *Neuroscience Bulletin* 22: 209-215.

Watanabe T, Taguchi Y, Hayashi H et al (1983) Evidence for the presence of a histaminergic neuron system in the rat brain: an immunohistochemical analysis. *Neuroscience Letters* 39: 249-254.

Watanabe T, Taguchi Y, Shiosaka S et al (1984) Distribution of the histaminergic neuron system in the central nervous system of rats; a fluorescent immunohistochemical analysis with histidine decarboxylase as a marker. *Brain Research* 295: 13-25.

Willette RN, Punnen-Grandy S, Krieger AJ et al (1987) Differential regulation of regional vascular resistance by the rostral and caudal ventrolateral medulla in the rat. *Journal of the Autonomic Nervous System* 18: 143-151.

Wouterlood FG, Sauren YM, Steinbusch HW (1986) Histaminergic neurons in the rat brain: correlative immunocytochemistry, Golgi impregnation, electron microscopy. *Journal of Comparative Neurology* 252: 227-244.

Wouterlood FG, Steinbusch HW, Luiten PG et al (1987) Projection from the prefrontal cortex to histaminergic cell groups in the posterior hypothalamic region of the rat. Anterograde tracing with Phaseolus vulgaris leucoagglutinin combined with immunocytochemistry of histidine decarboxylase. *Brain Research* 406: 330-336.

Wouterlood FG, Gaykema RP (1988a) Innervation of histaminergic neurons in the posterior hypothalamic region by medial preoptic neurons. Anterograde tracing with Phaseolus vulgaris leucoagglutinin combined with immunocytochemistry of histidine decarboxylase in the rat. *Brain Research* 455: 170-176.

Wouterlood FG, Gaykema RP, Steinbusch HW et al (1988b) The connections between the septum-diagonal band complex and histaminergic neurons in the posterior hypothalamus of the rat. Anterograde tracing with Phaseolus vulgaris-leucoagglutinin combined with immunocytochemistry of histidine decarboxylase. *Neuroscience* 26: 827-845.

Wouterlood FG, Tuinhof R (1992) Subicular efferents to histaminergic neurons in the posterior hypothalamic region of the rat studied with PHA-L tracing combined with histidine decarboxylase immunocytochemistry. *The Journal für Hirnforschung* 33: 451-465.

Xiao YF, Brezenoff HE (1988) The role of M2 muscarinic receptors in the posterior hypothalamus in the pressor response to intracerebroventricularly-injected neostigmine. *Neuropharmacology* 27: 1061-1065.

Yalcin M, Savci V (2004) Restoration of blood pressure by centrally injected U46619, a thromboxane A2 analog, in haemorrhaged hypotensive rats: investigation of different brain areas. *Pharmacology* 70: 177-187.

Yalcin M, Cavun S, Yilmaz MS et al (2005) Involvement of brain thromboxane A2 in hypotension induced by haemorrhage in rats. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* 32: 960-967.

Yalcin M, Cavun S, Yilmaz MS et al (2006) Activation of the central cholinergic system mediates the reversal of hypotension by centrally administered U-46619, a thromboxane A2 analog, in hemorrhaged rats. *Brain Research* 1118: 43-51.

Yalcin M, Savci V (2007) Cardiovascular effects of centrally injected melittin in hemorrhaged hypotensive rats: the investigation of peripheral mechanisms. *Neuropeptides*. 41: 465-475.

Yalcin M, Savci V, Jochem J (2009) Involvement of the cholinergic system in the central histamine-induced reversal of critical haemorrhagic hypotension in rats. *Journal of Physiology and Pharmacology* 60:133-137.

Yalcin M, Aydin C (2011) The role of the central arachidonic acid-thromboxane A2 cascade in cardiovascular regulation during hemorrhagic shock in rats. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids* 85: 61-66.

Yang QZ, Hatton GI (1997) Electrophysiology of excitatory and inhibitory afferents to rat histaminergic tuberomammillary nucleus neurons from hypothalamic and forebrain sites. *Brain Research* 773: 162-172.

Yanovsky Y, Li S, Klyuch BP et al (2011) L-Dopa activates histaminergic neurons. *The Journal of Physiology* 589: 1349-1366.

Ye S, Ozgur B, Campese VM (1997) Renal afferent impulses, the posterior hypothalamus, and hypertension in rats with chronic renal failure. *Kidney International* 51: 722-727.

Yilmaz MS, Yalcin M, Savci V (2006) Cytidine 5'-diphosphocholine restores blood flow of superior mesenteric and renal arteries and prolongs survival time in hemorrhaged anaesthetized rats. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* 33: 415-20.

7. SİMGELER VE KISALTMALAR

μ l	Mikrolitre
5-HT ₂	Serotonin 5-hydroxytryptamine 2
ACTH	Adrenokortikotropik hormon
ADH	Antidiüretik hormon
ADP	Adenozin difosfat
AMPA	α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropiyonik asit
ATP	Adenozin trifosfat
DAO	Diamin oksidaz
GABA	Gamma aminobütirik asit
H ₁	Histamin reseptörü 1
H ₂	Histamin reseptörü 2
H ₃	Histamin reseptörü 3
H ₄	Histamin reseptörü 4
HNMT	Histamine <i>N</i> -metiltransferaz
HDC	Histidin dekarboksilaz enzimi
IML	İntermediolateral hücre kolonu
i.p.	İntraperitoneal
i.v.	İntravenöz
KVLM	Kaudal ventrolateral medulla
LHRH	Luteinleştirici hormon salgılatıcı hormon
M ₁	Muskarinik reseptör 1
M ₂	Muskarinik reseptör 2
M ₃	Muskarinik reseptör 3
M ₄	Muskarinik reseptör 4
M ₅	Muskarinik reseptör 5
MDMA	3,4-methylenedioxy-methamphetamine
mmHg	Milimetre civa
NMDA	N-metil-D-aspartik asit
nmol	Nanomol

NTS	Nükleus traktus solitariustan
PGE ₂	Prostaglandin E ₂
PH	Posterior hipotalamus
PVN	Paraventriküler nükleus
RVLM	Rostral ventrolateral medulla
S.y.v.	Serebral yan ventrikül
TMN	Tuberomammillar nükleus
TRH	Tirotropin salgılatıcı hormon



8. TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim boyunca bilgilerinden faydalandığım, insani ve ahlaki değerleri ile de örnek aldığım, yanında çalışmaktan onur duyduğum ve tezimin her aşamasında çalışmalarına ışık tutan ve bana her konuda destek olan, tecrübelerinden faydalanırken hoşgörü ve sabrını hiç esirgemeyen Değerli Danışman Hocam Sayın Prof. Dr. Murat YALÇIN'a teşekkürü bir borç bilirim.

Tez deneylerimi yapabilmem için bana laboratuvarlarını açan ve yardımlarını benden hiç esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Vahide SAVCI'ya ve Doç. Dr. Sertaç YILMAZ'a, yine tez deneylerim esnasında karşılaştığım sorunlarda bıkmadan yardımına koşan değerli abim Sami AYDIN'a teşekkürlerimi sunarım.

Bugünlere gelmemde emeği olan, maddi ve manevi desteklerini üzerimden hiç eksik etmeyen, yorulduğumda bana güç veren, varlıklarından ve desteklerinden sonsuza kadar minnettar kalacağım annem Ayşe ALTINBAŞ, babam Sadettin ALTINBAŞ ve kardeşim Orçun ALTINBAŞ'a sonsuz teşekkür ederim.

Hayatıma girdiği andan itibaren yanımda olan, tezimin yazımı için harcadığım zamanlarda bana güç veren sonsuz sabrını benden hiç sakınmayan ve her daim hoşgürüsünü içimde hissettiğim eşim Yonca ALTINBAŞ'a teşekkürü bir borç bilirim.

Ayrıca laboratuvarda birlikte çalıştığım, birçok güzel anıya sahip olmama neden olan varlıklarıyla beni hep mutlu eden arkadaşlarım Gökçen GÜVENÇ ve Leman Gizem İLHAN'a teşekkür ederim.

9. ÖZGEÇMİŞ

1985 yılında Aydın/Söke'de doğmuştur. Lise öğrenimini Balıkesir Bandırma Şehit Mehmet Gönenç Lisesinde (Y.D.A.L) tamamladı. 2004 yılında Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesinde başladığı eğitimini 2010 yılında tamamlayarak mezun oldu. Lisans eğitimi esnasında 3 ay süre ile Giessen Justus-Liebig Üniversitesi Veteriner Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda (Almanya) yaz stajı yaptı. 2010 yılında Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı'nda doktora eğitimine başladı. Doktora eğitimi sırasında 2011-2013 yılları arasında TÜBİTAK projesinde doktora öğrenci bursiyeri olarak görev aldı. 2014 yılında İngiltere Leeds Üniversitesinde, kardiyovasküler sistem ve diyabet araştırmaları bölümünde 3 ay eğitim aldı. Bunun yanı sıra 2015 yılında Uludağın Zirvesindekiler Öğrenci Ödülleri. Lisans Üstü Başarı Ödülüne hak kazandı.

