



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



**MERKEZİ HİSTAMİNERJİK SİSTEMİN HİPOTALAMO-
HİPOFİZER-GONADAL AKSİS ÜZERİNE ETKİLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Nasir NIAZ

(YÜKSEK LİSANS TEZİ)

BURSA-2017





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



**MERKEZİ HİSTAMİNERJİK SİSTEMİN HİPOTALAMO-
HİPOFİZER-GONADAL AKSİS ÜZERİNE ETKİLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Nasir NİAZ

(YÜKSEK LİSANS TEZİ)

DANIŞMAN:

Prof. Dr. Murat Yalçın

BAP UAP(V) – 2016/10/05

BURSA-2017

T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ETİK BEYANI

Yüksek lisans tezi olarak sunduğum
“**Merkezi Histaminergic Sistemin Hipotalamo-Hipofizer-Gonadal Aksis Üzerine Etkilerinin Araştırılması**” 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 ve Soyadı

Tarih/İmza

Nasir NIAZ



13-09-2017

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ'NE

Veteriner Fizyoloji Anabilim Dalı yüksek lisans öğrencisi **Nasir NİAZ** tarafından hazırlanan **Merkezi Histaminerjik Sistemin Hipotalamo-Hipofizer-Gonadal Aksis Üzerine Etkilerinin Araştırılması** konulu Yüksek Lisans tezi Çarşamba günü, 10:00-11:00 saatleri arasında yapılan tez savunma sınavında jüri tarafından oybirliği/oyçokluğu ile kabul edilmiştir.

	<u>Adı-Soyadı</u>
Tez Danışmanı	Prof. Dr. Murat YALÇIN
Üye	Prof. Dr. Mukaddes ÖZCAN
Üye	Yrd. Doç. Dr. Füsun AK SONAT

İmza


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

Prof. Dr. Gülşah ÇEÇENER

Enstitü Müdürü

TEZ KONTROL ve BEYAN FORMU

13/09/2017

Adı Soyadı: Nasir NLAZ

Anabilim Dalı: Veteriner-Fizyoloji

Tez Konusu: Merkezi Histaminerjik Sistemin Hipotalamo-Hipofizer-Gonadal Aksis
Üzerine Etkilerinin Araştırılması

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

DANIŞMAN ONAYI

Unvanı Adı Soyadı: Prof. Dr. Murat YALÇIN

İmza:



İÇİNDEKİLER

Dış Kapak	
İç Kapak	
ETİK BEYAN	II
KABUL ONAY	III
TEZ KONTROL BEYAN FORMU	IV
İÇİNDEKİLER	V
TÜRKÇE ÖZET	VIII
İNGİLİZCE ÖZET	IV
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. Histamin	5
2.2. Histaminin Yapısı ve Salınımı	5
2.3. Histaminerjik Nöronların MSS içerisinde Dağılımı ve Morfolojisi	7
2.4. Histamin Reseptörleri	9
2.4.1. H1 Reseptörleri.....	10
2.4.2. H2 Reseptörleri	10
2.4.3. H3 Reseptörleri	11
2.4.4. H4 Reseptörleri	12
2.5. Histaminin Organizmadaki Fizyolojik Etkileri	12
2.5.1 Uyku ve Uyanıklık	12
2.5.2. Kongnisyon.....	13
2.5.3. Beslenme ve Enerji Dengesi.....	14
2.5.4. Sıvı Dengesi.....	15
2.5.5. Termoregülasyon.....	15
2.5.6. Nosisepsiyon ve Stres.....	15
2.5.7. Kardiyovasküler Etkiler.....	16
2.6. Hipotalamus ve Hipofiz Bezinden Hormonların Salınmasında Histaminin Rolü	17
2.7. Üreme Sisteminin Önemi	17
2.8. Erkek Üreme Sisteminin Merkezi Kontrolü.....	20
2.8.1 Hipotalamus.....	20
2.8.1.1. GnRH'nın Yapısı ve Sekresyonu	21

2.8.1.2. GnRH'nın Dağılımı	23
2.8.1.3. GnRH'nın İzofomları	23
2.8.1.4. GnRH Reseptörleri	24
2.8.2. Hipofez Bezi	25
2.8.2.1. Gonadotropinler	26
2.8.2.2. GnRH Etkisi Altındaki Gonadotropin Sentezi	27
2.9. Erkek Üreme Sistemini Etkileyen Faktörler	27
2.9.1. Gonadal Steroidlerin Erkek Üreme Sistemi Üzerindeki Etkileri	28
2.9.1.1. Gonadal Steroidlerin Hipotalamustaki Etkileri	28
2.9.1.2. Gonadal Steroidlerin Hipofiz Seviyesindeki Etkileri	29
2.9.1.3. Östrojenin Üreme Regülasyonunda Merkezi Histaminergic Nöronların Rolü	30
2.9.2. Üremeyi Etkileyen ve Steroid Olmayan Proteinli Moleküller	31
2.10. Enerji Dengesi ve Üreme Arasındaki İlişki	32
2.10.1. Üremenin Kontrolünde Leptinin Rolü	32
2.10.1.1. Leptinin Hipotalamik ve Hipofizel Etkileri	33
2.10.1.2. Leptinin Gonadal Etkileri	34
2.10.1.3. Leptin Sinyalizasyonunda Histaminin Rolü	34
2.10.2. Üremenin Kontrolünde Grelinin Rolü	35
2.10.2.1. Grelinin Hipotalamik ve Hipofizel Etkileri	35
2.10.2.2. Grelinin Gonadal Etkileri	36
2.10.2.3. Grelin ve Histamin arasındaki İletişim	36
2.11. Nörontransmitterlerin GnRH Üzerindeki Etkileri	37
2.12. Histaminin Üreme Regülasyonundaki Etkileri	39
3. GEREÇ VE YÖNTEM	41
3.1. Hayvanlar	41
3.2. Genel Hazırlık ve Cerrahi İşlemler	41
3.3. Serebral Yan Ventrikül'e İlaç Verilişi	42
3.4. Deneysel Protokol	43
3.5. Plazma GnRH, LH, FSH ve Testesteron Seviyelerinin Belirlenmesi	43
3.6. İlaçlar	44
3.7. İstatistiksel Değerlendirme	44
4. BULGULAR	45
4.1. Erkek Sıçanlarda Merkezi Olarak Uygulanan Histaminin Seks Hormonları Üzerindeki Etkileri	45

4.2. Erkek Sıçanlarda Merkezi Olarak Uygulanan Histaminin Seks Hormonları Üzerindeki Etkilerinde H1R'lerin Aracılığının Araştırılması	48
4.3. Erkek Sıçanlarda Merkezi Olarak Uygulanan Histamin Seks Hormonları Üzerindeki Etkilerinde H2R'lerin Aracılığının Araştırılması	50
4.4. Erkek Sıçanlarda Merkezi Olarak Uygulanan Histamin Seks Hormonları Üzerindeki Etkilerinde H3/4R'lerin Aracılığının Araştırılması	53
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	56
6. KAYNAKLAR	61
7. SİMGELER VE KISALTMALAR.....	87
8. TEŞEKKÜRLER	89
9. ÖZGEÇMİŞ	90

TÜRKÇE ÖZET

Bu çalışmada, erkek sıçanlarda merkezi olarak enjekte edilen histaminin erkek hipotalamik-hipofizel-gonadal aksis üzerindeki etkileri ve bu etkilere merkezi sinir sisteminde bulunan histaminin H1R, H2R ve H3/4R'lerinin aracılığının araştırılması hedeflendi. Çalışmada 77 adet erkek Sprague Dawley ırkı sıçan kullanıldı. Sevofluran anestezisi altında plazma kan örneklerinin toplanabilmesi için sıçanların sol femoral arterlerine katater yerleştirildi. Merkezi yolla ilaç mikroenjeksiyonları için ise sıçanların serebral yan ventriküllerine kılavuz kanül yerleştirildi. Plazma GnRH, LH, FSH ve testosteron seviyelerini belirlemek için ise uygun ilaç enjeksiyonlarından önce ve enjeksiyondan sonraki 20., 40. ve 60. dakikalarda femoral artere yerleştirilen kateterden toplam 500 µl'lik kan örnekleri toplandı.

Histaminin erkek hipotalamik-hipofizel-gonadal aksis üzerindeki etkilerini göstermek amacıyla histamin 50 ve 100 nmol dozlarında merkezi olarak uygulandı. Serebral yan ventriküle 50 nmol dozda histamin uygulanması, istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir seviyede olmakla birlikte GnRH, LH, FSH ve testosteron hormonlarının seviyelerinde artışlar oluşturdu. Histaminin 100 nmol'lük dozunun merkezi olarak enjekte edilmesi ise, GnRH, LH, FSH ve testosteron hormonlarının seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,05$) artışların oluşmasına neden oldu. Merkezi olarak uygulanan H1R antagonisti klorfeniramin ve H2R antagonisti ranitidin ön tedavileri, histaminin üreme hormonları üzerindeki uyarıcı etkilerini tamamen bloke ederken, H3/4R antagonisti tioperamid ön tedavisi ise histaminin üreme hormonları üzerindeki uyarıcı etkilerinde herhangi bir değişiklik oluşturmadı.

Sonuç olarak, çalışmamız ile elde edilen bulgular erkek sıçanlarda merkezi olarak uygulanan histaminin özellikle merkezi H1R ve H2R'lerini aktive ederek hipotalamustan GnRH salınımını, ardından hipofiz bezinden FSH ve LH salınımını ve en son olarak da testislerden testosteronun salınımını uyardığını ortaya koymaktadır.

Anahtar kelimeler: Histamin, posterior hipotalamus, testosteron, gonodotropin salgılatıcı hormon, lüteinleştirici hormone.

İNGİLİZCE ÖZET

A study to determine the role of central histaminergic system in mediation of male hypothalamic-pituitary-gonadal axis

This study was aimed to determine the role of the central histaminergic nervous system in the regulation of male hypothalamic-pituitary-gonadal axis and mediation of central H1R, H2R, and H3/4Rs in these histamine-induced reproductive effects. 77 male Sprague Dawley rats were employed in the experiments. A catheter was placed into the left femoral artery of rats under sevoflurane anesthesia. For central administration of drugs, a guided-cannula was placed into lateral cerebral ventricles. To determine plasma levels of GnRH, LH, FSH, and testosterone hormones, total 500 µl blood samples were collected immediately before central administration of drugs and at 20th, 40th, and 60th time-points.

Histamine was microinjected at doses of 50 and 100 nmol to determine its effects on male hypothalamic-pituitary-gonadal axis. Central administration of 50 nmol of histamine induced a rise in the levels of plasma GnRH, LH, FSH, and testosterone, albeit to a statistically non-significant level. On the other hand, central microinjection of 100 nmol of histamine evoked statistically significant surges ($p < 0,05$) in the plasma titers of GnRH, LH, FSH and testosterone. Central pretreatment with H1R antagonist chlorpheniramine and H2R antagonist ranitidine completely abolished these histamine-induced stimulatory effects on reproductive axis. While pretreatment with H3/4R antagonist thioperamide failed to abolish histamine-mediated stimulation of reproductive axis.

Taken together, the findings of the experiment suggest that central histaminergic system, through the activation of central H1 and H2R, acts on the hypothalamus to induce release of GnRH which subsequently acts on the pituitary gland to provoke the release of LH and FSH and ultimately the release of testosterone from testes.

Key words: Histamine, posterior hypothalamus, testosterone, gonadotropin releasing hormone, luteinizing hormone.

1.GİRİŞ

Histamin, histidin aminoasidinin, piridoksal fosfat (vitamin B-6) içeren L-histidin dekarboksilaz enzimi (HDC) tarafından dekarboksilasyona uğratılması sonucu oluşan bir biyojenik amindir (Green ve ark., 1987 ve Vlieg-Boerstra ve ark., 2005). Histamin merkezi sinir sistemi (MSS) içerisinde nörotransmitter ve nöromodülatör olarak görev yaparken bağırsak, deri ve bağışıklık sisteminde ise bir sinyal molekülü olarak görev yapmaktadır. Uyarıcı bir madde olarak adlandırılan histamin hem nöroepitelyal hem de hematopoietik kökenli hücrelerde bulunmaktadır (Haas ve ark., 2008), fakat beyin histamininin birincil kaynağı nöronlar ve mast hücrelerinden oluşmaktadır (Miklós ve Kovács, 2003). Histamin sentezlendikten sonra iki farklı yolla metabolize olmaktadır (Maintz ve Novak, 2007). Bu yollardan ilki, diamin oksidaz (DAO) tarafından, histaminin primer amino grubunun ekstrasellüler oksidatif deaminasyonudur (Schwelberger ve Bodner, 1997). Histaminin metabolize olmasında rol alan diğer bir yol ise, histaminin imidazol halkasının, histamin N-metil transferaz (HNMT) enzimi tarafından intraselüler metilasyonudur (Maintz ve Novak, 2007). İnsanlarda ve sıçanlarda özellikle, histaminerjik nöronlar hipotalamusun paraventriküler nükleusunda yer alan tuberomammillar nükleustan (TMN) köken almakta (Panula ve ark., 1984 ve Watanabe ve ark., 1984) ve omuriliğin bazı alanları da dahil olmak üzere beynin esasen tüm bölgelerine nöronal projeksiyonlar göndermektedirler (Inagaki ve ark., 1988 ve Panula ve ark., 1989). Merkezi histaminerjik sinir sistemi beynin infralimbik korteks, yan septum ve preoptik bölge gibi birçok bölgeden yoğun bir şekilde afferent projeksiyonlar alırken (Ericson ve ark., 1991), MSS'indeki diğer aminerjik sistemlerden orantılı olarak daha az yoğun bir biçimde histaminerjik projeksiyonlar almaktadır. Bir başka açıdan, merkezi histaminerjik sistem serebral korteks, amigdala, substansia nigra ve striatuma yoğun olarak efferent projeksiyonlar gönderirken, hipokampus ve talamusun çeşitli bölgelerine ise farklı oranda efferent projeksiyonlar göndermektedir. Yapılan çalışmalarda histamin projeksiyonları ve reseptörlerin dağılımı arasındaki uyumsuzluk histaminin bir nöromodülatör olarak

görev yaptığı ve bunun yanı sıra pleiotropik bir faktör olarak rol oynadığını göstermektedir (Haas ve Panula, 2003). MSS içerisinde histaminerjik nöronlar, uyku-uyanıklık, uyarılma, lokomotor aktivitesi, öğrenme ve bellek, ağrı algılanması, kardiyovasküler regülasyon, sıvı dengesi, gıda alımı, termoregülasyon ve çeşitli nöroendokrin fonksiyonlarının merkezi kontrolünde çok önemli bir role sahiptir (Brown ve ark., 2001 ve Haas ve Panula, 2003). Dahası, anormal histamin sinyalizasyonu, parkinson hastalığı, multipl skleroz ve bağımlı davranışlar gibi birçok patolojik durumlara yol açmaktadır (Panula ve Nuutinen, 2013). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, histaminerjik nöronlar arasında fonksiyonel heterojenite kavramı öne çıkmaktadır. Bu yeni kavram, sınırlama stresi ve insülin şokuna tepki olarak histamin nöronlarının farklı alt gruplarının değişimli aktivasyonunun gözlemlerinden kaynaklanmaktadır ve özel stresörlerin histaminerjik nöronların farklı alt gruplarını aktive ettiği gözlenmiştir (Miklós ve Kovács, 2003). Ayrıca TMN'nin farklı histaminerjik alt grup nöronlarının farklı nörotransmitter profillerine sahip olabileceği belirtilmektedir ve buda TMN alt gruplarının nöronları arasında fonksiyonel olarak bir heterojenitenin olduğuna dair kanıt oluşturmaktadır (Blandina ve ark., 2012). Fakat mevcut verilere bakıldığında, homojenlik kavramı da tamamen göz ardı edilemez. Histamin lifleri ve reseptörleri hipotalamusta yoğun olarak bulunmaktadır (Haas ve ark., 2008) ve histaminin dolaylı bir şekilde veya hipotalamik nöronlardan hipofizyotropik faktörleri serbest bırakarak adenohipofizyal hormonların sekresyonunun düzenlenmesinde de görev aldığı gösterilmiştir (Kjaer ve ark., 1992).

Üreme sisteminin sadece bir türün korunması için değil, aynı zamanında türlerin bireylerinin genel sağlığı için de önemli olduğu kanıtlanmıştır (Mooradian ve ark., 1987 ve Demling, 2005). Üreme sisteminin enerji tüketen bir süreç olarak düzenlenmesi nedeniyle, üreme işlevleri gonadal hormonlar, beslenme, stres ve mevsimsel faktörlerden oluşan geniş bir dizi faktörle karmaşık olarak koordine edilmeli ve sıkı bir şekilde düzenlenmelidir (Clarke ve Pompolo, 2005). Gonodotropin salgılatıcı hormon (GnRH), üreme sisteminin en önemli regülatörüdür (Clarke ve Pompolo, 2005 ve Herbison, 2016). GnRH nöronları stimüle edildiğinde, GnRH median eminensten salınır ve fenestrasyonla portal kılcal damarlara alınarak adenohipofize nakledilir ve daha sonra lüteinleştirici hormon (LH) ve folikül uyarıcı hormonun (FSH) sentezini ve sekresyonunu uyarmada görev yapmaktadır (De

Tassigny ve ark., 2008). GnRH nöronları hem pulsatif hem de pik modunda GnRH'yı salgırlar. GnRH'nın pulsatif modu erkek farelerde pulsatil olarak gonadotropinler ve testosteron sekresyonuna neden olmaktadır (Herbison, 2016). Ancak GnRH sekresyonunun pulsatil modelinin kesin mekanizması henüz tanımlanmamıştır. İlginç olarak, GnRH nöronlarının yalnızca % 50-70'si hipofizyotropiktir (Herbison, 2016). GnRH, fosfolipaz-C'ye bağılı G-protein-çiftli reseptör (GPCR) vasıtasıyla işlev yapmakta ve Ca⁺² aracılı bir şekilde gonadotropinlerin salınmasını uyarmaktadır (McArdle ve ark., 2002). Çeşitli fizyolojik ve patolojik koşullar altında, hormonal ve metabolik sinyaller GnRH nöronlarını direkt olarak regüle ederek ya da beyindeki diğler aranöronal sistemleri uyararak GnRH'yı hipofizyel portal dolaşıma serbest bırakırlar. Aranöronal sistemlerini incelemek için bugüne dek yapılan çeşitli çalışmalarda, kisspeptin, nörokinin B, glutamat, gamma-amino-bütirik asit (GABA), katekolaminler ve histamin dahil olmak üzere birçok nörontransmitter sistemlerin dişı hayvanlarda GnRH sekresyonunu etkilediğı gösterilmiştir. GnRH nöronlarına gelen afferent projeksiyonlar, önemli metabolik, stres, seks steroid, laktasyon ve sirkadiyen sinyalleri üreme aksına iletme potensiyeline sahiplerdir (Hrabovszky ve ark., 2000).

Uzun yıllardan beri hipotalamik histaminin özellikle dişı hayvanlarda GnRH salınımının nöroendokrin kontrolünde kritik bir rol aldığı bilinmektedir (Knigge ve Warberg, 1991a; Lee ve ark., 2006 ve Miyake ve ark., 1987). Genel olarak histamin hipotalamus bölgesindeki postsinaptik reseptörlerin aktivasyonunu sağlayarak bazı hormonların salınımında indirekt uyarıcı bir etki yaptığına inanılır. Adrenokortikotropik hormon, β -endorfin and α -melanosit uyarıcı hormon salınımlarına histaminerjik H1R ve H2R'lerinin aracılık ettiğı gösterilmiştir (Kjaer ve ark., 1992). Yine merkezi histaminin hipotalamustan kortikotropin uyarıcı hormon, vazopressin ve oksitosin salınımına aracılık ettiğı de rapor edilmiştir (Kjaer ve ark., 1994b). Histaminin prolaktin salınımını da arttırdığı ve histamin ile indüklenen prolaktin salınımına hem histaminerjik H1R hem de H2R'lerin aracılık ettiğı gösterilmiştir (Fleckenstein ve ark., 1992). Plazma renin ve katekolamin aktivitesi üzerine de merkezi histaminerjik aracılığın olduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır (Kjaer ve ark., 1994a). Bu çalışmalar açık bir şekilde histaminin nöroendokrin düzenlemede aracılığı olduğunu göstermektedir.

Yapılan alışmalar, merkezi histaminerjik sistemin üremenin merkezi kontrolünde kritik bir role sahip olduğunu göstermekte ve özellikle dişi hayvanlar ve *in vitro* alışmalarda histaminin üremeyi ciddi bir şekilde etkilediği uzun zamandır bilinmektedir. Fakat yukarıda yapılan çalışmalarda elde edilen verilere rağmen histaminin erkek üreme sistemindeki merkezi etkisi hakkında herhangi bir delil mevcut değildir. Bu bulgulara dayanarak, çalışmamızda merkezi histaminin hipatalamo-hipofizer-testiküler aksis üzerine etkisi ve bu etkilerde merkezi H1R, H2R ve H3/4R'lerinin aracılığının araştırılması hedeflendi.

2. GENEL BİLGİLER

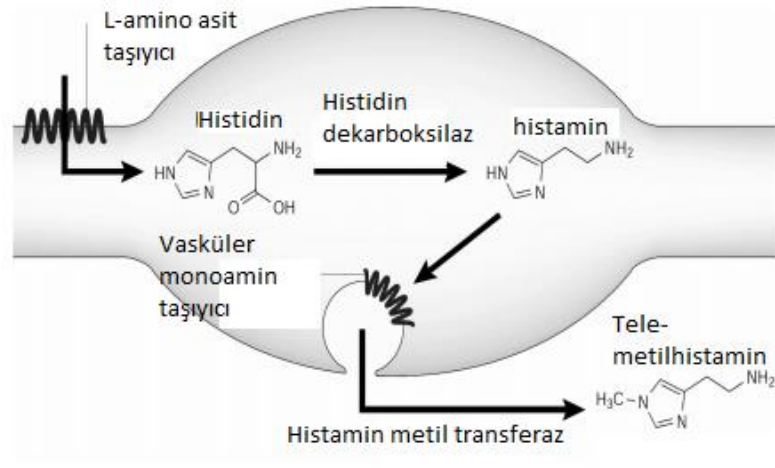
2.1. Histamin

Histamin ilk kez 1910 yılında Dale ve Laidlaw tarafından keşfedilmiş (Dale ve Laidlaw, 1910) ve anafilaktik reaksiyonlarda rol alan bir mediatör olduğu rapor edilmiştir (MacGlashan, 2003). Başlangıçta antihistaminlerin sedatif etkileri nedeniyle uyarıcı madde olarak adlandırılan histamin, sinir sisteminde bir nörotransmitter iken bağırsak, deri ve bağışıklık sisteminde bir sinyal molekülüdür (Monnier ve ark., 1967). Bunun yanı sıra histaminin kemik dokuda kemik iliğinde (Biosse-Duplan ve ark., 2009), uterusu (Szelag ve ark., 2002) ve solunum sistemi mukozasında (Huang ve ark., 2013) bulunduğu gösterilmiştir. Histamin, nöroepitelyal ve hematopoyetik kökenli hücrelerden salgılanır ve gastrik sekresyon (Haas ve ark., 2008), nöromodülasyon (Ennis ve ark., 1981 ve Metcalfe ve ark., 1997), düz kas kontraksiyonu (bronşiyal) (Fekete ve ark., 1999), vazodilatasyon ve epi- endotel bariyer kontrolü (Haas ve ark., 2008) gibi farklı fonksiyonlara sahiptir. Bu fonksiyonların gastrointestinal, immun, kardiyovasküler ve üreme sistemleri üzerinde önemli etkileri bulunmaktadır (Haas ve ark., 2008; Dismukes ve Snyder, 1974 ve Hough ve ark., 1984).

2.2. Histaminin Yapısı ve Salınımı

Histamin, histidin amino asidinin HDC enzimi tarafından oksidatif dekarboksilasyonu sonucu sentezlenir (Almeida ve Beaven, 1981; Fleming ve ark., 2004 ve Moya-Garcia ve ark., 2005). L-amino asit taşıyıcısı tarafından beyin omurilik sıvısına ve sinir hücrelerine histamin girişi ve HDC ile dekarboksilasyonu dâhil olmak üzere (Haas ve Panula, 2003) nöronal histamin sentezinde iki sınırlayıcı faktör vardır (Şekil 1). Beyinde mast hücreleri ve nöronlar olmak üzere iki farklı histamin kaynağı mevcuttur (Haas ve ark., 2008). Sirkumventrikular organlar, beyin zarı, hipofiz, pineal bezler, postrema bölgesi, median eminens, hipotalamus ve gri maddede bulunan kan damarları beyindeki histaminin önemli bir bölümünü oluşturur ve bu kısımlardaki

histamin, nöronal histamine göre çok daha yavaş yenilenir (Dismukes ve Snyder, 1974). Sinirlerde histamin öncelikle somatik ve özellikle aksonal varikozitelerde depolanır (Diewald ve ark., 1997 ve Hayashi ve ark., 1984). Daha sonra veziküler monoamin taşıyıcı vasıtasıyla iki proton değişimi ile veziküllere taşınır ve aksiyon potansiyelinin gelmesiyle serbest bırakılır (Erickson ve ark., 1996; Merickel ve Edwards, 1995 ve Weihe ve Eiden, 2000) (Şekil 1). Histamin sentezi ve salınımı somatik ve aksonal varikozitelerde bulunan H3/4R otoresptörleri aracılığıyla negatif feedback mekanizması ile kontrol edilir (Prast ve ark., 1994 ve Arrang ve ark., 1987). Ayrıca histamin salınımı histamin nöronlarını etkileyen transmitterlerden ve / veya inhibitör M1-muskarinik, α -adrenerjik ve peptiderjik reseptörleri taşıyan varikozitelerden etkilenir (Arrang ve ark., 1991; Gulat-Marnay ve ark., 1989 ve Gulat-Marnay ve ark., 1990).

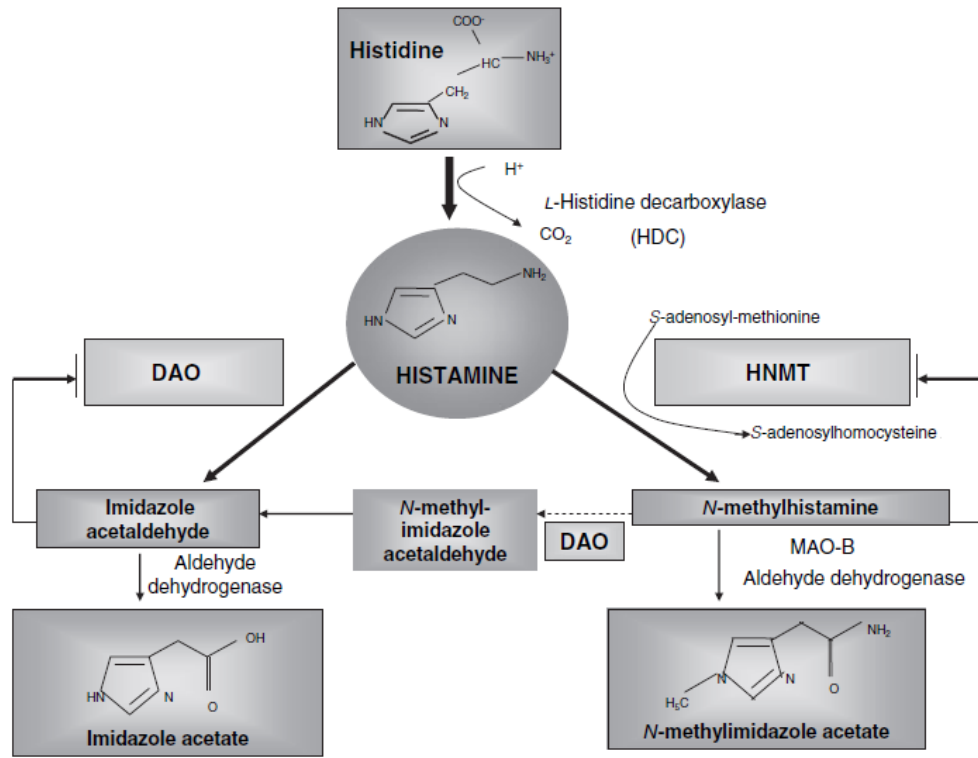


Şekil 1: Histaminin salınımı (Haas ve ark., 2008).

MSS içerisinde ekstraselüler boşluğa salınan nöronal histamin HNMT etkisiyle metilasyon yoluyla inaktive edilir (Barnes ve Hough, 2002 ve Bowsher ve ark., 1983). Histamin metilasyonunda metil verici olarak S-adenosil metiyonin gereklidir (Green ve ark., 1987). HNMT'nin bloke edicileri tele-metilhistamini düşürür ve beyindeki histamin düzeylerini arttırır (Duch ve ark., 1978). Histamin neredeyse kan-beyin bariyerlerinden geçmez (Theoharides ve Konstantinidou, 2007). Ancak HNMT, kan yoluyla gelen histaminin ve mast hücrelerinden gelen histaminin metilleştirildiği ve etkisiz hale getirildiği kan damarlarının duvarlarında bulunur (Nishibori ve ark., 2000).

Dahası, beyinden damar sistemine vektörel bir nakil sistemi aşırı dalgalanmalar sonrasında nöronal histamini boşaltır. Beyindeki tele-metilhistamin bir monoamin oksidaz yoluyla oksidatif deaminasyondan geçerek t-metil-imidazolasetik aside dönüştürülür (Lin ve ark, 1993)(Şekil 2).

Beyindeki histamininin yarılanma ömrünü incelemek için yapılan çalışmalarda, son derece çelişkili veriler elde edilmesine rağmen, bu sürenin 20-30 dk civarında olduğu da belirtilmektedir (Nowak, 1994). Çevresel dokulardaki ana histamin indirgeyici enzim deamin oksidazdır, ancak MSS içerisinde deamin oksidaz aktivitesi az da olsa mevcuttur (Hösli ve Haas, 1971 ve Prell ve ark., 2002).

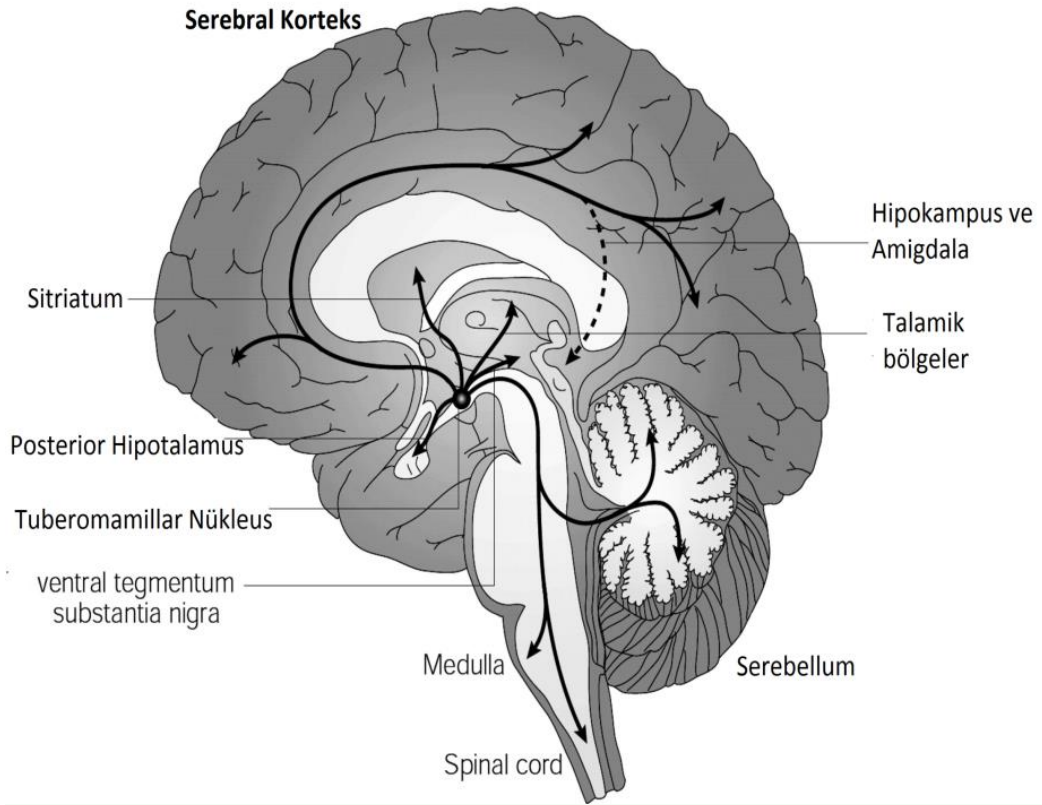


Şekil 2: Histaminin metabolizması (Maintz ve Novak, 2007).

2.3. Histaminerjik Nöronların MSS İçerisinde Dağılımı ve Morfolojisi

Vücudun birçok fonksiyonunun düzenlemesinden sorumlu MSS içerisinde histaminerjik sistemin varlığı yapılan deneysel ve immünohistokimyasal çalışmalarla gösterilmiştir (Haas ve ark., 2008). Histaminerjik nöronların MSS içerisinde özellikle posterior hipotalamusun tuberomammillar nükleusu (TMN) ile kiazma optikus

arasında geniş bir dağılıma sahip olduğu rapor edilmiştir (Baronio ve ark., 2014). Bugüne dek yapılan immunohistokimyasal araştırmalarda, merkezi histaminerjik sistemin iki ana asendens projeksiyonu ve bir küçük desendens projeksiyonu bulunmaktadır. Asendens histaminerjik nöronlar, di- ve telensefalonun neredeyse tüm bölgelerinde, örneğin median eminens, Broka'nın diyagonal yolunun nükleusu, kaudat-putamen kompleksi ve kortikal yapılar dahil olmak üzere beynin hemen hemen bütün bölgelerine yoğun projeksiyonlar göndermektedir (Steinbusch, 1991). Ventral çıkan yol ise beynin ventral yüzeyinde kalarak hipotalamus, diagonal band, septum ve bulbus olfaktoriusun innervasyonunu sağlamaktadır (Panula ve ark., 1989) (Şekil 3).



Şekil-3: TMN'den köken alan histaminerjik nöronların MSS içerisindeki projeksiyonları. (Haas ve ark., 2008)

Sıçanlarda, merkezi histaminerjik nöronların, E₁-E₅ olmak üzere 5 alt gruba ayrıldığı ve bu alt gruplarda ise işlevsel bir heterojenite olduğu gösterilmiştir (Miklós ve Kovács, 2003). İnsan beyninde yaklaşık olarak 64.000 histaminerjik nöron bulunduğu, sıçan beyninde ise bilateral olarak yaklaşık 4.600 histaminerjik nöronun bulunduğu belirtilmektedir (Alraksinen ve ark., 1991 ve Ericson ve ark., 1987).

Evrimsel korunma özelliklerinden dolayı, çoğu türdeki histaminerjik nöronlar 20-30 µm çapı olan büyük somatik ve iki veya üç dallanma yapmış dendrit içerir ve bu dendritler diğer histaminerjik nöronların dendritleri ile sıklıkla çakışmaktadır (Panula ve ark., 1984 ve Watanabe ve ark., 1984). Histaminerjik nöronların dendritlerinin çoğu beynin iç veya dış yüzeyine yaklaşır, üçüncü ventrikül ve subaraknoid boşluktaki beyin-omurilik sıvısı ile temas kurabilir. Histaminerjik aksonlar çoğunlukla dendritlerden ortaya çıkar. Elektron mikroskobu ile yapılan çalışmalarda, histaminerjik nöronların, büyük bir sitoplazma içerisinde iyi gelişmiş bir golgi aparatı ve birçok mitokondriyuma sahip olduğu gösterilmiştir (Ericson ve ark., 1987). Bunun yanı sıra histaminerjik nöronların büyük küresel ve koyu renkli bir nükleusa sahip olduğu da belirtilmektedir (Diewald ve ark., 1997 ve Panula ve ark., 1984). Ultrayapısal düzeyde de, histaminerjik lifler genellikle dendrit seviyesinde sinaptik temaslar oluştururken, histamin içeren boutonlar ve varikoziteler nadiren özel sinaptik temaslar oluştururlar (Takagi ve ark., 1986). Bu morfolojik özellikler, histaminerjik liflerin dağılımı ile histaminerjik reseptörlerin dağılımı arasındaki uyumsuzluğu ve histaminin nöromodulator olarak görev yaptığını açıklamaktadır (Schwartz ve ark., 1991).

2.4. Histamin Reseptörleri

Histamin organizmadaki işlevlerini yerine getirmek için kendisi için özelleşmiş olan reseptörleri yoluyla etkisini göstermektedir. Şimdiye kadar yapılan çalışmalarda histaminin H1R, H2R, H3R, H4R olmak üzere 4 tip reseptöre sahip olduğu belirtilmektedir (Parsons ve Ganellin, 2006). Tüm bu reseptörler ekstraselüler sinyallerini çeşitli G proteinleri üzerinden sağlamaktadır (Grilli ve ark., 1996). G proteinleri, hücre yüzey reseptörleri ile hücre içi ikincil haberci sistemi arasında bir mediatör olarak görev almaktadır (Kobilka, 2007). MSS içerisinde H1R ve H2R'leri öncelikle nöronal ve gliyal hücrelerde, H3R'leri sadece nöronlarda bulunurken (Haas ve Panula, 2003), H4R'leri spinal kordda yoğun olarak bulunmaktadır (Strakhova ve ark., 2009).

2.4.1. H1 Reseptörleri

H1R, intronsuz bir gen tarafından kodlanan ve 486-491 amino asit içeren bir proteindir (Nikmanesh ve ark., 1996). H1R'lerin, beyindeki yaklaşık tüm bölgelerde postsinaptik reseptör olarak eksprese olduğu rapor edilmiştir (Panula ve Nuutinen, 2013). H1R, merkezi sinir sistemi dahil olmak üzere vücutta birçok bölgede bulunurken, türler arasında H1R'lerin dağılım paterni değişmektedir (Chang ve ark., 1979). H1R'lerin özellikle hipotalamus, beyin sapındaki aminergic ve kolinerjik nükleusları, talamus, striatum ve korteks başta olmak üzere nöroendokrin regülasyonu, davranışsal ve beslenme durumu ile ilgili beyin bölgelerinde varlığı yapılan çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (Haas ve ark., 2008). Bu reseptör çoğunlukla, hücre membranında bulunan $G_{q/11}$ ve fosfolipaz C'nin aktivasyonuna aracılık eden ve eksitator özelliğe sahip bir reseptördür ve ikincil haberci sistemi olarak bilinen diaçilgliserol (DAC) ve inositol-1,4,5-trifosfatın (IP3) oluşmasında görev almaktadır. IP3, hücre içi Ca^{+2} 'nin serbest bırakılmasına ve Ca^{+2} 'ye bağlı efektör yolların aktivasyonuna neden olmaktadır (Richelson, 1978a ve Smith ve Armstrong, 1996). Buna karşılık, H1R aktivasyonu aynı zamanda hipokampal purkinje hücrelerinin uyarılma oranını azaltmakla da ilişkili bulunmuştur (Selbach ve ark., 1997). Ek olarak, H1R, nitrik oksit (Prast ve Philippu, 2001), araşidonik asit, ve c-GMP'nin üretiminden de sorumludur (Richelson, 1978b ve Snider ve ark., 1984). Yapılan deneysel çalışmalarda insan beyinde, histaminin, H1R vasıtasıyla uyanıklığı ve uyarılmayı düzenlemede görevli olabileceği de belirtilmektedir (Kano ve ark., 2004). H1R'lerin, MSS'de vazopressin içeren nöronlarda da bulunduğu ve böylelikle bu reseptörlerin antidiüreziste de etkisinin olabileceği belirtilmektedir (Haas ve Panula, 2003).

2.4.2. H2 Reseptörleri

H2R, 359 amino asit uzunluğunda bir peptid olup, yapısal olarak eksitator özelliğine sahip bir reseptördür (Smit ve ark., 1996). Nöronal membranlar üzerine direkt olarak uyarıcı ve potansiyalizasyon etkisine sahiptir (Haas ve Panula, 2003). H1R'lerinin dağılımına benzer şekilde H2R'leride bazal gangliyonlarda ve limbik sistem içerisinde yer alan hipokampus ve amigdala gibi bölgelerde yüksek yoğunlukta bulunmasına rağmen (Bakker ve ark., 2004), beyin yaklaşık tüm bölgelerinde ve omurilikte de geniş bir dağılıma sahiptir (Traiffort ve ark., 1992a). Fakat H1R'lerinin

tersine, H2R'leri septal bölgede, hipotalamik ve talamik çekirdeklerde daha az yoğunlukta bulunmaktadır (Haas ve ark., 2008). Üstelik hipokampus ve diğer aminerjik nöronal sistemleri başta olmak üzere beyindeki birçok bölgede H1R ve H2R'lerinin ko-lokalize olduğu ve birbirleri ile sinerjetik etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (Brown ve ark., 2001). Histamin, hipokampüste H2R'leri ile bağlanarak küçük K^+ kanallarını bloke ederek depolarizasyonuna sebep olan aksiyon potansiyellerinin sayısında artışlara neden olduğu rapor edilmiştir (Haas ve Konnerth, 1983). Bu nedenle, histamin veya H2R-agonistlerinin hipokampüse uygulanması, hipokampüsteki sinaptik transmisyonun güçlenmesine ve birkaç saat boyunca çeşitli tip nöronlarda aktivasyon paterninde artış gibi etkilere sahip olduğu bildirilmiştir (Brown ve ark., 2001 ve Selbach ve ark., 1997). Yapılan çalışmalarda, H1R'lerin tersine, H2R'lerinin fosfolipaz A2'yi inhibe ettiği ve araşidonik asidin salınımını engellediği de belirtilmiştir. Bu mekanizmalar muhtemelen H1R ve H2R arasındaki mekanik farklılıklardan kaynaklanmaktadır (Traiffort ve ark., 1992b). H2R'leri hasarlanmış fareler üzerinde yapılan çalışmalarda, farelerde bilişsel bozuklukların ortaya çıktığı, bunun yanı sıra nosisepsiyon (Mobarakeh ve ark., 2005 ve Mobarakeh ve ark., 2006), gastrik ve bağışıklık fonksiyonlarında da anormalliklerin ortaya çıktığı gösterilmiştir (Teuscher ve ark., 2004).

2.4.3. H3 Reseptörleri

H3R'leri, 1983 yılında J-C Schwartz tarafından keşfedildi (Schwartz, 2011). H3R geni insan kromozomu 20 üzerine bulunur ve iki veya üç intron varyantı içerir (Bakker ve ark., 2006 ve Drutel ve ark., 2001). H3R'leri, çeşitli nörotransmitterlerin salınımının düzenlenmesinde kritik bir role sahiptir ve $G_{i/o}$ ve yüksek voltaj ile aktifleşen Ca^{+2} kanalları ile bağlıdırlar (Haas ve Panula, 2003). Histaminerjik nöronlar ile birlikte diğer nöronal hücrelerde de yaygın olarak bulunan H3R'leri bulunduğu bölgelerde hem oto hem de hetero- inhibitör reseptör olarak görev yapar ve histaminin yanısıra glutamat (Brown ve Haas, 1999), asetilkolin ve noradrenalin (Schlicker ve ark., 1992) başta olmak üzere birçok nörotransmitterin salınımında güçlü bir inhibe edici olduğu da bildirilmektedir. H3R'nün kaybı davranışsal durum anormalliklerine, hareketin azalmasına (Toyota ve ark., 2002), geç başlangıçlı obeziteye, artmış insülin ve leptin düzeylerine (Tokita ve ark., 2006 ve Yoshimoto ve ark., 2006) ve

nöroinflamatuvar hastalıkların şiddetinin artmasına (Krementsov ve ark., 2013) neden olmaktadır.

2.4.4. H4 Reseptörleri

Son zamanlarda klonlanan H4R'leri, H3R'lerine yapısal ve farmakolojik benzerlikler göstermektedir (Gbahou ve ark., 2006). Genellikle H4R'leri nötrofiller, mast hücreleri, eozinofiller, bazofiller, dendritik hücreler, monositler ve T hücreleri dahil olmak üzere çeşitli hematopoietik hücrelerde (Buckland ve ark., 2003 ve Hofstra ve ark., 2003) ve bunun yanında dalak, karaciğer, akciğer, kalp, bağırsak gibi dokularda eksprese olduğu belirtilmekle birlikte (Deiteren ve ark., 2015), beynin farklı bölgelerinde de eksprese olduğu bildirilmiştir (Lieberman, 2009). MSS içerisinde H4R'lerinin lumbar duyumsal kök ganglia ve spinal kordda eksprese olduğu belirtilmektedir. Bunun yanı sıra korteks, serebellum, medulla oblongata, amigdala, talamus, striatum bölgelerinde ve az miktarlarda da olsa hipotalamusta H4R'lerin varlığına dair kanıtlar yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (Connelly ve ark., 2009). Fakat MSS içerisinde H4R'lerinin işlevleri hakkında fazla bir bilgiler bulunmamaktadır.

2.5. Histaminin Organizmadaki Fizyolojik Etkileri

2.5.1. Uyku ve Uyanıklık

Başlangıçta alerjik reaksiyonları tedavi etmek için kullanılan antihistaminler, kan-beyin bariyerini geçebilme yetenekleri nedeniyle oldukça sedatiflerdir (Church ve Church, 2013). Bu bulgu ilk kez merkezi histaminin uyku-uyanıklık düzenleyici mekanizmanın önemli bir parçası olduğunu düşündürmektedir. Bu kavram, sağlıklı ve narkoleptik insan ve sıçanlarda yapılan çalışmalarla daha da güçlendirilmiştir (Thakkar, 2011). Yapılan çalışmalarda, uyku-uyanıklık sisteminin noradrenerjik, serotonerjik, kolinerjik, histaminerjik, hipokretin ve GABA sinyalizasyonunu içeren birçok nörotransmitter sistemi ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir (Saper ve ark., 2005) ve histaminin H1R'leri aracılığı ile kolinerjik ve serotonerjik nöronları aktive ederek uyanıklığa neden olduğu rapor edilmiştir (Haas ve Panula, 2003). H3R'lerin invers-agonistlerinin merkezi olarak enjeksiyonlarıyla yapılan çalışmalarda histamin ve diğer nörotransmitterlerin salınımını arttırarak uyanıklığı arttırdığı belirtilmektedir (Haas ve

ark., 2008). TMN'de yer alan histaminerjik nöronların kendilerini preoptik bölgeden gelen GABAerjik ve galaninerjik uyarılar ile kontrol edebildiği ve bu uyarıların histaminerjik nöronları inhibe ederek uykuyu indüklediği rapor edilmiştir (Takahashi ve ark., 2006). Ayrıca kediler üzerine yapılan bir çalışmada, bir GABA_A reseptör agonisti olan muskimol enjeksiyonunun kedilerde uyanıklık durumunu arttırdığı ve uykusuzluğa neden olduğu gösterilmiştir. Diğer yandan, posterior hipotalamusa yapılan bu tür enjeksiyonların uykuya neden olduğu gösterilmektedir ve histaminerjik sistemin uyanıklık üzerinde bir role sahip olabileceği düşünülmektedir (Lin ve ark., 1989). Ayrıca, bir HDC inhibitörü olan α -fluorometilhistaminin (FMH) postero-lateral hipotalamusa mikroenjeksiyonunun, uyanıklığı azalttığı ve derin dalga uykusunu arttırdığı gösterilmiştir (Lin ve ark., 1988). Yine yapılan çalışmalarda, histaminerjik nöronların salınımlarının, hayvanların aktivitelerine bağlı olarak da değiştiği belirtilmektedir. Histaminin seviyelerinin hayvanların düşük aktiviteli yürüyüşleri sırasında en düşük seviyelerde olduğu, aktif yürüyüş sırasında orta ve yüksek aktiviteli yürüyüş sırasında en yüksek seviyelere ulaştığı rapor edilmektedir (Takahashi ve ark., 2006). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda ayrıca, beslenme ve uyku uyanıklık dengesinde önemli role sahip hipokretin'in hipokretin reseptörlerinin aktivasyonu yoluyla histaminerjik nöronları uyardığının gösterilmesi (Bayer ve ark., 2001 ve Eriksson ve ark., 2001) hipokretin ve histaminerjik sistem arasında fonksiyonel bir iletişim olduğunu düşündürmektedir.

2.5.2. Kognisyon

Davranışsal çalışmalar, merkezi histaminin öğrenme ve bellekte önemli bir rol oynadığını düşündürmektedir (Alvarez, 2009 ve Haas ve Panula, 2003). Bu düşünceye destek olarak, H1R, H2R ve H3R'leri, korteks, talamus, hipotalamus, hipokampus ve amigdala gibi öğrenme ve bellek oluşumunda öncelikli olarak yer alan beyin bölgelerinde yoğun bir şekilde dağılım göstermektedir (Martinez-Mir ve ark., 1990 ve Pollard ve ark., 1993). Yapılan çalışmalarda, H1R ve H2R uyarımlarından yoksun farelerde, şekil tanımada ve uzaysal hafıza ediniminde bozulmalar (Dai ve ark., 2007) görülürken H2R-knockout farelerde, wild-type farelere göre uzaysal öğrenmede daha iyi performans gösterdikleri belirtilmektedir (Rizk ve ark., 2004).

2.5.3. Beslenme ve Enerji Dengesi

Çok sayıda merkezi faktörün (nöropeptit Y, melanokortin, kokain ve amfetamin ile düzenlenen transkriptler, glukagon benzeri peptid1 (GALP1) dahil), periferik faktörlerin (ghrelin, leptin ve GLP1) ve gıda kaynaklı moleküllerin, gıda alımını modüle ettiği keşfedilmesine rağmen, enerji dengesinin ve besin düzenlenmesinin kesin mekanizması henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Üstelik, primer duyumsal ve bununla ilgili kortikal alanlar, nükleus traktus solitarius ve hipotalamus, enerji homeostazisinde önemli role sahip bölgelerdir. Bu bölgelerden birçoğunda, histamin, enerji dengesinde ve metabolizmasında rol oynayan temel faktörleri düzenlemektedir (Haas ve Panula, 2003). Arkuat nükleus (ARC), ventromedial, paraventriküler nükleus ve lateral perifornikal alanlar dahil olmak üzere gıda alımı ile ilgili hipotalamik bölgelerin çoğu, histaminergic nöronlar tarafından yoğun şekilde innerve edilir ve histamin salınımına yol açan uyarımlar, gıda alımını genellikle azaltmaktadır (Haas ve ark., 2008). Çalışmalarda H1R antagonistleri olarak işlev gören klasik anti-depresanların gıda alımı ve obezite ile ilişkili olduğu belirtilmektedir (Kroeze ve ark., 2003; Inzunza ve ark., 2000 ve Angeles-Castellanos ve ark., 2003). Dahası, iştahın azaltılmasında etkili olan leptinin, histamin sentezinin inhibe olması veya H1R eksikliğine bağlı olarak farelerde belirgin bir şekilde azalma gösterdiği belirtilmekte ve leptin aktivitesi için beyin histamininin gerekli olduğu düşünülmektedir (Morimoto ve ark., 1999). Histamin salınımını uyaran hipokretin (Eriksson ve ark., 2001) aynı zamanda enerji metabolizmasında önemli bir role sahiptir. Çalışmalarda hipokretin'den yoksun olan farelerin hipofajik karakterli oldukları gösterilmektedir (Sakurai ve Mieda, 2011). Yine gıda alımında önemli rollere sahip olan grelinin, gıda alımında histamin ile birlikte bir etkiye sahip olmamasına rağmen, son zamanlarda yapılan çalışmalarda, histamin reseptörlerin eksprese olduğu beyin bölgelerinde histaminin grelin ile koeksprese olduğu gösterilmiştir (Ishizuka ve ark., 2006). Bunun yanında gıda alımının düzenlenmesinde önemli bölgeler olan ARC ve ventromedial nükleusta her iki reseptöründe eksprese edildiği gösterilmiştir (Zigman ve ark., 2006).

2.5.4. Sıvı Dengesi

Histaminin sıvı dengesinin kontrolünde rol oynadığı uzun zamandan beri bilinmektedir. Histaminin merkezi yolla çeşitli hipotalamik bölgelere yapılan enjeksiyonlarının sıvı alımını arttırdığı bildirilmiştir (Brown ve ark., 2001; Gerald ve Maickel, 1972; Kraly, 1985). Bunun yanı sıra, histaminin, vasopressin salınımını arttırdığı ve idrarın azaltılmasında H1R ve H2R'leri üzerinden etki gösterdiği rapor edilmiştir (Bennett ve Pert, 1974 ve Kjaer ve ark., 1994a). Ayrıca bu etkilere noradrenalinin lokal olarak salınmasının, doğrudan veya dolaylı olarak aracılık ettiği gösterilmiştir (Bealer, 1993 ve Bealer ve Abell, 1995). Bunun yanı sıra histamin sentezinin α -FMH ile blokajı, presinaptik H3R otoresptörlerinin aktivasyonuna veya postsinaptik histamin reseptörlerinin antagonizmasına bağlı olarak dehidrasyona bağlı vazopressin salınımını ciddi bir şekilde düşürdüğü da bildirilmektedir (Kjaer ve ark., 1994a). Buna ek olarak, histaminin dehidrasyona bağlı renin salınımında katkıda bulunduğu da gösterilmiştir (Kjaer ve ark., 1998 ve Matzen ve ark., 1990).

2.5.5. Termoregülasyon

MSS içerisinde histamin, termojenezisin düzenlenmesinden sorumlu bir nörotransmitter ve nöromodülatör bir madde olarak görev almaktadır (Brown ve ark., 2001). Yapılan çalışmalarda histaminin, sıcaklığa duyarlı nöronlar içeren ve sıcaklığın ayarlanmasında görev alan preoptik bölge/anterior hipotalamus bölgelerine mikro enjeksiyonlarının hipotermiye yol açtığı rapor edilmiştir (Lundius ve ark., 2010). Üstelik H1R'lerin, hipotalamustaki termostat ayar noktasının düşürülmesinden sorumlu olduğu ve H2R'lerin temel olarak ısı kaybıyla ilgili olduğu belirtilmektedir (Clark ve Lipton, 1985 ve Green ve ark., 1976). Ayrıca, hibernasyonun düzenlenmesinde yine histaminerjik nörotransmisyonun arttığı gözlenmiştir (Panula ve ark., 2000).

2.5.6. Nosisepsiyon ve Stres

Stres üzerinde yapılan çalışmalarda, ayak şoku, sınırlama stresi, balon patlama stresi ve soğuk stresi olmak üzere çeşitli stres faktörlerini takiben histamin salınımı ve metabolizmasında değişikliklerin ortaya çıktığı gösterilmiştir (Taylor ve Snyder, 1971 ve Kobayashi ve Kopin, 1974). Ayrıca, histaminin hipofizden stresle indüklenen adrenokortikotropin releasing hormon (ACTH) ve β -endorfin gibi hormonların

salınımında ve MSS içerisinde noradrenalin ve serotoninin salınımında da etkisi olduğu kanıtlanmıştır (Brown ve ark., 2001). Bugüne kadar yapılan çalışmalarda, merkezi histaminin stres kaynaklı anti-nosisepsiyonda (Hough, 1988), periferik histaminin ise esas olarak nosiseptif liflerin uyarımında rol oynadığı bildirilmiştir (Brown ve ark., 2001). Histamin veya H3R antagonistlerinin serebral ventriküllere uygulanmasının, tail-flik ve sıcak plakalar testinde analjezik etki yarattığı gözlemlenmiştir (Chung ve ark., 1984 ve Thoburn ve ark., 1994). Buna ters olarak, α -FMH veya H3R agonistlerinin merkezi uygulanmasının, pronosiseptif etkilere yol açtığı da gösterilmiştir (Malmberg-Aiello ve ark., 1994).

2.5.7. Kardiyovasküler Etkiler

Histaminin uzun yıllardır kalp uyarıcı bir madde olduğu bilinmektedir (Monnier ve ark., 1967). Kalp dokularında mast hücrelerinin sitoplazmik granüllerinde büyük miktarda depo halinde bulunmaktadır (Genovese ve Spadaro, 1997). Kardiyovasküler sistemde bulunan bu histaminin aritmojenik etkilere sahip olduğu ve bir kere lokal olarak serbest bırakıldıktan sonra otomatisiteye yol açarak şiddetli taşiaritmiye neden olduğu (Wolff ve Levi, 1986) ve bu etkilerde özellikle H2R'lerinin aracılıklarının olduğu belirtilmiştir (Levi ve ark., 1991). MSS'de yaygın bir dağılım gösteren ve TMN'de yer alan histaminerjik nöronlar, kardiyovasküler sistemin otoregülasyonunun sağlanmasında da görev almaktadır ve beyin kardiyovasküler sistemin düzenlenmesinden sorumlu birçok bölgesine projeksiyonlar göndermektedir (Inagaki ve ark., 1988). Merkezi histaminerjik sistemin kardiyovasküler sistem üzerinde oluşturduğu etkiler canlının kardiyovasküler sisteminin durumuna bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Örneğin, histaminin merkezi enjeksiyonunun, bilinçli hayvanlarda geçici olarak kan basıncında pressör ve kalp hızında bradikardik yanıtlara neden olduğu bildirilmiştir (Gatti ve Gertner, 1983 ve Klein ve Gertner, 1981). Histaminin merkezi enjeksiyonları sonrasında ortaya çıkan bu pressör ve bradikardik etkilere histaminin H1 reseptörlerinin aracılık ettiği belirtilmektedir (Bealer, 1999). Bununla birlikte, anestezi uygulanmış hayvanlarda ise taşikardik yanıtların oluştuğu gözlemlenmiştir (Finch ve Hicks, 1976, 1977). Hipotansif hayvanlarda yapılan çalışmalarda ise histaminin intraserebroventriküler olarak veya nukleus traktus solitarius enjeksiyonları sonrası, kan basıncında pressör ve kalp atımında ise taşikardik etkilere yol açarak hemorajik hipotansiyonu tersine çevirdiği ve bu

yanıtların oluşmasında yoğun olarak histaminin H1R'lerinin rolü olduğu rapor edilmiştir (Jochem, 2000; Jochem ve Kasperska-Zajac, 2012 ve Altınbas ve ark., 2016).

2.6. Hipotalamus ve Hipofiz Bezinden Hormonların Salınmasında Histaminin Rolü

Stresin en önemli etkilerden biri adenohipofizden (ACTH), β -endorfin, α -melanosit stimule edici hormon (α -MSH) ve prolaktinin salınmasıdır (Knigge ve Warberg, 1991b). Bu faktörlerin salınmasında birçok nörotransmitter ve / veya nöroamin görev almaktadır (Kjaer, 1996). Bunların arasında histamin güçlü bir aday olarak bilinir (Knigge ve Warberg, 1991b). Histaminin bu etkileri dolaylıdır ve hipotalamik nöronlarından hipofizotropik faktörleri serbest bırakarak adenohipofizyal hormon sekresyonunu düzenlemekte görev yapmaktadır (Kjaer, 1996). Çalışmalarda, histaminin hipotalamustan H1R ve H2R'lerin aracılığıyla kortikotropin releasing hormon ve vazopressin salınımını uyararak dolaylı yoldan ACTH, β -endorfin ve α -MSH'nın salınmasında etkili olduğu gösterilmiştir (Knigge ve Warberg, 1991b). Prolaktin salınımı ise, histamin tarafından indüklenen tuberoinfundibular dopaminerjik nöronların inhibisyonu ve serotoninerjik ve vazopressinerjik nöronların uyarılmasıyla ortaya çıkmaktadır (Knigge ve Warberg, 1991b). Bunun yanı sıra büyüme hormonu ve tiroid uyarıcı hormon salınımının genellikle histamin tarafından engellendiği bildirilmiş olmasına rağmen mekanizma ve ilgili hipotalamik faktörler konusunda net bir bilgi yoktur (Roberts ve Calcutt, 1983).

2.7. Üreme Sisteminin Önemi

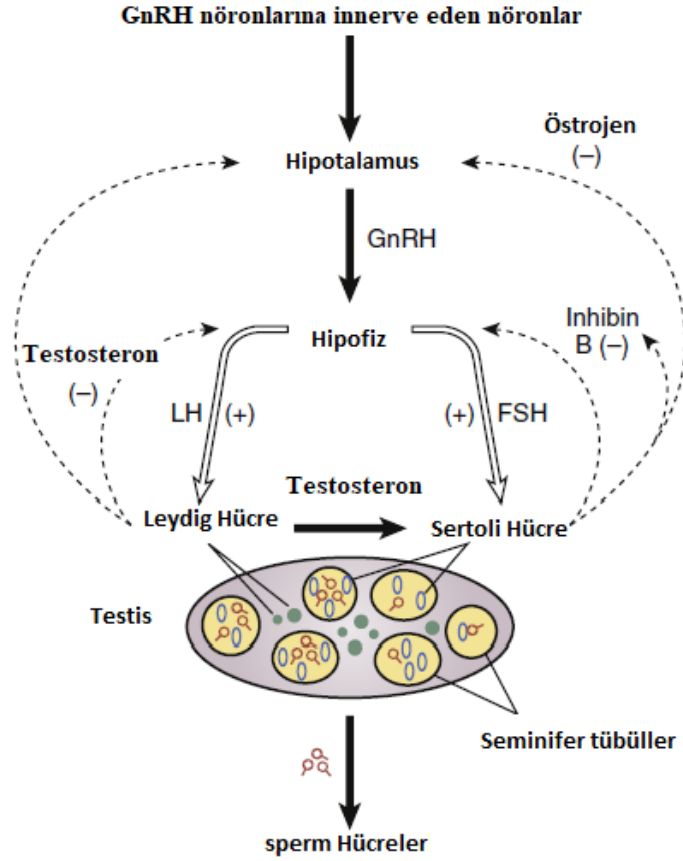
Başarılı üreme, ileri ve geri bildirimle sahip nöronlar ve nöron-olmayan hücreler arasında koordine edilmiş bir iletişime bağlıdır. Erkek üreme sistemi, kadın üreme sisteminde olduğu gibi; hipotalamus, hipofiz, gonadlar ve yardımcı seks bezlerinden (seminal veziküller, prostat ve bulboüretal bezler dâhil olmak üzere) oluşur (Mooradian ve ark., 1987). Bu sistemin her bir elemanının başlıca işlevi; normal androjenleşmeyi, erkek cinsel davranışı ve üremeye yetenekli sperm hücreleri üretimi sağlamaktır (Bedford, 2015 ve Vignozzi ve ark., 2005). Başarılı üreme, yalnızca bir türün varlığını sürdürebilmesi için değil, aynı zamanda türlerin sağlığı için de

gereklidir (Speakman, 2008). Üremenin düzenlenmesinde görevli merkezi veya periferik hormonlarının eksikliği (GnRH, LH, FSH, testosteron ve östrojen) infertilite veya kısırlık (Mooradian ve ark., 1987), bozuk cinsel olgunlaşma (Larsen, 1987), süregen hastalıkların iyileşme süresinin uzaması (Demling, 2005), yağsız vücut kitlesinin azalması (Dobs, 2003), insülin direnci ile birlikte viseral yağ birikimi (Muraleedharan ve Jones, 2010), eritropoezisin azalması, anemi (Bachman ve ark., 2014), cildin incelenmesi (Sator ve ark., 2001), libido potensisi azalması (Rajfer, 2000) ve genel sağlığın bozulması ile ilişkili bulunmuştur. Böylelikle yapılan çalışmalarda bu hormonların etkilerinin, hem türlerin sağlığının sağlanması hem de korunması için önemli olduğu gösterilmiştir (Demling, 2005 ve Mooradian ve ark., 1987). Erkek üreme sistemi çok sayıda dokudan ve sinyal yollarından oluşur ve bu elemanlar hormon adı verilen kimyasal uyarılarla birbirleriyle iletişim kurmaktadır. Bu nedenle, erkek üreme sisteminin tüm unsurları, bütüncü ve düzenleyici bir ağ şeklinde çalışmalıdır ve bu ağdaki herhangi işlevsizlik; belirsiz cinsel organ, pubertal gecikme, hadımlık, bozulmuş spermatogenez ve azalmış sistemik androjen maruziyeti ile sonuçlanmaktadır (Araujo ve Wittert, 2011; Bassil, 2011 ve Teerds ve Keijer, 2015).

Üreme sistemi, bir tür için kritik öneme sahip olduğu göz önüne alındığında, enerji dengesi, stres, hormonal denge, gelişimsel ve çevresel sinyaller dahil olmak üzere, çeşitli iç ve dış faktörler karşısında düzgün çalışmaya devam etmelidir (Sisk ve Foster, 2004). Üreme sisteminin düzgün işleyişi, kendi unsurları ve diğer nöroendokrin sistemler arasındaki kompleks ilişki ile yürütülmektedir. Hipotalamus, hipofiz ve gonadal sistem arasında hem prospektif hem de retrospektif bir şekilde sürekli bir bilgi akışı olmaktadır (Clarke ve Arbabi, 2016). Hipotalamus, üremeyi kontrol eden birincil merkez olarak kabul edilse de, kisspeptin (Novaira ve ark., 2009), leptinerjik sistem (Henry ve ark., 2001) ve kortizol (Oakley ve ark., 2009) başta olmak üzere, birçok nöroendokrin sistemle bütünleşmiş bir şekilde çalışır.

Üreme sistemi, kapalı bir döngü sistemidir ve bu sistem içinde GnRH, hipofizer portal sistemin yakınından median eminense salınır ve buradan hipofiz bezinin anterior lobuna taşınarak gonadotropinler üzerine etki eder (Yin ve Gore, 2010). Ardından gonadotropinler, LH ve FSH sistemik dolaşıma bırakılır. Bu gonadotropinler daha sonra gametogenez ve steroidogenezini stimüle etmek için gonadları etkiler

(Silverman ve ark., 1987). Testis seviyesinde, LH ve FSH spesifik membran reseptörleri sırasıyla LH ve FSH reseptörleri ile etkileşime girerler. FSH reseptörleri, genellikle seminifer kord / tübüllerdeki sertoli hücrelerinde eksprese edilirken, LH-R reseptörleri, intersitisyel leydig hücrelerinde eksprese olmaktadır (Ramaswamy ve Weinbauer, 2016). Gonadotropinlere yanıt olarak, testislerde iki büyük endokrin sinyal üretilir. Bunlar LH sinyalinin uyardığı ve leydig hücreleri tarafından üretilen ve pulsatil modda salgılanan steroid hormon; testosteron ve sertoli hücreleri tarafından FSH sinyaline yanıt olarak üretilen ve pulsatil olmayan bir şekilde steroidal nitelikli olmayan hormon; inhibindir (Ramaswamy ve ark., 2003). Bu gonadal hormonlar, birlikte çalışır ve erkek hipotalamus-hipofiz aksının fizyolojik işlemlerini sürdüren başlıca geri bildirim sinyalleridir. Bu steroidal ve non-steroidal moleküller düzenleyici pozitif ve negatif geri bildirim döngüleri oluşturur. Inhibin sadece hipofiz seviyesinde FSH'nın salınımını baskımlarken (Blumenfeld ve Ritter, 2001), testosteron ve östrojen hem hipotalamus hem de hipofiz seviyesinde genellikle negatif geri bildirim sağlamaktadır (Shaw ve ark., 2010 ve Wilson ve ark., 1986). Östrojenin ise LH seviyesinin pike ulaştığı noktada GnRH'nın salınımını uyararak gonadotropinlerin salgılanmasında pozitif geri bildirim oluşturduğu da belirtilmektedir (Wintermantel ve ark., 2006). Buradanda anlaşılacağı gibi bu steroidal mekanizmalar; hipotalamik GnRH nöronlarını innerve eden nöronları, hipotalamik GnRH nöronları ve hipofiz gonadotropoları dahil olmak üzere 3 seviyede üreme sistemini etkilerken, non-steroidal moleküller, özellikle inhibin B, gonadotropolar seviyesinde etkilemektedir (Şekil 4). Ayrıca hipofiz bezi seviyesinde yapılan çalışmalarda otokrin / parakrin döngüsünde varlığı gösterilmiş ve bu döngüde aktivinin FSH salınımını uyardığı, follistatinin ise aktivin'e bağlanarak aktivini fizyolojik olarak gonadotropolar için kullanılamaz hale getirerek indirekt olarak FSH salınımını inhibe ettiği belirtilmiştir (Hayes ve ark., 1998 ve Ying, 1988).



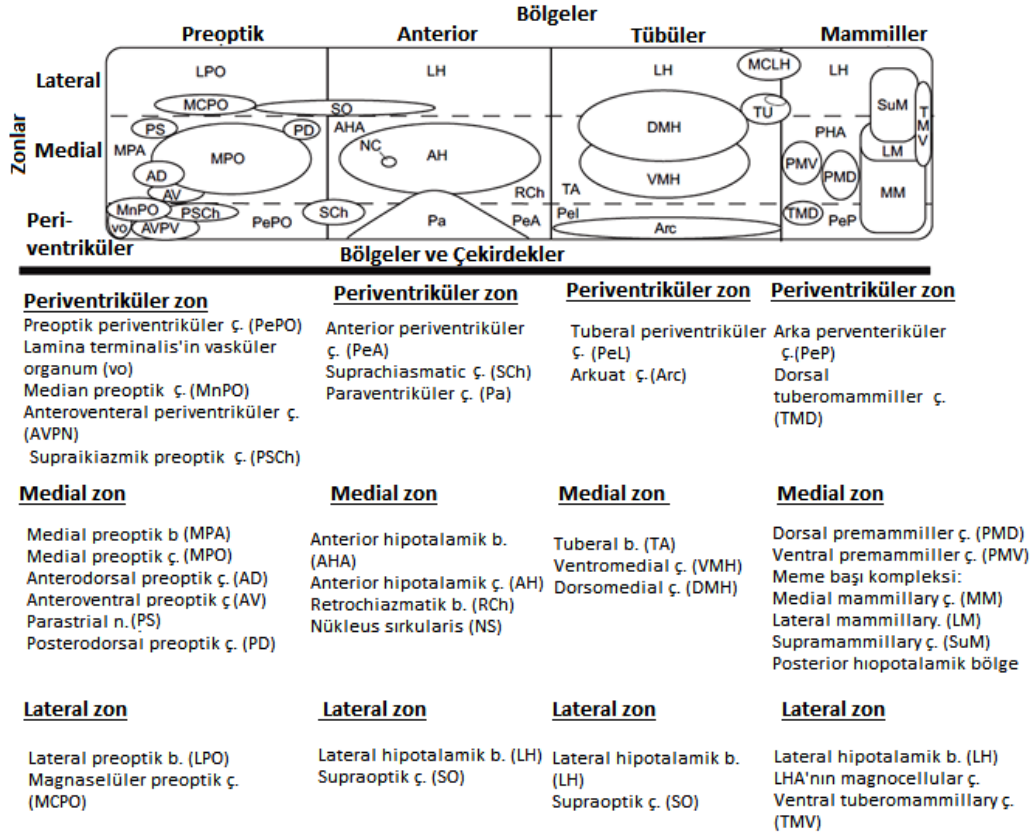
Şekil 4: Hipotalamo-hipofizer-testiküler aksis ve fonksiyonu (Strauss ve ark., 2014).

2.8. Erkek Üreme Sisteminin Merkezi Kontrolü

2.8.1. Hipotalamus

Hipotalamus, üçüncü ventrikülün alt yan duvarlarını ve ventral yüzeyini kaplar ve hipofizin hemen üstünde yer almış bir bölgedir (Simerly ve Swanson, 1988). Hipotalamusun da dahil olduğu limbik sistem, neokorteks ve beyin alt bölgelelerini sınırlayan ve ayıran bölge olarak kabul edilir. Her ne kadar yaklaşık 10 gram ağırlığında ve insanlardaki beyin alanının yalnızca % 1'ini kapsar durumda olsa da bir organizmanın homeostazisini koruyarak hayatta kalmasını sağlamak için kritik öneme sahiptir. Hipotalamus özellikle açlık ve kilo kontrolü, metabolizmanın çeşitli yönleri, büyüme, susuzluk ve böbrek suyunun taşınması, vücut ısısı, otonomik işlev, uyku, sirkadiyen ritimler ve duyguların düzenlenmesinde görev almaktadır. En önemlisi, hipotalamus üreme için birincil kontrol merkezidir ve cinsel davranışı etkiler (Harris, 1951).

1940 yılında Crosby ve Woodburne, hipotalamusu fizyolojik ve davranışsal analizlere dayalı periventriküler, medial ve lateral bölgeler olmak üzere üç dikey bölüme ayırmışlardı. Medial bölgenin rostrokaudal biçimde dört ayrı bölgeye bölünmesi nedeniyle, 1938 yılında Le Gros Clark, hipotalamusu preoptik, supraoptik veya anterior, tuberal ve mammillar bölgeler olarak adlandırılan 4 bölgeye ayırmıştır (Şekil 5) (Swanson, 2000).



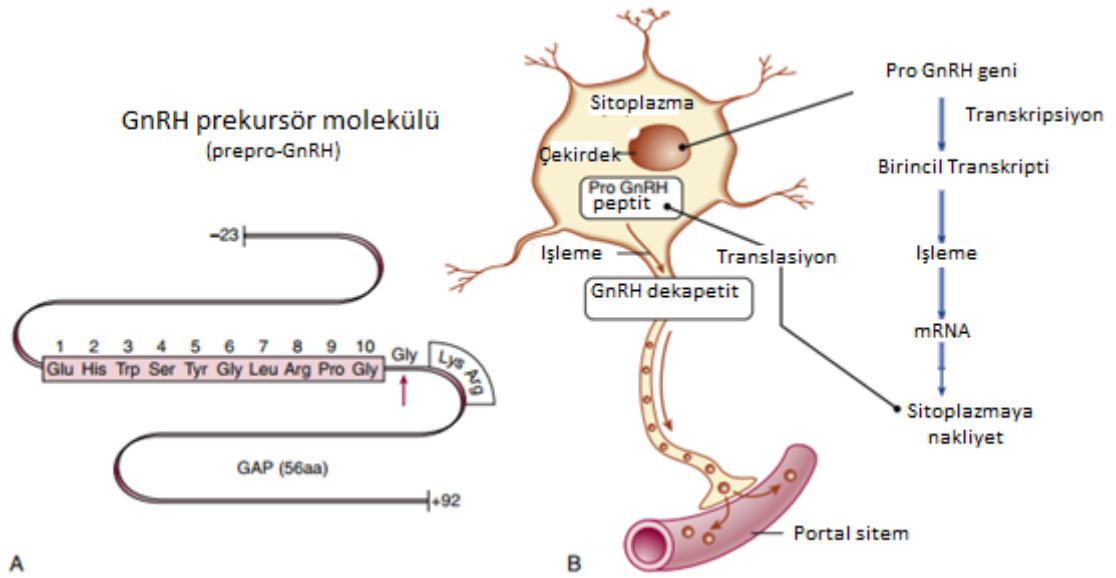
Şekil 5: Hipotalamusun morfolojik organizasyonu (Simerly, 2015)

2.8.1.1. GnRH'nın Yapı ve Sekresyonu

Hipotalamik GnRH nöronları, üreme fonksiyonlarının başlatılması ve düzenlenmesinde kritik olarak görev yapmaktadır (Constantin, 2011). Bu nöronlar, üreme fonksiyonlarının ana regülatörü olan bir dekaeptid (GnRH) üretirler. GnRH ilk olarak memelilerde pGlu-His-Trp-Ser-Tyr-Gly-Leu-Arg-Pro-Gly NH₂ amino asit dizilimi ile karakterize edilmiştir (Clarke ve Pompolo, 2005 ve Millar, 2005). İnsanda GnRH geni, 8 numaralı kromozomun kısa kolu üzerinde (8p21-p11.2) tek bir kopya geni halinde bulunur ve dört ekson ve üç intron içerir (Gore ve Roberts, 1997; Hayflick

ve ark., 1989 ve Maggi ve ark., 2016). GnRH nöronları, nazal plakodan üretilir ve prenatal gelişim sırasında beyin iç bölgelerine göç etmektedir (Wray, 2002). Çoğu memelilerde, GnRH nöronları, tek bir nükleusta konsantre olmaktan ziyade, ARC'de ve hipotalamustaki rostral bölgelerde dağılmış halde bulunmaktadır (Krsmanovic ve ark., 2009).

GnRH hormonu ilk olarak prohormona dönüştürülen bir preprohormon olarak üretilir. Bu prekürsör formunda, GnRH peptidi, bir terminalde iletim sinyal sekansı ile ve öbür terminalde ise GnRH-associated peptid (GAP) ile örtülmüş halde bulunmaktadır (Şekil 6). Daha sonra bu prekürsör bir takım enzimatik işlemlerden geçirilir ve sonunda median eminesteki dış bölgelerde depolama granülleri halinde taşınıp, aksonlarda paketlenir. Salındığında, LH ve FSH'nın hipofiz gonadotropolarından sentezini ve serbest kalmasını uyarmak için her 30-120 dakikada bir kere yaklaşık 1000 nörondan hipofiz portal sistemine senkronize edilmiş pulslar gönderir (Millar, 2005).



Şekil 6: GnRH sentezinin şematik görünümü (Strauss ve ark., 2014).

A, 23 amino asit sinyal dizisi, GnRH, bir proteolitik işleme bölgesi (Gly-Lys-Arg) ve (GAP) de dahil olmak üzere prepro-GnRH'nin temsili. Ok işareti, proteolitik bölünme ve C-amidasyon alanını belirtir. B, nöronal GnRH sentezi ve sekresyonunun şematik görünümü.

2.8.1.2. GnRH'nin Dağılımı

GnRH nöronlarına gelen afferent nöronların temel olarak anlaşılabilmesi için, GnRH'nin hipofiz gonadotroplarının düzenlemesi, üreme davranışı ve nöroendokrin sistemin diğer birçok yönü üzerindeki etkilerinde, GnRH nöronlarının anatomik olarak dağılımının bilinmesi önemlidir. Embriyonik dönemde GnRH nöronları, MSS dışında embriyonik nazal plakoda gelişirler ve bu nöronların nazal plakodan bazal ön beyin içine göçü ve daha sonra aksonlarının, median eminense projeksiyonu, uygun reproduksiyonun merkezi düzenlenmesini sağlamak için gereklidir (Schwanzel-Fukuda ve Pfaff, 1989 ve Wray ve ark., 1989). Diğer nöroendokrin sistemlerin tersine, immunohistokimyasal çalışmalarda GnRH nöronlarının az sayıda olduğu (insanda 1200, sıçanlarda 1300) belirtilmektedir. GnRH nöronları genel olarak hipotalamus boyunca dağılım gösterirken, kemirgenlerde ve koyunlarda GnRH nöronlarının büyük bir popülasyonu öncelikle ventral ARC'de ve mediobazal hipotalamusta, özellikle ARC içinde dağılım gösterir (Silverman ve ark., 1988, 1989). Son yirmi yılda, birçok araştırmacı LH sekresyonunun düzenlenmesinde GnRH nöron grubunun potansiyel aracılığını belirlemek için araştırma yapmış ve oldukça zıt bir veri sağlamıştır. Ancak araştırmacıların çoğu, kemirgenlerin ve primatların arkuat nükleusundaki GnRH nöronlarının üreme işlemlerinde özellikle ovülasyon için gerekli olan LH'nin tonik salımını sağladığı konusunda anlaşmışlardır (Knobil ve ark., 1980 ve Campos ve Herbison, 2014).

2.8.1.3. GnRH'nin İzofomları

Genel olarak GnRH olarak bilinen klasik GnRH-I formuna ilaveten özellikle omurgalılarda GnRH-II ve GnRH-III izofomlarının da var olduğu kabul edilmektedir. Dekapeptitin bu izofomlarının tümünde hem N-terminal hem de C-terminal amino asit dizisi hiç değişmemektedir (Chen ve ark., 1998; Leung ve ark., 2003; Maggi ve ark., 2016 ve White ve ark., 1998). MSS'de dağınık şekilde bulunan GnRH-II'nin cinsel davranışlarda nöromodülatör olarak görev yaptığı düşünülmektedir. Maymunlarda GnRH-I'in dağınık bir ekspresyon paterni vardır; buna karşı GnRH-II'nin, supraoptik, paraventriküler, suprakiazmatik ve bazal hipotalamus gibi çekirdeklerde özellikle fazla eksprese olduğu gözlenmektedir (Latimer ve ark., 2000). GnRH-II, endometriyum, yumurtalık ve plasenta gibi dişi üreme sisteminin dokusu ve

bu dokulardan türetilen tümörler de dahil olmak üzere farklı periferik dokularda da eksprese olduğu gösterilmiştir (Cheon ve ark., 2001; Millar, 2005 ve Wu ve ark., 2009).

2.8.1.4. GnRH Reseptörleri

Memelilerdeki GnRH-I reseptörü ilk olarak fare gonadotrop hücrelerden kültüre edilmiş aT3-1’inde G-protein-coupled reseptör olarak (GPCR) izole edilmiştir (Reinhart ve ark., 1992 ve Tsutsumi ve ark., 1992). İnsanlarda hipofiz GnRH-R geni, dördüncü kromozomun (4q13) bölgesinde yer alan bir gen tarafından kodlanan 328 amino asitlik bir proteindir (Fan ve ark., 1994). Bu GPCR; 7 tane transmembran domain, bir ekstraselüler amino-terminal ve bir kısa karboksi-terminalden oluşur (Kakar ve ark., 2004; Millar, 2005; Neill, 2002 ve Stojilkovic ve ark., 1994). Hipofiz gonadotroplarında, GnRH-R aktivasyonu ile tetiklenen hücre içi sinyal yolları kapsamlı bir şekilde gösterilmiştir. Hipofizer GnRH-R’ler, GnRH tarafından aktive edildikten sonra, hücre içi diaçilgliserol (DAG) ve inositol 1,4,5-trifosfatın (IP3) artmasına yol açan fosfolipaz C β ’yi aktive eder. Sonuç olarak, DAG, hücre içi protein kinaz C’yi (PKC) aktive eder ve IP3, hücre içi kaynaklarından Ca⁺² salınmasını tetikler. PKC aracılığı ile ERK, JNK ve p38 dahil olmak üzere GnRH-R, mitojen-aktif protein kinaz yolları içinde çalışan sinyal yollarını aktive eder (Kraus ve ark., 2001; McArdle ve ark., 2002 ve Naor, 2009). Fosfolipaz D ve A₂, sırayla GnRH-R ligandları tarafından aktive edilir ve PKC'nin uzun süreli aktivasyonuna yol açar (Kraus ve ark., 2001). Ancak GnRH ve GnRH analogları tarafından aktive edildiğinde, hipofizer gonadotropların ilk cevaplarında Gs/cAMP yolağı da yer almaktadır ve bu sinyal yolları, hücre membranında bulunan reseptörlerden hücre nükleus sinyal iletimi için kritik bir bağ oluşturur ve böylece gonadotropinlerin sentezi ve sekresyonuna yol açar (Liu ve ark., 2002).

Hipofiz GnRH-R'lerinin aktifleştirilebilmesi için, GnRH tarafından pulsatil bir uyarım almaları gerekir. Bu bilgiler ışığında, klinik durumlarda normal gonadal fonksiyonu iyileştirmek amacıyla, doğal GnRH dışarıdan pulsatil bir şekilde uygulanmaktadır (Dwyer ve ark., 2010 ve Han ve Bouloux, 2010). Bunun tersine, GnRH-R'lerin doğal GnRH veya GnRH agonistleri tarafından kronik olarak

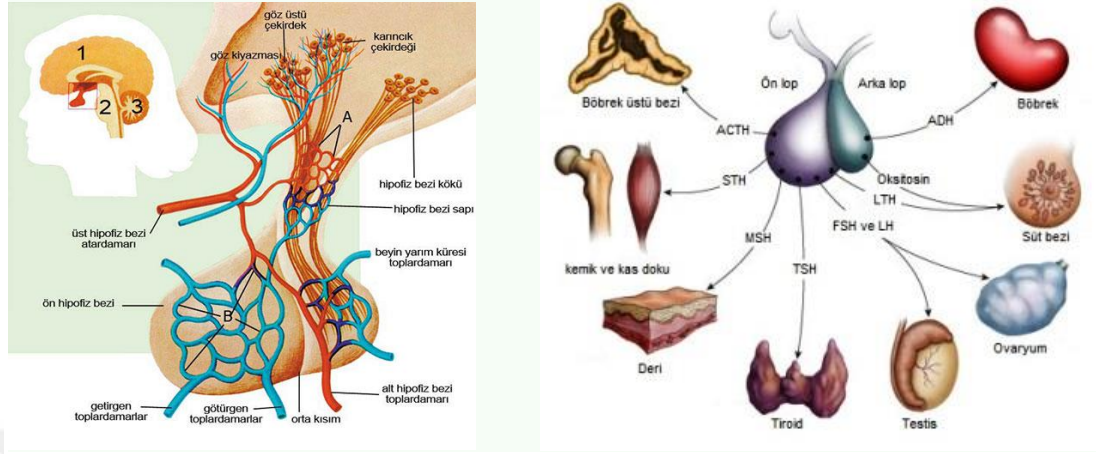
uyarılması, gonadotropin salınımında geçici bir artıştan sonra, gonadotrop hücrelerinin hassasiyetini kaybetmesine ve medikal kastrasyona yol açar (Han ve Bouloux, 2010).

GnRH-II için spesifik bir reseptör olan tip II GnRH-R, ilk olarak primatlarda klonlanmıştır. Bu reseptör GPCR reseptör ailesi içerisinde yer almaktadır ve reseptörün intraselüler bölgesi, gonodotrop duyarlılığının azaltılması ve internalizasyon sürecinde yer alan birçok fosforilasyon bölgesini kapsar (Millar ve ark., 2001). İnsanlar üzerinde yapılan çalışmalarda, tip II GnRH-R'yi kodlayan genin, ekson 1 kodlamada çerçeve kayması mutasyonu ve hücre dışı bölgesini kodlayan sekansında erken iç durdurma kodonuna rastlanmıştır. Fakat insanlarda fonksiyonel tip II GnRH-R proteininin eksprese olmadığı kabul edilmektedir (Millar, 2005; Neill, 2002 ve Neill ve ark., 2004). Bu bulgular, uterin, endometriyum ve prostat kanseri hücreleri gibi periferik dokularda, GnRH-II agonistlerinin klasik GnRH-R (tip I GnRH-R) formunun aktivasyonu yoluyla antimotilite / antiproliferatif etkili olduğunu gösteren deneysel çalışmalar ile desteklenmektedir (Wu ve ark., 2015). İnsanlarda, GnRH-II'ye benzer şekilde, GnRH-III'ün de etkilerini klasik GnRH-R formunun aktifleştirilmesi yoluyla uyguladığı belirtilmektedir (Montagnani Marelli ve ark., 2015); GnRH-III, memelilerde gonadotropin sekresyonunda çok düşük aktiviteye neden olurken, GnRH-R'yi eksprese eden kanser hücreleri üzerinde belirgin bir anti-tümör etkisi sergilemektedir (Kovacs ve ark., 2002).

2.8.2. Hipofiz Bezi

Hipofiz bezi tüm büyük endokrin sistemleri kontrol altında tutar ve hayat için vazgeçilmezdir. Sıçanlarda hipofiz bezi, beyin tabanında kemik kavite olan sella tursika içerisinde yer almakta ve hipotalamusa hipofiz sapı ile bağlanmaktadır. Sıçan hipofiz bezi anatomik olarak pars distalis, pars intermedia ve pars nervosa olmak üzere üç bölgeye ayrılmaktadır. Hipofiz infundibulumunda yer alan pars tüberküloza ise pars distalis hücrelerine benzeyen hücrelerden oluşur ve hipotalamusun sapına kadar ulaşır. Pars distalis'e genellikle anterior hipofiz lobu denir; Pars intermedia ve nöral lob veya pars nervosa ise posterior lob olarak adlandırılır (Rennels ve Herbert, 1979) (Şekil 7). Anterior hipofiz bezi adrenokortikotropin, tirotropin, gonadotropin (LH ve FSH), büyüme hormonu ve prolaktinin salgılanmasıyla; sırasıyla adrenal bezi, tiroid

bezlerini, gonadları, vücut büyümesini, göğüs ve laktasyon gelişimini kontrol eder (Rennels ve Herbert, 1979).



Şekil 7: Hipofiz bezinin morfolojik yapısı ve etkilediği hedef organları

2.8.2.1. Gonadotropinler

Hipofiz gonadotropuları, büyük veya küçük boyutlu oval hücrelerdir. Sıçanlarda yapılan bir çalışmaya göre, erkek sıçanlarda gonadotropuların boyutunun $30 \mu\text{m}^2$ 'den $160 \mu\text{m}^2$ 'ye kadar değiştiği gösterilmiştir (Sarkar ve ark., 1976 ve Fellmann ve ark., 1982). Gonadotropular, LH ve FSH hormonlarını üretir. LH ve FSH α ve β olmak üzere iki polipeptid zincir içermektedir. Her iki hormonunda α alt ünitleri benzerken β alt üniteleri birbirinden farklıdır (Pierce ve Parsons, 1981). Post-translasyon modifikasyon sırasında farklı terminal glikolizasyonlara sahip olduklarından dolayı LH ve FSH'nın yarılanma ömrü de birbirinden oldukça farklıdır (Bousfield ve Dias, 2011). LH ilk olarak testis üzerinde etkisini gösterdiğinden dolayı interstisyel hücre uyarıcı hormon olarak, FSH ise yumurtalıklarda yumurtalık folikülün büyümesini uyarabilme kabiliyeti nedeniyle benzer şekilde adlandırılmıştır (Clarke ve ark., 2012). Sentezleri, gen ekspresyonu oranı ile kontrol edilebilse de, iki gonadotropin arasında glikosilasyon da dahil olmak üzere önemli post-translasyon modifikasyonlar bulunur (Bousfield ve Dias, 2011). Yapılan çalışmalarda gonadotropinlerin sentezi ve salınımının GnRH'ya bağlı olduğu rapor edilmiştir (Clarke ve ark., 1983). GnRH yokluğunda, gonadotropin alt birim gen ekspresyonunun kaybolduğu ve GnRH'nın pulsatil olarak uygulanması ile geri kazanıldığı gösterilmiştir (Mercer ve ark., 1993). GnRH aynı zamanda gonadotropinlerin post-translasyon glikosilasyonunu da düzenlemektedir (Vogel ve ark., 1986).

2.8.2.2. GnRH Etkisi Altındaki Gonadotropin Sentezi

Gonadotropin genlerinin promotör bölgeleri içerisinde, GnRH'ya duyarlı bir bölge bulunur ve GnRH stimülasyonu altında bu gen aktifleşerek hücre içindeki diğer proteinleri aktifleştirir (Ruf ve Sealfon, 2004 ve Yuen ve ark., 2002). GnRH, gonadotroplardaki erken yanıt genlerini indükler ve gonadotropin genlerin transkripsiyonunu düzenlemek için harekete geçer (Salisbury ve ark., 2009). Kastre edilmiş ve testosteron uygulanmış sıçanlarda (gonadotropin salınımının bastırıldığı) yapılan çalışmalarda, GnRH'nın 8-30 dakikalık frekanslarda uygulanmasının hem FSH hem de LH molekülünde ortak olarak bulunan α alt birimi ve bunun yanı sıra LH β alt biriminin mRNA düzeylerini arttırdığı, 120-480 dakikalık düşük frekanslarda ise FSH β alt birim düzeylerini arttırdığı gösterilmiştir (Haisenleder ve ark., 1988 ve Dalkin ve ark., 1989). Diğer düzenlemeler, gonadal steroidlerin geri bildirim etkileri yoluyla yapılır, ancak bunlar hem türler arasında, hem de steroidlerin gonadotropin alt birim genlerinin ekspresyonunu düzenleyiş biçiminde farklılık gösterir. Cinsiyet steroidlerinin gonadotropin genlerini düzenleyebileceği yolları karmaşıktır ve ligandlı steroid reseptörlerinin gonadotropin genlerin promotörlerindeki konsensüs sekanslarına bağlanması yerine diğer transkripsiyon faktörlerinin düzenlenmesinde rol aldığı belirtilmektedir (Miller ve Miller, 1996 ve Kowase ve ark., 2007).

2.9. Erkek Üreme Sistemini Etkileyen Faktörler

Tüm memelilerde hipotalamustaki GnRH hormonu, üremenin nöroendokrin kontrolünde son ortak yolu oluşturur (Clarke ve Arbabi, 2016). GnRH nöronları, gonadlar ve gonadal olmayan dokulardan steroidler aracılığıyla ve dolaylı olarak afferent nöronlardan organizmaların sağlık ve beslenme durumları hakkında bilgi toplama ve işleme yaparak integratör ve aktarma merkezi olarak görev almaktadırlar (Hrabovszky ve Liposits, 2013). GnRH sekresyonunun puls ve dalga modu olmak üzere iki modu bulunmaktadır (Carmel ve ark., 1976 ve Clarke ve Cummins, 1982). Çeşitli fizyolojik ve patolojik koşullarda, farklı hormonal ve metabolik sinyaller doğrudan veya afferent nöronları etkileyerek dolaylı olarak GnRH nöronlarını, GnRH sekresyonunu düzenler ve böylece bu faktörler önemli metabolik, stres, cinsiyet steroid, laktasyon, sirkadiyen gibi sinyalleri üreme sistemine gönderirler (Clarke ve Cummins, 1982).

2.9.1. Gonadal Steroidlerin Erkek Üreme Sistemi Üzerindeki Etkileri

2.9.1.1. Gonadal Steroidlerin Hipotalamustaki Etkileri

Gonadal steroidler, GnRH nöronal fonksiyonları üzerinde tartışmasız en önemli etkilere sahiptirler (Grober ve ark., 1998). Erkek ve dişi hayvanlar üzerine yapılan çalışmalarda, gonadal steroidlerin hem hipotalamus hem de hipofiz bezi düzeyinde üreme sistemi üzerine negatif geri bildirim sağladığı bilinmektedir (Shaw ve ark., 2010 ve Moenter ve ark., 2009). Buna karşı özellikle dişilerde, östrojen negatif geri bildirim aksine, sürekli artmış östrojenin hem hipotalamik hem de hipofiz seviyesinde pozitif geri bildirim döngüsünde de görev aldığı bilinmektedir (Moenter ve ark., 2009 ve Nakai ve ark., 1978). Erkek hayvanlarda ise gonadal steroidlerin üreme sistemi üzerindeki geri bildirim düzenlenmesi kısmen östrojen reseptörleri (ER) aracılı iken, ER ile androjen reseptörler arasındaki rolü konusunda net bir görüş birliği bulunmamaktadır (Lazari ve ark., 2009). Östrojen, iki izoformunun ($ER\alpha$ ve $ER\beta$) reseptörlerinin aktivasyonu yoluyla fizyolojik etkisini gösterir (Lee ve ark., 2012). GnRH nöronlarının $ER\beta$ izoformunu eksprese ederken, $ER\alpha$ izoformunu eksprese etmedikleri gösterilmiştir (Hrabovszky ve ark., 2000). Östrojen, GnRH sentezi ve salgılanmasında hem pozitif hem de negatif geri bildirim etkisini gösterirken (Döcke ve Dörner, 1965 ve Herbison, 1998), testosteronun etkisi sadece negatif geri bildirimle sınırlıdır (Tilbrook ve Clarke, 1995). İlginç bir şekilde, $ER\alpha$ KO fareleri infertil iken $ER\beta$ KO farelerinde fertilité, cinsiyete göre farklılık gösterir. Ayrıca dişi $ER\beta$ KO fareler düşük fertilité gösterirken, erkek $ER\beta$ KO fareler normal fertilité gösterir (Chen ve ark., 2009).

GnRH'nın salınımindaki gonadal steroidlerin geri bildirim etkileri hem GnRH nöronları seviyesinde hem de hipofiz gonadotropoların seviyesinde ortaya çıkmaktadır (Smith ve Jennes, 2001). Düşük östrojen konsantrasyonu, genel olarak hipotalamus seviyesinde negatif geri bildirim sağlar ve bu negatif geri bildirim etkisi hızlı olduğundan dolayı potansiyel olarak nükleer reseptörleri ve genomun indüklediği protein sentezini gerektirmemektedir (Moenter ve ark., 1991) ve bu bulgu da membran östrojen reseptörlerinin varlığını düşündürmektedir (Levin, 2009). Östrojenin GnRH sekresyonu ve GnRH gen ekspresyonu üzerindeki bu önleyici etkisi, çeşitli memelilerde yapılan *in vivo* çalışmalarla gösterilmiştir (Zoeller ve ark., 1988 ve

Petersen ve ark., 1995). Östrojen, hipotalamustaki GnRH nöronal popülasyonunun farklı bölgelerini değişik şekilde etkilerken, sadece hipotalamusun rostral ARC bölgesinde GnRH mRNA ekspresyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir (Sarkar ve Fink, 1980 ve Spratt ve Herbison, 1997). Gonadal steroidlerin (androjenler, östrojenler ve progesteron) plazma seviyelerinin GnRH/gonadotropin aksı üzerindeki negatif etkisi her iki cinsiyette uygulanan gonadektomi ile gösterilmiştir. Bu durumda hem GnRH hem de gonadotropinlerin çıkışlarında artış gözlenmiştir (Caraty ve Locatelli, 1988). Buna benzer şekilde, koçlar üzerine yapılan çalışmalarda, günler ya da haftalar boyunca GnRH'nın salınma miktarındaki değişikliklerin saptanması zor olsa da, kastrasyonun ana etkisi GnRH salınım frekansının artışı biçiminde ortaya çıkmaktadır (Caraty ve Locatelli, 1988).

Buna karşı, 26-28 saatlik bir süre için östrojen seviyelerinin artması, GnRH nöronlarının pozitif geri bildirim stimülasyonuna (GnRH aşırı yükselmesi) neden olmaktadır (Fink, 1979, 1988). Bunun için gerekli süre; reseptörlerin aktivasyonu, transkripsiyonu, translasyonu, protein sentezi ve nöronal sitoskeleton ve sinapslardaki yapısal değişiklikler için yeterli süreden daha fazladır. Birincil östrojen reseptörü olan ER α ve androjen reseptörlerin GnRH nöronları üzerinde bulunmamasından dolayı, üreme aksının steroid hormon tarafından yapılan bu modifikasyonların, ER α ve androjen reseptörlerini eksprese eden non-GnRH nöronları aracılığıyla yapılabileceğini düşündürmektedir (Fink, 2012).

2.9.1.2. Gonadal Steroidlerin Hipofiz Seviyesindeki Etkileri

Gonadotroplarda ER α , ER β ve androjen reseptörlerin eksprese olduğu ve gonadotropin genin ekspresyonunun genellikle steroid geri bildirim ile düzenlendiği yapılan farklı çalışmalarla gösterilmiştir (Mitchner ve ark., 1998; Schreihof ve ark., 2000 ve Thieulant ve Duval, 1985). Steroid reseptörler bazen doğrudan gen ile bağlanırken, bazı durumlarda ise gonadotroplarda ikincil haberci sistem aracılığıyla kendileri görev yapmaktadırlar. Örneğin, sığırlarda östrojenin gonadotroplarda ikincil haberci sistemin aktivasyonu yoluyla LH β alt birimini eksprese ettiği bildirilmiştir (Keri ve ark., 1994). Bunun yanında sığanlarda, LH β alt biriminin promotorunda östrojen reseptörüne spesifik, bozuk bir bağlanma bölgesi bulunmaktadır (Shupnik, 1996) ve östrojenin, sığanlarda ve bazı diğer türlerde LH β alt birimi transkripsiyonunu

uyardığı gösterilmiştir (Shupnik ve ark., 1989). Yapılan başka *in vitro* çalışmalarda, koyun hipofizinde yer alan AP1 alanları aracılığı ile FSH β alt birim transkripsiyonunun, dolaylı yoldan östrojen ile baskılandığı gösterilmiştir (Miller ve Miller, 1996).

Yukarıda belirtildiği gibi, östrojen (pozitif geri bildirim olarak), GnRH'ya karşı gonadotropoların hassasiyetlerinin artmasına yol açmaktadır. Bu, östrojenin birden fazla etkisinin olduğunu göstermektedir (Nett ve ark., 2002). Yapılan çalışmalarda GnRH salınımı kendisinin bir önceki salınımı ile arttırılmaktadır (GnRH self priming) ve bu etkinin de östrojen tarafından kontrol edildiği rapor edilmiştir (Veldhuis ve ark., 1986). Östrojenin pozitif geri bildirimi sırasında GnRH, bir saat aralıkla iki kere uygulandığında, ikinci uygulamaya verilen yanıt, ilk yanıtı göre çok daha büyüktür (Nett ve ark., 2002). Gonadotropoları östrojen reseptörlerinin ekspresyonunda gözlenen artış bu tepkinin ana faktörlerinden biridir (Clarke ve ark., 2005). Östrojenin diğer etkileri de LH salınması başlamadan önce ortaya çıkmaktadır ve bunun en iyi örneği LH sekresyon granüllerinin gonadotrop hücrelerin periferine mobilize edilmesidir. İlginç bir şekilde, FSH içeren granüller LH granüllerin bu migrasyonuna eşlik etmemektedir ve bu iki gonadotropinin farklı salgı granüllerinde bulunması da bu görüşü destekler niteliktedir (Thomas ve Clarke, 1997). GnRH'nın salgılanmasından önce meydana gelen diğer olaylar ise gonadotropoları ER α düzeylerinde bir artış ve ikincil habercilerin (fosforilasyon yoluyla) aktivasyonunun meydana gelmesidir. Hem östrojen seviyesindeki artış hem de GnRH salınım sıklığının artması, ER α 'da yükselişe sebep olmaktadır. Her ikisinin bileşik etkisi ise, ER α 'nın en yüksek düzeyde artışına neden olmaktadır (Clarke ve ark., 2005). Koyunlarda, östrus siklusunun folliküler fazının geç bölümünde FSH β alt birim geninin ekspresyonunda herhangi bir değişiklik olmaksızın, FSH α alt birimi ve LH β alt birimini kodlayan genlerin ekspresyonunda bir artış meydana gelmektedir (Clarke ve ark., 2005).

2.9.1.3. Östrojenin Üreme Regülasyonunda Merkezi Histaminerjik Nöronların Rolü

GnRH salgılanması tartışmazsız bir biçimde östrojen seviyelerine bağlı olsa da, GnRH nöronlarında ER α 'nın eksprese olmadığı gösterilmiştir (Fekete ve ark.,

1999). Bu kanıt, östrojen reseptörlerini eksprese etme ve GnRH nöronlarını etkileme yeteneğine sahip olması gereken bir nöronal sistemin varlığını işaret etmektedir. Merkezi histaminerjik nöronlar, östrojen reseptörlerini (Fekete ve ark., 1999) eksprese etme ve GnRH nöronlarını innerve etme (Fekete ve ark., 1999) yeteneği nedeniyle özellikle pozitif östrojen geri bildirim sinyallerini GnRH nöronlarına iletme açısından güçlü bir nörotransmitterdir. Yakın zamanda yapılan çalışmalar, östrojenin *in vitro* hipotalamik bloklara uygulanmasının histamin salınımını tetiklediğini göstermektedir (Ohtsuka ve ark., 1989). Yine yapılan *in vitro* çalışmalarda, ölümsüzleştirilmiş GnRH hücre çizgilerinde (GT1) H1R'lerinin eksprese olduğu gösterilmiştir (Noris ve ark., 1995). Ayrıca histaminin tavşanlarda merkezi olarak uygulanmasının yumurtlamaya neden olduğu da gösterilmiştir (Sawyer, 1955). Bu bulgularla birlikte, insanlar ve sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışmada, histaminerjik nöronların % 76'sının ER α immünreaktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir (Fekete ve ark., 1999). Bu sonuçlar histaminerjik sinir sisteminin, östrojenin GnRH nöronlarını etkilemek için kullandığı yollardan birisi olduğunu açıkça göstermektedir.

2.9.2. Üremeyi Etkileyen ve Steroid Olmayan Proteinli Moleküller

Şu ana kadar keşfedilen inhibin, aktivin ve follistatin hormonları dahil olmak üzere bu proteinli hormonlar, özellikle hipofiz bezi düzeyinde üreme sistemini derin bir şekilde etkiler (de Kretser ve ark., 2002). İnhibin, testis ve yumurtalık tarafından üretilen proteinli bir hormondur ve gonadektomi bu hormon konsantrasyonunda düşüşe neden olur (Robertson ve ark., 1988). İnhibin 1985 yılında inhibin A ve inhibin B olmak üzere iki izoforma saflaştırılmıştır (Ling ve ark., 1985). Bu hormon erkeklerde sertoli hücreleri tarafından üretilirken (Steinberger ve Steinberger, 1976 ve Roberts ve ark., 1989), kadınlarda granüloza hücreleri tarafından üretilir (Findlay ve ark., 2001). Yapılan çalışmalarda, inhibinin, LH salınımını etkilemeden yalnızca FSH'nın salınımında negatif geri bildirim regülatörü olarak görev yaptığı ortaya konmuştur (de Kretser ve ark., 2002). Kısırlaştırılmış koçlara rekombinant inhibin A uygulandığında, tedaviden yaklaşık altı saat sonra başlayan ve tedavi kesilmesinden yaklaşık 12 saat sonrasına kadar FSH'nın belli bir süre baskılandığı ortaya konmuştur (Tilbrook ve ark., 1993). Hipofizel FSH'nın inhibine karşı duyarlı olduğu ve duyarlılık doğum sonrası yaşamın erken dönemlerinde başladığı ve maksimum duyarlılık ergenlik çağında ortaya çıktığı gösterilmiştir (Tilbrook ve ark., 1999).

Aktivinin ise dokuların büyük bir çoğunluğu tarafından salgılanır (Meunier ve ark., 1988) ve gonadektominin, bu hormonun seviyelerinde belirgin bir değişiklik yaratmadığı belirtilmiştir (Sakai ve ark., 1992 ve Klein ve ark., 1993). Aktivinin β A ve β B alt birimlerinin lokal olarak hipofiz tarafından üretildiği ve FSH sekresyonu üzerinde uyarıcı bir etki yarattığı görülmüştür (Roberts ve ark., 1989). Aktivinde olduğu gibi, follistatin de vücuttaki birçok doku tarafından üretilir ve aktivinle bağlanarak aktivinin etkisini ortadan kaldırmaktadır. Bunun sonucunda ise aktivinin FSH üzerindeki uyarıcı etkisinde de ortadan kalktığı görülmüştür (de Kretser ve ark., 2002). Bugüne kadar yapılan çalışmalar, follistatin'in hipofiz bezindeki folliküloyıldız hücrelerinde üretildiğini ve dolayısıyla aktivinin FSH sekresyonundaki yerel etkilerini modüle edebildiğini göstermiştir (Gospodarowicz ve Lau, 1989 ve Kogawa ve ark., 1991).

2.10. Enerji Dengesi ve Üreme Arasındaki İlişki

Uzun zamandan beri hayvanlarda kritik vücut ağırlığının, üreme sisteminin başlatılması için önemli bir faktör olduğu ve kritik vücut ağırlığının kritik yaştan daha önemli bir faktör olduğu bilinmektedir (Merson ve Kirkpatrick, 1983). Bu kavram, hayvanın enerji ve metabolik durumunu üreme sistemine aktaran hem merkezi hem de periferik bir sensör sisteminin varlığını göstermektedir (Merson ve Kirkpatrick, 1983). Metabolik hormon olarak adlandırılan çeşitli faktörler doğrudan GnRH nöronları seviyesinde veya dolaylı olarak GnRH nöronlarına afferent projeksiyon gönderen nöronların üzerinde görev yaparak üreme sistemini etkileyebilir, çünkü GnRH nöronlarının, hayvanın metabolik durumunu doğrudan algılama yeteneği yoktur (Lin ve ark., 1989; Quennell ve ark., 2009 ve DiVall ve ark., 2010). Fakat, son yıllarda, üremenin kontrolünde yer alan metabolik faktörlerin hem gonadlar hem de hipofiz bezi düzeyindeki rolü ile ilgili de kanıtlar biriktirilmiştir. Üremenin kontrolünde etkili olan bu metabolik hormonlar leptin ve grelin dahil olmak üzere yağ dokulardan üretilen hormonlardır (Strohacker ve ark., 2014).

2.10.1. Üremenin Kontrolünde Leptinin Rolü

Leptin, beyaz yağ dokularından üretilen 16 kDa'lık bir adipokindir, vücut enerjisi depolarına göre salgılanır ve bir hayvanın enerji durumunu endokrin ve ekzokrin sistemlere aktarır (Tena-Sempere, 2007). Leptinin hipotalamusta bulunan oreksijenik,

anoreksijenik, kisspeptin ve histaminerjik nöronlar başta olmak üzere birçok nöronal sistemleri etkilediği gösterilmiştir (Casanueva ve Dieguez, 1999; Friedman ve Halaas, 1998 ve Ahima ve ark., 2000). Yukarıda bahsedilen kanıtlar leptinin pleiotropik modülatör olarak görev aldığını da açıklamaktadır (Wauters ve ark., 2000).

2.10.1.1. Leptinin Hipotalamik ve Hipofizel Etkileri

Leptinin reproduksiyondaki uyarıcı etkisi, puberta sırasında leptin düzeyinde meydana gelen artış ile kanıtlanmıştır; ancak özellikle erkeklerde leptin düzeylerinde, 5-10 yaş aralığında başlangıçta artış ve sonrasında düşüş meydana geldiği görülmüştür (Ahima ve ark., 2000). Bunun yanı sıra leptinin, dişi sıçanlarda gonadotropin salınımını arttırdığı gösterilmiştir; buna karşın, endojen leptinin blokajının, pulsatil LH sekresyonunu ve östrus siklusunda bozukluğa yol açtığı gösterilmiştir (Chehab ve ark., 1997). Buna benzer şekilde, leptin ya da onun aktif fragmenti olan leptin116-130 amid'in sistemik olarak uygulanmasının, erkek sıçanlarda ve farelerde FSH ve LH sekresyonunu arttırdığı gözlemlenmiştir (Gonzalez ve ark., 1999). GnRH nöronlarının bir geçiş merkezi olduğu göz önüne alınarak, yapılan çalışmaların bazılarında fare hipotalamik GT1-7 hücre hatlarında leptin reseptörlerinin varlığı gösterilmesine karşın, daha sonraki *in vivo* çalışmalar fizyolojik koşullar altında GnRH nöronlarının leptin reseptörlerini eksprese etme yeteneğinden yoksun olduklarını ortaya koymuştur (Watanobe, 2002). Bu bulgu, uyarıların GnRH nöronlarına iletmelerinin internöron yolları aracılığıyla olabileceğini işaret etmektedir. Ayrıca hipotalamusdaki GnRH / LH sekresyonunun en güçlü düzenleyicilerinden biri olan kisspeptin nöronlarının (Tena-Sempere, 2006) leptin reseptörlerini eksprese ettiği de gösterilmiştir (Smith ve ark., 2006). GnRH nöronlarına leptin mesajlarının iletilmesinde kisspeptin nöronlarının rolünü destekleyen verilerin çok olmasına rağmen, diğer merkezi nöronal sistemlerin, özellikle histaminerjik sistemin de aracılığının olduğu bilinmektedir (Masaki ve ark., 2001). Öte yandan, leptinin hipofiz bezi üzerindeki doğrudan etkileri de hipofiz bezinde leptin reseptörlerinin bulunduğunu düşündürmektedir (Lloyd ve ark., 2001), ancak leptinin hipofiz bezi üzerinde kesin etkisi henüz kanıtlanamamıştır.

2.10.1.2. Leptinin Gonadal Etkileri

Leptin reseptörlerinin, yumurtalıklarda granülosa ve teka hücrelerinde (Duggal ve ark., 2002) ve testislerdeki leydig ve sertoli hücrelerinde varlığı gösterilmiştir (Caprio ve ark., 2003 ve El-Hefnawy ve ark., 2000). Fakat hipotalamustaki uyarıcı etkilerinden farklı olarak, leptinin hem yumurtalıklarda hem de testislerde steroidogenezisi inhibe ettiği için gonadal düzeyde çelişkili sonuçlar gözlemlenmektedir (Ramos ve Zamoner, 2014). Şimdiye kadar elde edilen veriler, hipoleptineminin, beyin seviyesinde üreme işlevlerinin bastırılmasına yol açtığı gösterilmiş olsada, morbid obezite durumunda hiperleptineminin doğrudan testis düzeyinde baskılayıcı etkisi olduğu gösterilmiştir (Tena-Sempere, 2007).

2.10.1.3. Leptin Sinyalizasyonunda Histaminin Rolü

Beslenmenin merkezi regülasyonunda kritik bir role sahip olan hipotalamusta (Coll ve Yeo, 2013) histaminerjik liflerin yüksek yoğunlukta bulunmaları histaminin besin alımı ve düzenlenmesinde önemli bir role sahip olabileceğini düşündürmüştür (Inagaki ve ark., 1988). Bu morfolojik özelliğinden dolayı, beslenmenin düzenlenmesinde histaminerjik sistemin rolünü ortaya koyabilmek için birçok araştırma yapılmıştır. Sıçanlarda yapılan çalışmalarda, suprakiazmatik nükleus ve lateral ventriküllere histaminin uygulanmasının gıda alımını baskıladığı (Lecklin ve ark., 1998), histamin sentezinin inhibitörü olan α -FMH'nin uygulanmasının ise beslenme davranışını geliştirdiği gösterilmiştir (Tuomisto ve ark., 1994). Her ne kadar histamin kan-beyin bariyerinden geçemezse de, L-histidin kan-beyin bariyerini geçebilmektedir ve L-histidin periferik olarak intraperitonel uygulanmasının da gıda alımını baskıladığı belirtilmektedir (Yoshimatsu ve ark., 2002). Ancak sıçanlarda yapılan çalışmalarda H1R'lerin agonistlerinin merkezi uygulanmasının gıda tüketimini azalttığı gösterilirken (Lecklin ve ark., 1998) H1R antagonistlerinin lateral ventriküllere enjeksiyonunun gıda alımını arttırdığı da gözlenmiştir (Sakata ve ark., 1988). Ayrıca H3R invers agonistleri veya antagonistleri ile histaminerjik sistemin doğrudan uyarılması obezite ve ilgili problemlerin tedavisinde umut verici bir hedef olarak önerilmiştir (Ishizuka ve Yamatodani, 2012). Bunun yanı sıra leptinin gıda alımının baskılanmasında oynadığı rolden dolayı, merkezi histamin ile leptin arasındaki etkileşim birçok araştırmacı tarafından incelenmiştir. Yapılan birçok

çalışmada leptinin intraperitoneal olarak uygulanmasından önce FMH ön tedavisi, leptinin indüklediği gıda alımı baskılanmasını zayıflattığı gösterilmiştir (Morimoto ve ark., 1999 ve Yoshimatsu ve ark., 2002). Ayrıca leptin vahşi farelerde gıda alımını önemli ölçüde azaltılmışken H1R knockout farelerde leptinin gıda alımını baskılayıcı etkisinin tamamen ortadan kaldırıldığı bulunmuştur (Morimoto ve ark., 1999). Bütün bu veriler ele alındığında, leptinin, merkezi histaminerjik nöronların aktivasyonu yoluyla beslenme davranışını etkilediği ve beslenme davranışının baskılanmasında merkezi histaminin rolünün olduğunu göstermektedir ve bu histamini, obezite ile ilişkili bozuklukların tedavisinde umut verici bir hedef haline getirdiğini açıklamaktadır.

2.10.2. Üremenin Kontrolünde Grelinin Rolü

Grelin, 1999 yılının sonlarında büyüme hormonu sekretagog reseptörünün doğal bir ligandı olarak tanımlanmıştır (Kojima ve ark., 2001). Grelinin periferik ya da merkezi olarak uygulanmasının büyüme hormonu salgılanmasını, besin alımını ve vücut ağırlığını arttırdığı bilinmektedir. Çoğunlukla mide ve hipotalamusta üretilir ve gıda yoksunluğu sonrasında gen ekspresyonu artar ve plazma seviyeleri vücut kitle indeksi ile negatif korelasyon gösterir (Kojima ve ark., 1999). Üreme modülasyonu söz konusu olduğunda, bu hormonun etkilerinin üreme aksının birçok seviyesinde ortaya çıktığı gösterilmiştir (Garcia ve ark., 2007).

2.10.2.1. Grelinin Hipotalamik ve Hipofizel Etkileri

Vücut kitle indeksi üzerine etkileri bilinen grelinin merkezi olarak uygulanması, sıçanlarda ve insanlarda hipotalamustan GnRH sekresyonunu baskılayarak pulsatil LH sekresyonunu inhibe eder ve üremenin merkezi kontrolünde rol oynar (Furuta ve ark., 2001; Vulliemoz ve ark., 2004; Fernandez-Fernandez ve ark., 2004 ve Iqbal ve ark., 2006). Pubertal geçiş sırasında 7 gün süreyle 0,5 nmol / 12 saatlik bir dozda grelin uygulaması serum LH ve testosteron düzeylerini önemli ölçüde azaltır ve ergenliğe girişi geciktirirken, dişi sıçanlarda hormonal düzeylerde veya ergenliğe giriş zamanında önemli bir değişiklik oluşturmamaktadır. Ayrıca, reproduksiyonun merkezi kontrolünde, grelinin başka bir potansiyel etki alanı da hipofiz bezi üzerinedir. Merkezi engelleme rolünün aksine grelin; pubertal, erişkin

erkek ve dişi hayvanlarda hipofiz bezi tarafından GnRH kaynaklı LH salınımını uyarabilmektedir (Fernandez-Fernandez ve ark., 2004).

2.10.2.2. Grelinin Gonadal Etkileri

Grelinin üreme sistemi üzerindeki çok yönlü etkileri göz önüne alındığında, yapılan bir dizi çalışma sonucu da araştırmacılar grelinin doğrudan gonadal etkisini araştırmıştır. Grelinin geninin insan ve sıçan testislerinde eksprese olduğu da gösterilmiştir (Tena-Sempere ve ark., 2002). Leydig hücreleri, grelin sentezinin ana kaynağı olmakla birlikte, sertoli hücrelerinde de düşük bir seviyede de olsa grelin geninin eksprese olduğu gözlenmiştir (Gaytan ve ark., 2004).

Grelinin ve grelin reseptörünün ekspresyonu memelilerde yumurtalıklarda, özellikle korpus luteumda ve yumurtalık hilus hücrelerinde gözlenmiştir (Gaytan ve ark., 2003). Grelinin geni, erişkin sıçan yumurtalıklarında döngüye bağlı bir şekilde eksprese edilmektedir ve östrus döngüsünün luteal fazı boyunca pik seviyeleri gonadotropinlerin preovulatuvar dalgalanmalarının engellenmesi ile inhibe edilmektedir (Caminos ve ark., 2003). Fonksiyonel açıdan grelin, doza bağımlı bir şekilde uyarılmış testosteron salgılanmasını eks vivo olarak inhibe edebilir ve StAR, P450scc, 3 β -HSD, 17 β -HSD gibi steroidojenik yolda birkaç anahtar faktörün mRNA seviyelerini düşürebilir. İnsanlarda yapılan bir çalışmada, grelin ekspresyonu ile serum testosteron konsantrasyonu arasında ters bir korelasyona rastlanmıştır (Ishikawa ve ark., 2006). Aynı zamanda grelin, leydig hücrelerinin çoğalması ve / veya seminifer tübül işlevlerinde rol oynamaktadır (Tena-Sempere, 2007).

2.10.2.3. Grelinin ve Histamin Arasındaki İletişim

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, grelinin sistemik olarak uygulanmasının gastrik asit salınımını arttırdığı ve mide ülserlerinin tedavisinde sıkça kullanılan ve H₂R antagonisti famotidin ile yapılan ön tedavinin grelinin oluşturduğu etkileri tamamen ortadan kaldırdığı gözlenmiştir (Masuda ve ark., 2000). Bunun yanı sıra, grelinin periferik olarak enjekte edilmesinin midede HDC mRNA düzeyini arttırdığı da gösterilmiştir (Yakabi ve ark., 2006). Merkezi histaminerjik sistem açısından, histamin ve grelin arasında iletişim gözlenmemesine rağmen, grelin histaminerjik

liflerin en yoğun olduğu bölge olan hipotalamusta salınmaktadır (Kojima ve ark., 1999).

2.11. Nörotransmitterlerin GnRH Üzerindeki Etkileri

GnRH üremenin merkezi kontrolünde son ortak yoldur ve hipotalamustan GnRH'nın pulsatil bir şekilde salınması, hipofiz bezinden LH and FSH'nın sentez ve salınımının düzenlenmesinde görev aldığı bilinmektedir (Breen ve ark., 2008 ve Brodie ve Crowley, 1985). Son yıllarda yapılan çalışmalarda, metabolik, stres ve / veya mevsimsel uyarımlarının çeşitli nörotransmitter sistemler üzerinden GnRH nöronlarına iletiildiği bildirilmiştir. Bu nörotransmitter sistemler arasında, kisspeptin ve gonadotropin inhibe edici hormon (GnIH) ile GnRH nöronları arasında önemli bir interaksiyon olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (Clarke ve Arbabi, 2016). Hipotalamusta kisspeptin nöronlarının iki farklı popülasyon halinde bulunduğu bildirilmiştir. Birincisi preoptic bölgede, ikincisi ise ARC'de yer almaktadır (Backholer ve ark., 2010). Koyunlar üzerine yapılan çalışmalarda preoptik bölgede bulunan kisspeptin nöronları östrojenin pozitif geri bildirim etkisinde rol oynarken (Hoffman ve ark., 2011), ARC bölgesinde bulunan kisspeptin nöronları östrojenin negatif geri bildiriminin düzenlenmesinde görev almaktadır. Kisspeptin nöronlarının kendileri bazal hipotalamustaki glutamaterjik nöronlar ile sinaptik bağlantı da kurabilmektedir. Bunun yanında MSS içerisindeki kisspeptinin göstermiş olduğu etkilere, merkezi östrojen reseptörlerin aracılık ettiği de gösterilmiştir (Clarke ve Arbabi, 2016). Glutamat ve GABA doğrudan GnRH nöronlarıyla da etkileşime girer (Clarkson ve Herbison, 2006). MSS içerisinde glutamatın üç tip iyonotropik reseptör varlığı ve bu reseptörlerin GnRH nöronları üzerinde eksprese olduğu gösterilmiştir (Iremonger ve ark., 2010 ve Gore ve ark., 1996, 2000). Bunun yanında glutamat veya glutamat agonistlerinin, GnRH pulsatil salınımını arttırdığı ve glutamat antagonistlerinin ise GnRH pulsatil salınımını inhibe ettiği gösterilmiştir (Dhandapani ve Brann, 2000). GABA reseptörlerinin ise hipotalamusun birçok bölgesinde eksprese olduğu ifade edilmiştir, ancak GnRH ve GABA arasındaki iletişim son derece spekülatif kalmıştır (Watanabe ve ark., 2014). Kisspeptine benzer şekilde, nörokinin B'nin de doğurganlık ve üremeyi etkilediği de gösterilmiştir. Fakat nörokinin B'nin merkezi olarak uygulamasının sonucunda, ovarioektomize edilmiş keçilerde LH salınımının baskılandığı rapor edilmiştir (Wakabayashi ve ark., 2010).

GnRH salınımının merkezi kontrolünde GnIH rolü ilk kez 2000 yılında gösterilmiştir (Clarke ve Arbabi, 2016). Koyunlarda yapılan çalışmalarda GnIH projeksiyonları, preoptic bölge ve median eminense GnRH nöronları ile bağlantılar kurarak üremenin merkezi düzenlenmesine katkıda bulunur (Clarke ve ark., 2008 ve Qi ve ark., 2009). Ayrıca üreme sezonunda hipotalamusun dorsomedial nükleusta GnIH ekspresyonunun arttığı ve ARC bölgede GnRH nöronlarına gelen GnIH projeksiyonlarının azaldığı rapor edilmiştir (Smith ve ark., 2008).

Melatonin mevsimlik üremenin merkezi kontrolünde önemli bir faktördür (Malpoux ve ark., 1999). Yapılan deneysel çalışmalarda melatonin reseptörleri hipotalamusta az miktarda bulunurken, hipofiz bezinde yoğun olarak bulunmaktadır (Heiliwell ve Williams, 1992). Fakat son zamanlarda yapılan *in vitro* çalışmalarda melatoninin GnRH sekresyonunu baskıladığı belirtilmiştir (Roy ve Belsham, 2002). Melatoninin yanı sıra nöropeptid Y'nin, üreme sistemini birden fazla seviyede etkilediği belirtilmektedir. Medyan eminens seviyesinde, GnRH salınımını uyarırken, hipofiz bezi seviyesinde ise GnRH stimülasyona yanıt olarak LH salınımını arttırdığı bildirilmiştir (Parker ve ark., 1991). Nöropeptid Y'nin üreme üzerindeki etkileri, kastre edilmiş hayvanlarda gonadotropinlerin salgısını azaltırken sağlıklı hayvanlarda ise gonadotropinlerin salgısını arttırdığı gösterilmiştir (Kerkerian ve ark., 1985 ve Kaynard ve ark., 1990). Yine bir başka nörotransmitter özelliğe sahip olan substans P'nin ise, ovariektomize edilmiş ve östrojen uygulanmış sıçanlarda merkezi uygulamasının LH salınımını uyardığı gösterilmiştir (Arisawa ve ark., 1990). Yukarıda bahsedilen ve östrojene bağımlı ve bağımsız üreme kontrolü mekanizmalarının yanı sıra, GnRH nöronları ile tiroid hormonu-immüno-reaktif lifleri arasında da preoptic bölge ve ARC'de sinaptik bağlantı gözlenmiştir ve tiroid hormonunun, beyin sapında epinefrin ve norepinefrin sentezi için de gerekli olduğu belirtilmiştir (Hrabovszky ve Liposits, 2013).

Kortikotropin salıgilayacı hormon (CRH) stresle regüle edilen birçok faktörden biridir. Sıçanlarda yapılan çalışmalarda CRH'nın merkezi olarak uygulanmasının stresle indüklenen GnRH sekresyonunun bastırılmasına yol açtığı ve bunun yanı sıra CRH antagonisti ile yapılan tedavide ise hipoglisemi ile indüklenen LH pulslarının baskılanmasına neden olduğu belirtilmiştir (Cates ve ark., 2004).

Yukarıda belirtilen nörotransmitter ve / veya nöropeptidlere ilaveten, endojen opioid peptidlerin genel olarak üreme aksını etkilediği de bildirilmiştir ve bunların arasında endorfinler ve dinorfinlerin, LH salınımını baskıladığı gözlenirken, enkafalinlerin LH salınımını güçlendirdiği bildirilmiştir (Wiesner ve ark., 1984).

2.12. Histaminin Üreme Regülasyonundaki Etkileri

Uzun yıllardan beri hipotalamik histaminin özellikle dişi hayvanlarda GnRH salınımının nöroendokrin kontrolünde kritik bir rol aldığı bilinmektedir (Knigge ve Warberg, 1991a; Lee ve ark., 2006 ve Miyake ve ark., 1987). Yapılan *in vitro* çalışmalarda birlikte perfüze edilmiş hipotalamus ve hipofiz dokularına histamin ve histamin agonistlerinin uygulanmasının, hipotalamusun mediobazal bölgesinden istatistiksel olarak anlamlı bir oranda GnRH'nin ve ardından hipofiz bezinden LH'nın salgılanmasını uyardığı da gösterilmiştir. Buna karşı, yalnızca perfüze edilmiş hipofiz bezi üzerine yapılan *in vitro* çalışmalarda ise histamin uygulanmasının LH ve FSH salınımında herhangi bir değişikliğe sebep olmadığı belirtilmiştir (Miyake ve ark., 1987). Ovariectomize edilmiş dişilerde, histaminin oluşturduğu etkilerin H1R'ler ile aracılı olduğu ve H1R'lerin ekspresyonunda ise östrojenin rol oynadığı belirtilmiştir (Horno ve Alvarez, 1991 ve Noris ve ark., 1995). Ayrıca östrojen tarafından indüklenen pozitif GnRH dalgasında histaminin görev aldığı da bilinmektedir. Seks steroidlerin histamin sentezi ve salınımı üzerine negatif geri bildirim etkilerinin olup olmadığı henüz açıklığa kavuşturulmamıştır (Haas ve ark., 2008). Fakat son zamanlarda yapılan çalışmalarda hormonlara bağlı kanserlerin tedavisinde kullanılan GnRH analoglarının, histamin salınımını güçlü bir şekilde baskıladığı rapor edilmiştir (Limonta ve ark., 2001). Ayrıca, kastre edilmiş sıçanlarda histamin seviyelerinde artış olduğu gösterilmesi, testosteronun histamin salınımını inhibe ettiğini göstermektedir (Orr ve Quay, 1975). Bu gözlem ile oldukça uyumlu olarak, histamin eksikliği olan farelerde testiküler ve serum androjen seviyelerinin arttığı ve çiftleşme davranışlarının kuvvetli bir şekilde haraplanması ortaya çıkmıştır (Pár ve ark., 2003). Buna benzer bir şekilde, H1R antagonisti astemizolün uygulanmasının, testiküler ağırlık ve erkek üreme davranışını etkilediği ve histaminin beyin maskülinasyonundaki rolünde cinsiyete bağlı değişikliklere neden olduğu gösterilmiştir (Haas ve ark., 2008). Bunun yanı sıra histaminin, normal ovülasyon, blastosist implantasyonu, plasental kan akımı

regülasyonu, laktasyon ve uterusun kontraktıl aktivitenin düzenlenmesinde görev aldığı da rapor edilmiştir (Szelag ve ark., 2002).

Bu bilgiler ışığında yapılan çalışmalarda merkezi histaminin erkek üreme aksı üzerine olan etkilerine dair bilgiler henüz tam olarak belirlenememiştir. Bu çalışmada, merkezi sinir sistemi içerisinde yer alan ve nörotransmitter ve nöromodülatör özelliğe sahip olan histaminin merkezi olarak uygulanmasının hipotalamo-hipofizer-testiküler aksis üzerindeki etkilerinin ve oluşan etkilere merkezi histaminerjik reseptörlerin aracılığının ortaya konması amaçlanmıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

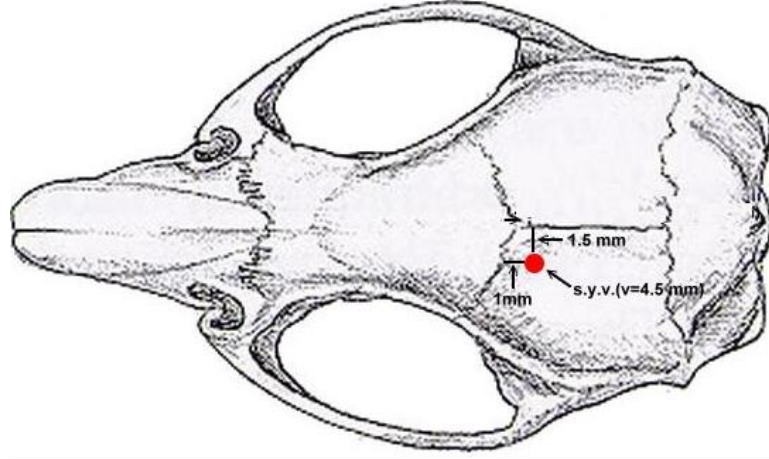
3.1. Hayvanlar

Çalışmada, Uludağ Üniversitesi Deney Hayvanları Yetiştirme ve Araştırma Merkezinden temin edilen 77 adet yetişkin, erkek Sprague-Dawley ırkı sıçan (230-280 gr) kullanıldı. Sıçanlar 5'erli gruplar halinde olacak şekilde kafeslere alındı ve 20-22 °C sıcaklık, % 60-70 nem koşulları sağlanıp, 12 saat aydınlık ve 12 saat karanlık döngüsünde (08.00-20.00 saatleri arası aydınlık) olacak şekilde, *ad libitum* olarak beslendi.

Çalışmada tüm cerrahi ve deneysel işlemler, Uludağ Üniversitesi Hayvan Bakım ve Kullanımı Etik Komitesi tarafından 09/08/2016 tarihinde 2016-10/05 karar no ile onaylandı.

3.2. Genel Hazırlık ve Cerrahi İşlemler

Sıçanlar, Sevofluran (% 2-4 / % 100 O₂) ile anestezi altına alındı. Anestezi altında, kan örnekleri alınabilmesi amacıyla tüm sıçanların sol femoral arterlerine heparin içeren % 0,9 tuzlu su (100 Ü/ml) ile doldurulmuş polietilen kateter (PE 50, Clay Adamsi BD, Co, NJ, ABD) yerleştirildi. Kateterizasyon işlemini takiben yerleştirilen kateter deri altında ilertilerek hayvanların ense bölgesinden çıkartıldı. Yapılan cerrahi işlemden sonra, sıçanların kafa tüyleri traşlanıp stereotaksik alete yerleştirildi ve kafatası sabitlenerek kafa derisi orta hattan kesilip kemik net bir şekilde ortaya çıkarıldı. İntraserebroventriküler yolla ilaçların verilmesi için Paxinos ve Watson'un Sıçan Beyin Atlası'nda (Paxinos ve Watson 2007) belirtilen koordinatlara göre bregma "0" noktası olarak kabul edilerek, 1,0 mm posterior, orta hattın 1,5 mm lateralinde (sağ) kafatasına bir delik açılarak, 22 G'lık 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 8).



Şekil 8: Serebral yan ventrikül için kılavuz kanülün bregmaya göre yerleşim yeri koordinatlar Paxinos ve Watson Stereotaksik koordinatlarını gösteren atlasan alınmıştır (Paxinos ve Watson 2007).

Tüm cerrahi işlemler ısıtıcı tabla üzerinde gerçekleştirildi. Anestezi altındayken sıçanların beden ısıları 37°C’de sabit tutulmuştur. Cerrahi işlemlerin ardından, sıçanlar tek tek kafeslere yerleştirildi ve 2 saat boyunca dinlenme periyoduna bırakıldılar.

Sıçanlara uygulanan cerrahi işlemler sabah saat 9.00 – 10.00 arasında uygulanırken, ilaç uygulamaları ve kardiyovasküler parametrelerin kayıt işlemi 14.00 – 16.00 saatleri arasında gerçekleştirildi.

3.3. Serebral Yan Ventrikül’e İlaç Verilişi

Serebral yan ventrikül’e ilaç enjeksiyonları, 28 G paslanmaz çelik iğneden hazırlanan 4,5 mm uzunluğa sahip mikroenjeksiyon kanülünün kılavuz kanül içerisine yerleştirilmesiyle yapıldı. Polietilen kateter (PE 20, Clay Adams, BD. Co, NJ, ABD), mikroenjeksiyon kanülü ile bağlantılı idi. Mikroenjeksiyon kanülü % 0,9 tuzlu su veya % 0,9 tuzlu suda çözünmüş uygun doz ilaç ile dolduruldu. İlaç enjeksiyonları 10 µl’lik hamilton enjektör ile 5 µl hacimde 60 saniye boyunca yavaş infüzyon tarzında uygulandı. Kullanılan ilaçların tam verimli bir şekilde istenilen hacimde infüze edilmesini doğrulamak amacıyla mikroenjeksiyon kanülüne bağlı kateter verilmek istenen ilaç ile doldurulurken içinde ufak bir hava kabarcığı bırakıldı ve enjeksiyon sırasında bu hava kabarcığının hareketi takip edilerek istenilen hacimdeki sıvının verilip verilmediği kontrol edildi.

3.4. Deneysel Protokol

Çalışmada ilk olarak hayvanlarda merkezi olarak uygulanan histaminin hipotalamo-hipofizer-gonadal aksta yer alan GnRH, LH, FSH ve testosteron hormon seviyelerine olan etkilerini göstermek amaçlandı. Bu amaçla histamin (50, 100 nmol) veya % 0,9 tuzlu su (5 µl) hayvanlara s.y.v. yol ile uygulandı ve ilaç enjeksiyonlarından hemen önce ve enjeksiyon sonrasındaki 20., 40. ve 60. dakikalarda kan örnekleri toplandı.

İkinci deney setinde ise merkezi olarak enjekte edilen histaminin üreme hormonları üzerindeki etkilerine histaminin H1R, H2R ve H3/4R'lerinin aracılığının gösterilmesi hedeflendi. Bu amaçla histamin (100 nmol; s.y.v.) veya % 0,9 tuzlu su (5 µl; s.y.v.) tedavisinden 10 dakika önce H1R antagonisti klorfeniramin (100 nmol; s.y.v.), H2R antagonisti ranitidin (100 nmol; s.y.v.) veya H3/4R antagonisti tioperamid (100 nmol, s.y.v.) ve kontrol amaçlı % 0,9 tuzlu su (5 µl; s.y.v.) ön tedavisi ayrı ayrı uygulandı ve yine ön tedavilerden hemen önce ve histamin (100 nmol; s.y.v.) veya % 0,9 tuzlu su (5 µl; s.y.v.) enjeksiyonlarından sonraki 20., 40. ve 60. dakikalarda kan örnekleri toplandı.

Kan örnekleri içerisinde EDTA'lı soğuk polipropilen tüplere alındı. Alınan kan örnekleri hemen buz üzerine yerleştirildi. +4 °C'de 14,000 r.p.m. 5 dakika boyunca santrifüj edilerek plazmaları ayrıldı ve plazmalar hemen -20 °C'ye alınıp, saklandı.

3.5. Plazma GnRH, LH, FSH ve Testosteron Seviyelerinin Belirlenmesi

Çalışmada, sıçanlardan alınan plazma örneklerinden, üretici firmanın talimatlarında tarif edildiği gibi (Wuhan Fine Biological Technology Co., Ltd. Hubei, China) kompetitif enzim linked immünosorbant assay ile GnRH, LH, FSH ve testosteron konsantrasyonları analiz edildi. Kısaca, sıçan GnRH, LH, FSH ve testosteron antikoru ile önceden kaplanmış mikro plakaya 50 µl plazma örnekleri ilave edildi. Hemen ardından 50 µl biotin-detection antikor kompleksi eklendi. İnkübasyon ve yıkamadan sonra sıçan GnRH, LH, FSH veya testosteron antikorları biyotin ile konjuge edildi. Bir sonraki aşamanın inkübasyon ve yıkamasından sonra, bağışıklık kompleksi oluşturmak için streptavidin-HRP kuyulara ilave edildi. Daha sonra kompleksleştirilmemiş enzimleri uzaklaştırmak için inkübasyon ve yıkama işlemleri tekrar edildi. Ardından bir kromojenik HRP enzimi substrat solüsyonu kuyulara ilave

edildi ve kuyuların içindeki sıvı rengin maviye dönüştüğü gözlemlendi. HRP enzim reaksiyonunu sona erdirmek için, stop solüsyonu kuyulara eklendi. Plakalar, 450 nm'de bir plaka okuyucu ile okundu (Bio-Tek Inc., VT, U.S.A).

3.6. 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). Ön tedavi gruplarında kullanılan klorfeniramin maleat, ranitidin hidroklorid ve thioperamid maleat dozları da yine daha önceki çalışmalarda kullanılan dozlardan seçildi (Altınbaş ve ark., 2016 ve Jochem, 2000).

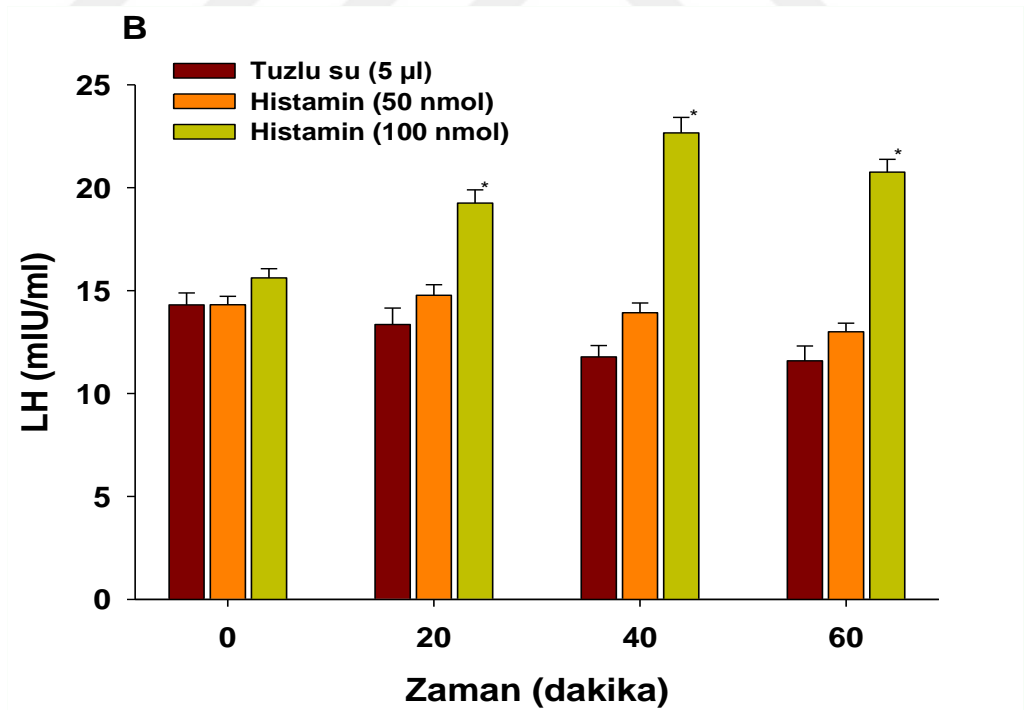
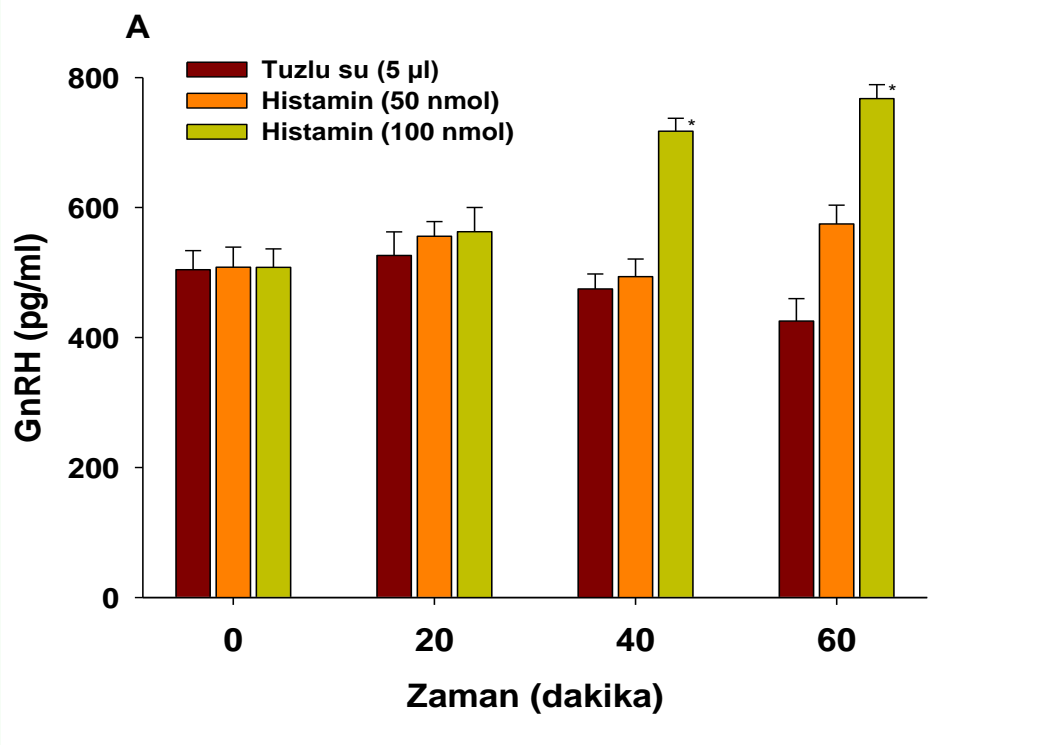
3.7. İstatiksel Değerlendirme

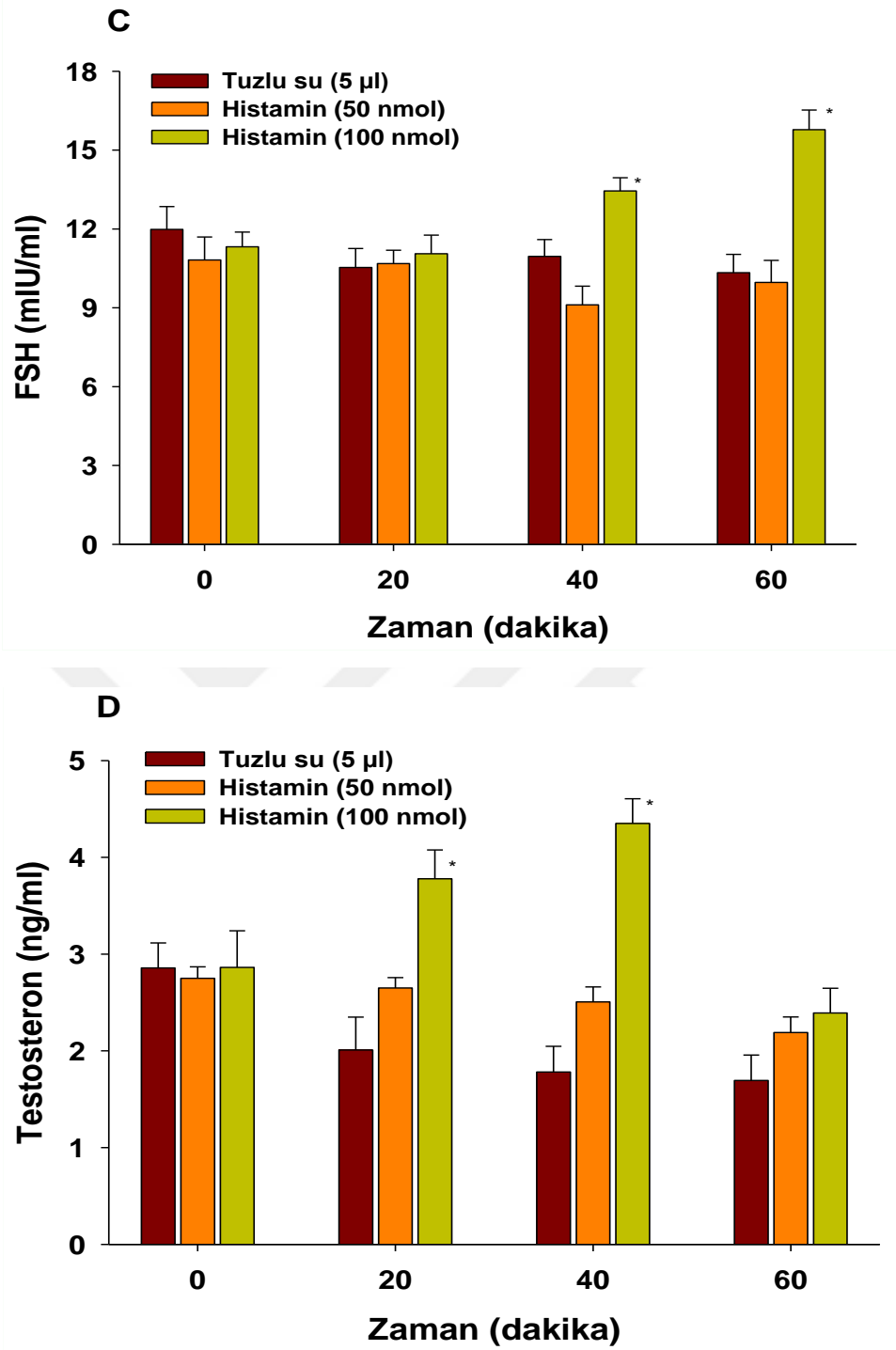
Çalışmadaki tüm sonuçlar 7 sıçanın "ortalama±standart hatası" olarak verildi ya da gösterildi. Elde edilen sonuçların değerlendirilmesi iki yönlü tekrarlanan RM-ANOVA'yı takiben *Bonferroni* ile yapıldı. $p < 0,05$ değerler istatiksel olarak anlamlı sayıldı.

4. BULGULAR

4.1. Erkek Sıçanlarda Merkezi Olarak Uygulanan Histaminin Seks Hormonları Üzerindeki Etkileri

Merkezi olarak mikroenjekte edilen histaminin erkek üreme hormonları üzerine etkisini incelemek için histamin (50, 100 nmol / 5 µl; s.y.v.) veya kontrol amaçlı % 0,9 tuzlu su (5 µl; s.y.v.) cerrahi işlemlerden sonra verilen 2 saatlik stabilizasyon periyodu ardından sıçanlara enjekte edildi. Histamin veya % 0,9 tuzlu suyun verilme zamanı sıfır noktası olarak kabul edildi. Histamin veya % 0,9 tuzlu su verilmeden hemen önce ve verildikten sonra 20., 40.ve 60. dakikalarda kan örnekleri alındı. Erkek sıçanlarda bazal plazma GnRH, LH, FSH ve testosteron seviyeleri sırasıyla $482,61 \pm 30$, $12,76 \pm 0,65$ mIU/ml, $10,95 \pm 0,72$ mIU/ml ve $2,08 \pm 0,28$ ng/ml olarak ölçüldü. Merkezi olarak uygulanan 50 nmol histamin erkek üreme hormonların seviyelerini istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir şekilde yükseltti (Şekil 9 A-D). Fakat merkezi olarak enjekte edilen 100 nmol histamin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde GnRH, LH, FSH, ve testosteron seviyelerini doz ve zamana bağlı bir şekilde uzun süreli olarak yükseltti ($p < 0,05$) (Şekil 9 A-D). Histaminin GnRH üzerindeki uyarıcı etkisi 20 dakika içerisinde artmaya başladı ve 60. dakikada en yüksek seviyeye ulaştı (Şekil 9 A). Histaminin LH üzerindeki pozitif etkisi de 20. dakikada başladı ve 40. dakikada pike ulaştıktan sonra düşmeye başladı (Şekil 9 B). Histaminin FSH seviyesindeki olumlu etki ise, 40. dakikada başladı ve 60. dakikada en yüksek noktaya ulaştı (Şekil 9 C). Son olarak histaminin testosteron üzerindeki uyarıcı etkisi ise 20. dakikada başladı ve 40. dakikada pike ulaştıktan sonra düşüşe geçti (Şekil 9 D). Histamin (100 nmol / 5 µl; s.y.v.) plazma GnRH, LH, FSH ve testosteron seviyelerini sırasıyla $767,67 \pm 20$ pg/ml, $22,66 \pm 0,75$ mIU/ml, $15,77 \pm 0,74$ mIU/ml ve $4,34 \pm 0,25$ ng/ml seviyelerine yükseltti (Şekil 9 A-D).



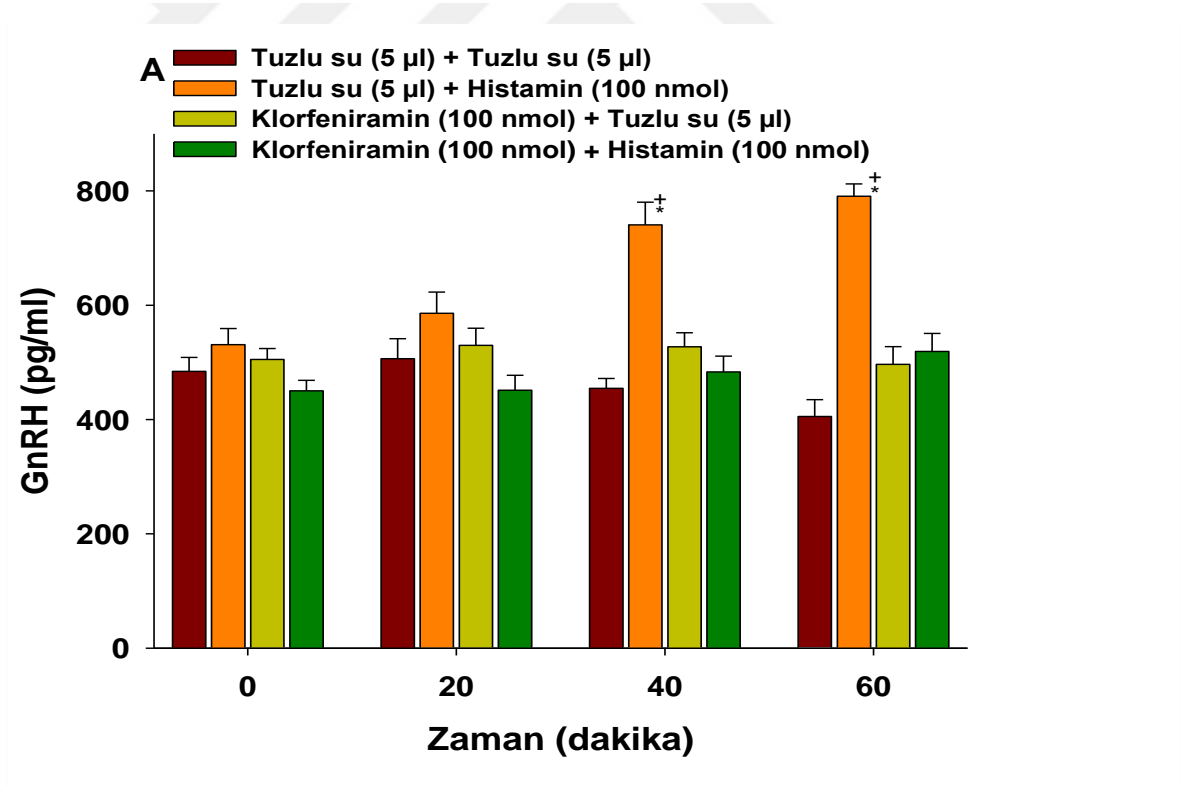


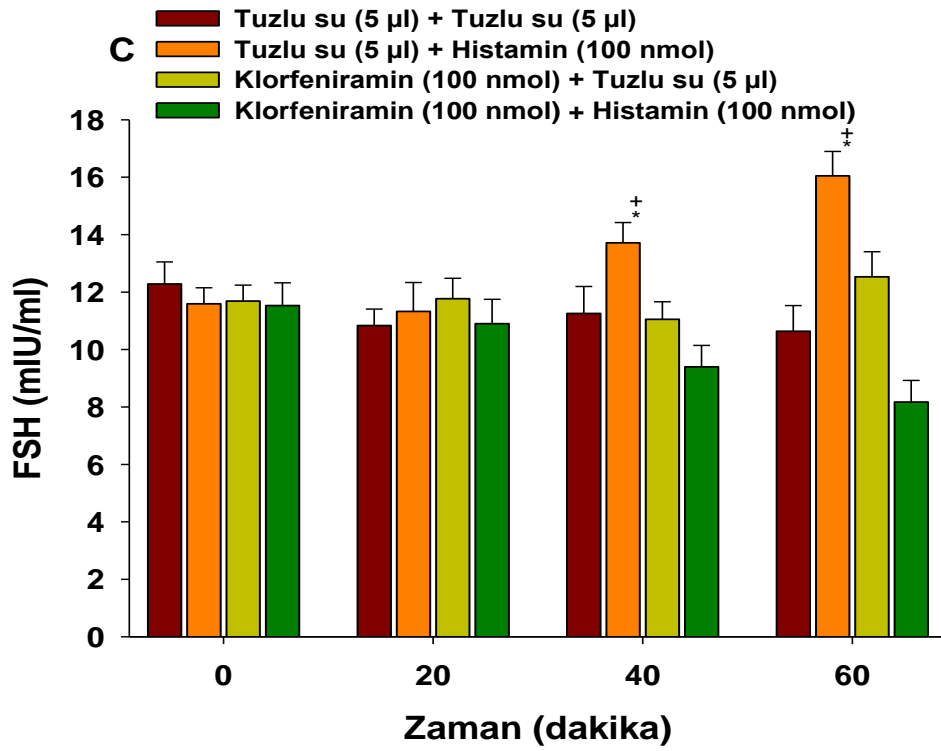
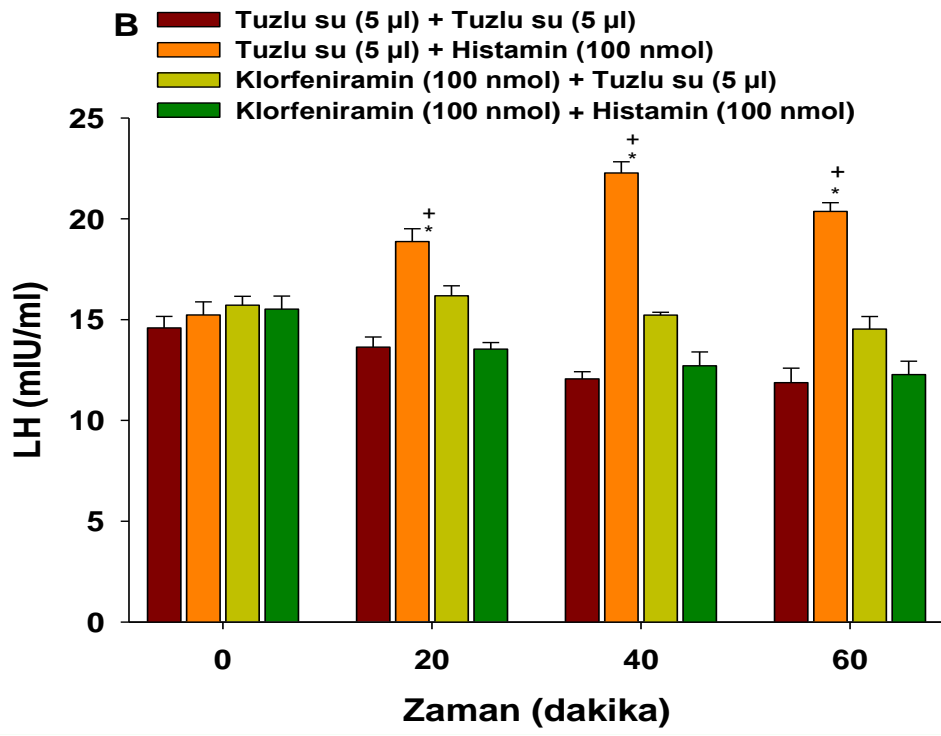
Şekil-9: Merkezi olarak enjekte edilen histaminin plazma GnRH (A), LH (B), FSH (C) ve testosteron (D) seviyelerine etkisi.

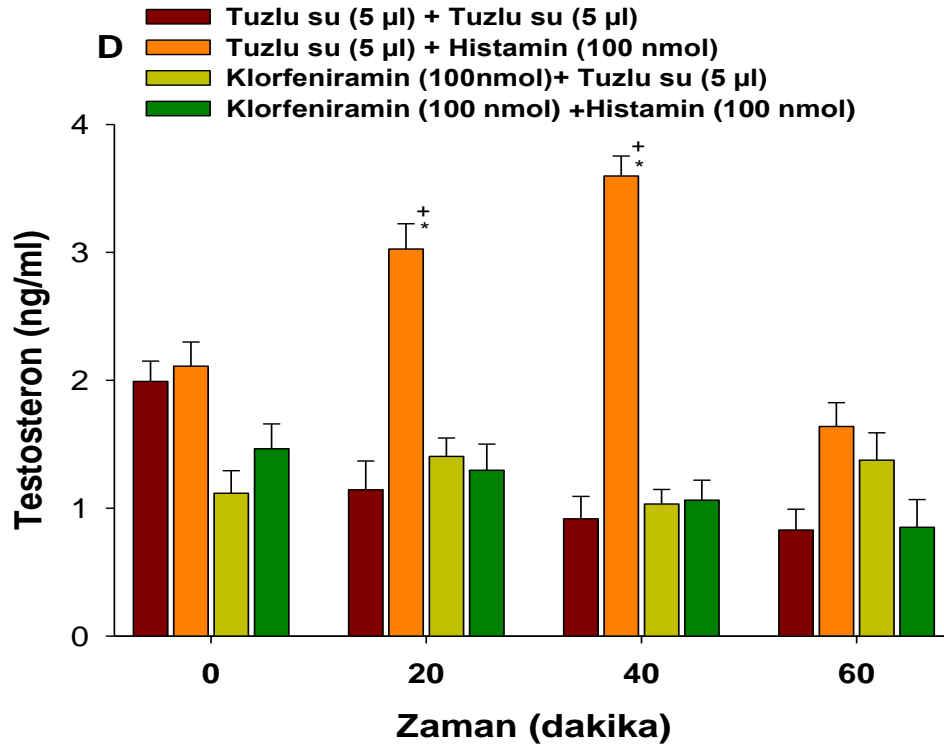
Sıçanlara stabilizasyon periyodunun sonunda histamin (50 veya 100 nmol/ 5 ul; s.y.v.) veya kontrol amaçlı % 0,9 tuzlu su (5 ul, s.y.v.) enjeksiyonları yapıldı. Plazma GnRH, FSH, LH ve testosteron seviyelerini ölçmek için % 0,9 tuzlu su veya histamin ile tedavi yapılmadan hemen önce (0 zaman noktası) ve tedavi sonrası 20., 40. ve 60. dakikalarda kan örnekleri (500 ul) toplandı. Değerler 7 sıçan ortalama \pm standart hatası olarak verilmiştir. İstatistiksel analizler iki yönlü RM-ANOVA'yı takiben post hoc *Bonferroni* testi ile yapıldı. *, $p < 0.05$, % 0,9 tuzlu su grubuna göre anlamlı farklı göstermektedir.

4.2. Erkek Sıçanlarda Merkezi Olarak Uygulanan Histaminin Seks Hormonları Üzerindeki Etkilerinde H1R'lerin Aracılığının Araştırılması

Merkezi olarak uygulanan histaminin erkek seks hormonların salınmasında ortaya çıkan uyarıcı etkilerinde merkezi sinir sisteminde bulunan H1R'lerin aracılığını incelemek için histamin (100 nmol / 5 µl; s.y.v.) veya kontrol amaçlı % 0,9 tuzlu su (5 µl; s.y.v.) enjeksiyonlarından 10 dakika önce H1R antagonisti klorfeniramin (100 nmol / 5 µl; s.y.v.) ile ön tedavi gerçekleştirildi. Ön tedaviden 10 dakika sonra histamin veya kontrol amaçlı % 0,9 tuzlu su merkezi olarak mikroenjekte edildi. Histamin veya % 0,9 tuzlu suyun verilme zamanı sıfır noktası olarak kabul edildi. Klorfeniramin verilmeden hemen önce ve histamin veya % 0,9 tuzlu su verildikten sonra 20., 40. ve 60. dakikalarda kan örnekleri alındı. Merkezi olarak enjekte edilen 100 nmol klorfeniramin ile yapılan ön tedavi histamin tarafından uyarılan GnRH, LH, FSH, ve testosteron seviyelerindeki artışları tamamen bloke etti ($p<0,05$) (Şekil 10 A-D).





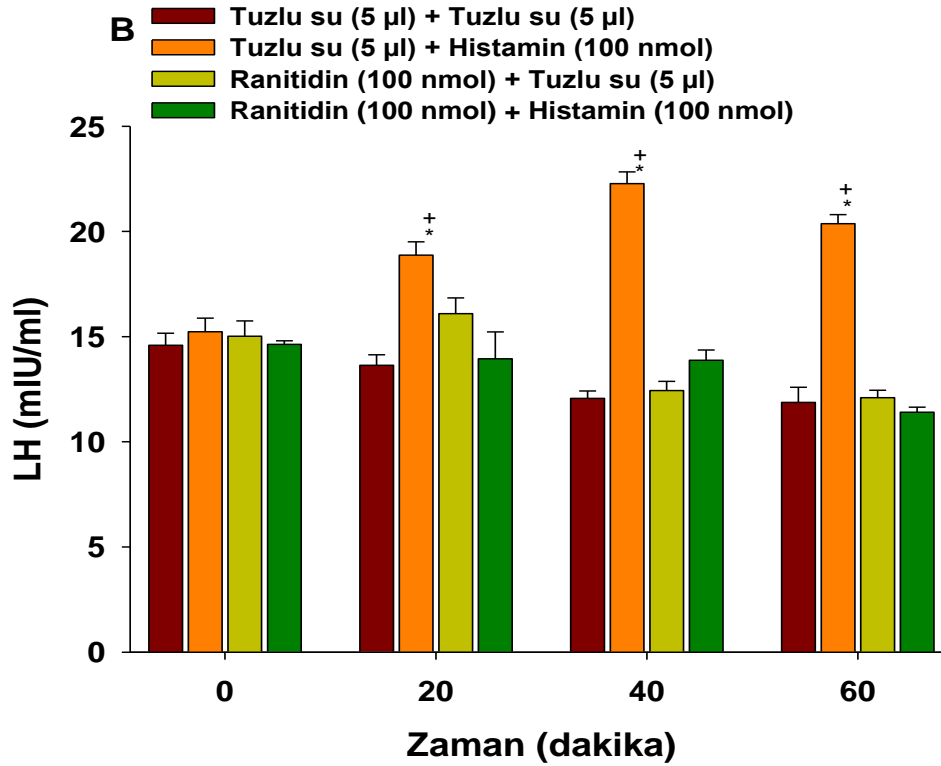
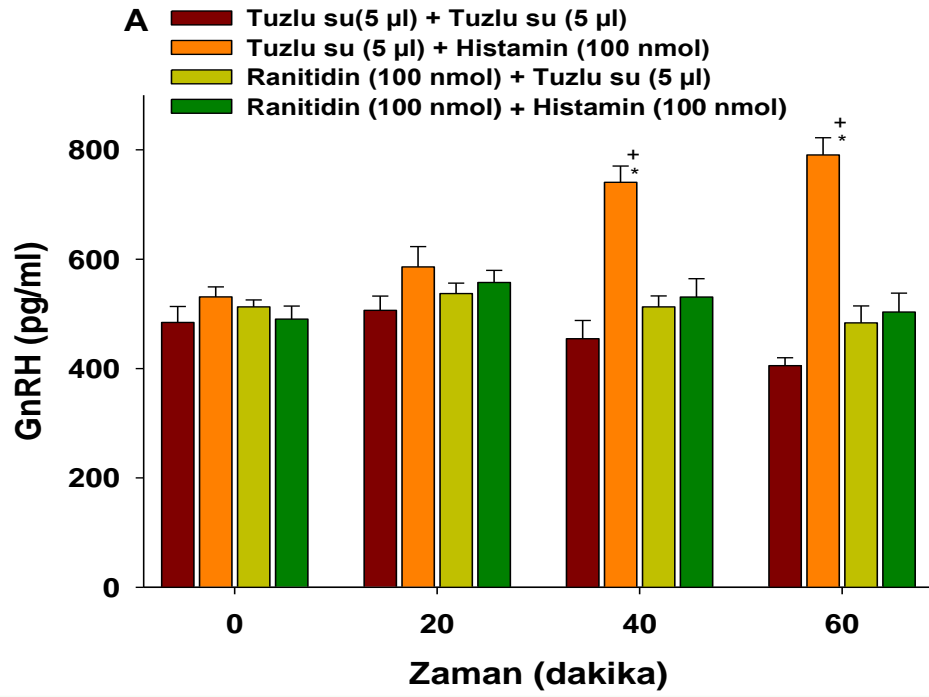


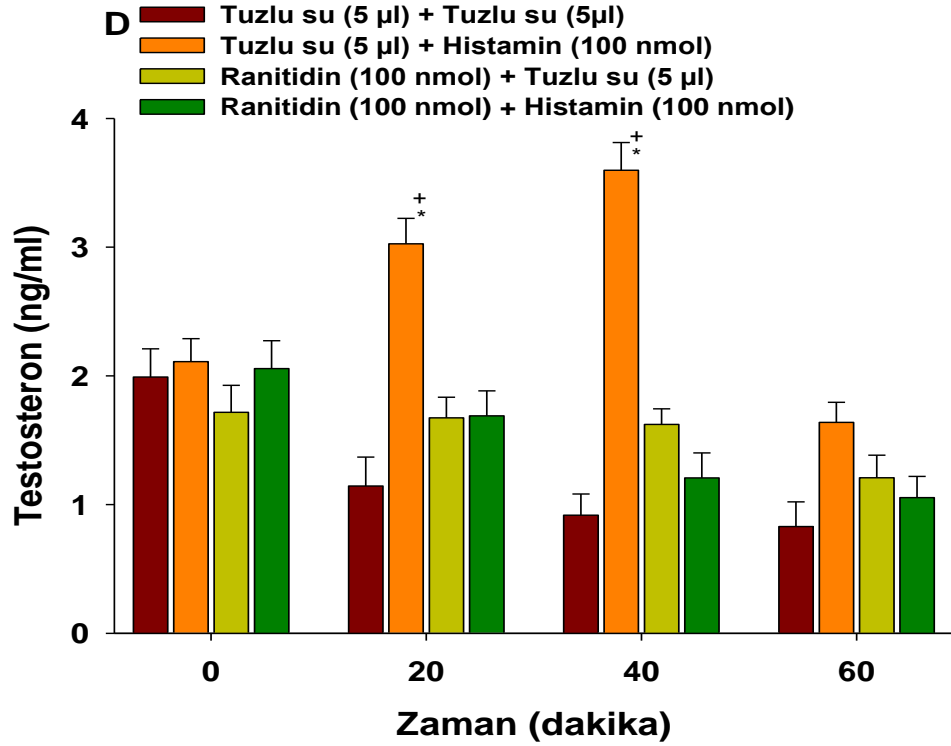
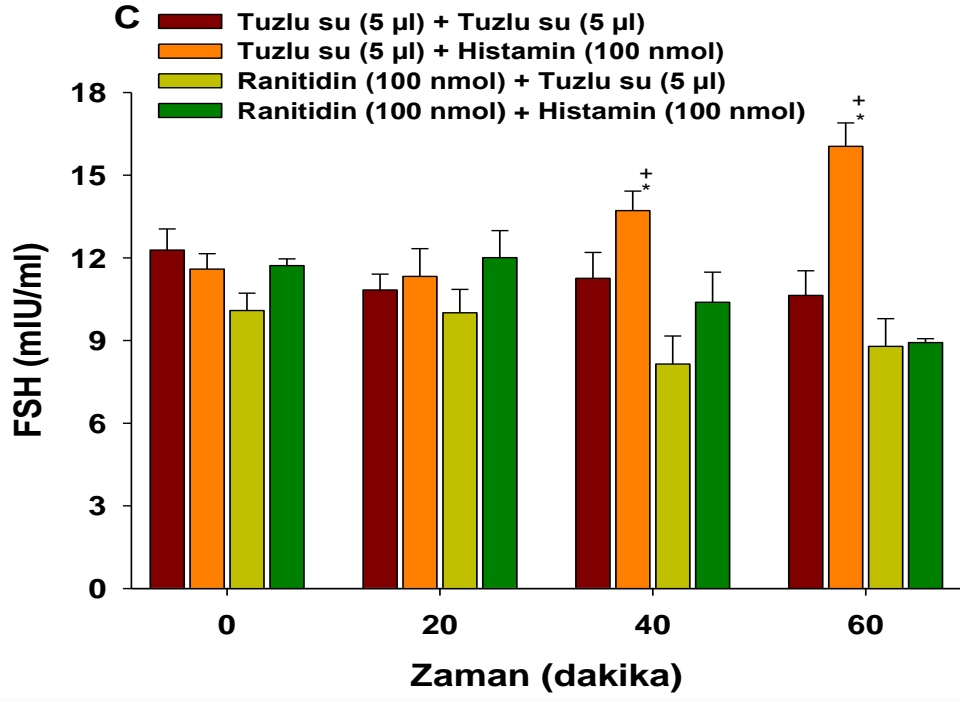
Şekil-10: Klorfeniramin ön tedavisinin merkezi olarak enjekte edilen histamin ile uyarılan plazma GnRH (A), LH (B), FSH (C) ve testosteron (D) düzeylerindeki artış üzerine etkisi.

Sıçanlara H1R antagonisti klorfeniramin (100 nmol / 5 µl; s.y.v.) ön tedavisinden 10 dakika sonra histamin (100 nmol/ 5 ul; s.y.v.) veya kontrol amaçlı % 0,9 tuzlu su (5 ul, s.y.v.) enjeksiyonları yapıldı. Plazma GnRH, FSH, LH ve testosteron seviyeleri ölçmek için % 0,9 tuzlu su veya klorfeniramin ile ön tedavi yapılmadan hemen önce (0 zaman noktası) ve histamin veya % 0,9 tuzlu su enjeksiyonundan sonra 20., 40. ve 60. dakikalarda kan örnekleri (500 ul) toplandı. Değerler 7 sıçan ortalama ± standart hatası olarak verilmiştir. İstatistiksel analizler iki yönlü RM-ANOVA'yı takiben post hoc *Bonferroni* testi ile yapıldı. * p<0.05, % 0,9 tuzlu su grubuna göre anlamlı farklı gösterirken, +p <0.05 klorfeniramin + histamin grubuna göre anlamlı farklı göstermektedir.

4.3. Erkek Sıçanlarda Merkezi Olarak Uygulanan Histamin Seks Hormonları Üzerindeki Etkilerinde H2R'lerin Aracılığının Araştırılması

Merkezi olarak uygulanan histaminin plazma GnRH, LH, FSH ve testosteron hormonları üzerindeki uyarıcı etkilerinde merkezi sinir sisteminde bulunan H2R'lerin aracılığını incelemek için histamin (100 nmol / 5 µl; s.y.v.) veya kontrol amaçlı % 0,9 tuzlu su (5 µl; s.y.v.) enjekte edilmeden 10 dakika önce H2R antagonisti ranitidin (100 nmol / 5 µl; s.y.v.) ön tedavisi yapıldı. 10 dakika sonra histamin veya kontrol amaçlı % 0,9 tuzlu su merkezi olarak enjekte edildi. Histamin veya % 0,9 tuzlu suyun verilme zamanı sıfır noktası olarak kabul edildi. Ranitidin ön tedavisinden hemen önce ve histamin veya % 0,9 tuzlu su verildikten sonra 20., 40. ve 60. dakikalarda kan örnekleri toplandı. Merkezi olarak enjekte edilen ranitidine (100 nmol) ile yapılan ön tedavi histamin tarafından oluşturulan plazma GnRH, LH, FSH, ve testosteron seviyelerindeki artışları tamamen bloke etti (p<0,05) (Şekil 11, A-D).



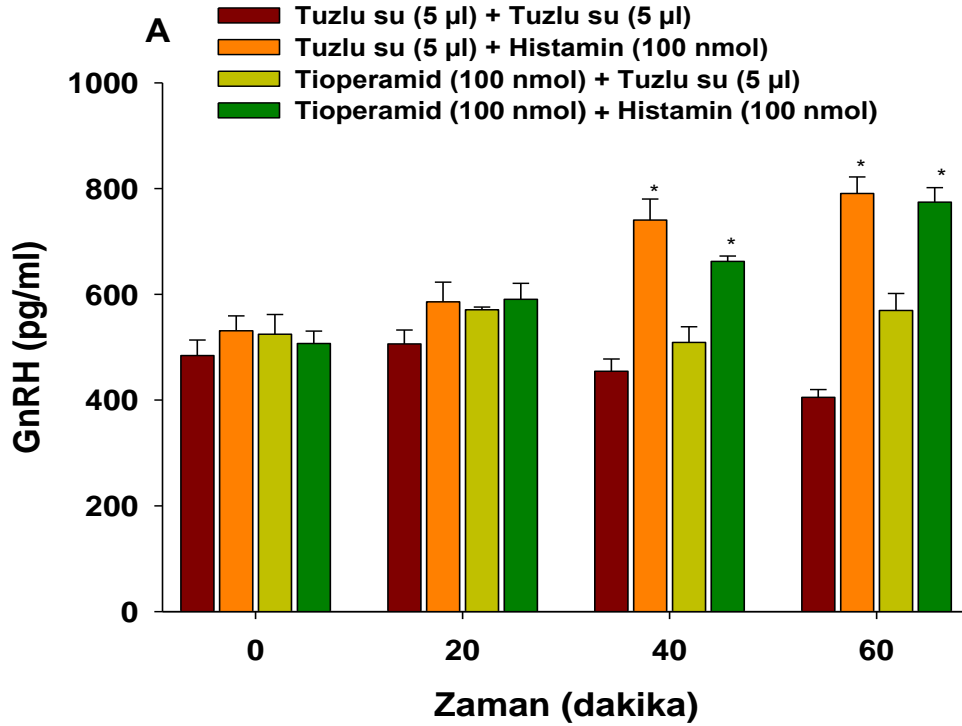


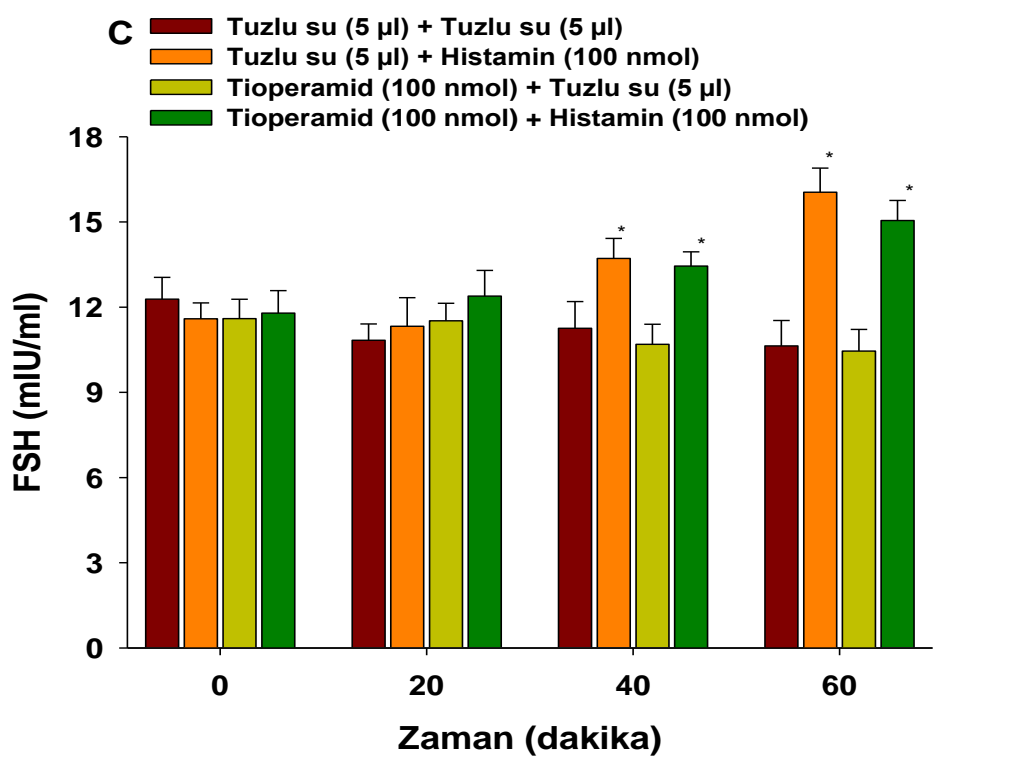
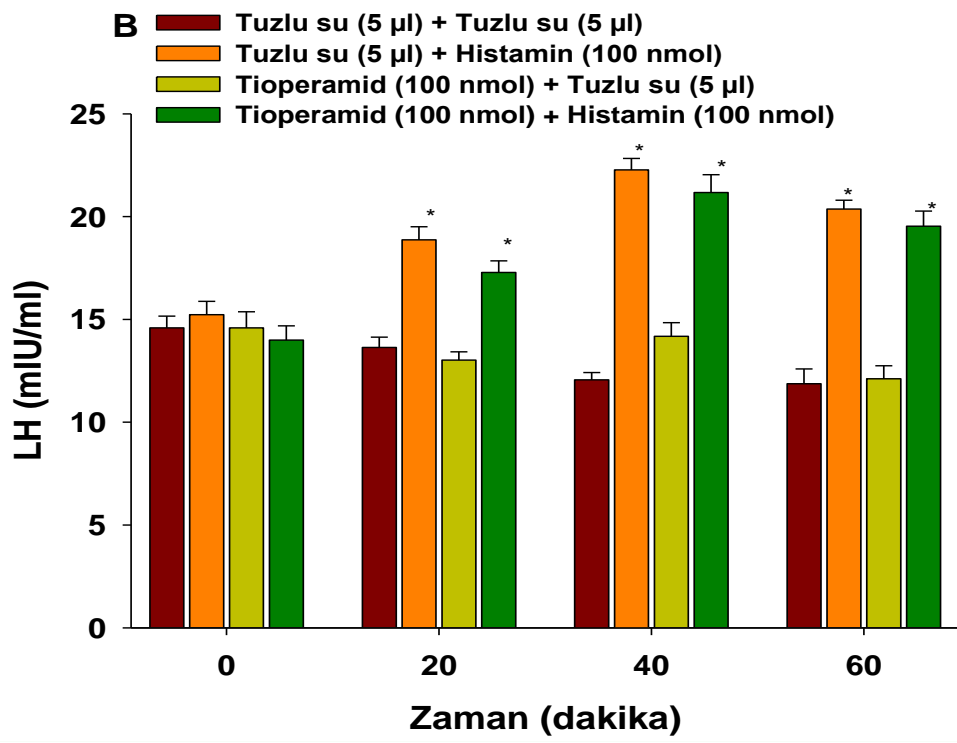
Sekil-11: Ranitidin ön tedavisinin merkezi olarak enjekte edilen histamin ile uyarılan plazma GnRH (A), LH (B), FSH (C) ve testosteron (D) düzeylerindeki artış üzerine etkisi.

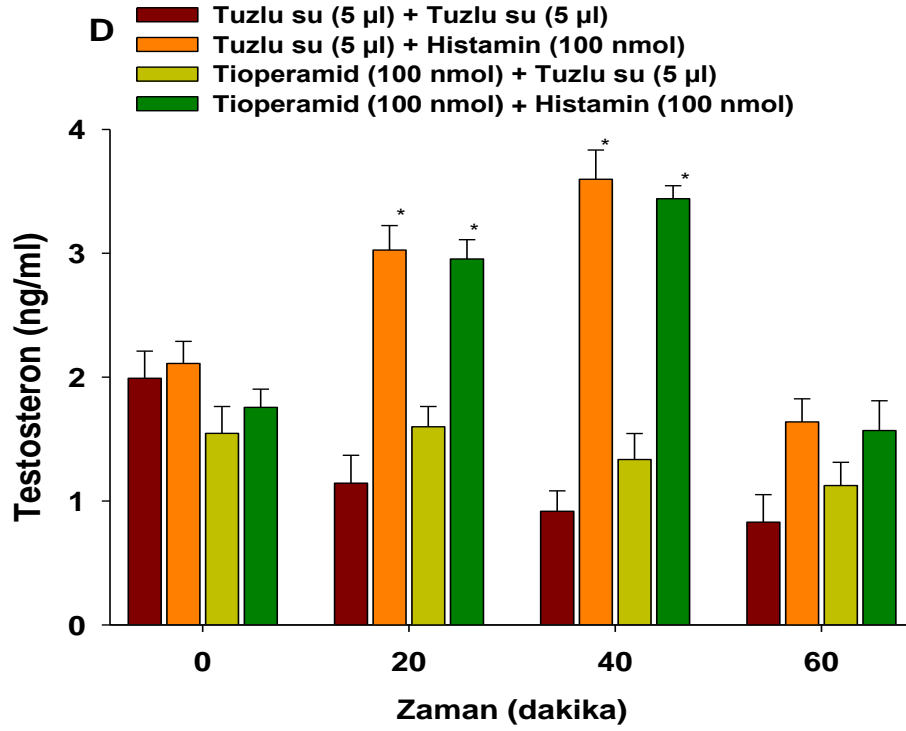
Sıçanlara H2R antagonisti ranitidin (100 nmol / 5 µl; s.y.v.) ön tedavisinden 10 dakika sonra histamin (100 nmol/ 5 ul; s.y.v.) veya kontrol amaçlı % 0,9 tuzlu su (5 ul, s.y.v.) enjeksiyonları yapıldı. Plazma GnRH, FSH, LH ve testosteron seviyelerini ölçmek için % 0,9 tuzlu su veya ranitidin ile ön tedavi yapılmadan hemen önce (0 zaman noktası) ve histamin veya % 0,9 tuzlu su enjeksiyonundan sonra 20., 40. ve 60. dakikalarda kan örnekleri (500 ul) toplandı. Değerler 7 sıçan ortalama ± standart hatası olarak verilmiştir. İstatistiksel analizler iki yönlü RM-ANOVA'yı takiben post hoc *Bonferroni* testi ile yapıldı. * p<0.05, % 0,9 tuzlu su grubuna göre anlamlı farklı gösterirken, +p <0.05 klorfeniramin + histamin grubuna göre anlamlı farklı göstermektedir.

4.4. Erkek Sıçanlarda Merkezi Olarak Uygulanan Histamin Seks Hormonları Üzerindeki Etkilerinde H3/4R'lerin Aracılığının Araştırılması

Merkezi olarak uygulanan histaminin hipotalamo-hipofizer-gonadal aks üzerindeki etkilerinde merkezi sinir sisteminde bulunan H3/4R'lerin aracılığını incelemek için histamin (100 nmol / 5 µl; s.y.v.) veya kontrol amaçlı % 0,9 tuzlu su (5 µl; s.y.v.) enjeksiyonlarından 10 dakika önce H3/4R antagonisti tioperamid (100 nmol / 5 µl; s.y.v.) ön tedavisi yapıldı. 10 dakika sonra histamin veya kontrol amaçlı % 0,9 tuzlu su merkezi olarak enjekte edildi. Histamin veya % 0,9 tuzlu suyun verilme zamanı sıfır noktası olarak kabul edildi. Tioperamid verilmeden hemen önce ve histamin veya % 0,9 tuzlu su verildikten sonra 20., 40. ve 60. dakikalarda kan örnekleri toplandı. Merkezi olarak enjekte edilen tioperamid (100 nmol) ile yapılan ön tedavinin, histamin tarafından oluşturulan plazma GnRH, LH, FSH, ve testosteron seviyelerindeki artışlara herhangi bir etkisi ortaya çıkmadı (Şekil 12, A-D).







Sekil-12: Tioperamid ön tedavisinin merkezi olarak enjekte edilen histamin ile uyarılan plazma GnRH (A), LH (B), FSH (C) ve testosteron (D) düzeylerindeki artış üzerine etkisi.

Sıçanlara H3/4R antagonisti tioperamid (100 nmol / 5 µl; s.y.v.) ile ön tedavisinden 10 dakika sonra histamin (100 nmol/ 5 µl; s.y.v.) veya kontrol amaçlı % 0,9 tuzlu su (5 µl, s.y.v.) enjeksiyonları yapıldı. Plazma GnRH, FSH, LH ve testosteron seviyelerini ölçmek için % 0,9 tuzlu su veya ranitidin ile ön tedavi yapılmadan hemen önce (0 zaman noktası) ve histamin veya % 0,9 tuzlu su enjeksiyonundan sonra 20., 40. ve 60. dakikalarda kan örnekleri (500 µl) toplandı. Değerler 7 sıçan ortalama ± standart hatası olarak verilmiştir. İstatistiksel analizler iki yönlü RM-ANOVA'yı takiben post hoc *Bonferroni* testi ile yapıldı. * p<0.05, % 0,9 tuzlu su grubuna göre anlamlı farklı göstermektedir.

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Çalışmanın sonuçları, histaminin erkek sıçanlarda merkezi olarak uygulanması sonucu, doz ve zamana bağlı olarak GnRH, LH, FSH ve testosteronu içeren seks hormonların salınımını uyardığını göstermektedir. Ayrıca GnRH, LH, FSH ve testosteron hormonları üzerine histamin reseptörlerinin aracılığını araştırmak için histamin enjeksiyonundan önce merkezi yolla H1R, H2R ve H3/4R antagonistlerin ön-tedavisi yapılmıştır. Çalışmanın bulgularına göre merkezi olarak enjekte edilen histaminin seks hormonları üzerinde uyarıcı etkiler oluşturduğu ve bu uyarıcı etkilere özellikle merkezi H1R ve H2R'lerinin aracılık ettiği gösterilmiştir.

Merkezi histaminin seks hormonlarının kontrolünde olası rolünü değerlendirmek için farklı dozlarda histamin, erkek sıçanların lateral ventriküllerine mikroenjekte edildi. 50 nmol dozunda histamin seks hormonlarının seviyelerini artırıcı bir eğilim göstermesine rağmen 100 nmol histamin plazma GnRH, LH, FSH, ve testosteron hormonların seviyelerinde sırayla % 80, % 95, % 52 ve % 144'lük artış oluşturdu. Histaminin merkezi enjeksiyonu sonrasında GnRH seviyeleri 20 dakika içinde artmaya başlayarak 60. dakikada pike ulaştı. Buna benzer şekilde, LH seviyeleri de 20 dakika içinde artarak 40. dakikada pike ulaştı. Ayrıca daha önce dişi sıçanlarda yapılan çalışmaların aksine (Libertun ve McCann, 1976), erkek sıçanlarda FSH'nın salınımının histamin enjeksiyonu sonrası 40. dakikada başladığı ve 60. dakikada pike ulaştığı görüldü. Bu bulgular GnRH ve LH salınım uyumluluğu ve dolayısıyla testosteron salınımı açısından zamansal olarak uygunluk göstermektedir. Çalışmanın bir sonraki aşamasında histamin bu etkilerine merkezi histamin reseptörlerinin aracılığını incelemek için, histamin enjeksiyonundan 10 dakika önce histamin H1R antagonist klorfeniramin, H2R antagonisti ranitidin ve H3/4R antagonisti tioperamid ile ön tedaviler gerçekleştirildi. Çalışmalar, H1R antagonisti klorfeniramin ve H2R antagonisti ranitidinin seks hormonlarının salınmasında histaminin oluşturduğu uyarıcı etkileri tamamen ortadan kaldırdığını gösterirken, H3/4R antagonisti tioperamidin, histamin ile uyarılan seks hormonlarının salınmasında herhangi bir

değişikliğe neden olmadığını gösterdi. Bu bulgular, histamin'in erkek hipotalamo-hipofizer-gonadal aksın düzenlenmesinde kritik bir rol oynadığını ve histamin uyarıcı etkisini merkezi sinir sisteminde bulunan H1R ve H2R reseptörlerini uyarak ortaya çıkardığını açıkça göstermektedir.

Histamin'in üreme sistemin kontrolünde önemli bir düzenleyici olarak görev aldığı bilinmektedir (Noris ve ark., 1995). İlk olarak tavşanlar üzerinde yapılan araştırmalarda histaminin merkezi enjeksiyonunun ovulasyona neden olduğunun keşfedilmesinden sonra, histaminin üremenin kontrolünde rol alabileceği belirtilmiştir (Sawyer, 1955). Bu bulguya dayanarak 1976 yılında ovariektomize edilmiş fareler üzerinde yapılan çalışmada, histaminin LH ve prolaktin salınımında önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir (Libertun ve McCann, 1976). Bu bulgular iki önemli soruya yol açar; ilk olarak histaminerjik nöronların üreme ile ilgili sinyalleri nasıl algıladığı, diğer soru ise bu mesajları üreme sistemine nasıl aktardıklarıdır. İlk sorunun cevabı ile ilgili olarak, üreme sisteminin durumu ile ilgili mesajları histaminerjik sisteme aktarabilen faktörleri araştırmak için çok sayıda araştırma yapılmış ve bu çalışmalar cinsiyet hormonlarının özellikle östrojenin üreme sistemi statüsünün histaminerjik nöronlara taşınmasında önemli bir rol oynadığını öne çıkarmıştır (Fekete ve ark., 1999). Ayrıca, östrojen dışında leptinin hayvanın beslenme durumunu histaminerjik sisteme ileterek reproduksiyonda önemli bir rol aldığı da belirtilmiştir (Morimoto ve ark., 1999). Ghrelin beslenmenin kontrolü üzerinde kritik bir rol oynamasına rağmen, histaminerjik nöronlar ve ghrelin arasındaki herhangi bir iletişim gözlenmemiştir (Kojima ve ark., 1999). Fakat hipotalamusta ghrelin reseptörlerin eksprese olduğu rapor edilmiştir (Kojima ve ark., 1999). İkinci soruda, üreme sistemi üzerinde histaminin kesin etki mekanizması henüz bilinmemektedir ve histaminerjik sistemin üreme sistemini hem doğrudan hem de dolaylı bir biçimde etkilediği öne çıkmıştır. Ayrıca, histaminerjik nöronların, GnRH nöronlarıyla aksosomatik ve aksodendritik bağlantılar yaptığı (Fekete ve ark., 1999) ve H1R'lerin GT1-1 hücre hatlarında eksprese olduğu da gösterilmiştir (Noris ve ark., 1995). Yapılan immünohistokimyasal çalışmalarda da histaminin, sıçanların medyan eminensinde bulunduğu da rapor edilmiştir (Berkenbosch ve Steinbusch, 1987). Yapılan diğer bir çalışma ile, histaminin merkezi sinir sistemi içerisinde LH salgısını etkilediği ancak direkt olarak hipofiz bezi seviyesinde herhangi bir etki göstermediği kanıtlanmıştır (Miyake ve ark., 1987).

Histaminerjik nöronların hücre gövdeleri, yalnızca posterior hipotalamik bölgede bulunan tüberomammiller nükleusta yer almaktadır (Panula ve ark., 1984 ve Watanabe ve ark., 1984) ve histaminerjik teller ve reseptörler, GnRH nöronlarının bulunduğu mediobazal hipotalamus ve medial ARC'de bol miktarda bulunmaktadır (Haas ve ark., 2008). Bu bölgede, histaminerjik nöronlar, genel olarak hipotalamusdaki nöronları uyararak ve özel olarak GnRH nöronları üzerinde uyarıcı bir etki göstererek üreme hormonlarının sekresyonunda görev almaktadır (Libertun ve McCann, 1976; Miyake ve ark., 1987 ve Horno ve Alvarez, 1991). Histaminin yapılan *in vivo* çalışmalarda LH salınımına neden olduğu (Libertun ve McCann, 1976; Miyake ve ark., 1987 ve Horno ve Alvarez, 1991) ve buna benzer bir şekilde *in vitro* çalışmalarda da mediobazal hipotalamus eksplantlarından GnRH salınımına neden olduğu gösterilmiştir (Miyake ve ark., 1987). Bunun yanı sıra histaminin intravenöz uygulanmasının LH salınımı üzerinde hiçbir etkisinin olmadığı da belirtilmektedir (Libertun ve McCann, 1976) ve bu bulgu histaminin kan-beyin bariyerinden geçmeme eğiliminde olduğunu düşündürmektedir. Dahası, merkezi sinir sisteminde bulunan postsinaptik histamin reseptörlerin blokajı (Miyake ve ark., 1987) veya histamin sentezinin inhibisyonu (Horno ve Alvarez, 1991), hipotalamustan GnRH salınımının ve hipofiz bezinden LH salınımının azalmasına neden olduğu bilinmektedir. Ovariectomize edilmiş sıçanlarda, histaminin merkezi yolla uygulanmasının FSH salınımı üzerinde herhangi bir değişim oluşturmadığı da gösterilmiştir (Libertun ve McCann, 1976). Çalışmamızda ise elde ettiğimiz bulgular erkek sıçan üreme aksında histaminin etkinliğinin olduğunu göstermekte olup bu sonuçlar histaminin dişi ve erkek üreme kontrolünde farklı uyarıcı etkilere sahip olabileceğini düşündürmektedir. Son zamanlarda yapılan *in vitro* çalışmalarda, mürine MA-10 leydig hücrelerine histaminin 1 nmol dozunda uygulanması testosteron üretiminde uyarıcı etki gösterirken histaminin 10 µM dozunda uygulanması testosteron üretiminde önleyici etki göstermektedir (Mondillo, 2005). Ortaya koyduğumuz hipotezde elde ettiğimiz bulgular *in vitro* çalışmalarda elde edilen bulgulara paralellik göstermektedir. Histaminin *in vivo* şartlarda düşük dozlarda verilmesinin erkek üreme sistemi üzerinde düzenleyici bir etki yarattığı da çalışmada açıkça görülmektedir. Ayrıca, histaminerjik nöronlar, variköz tellerin eşsiz bir özelliğine sahip oldukları için, histaminin üreme sistemi üzerindeki etkilerini doğrudan GnRH nöronları üzerinde bulunan reseptörler vasıtasıyla mı yoksa GnRH

nöronlarına projeksiyonları gönderen diğer nöronların üzerinde bulunan reseptörler vasıtasıyla mı gösterdiği kesin olarak bilinmemektedir.

Yapılan çalışma ile elde edilen sonuçlar erkek üreme aksının düzenlenmesinde histaminin fonksiyonel bir rol oynadığına dair kanıtlar sağlamaktadır. Çalışmamızdan elde edilen farmakolojik analiz, erkek sıçanlarda histaminin GnRH salgısı üzerindeki etkisine H1R ve H2R reseptörlerin öncelikle aracılık ettiğini göstermektedir. Histaminin hızlı bir şekilde GnRH salınımını uyardığı, H1R antagonisti olan klorfeniramin, ve H2R antagonisti ranitidinin bu etkiyi bloke ettiği ancak H3/4R antagonisti tioperamidin histaminin oluşturduğu uyarılarda herhangi bir etkisinin olmadığı görüldü. Merkezi sinir sistemi içerisinde histamin ile aktive olan dört tip histamin reseptörü (H1R, H2R ve H3/4R) bulunmaktadır (Haaksma ve ark., 1990 ve Parsons, 1991). H1R'nin aktivasyonu inositol fosfolipid hidrolizi ile ilişkiliyken, H2R adenilat siklaz aktivasyonu ile yakından ilişkili olduğu belirtilmiştir (Haaksma ve ark., 1990 ve Parsons, 1991). Üstelik, H1R ve H2R, hipotalamusta yüksek oranda eksprese edilir ve genel olarak uyarıcı reseptör olarak görev yapmaktadırlar (Haas ve ark., 2008). H3/4R, diğer taraftan, yalnızca histamin salınmasında değil aynı zamanda beynin diğer birçok nörotransmitter sistemlerinin salınmasını inhibe eden presinaptik inhibitör heteroreseptörler (Haas ve ark., 2008) olarak görev almaktadır.

Çalışmamızın sonuçları, erkek üreme sistemi içerisinde GnRH salgılanmasında histaminin uyarıcı rolü ve histaminin bu uyarıcı etkilerine H1R'lerinin aracılık etmesi daha önceden dişi sıçanlar üzerinde yapılmış olan diğer *in vivo* ve *in vitro* çalışmalar ile oldukça uyumludur (Miyake ve ark., 1987; Horno ve Alvarez, 1991 ve Noris ve ark., 1995). Dişi sıçanlarda yapılan çalışmalarda diöstrus fazında mediobazal hipotalamik fragmentlerden GnRH sekresyonunda H1R agonistinin uyarıcı bir etkiye yol açtığı ve H1R antagonistleri ile yapılan çalışmalarda ise GnRH sekresyonunun engellendiği gösterilmiştir (Miyake ve ark., 1987). Üstelik, ovariektomize edilmiş koyunlara intravenöz östrojenin uygulanmasının ardından, H1R antagonistleri ile merkezi olarak yapılan ön tedavinin ardından bazal ve östrojenle uyarılmış LH serum konsantrasyonlarında düşüşlerin olduğu gösterilmiştir (Van Kirk ve ark., 1989). Fakat H2R'lerin dişi üreme sisteminde herhangi bir etkisinin olduğuna dair kanıtlar mevcut değildir. Bunun aksine histaminin erkek üreme sistemi üzerindeki uyarıcı etkilerinde H2R'lerinin aracılığının olması dişi ve erkek sıçanlar arasında MSS'de histaminerjik

sistemin cinsiyete bağlı farklı özelliklere sahip olduğunu göstermektedir (Haas ve ark., 2008). Ayrıca histaminin seks hormonu salınımı üzerindeki uyarıcı etkilerini, hipotalamustan diğer biyojenik aminlerin salınımını uyarakta gösterdiğinin bilinmesi nedeniyle GnRH nörönlarının innervasyonunda diğer biyojen aminlerin aracılığının olabileceği de muhtemeldir (Bealer, 1993).

Sonuç olarak, çalışmamızın sonunda elde edilen sonuçlar, erkek sıçanlara merkezi olarak uygulanan histaminin, erkek hipotalamo-hipofizer-gonadal aks içerisinde yer alan GnRH, FSH, LH ve testosteron seviyelerinde doz ve zamana bağlı artışlara neden olduğunu göstermekle birlikte meydana gelen bu etkilere histaminin H1R ve H2R'lerinin aracılık ettiğini ortaya koymaktadır.

6. KAYNAKLAR

Ahima RS, Saper CB, Flier JS et al (2000) Leptin Regulation of Neuroendocrine Systems. *Frontiers in Neuroendocrinology* 21: 263–307.

Almeida AP, Beaven MA (1981) Phylogeny of histamine in vertebrate brain. *Brain Research* 208: 244–250.

Alraksinen MS, Paetau A, Paljarvi L et al (1991) Histamine neurons in human hypothalamus: Anatomy in normal and alzheimer diseased brains. *Neuroscience* 44: 465–481.

Altinbas B, Guvenc G, Erkan LG et al (2016) Histamine restores hemorrhage induced hypotension by activating cholinergic neurons in nucleus tractus solitarius. *Brain Research* 1649: 132–140.

Alvarez EO (2009) The role of histamine on cognition. *Behavioural Brain Research* 199: 183–189.

Angeles-Castellanos M, Aguilar-Roblero R, Escobar C (2003) c-Fos expression in hypothalamic nuclei of food-entrained rats. *American Journal of Physiology - Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 286: R158–R165.

Araujo AB, Wittert GA (2011) Endocrinology of the aging male. *Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism* 25: 303–319.

Arisawa M, De Palatis L, Ho R et al (1990) Stimulatory role of substance P on gonadotropin release in ovariectomized rats. *Neuroendocrinology* 51: 523–529.

Arrang JM, Garbarg M, Lancelo JC et al (1987) Highly potent and selective ligands for histamine H₃-receptors. *Nature* 327: 117–123.

Arrang JM, Gulat-Marnay C, Defontaine N et al (1991) Regulation of histamine release in rat hypothalamus and hippocampus by presynaptic galanin receptors. *Peptides* 12: 1113–1117.

- Bachman E, Travison TG, Basaria S et al (2014) Testosterone Induces Erythrocytosis via Increased Erythropoietin and Suppressed Hepcidin: Evidence for a New Erythropoietin/Hemoglobin Set Point. *The Journals of Gerontology Series A* 69: 725–735.
- Backholer K, Smith JT, Rao A et al (2010) Kisspeptin Cells in the Ewe Brain Respond to Leptin and Communicate with Neuropeptide Y and Proopiomelanocortin Cells. *Endocrinology* 151: 2233–2243.
- Bakker RA, Casarosa P, Timmerman H et al (2004) Constitutively active Gq/11-coupled receptors enable signaling by co-expressed G(i/o)-coupled receptors. *The Journal of biological chemistry* 279: 5152–5161.
- Bakker RA, Lozada AF, van Marle A et al (2006) Discovery of Naturally Occurring Splice Variants of the Rat Histamine H3 Receptor That Act as Dominant-Negative Isoforms. *Molecular Pharmacology* 69: 1194–1206.
- Barnes WG, Hough LB (2002) Membrane-bound histamine N-methyltransferase in mouse brain: possible role in the synaptic inactivation of neuronal histamine. *Journal of neurochemistry* 82: 1262–1271.
- Baronio D, Gonchoroski T, Castro K et al (2014) Histaminergic system in brain disorders: lessons from the translational approach and future perspectives. *Annals of General Psychiatry* 13: 34.
- Bassil N (2011) Late-Onset Hypogonadism. *Medical Clinics of North America* 95: 507–523.
- Bayer L, Eggermann E, Serafin M et al (2001) Orexins (hypocretins) directly excite tuberomammillary neurons. *The European journal of neuroscience* 14: 1571–1575.
- Bealer SL (1993) Histamine releases norepinephrine in the paraventricular nucleus/anterior hypothalamus of the conscious rat. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics* 264: 734–738.
- Bealer SL (1999) Central Neuronal Histamine Contributes to Cardiovascular Regulation. *News in physiological sciences* 14: 100–105.
- Bealer SL, Abell SO (1995) Paraventricular nucleus histamine increases blood pressure by adrenoreceptor stimulation of vasopressin release. *The American journal of physiology* 269: H80-5.
- Bedford JM (2015) Human Spermatozoa and Temperature: The Elephant in the Room. *Biology of Reproduction* 93: 97.
- Bennett CT, Pert A (1974) Antidiuresis produced by injections of histamine into the cat supraoptic nucleus. *Brain Research* 78: 151–156.
- Berkenbosch F, Steinbusch HW (1987) Histamine-immunostaining in the rat median eminence: an unexpected form of cross-reactivity with LH-RH. *Brain research* 405: 353–357.
- 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, 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.
- Blumenfeld Z, Ritter M (2001) Inhibin, activin, and follistatin in human fetal pituitary and gonadal physiology. *Annals of the New York Academy of Sciences* 943: 34–48.
- Bousfield GR, Dias JA (2011) Synthesis and secretion of gonadotropins including structure-function correlates. *Reviews in endocrine & metabolic disorders* 12: 289–302.
- Bowsher RR, Verburg KM, Henry DP (1983) Rat histamine N-methyltransferase. Quantification, tissue distribution, purification, and immunologic properties. *The Journal of biological chemistry* 258: 12215–12220.
- Breen KM, Davis TL, Doro LC et al (2008) Insight into the Neuroendocrine Site and Cellular Mechanism by which Cortisol Suppresses Pituitary Responsiveness to Gonadotropin-Releasing Hormone. *Endocrinology* 149: 767–773.
- Brodie TD, Crowley WF (1985) Neuroendocrine control of reproduction and its therapeutic manipulation with GnRH and its analogs. *International journal of fertility* 30: 66–70, 74–75.
- Brown RE, Haas HL (1999) On the mechanism of histaminergic inhibition of glutamate release in the rat dentate gyrus. *The Journal of physiology* 515: 777–786.
- Brown RE, Stevens DR, Haas HL (2001) The physiology of brain histamine. *Progress in Neurobiology* 63: 637–672.
- Buckland KF, Williams TJ, Conroy DM (2003) Histamine induces cytoskeletal changes in human eosinophils via the H(4) receptor. *British journal of pharmacology* 140: 1117–1127.
- Camino JE, Tena-Sempere M, Gaytan F et al (2003) Expression of Ghrelin in the Cyclic and Pregnant Rat Ovary. *Endocrinology* 144: 1594–1602.
- Campos P, Herbison AE (2014) Optogenetic activation of GnRH neurons reveals minimal requirements for pulsatile luteinizing hormone secretion. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 111: 18387–18392.
- Caprio M, Fabbrini E, Ricci G et al (2003) Ontogenesis of Leptin Receptor in Rat Leydig Cells. *Biology of Reproduction* 68: 1199–1207.
- Caraty A, Locatelli A (1988) Effect of time after castration on secretion of LHRH and LH in the ram. *Journal of reproduction and fertility* 82: 263–269.
- Carmel PW, Araki S, Ferin M (1976) Pituitary Stalk Portal Blood Collection in Rhesus Monkeys: Evidence for Pulsatile Release of Gonadotropin-Releasing Hormone (GnRH). *Endocrinology* 99:243–248.
- Casanueva FF, Dieguez C (1999) Neuroendocrine Regulation and Actions of Leptin. *Frontiers in Neuroendocrinology* 20: 317–363.

- Cates PS, Li XF, O'Byrne KT (2004) The Influence of 17beta-oestradiol on Corticotrophin-releasing Hormone Induced Suppression of Luteinising Hormone Pulses and the Role of CRH in Hypoglycaemic Stress-induced Suppression of Pulsatile LH Secretion in the Female Rat. *Stress* 7: 113–118.
- Chang RS, Tran VT, Snyder SH (1979) Heterogeneity of histamine H1-receptors: species variations in [3H]mepyramine binding of brain membranes. *Journal of neurochemistry* 32: 1653–1663.
- Chehab FF, Mounzih K, Lu R et al (1997) Early onset of reproductive function in normal female mice treated with leptin. *Science* 275: 88–90.
- Chen A, Yahalom D, Ben-Aroya N et al (1998) A second isoform of gonadotropin-releasing hormone is present in the brain of human and rodents. *FEBS Letters* 435: 199–203.
- Chen M, Hsu I, Wolfe A et al (2009) Defects of Prostate Development and Reproductive System in the Estrogen Receptor-? Null Male Mice. *Endocrinology* 150: 251–259.
- Cheon KW, Lee HS, Parhar IS et al (2001) Expression of the second isoform of gonadotrophin-releasing hormone (GnRH-II) in human endometrium throughout the menstrual cycle. *Molecular human reproduction* 7: 447–452.
- Chung YH, Miyake H, Kamei C et al (1984) Analgesic effect of histamine induced by intracerebral injection into mice. *Agents and actions* 15: 137–142.
- Church MK, Church DS (2013) Pharmacology of antihistamines. *Indian journal of dermatology* 58: 219–224.
- Clark, WG, Lipton JM (1985) Changes in body temperature after administration of amino acids, peptides, dopamine, neuroleptics and related agents: II. *Neuroscience and biobehavioral reviews* 9: 299–371.
- Clarke IJ, Arbabi L (2016) New concepts of the central control of reproduction, integrating influence of stress, metabolic state, and season. *Domestic Animal Endocrinology* 56: S165–S179.
- Clarke IJ, Campbell R, Smith JT et al (2012) Chapter 9 – Neuroendocrine Control of Reproduction. In *Handbook of Neuroendocrinology*. 1st edition, Academic Press, pp: 197–235.
- Clarke IJ, Cummins JT (1982) The temporal relationship between gonadotropin releasing hormone (GnRH) and luteinizing hormone (LH) secretion in ovariectomized ewes. *Endocrinology* 111: 1737–1739.
- Clarke IJ, Cummins JT, de-Kretser DM (1983) Pituitary gland function after disconnection from direct hypothalamic influences in the sheep. *Neuroendocrinology* 36: 376–384.
- Clarke IJ, Pompolo S (2005) Synthesis and secretion of GnRH. *Animal Reproduction Science* 88: 29–55.
- Clarke IJ, Sari IP, Qi Y et al (2008) Potent Action of RFamide-Related Peptide-3 on

Pituitary Gonadotropes Indicative of a Hypophysiotropic Role in the Negative Regulation of Gonadotropin Secretion. *Endocrinology* 149: 5811–5821.

Clarke IJ, Tobin VA, Pompolo S et al (2005) Effects of Changing Gonadotropin-Releasing Hormone Pulse Frequency and Estrogen Treatment on Levels of Estradiol Receptor- α and Induction of Fos and Phosphorylated Cyclic Adenosine Monophosphate Response Element Binding Protein in Pituitary Gonadotropes. *Endocrinology* 146: 1128–1137.

Clarkson J, Herbison AE (2006) Development of GABA and glutamate signaling at the GnRH neuron in relation to puberty. *Molecular and Cellular Endocrinology* 25: 254–255:32–38.

Coll AP, Yeo GS (2013) The hypothalamus and metabolism: integrating signals to control energy and glucose homeostasis. *Current Opinion in Pharmacology* 13: 970–976.

Connelly W, Shenton F, 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.

Constantin S (2011) Physiology of the gonadotrophin-releasing hormone (GnRH) neurone: studies from embryonic GnRH neurones. *Journal of neuroendocrinology* 23: 542–553.

d'Anglemont de Tassigny X, Fagg LA, Carlton MBL et al (2008) Kisspeptin Can Stimulate Gonadotropin-Releasing Hormone (GnRH) Release by a Direct Action at GnRH Nerve Terminals. *Endocrinology* 149: 3926–3932.

Dai H, Kaneko K, Kato H et al (2007) Selective cognitive dysfunction in mice lacking histamine H1 and H2 receptors. *Neuroscience Research* 57: 306–313.

Dale HH, Laidlaw PP (1910) The physiological action of beta-aminazolyethylamine. *The Journal of physiology* 41: 318–44.

Dalkin AC, Haisenleder DJ, Ortolano GA et al (1989) The Frequency of Gonadotropin-Releasing-Hormone Stimulation Differentially Regulates Gonadotropin Subunit Messenger Ribonucleic Acid Expression. *Endocrinology* 125: 917–923.

de Kretser DM, Hedger MP, Loveland KL et al (2002) Inhibins, activins and follistatin in reproduction. *Human reproduction update* 8: 529–541.

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

Demling RH (2005) The role of anabolic hormones for wound healing in catabolic states. *Journal of burns and wounds* 4: 46–59.

Dhandapani KM, Brann DW (2000) The role of glutamate and nitric oxide in the reproductive neuroendocrine system. *Biochemistry and cell biology* 78: 165–179.

Diewald L, Heimrich B, Büsselberg D et al (1997) Histaminergic system in co-cultures of hippocampus and posterior hypothalamus: a morphological and

- electrophysiological study in the rat. *The European journal of neuroscience* 9: 2406–2413.
- Dismukes K, Snyder SH (1974) Histamine turnover in rat brain. *Brain research* 78: 467–481.
- DiVall SA, Williams TR, Carver SE et al (2010) Divergent roles of growth factors in the GnRH regulation of puberty in mice. *Journal of Clinical Investigation* 120: 2900–2909.
- Dobs A (2003) Role of testosterone in maintaining lean body mass and bone density in HIV-infected patients. *International Journal of Impotence Research* 15: 21–25.
- Döcke F, Dörner G (1965) The mechanism of the induction of ovulation by oestrogens. *The Journal of endocrinology* 33: 491–499.
- Drutel G, Peitsaro N, Karlstedt K et al (2001) Identification of Rat H Receptor Isoforms with Different Brain Expression and Signaling Properties. *Molecular Pharmacology* 59: 1–8.
- Duch DS, Bowers SW, Nichol CA (1978) Elevation of brain histamine levels by diaminopyrimidine inhibitors of histamine N-methyl transferase. *Biochemical pharmacology* 27: 1507–1509.
- Duggal PS, Weitsman SR, Magoffin DA et al (2002) Expression of the long (OB-RB) and short (OB-RA) forms of the leptin receptor throughout the oestrous cycle in the mature rat ovary. *Reproduction* 123: 899–905.
- Dwyer AA, Hayes FJ, Plummer L et al (2010) The long-term clinical follow-up and natural history of men with adult-onset idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 95: 4235–4243.
- El-Hefnawy T, Ioffe S, Dym M (2000) Expression of the Leptin Receptor during Germ Cell Development in the Mouse Testis. *Endocrinology* 141: 2624–2630.
- Ennis M, Truneh A, White JR et al (1981) Inhibition of histamine secretion from mast cells. *Nature* 289: 186–187.
- Erickson JD, Schafer MK, Bonner TI et al (1996) Distinct pharmacological properties and distribution in neurons and endocrine cells of two isoforms of the human vesicular monoamine transporter. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 93: 5166–5171.
- Ericson H, Blomqvist A, Köhler C (1991) Origin of neuronal inputs to the region of the tuberomammillary nucleus of the rat brain. *Journal of Comparative Neurology* 311: 45–64.
- Ericson H, Watanabe T, Köhler 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.
- Eriksson KS, Sergeeva O, Brown RE et al (2001) Orexin/hypocretin excites the histaminergic neurons of the tuberomammillary nucleus. *The Journal of neuroscience* :

the official journal of the Society for Neuroscience 21: 9273–9279.

Fan NC, Jeung EB, Peng C et al (1994) The human gonadotropin-releasing hormone (GnRH) receptor gene: cloning, genomic organization and chromosomal assignment. *Mol Cell Endocrinol* 103: R1-6.

Fekete C, Strutton PH, Cagampang FRA 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.

Fellmann D, Bresson JL, Clavequin MC et al (1982) Quantitative immunocytochemical studies on the gonadotrophs isolated from the pituitary of the male rat. *Cell and tissue research* 224: 137–144.

Fernandez-Fernandez R, Navarro VM, Barreiro ML et al (2005) Effects of Chronic Hyperghrelinemia on Puberty Onset and Pregnancy Outcome in the Rat. *Endocrinology* 146: 3018–3025.

Fernandez-Fernandez R, Tena-Sempere M, Aguilar E et al (2004) Ghrelin effects on gonadotropin secretion in male and female rats. *Neuroscience Letters* 362: 103–107.

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

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.

Findlay JK, Drummond AE, Dyson M et al (2001) Production and actions of inhibin and activin during folliculogenesis in the rat. *Molecular and cellular endocrinology* 180: 139–144.

Fink G (1979) Feedback Actions of Target Hormones on Hypothalamus and Pituitary With Special Reference to Gonadal Steroids. *Annual Review of Physiology* 41: 571–585.

Fink G (1988) The G. W. Harris lecture. Steroid control of brain and pituitary function. *Quarterly journal of experimental physiology* 73: 257–293.

Fink G (2012) Chapter 5 – Neural Control of the Anterior Lobe of the Pituitary Gland (Pars Distalis). In *Handbook of Neuroendocrinology*. 1st edition, Academic Press, pp: 97–137.

Fleckenstein AE, Lookingland KJ, Moore KE (1992) Evidence that histamine-stimulated prolactin secretion is not mediated by an inhibition of tuberoinfundibular dopaminergic neurons. *Life sciences* 51: 741–746.

Fleming JV, Fajardo I, Langlois MR et al (2004) The C-terminus of rat L-histidine decarboxylase specifically inhibits enzymic activity and disrupts pyridoxal phosphate-dependent interactions with L-histidine substrate analogues. *The Biochemical journal* 381: 769–778.

- Friedman JM, Halaas JL (1998) Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature* 395: 763–770.
- Furuta M, Funabashi T, Kimura F (2001) Intracerebroventricular Administration of Ghrelin Rapidly Suppresses Pulsatile Luteinizing Hormone Secretion in Ovariectomized Rats. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 288: 780–785.
- Garcia MC, Lopez M, Alvarez CV et al (2007) Role of ghrelin in reproduction. *Reproduction* 133: 531–540.
- Gatti PJ, Gertner SB (1983) The effect of a vasopressin antagonist on the pressor response to histamine administered centrally. *Neuropharmacology* 22: 895–902.
- Gaytan F, Barreiro ML, Caminos JE et al (2004) Expression of Ghrelin and Its Functional Receptor, the Type 1a Growth Hormone Secretagogue Receptor, in Normal Human Testis and Testicular Tumors. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 89: 400–409.
- Gaytan F, Barreiro ML, Chopin LK et al (2003) Immunolocalization of Ghrelin and Its Functional Receptor, the Type 1a Growth Hormone Secretagogue Receptor, in the Cyclic Human Ovary. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 88: 879–887.
- Gbahou F, Vincent L, Humbert-Claude M, Tardivel-Lacombe J et al (2006) Compared pharmacology of human histamine H₃ and H₄ receptors: structure-activity relationships of histamine derivatives. *British Journal of Pharmacology* 147: 744–754.
- Genovese A, Spadaro G (1997) Highlights in cardiovascular effects of histamine and H₁-receptor antagonists. *Allergy* 52: 67–78.
- Gerald MC, Maickel RP (1972) Studies on the possible role of brain histamine in behaviour. *British journal of pharmacology* 44: 462–471.
- Gonzalez LC, Pinilla L, Tena-Sempere M et al (1999) Leptin (116-130) stimulates prolactin and luteinizing hormone secretion in fasted adult male rats. *Neuroendocrinology* 70: 213–220.
- Gore AC, Wu TJ, Rosenberg JJ et al (1996) Gonadotropin-releasing hormone and NMDA receptor gene expression and colocalization change during puberty in female rats. *The Journal of neuroscience* 16: 5281–5289.
- Gore AC, Yeung G, Morrison JH et al (2000) Neuroendocrine Aging in the Female Rat: The Changing Relationship of Hypothalamic Gonadotropin-Releasing Hormone Neurons and N-Methyl-D-Aspartate Receptors. *Endocrinology* 141: 4757–4767.
- Gore AC, Roberts JL (1997) Regulation of gonadotropin-releasing hormone gene expression in vivo and in vitro. *Frontiers in neuroendocrinology* 18: 209–245.
- Gospodarowicz D, Lau K (1989) Pituitary follicular cells secrete both vascular endothelial growth factor and follistatin. *Biochemical and biophysical research communications* 165: 292–298.
- Green JP, Prell GD, Khandelwal JK et al (1987) Aspects of histamine metabolism.

Agents and Actions 22: 1–15.

Green MD, Cox B, Lomax P (1976) Sites and mechanisms of action of histamine in the central thermoregulatory pathways of the rat. *Neuropharmacology* 15: 321–324.

Grilli R, Sibilia V, Torsello A et al (1996) Role of the neuronal histaminergic system in the regulation of somatotrophic function: comparison between the neonatal and the adult rat. *The Journal of endocrinology* 151: 195–201.

Grober MS, Winterstein GM, Ghazanfar AA et al (1998) The Effects of Estradiol on Gonadotropin-Releasing Hormone Neurons in the Developing Mouse Brain. *General and comparative endocrinology* 112: 356–363.

Gulat-Marnay C, Lafitte A, Arrang JM et al (1989) Modulation of histamine release and synthesis in the brain mediated by alpha 2-adrenoceptors. *Journal of neurochemistry* 53: 513–518.

Gulat-Marnay C, Lafitte A, Arrang JM et al (1990) Modulation of histamine release in the rat brain by kappa-opioid receptors. *Journal of neurochemistry* 55: 47–53.

Haaksma EE, Leurs R, Timmerman H (1990) Histamine receptors: subclasses and specific ligands. *Pharmacology & therapeutics* 47: 73–104.

Haas H, Panula P (2003) The role of histamine and the tuberomammillary nucleus in the nervous system. *Nature reviews. Neuroscience* 4: 121–130.

Haas HL, Konnerth A (1983) Histamine and noradrenaline decrease calcium-activated potassium conductance in hippocampal pyramidal cells. *Nature* 302: 432–434.

Haas HL, Sergeeva OA, Selbach O (2008) Histamine in the Nervous System. *Physiological Reviews* 88: 1183–1241.

Haisenleder DJ, Katt JA, Ortolano GA et al (1988) Influence of Gonadotropin-Releasing Hormone Pulse Amplitude, Frequency, and Treatment Duration on the Regulation of Luteinizing Hormone (LH) Subunit Messenger Ribonucleic Acids and LH Secretion. *Molecular Endocrinology* 2: 338–343.

Han TS, Bouloux PMG (2010) What is the optimal therapy for young males with hypogonadotropic hypogonadism? *Clinical Endocrinology* 72: 731–737.

Harris GW (1951) Neural control of the pituitary gland. I. The neurohypophysis. *British medical journal* 2: 559–64.

Hayashi H, Takagi H, Takeda N et al (1984) Fine structure of histaminergic neurons in the caudal magnocellular nucleus of the rat as demonstrated by immunocytochemistry using histidine decarboxylase as a marker. *The Journal of Comparative Neurology* 229: 233–241.

Hayes FJ, Hall JE, Boepple PA et al (1998) Differential control of gonadotropin secretion in the human: Endocrine role of inhibin. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 83: 1835–1841.

Hayflick JS, Adelman JP, Seeburg PH (1989) The complete nucleotide sequence of the human gonadotropin-releasing hormone gene. *Nature* 337: 6403–6404.

- Heiliwell RJA, Williams LM (1992) Melatonin Binding Sites in the Ovine Brain and Pituitary: Characterization During the Oestrous Cycle. *Journal of Neuroendocrinology* 4: 287–294.
- Henry BA, Goding JW, Tilbrook AJ et al (2001) Intracerebroventricular infusion of leptin elevates the secretion of luteinising hormone without affecting food intake in long-term food-restricted sheep, but increases growth hormone irrespective of bodyweight. *Journal of Endocrinology* 168: 67–77.
- Herbison AE (1998) Multimodal Influence of Estrogen upon Gonadotropin-Releasing Hormone Neurons. *Endocrine Reviews* 19: 302–330.
- Herbison, A.E. (2016) Control of puberty onset and fertility by gonadotropin-releasing hormone neurons. *Nature Reviews Endocrinology* 12: 452–466.
- Hoffman GE, Le WW, Franceschini I et al (2011) Expression of Fos and in Vivo Median Eminence Release of LHRH Identifies an Active Role for Preoptic Area Kisspeptin Neurons in Synchronized Surges of LH and LHRH in the Ewe. *Endocrinology* 152: 214–222.
- Hofstra CL, Desai PJ, Thurmond RL et al (2003) Histamine H4 Receptor Mediates Chemotaxis and Calcium Mobilization of Mast Cells. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 305: 1212–1221.
- Horno NM, Alvarez EO (1991) The participation of histaminergic receptors of the rostral hypothalamus on the tonic release of luteinizing hormone (LH) in adult spayed rats under estrogen and progesterone treatment. *Journal of neural transmission* 83: 97–105.
- Hough LB (1988) Cellular localization and possible functions for brain histamine: recent progress. *Progress in neurobiology* 30: 469–505.
- Hough LB, Khandelwal JK, Green JP (1984) Histamine turnover in regions of rat brain. *Brain Research* 291: 103–109.
- Hösli L, Haas HL (1971) Effects of histamine, histidine and imidazole acetic acid on neurones of the medulla oblongata of the cat. *Experientia* 27: 1311–1312.
- Hrabovszky E, Liposits Z (2013) Afferent neuronal control of type-I gonadotropin releasing hormone neurons in the human. *Frontiers in Endocrinology* 4: 1–19.
- Hrabovszky E, Shughrue PJ, Merchenthaler I et al (2000) Detection of Estrogen Receptor- β Messenger Ribonucleic Acid and 125 I-Estrogen Binding Sites in Luteinizing Hormone-Releasing Hormone Neurons of the Rat Brain. *Endocrinology* 141: 3506–3509.
- Huang HT, Guo JJ, Huang YH et al (2013) Histamine-induced changes in rat tracheal goblet cell mucin store and mucosal edema. *Histochemistry and Cell Biology* 139: 717–726.
- Inagaki N, Yamatodani A, Ando-Yamamoto M et al (1988) Organization of histaminergic fibers in the rat brain. *Journal of Comparative Neurology* 273: 283–300.
- Inzunza O, Serón-Ferré MJ, Bravo H et al (2000) Tuberomammillary nucleus

activation anticipates feeding under a restricted schedule in rats. *Neuroscience letters* 293: 139–142.

Iqbal J, Kurose Y, Canny B et al (2006) Effects of Central Infusion of Ghrelin on Food Intake and Plasma Levels of Growth Hormone, Luteinizing Hormone, Prolactin, and Cortisol Secretion in Sheep. *Endocrinology* 147: 510–519.

Iremonger KJ, Constantin S, Liu X et al (2010) Glutamate regulation of GnRH neuron excitability. *Brain Research* 1364: 35–43.

Ishikawa T, Fujioka H, Ishimura T et al (2006) Ghrelin Expression in Human Testis and Serum Testosterone Level. *Journal of Andrology* 28: 320–324.

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.

Ishizuka T, Yamatodani A (2012) Integrative role of the histaminergic system in feeding and taste perception. *Frontiers in systems neuroscience* 6: 44.

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, Kasperska-Zajac A (2012) The Role of the Histaminergic System in the Central Cardiovascular Regulation in Haemorrhagic Hypotension. *Folia Medica Cracoviensia* 52: 31–41.

Kakar SS, Malik MT, Winters SJ et al (2004) Gonadotropin-Releasing Hormone Receptors: Structure, Expression, and Signaling Transduction. *Vitamins and Hormones* 69: 151–207.

Kano M, Fukudo S, Tashiro A et al (2004) Decreased histamine H1 receptor binding in the brain of depressed patients. *European Journal of Neuroscience* 20: 803–810.

Kaynard AH, Pau KYF, Hess DL et al (1990) Third-Ventricular Infusion of Neuropeptide Y Suppresses Luteinizing Hormone Secretion in Ovariectomized Rhesus Macaques. *Endocrinology* 127: 2437–2444.

Keri RA, Wolfe MW, Saunders TL et al (1994) The proximal promoter of the bovine luteinizing hormone beta-subunit gene confers gonadotrope-specific expression and regulation by gonadotropin-releasing hormone, testosterone, and 17 beta-estradiol in transgenic mice. *Molecular Endocrinology* 8: 1807–1816.

Kerkerian L, Guy J, Lefèvre G et al (1985) Effects of neuropeptide Y (NPY) on the release of anterior pituitary hormones in the rat. *Peptides* 6: 1201–1204.

Kjaer A (1996) Neurohypophysial peptides. Histaminergic regulation and function in adenoypophysial secretion. *Danish medical bulletin* 43: 391–406.

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, Jørgensen H et al (1998) Dehydration-induced renin secretion:

involvement of histaminergic neurons. *Neuroendocrinology* 67: 325–329.

Kjaer A, Knigge U, Rouleau A et al (1994a) Dehydration-induced release of vasopressin involves activation of hypothalamic histaminergic neurons. *Endocrinology* 135: 675–681.

Kjaer A, Larsen PJ, Knigge U, Müller M et al (1994b) Histamine stimulates c-fos expression in hypothalamic vasopressin-, oxytocin-, and corticotropin-releasing hormone-containing neurons. *Endocrinology* 134: 482–491.

Klein MC, Gertner SB (1981) Evidence for a role of endogenous histamine in central cardiovascular regulation: inhibition of histamine-N-methyltransferase by SKF 91488. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics* 216: 315–320.

Klein R, Findlay JK, Clarke IJ et al (1993) Radioimmunoassay of FSH-suppressing protein in the ewe: concentrations during the oestrous cycle and following ovariectomy. *The Journal of endocrinology* 137: 433–443.

Knigge U, Warberg J (1991a) Neuroendocrine functions of histamine. *Agents and actions. Supplements* 33: 29–53.

Knigge U, Warberg J (1991b) The role of histamine in the neuroendocrine regulation of pituitary hormone secretion. *Acta endocrinologica* 124: 609–619.

Knobil E, Plant TM, Wildt L et al (1980) Control of the rhesus monkey menstrual cycle: Permissive role of hypothalamic Gonadotropin-releasing hormone. *Science* 207:1371–1373.

Kobayashi RM, Kopin IJ (1974) The effects of stress and environmental lighting on histamine in the rat brain. *Brain Research* 74: 356–359.

Kobilka BK (2007) G protein coupled receptor structure and activation. *Biochimica et biophysica acta* 1768: 794–807.

Kogawa K, Ogawa K, Hayashi Y et al (1991) Immunohistochemical localization of follistatin in rat tissues. *Endocrinologia japonica* 38: 383–391.

Kojima M, Hosoda H, Date Y et al (1999) Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 402: 656–660.

Kojima M, Hosoda H, Matsuo H et al (2001) Ghrelin: discovery of the natural endogenous ligand for the growth hormone secretagogue receptor. *Trends in Endocrinology & Metabolism* 12: 118–122.

Kovacs M, Sepródi J, Koppan M et al (2002) Lamprey gonadotropin hormone-releasing hormone-III has no selective follicle-stimulating hormone-releasing effect in rats. *Journal of Neuroendocrinology* 14: 647–655.

Kowase T, Walsh HE, Darling DS et al (2007) Estrogen Enhances Gonadotropin-Releasing Hormone-Stimulated Transcription of the Luteinizing Hormone Subunit Promoters via Altered Expression of Stimulatory and Suppressive Transcription Factors. *Endocrinology* 148: 6083–6091.

Kraly FS (1985) Histamine: A Role in Normal Drinking. *Appetite* 6: 153–158.

- Kraus S, Naor Z, Seger R (2001) Intracellular signaling pathways mediated by the gonadotropin-releasing hormone (GnRH) receptor. *Archives of Medical Research* 32: 499–509.
- Krementsov DN, Wall EH, Martin RA et al (2013) Histamine H(3) receptor integrates peripheral inflammatory signals in the neurogenic control of immune responses and autoimmune disease susceptibility. *PLoS one* 8: e62743.
- Kroeze WK, Hufeisen SJ, Popadak BA et al (2003) H1-Histamine Receptor Affinity Predicts Short-Term Weight Gain for Typical and Atypical Antipsychotic Drugs. *Neuropsychopharmacology* 28: 519–526.
- Krsmanovic LZ, Hu L, Leung PK et al (2009) The hypothalamic GnRH pulse generator: multiple regulatory mechanisms. *Trends in Endocrinology and Metabolism* 20: 402–408.
- Larsen LO (1987) The role of hormones in initiation of sexual maturation in male river lampreys (*Lampetra fluviatilis*, L.): gonadotropin and testosterone. *General and comparative endocrinology* 68: 197–201.
- Latimer VS, Rodrigues SM, Garyfallou VT et al (2000) Two molecular forms of gonadotropin-releasing hormone (GnRH-I and GnRH- II) are expressed by two separate populations of cells in the rhesus macaque hypothalamus. *Molecular Brain Research* 75: 287–292.
- Lazari MFM, Lucas TFG, Yasuhar F et al (2009) Estrogen receptors and function in the male reproductive system. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia* 53: 923–933.
- Lecklin A, Etu-Seppälä P, Stark H et al (1998) Effects of intracerebroventricularly infused histamine and selective H1, H2 and H3 agonists on food and water intake and urine flow in Wistar rats. *Brain Research* 793: 279–288.
- Lee AW, Devidze N, Pfaff DW et al (2006) Functional genomics of sex hormone-dependent neuroendocrine systems: specific and generalized actions in the CNS. *Progress in brain research* 158: 243–272.
- Lee HR, Kim TH, Choi KC (2012) Functions and physiological roles of two types of estrogen receptors, ER α and ER β , identified by estrogen receptor knockout mouse. *Laboratory animal research* 28: 71–76.
- Leung PCK, Cheng CK, Zhu XM (2003) Multi-factorial role of GnRH-I and GnRH-II in the human ovary. *Molecular and Cellular Endocrinology* 202: 145–153.
- Levi R, Rubin LE, Gross SS (1991) Histamine in Cardiovascular Function and Dysfunction: Recent Developments. In *Handbook of Experimental Pharmacology*. Volume 97, Springer Berlin Heidelberg pp: 347–383.
- Levin ER (2009) Plasma membrane estrogen receptors. *Trends in Endocrinology & Metabolism* 20: 477–482.
- Libertun C, McCann SM (1976) The possible role of histamine in the control of prolactin and gonadotropin release. *Neuroendocrinology* 20: 110–120.

- Lieberman P (2009) Histamine, antihistamines, and the central nervous system. *Allergy and Asthma Proceedings* 30: 482–486.
- Limonta P, Marelli MM, Moretti RM (2001) LHRH analogues as anticancer agents: pituitary and extrapituitary sites of action. *Expert Opinion on Investigational Drugs* 10: 709–720.
- Lin JS, Sakai K, Vanni-Mercier G et al (1989) A critical role of the posterior hypothalamus in the mechanisms of wakefulness determined by microinjection of muscimol in freely moving cats. *Brain Research* 479: 225–240.
- Lin JS, Kitahama K, Fort P et al (1993) Histaminergic system in the cat hypothalamus with reference to type B monoamine oxidase. *The Journal of Comparative Neurology* 330: 405–420.
- Lin JS, Sakai K, Jouvet M (1988) Evidence for histaminergic arousal mechanisms in the hypothalamus of cat. *Neuropharmacology* 27: 111–122.
- Ling N, Ying SY, Ueno N et al (1985) Isolation and partial characterization of a Mr 32,000 protein with inhibin activity from porcine follicular fluid. *Biochemistry* 82: 7217–7221.
- Liu F, Usui I, Evans LG et al (2002) Involvement of both Gq/11 and Gs proteins in gonadotropin-releasing hormone receptor-mediated signaling in L β T2 cells. *Journal of Biological Chemistry* 277: 32099–32108.
- Lloyd R V, Jin L, Tsumanuma I et al (2001) Leptin and leptin receptor in anterior pituitary function. *Pituitary* 4: 33–47.
- Lundius EG, Sanchez-Alavez M, Ghochani Y et al (2010) Histamine influences body temperature by acting at H1 and H3 receptors on distinct populations of preoptic neurons. *The Journal of neuroscience* 30: 4369–4381.
- MacGlashan D (2003) Histamine: A mediator of inflammation. *The Journal of allergy and clinical immunology* 112: S53-9.
- Maggi R, Cariboni AM, Marelli MM et al (2016) GnRH and GnRH receptors in the pathophysiology of the human female reproductive system. *Human Reproduction Update* 22: 358–381.
- Maintz L, Novak N (2007) Histamine and histamine intolerance. *The American Journal of Clinical Nutrition* 85: 1185–1196.
- Malmberg-Aiello P, Lamberti C, Ghelardini C et al (1994) Role of histamine in rodent antinociception. *British journal of pharmacology* 111: 1269–1279.
- Malpoux B, Thiéry JC, Chemineau P (1999) Melatonin and the seasonal control of reproduction. *Reproduction, nutrition, development* 39: 355–366.
- 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.
- Masaki T, Yoshimatsu H, Chiba S et al (2001) Targeted disruption of histamine H1-

receptor attenuates regulatory effects of leptin on feeding, adiposity, and UCP family in mice. *Diabetes* 50: 385–391.

Masuda Y, Tanaka T, Inomata N et al (2000) Ghrelin Stimulates Gastric Acid Secretion and Motility in Rats. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 276: 905–908.

Matzen S, Knigge U, Warberg J (1990) Brain regulation of renin secretion involves central histaminergic neurons. *Neuroendocrinology* 52: 175–180.

McArdle CA, Franklin J, Green L et al (2002) Signalling, cycling and desensitisation of gonadotrophin-releasing hormone receptors. *Journal of Endocrinology* 173: 1–11.

Mercer JE, Phillips DJ, Clarke IJ (1993) Short-Term Regulation of Gonadotropin Subunit mRNA Levels by Estrogen: Studies in the Hypothalamo-Pituitary Intact and Hypothalamo-Pituitary Disconnected Ewe. *Journal of Neuroendocrinology* 5: 591–596.

Merickel A, Edwards RH (1995) Transport of histamine by vesicular monoamine transporter-2. *Neuropharmacology* 34: 1543–1547.

Merson MH, Kirkpatrick RL (1983) Role of Energy Intake in the Maintenance of Reproduction in Female White-footed Mice. *American Midland Naturalist* 109: 206–208.

Metcalf DD, Baram D, Mekori YA (1997) Mast cells. *Physiological reviews* 77: 1033–1079.

Meunier H, Rivier C, Evans RM et al (1988) Gonadal and extragonadal expression of inhibin alpha, beta A, and beta B subunits in various tissues predicts diverse functions. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 85: 247–251.

Miklós IH, Kovács KJ (2003) Functional heterogeneity of the responses of histaminergic neuron subpopulations to various stress challenges. *European Journal of Neuroscience* 18: 3069–3079.

Millar R, Lowe S, Conklin D et al (2001) A novel mammalian receptor for the evolutionarily conserved type II GnRH. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 98: 9636–9641.

Millar RP (2005) GnRHs and GnRH receptors. *Animal Reproduction Science* 88: 5–28.

Miller CD, Miller WL (1996) Transcriptional repression of the ovine follicle-stimulating hormone-beta gene by 17 beta-estradiol. *Endocrinology* 137: 3437–3446.

Mitchner NA, Garlick C, Ben-Jonathan N (1998) Cellular Distribution and Gene Regulation of Estrogen Receptors α and β in the Rat Pituitary Gland. *Endocrinology* 139: 3976–3983.

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.

- Mobarakeh JI, Takahashi K, Sakurada S et al (2005) Enhanced antinociception by intracerebroventricularly administered orexin A in histamine H1 or H2 receptor gene knockout mice. *Pain* 118: 254–262.
- Mobarakeh JI, Takahashi K, Sakurada S et al (2006) Enhanced antinociceptive effects of morphine in histamine H2 receptor gene knockout mice. *Neuropharmacology* 51: 612–622.
- Moenter SM, Caraty A, Locatelli A et al (1991) Pattern of Gonadotropin-Releasing Hormone (GnRH) Secretion Leading up to Ovulation in the Ewe: Existence of a Preovulatory GnRH Surge. *Endocrinology* 129: 1175–1182.
- Moenter SM, Chu Z, Christian CA (2009) Neurobiological mechanisms underlying oestradiol negative and positive feedback regulation of gonadotrophin-releasing hormone neurones. *Journal of neuroendocrinology* 21: 327–333.
- Mondillo C (2005) Dual Role of Histamine in Modulation of Leydig Cell Steroidogenesis via HRH1 and HRH2 Receptor Subtypes. *Biology of Reproduction* 73: 899–907.
- Monnier M, Fallert M, Battacharya IC (1967) The waking action of histamine. *Experientia* 23: 21–22.
- Montagnani -Marelli M, Manea M, Moretti RM et al (2015) Oxime bond-linked daunorubicin-GnRH-III bioconjugates exert antitumor activity in castration-resistant prostate cancer cells via the type I GnRH receptor. *International Journal of Oncology* 46: 243–253.
- Mooradian AD, Morley JE, Korenman SG (1987) Biological actions of androgens. *Endocrine Reviews* 8: 1–28.
- Morimoto T, Yamamoto Y, Mobarakeh JI et al (1999) Involvement of the Histaminergic System in Leptin-Induced Suppression of Food Intake. *Physiology & Behavior* 67: 679–683.
- Moya-Garcia AA, Medina MA, Sanchez-Jimenez F (2005) Mammalian histidine decarboxylase: from structure to function. *BioEssays* 27: 57–63.
- Muraleedharan V, Jones TH (2010) Testosterone and the metabolic syndrome. *Therapeutic advances in endocrinology and metabolism* 1: 207–223.
- Nakai Y, Plant TM, Hess DL et al (1978) On the Sites of the Negative and Positive Feedback Actions of Estradiol in the Control of Gonadotropin Secretion in the Rhesus Monkey. *Endocrinology* 102: 1008–1014.
- Naor Z (2009) Signaling by G-protein-coupled receptor (GPCR): Studies on the GnRH receptor. *Frontiers in Neuroendocrinology* 30: 10–29.
- Neill JD (2002) Minireview: GnRH and GnRH Receptor Genes in the Human Genome. *Endocrinology* 143: 737–743.
- Neill JD, Musgrove LC, Duck LW (2004) Newly recognized GnRH receptors: Function and relative role. *Trends in Endocrinology and Metabolism* 15: 383–392.

- Nett TM, Turzillo AM, Baratta M et al (2002) Pituitary effects of steroid hormones on secretion of follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone. *Domestic animal endocrinology* 23: 33–42.
- Nikmanesh FG, Spangenberg H, Igelmund P (1996) Histamine enhances synaptic transmission in hippocampal slices from hibernating and warm-acclimated Turkish hamsters. *Neuroscience letters* 210: 119–120.
- Nishibori M, Tahara A, Sawada K et al (2000) Neuronal and vascular localization of histamine N-methyltransferase in the bovine central nervous system. *The European journal of neuroscience* 12: 415–424.
- Noris G, Hol D, Clapp C et al (1995) Histamine directly stimulates gonadotropin-releasing hormone secretion from GT1-1 cells via H1 receptors coupled to phosphoinositide hydrolysis. *Endocrinology* 136: 2967–2974.
- Novaira HJ, Ng Y, Wolfe A et al (2009) Kisspeptin increases GnRH mRNA expression and secretion in GnRH secreting neuronal cell lines. *Molecular and Cellular Endocrinology* 311: 126–134.
- Nowak JZ (1994) Histamine in the central nervous system: its role in circadian rhythmicity. *Acta neurobiologiae experimentalis* 54 Suppl: 65–82.
- Oakley AE, Breen KM, Clarke IJ et al (2009) Cortisol reduces gonadotropin-releasing hormone pulse frequency in follicular phase ewes: Influence of ovarian steroids. *Endocrinology* 150: 341–349.
- Ohtsuka S, Nishizaki T, Tasaka K et al (1989) Estrogen stimulates gonadotropin-releasing hormone release from rat hypothalamus independently through catecholamine and histamine in vitro. *Acta endocrinologica* 120: 644–648.
- 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.
- 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.
- Panula P, Nuutinen S (2013) The histaminergic network in the brain: basic organization and role in disease. *Nature Reviews Neuroscience* 14: 472–487.
- Panula P, Pirvola U, Auvinen S et al (1989) Histamine-immunoreactive nerve fibers in the rat brain. *Neuroscience* 28: 585–610.
- 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.
- Pár G, Szekeres-Barthó J, Buzás E et al (2003) Impaired reproduction of histamine deficient (histidine-decarboxylase knockout) mice is caused predominantly by a decreased male mating behavior. *American journal of reproductive immunology* 50: 152–158.
- Parker SL, Kalra SP, Crowley WR (1991) Neuropeptide Y Modulates the Binding of

a Gonadotropin-Releasing Hormone (GnRH) Analog to Anterior Pituitary GnRH Receptor Sites. *Endocrinology* 128: 2309–2316.

Parsons ME, Ganellin CR (2006) Histamine and its receptors. *British journal of pharmacology* 147 Suppl 1: S127-35.

Parsons ME (1991) Histamine receptors: an overview. *Scandinavian journal of gastroenterology. Supplement* 180: 46–52.

Paxinos G, Watson C (2007) *The rat brain in stereotaxic coordinates*. 7th Edition, Elsevier Academic Press, Amsterdam, pp: 126

Petersen SL, McCrone S Keller M et al (1995) Effects of estrogen and progesterone on luteinizing hormone-releasing hormone messenger ribonucleic acid levels: consideration of temporal and neuroanatomical variables. *Endocrinology* 136: 3604–3610.

Pierce JG, Parsons TF (1981) *Glycoprotein Hormones: Structure and Function*. *Annual Review of Biochemistry* 50: 465–495.

Pollard H, Moreau J, Arrang JM et al (1993) A detailed autoradiographic mapping of histamine H3 receptors in rat brain areas. *Neuroscience* 52: 169–189.

Prast H, Philippu A (2001) Nitric oxide as modulator of neuronal function. *Progress in neurobiology* 64: 51–68.

Prast H, Prast M, Philippu A (1994) H3 autoreceptors and muscarinic acetylcholine receptors modulate histamine release in the anterior hypothalamus of freely moving rats. *Agents and actions* 41: C64-5.

Prell GD, Morrishow AM, Duoyon E et al (2002) Inhibitors of Histamine Methylation in Brain Promote Formation of Imidazoleacetic Acid, Which Interacts with GABA Receptors. *Journal of Neurochemistry* 68: 142–151.

Qi Y, Oldfield BJ, Clarke IJ (2009) Projections of RFamide-related Peptide-3 Neurones in the Ovine Hypothalamus, with Special Reference to Regions Regulating Energy Balance and Reproduction. *Journal of Neuroendocrinology* 21: 690–697.

Quennell JH, Mulligan AC, Tups A et al (2009) Leptin Indirectly Regulates Gonadotropin-Releasing Hormone Neuronal Function. *Endocrinology* 150: 2805–2812.

Rajfer J (2000) Relationship between testosterone and erectile dysfunction. *Reviews in urology* 2: 122–128.

Ramaswamy S, Marshall GR, Pohl CR et al (2003) Inhibitory and stimulatory regulation of testicular inhibin B secretion by luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone, respectively, in the rhesus monkey (*Macaca mulatta*). *Endocrinology* 144: 1175–1185.

Ramaswamy S, Weinbauer GF (2016) Endocrine control of spermatogenesis: Role of FSH and LH/ testosterone. *Spermatogenesis* 4: e996025.

Ramos CF, Zamoner A (2014) Thyroid hormone and leptin in the testis. *Frontiers in*

endocrinology 5: 198.

Reinhart J, Mertz LM, Catt KJ (1992) Molecular cloning and expression of cDNA encoding the murine gonadotropin-releasing hormone receptor. *The Journal of Biological Chemistry* 267: 21281–21284.

Rennels EG, Herbert DC (1979) The Anterior Pituitary Gland: Its Cells and Hormones. *BioScience* 29: 408–413.

Richelson E (1978a) Histamine H1 receptor-mediated guanosine 3',5'-monophosphate formation by cultured mouse neuroblastoma cells. *Science* 201: 69–71.

Richelson E (1978b) Tricyclic antidepressants block histamine H1 receptors of mouse neuroblastoma cells. *Nature* 274: 176–177.

Rizk A, Curley J, Robertson J et al (2004) Anxiety and cognition in histamine H3 receptor-/- mice. *European Journal of Neuroscience* 19: 1992–1996.

Roberts F, Calcutt CR (1983) Histamine and the hypothalamus. *Neuroscience* 9: 721–739.

Roberts V, Meunier H, Sawchenko PE et al (1989) Differential Production and Regulation of Inhibin Subunits in Rat Testicular Cell Types. *Endocrinology* 125: 2350–2358.

Robertson DM, Hayward S, Irby D et al (1988) Radioimmunoassay of rat serum inhibin: changes after PMSG stimulation and gonadectomy. *Molecular and cellular endocrinology* 58: 1–8.

Roy D, Belsham DD (2002) Melatonin receptor activation regulates GnRH gene expression and secretion in GT1-7 GnRH neurons. Signal transduction mechanisms. *The Journal of biological chemistry* 277: 251–258.

Ruf F, Sealfon SC (2004) Genomics view of gonadotrope signaling circuits. *Trends in Endocrinology & Metabolism* 15: 331–338.

Sakai R, Shiozaki M, Tabuchi M et al (1992) The measurement of activin/EDF in mouse serum: evidence for extragonadal production. *Biochemical and biophysical research communications* 188: 921–926.

Sakata T, Ookuma K, Fukagawa K et al (1988) Blockade of the histamine H1-receptor in the rat ventromedial hypothalamus and feeding elicitation. *Brain Research* 441: 403–407.

Sakurai T, Mieda M (2011) Connectomics of orexin-producing neurons: interface of systems of emotion, energy homeostasis and arousal. *Trends in Pharmacological Sciences* 32: 451–462.

Salisbury TB, Binder AK, Grammer JC et al (2009) GnRH-Regulated Expression of Jun and JUN Target Genes in Gonadotropes Requires a Functional Interaction between TCF/LEF Family Members and β -Catenin. *Molecular Endocrinology* 23: 402–411.

Saper CB, Scammell TE, Lu J (2005) Hypothalamic regulation of sleep and circadian

rhythms. *Nature* 437: 1257–1263.

Sarkar DK, Chiappa SA, Fink G et al (1976) Gonadotropin-releasing hormone surge in pro-oestrous rats. *Nature* 264: 461–463.

Sarkar DK, Fink G (1980) Luteinizing hormone releasing factor in pituitary stalk plasma from long-term ovariectomized rats: effects of steroids. *The Journal of endocrinology* 86: 511–524.

Sator PG, Schmidt J, Sator M et al (2001) The influence of hormone replacement therapy on skin ageing. *Maturitas* 39: 43–55.

Sawyer CH (1955) Rhinencephalic involvement in pituitary activation by intraventricular histamine in the rabbit under nembutal anesthesia. *The American journal of physiology* 180: 37–46.

Schlicker E, Behling A, Lümmer G et al (1992) Histamine H₃A receptor-mediated inhibition of noradrenaline release in the mouse brain cortex. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology* 345: 489–493.

Schreihöfer DA, Stoler MH, Shupnik MA (2000) Differential Expression and Regulation of Estrogen Receptors (ERs) in Rat Pituitary and Cell Lines: Estrogen Decreases ER α Protein and Estrogen Responsiveness. *Endocrinology* 141: 2174–2184.

Schwanzel-Fukada M, Pfaff D (1989) Origin of Luteinizing hormone-releasing hormone neurons. *Nature* 338: 161–164.

Schwartz JC (2011) The histamine H₃ receptor: from discovery to clinical trials with pitolisant. *British journal of pharmacology* 163: 713–721.

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.

Selbach O, Brown RE, Haas HL (1997) Long-term increase of hippocampal excitability by histamine and cyclic AMP. *Neuropharmacology* 36: 1539–1548.

Shaw ND, Histed SN, Srouji SS et al (2010) Estrogen negative feedback on gonadotropin secretion: evidence for a direct pituitary effect in women. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 95: 1955–1961.

Shupnik MA (1996) Gonadotropin gene modulation by steroids and gonadotropin-releasing hormone. *Biology of reproduction* 54: 279–286.

Shupnik MA, Gharib SD, Chin WW (1989) Divergent Effects of Estradiol on Gonadotropin Gene Transcription in Pituitary Fragments. *Molecular Endocrinology* 3: 474–480.

Silverman AJ, Kokoris GJ, Gibson MJ (1988) Quantitative analysis of synaptic input to gonadotropin-releasing hormone neurons in normal mice and hpg mice with

preoptic area grafts. *Brain Research* 443: 367–372.

Silverman AJ, Jhamandas J, Renaud LP (1987) Localization of luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) neurons that project to the median eminence. *The Journal of neuroscience* 7: 2312–2319.

Silverman RC, Silverman AJ, Gibson MJ (1989) Identification of gonadotropin releasing hormone (GnRH) neurons projecting to the median eminence from third ventricular preoptic area grafts in hypogonadal mice. *Brain Research* 501: 260–268.

Simerly RB (2015) Chapter 13 – Organization of the Hypothalamus. In *The Rat Nervous System*. Fourth edition, Academic press, pp: 267–294.

Simerly RB, Swanson LW (1988) Projections of the medial preoptic nucleus: APhaseolus vulgaris leucoagglutinin anterograde tract-tracing study in the rat. *The Journal of Comparative Neurology* 270: 209–242.

Sisk CL, Foster DL (2004) The neural basis of puberty and adolescence. *Nature neuroscience* 7: 1040–1047.

Smit MJ, Leurs R, Alewijnse AE et al (1996) Inverse agonism of histamine H2 antagonist accounts for upregulation of spontaneously active histamine H2 receptors. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 93: 6802–6807.

Smith BN, Armstrong WE (1996) The ionic dependence of the histamine-induced depolarization of vasopressin neurones in the rat supraoptic nucleus. *The Journal of physiology* 495: 465–478.

Smith JT, Acohido BV, Clifton DK et al (2006) KiSS-1 Neurones Are Direct Targets for Leptin in the ob/ob Mouse. *Journal of Neuroendocrinology* 18: 298–303.

Smith JT, Coolen LM, Kriegsfeld LJ et al (2008) Variation in Kisspeptin and RFamide-Related Peptide (RFRP) Expression and Terminal Connections to Gonadotropin-Releasing Hormone Neurons in the Brain: A Novel Medium for Seasonal Breeding in the Sheep. *Endocrinology* 149: 5770–5782.

Smith MJ, Jennes L (2001) Anatomy of the GnRH neuronal system. *Reproduction* 122: 1–10.

Snider RM, McKinney M, Forray C et al (1984) Neurotransmitter receptors mediate cyclic GMP formation by involvement of arachidonic acid and lipoxygenase. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 81: 3905–3909.

Speakman JR (2008) The physiological costs of reproduction in small mammals. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences* 363: 375–398.

Spratt DP, Herbison AE (1997) Regulation of preoptic area gonadotrophin-releasing hormone (GnRH) mRNA expression by gonadal steroids in the long-term gonadectomized male rat. *Molecular Brain Research* 47: 125–133.

Steinberger A, Steinberger E (1976) Secretion of an FSH-Inhibiting Factor by Cultured

Sertoli Cells. *Endocrinology* 99: 918–921.

Steinbusch HW (1991) Distribution of histaminergic neurons and fibers in rat brain. Comparison with noradrenergic and serotonergic innervation of the vestibular system. *Acta oto-laryngologica. Supplementum* 479: 12–23.

Stojilkovic SS, Reinhart J, Catt KJ (1994) Gonadotropin-releasing hormone receptors: Structure and signal transduction pathways. *Endocrine Reviews* 15: 462–499.

Strakhova M, Cuff C, Manelli A et al (2009) In vitro and in vivo characterization of A-940894: a potent histamine H4 receptor antagonist with anti-inflammatory properties. *British Journal of Pharmacology* 157: 44–54.

Strauss JF, Jerome F, Barbieri RL et al (2014) Yen and Jaffe's reproductive endocrinology: physiology, pathophysiology, and clinical management. 7th Edition, Elsevier Press, Philadelphia, pp: 8- 273

Strohacker K, McCaffery JM, MacLean PS et al (2014) Adaptations of leptin, ghrelin or insulin during weight loss as predictors of weight regain: a review of current literature. *International journal of obesity* 38: 388–396.

Swanson LW (2000) Cerebral hemisphere regulation of motivated behavior. *Brain Research* 886: 113–164.

Szelag A, Merwid-Lad A, Trocha M (2002) Histamine receptors in the female reproductive system. Part I. Role of the mast cells and histamine in female reproductive system. *Ginekologia polska* 73: 627–635.

Takagi H, Morishima Y, Matsuyama T et al (1986) Histaminergic axons in the neostriatum and cerebral cortex of the rat: a correlated light and electron microscopic immunocytochemical study using histidine decarboxylase as a marker. *Brain Research* 364: 114–123.

Takahashi K, Lin JS, Sakai K (2006) Neuronal Activity of Histaminergic Tuberomammillary Neurons During Wake-Sleep States in the Mouse. *Journal of Neuroscience* 26: 10292–10298.

Taylor KM, Snyder SH (1971) Brain histamine: rapid apparent turnover altered by restraint and cold stress. *Science* 172: 1037–1039.

Teerds K, Keijer J (2015) Reduced fetal androgen exposure compromises Leydig cell function in adulthood. *Asian Journal of Andrology* 17: 219–220.

Tena-Sempere M (2006) GPR54 and kisspeptin in reproduction. *Human Reproduction Update* 12: 631–639.

Tena-Sempere M (2007) Roles of Ghrelin and Leptin in the Control of Reproductive Function. *Neuroendocrinology* 86: 229–241.

Tena-Sempere M, Barreiro ML, Gonzalez LC et al (2002) Novel Expression and Functional Role of Ghrelin in Rat Testis. *Endocrinology* 143: 717–725.

Teuscher C, Poynter ME, Offner H et al (2004) Attenuation of Th1 Effector Cell Responses and Susceptibility to Experimental Allergic Encephalomyelitis in

Histamine H2 Receptor Knockout Mice Is Due to Dysregulation of Cytokine Production by Antigen-Presenting Cells. *The American Journal of Pathology* 164: 883–892.

Thakkar MM (2011) Histamine in the regulation of wakefulness. *Sleep medicine reviews* 15: 65–74.

Theoharides TC, Konstantinidou AD (2007) Corticotropin-releasing hormone and the blood-brain-barrier. *Frontiers in bioscience* 12: 1615–1628.

Thieulant ML, Duval J (1985) Differential Distribution of Androgen and Estrogen Receptors in Rat Pituitary Cell Populations Separated by Centrifugal Elutriation. *Endocrinology* 116: 1299–1303.

Thoburn KK, Hough LB, Nalwalk JW et al (1994) Histamine-induced modulation of nociceptive responses. *Pain* 58: 29–37.

Thomas SG, Clarke IJ (1997) The Positive Feedback Action of Estrogen Mobilizes LH-Containing, but not FSH-Containing Secretory Granules in Ovine Gonadotropes. *Endocrinology* 138: 1347–1350.

Tilbrook AJ, Clarke IJ (1995) Negative feedback regulation of the secretion and actions of GnRH in male ruminants. *Journal of reproduction and fertility. Supplement* 49: 297–306.

Tilbrook AJ, De Kretser DM, Clarke IJ (1993) Human recombinant inhibin A suppresses plasma follicle stimulating hormone to intact levels but has no effect on luteinizing hormone in castrated rams. *Biology of Reproduction* 49: 779–788.

Tilbrook AJ, De Kretser DM, Clarke IJ (1999) Changes in the suppressive effects of recombinant inhibin A on FSH secretion in ram lambs during sexual maturation: Evidence for alterations in the clearance rate of inhibin. *Journal of Endocrinology* 161: 219–229.

Tokita S, Takahashi K, Kotani H (2006) Recent advances in molecular pharmacology of the histamine systems: physiology and pharmacology of histamine H3 receptor: roles in feeding regulation and therapeutic potential for metabolic disorders. *Journal of pharmacological sciences* 101: 12–18.

Toyota H, Dugovic C, Koehl M et al (2002) Behavioral characterization of mice lacking histamine H(3) receptors. *Molecular pharmacology* 62: 389–397.

Traiffort E, Pollard H, Moreau J et al (1992a) Pharmacological characterization and autoradiographic localization of histamine H2 receptors in human brain identified with [125I]iodoaminopotentidine. *Journal of neurochemistry* 59: 290–299.

Traiffort E, Ruat M, Arrang JM et al (1992b) Expression of a cloned rat histamine H2 receptor mediating inhibition of arachidonate release and activation of cAMP accumulation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 89: 2649–2653.

Tsutsumi M, Zhou W, Millar RP et al (1992) Cloning and functional expression of a mouse gonadotropin-releasing hormone receptor. *Molecular Endocrinology* 6: 1163–1169.

- Tuomisto L, Yamatodani A, Jolkkonen J et al (1994) Inhibition of brain histamine synthesis increases food intake and attenuates vasopressin response to salt loading in rats. *Methods and findings in experimental and clinical pharmacology* 16: 355–359.
- Van Kirk EA, Halterman SD, Moss GE et al (1989) Possible role of histamine in the regulation of secretion of luteinizing hormone in the ewe. *Journal of animal science* 67: 1006–1012.
- Veldhuis JD, Evans WS, Rogol AD et al (1986) Pituitary self-priming actions of gonadotropin-releasing hormone. Kinetics of estradiol's potentiating effects on gonadotropin-releasing hormone-facilitated luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone release in healthy postmenopausal women. *The Journal of clinical investigation* 77: 1849–1856.
- Vignozzi L, Corona G, Petrone L et al (2005) Testosterone and sexual activity. *Journal of endocrinological investigation* 28: 39–44.
- Vlieg-Boerstra BJ, van der Heide S, Oude-Elberink JNG et al (2005) Mastocytosis and adverse reactions to biogenic amines and histamine-releasing foods: what is the evidence? *The Netherlands journal of medicine* 63: 244–249.
- Vogel DL, Magner JA, Sherins RJ et al (1986) Biosynthesis, Glycosylation, and Secretion of Rat Luteinizing Hormone alpha - and beta -Subunits: Differential Effects of Orchiectomy and Gonadotropin-Releasing Hormone. *Endocrinology* 119: 202–213.
- Vulliemoz NR, Xiao E, Xia-Zhang L et al (2004) Decrease in Luteinizing Hormone Pulse Frequency during a Five-Hour Peripheral Ghrelin Infusion in the Ovariectomized Rhesus Monkey. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 89: 5718–5723.
- Wakabayashi Y, Nakada T, Murata K et al (2010) Neurokinin B and Dynorphin A in Kisspeptin Neurons of the Arcuate Nucleus Participate in Generation of Periodic Oscillation of Neural Activity Driving Pulsatile Gonadotropin-Releasing Hormone Secretion in the Goat. *Journal of Neuroscience* 30: 3124–3132.
- Watanabe M, Fukuda A, Nabekura J (2014) The role of GABA in the regulation of GnRH neurons. *Frontiers in neuroscience* 8: 387.
- 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.
- Watanobe H (2002) Leptin directly acts within the hypothalamus to stimulate gonadotropin-releasing hormone secretion in vivo in rats. *The Journal of physiology* 545: 255–268.
- Wauters M, Considine RV, Van Gaal LF (2000) Human leptin: from an adipocyte hormone to an endocrine mediator. *European journal of endocrinology* 143: 293–311.
- Weihe E, Eiden LE (2000) Chemical neuroanatomy of the vesicular amine transporters. *The FASEB Journal* 14: 2435–2449.
- White RB, Eisen JA, Kasten TL et al (1998) Second gene for gonadotropin-releasing

hormone in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 95: 305–309.

Wiesner JB, Koenig JI, Krulich L et al (1984) Site of action for beta-endorphin-induced changes in plasma luteinizing hormone and prolactin in the ovariectomized rat. *Life sciences* 34: 1463–1473.

Wilson CA, Herdon HJ, Bailey LC et al (1986) Effect of testosterone on gonadotrophin-releasing hormone receptors in the castrated rat: preliminary evidence for a stimulatory effect of testosterone on gonadotrophin function in the male rat. *The Journal of endocrinology* 108: 441–449.

Wintermantel TM, Campbell RE, Porteous R et al (2006) Definition of Estrogen Receptor Pathway Critical for Estrogen Positive Feedback to Gonadotropin-Releasing Hormone Neurons and Fertility. *Neuron* 52: 271–280.

Wolff AA, Levi R (1986) Histamine and cardiac arrhythmias. *Circulation research* 58: 1–16.

Wray S (2002) Development of gonadotropin-releasing hormone-1 neurons. *Frontiers in Neuroendocrinology* 23: 292–316.

Wray S, Grant P, Gainer H (1989) Evidence that cells expressing luteinizing hormone-releasing hormone mRNA in the mouse are derived from progenitor cells in the olfactory placode. *Neurobiology* 86: 8132–8136.

Wu, HM, Huang HY, Lee CL et al (2015) Gonadotropin-releasing hormone type II (GnRH-II) agonist regulates the motility of human decidual endometrial stromal cells: Possible effect on embryo implantation and pregnancy. *Biology of Reproduction* 92: 98.

Wu H, Cheng J, Wang H et al (2009) Gonadotropin-Releasing Hormone Type II Induces Apoptosis of Human Endometrial Cancer Cells by Activating GADD45A. *Cancer Research* 15: 4202–4208.

Yakabi K, Ro S, Onouhi T et al (2006) Histamine Mediates the Stimulatory Action of Ghrelin on Acid Secretion in Rat Stomach. *Digestive Diseases and Sciences* 51: 1313–1321.

Yin W, Gore AC (2010) The hypothalamic median eminence and its role in reproductive aging. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1204: 113–122.

Ying SY (1988) Inhibins, activins, and follistatins: gonadal proteins modulating the secretion of follicle-stimulating hormone. *Endocrine Reviews* 9: 267–293.

Yoshimatsu H, Chiba S, Tajima D et al (2002) Histidine suppresses food intake through its conversion into neuronal histamine. *Experimental biology and medicine* 227: 63–68.

Yoshimoto R, Miyamoto Y, Shimamura K et al (2006) Therapeutic potential of histamine H3 receptor agonist for the treatment of obesity and diabetes mellitus. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 103: 13866–13871.

Yuen T, Wurmbach E, Ebersole BJ et al (2002) Coupling of GnRH concentration and the GnRH receptor-activated gene program. *Molecular Endocrinology* 16: 1145–1153.

Zigman JM, Jones JE, Lee CE et al (2006) Expression of ghrelin receptor mRNA in the rat and the mouse brain. *The Journal of Comparative Neurology* 494: 528–548.

Zoeller RT, Seeburg PH, Young WS (1988) In situ hybridization histochemistry for messenger ribonucleic acid (mRNA) encoding gonadotropin-releasing hormone (GnRH): effect of estrogen on cellular levels of GnRH mRNA in female rat brain. *Endocrinology* 122: 2570–2577.

7. SİMGELER VE KISALTMALAR

α -MSH	α -melanosit stimule edici hormon
μ l	Mikrolitre
μ M	Mikromolar
ACTH	Adrenokortikotropik hormon
ACT	Arkuat nükleus
ADP	Adenozin difosfat
cAMP	Siklik adenozin monofosfatı
CRH	Kortikotropin salgılayıcı hormon
DAC	Diaçilgliserol
DAO	Diamin oksidaz
ER	Östrojen reseptörü
FMH	Fluorometilhistamin
FSH	Folikül uyarıcı hormonun
GABA	Gamma aminobütirik asit
GALP1	glukagon benzeri peptid1
GAP	GnRH-associated peptid
GMP	Guanozin monofosfat
GnIH	Gonadotropin inhibe edici hormon
GnRH	Gonodotropin salgılatıcı hormon
GPCR	G-protein-coupled reseptör
H1R	Histamin reseptörü 1
H2R	Histamin reseptörü 2
H3R	Histamin reseptörü 3
H4R	Histamin reseptörü 4
HNMT	Histamine <i>N</i> -metiltransferaz
HDC	Histidin dekarboksilaz enzimi
İP3	İnositol-1,4,5-trifosfat

KO	Knockout
kDa	kilodalton
LH	Lüteinleştirici hormon
MSS	Lüteinleştirici hormon
nmol	Nanomol
PKC	protein kinaz C
S.y.v.	Serebral yan ventrikül
TMN	Tuberomammillar nükleus

8. TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyunca, tüm çalışmalarım da benden desteğini ve yardımlarını eksik etmeyen, kıymetli bilgi, birikim ve tecrübeleri ile bana yol gösterici olan değerli danışman hocam Prof. Dr. Murat YALÇIN'a sonsuz teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Tez deneylerim sırasında ve yazma aşamasında bana her türlü yardım eden arkadaşlarım Dr. Burçin ALTINBAŞ, doktora öğrenci Gökçen GUVENÇ ve yüksek lisans eğitimimi beraber tamamladığım Begüm AYDIN'a teşekkürü bir borç bilirim.

Çalışmalarım boyunca maddi ve manevi destekleriyle beni hiçbir zaman yalnız bırakmayan aileme ve özellikle amcam Hafız Abdul SHAKOOR'a sonsuz teşekkürler ederim.

9. ÖZGEÇMİŞ

01.01.1991 tarihinde Muzaffar Garh, Pakistan’da doğdum. İlkokulu ve ortaokulu Al-Johar Grammar School Pakistan’da okudum. Lise eğitimimi Pakistan Ali Caddet College’de 2007 yılında tamamladım. Yine 2008 yılında Pakistan Bahauddin Zakariya University, Faculty of Veterinary Science’da Veteriner Hekimlik eğitimime başladım. Lisans eğitimimi 2013 yılında tamamladıktan sonra 2014 yılında Ankara Üniversitesi, TÖMER, Bursa şubesinde Türkçe dil eğitimi aldım. 2015 yılında Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi Fizyoloji ABD’de yüksek lisans eğitimime başladım.