

T.C.

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**SIÇANLARDA EMPATİ İLİŞKİLİ DAVRANIŞTA
PARASETAMOLÜN ROLÜNÜN
ARAŞTIRILMASI**

SEVİM KANDIŞ

FİZYOLOJİ
YÜKSEK LİSANS TEZİ

İZMİR- 2019

TEZ KODU: DEU.HSI.MSc_2014970152

T.C.

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**SIÇANLARDA EMPATİ İLİŞKİLİ DAVRANIŞTA
PARASETAMOLÜN ROLÜNÜN
ARAŞTIRILMASI**

FİZYOLOJİ
YÜKSEK LİSANS TEZİ

SEVİM KANDIŞ

Danışman Öğretim Üyesi: Prof. Dr. Nazan Uysal HARZADIN

TEZ KODU: DEU.HSI.MSc_2014970152

Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji Anabilim Dalı, Fizyoloji Yüksek Lisans programı öğrencisi Sevim Kandış "SIÇANLARDA EMPATİ İLİŞKİLİ DAVRANIŞTA PARASETAMOLÜN ROLÜNÜN ARAŞTIRILMASI" konulu Yüksek Lisans tezini 26.06.2019 tarihinde başarılı olarak tamamlamıştır.



BAŞKAN

Prof. Dr. Nazan UYSAL HARZADIN
Dokuz Eylül Üniversitesi
Fizyoloji AD

ÜYE



Prof. Dr. Lutfiye KANIT
Ege Üniversitesi Fizyoloji AD

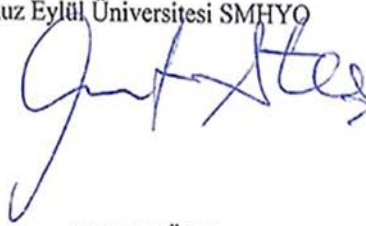
YEDEK ÜYE

Prof. Dr. Muammer KAYATEKİN
Dokuz Eylül Üniversitesi Fizyoloji AD

ÜYE

Doç .Dr. Mehmet ATEŞ
Dokuz Eylül Üniversitesi SMHYO

YEDEK ÜYE



Prof. Dr. Ersin KOYLU
Ege Üniversitesi Fizyoloji AD

İÇİNDEKİLER

ŞEKİLLER DİZİNİ	iv
TABLolar DİZİNİ	v
GRAFİKLER DİZİNİ	vi
KISALTMALAR	vii
TEŞEKKÜR	x
ÖZET	1
ABSTRACT	3
1. GİRİŞ VE AMAÇ	5
1.1. Problemin Tanımı ve Önemi.....	6
1.2. Araştırmanın Amacı	6
1.3. Araştırmanın Hipotezleri.....	6
2. GENEL BİLGİLER	7
2.1. Empati nedir?.....	8
2.1.1. Empati çeşitleri nelerdir?.....	9
2.1.2. Empati ile ilişkili beyin bölgeleri ve nörotransmitterler nelerdir?.....	13
2.1.2.1. Oksitosin.....	18
2.1.2.2. Vazopressin.....	22
2.1.2.3. Opioidler.....	25
2.2. Kemirgenlerde empati davranışı.....	26
2.3. Endokannabinoid sistem.....	29
2.3.1. Endokannabinoid sistem ve oksitosin.....	34
2.3.2. Endokannabinoid sistem ve vazopressin.....	36
2.3.3. Endokannabinoid sistem ve opioid.....	38
2.4. Parasetamol (asetaminofen).....	40
2.4.1. Parasetamolün ağrı kesici etkinliği.....	42
3. GEREÇ VE YÖNTEM	44
3.1. Araştırmanın tipi	44

3.2. Araştırmanın yeri ve zamanı	44
3.3. Araştırmanın evreni ve örnekleme	44
3.4. Çalışma materyali	45
3.5. Araştırmanın değişkenleri.....	45
3.5.1. Bağımlı değişken.....	45
3.5.2. Bağımsız değişken.....	46
3.6. Veri toplama araçları.....	46
3.7. Araştırma planı ve takvimi.....	46
3.7.1. Testler.....	47
3.7.1.1. Empati testi.....	47
3.7.1.2. Açık alan testi.....	48
3.7.1.3. Yükseltilmiş artı labirent testi.....	48
3.7.1.4. Motor performans (Rotarod) testi.....	48
3.7.2. Sakrifikasyon ve doku ayırımı.....	49
3.7.2.1. Biyokimyasal analizler.....	49
3.7.2.1.1. Serumların hazırlanması.....	49
3.7.2.1.2. Doku homojenatlarının hazırlanması.....	49
3.7.3. Oksitosin analizi.....	50
3.7.4. Vazopressin analizi.....	51
3.7.5. Kortikosteron analizi.....	53
3.8. Verilerin değerlendirilmesi.....	55
3.9. Araştırmanın sınırlılıkları	55
3.10. Etik Kurul Onayı.....	55
4. BULGULAR.....	56
4.1. Davranış Deneylelerinin Sonuçları	57
4.1.1. Empati testi sonuçları.....	57
4.1.2. Açık alan testi sonuçları	58
4.1.3. Yükseltilmiş artı labirent deney sonuçları	59
4.2. Biyokimyasal Analiz Sonuçları	60
4.2.1. Doku oksitosin seviyeleri sonuçları.....	60
4.2.2. Doku vazopressin seviyeleri.....	60
4.2.3. Serum kortikosteron düzeyleri.....	61

5. TARTIŞMA	62
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	69
7. KAYNAKLAR	70
8. EKLER	86
EK-1. Etik Kurul Onayı	86
EK-2. Özgeçmiş	87



SEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Endokannabinoid sistem ve etki mekanizması

Şekil 2: Endokannabinoid sistem ve etki mekanizması

Şekil 3: Deney akış şeması

Şekil 4: Empati test düzeneği



TABLolar DİZİNİ

Tablo 1: Araştırma planı ve takvimi



GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1A: Sıçanların empati deneyinde kapı açma süreleri

Grafik 1B: Tek doz parasetamol uygulaması sonucu kapı açma süreleri

Grafik 1C: Tekrarlayan parasetamol uygulaması sonucu kapı açma süreleri

Grafik 2A: Açık alan testi sonuçları

Grafik 3A: Yükseltilmiş artı labirent testi sonuçları

Grafik 4A: Doku oksitosin seviyeleri

Grafik 4B: Doku vazopressin seviyeleri

Grafik 4C: Serum kortikosteron düzeyleri



KISALTMALAR

fMRI	Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme
ACC	Anterior singulat korteks
VPM	Talamik nükleusun ventral posteromedial bölgesi
VPL	Talamik nükleusun ventral posterolateral bölgesi
S1	Primer somatosensöriyel korteks
S2	Sekonder somatosensöriyel korteks
dACC	Dorsal anterior singulat korteks
aMCC	Anterior midsingulat korteks
SMA	Ek motor alan
PAM	Empatide algılama-eylem modeli
SMM	Somatik marker mekanizması
BST	Stria terminalis çekirdekleri
PAG	Periaquaduktal gri cevher
DA	Dopamin
AVP	Vazopressin
OT	Oksitosin
SON	Supraoptik çekirdek
PVN	Paraventricüler çekirdek
OTR	Oksitosin reseptörü
OXTR	Oksitosin reseptör geni
CSF	Serebrospinal sıvı
HPA	Hipotalamus-hipofiz-adrenal aksı
V1a	Vazopressin reseptör 1a

V1b	Vazopressin reseptör 1b
POMC	Proiomelanokortin
PDYN	Prodorfin
PENK	Proenkefalin
DOR1	d-opioid reseptör
MOR1	μ -opioid reseptör
KOR1	κ -opioid reseptör
eCB	Endokannabinoid
CB1	Kannabinoid 1 reseptör
CB2	Kannabinoid 2 reseptör
GPCRs	G proteinine bağlı reseptör ailesi
cAMP	Siklik adenzin monofosfat
PKA	cAMP'ye bağımlı protein kinaz
MAP	Mitojenle-aktifleşmiş protein
THC	Δ^9 -tetrahidrokanabinol
AEA	Anandamid
2-AG	2-araşidonil gliserol
FAAH	Yağlı asit amid hidrolaz
TRPV1	Vanilloid reseptör alt tipi-1
MAGL	Monoačil gliserol enzim
GABA	Gama amino bütirik asit
Ca ⁺²	Kalsiyum
K ⁺	Potasyum

ERK1/2	Dış sinyal düzenleyici protein kinaz
MAPK	Mitojenle-etkileşen protein kinaz
PI3K	Fosfoinositid-3 Kinaz
Gi/o	G protein alt tipi
Gs	G protein alt tipi
Gq/11	G protein alt tipi
NSAID	Nonsteroid antiinflamatuvar
COX1	Sikloksijenaz enzim 1
COX-2	Sikloksijenaz enzim 2
PGG2	Hidroperoksi-endoperoksid
PGH2	Araşidonik asit prostaglandin H2
AM404	N-araşidonil fenolamin
PMSF	Fenilmetilsülfonil flörür
RVM	Rostral ventromedial medulla
ACEA	Araşidonil-2'-kloroetilamidin
CO ₂	Karbondioksit
PFC	Prefrontal korteks
PBS	Fosfat tamponlu tuz çözeltisi
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay
ANOVA	Varyans analizi

TEŞEKKÜR

İzmir'deki çalışma hayatımın ilk gününden itibaren sabır ve anlayışla desteğini eksik etmeyen, hem yüksek lisans eğitimimin, hem tez çalışmamın, hem de hayatımın her aşamasında çözüm odaklı yaklaşımıyla hep yanımda olan, varlığını ve bana olan güvenini en zor zamanlarda dahi hissettiren kıymetli danışmanım Prof. Dr. Nazan Uysal Harzadın'a en içten teşekkürlerimi sunarım.

Eğitimim ve tez çalışmam boyunca bilgi ve donanımlarımdan yararlandığım başta anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Müge Kiray olmak üzere, Prof. Dr. Sevil Gönenç Arda, Prof. Dr. Cem Bediz, Prof. Dr. Osman Açıkgöz, Prof. Dr. Muammer Kayatekin, Prof. Dr. Ataç Sönmez, Doç. Dr. İlkey Aksu, Doç. Dr. Ayfer Dayı ve Doktor Öğr. üyesi Ferda Hoşgörler olmak üzere tüm Dokuz Eylül Üniversitesi Fizyoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerine,

Bilgileri ve deneyimleri ile her zaman yanımda olan Doç. Dr. Mehmet Ateş ve Öğr. Gör. Dr. Servet Kızıldağ'a,

Tez çalışmam sırasında bana destek olan, bütün sorunlarımda kapılarını çekinmeden çalabildiğim ve yardımlarını esirgemeyen sevgili çalışma arkadaşlarım Uzm. Dr. Güven Güvendi, Uzm. Dr. Aslı Karakılıç, Araş. Gör. Dr. Başar Koç, Uzm. Psikolog Pınar Yiğit'e,

Birlikte çalışıyor olmaktan büyük mutluluk duyduğum, her ihtiyacım olduğunda yanımda olduğundan emin olduğum sevgili ağabeyim Ferhan Oral'a,

Hayatımın her aşamasında ve tez çalışmam süresince desteklerini her zaman yanımda hissettiğim Dr. Gizem Tez, Dr. Havva Alemdar, Dr. Eylül Akpınar, Uzm. Dr. Ayşe Birsu Topçugil Kırık, Aslı Uysal ve değerli aileme çok teşekkür ederim.

ÖZET

SIÇANLARDA EMPATİ İLİŞKİLİ DAVRANIŞTA PARASETAMOLÜN ROLÜNÜN ARAŞTIRILMASI

**Sevim KANDİŞ, Dokuz Eylül Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Fizyoloji
Anabilim Dalı,
İnciraltı/İZMİR**

Amaç: Bir başkasının duygularını, düşüncelerini, davranışlarını anlama ve paylaşma becerisi olan empati; hayatta kalma ve birlikte yaşama için çok önemli bir yetenektir. Parasetamol; oksitosin ve vazopressin gibi empati ilişkili nörohormonların presinaptik membranında bulunan kannabinoid 1 reseptörünü etkilemektedir. Son zamanlarda, insanlarda parasetamolün empatiyi azalttığını gösteren bir araştırma yayınlanmış olup bu çalışmanın amacı, parasetamolün empatiye ve empati ilişkili nörohormonlar olan oksitosin ve vazopressin üzerine etkilerini araştırmaktır.

Yöntem: Bu çalışmada 28 adet erişkin erkek Sprague Dawley sıçan kullanıldı. Çalışmaya başlanmadan önce sıçanlar her kafeste iki sıçan olacak şekilde ayrılarak 14 gün boyunca birbirlerine alışması için aynı ortamda barındırıldı. Bu dönemi takiben tüm sıçanlara 12 gün boyunca empati testi düzeneği kullanılarak kafes arkadaşını kurtarması öğretildi. Daha sonra sıçanlar kontrol grubu (n=7), 100 mg/kg parasetamol grubu (n=7), 200 mg/kg parasetamol grubu (n=7) ve 400 mg/kg parasetamol grubu (n=7) olmak üzere 4 gruba ayrıldı. Her bir parasetamol uygulaması günde bir kez oral olarak yapıldı. Parasetamol 100, 200 ve 400 mg/kg olmak üzere farklı dozlarda uygulanarak, 30 dakika sonra empati davranışı değerlendirildi. Empati davranışı hem tek doz hem de tekrarlayan dozdaki parasetamol uygulamasından sonra test edildi. Parasetamolün motor fonksiyonu etkileyebileceği düşünülerek motor fonksiyonların değerlendirilmesi için Rotarod performans testi ve open field testleri yapıldı. Son parasetamol uygulamasının ardından empati, ve anksiyete davranışları değerlendirilerek karbondioksit anestezisi altında kan örnekleri alındı. Beyin dokuları, timus ve adrenal bez çıkarıldı; amigdala ve prefrontal korteks dokuları ayrıldı. Adrenal bezler ve timus

ağırlıkları ölçüldü. Rölatif adrenal ve timus ağırlıkları adrenal ağırlık/vücut ağırlığı, timus ağırlığı/ vücut ağırlığı oranı ile hesaplandı.

Bulgular: Empati testi düzeneğinde bütün hayvanlarda ortalama kapı açma latansının kademeli olarak azaldığı görüldü ($F_{1, 28}=19.912$, $p<0.0001$). Tek doz parasetamol uygulamasından sonra kapı açma süresinin diğer gruplarla karşılaştırıldığında yalnızca 400 mg/kg-parasetamol grubunda arttığı saptandı ($p<0.001$). Tekrarlayan parasetamol uygulamasının 200 mg/kg ve 400 mg/kg gruplarında kapı açma süresinin uzamasına neden olduğu gösterildi (400 mg/kg grubunda her gün; 200 mg/kg grubunda 5., 7., 11. günde parasetamol uygulamalarında, her ölçüm gününde $p<0.001$). 100 mg/kg parasetamol grubunda tekrarlayan uygulamalarda yalnızca 5.günde kapı açma süresinin uzadığı görüldü ($p<0.0001$). Açık alan testinde orta alanda geçirilen zaman, yürüme mesafesi ve yürüme hızında gruplar arasında anlamlı fark görülmedi ($p>0.05$). Yükseltilmiş artı labirent testinde açık kollarda geçirilen sürede gruplar arasında anlamlı fark görülmedi ($p>0.05$). Rotarod performans testinde bütün gruplarda dönen şaft hızlanmasında benzer sonuçlar bulundu, gruplar arasında anlamlı farka rastlanmadı ($p>0.05$). Ayrıca gruplar arasında adrenal ve rölatif adrenal ağırlığı, timus ve rölatif timus ağırlığında anlamlı fark görülmedi (bütün gruplar için $p>0.05$). Prefrontal korteks oksitosin seviyesi kontrol grubuna göre bütün parasetamol alan gruplarda azaldığı gözlemlendi (tüm gruplar için $p<0.0001$). Prefrontal korteks vazopressin seviyesi 100 mg/kg ve kontrol grubuna göre yalnızca 200 mg/kg grubunda azalmış olarak bulundu (kontrol grubuna göre $p<0.0007$; 100 mg/kg parasetamol grubuna göre $p<0.003$). Amigdala dokusunda oksitosin seviyesi kontrol grubuna göre 100 mg/kg ve 200 mg/kg parasetamol gruplarında azaldığı tespit edildi (her iki gruba göre $p<0.05$). Amigdala vazopressin seviyesi kontrol grubuna göre tüm parasetamol gruplarında azalmış olarak bulundu (tüm gruplar için $p<0.05$). Serum kortikosteron seviyesinde gruplar arası fark görülmedi ($p>0.05$).

Sonuç: Bu bulgular, parasetamol prefrontal korteks ve amigdala oksitosin ve vazopressin seviyelerinin azalttığını; tek seferde yüksek doz ve tekrarlayan düşük dozda empatiyi zayıflattığını göstermiştir. Kannabinoid sistemin rolünün ve parasetamolle ilişkili diğer empatik beyin yollarının aydınlatılması için daha çok araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar kelimeler: Empati, parasetamol, oksitosin, vazopressin, prefrontal korteks, amigdala.

ABSTRACT

INVESTIGATION OF THE ROLE OF PARACETAMOL IN EMPATHY-RELATED BEHAVIOR IN RATS

Sevim KANDIŞ, Department of Physiology, Health Science Institute, Dokuz Eylul University,

İnciraltı/İZMİR

Objective: Empathy is the ability to understand and share someone else's feelings, thoughts and behaviors; this is an important ability to survive and live together. Paracetamol is affected cannabinoid 1 receptor that is located on empathy-related neuron's presynaptic membrane such as oxytocin and vasopressin. Recently, there is a published study about paracetamol-reduced empathy in humans. The aim of this study is to investigate the effects of paracetamol on empathy and empathy related neurohormones, oxytocin and vasopressin.

Method: Twenty-eight adult outbred male Sprague Dawley rats (Dokuz Eylul University School of Medicine, Experimental Animal Laboratory, Izmir, Turkey) were used in this study. Rats were harbored in the same environment 14 days prior to the study for habituation. Following this period, all rats were trained for 12 days via Helping Behavior Test Equipment to rescue cagemate, then all rats were divided into four groups: (1) Control group (n=7), (2) 100-mg/kg paracetamol group (n=7), (3) 200-mg/kg paracetamol group (n=7), (4) 400-mg/kg paracetamol group (n=7). Each paracetamol administration was one-time daily and given orally. Paracetamol was administered at different doses of 100, 200, and 400mg/kg; empathy behavior evaluated 30 minutes later. A single dose and repeated dose of paracetamol effect on empathy and anxiety was evaluated. Given the fact that paracetamol may affect motor function; motor functions were assessed by Rotarod performance test and open field tests. Blood samples were obtained under carbon dioxide anesthesia. Brain tissues, thymus and adrenal glands were removed; amygdala and prefrontal cortex tissues were separated. Adrenal, thymus weights were measured. Then relative adrenal and thymus weights were calculated by adrenal weight/body weight ratio, thymus weight/body weight ratio.

Findings: In Helping Behavior Test Equipment, the mean opening door latency was found to be decreased progressively in all animals ($F_{1, 28}=19.912, p<0.0001$). After single dose

paracetamol door opening time was found to be increased in only 400-mg/kg-paracetamol group compared with other groups ($p < 0.001$). Repeated paracetamol was caused to increased door opening time in both 200-mg/kg and 400mg/kg-paracetamol groups (400mg/kg in all days, 200mg/kg in in fifth, seventh, ninth, and eleventh days of paracetamol administration; all measurement days $p < 0.001$). 100-mg/kg paracetamol group showed to increase door opening time only fifth day of repeated paracetamol taking ($p < 0.0001$). In Open field test; there was not any difference between all groups about time spent middle area of open field arena and walking distance and walking speed ($p > 0.05$). There was not any difference about ambulation in open arms of elevated test equipment ($p > 0.05$). There was no difference between the groups in the performance of the rotarod test; all rats had similar time on the rotating shaft acceleration ($p > 0.05$). Also, there were not any differences about adrenal and relative adrenal weight, thymus and relative thymus weight ($p > 0.05$, for all). Prefrontal cortex oxytocin levels decreased in all paracetamol-taking groups compared with control ($p < 0.0001$ for all). Prefrontal cortex vasopressin level decreased in only 200-mg/kg paracetamol group compared to control and 100-mg/kg paracetamol groups (compared with control, $p < 0.0007$; compared to 100-mg/kg paracetamol group, $p < 0.003$). Oxytocin in amygdalae tissue decreased in both 100-mg/kg and 200-mg/kg-paracetamol group compared to control group (both of $p < 0.05$). Amygdala vasopressin levels decreased in all paracetamol-taking groups compared to control (all of, $p < 0.05$). Serum corticosterone level did not change in all groups ($p > 0.05$).

Result: These findings suggest that, paracetamol decreased prefrontal cortex and amygdala oxytocin and vasopressin levels and reduces empathy both single high dose and repeated lower dose. Further investigations are needed to investigate the role of cannabinoid system and other empathic brain pathways with paracetamol.

Keywords: Empathy, paracetamol, oxytocin, vasopressin, prefrontal cortex, amygdalae.

1. GİRİŞ VE AMAC

1.1. Problemin tanımı ve önemi

Türdeşlerle duyguların ve hedeflerin paylaşımı, yavruların veya yakınların ihtiyaçlarına cevap verme gibi iletişim becerileri memelilerin üremelerinde ve hayatta kalmalarında hayati önem taşımaktadır. Canlılar birbirlerini anlamak için birçok yöntem geliştirmiş olsa da; bunun için anlayış ve beklentiden daha fazlası, canlının karşısındakinin duygularını, içinde bulunduğu durum ya da davranışlarındaki motivasyonu anlaması ve içselleştirmesi, yani empati kurması gerekmektedir. Sadece aktif bir iletişim şekli olmayan empati, sözel olmayan ifadelerin algılanabildiği ve anlamlandırılabilirdiği bir süreç olarak tanımlanmakta, bireylerin birbirlerini anlamasına ve türdeşlerine yardım davranışında bulunmasına olanak sağlamaktadır (1).

İnsanların toplu olarak yaşaması, sosyal ilişkilerin doğru bir şekilde kurulması ve sürdürülmesine dayanmaktadır. Başarılı ilişkiler kaynaklara ulaşma, grupta sosyal statüye erişme, hayatta kalma ve üreme için gereklidir. Bu bağlamda empati ve empati- benzeri davranışlar evrimsel olarak korunmaktadır. Empati; kısaca başkalarının duygu durumunu anlamayı ve paylaşmayı ifade eden bir terimdir. Kavramsal olarak; mimik ve emosyonel bulaşma gibi basit davranışlardan, canlı evrimsel olarak geliştikçe türdeşinin bakış açısıyla bakabilme ve hedeflenen yardım gibi kognitif beceri gerektiren davranışları kapsamaktadır (2). Bilinçli ve bilinçsiz olarak ortaya çıkan bu iki empati türü kabaca emosyonel ve kognitif empati olarak tanımlanabilir (1).

Empati benzeri davranışların farelerden fillere kadar çok geniş yelpazede görülmesiyle beraber son yıllarda yapılan araştırmalar hayvanlarda empati olup olmadığıyla değil, empatinin hangi mekanizmalarla gerçekleştiği üzerinde yoğunlaşmaktadır (3). Kognitif ve emosyonel empatinin ikisi de beyinde birbirinden farklı yolları izlemektedir. Kognitif empati “bellek ağı” denilen, ventromedial prefrontal korteks, temporo-parietal kavşak ve temporal kutup bölgelerini, emosyonel empati ise “ayna nöron sistemi” de denilen inferior parietal lobul ve amigdala bölgelerini içermektedir (4, 5). Yenidoğanın soğuğa veya sıcağa maruziyetten ve yırtıcılardan korunması empatinin öncüsü olarak kabul edilmektedir (6). Merkezi sinir

sisteminin evrim sürecinde çevredeki uyaranlara karşı oluşturulan orofasiyal mimikler, somatoviseral yanıt ve fiziksel aynalama gibi bazı primitif ve empatiyle ilişkili refleksif alt düzey yanıtlar hala korunmaktadır. Empatinin çok erken yaşlarda başladığına dair kanıtlar bulunmaktadır. Örneğin; bebekler karşısındakinin konuşmalarını sözel olarak anlamıyor olsalar bile, karşısındaki kişi stresli ya da üzgün olduğunda onun stresini azaltma girişiminde bulunur ve empatik endişe duyarlar (7).

Empati eksikliğinin birçok davranış sorununa ve özellikle agresif davranışlara yol açması, son zamanlarda birçok çalışmanın araştırma konusu olmuştur. Bireyler arasındaki etkileşimin artması ve toplumda birarada yaşayabilmek için, empatinin daha iyi tanımlanarak, empati mekanizmalarının açıklanması gerekmektedir. Kognitif ve emosyonel empatideki eksiklikler, empati ile ilişkili nörokognitif sistem gelişimindeki bozuklukların yansıması olarak kendini gösterebilmektedir. Gelişimsel modellerde başkalarının duygudurumunu algılayabilmenin olumlu sosyal davranışları ve olumlu yaklaşımı arttırdığı gösterilmiştir. Ancak bu süreçteki bir bozukluğun sosyal ve ahlaki gelişime zarar verdiği görülmüştür (8).

1.2. Araştırmanın amacı

1. CB1 reseptörleri aracılığı ile beyinde ağrıyı modüle eden ve tüm dünyada çok yaygın olarak kullanılan parasetamolün empatiye etkisinin araştırılması
2. Kannabinoid sistemin empati mekanizmasındaki yerinin araştırılması
3. Parasetamolün empatiye etki mekanizmasının araştırılması

1.3. Araştırmanın hipotezleri

1. Parasetamol ve empati arasında ilişki vardır.
2. Kannabinoid sistem ve empati mekanizması arasında ilişki vardır.
3. Parasetamol ve empati mekanizması arasında ilişki vardır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Empati nedir?

Empati genel olarak; başkalarının deneyimlerini ve zihinsel durumlarını paylaşabilme, tepki verebilme ve anlama kapasitesi olarak tanımlanmaktadır (9). Temel düzeyde empati, başka bir varlıktan doğrudan alınan, hayal edilen ya da anlaşılan duygu durumuna karşı oluşturulan yanıt olarak nitelendirilmektedir (10-12).

Olumlu sosyal davranışların motive edilmesi, saldırganlığın önlenmesi ve ahlaki gelişim için temel oluşturması nedeniyle empati, toplulukların oluşmasında önemli rol oynamaktadır. İnsanlarda empati, çok farklı şekillerde tanımlanmış karmaşık sosyal bir olgudur. Bununla birlikte birçok tanımda; başkalarının duygularının deneyimlenebilmesi ve paylaşılabilmesi, başkalarının stresli durumlarına özenli yanıtlar oluşturulabilmesi gibi ortak unsurlar vardır (13). İnsanların sosyal etkileşim şekli; duygular, istekler, düşünce ve niyetler bakımından başkalarının zihinsel yaşamlarını anlayabilmelerinden büyük ölçüde etkilenmektedir. Empati kurabilmek ve empatik bakış açısı; toplumsal ortamımızda olanları kavramamıza ve başkalarının gelecekteki eylemlerini öngörmemize olanak tanımaktadır (14).

Türdeşlerinin düşüncelerini ve duygusal durumlarını anlayabilmek insanların en önemli yeteneğidir. Empati yapabilmek; insanların birbirleriyle keyifli ve etkili bir şekilde iletişim kurmasına; aynı zamanda eylemlerin, niyetlerin ve duyguların tahmin edilmesine olanak tanımaktadır. Başkalarının duygularını paylaşma yeteneği, insanların mevcut ve gelecekteki zihinsel durumlarını ve eylemlerini daha iyi anlamalarına, toplum içerisinde başarılı sosyal ilişkilerin kurulmasına katkı sağlamaktadır (15).

Son zamanlarda yapılan birçok sosyal ve psikolojik çalışmada araştırmacılar empatinin hangi algısal, duygusal ve kognitif mekanizmalarla oluştuğunu açıklamaya çalışmaktadır. Fakat nöroloji biliminin ve beyin görüntüleme sistemlerinin kullanılmasına yakın zamanda başlamıştır (10, 16). Empati artık; kognitif psikoloji, fizyoloji, evrimsel biyoloji, duygusal ve sosyal sinir bilimini kapsayan multidisipliner ve yeni bir konu olarak karşımıza çıkmaya başlamıştır (17).

Memelilerde oluşan empati cevabının; filogenetik olarak yavru bakımından köken aldığı düşünülmektedir. Kuşlar, reptiller ve balıklarda da yavru bakımı görülmesine rağmen, aslında bu davranış memeliler için karakteristiktir (18-20). Evrimsel başarı için yavru bakımı gerekli olmasa da, yavru bakımı bazı durumlarda bazı genlerin sonraki nesillere aktarımı ve türlerin devamlılığı açısından avantaj sağlamıştır. Memeliler sağlıklı yavrular meydana getirmek ve yavru sağkalımını arttırmak için laktasyon gibi fizyolojik, yavrularının ihtiyaçlarını algılama gibi davranışsal gelişim göstermiştir (21). Parental bakım balık türlerinde oldukça az görülürken onları anfibiler ve sürüngenler izlemektedir. Çoğu kuş türü ve memeliler yavru bakımını sağlamak için fazla enerji sarfetmekte ve risk almaktadır (22, 23). Bu durum, evrimsel olarak daha gelişmiş olmak yavrunun hayatta kalma olasılığının artması için yavru bakımının önemli olduğunu göstermektedir (24).

Daha uzun yaşam süresine sahip ve gebeliği uzun süren canlılarda, tam tersi yaşam öyküsü olan canlılara göre daha sağlıklı yavruların meydana geldiği gözlenmiştir. Buna göre, yavruların hayatta kalma olasılığını artırmak için empatik yetenekler ve bu davranışların sıklıkla kullanıldığı düşünülmektedir. Bu görüşe göre evrimsel avantaj sadece yavrulara yiyecek sağlamakla kalmayıp, yavrunun korunmasını ve rahat bir ortamda yetişmesini sağlamakta, aynı zamanda emosyonel olarak da beslemekte ve ayrıca gelecekte kendi yavrularına aynı davranışları gösterebilmelerini sağlamaktadır. Başka bir deyişle, parental empatiyle yetiştirilmiş ve korunmuş bir yavrunun, kendi yavrularına bu davranışları gösterme olasılığı daha yüksektir. Fakat çevresel yaşamsal tehlikeler, besin kaynaklarına ulaşabilmek gibi sorunlar ebeveyn bakımının kalitesini ve süresini doğrudan etkilemektedir (25). Araştırmalar, ebeveynleri tarafından ihmal edilen ya da anneden erken ayrılan esir Japon maymunlarının parental yeteneklerinin daha az olduğunu göstermiştir. Bu şekilde büyüyen maymunların kendi yavrularına karşı aşırı koruma ya da yavruya zarar verme gibi anormal davranışlar gösterdiği görülmüştür (26).

Yapılan karşılaştırmalı nöroanatomi çalışmaları, yavruya bakım sağlamaya yönelik davranışların, karmaşık ve zihinsel kapasite gerektiren davranışlardan daha önce evrimleştiğini ortaya koymuştur. Beyin sapı, hipotalamus ve limbik sistemin dışardan gelen duyu sinyallerin alınması ve işlenmesinde başlıca role sahip olduğu ve neokorteksin büyümesine yardımcı olduğu bilinmektedir. Memelilerin evriminde empatik endişenin gerekli olduğu; ebeveynlik ve bağlanma, türün gençlerini destekleme gibi yeni davranış modellerinin ortaya çıktığı

görülmekte ve bu durum memeli beyinde embriyonik plastisiteyi arttırmaktadır. Memelilerin parental davranış modeli geliştirmesi; diğerlerinin ağrı, ayrılık, stres gibi sinyalleri de dahil olmak üzere emosyonel sinyallerine maruz kalma ve yanıt verme gerekliliğini ortaya koymuştur (27).

Yavru bakımının nörobiyolojik ve ebeveyn davranışı kazanımları, sosyal grup içinde yaşayan bireylerin, diğer grup üyelerinin durumuyla da ilgilenebilmesine olanak sağlamaktadır. Akraba modelleri kullanılarak yapılan davranış çalışmalarında; deneklerin öncelikle genetik olarak yakınlığı bulunan bireylere yardım etmeyi tercih ettiği gözlenmiştir. Genetik olarak yakınlığı bulunanlara yardım eden deneklerin, kendi genetik miraslarının bir bölümünü gelecek nesillere daha iyi aktarabileceğinden kaynaklandığı varsayılmaktadır (28). Fakat yine de akraba modelleri, olumlu sosyal davranış ve yardım davranışlarının oluşum mekanizmasını tam anlamıyla açıklayamamaktadır. Bu davranışların organizmaların birbirlerinin genetik yakınlığını anlaması ile oluştuğu düşünülmektedir (21). Akraba olmayan organizmalarda duyguların modellenmesi ve sosyal bir grup içindeki uygun davranışların oluşturulması topluluğun devamlılığı için avantaj sağlamaktadır. Aslında yavru bakımı için özelleşmiş olan motivasyon sistemleri, topluluktaki birbiri ile yakınlığı olmayan organizmaların birlikte yaşayabilmesini, birbirlerini anlayabilmesini ve başarılı sosyal ilişkilerin kurulabilmesini sağlamıştır. Örneğin; insanlarda eşler, dostlar ve iş arkadaşlarıyla kurulan ilişkiler çok değerlidir ve devamlılığı için fazla miktarda psikolojik kaynak gerekmektedir. Bu ilişkilerin tehdit altında olduğu algısı ise derin duygusal ve fizyolojik stres tepkilerini doğurmaktadır (29). Tam tersi, başarılı şekilde oluşturulmuş, aile ve arkadaşlarla iyi ilişkiler, stresle mücadele yöntemlerinde davranışsal ve fizyolojik olarak dayanıklılık oluşmasını sağlamaktadır (30).

2.1.1. Empati çeşitleri nelerdir?

Empati; emosyonel bulaşma ve mimik gibi primitif sosyal davranışlar da dahil olmak üzere, gelişmiş canlılarda görülen başkasının bakış açısıyla bakabilme ve zihin teorisini kapsayan çok geniş bir tanımdır (15). Bazı türler emosyonel bulaşma ve olumlu sosyal davranışlar gibi çoklu empatik süreçlere sahipken, daha yüksek işlevsel kapasitesi olan insan, primat ve kemirgenlerde kognitif empati görülmektedir (3, 31).

Mimik ve emosyonel bulaşma empati basamağının en alt sıralarındadır. Emosyonel bulaşma ve mimik, organizmaların birbirine uyum sağladığı davranışlar, ifadeler ya da duygu durum olarak ifade edilmektedir (2). Mimik; duygusal ifadeleri, vokalizasyonları, duruşları ve hareketleri farkında olmadan başka bir bireyle eş zamanlı olarak yapmak, senkronize olmak olarak tanımlanmaktadır (32). Yapılan gözlemsel çalışmalarda, bir kişinin bir diğer kişinin gülümseme ya da kaşlarını çatma gibi duygusal yüz ifadelerini gördüğünde farkında olmadan aynı şekilde ifade oluşturduğunu göstermiştir (33). Emosyonel bulaşma, empati ile ilişkili fakat empatiden daha farklı olan başka bir süreçtir. Başkalarının duygularının anlaşılmasını ifade etmekte ve primitif empati olarak sınıflandırılmaktadır (34). Örneğin, bebekler ağlayan bir bebeğin sesini duyduğunda ağlamaya başlarlar. Bu durum ağlayan bebeklerin duygudurumlarının anlaşıldığı ya da bebeğin neden ağladığının bilindiği anlamına gelmemekte, yalnızca bulaşıcı bir davranış modeli olarak görülmektedir (35). Yakın zamanlarda yapılan bir fMRI çalışmasında, katılımcılara farklı pupilla boyutlarına sahip üzgün suratlar gösterildiğinde istemsiz pupillar etkilenme görülmüştür. Katılımcıların pupillaları; küçük pupillalı üzgün suratlara baktıklarında, büyük pupillalıya kıyasla belirgin ölçüde küçülmüş ve bu durum bulaşıcı etkinin oluşması ile beyinsapındaki pupilla boyutunu kontrol eden Edinger-Westphal nükleusu ile ilişkilendirilmiştir. Bu subkortikal yapıdaki aktivasyon, pupillar etkilenmenin bilinç dışı olarak şekillendiğine ve empati için öncü görevi görebileceğine dair kanıt sunmaktadır. Bu çalışma aynı zamanda mimikler ve duygusal etkilenme arasında kuvvetli bir örtüşme olduğunu da göstermektedir (36).

Emosyonel bulaşma ve mimiklerin gerçekten empati ile ilişkili olup olmadığına dair bazı soru işaretleri bulunmaktadır, fakat bir diğerinin duygudurumunu ya da deneyimini taklit etmeden de kişinin ne kadar empati kurabileceği tartışmalıdır (15). Nöron aktivasyon modelleri, başka bireylerden etkilenme durumunun beyinde ağrı empatisi için önemli merkezleri uyardığını göstermektedir. Sevdikleri birinin ağrılı uyarana maruz kaldığını gözlemleyen katılımcılarda, ağrının beyindeki duygusal alanla bağlantılı olan anterior insula ve rostral anterior cingulat korteks bölgelerinde aktivasyon artışı görülmüştür. Bu durum, sevdikleri kişilerin ağrısı olduğunu düşünen bireylerin, onların duygusal ağrılarını taklit ettiğini göstermiştir (37).

Empatinin yüksek formu olan zihin teorisi, başkasının bakış açısının kendinden farklı olduğunu ayırt edebilme yeteneğidir (38). Kemirgenlerde metakognisyon denen yüksek

işleme kabiliyeti olduğu bilinmektedir. Metakognisyon, kendi kognitif süreçlerinin farkında olmak anlamına gelmektedir. Öğrenme, önceki bilgiyi değerlendirme, geri çağırma, karar verme gibi bilişsel yetenek gerektiren çalışmalarda kemirgenlerin metakognisyon kabiliyetleri olduğu gösterilmiştir (39). Primatlar dışındaki diğer hayvanlarda zihin teorisi olup olmadığını değerlendirmek zor olduğundan, yakın zamana kadar kemirgenlerin böyle bir kabiliyetlerinin olduğuna dair geçerli kanıt bulunmamaktaydı. Fakat son zamanlarda su stresine ya da kısıtlanmış alan stresine maruz kalan türdeşini kurtararak, türdeşinin stresini azaltmaya yönelik davranışların oluşturulduğunu gösteren çalışmalarla birlikte kemirgenlerin de kognitif empati kapasitesi olduğu gösterilmiştir (3, 31, 40).

Emosyonel ve kognitif empatinin ortak özellikleri olmasına rağmen, bazı araştırmacılar nöroanatomik ve davranışsal olarak iki empati türünün ayrıştığını söylerken, diğer bir grup araştırmacı ise emosyonel ve kognitif empatinin işlenmesi sırasında kullanılan ağların önemli derecede örtüştüğünü belirtmektedir (5). İnsanlarda emosyonel empati kognitif empatiden daha önce oluşmakta ve ilerleyen yaşlarda ortaya çıkan özellikler açısından belirgin şekilde farklar göstermektedir (41). Hatta emosyonel empatinin başlangıcının, yenidoğanların diğer bebeklerin ağlamalarına ağlayarak karşılık vermeleri ile gösterildiği düşünülmektedir (42). Bu durum, etkinin paylaşılmasının temel bir formu olarak görülmekte ve daha karmaşık empati formlarının temelini oluşturduğu düşünülmektedir (43). Kendinin ve başkalarının arasındaki farkı anlamak ve ilk olumlu sosyal davranışların görülmesi yaklaşık olarak doğumdan sonraki 18. ayı bulmaktadır (44). Bu dönemde çocuklar stresli bireye bir şeyler getirerek, kelimelerle sempati göstermeye çalışarak, üçüncü bir şahsın yardımına başvurarak ya da stresli bireyi korumaya çalışarak yanıt oluşturabilmektedir (45).

Empatinin gelişimine ilişkin güncel perspektiflere ve bileşenlerine bakıldığında, ebeveynlerin hassas, duyarlı ve destekleyici bakımı ile bu kapasitelerin nörobiyolojik temellerinin güçlendirilmesinde önemli rol oynadığı varsayılmaktadır (46, 47). Böyle bir bakımın çocuklarda başkalarının bakış açılarını anlamaya yönelik davranışları teşvik ettiği (48), adolesan dönemde empatik kaygının ve başkalarının bakış açılarını anlayabilmenin arttığı gösterilmiştir (49). Ek olarak, hassas ve olumlu yavru bakımının çocukları bencillikten, sadece kendiyile meşgul olmaktan kurtardığı ve empatik değişimlere tam olarak katılmalarını sağladığını tartışılmaktadır (50). Aynı zamanda olgunlaşmakta olan beyin yapılarını ve empatiyi destekleyen devreleri şekillendirmedi, sosyal ortamların oynadığı rol zamanla

değişmekte ve bazı dönemlerin sosyo-emosyonel işlevlerin edinilmesi ve ifadesinde kritik rol oynadığı düşünülmektedir (51). Örneğin prefrontal korteks, hippocampusa göre okul öncesi dönemde psikolojiyi olumsuz etkileyen çevresel olaylardan daha derinden etkilenebilmektedir (52).

Farklı hayvan türlerindeki çok sayıda araştırmada, akrabalık ve tanınırlığın empatide önemli rol oynadığı gösterilmiştir (53, 54). Örneğin bir fare türdeşinin ayak şokuna maruz kaldığını gördüğünde ilk cevap olarak donma davranışı sergilemektedir, hatta farelerin genetik yakınlığı varsa ya da birbirlerini tanıyorlarsa bu davranışın şiddeti artmaktadır (55). Aynı şekilde rhesus maymunlarında, türdeşine elektrikli uyarın vermesi koşuluyla ödül kazanabileceği koşullandırılmalı çalışmada, maymunların türdeşine acı vermemek için yemek ödülünü reddettikleri görülmüştür. Yine, genetik yakınlık ya da tanıdıklık arttıkça davranışın şiddeti artmaktadır (54).

Ek olarak, empati benzeri davranışları modüle eden bir genetik bileşen olduğu düşünülmektedir. Daha az sosyal bir ırk olan Balb/c ırkı, türdeşlerinin elektrik şokuna maruz kalmasını takiben oluşturulan yüksek sestten sonra donma davranışı göstermezken, aynı sese karşı daha sosyal bir suş olan C57BL/6 suşu donma davranışı ve artmış kalp atış hızı göstermiştir. İnsanlarda tek yumurta ve çift yumurta ikizi olan 2 yaşlarında kız ve erkek çocuklarında yapılan çalışmalarda çevrenin ve kalıtsal özelliklerin olumlu sosyal davranışlar üzerinde etkisi olduğu, genetiğin daha çok emosyonel empatiyi etkilediği gösterilmiştir (56).

Empatinin davranışsal sonucu olarak, yüksek empati düzeyleri daha fazla işbirliğine yol açmaktadır. Bu davranış, aynı özelliklere sahip bireylerin, ortak hareketlerde yer alması gereken durumlarda insanlarda ve primatlarda gözlenmektedir. Vahşi erkek şempanzeler, anneden yakınlığı olan türdeşleriyle işbirliği yapmayı daha olumlu karşılarken; babadan yakınlığı olan türdeşleriyle durum aynı olmamaktadır. Bunun nedeni, babalık yakınlıklarını belirlemedeki güçlük olarak düşünülmektedir (57).

2.1.2. Empati ile ilişkili beyin bölgeleri ve nörotransmitterler nelerdir?

Empati cevabının nörobiyolojik mekanizmaları öncelikle stres ve ağrılı durumlardaki empati yanıtının nasıl düzenlediğini araştırılması üzerinde yoğunlaşmıştır. İnsanlarda fMRI çalışmaları; anterior insula, dorsal anterior cingulat korteks, anterior midcingulate korteks, ek motor alanı, amigdala, beyinsapı ve periakueduktal griyi içeren ve başkalarının sıkıntılı durumlarının algılanmasına yanıt veren bir döngüyü ortaya çıkarmıştır (58).

Sağlıklı psikolojik gelişime sahip primat ve memeliler genellikle türdeşinin acı çektiğini görmekten hoşlanmamaktadır. Ağrı; yalnızca acı çeken bireyi uyararak adaptasyon sağlamasına yardımcı olmakla kalmamakta, yardım sağlayabilecek diğer kişilerin de dikkatini çekebilecek davranışların oluşmasını sağlamaktadır (59).

Ağrı ve duygusal durumlarla ilişkili bölüm olan anterior cingulate korteksin (ACC) ağrıya karşı oluşturulan empati cevabında kaynak olduğu düşünülmektedir. Lateral ve medial ağrı sistemi; merkezi sinir sisteminde talamik çekirdekler aracılığıyla ağrının algılanmasını ve işlenmesini sağlayan iki ana ağrı işleme yoludur (60). Sosyal korkunun öğrenilmesi; medial ağrı sisteminin parafasiküler ve mediodorsal komponentlerine ve ACC'ye ihtiyaç duymaktadır. Bu yapıların lidokainle inaktivasyonu sonrasında sosyal korkunun öğrenilmesinin büyük ölçüde bozulduğu görülmüştür. Buna karşılık lateral ağrı sisteminin komponentleri olan talamik nükleusun ventral posteromedial (VPM) ve ventral posterolateral (VPL) bölgelerinin inaktive edilmesi ile gözlenen korkunun öğrenilmesinde bir değişikliğe sebep olmamıştır. Bu durum; gözlemleyerek öğrenilen korkunun, ağrı sisteminin duygusal komponentleriyle ilişkili olduğunu göstermiştir. Ayrıca ACC'de voltaj bağımlı kalsiyum kanallarının sınırlandırılması farelerde sosyal korkunun öğrenilmesini bozmuş ve oluşan ağrı cevabını azaltmıştır. Bu durum; gözlemlenebilen sosyal korkunun öğrenilmesinde ACC'de voltaj bağımlı Ca^{+2} kanallarının rol oynadığını göstermektedir (55). Knapska ve arkadaşları sıçanlarla yaptıkları çalışmalarında korkunun sosyal transferi için, hayvanların birbirlerini gözlemlemesinin gerekmediğini göstermişlerdir (61). Korku koşullanmalarını takiben, bir sıçana elektrik şoku uygulanmış ve şok uygulanan sıçan kafese götürüldüğünde kafes arkadaşının donma davranışında artış olduğu gözlenmiştir. Bu durum, sıçana şok uygulanırken kafes arkadaşı onu göremiyor olmasına rağmen, şok uygulanan sıçanın korkusunun kafes arkadaşına aktarıldığını ve şok uygulanmayan

sıçanın, şok uygulanan sıçanda olduğu gibi sentral, medial, laterali basal ve basomedial amigdala bölgelerinde aktivite artışı olduğu gözlemlenmiştir (61).

Kemirgenler, primatlar ve insanlardaki ağrının somatosensör niteliklerinin talamusun ventral posteromedial (VPM) ve posterolateral (VPL) çekirdekleri tarafından işlendiği ve bu bilginin primer ve sekonder somatosensöriyel kortekslere iletiildiği gösterilmiştir (S1 ve S2). Bu iki yol ağrı matrisini oluşturmakta ve ağrıyı deneyimleyen birey tarafından işlenmektedir (62, 63).

Başkasının ağrısına tanık olan bireylerde ağrı matrisinin bazı bölümlerinin aktive olduğu görülmüştür (64). Özellikle ağrının duysal bileşenleri, ağrıyı deneyimleyen bireyde de, deneyimleyeni gözlemleyen bireyde de aktif olmaktadır. Örneğin fiziksel ağrıya maruz kalan kişiyle; acılı ifadeye sahip kişilerin resmini gören ya da başkasının acı çektiğini gören veya hayal eden kişilerin aynı beyin bölgeleri aktif olmaktadır (37). Ağrısı olan bireyi hayal etmeyip doğrudan gözlemleyen kişide somatosensör korteks de etkilenmektedir (65, 66). Daha spesifik olarak insan beyninde gösterilen bir fMRI meta-analiz çalışmasında empati ile ilişkili ağrı, mutluluk, korku ve anksiyete gibi duygular uyarıldığında beyinde bilateral dorsomedial talamus, orta beyin, medial orbitofrontal korteks, dorsal anterior singulat korteks (dACC), anterior mid-singulat korteks (amCC), ek motor alanın (SMA) ve bilateral insula bölgelerinin aktive olduğu görülmüştür (67).

Bilginin işlenmesinin ayna nöron sistemini taklit ettiği varsayılmaktadır. 1990'larda İtalyan sinirbilimcilerden oluşan bir ekip makak maymunlarında, bir kutu içerisindeki farklı geometrik şekillerde nesnelere ulaşması gözlenen maymunla, o eylemi izleyen bir başka maymunun beyinde aynı anda aktifleşen hücrelerin varlığını tespit etmiştir (68). Bu hücrelere daha sonra ayna nöron ismi verilmiş ve sensorimotor korteks aktif hale geldiğinde izlenen hareketin ayna nöron teorisine göre geliştiği gözlenmiştir (69). Gözlemcinin, gözlenenin duygudurumunu tanımlayabilmesi ve kendiyle eşleştirebilmesi için beyinde gözlenenle aynı bölgeleri aktive etmesi gerekmektedir. Bu, empatide algılama- eylem modeli (PAM) olarak tanımlanmaktadır. Bunun gerçekleşebilmesi için gözlemci mutlaka gözlenene dikkat etmelidir. Bazı yazarlar, oluşacak empati yanıtının dikkatin gözlenene yönelmeden de gerçekleşebileceğini belirtse de, gözlenenin dikkatle izlenmesi oluşacak bilinçsiz emosyonel empati yanıtının daha kuvvetli olmasına katkı sağlayacaktır (2, 70). Gözlemciler empati ölçümü yapıldığını bilmediklerinde beyinde aktive olan bölgeler arasında bazı farklılıklar

görülmektedir. Her iki koşulda da dACC, aMCC, SMA ve bilateral insula aktive olurken, farkında olduğunda ek olarak dorsal aMCC, farkında olunmadığında sağ ön insula da aktive olmaktadır (67).

PAM'ı destekleyen diğer veriler, daha empatik kişilerin, az empatik olanlara kıyasla çok daha belirgin şekilde bukalemun etkisi (karşılıklı etkileşim olan bir partnerin davranışını bilinçsiz olarak mimiklemek) gösterdiklerini ve başka bir insana dokunulduğunu gözlemlediğinde fiziksel dokunuş hissedenden (mirror-touch synesthesia) insanlarda daha yüksek seviyede duygusal empati deneyimledikleri bildirilmiştir (71). Bu durum, ayna nöron sisteminin empatik süreçlere katıldığı henüz ispatlanmamaktadır. Örneğin bir fMRI meta-analiz çalışmasında empati ile ilişkili görevlerin gerçekleştirilmesi sırasında ayna nöron ilişkili bölgelerde aktivasyon görülmemiştir (67). Üstelik bir EEG deneyinde kognitif empati becerileri daha yüksek olan katılımcıların ayna nöron mekanizmasını daha az kullandığı görülmüştür ki bu durum empati için ayna nöronların gerekliliği ile çelişmektedir (72).

Birlikte ele alındığında emosyonel bulaşma ve kognitif empati ile ilişkili sinir ağlarının örtüştüğü görülmektedir. Fakat kognitif empati ek olarak kendinin ve diğerinin farkında olmayı ve diğer kişinin duygudurumuyla ilişki kurmayı da gerektirmektedir. Kendinin ve başkalarının ağrısını ayırt edebilmek için ek olarak inferior parietal korteks ve sağ prefrontal korteksin de aktivasyonu gerekmektedir (73).

Sadece genetik yakınlık ya da tanınırlık değil, benzerlik de empatiyi etkilemektedir. Gözlemci ve gözlenen arasındaki fenotipik benzerlik, ortak sosyal hedef ve değerler de oluşacak empati seviyesini etkilemektedir. Araştırmacılar çalışmalarda hippocampal aktivasyonun benzerliğe göre değişiklik gösterdiğini ifade etmişlerdir. İnsanların fenotipik olarak kendilerine benzer insanlara duygusal yargılar yaparken kendi anılarını ve tecrübelerini kullandıkları görülmüştür (74).

Otonomik belleğin de empatiye nasıl katkıda bulunduğu somatik marker mekanizması (SMM) hipotezi ile açıklanabilmektedir (75). SMM'ye göre sosyal karşılaşmalar beyinde sinir devrelerinde iz bırakan otomatik somatik yanıt oluşturmaktadır. Örneğin, yabancı bir kişi eğer korku yanıtını oluşturarak sempatik sinir sisteminin “kaç ya da savaş” cevabını aktive ediyorsa, bu kişi ile tekrar karşılaşma olursa “korku uyandıran kişi” olarak hatırlanacaktır (76). Bu nedenle, duyguların somatik ifade edilmesi, önceki sosyal etkileşimlerle işaretlenen insanları

sevimli, tanıdık, tuhaf, korkutucu, tehlikeli ya da yardımsever olarak değerlendirebilmeye, başkalarının eylemlerini tahmin etmeye ve anlamaya yardımcı olmaktadır. Somatik işaretleyiciler hayvanlarda mevcut durumlarını ve çevrelerini değerlendirebilmeyi, duruma göre tepki verebilmeyi, gelecekteki benzer durumlar için geçmiş tecrübelerinden yararlanmayı sağlayarak evrimsel avantaj kazandırmıştır. Böylelikle beyin ağları aracılığı ile vücuttaki homeostazis eksikliği giderilmekte, uyum davranışı geliştirilmekte ve yabancının bir sonraki saldırısına ya da kaçışına dikkat edilebilmektedir (75).

Yapılan hayvan çalışmalarında ağrı veya acıya maruz kalan kafes arkadaşını gözlemlemenin spinal kordun dorsal boynunda nöronal aktiviteyi artırdığı gösterilmiştir. Bu durum ağrının gerçekten hissedildiğini, sadece taklit edilmediğini göstermektedir. Ek olarak, amigdala veya entorinal korteks dışında mediyal prefrontal kortekse yapılan bilateral lezyonlar ile acı yanıtının sosyal olarak artırılması ortadan kaldırılmıştır. Sonuç olarak, sıçanlarda spinal nosisepsiyon ve başkasına karşı gösterilen ağrı davranışının amigdala ya da entorhinal korteks aracılığıyla değil, medial prefrontal korteks aktivasyonu ile oluştuğu gösterilmiştir. İnsanlarla empati ile ilişkili bölgeler ile sıçanlarda aktive olan bölgeler çoğunlukla uyuşmaktadır (15, 37).

Hayvan çalışmaları, başkalarının duygudurumundan etkilenmenin ve duyguları paylaşma becerisinin, beyin sapı, talamusun preoptik alanı ve paralimbik bölgeleri kapsayan; bağlanma ile ilgili süreçlerde rol oynayan bölgeler tarafından organize edildiğini göstermiştir (77, 78). Memelilerin hayatta kalmaları için gerekli olan kuvvetli sosyal bağların sonucu olarak bu bağlanma sistemleri, ağrıyla ilişkili uyarıcı sinyalleri alarak ilişkiler tehlikeye girdiğinde ya da tehdit hissedildiğinde, memelilerde çok gelişmiş olan fiziksel ağrı sistemlerini kullanmaktadır (79, 80). Bahsedilen ağrı sistemine ek olarak; dopaminerjik ödül sistemi bağlanma ve bakım da önemlidir ve empatik endişenin oluşumunda rol oynamaktadır. Memeliler yavru bakımı konusunda çok motivedir ve bu paylaşımı deneyimlemek onlar için çok tatmin edicidir (81). Çalışmalar rostral hipotalamustaki medial preoptik alanın ve bitişiğindeki stria terminalis çekirdeklerinin (BST) maternal motivasyonu spesifik olarak düzenleyen sinir ağına sahip olduğunu göstermektedir. Bu nöronlar yavrudan gelen görsel, işitsel ve kemosensör uyarıların mezolimbik dopamin sistemi ve anterior hipotalamik çekirdek/ventrolateral periakvaduktal gri cevher (PAG) sistemi aracılığı ile anlaşılıp işlenmesinde rol oynamakta ve defansif davranış ile kaçınma davranışlarını azaltırken, gönüllü maternal yanıtları

artırmaktadır (82). Bu sistem ile annelerin doğum sonrası yavrularına ve hatta yabancılara bakımı ve koruması empatik endişenin temeli gibi görünmektedir (83).

Empati sırasında aktive olan beyin bölgeleri ile ilgili bilinenlerin çokluğuna rağmen, empati ile ilişkili nörotransmitterler ve nörokimyasal yollar ile ilgili bilinenler oldukça azdır. Oksitosin ve arginin vazopressinin balıklarda primatlara kadar uzun evrimsel süreçte omurgalıların sosyal sinyalizasyonunda önemli bir rol oynadığı görülmüştür (84). Deneysel hayvanı çalışmaları bu iki sosyal nöropeptidin ebeveynlik ve agresyon gibi emosyonel davranışlardaki rollerini ortaya koymuştur (85). İnsanlarda intranazal olarak verilen bu peptidlerin ikisinin de bağlanma, güven, cömertlik ve duyguların tanınması gibi sosyal davranışlarda aracı olduğu; oksitosinin empatiyi ve olumlu sosyal davranışları arttırdığı gösterilmiştir (86). Her iki hormonun da benzer etkilerinin olmasına rağmen, literatüre bakıldığında bu iki hormondan oksitosin ile ilgili çalışmaların daha çok olduğu görülmektedir. Örneğin yabancılara karşı cömertlik düzeyinin oksitosin artışı ile ilişkili olduğu görülmüştür. Aynı deneyde kadınların empati ilişkili oksitosin yanıtının daha yüksek olduğu gözlenmiştir (87). Başka bir çalışmada intranazal oksitosin verilen erkeklerin duygusal empatilerinin kadınlar kadar arttığı görülmüştür. Ancak oksitosin duygusal empatiyi arttırırken kognitif empatiyi etkilediği gözlenmiştir (88). Postpartum dönemde yüksek plazma oksitosin seviyesine sahip kişilerin bebeklere daha iyi bakım verdiği gözlenmiştir (89). Hassas ebeveynlik ile oksitosin ve vasopressin V1a reseptör polimorfizmi arasındaki ilişki olduğu da tespit edilmiştir (90, 91).

Hayvan modellerinde erken dönemdeki bakım kalitesi ve çevrenin nöropeptid fonksiyonlarını etkileyebileceği gösterilmiştir (92). Bazı durumlarda bu değişikliklerin hayat boyu süren, nörokimyasal sistemin gelecekteki işlevlerini değiştirecek şekilde epigenetik değişikliklere yol açtığı düşünülmektedir. Erken yaşam stresine maruz bırakılan farelerde, yetişkin olduklarında paraventriküler nükleusta vazopressin ekspresyonunun arttığı görülmüştür. Öte yandan hayvan çalışmalarında nöropeptidlerin sosyal nörokognisyonda geçici etkileri olduğu da gösterilmiştir. Örneğin oksitosin yeni türdeşlerle yaklaşmayı, onlarla bağ kurmayı ve hatırlamayı kolaylaştırmaktadır (93).

2.1.2.1. Oksitosin

Empatik duyguların filogenetik olarak eski limbik yapılarla ve neokortikal beyin bölgeleriyle ilişkili olduğu düşünülmektedir. Yakın zamanda yapılan çalışmalarda oksitosin vazopressin gibi nöropeptidlerin empatiyi modüle ettiği ve opioid sistem ile ilişkili yapıların da önemli rol oynadıkları gösterilmiştir (14). Empatinin etiolojisinin anlaşılmasındaki önem ve davranış sorunlarının çözümündeki rolü göz önünde bulundurulduğunda empatinin nörokimyasal temellerini araştıran çalışma sayısında belirgin artış olmuştur (94). Oksitosin, empati ilişkili davranışlar ve olumlu sosyal davranışlar üzerindeki etkisiyle popüler araştırma konusu olmuştur (93).

Nörohipofizeal peptid oksitosin (OT), hipotalamustaki supraoptik (SON) ve paraventriküler (PVN) çekirdeklerde üretildikten sonra nörohipofizde depo edilmektedir. PVN'deki oksitosin nöronları amigdala da dahil olmak üzere beynin birçok bölgesine uzantı göndermektedir (95, 96). Oksitosin bağlanma, maternal davranışlar, güven ve sosyal yakınlık gibi birçok olumlu sosyal davranışta rol oynamaktadır. Ek olarak oksitosinin öğrenme, ilaç bağımlılığı ve ağrı kesici gibi ödül ilişkili davranışlarda da etkisi olduğu düşünülmektedir (85, 97).

Oksitosin hem merkezi olarak direk nöral salınımıyla, hem de hipofizden salınımıyla oksitosin reseptörlerini (OTR) aktive eden dokuz aminoasitli bir peptiddir. Peptid dizisi evrimsel süreçler boyunca vertebratetaksa karşı korunmuştur. Bunun nedeni olarak oksitosinin fiziksel üreme fonksiyonlarındaki ayrılmaz rolü gösterilmektedir. Periferik oksitosin salınımının doğumda uterus kontraksiyonlarını artırması, doğum sancısını indüklemesi, yavru bakımı için süt salınımında rol oynayan kasların kasılmasına olan etkisi ve seksüel davranıştaki periferik ve merkezi etkisiyle oksitosin yaşam için kritik öneme sahip olan bir hormon haline gelmiştir (98). Oksitosin aynı zamanda insanlarda sosyal kognisyona ve davranışlara olan etkisiyle de bilinmektedir (99). Oksitosinin stresin psikolojik ve fizyolojik korelasyonlarını azalttığı ve insanlarda güveni artırdığı bulunmuştur (85, 100).

Oksitosinin çiftlerin bağlanması, güven ve duyguların tanınmasına olan etkisi göz önüne alındığında, temel olarak olumlu sosyal davranışlara aracılık ettiği gösterilmiştir (101). Yine de, oksitosinin kaygı düzeyini artırdığını gösteren bazı çalışmalar da bulunmaktadır (102).

Bazı çalışmalarda ise oksitosinin intranasal uygulamasının antisosyal etkilerinin olduğu bildirmiştir. Örneğin oksitosinin sınır kişilik bozukluğu olan bireylerde kıskançlığı ve kötü düşünceleri artırdığı, güven duygusunu ve bireylerle işbirliğine yatkınlığı azalttığı bazı çalışmalarda gösterilmiştir (99, 103, 104). Bu nedenle oksitosin yaygın olarak olumlu sosyal etkileriyle biliniyor olsa da, koşullara bağlı olarak antisosyal cevapları da tetikleyebilmektedir (105). Oksitosinin sosyal davranışlardaki rolü ile ilgili çelişkili sonuçları göz önünde bulundurduğumuzda, bazı araştırmacılar oksitosinin sosyal uyaranların belirginliğini artırarak sosyal davranışların modülasyonunda daha geniş bir rol oynayabileceğini öne sürmüşlerdir (103, 106). Oksitosinin sosyal davranışlarda ve ilgili süreçlerdeki geniş rolü, üreme davranışındaki merkezi rolünden kaynaklanıyor olabilir. Oksitosinin sosyal fonksiyonlardaki önemi daha yaygın gibi görünse de, merkezi oksitosin reseptörlerinin dağılımı türler arasında değişiklik göstermekte ve bu durum tür spesifik sosyal davranışların oluşmasına yol açmaktadır (107).

Çoğu memeli türü için doğumdan sonraki bir süre annenin beslemesi ve zorunlu koruması nedeniyle grup halinde geçirilmektedir. Tavşan gibi yavru bakım süresi kısa olan memeli türlerinde bile, erken dönem genellikle kardeşlerle paylaşılmaktadır. Oksitosinin juvenil memelilerde sosyal davranış üzerindeki rolü iyi bilinmemekle beraber, çoğu türde oksitosin, diğer nörotransmitterler ve hormonlar maternal davranışın düzenlenmesinde kilit rol oynamaktadır (108). Ayrıca, endojen oksitosinin fare ve sıçanlarda doğal sosyal eğilimlerini değiştirdiği ve oksitosin reseptör antagonistlerinin sosyal araştırmacı davranışları azalttığı gösterilmiştir (109). Genetik olarak OTR'nin nakavt edildiği farelerde ve OTR antagonisti uygulanan sıçanlarda oksitosinin maternal davranışların başlatılmasını kolaylaştırdığı gösterilmiştir (110). Ek olarak, juvenil dişi sıçanlara oksitosinin merkezi olarak uygulanması maternal davranışları tetikleyebilmektedir (111).

Babalık davranışının gelişimi üzerine yapılan çalışmalar daha seyrek olsa da, oksitosinin ebeveynlik üzerine etkisi olduğunu gösteren bazı kanıtlar bulunmaktadır. Juvenil ve erişkin prairie voleler yavrularla birlikte bulundurulduklarında geçici oksitosin artışı görülmüştür (112). Prairie volelerde oksitosin uygulanması hâlihazırda yüksek seviyede bulunan parental davranışların artışına yol açmazken, OTR antagonistleri parental davranışları azaltmaktadır ki bu oksitosinin parenteral davranışta rol oynadığı göstermektedir (113). Daha büyük erkek ve dişi kardeşlerin gençlere alloparental davranışları birçok memeli grubu için

sürünün korunması ve devamlılığı açısından çok önemlidir ve sürülerin temel toplumsal yapılarını oluşturmaktadır (114). Juvenil prairie volelerdeki alloparental davranış nükleus accumbens ve kaudat putamendeki OTR reseptörleriyle pozitif korelasyon, lateral septumdaki reseptör seviyeleri ile negatif korelasyon göstermektedir (115).

Oksitosin aynı zamanda sıçanlarda yavruyu tımar etme ve yalama gibi maternal davranışların devamında da önemli rol oynamaktadır. OTR antagonistlerinin merkezi sinir sistemine uygulanması sonucu yavruyu tımar etme ve yalama gibi yavru bakım davranışı olan sıçanlarda bu davranışların azaldığı görülmüştür. OTR nin beyin bölgelerindeki dağılımına göre anneler daha az ya da çok yavru bakım davranışı sergilemektedir. Stria terminalisin yatak çekirdeğinde, amigdalanın sentral nükleusunda, medial preoptik alanda ve hipotalamusun paraventriküler nükleusunda daha fazla OTR olan sıçanlarda daha çok yavru tımar ve bakım davranışı görülmüştür (116).

Birçok çalışmada gösterildiği gibi yuva kurma ve yavruyu yuvaya alma gibi maternal davranışlarla beraber yabancı farelere karşı gösterilen maternal agresyona da oksitosinin aracılık ettiği düşünülmektedir fakat başlama zamanı ve mekanizması henüz belirlenebilmiş değildir (110). Gençleri korumanın yanısıra sosyal ilişkileri ve hiyerarşiyi belirlemek için agresyon önemli bir araçtır. Oksitosin aile-yavru ilişkileri için merkezi öneme sahiptir ve memeliler için bu ilişkiler yavrunun ilk deneyimlediği çevrenin temelini oluşturmaktadır (117).

Oksitosinin olumlu sosyal davranışa olan etkisi OT sistemi manipüle edilerek monogamik primatlarda da araştırılmıştır. Oksitosin verilen monogamik marmosetlerde birlikte yaşam sırasında eşlere yakınlık, sarılma davranışı artmış ve partner seçim testlerinde eş seçiminin süresi kısalmıştır. Tam tersi oksitosin antagonistleri uygulandığında ise partnere yakınlık ve partnerle yiyecek paylaşımı gibi sosyal davranışlarda azalma görülmüştür (118).

İnsanlarda yapılan davranış ve fMRI çalışmalarında intranasal oksitosin uygulamasının sosyal etkileşimlerin birçok yönünü ve sosyal durumları algılamalarını etkilediği gösterilmiştir (119). Örneğin oksitosin güveni, göz göze gelebilmeyi ve başkalarının duygudurumlarını anlayabilmeyi artırmış, özellikle negatif ya da dikkat edilmesi gereken sosyal uyaranlara karşı oluşan tepkilerin azalmasına yol açmıştır (120, 121). Ebeveynliğin nesiller arası etkilerini inceleyen bir çalışmada pozitif ebeveynlik davranışının ve periferik oksitosin seviyesinin çocuklar ve arkadaşlarla iyi ilişkilerle pozitif korelasyon gösterdiği görülmüştür.

Oksitosinin spesifik sosyal etkileşimler üzerindeki bu etkilerinin, daha geniş sosyal yapıların mekanizmalarına ışık tutacağı düşünülmektedir (122).

Olumlu sosyal davranışlar toplumsal yaşamın temel taşı olsa da, bir sosyal yapının kurulması ve sürdürülmesi için bundan daha fazlası gerekmektedir. Agresyon ve grubun bazı bireylerinin dışlanması gibi agonistik davranışlar da, sosyal hiyerarşinin kurulması, yabancılar karşısında grup kimliğini ve alanını korumak için gerekli davranışlardır. Olumlu sosyal davranışların yanısıra, oksitosinin bu davranışlarda da rolü olduğu kanıtlanmaya başlamıştır (117). Oksitosin hem akut agresif davranışlar hem de dominantlık ilişkilerinde rol oynamaktadır. Sıçanlarda sosyal yenilgi sırasında lateral septumdan salınan peptidin uzun süren etkileri bulunmaktadır, çünkü ilk etkileşimler hayatın uzun bir dönemi boyunca unutulmamakta ve bu durum sabit sosyal hakimiyet hiyerarşisinin oluşmasına katkı sağlamaktadır (123, 124).

Araştırmalar ilerledikçe, sosyal yaşamda davranış bozukluklarını takip eden psikolojik hastalıklarda oksitosinin tedavi potansiyeli araştırılmaktadır. Gerçekten de otizm spektrum bozukluğu, hiperaktivite ve depresyon gibi birçok psikiyatrik hastalığın bozulmuş oksitosin sistemiyle ilişkili olduğu ve intranasal oksitosin uygulamalarının bir dereceye kadar karakteristik empati yoksunluğunu tedavi edebileceği gösterilmiştir. (125-128). Dolayısıyla daha önceki çalışmalar spesifik psikiyatrik hastalıkların kognitif empati yoksunluğu ile ilişkili olduğunu göstermiştir ve oksitosinin kognitif empati eksikliğini daha ılımlı hale getireceği düşünülmektedir (129).

Oksitosin nörotransmisyonunun duyguların tanınmasında rol oynadığını gösteren birçok delil bulunmaktadır. Araştırmalar oksitosin reseptör geninin (OXTR) tek nükleotid polimorfizmi ile duygu tanıma skoru arasında belirgin bir ilişki olduğunu göstermiştir (130). Oksitosin ve duygu tanıma arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmaların büyük çoğunluğunda otizm spektrum bozukluğu olan hastaların kullanıldığını belirtmek gerekmektedir (131). Bazı araştırmacılar, oksitosinin sadece duygu tanıma bozukluğu olan bireylerde etkili olabileceğini, duygu tanımada her hangi bir problem yaşamayan bireylerde oksitosinin duygu tanıma ile ilişkili olmayabileceğini öne sürmüşlerdir. Gerçekten de, oksitosinin 60 yaş üstü erkeklere nazal sprey olarak uygulanması olumlu sonuçlar verirken, yaşlı kadınlarda, genç erkeklerde ve genç kadınlarda bir etkisi görülmemiştir (132).

2.1.2.2. Vazopressin

Nöropeptidler sosyal biliş ve davranışların düzenlenmesinde merkezi oyuncular olarak görev yapmaktadır. Sinapslardan salındığında nörotransmitter ya da nörohormon gibi gibi etki gösterebilmekte, salındığı yerden uzakta bir reseptörü aktive edebilmektedir (133). Omurgalılarda sosyal davranışlarla ilişkili olan nörotransmitterlerle ilgili çalışmalar oksitosin/vazopressin ailesindeki üyelere odaklanmıştır. Oksitosin ve vazopressin homologlarının en az 700 milyon yıldır var olduğu ve en basit çok hücreli su canlıları olan hidralarda, solucanda, böcek ve omurgalılarda tespit edildiği bilinmektedir. Bu uzak taksonlar arasında dahi oksitosin ve vazopressin sosyal ve üreme davranışların düzenlenmesinde rol oynamaktadır. İşlevlerindeki belirgin korunmaya rağmen, bu nöropeptidlerden etkilenen ve oluşan davranışlar belirgin olarak türe özgü davranışlardır (84).

Vazopressinin sentezi esas olarak hipotalamustaki supraoptik ve paraventriküler çekirdekler içerisinde gerçekleşmektedir. SON ve PVN içerisindeki magnoselüler nöronlar, vazopressini periferik etkilerini kan dolaşımı yoluyla oluşturabilmeleri için arka hipofize gönderirler (134, 135). SON ve PVN'deki vazopressin nöronları lateral septum, nucleus accumbens ve amigdala gibi bölgelere uzanmaktadır. Vazopressin nöronları aynı zamanda hipokampus rostral olarak ve özellikle ventral tegmental area ile tract nükleus gibi beyin sapının bölümlerine de kaudal olarak uzantı yapmaktadır (134). Vazopressinin sentezi rostral hipotalamustaki çekirdeklerle sınırlı kalsa da, bu nöropeptidlerin dağılımı bu bölge ile sınırlı kalmamakta, hücre dışı difüzyonla serebral spinal sıvıya (CSF) taşınarak daha dinamik ve bütünsel olarak yayılabilmektedir (135, 136).

Vazopressin, oksitosin ile benzer kimyasal yapıya sahip olmasına ve sosyal etkileşimde rol oynuyor olmasına rağmen, vazopressinin empati ve olumlu sosyal davranışların oluşmasını nasıl etkilediğini gösteren çalışma sayısı çok kısıtlıdır (84). Vazopressin; insanlar, sıçanlar ve tavşanlar da dahil olmak üzere türlerde ereksiyon ve ejakülasyonda rol oynarken; agresyon, alan koruma gibi erkeğe özgü davranışların oluşmasına ve çiftler arasındaki bağın kurulmasına aracılık etmektedir (137). Oksitosin ve vazopressinin erkeklerde ve kadınlarda çeşitli davranışsal rollere sahip olduklarına dair kanıtlar gittikçe artmaktadır (137, 138).

Agresif karşılaşmalar gibi stresli olaylarda oksitosin ve vazopressin salınmakta ve PVN, septum, amigdala gibi bölgeleri etkilemektedir. Oksitosin aynı zamanda özellikle PVN ve sentral amigdala sosyal stres olduğunda kana da salınmakta ve anksiyete ve hipotalamus-hipofiz-adrenal aksındaki (HPA) stres cevabını inhibe etmektedir (139, 140). Oksitosinin aksine vazopressin anksiyojenik etkilere sahiptir ve sosyal olmayan stresli durumlarda septum ve PVN'den daha güçlü bir şekilde salınmaktadır. Bu durum vazopressinin sosyal alan dışındaki stresle başa çıkma sırasında salındığı hipotezini oluşturmaktadır (141, 142). Anksiyojenik etkilerinin yanı sıra, septum seviyesinde salınan vazopressin, karmaşık uyarım işlenmesine müdahale ederken basit uyarım-yanıt ilişkilerini de kolaylaştırmaktadır (143). Dahası duygusal strese yanıt olarak PVN'den salınan vazopressin, stres cevabını oluşturan HPA mekanizmasını da düzenlemekte ve oluşan yanıt şiddetini azaltmaktadır (144).

Dişilerde oksitosin ve vazopressin çevreden gelen saldırılara karşı yavruları korumak için başlatılan maternal agresyonun oluşmasında da rol oynamaktadır. Maternal agresyon sırasında amigdala vazopressin düzeyi yükselmektedir. Sıçanlarda vazopressin reseptörlerinin bloke edilmesinin maternal agresyon yanıtının oluşmasına engel olduğu gösterilmiştir. Ek olarak, daha az anksiyöz olan sıçanların central nükleusuna sentetik vazopressin enjekte edildiğinde maternal agresyonun arttığı görülmüştür. Bu maternal agresyon davranışı vazopressinin amigdalaadaki etkinliği ile düzenlenmektedir (145).

Yakın zamanda yapılan çalışmalarda sosyal bağlanmanın sadece anne- yavru bağıllığı ile sınırlı olmadığı, partnerlerin birbirine bağlanması ve ebeveynlik davranışının oluşmasında bazı peptid ve steroidlerin de rol oynadığı gösterilmiştir (146). Bu araştırmaların çoğu doğal monogamik olduğu bilinen vole ırkı hayvanlarda yürütülmektedir. Özellikle çalışılan ırklar prairie vole (*Microtus ochrogaster*) ve montane vole (*Microtus montanus*) ırklarıdır. Bu ırklar genetik olarak çok yakın akraba olmalarına rağmen partner tercihi ve bağlanma davranışında önemli farklar gösterirler. Monogamik prairie vole ırkı birlikte yaşama, yavrulara birlikte bakma, partnerden ayrıldığında strese girme gibi davranışlar gösterirken montane volelerde bu davranışlar görülmemektedir (147, 148). İki ırk arasındaki bu sosyal-emosyonel davranış farkları, oksitosin ve vazopressin 1a (V1a) reseptör yoğunluğundaki farklılıklara dayanmaktadır (146). Prairie vole eşlerin bağlanması modelinin temelini oluşturmaktadır. Erkek feromonları, dişide östrus hormon salgılanmasını uyarılmaktadır. Montane volelere kıyasla prairie volelerde özellikle nücleus accumbens gibi ventral striatal bölgelerde yüksek oksitosin

reseptör yoğunluğu bulunmakta ve bu durum oksitosinin direkt olarak dopamin-ödül sirkülasyonunu etkilemesine neden olmaktadır (107, 149).

Vazopressin genel olarak sosyal davranışların düzenlenmesinde korunan bir rol oynasa da, etkiledikleri davranışlar farklı türler arasında çeşitlilik sergilemektedir (150). Bu tür spesifik davranışsal etkilerin, peptitlerdeki farklılıklardan ziyade kısmen beyin reseptör modellerindeki varyasyon ile düzenlendiği düşünülmektedir. Örneğin prairie volelerde vazopressin uygulanması yavru bakımı, partner koruma, eş seçme gibi monogamik davranışların oluşmasını uyarırken, benzer uygulama monogamik olmayan türlerde bu davranışların oluşmasına sebep olmamaktadır. Kuşlarda vazopressin homoloğu olan vazotosin, erkek serçelerde agresyon ve vokalizasyon artışı gibi alan koruma davranışlarını artırırken, zebra ispinozlarında agresyon üzerine daha zayıf etkilere sahiptir (151).

Oksitosin ve vazopressin reseptörleri beyinde yapısal özellikleri bakımından çeşitlilik sergilemektedir. Oksitosinin tanımlanmış bir reseptörü bulunurken, vazopressinin beyinde etkili olan V1a ve V1b olmak üzere iki reseptörü bulunmaktadır. Bu reseptörlerden V1a, sosyal davranışın vazopressinerjik modülasyonunda daha önemli rol oynamaktadır. Bu nedenle araştırmalarda vazopressinin sosyal davranışları düzenleyen rolü incelenirken V1a reseptörü üzerine yoğunlaşılmaktadır (148, 152). Erkek monogamik prairie voleler, poligamik meadow ve montane volelerin aksine partner seçimi, yavru bakımı, türdeşlerine karşı seçici saldırganlık göstermektedir. Erkek prairie volelerdeki bu davranışlar vazopressin bağımlıdır. Bu ırklardaki V1a reseptörünün beyindeki dağılımı farklı sosyal davranışlar olarak kendini göstermektedir. Monogamik olmayan meadow vole ırkına viral vektör aracılı gen uygulanarak V1a reseptör ekspresyonu artırılmış ve bunun sonucunda seçici partner tercihi gözlenmiştir. V1a reseptörünün türlerde sosyal davranışları etkilediği bu çalışmayla da gösterilmiştir (148). Benzer şekilde prairie vole V1a reseptöre geninin transjenik olarak fare genomuna eklenmesiyle o grupta prairie vole benzeri sosyal davranışlar görülmüştür (153). Fareler, insanlar gibi; sadakat, kişisel alan ve yavru bakımı gibi monogamiye ilişkin davranışlar açısından farklılık göstermektedir. Bu davranışsal farklılıklar, beyin V1a reseptör modellerindeki belirgin çeşitlilikle ilişkilidir. Bu durum, reseptör modellerinin tür içi ve türler arası davranışsal çeşitliliğin bazı yönlerini düzenlediğini göstermektedir (154, 155).

2.1.2.3. Opioidler

Son 30 yılda çeşitli endojen opioid peptidlerin biyogenezi, anatomik dağılımı ve etkileşimde bulunduğu çoklu reseptörlerin karakterleri hakkında önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. 1970'lerin sonu, 1980'lerin başında opioid peptidlerin proopiomelanokortin (POMC), prodinorfin (PDYN) ve proenkefalin (PENK) denilen üç farklı öncü proteinden türetildiği gösterilmiştir (156). Opioid peptidlerin ana grupları PENK, PDYN ve POMC'dan köken alan enkefalinler, dinorfinler ve β -endorfinlerdir. PENK; Met5, Leu- enkefalinler ve diğer bazı uzun peptidlerin kaynağıdır. Dinorfin-A, dinorfin-B ve α - β -neoendorfin gibi endojen opioid peptidler PDYN'den üretilmektedir. POMC; β -endorfin, α -endorfin ve bazı opioid olmayan peptidin öncüsüdür. Endojen opioid peptid içeren nöronların talamus, periaqueductal gri bölge, limbik sistem, korteks ve omurilik gibi nosiseptif yanıt oluşturan bölgelerde bulunduğu gösterilmiştir. Benzer şekilde otonom sinir sistemi merkezlerinin santral ve periferik opioidergik nöronlar tarafından innerve edildiği gösterilmiştir. Yakın zamanda beyinde endomorfın-1 ve endomorfın-2 olarak isimlendirilen yeni peptid grupları keşfedilmiştir. Bu peptidlerin; karakteristik atipik yapıları ve μ -opioid reseptörüne karşı yüksek seçicilik özellikleri ile diğer opioid peptidlerle kıyaslandığında benzersiz oldukları görülmektedir (157). Anatomik çalışmalar endomorfınların farklı anatomik dağılımları olduğunu ve sentezlerinin ayrı hücresel sistemlerde gerçekleştiğini göstermiştir. Örneğin endomorfın-1 daha çok beyinde görülürken, endomorfın-2 spinal kordda bulunmaktadır (158).

1900'lü yılların başlarında reseptör ailesinin üç üyesi, fare d-opioid reseptöründen (DOR1) klonlanmaya başlamış (159, 160), μ -opioid reseptörünün (MOR1) (161, 162) ve κ -opioid reseptörünün klonlanmasıyla devam etmiştir (KOR1) (163, 164). Bu üç reseptör grubu yedi transmembran G-proteine bağlı reseptör ailesine aittir ve geniş yapısal homolojileri paylaşmaktadır. Klonlanmış μ -opioid reseptör morfin benzeri bir reseptördür. Enkefalinler d-opioid reseptörüne büyük affinite ile bağlanır ve bu nedenle endojen d-opioid reseptör agonistleri olarak kabul edilirler. β -endorfinlerin m ve d-opioid reseptörlerine bağlanma affinitesi de benzer bulunmuştur. Dinorfinler κ -opioid reseptörlerine bağlanır ve endojen ligand olarak işlev görürler. Opioid peptidler yalnızca bir spesifik reseptör tipine bağlanmamakta, diğer opioid reseptör tiplerine de bir miktar affinite göstermektedirler. Bu iyi bilinen üç opioid

reseptörüne ek olarak birkaç yıl önce opioid benzeri reseptör (ORL1) klonlanmıştır. Bu reseptör opioid reseptörleriyle yaklaşık %70 sekans homolojisi göstermektedir (158).

Farmakolojik çalışmalara dayanarak opioid reseptörlerinin çeşitli alt tipleri (μ_1 , μ_2 , δ_1 , δ_2 , κ_1 , κ_2) öne sürülmüştür. Opioid reseptörlerinin alt tiplerini belirlemeye yönelik moleküler girişimler bu zamana kadar başarılı olamasa da, çeşitli opioid reseptör varyantlarının varlığından bahsedilmektedir (165, 166). Bugüne kadar klonlanan tüm opioid reseptörleri tek bir reseptör türü meydana getirmiştir. Önerilen alt tipler reseptörlere bağlanan alternatif ürünlerin oluşturduğu türlerdir (167).

Genetik varyasyonun kognisyon ve sosyal davranışlardaki bireysel farklılıklar üzerine etkisi, temel olarak bir dizi nöropeptidin işlevlerinin değişmesi ile gerçekleşmektedir. Örneğin, küçük memeliler ve tartışmalı olarak insanlarda, oksitosinin çiftlerin bağlanmasına etkisi üzerine çok çalışılmış fakat yakın zamanda yapılan çalışmalarda çiftlerin bağlanmasının β -endorfin sistemi de içerdiğini gösterilmiştir (168). μ - opioid reseptörü, insanlar da dahil olmak üzere primatlarda sosyal bağların kurulmasında önemli rol oynadığı düşünülen β -endorfinin hedefi olması nedeniyle özellikle ilgi çekmektedir (169). β -endorfin insanlarda uzun süreli ilişkilerin sürdürülmesinde olası aday olarak düşünülmektedir, oksitosinin aksine doğum ya da çiftleşme dışındaki ilişkilere dayanak oluşturmakta ve hem çift, hem de grup seviyesinde etkin bir biçimde çalışmaktadır (170). Oksitosin evrensel olarak memelilerin sosyal ilişkilerinde rol oynadığı kabul görse de, primatlarda hayat boyu süren bağlı ilişkiler için daha güçlü nörokimyasal destek gerektiği ve endorfin sistemin de bu amaç üzerinde etkisi olduğu tartışılmaktadır (171). Bu bakımdan, oksitosin kişinin sosyal yaşamını modüle ederek endojen etki gösterirken β -endorfin başkaları tarafından tetiklenen durumlarda ekzojen olarak etki göstermektedir (170).

2.2. Kemirgenlerde empati davranışı

1900'lü yılların ortalarında yapılan çalışmalar empati araştırmalarının temelini oluşturmaktadır. Yapılan ilk empati çalışmalarından birinde, sıçanların yemek ödülüne ulaşmaları için deney sırasında bir kaldıraca basmalarını gerektiren düzenek oluşturulmuştur. Daha sonra bu düzenek değiştirilmiş ve sıçan ödüle ulaşmak için kaldıraca bastığında, bitişik

kafesteki sıçanın elektrik şoku almasına sebep olacağı şekilde modifiye edilmiştir. Öncesinde elektrik şokuna maruz kalan sıçanlar, ödül için kaldıracı basmaları gerektiğinde gecikme göstermiş, fakat daha önce elektrik şokuna maruz kalmayan kontrol grubundaki sıçanlar pedala basarken gecikme göstermemişlerdir. Bu durum; öncesinde şoka maruz kalan sıçanların; diğer kafesteki sıçanları şoka maruz bırakmak istememesi olarak yorumlanmıştır (172). Bu çalışma kemirgenlerde ağrı deneyiminin paylaşıldığını ve sıçanların türdeşinin yaşadığı deneyime kendi negatif deneyimiymiş gibi davranış geliştirebildiğini araştıran ilk çalışma olmuştur. Bu çalışmada sıçanların, türdeşinin duygu durumunu kendisinin durumundan farklı olduğunu ayırt edebildiği gösterilmiştir (17).

Kısa bir süre sonra, kemirgenlerde olumlu sosyal davranışların araştırıldığı bir çalışma yapılmıştır. Sıçanlara, havada asılı kalan başka bir sıçanın ağırsını azaltmak ve onu aşağı indirebilmek için deney düzeneğinde bir pedala basmaları gerektiği öğretilmiştir. İlerleyen zamanlarda havada sıçan yerine Strafor bloğu asılı olduğunda sıçanların pedala basmadığı görülmüştür. Yani sıçanların pedala basmaları için stresli bir türdeşlerinin olması gerektiğini göstermiştir. Bu durum kognitif empatinin bir formu olarak değerlendirilmektedir (173).

Yapılan çalışmalar; kemirgenlerin empati davranışı gösterdiğini ve bunun emosyonel bulaşma yolu ile oluştuğunu; özellikle negatif ya da aşırı uyarıldıkları durumlarda bu davranışların daha kuvvetli oluştuğunu göstermiştir (53, 174). Bu davranışların fark edilebilmesi ve ölçülebilmesi için araştırmacılar hayvan davranışlarını dikkatli bir şekilde izlemek zorundadır. Örneğin, kemirgenlerde formalin enjeksiyonundan sonra patilerin yalanması ve ısırılması ağrı ya da huzursuzluk göstergesidir (175). Kemirgenler arasında asetik asit ya da elektrik şoku gibi ağrılı veya stresli bir uyarandan sonra negatif emosyonel bulaşma gözlenmektedir. Şok ya da ağrı uygulanan kemirgen ağrısına tepki davranışı gösterdiğinde, gözlemci de ağrılı uyarana maruz kalıyormuş gibi benzer davranışlar şekillendirebilir ya da normal davranışlarını değiştirebilir (53, 176).

Ek olarak empati; insanlarda görüldüğü gibi olumlu sosyal davranışlarla da motive edilebilmektedir. Bir çalışmada; sıçanlar bir kafeste sıkıştırılmış kafes arkadaşlarını kurtarmayı çok hızlı bir şekilde öğrenmişlerdir. Kafes arkadaşını kurtarma ya da ödüle ulaşma denemelerinde bile sıçanlar iki görevi benzer sürelerde tamamlamışlardır. Bu sonuçlar, ödüle ulaşmanın kafes arkadaşına yardım etmekten daha değerli olmadığını göstermektedir.

Denemelerin yarısından çoğunda da sıçanlar ulaştıkları ödülleri kurtardıkları kafes arkadaşlarıyla paylaşmışlardır (17).

Kemirgenlerde empatinin yüksek formlarının deneyimlenmesi için testler henüz geliştirilmemiş olsa da, emosyonel bulaşma ve olumlu sosyal davranışlar gibi empati ilişkili davranışlar test edilebilmektedir (17, 53). Kemirgenlerdeki emosyonel bulaşma ve sosyal davranışları ölçen testler, empati ve empati ilişkili davranış süreçlerinin nörobiyolojik mekanizmalarının anlaşılabilmesi ve araştırılabilmesi için uygun bir zemin oluşturmaktadır. Bilim insanları kemirgenlerde empati davranışlarını araştırmak için iki yaklaşım geliştirmişlerdir. Birincisi hayvanlardan birini korku ya da ağrı ile uyarıp, bunun diğer hayvanı nasıl etkilediğinin araştırılması; diğeri ise hayvanlardan birinde stres oluşturup diğerinin yardım davranışının gözlenmesidir (3).

Sosyal korkunun öğrenilmesini araştıran çalışmalardan birinde, farelerden biri ısırın sineklerin olduğu bir kafese yerleştirilmiş ve diğer farenin onu izlemesi sağlanmıştır (177). Ertesi gün, gözlemci fare, ısırılmayan sineklerle aynı kafese konduğunda, ısırılma deneyimi olmamasına rağmen, ısırılan farenin gösterdiği stres benzeri davranışları göstermiş ve analjezik cevaplar geliştirmiştir. Bütün davranışları, önceki gün ısırın sineklerin olduğu kafeste bulunan türdeşinin davranışlarına benzerlik göstermiştir. Bu durum, farelerin koku ve görsl ipuçlarını kullanarak türdeşlerinin stresli durumlarını algılama yeteneklerinin olduğunu ifade etmektedir (178).

Duygudurumunun iletilmesi acı veya ağrıyla uyarılabilmektedir fakat bir kemirgene ağrı ya da acı uygulanarak gözlemcide ağrı eşiğinin modüle edildiğini gösteren az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bir çalışmada uygulayıcı sıçana arı zehiri enjekte edilmiş ve daha sonrasında türdeşiyle sosyal etkileşim kurmasına izin verilmiştir. Etkileşim sonrası gözlemci sıçanda bilateral mekanik hipersensitivite ve artmış flinch refleksi görülmüştür (179). Bu zamana kadar kemirgenlerle yapılan empati çalışmalarına göre ağrının ya da acının paylaşılması kafes partneri olan ya da akrabılığı bulunan hayvanlarda gösterilmiştir. Birbirlerini tanımayan hayvanlarda empati benzeri davranışlar görülmemiştir (15). Benzer şekilde dişi farelerin, yakın akrabaları ağrıya maruz kaldığında gösterdikleri donma davranışı, uzak akrabaları ağrıya maruz kaldığında gösterdiklerin donma davranışından çok daha şiddetlidir (55). Devam eden çalışmalarda akrabılığın, yakınlığın ve sosyal statünün (dominantlık- pasiflik) ağrı cevabına oluşturulan davranışların oluşmasında etkili olduğu

gösterilmiştir (180). Korku ve ağrı cevabının oluşmasının kardeşler ve aile bireyleri arasında daha güçlü olduğu bilinmektedir (181).

Araştırmacılar bu tür ağrı davranışlarının empatik endişenin primitif formları ile ilişkili olup olmadığını araştırmak için farelerde çeşitli sosyal yaklaşım çalışmaları yapmışlardır. Bu koşullardan bir tanesinde intraperitoneal asetik asit enjekte edilmiş, ağrısı olan ve kısıtlanmış fareye, serbest dolaşan farenin yaklaşımı gözlenmiştir. Sonuçta, cinsiyete özgü bir yanıt bulunmuş ve dişilerin erkeklerden daha fazla, ağrısı olan tanımadıkları türdeşlerine göre tanıdık olanlara daha yakın davrandığı görülmüştür. Ayrıca, test edilen farenin kısıtlanmış fare ile teması ağrı davranışıyla ters korelasyon göstermiş, etkilenmemiş tanıdık farenin kısıtlanmış fareye analjezik etkisi olduğu gösterilmiştir. Bir başka çalışmada, sosyal olarak izole edilmiş farelerin çift olarak barındırılan diğer gruba kıyasla; periferik sinir hasarını takiben depresyon benzeri yanıtların yanı sıra belirgin ölçüde daha yüksek mekanik acı hassasiyeti gösterdikleri belirlenmiştir (182). Bu araştırmalardan elde edilen sonuçlar sosyal desteğin ağrı deneyimine etkisinin kanıtı olarak değerlendirilebilmektedir, bu sonuç insan araştırmalarıyla uyumlu bulunmuştur. Gerçekten de insan çalışmalarında pasif ya da aktif desteğin, deneysel ağrıyı azalttığı gösterilmiştir (183).

2.3. Endokannabinoid sistem

Kannabinoid reseptörleri beyindeki duysal reseptör sistemin bir parçasını oluşturmakta ve duygudurum, hafıza ve ağrının işlenmesi gibi çeşitli biyolojik süreçlerde yer almaktadır (184). Bazı fizyolojik ve patolojik durumlar, farklı fizyolojik fonksiyonları düzenleyen beyin endokannabinoidlerinde artışa neden olmaktadır (185). Kannabinoidlerin temel terapötik hedeflerinden biri de analjezidir. Kannabinoid analjezi spinal ve talamik nosiseptif nöronların baskılanmasından köken almaktadır. Ek olarak, kannabinoidlerin periferik nöronlar üzerinde de analjezik etkisi olduğu belirlenmiştir (186). Son on yılda endokannabinoidlerin ağrı modülasyonundaki rolünün araştırılmasında önemli aşamalar kaydedilmiştir. Endokannabinoidlerin akut nosisepsiyon ve inflamasyon ya da ağrılı nöropati gibi kronik ağrılarda da analjezik rol oynadığından bahsedilmektedir (187). Nöronlar üzerine ve hatta tüm vücutta homeostatik düzenleyici etkileri bulunan endokannabinoid sistem santral

sinir sistemi ve periferik organlarda yaygın olarak dağılmıştır (188). Endokannabinoid sistemin bileşenlerinin hipotalamus-hipofiz-adrenal aks boyunca bulunduğunu, bu iki sistemin birbiriyle etkileşime girdiğini gsteren kanıtlar bulunmaktadır (189).

Başlangıçta cannabinoidlerin spesifik olmayan, membranla ilişkili mekanizmalar yoluyla etki gsterdiği varsayılmış, fakat daha sonra bazı sentetik cannabinoidlerin çok yksek stereospesifikliği, endokannabinoidlerin daha spesifik bir mekanizmayla çalıştığına işaret etmiştir (190). Cannabinoidlerin reseptrler aracılığı ile etki edebileceği ilk olarak Howlett tarafından gsterilmiştir. Howlett cannabinoidlerin adenilat siklaz formasyonunu inhibe ettiğini ve potansiyellerinin farmakolojik etki seviyelerine paralel olduğunu gstermiştir (191). Aynı grup kısa süre sonra beyindeki bağlanma bölgelerini de gstermiştir (192). Bağlanma bölgelerinin dağılımlarının psikotropik cannabinoidlerin farmakolojik özellikleri ile uyumlu olduğu bulunmuştur (193, 194). Cannabinoid 1 (CB1) ve cannabinoid 2 (CB2) reseptrleri G proteinine bağlı reseptr ailesine aittir (GPCRs). İki cannabinoid reseptr de %48 amino asit sekans özdeşliği gstermekte ve iki reseptr türü de G proteinleri aracılığıyla adenil siklaz ve mitojenle aktive olan protein kinaza bağlanmaktadır (195).

CB1 reseptrlerinin merkezi sinir sisteminde eksprese edildiği ve yalnızca beyinde cannabinoid reseptr bulunduğu düşünülmekteydi. Fakat artık birçok periferik organda da cannabinoid reseptr olduğu bilinmektedir. İnsan da dahil olmak üzere sıçan ve maymun gibi diğer memelilerde yapılan otoradyografi çalışmalarında CB1 reseptrlerinin farklı türlerde benzer dağılımlar gsterdiği görülmüştür (196). CB1 reseptrleri hem sıçanda hem de insanda frontal korteks, bazal çekirdekler, serebellum, hippokampus, hipotalamus, anterior cingulate korteks, amigdala, hipofiz bezi gibi dokulardan eksprese edilmiştir (197). CB1 reseptrlerinin motor ve duysal alanlardaki yksek seviyesi, CB1 reseptrlerinin motivasyon ve kognisyondaki rolleri ile tutarlılık gstermektedir. CB1 reseptrleri GABAerjik ve glutamaterjik nöronlarda bulunmakta ve gaba aminobütirik asit ve glutamat nörotransmisyonunda yer almaktadır (195). CB1 reseptr, embriyonal aşamaları da kapsayan ontogenetik gelişimin en erken dönemlerinde de aktif olarak bulunmaktadır. Bu durum, CB1 reseptrlerinin nöronal gelişimde ve yeni doğanın emmesindeki önemini de gstermektedir (198). Sıçanlarda CB1 reseptr seviyeleri diğer reseptrlerin aksine adolesan dönemden (postnatal 35-37) yetişkinliğe geçiş döneminde (postnatal 70-72) artmaktadır (199).

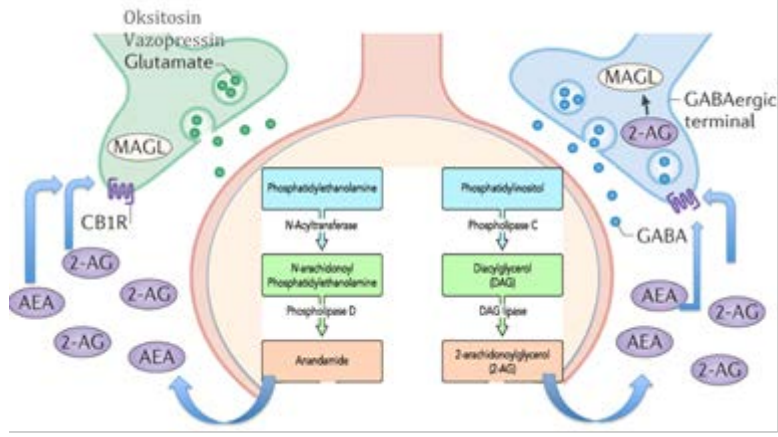
CB1 reseptörleri santral ve periferel presinaptik nöronlarda bulunmaktadır. Bu yerleşim, endokannabinoid sistemin esas işlevlerinden biri olan nörotransmitter salınımını inhibe etmelerini kolaylaştırmaktadır. CB1 reseptörlerinin aktivasyonu siklik adenosin monofosfat (cAMP) birikiminde azalmaya ve dolayısıyla cAMP'ye bağımlı protein kinaz (PKA)'ın inhibisyonuna neden olmaktadır. CB1 reseptör aktivasyonu mitojenle-aktifleştirilmiş proteinin (MAP) aktivitesinin uyarılmasına da yol açmaktadır. Kannabinoidler sinaptik plastisite, hücre göçü ve muhtemelen nöronal büyümeyi bu mekanizmayla etkilemektedir (195). Aynı zamanda CB1 reseptörleri aktive olduğunda hücre içine kalsiyum girişini sağlayan kalsiyum pompasını inhibe ederken, potasyum çıkışına neden olan potasyum pompasının etkinliğini arttırmaktadır (200).

Yakın zamana kadar CB2 reseptörlerinin sadece immun sistem hücrelerinde bulunduğu düşünülmekteydi. Fakat artık CB1 reseptörlerinden daha az olmakla birlikte tüm merkezi sinir sisteminde, özellikle mikroglial hücrelerin içinde buldukları bilinmektedir (201, 202). Bazı patolojik koşullar altında diğer dokularda olduğu gibi merkezi sinir sisteminde de CB2 reseptör ekspresyonu artmaktadır. CB2 reseptörlerinin genel koruyucu sistemin bir parçası olduğu görülmektedir. Memeli vücudu, işgalci protein saldırılarına karşı koruyan ve ortaya çıkan hasarı önleme, hafifletme veya onarmayı amaçlayan kuvvetli bir bağışıklık sistemine sahiptir. CB2 reseptör aracılı lipid endokannabinoid sistemin de bu savunma sisteminin bir parçası olduğu düşünülmektedir (203). CB2 reseptörü ile ilişkili çeşitli koruyucu etkiler göz önüne alındığında, CB1 reseptörlerine bağlanmayan, spesifik CB2 reseptör agonistleri sentezlenmiştir. HU-308 rapor edilen ilk sentetik CB2 reseptör agonisti olmasına rağmen günümüzde artık birçok sentetik CB2 reseptör agonisti bilinmektedir. Bu maddeler CB1 reseptör agonistleriyle ilişkili psikoaktif etkilere neden olmadıklarından birçok ilaç firması tarafından üretilmektedir (204).

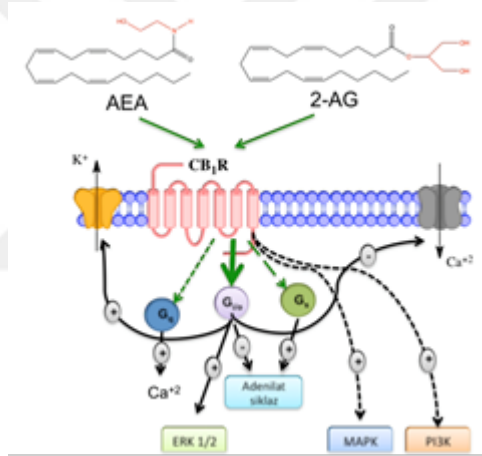
Kannabinoid reseptörlerinin keşfi, memeli vücudunda reseptörleri uyarabilen ya da inhibe edebilen endojen moleküllerin var olduğunu ortaya koymuştur. Bu reseptörlere bağlanan ve Δ^9 -tetrahidrokanabinol (THC) içeren bitkiler lipid yapısında olduğu için, endojen cannabinoid moleküllerin yani endokannabinoidlerin de lipid yapıda olduğu varsayılmıştır. Nitekim biri beyinden olmak üzere iki adet bileşik izole edilmiştir. Beyinden izole edilen madde

“anandamid (AEA)” olarak adlandırılmaktadır ve “büyük sevinç, keyif” anlamına gelmektedir. Bir diğeri ise periferel dokulardan izole edilen 2-araşidonil gliseroldür (2-AG) (205, 206).

Asetikolin, serotonin ve dopamin gibi nörotransmitterlerden farklı olarak anandamid ve 2-AG veziküller içinde depolanmamakta, ihtiyaç olduğunda sentezlenmektedir. Yine diğel nörotransmitterlerden farklı olarak hareketleri post-sinaptik değıl, çoğunlukla pre-sinaptiktir. Hızlı retrograt sinaptik haberciler olarak görev yapmaktadırlar (195). 2- AG, post-sinaptik sentezden sonra sinapsı geçmekte ve orada bulunan çeşitli nörotransmitter sistemlerin inhibisyonuna neden olan kannabinoid presinaptik reseptörleri aktive etmektedir. Bu, endokannabinoidlerin birincil aktivitesidir. Birkaç saat içerisinde metabolize olan ve atılan, ya da metabolitlerinden biri olarak depo edilen THC'nin aksine endokannabinoidler, henüz tam olarak tanımlanamayan membran taşıma sistemleri ile hızlı bir şekilde ortadan kaldırılmaktadır. Hücre içinde anandamid, yağlı asit amid hidrolaz (FAAH) ile araşidonik asit ve etanolamine hidrolize edilmektedir. FAAH enzimi hipokampus, serebellum ve amigdala beyin bölgelerinde postsinaptik terminallerde bulunmaktadır. Anandamid ayrıca postsinaptik membrandaki kalsiyum akışını artırabilen ve nörotransmitter salınımını stimüle eden vanilloid reseptör alt tipi-1 (TRPV1) reseptörlerine bağlanarak postsinaptik membranların depolarizasyonuna yol açar, böylece CB1 aktivasyonunun tam tersi olaylara neden olur. TRPV1 yüksek vücut sıcaklığında ve ağrılı durumlarda uyarılır; bu reseptörün uyarılması ağrı ve sıcaklık hissedilmesine neden olmaktadır. 2- AG, hem FAAH hem de monoaçil hidrolaz enzimi (MAGL) ile hidrolize edilmektedir. MAGL enzimi presinaptik akson terminallerinde ve GABAejik ara nöronlarda bulunmaktadır. Bu enzimlerin etkinliklerinin engellenmesi ile endokannabinoid aktivite artmaktadır (207).



Şekil 1: Endokannabinoid sistem ve etki mekanizması. AEA: Anandamid 2-AG: 2- Araşidonil gliserol CB1R: Kannabinoid 1 Reseptörü MAGL: Monoağılglicerol lipaz GABA: Gamma-aminobütirik asit (208, 209).



Şekil 2: Kanabinoid 1 (CB1) reseptörü ve endokannabinoid sistem AEA: Anandamid, 2-AG: 2- Araşidonil gliserol, CB1R: Kannabinoid 1 Reseptörü, MAGL: Monoağılglicerol lipaz, GABA: Gamma-aminobütirik asit, Ca²⁺: Kalsiyum, K⁺: Potasyum, ERK1/2: Dış sinyal düzenleyici protein kinaz, MAPK: Mitojenle-etkileşen protein kinaz, PI3K: Fosfoinositid-3 Kinaz Gi/o: G protein alt tipi Gs: G protein alt tipi, Gq/11: G protein alt tipi (208, 209).

Presinaptik CB1 reseptörlerinin aktivasyonunun beyinde ve periferik sistemde bazı salıverici ya da inhibe edici etkisi olan nörotransmitterlerin salınımını inhibe ettiğine dair güçlü kanıtlar olsa da, aynı zamanda in vivo çalışmalarda CB1 reseptör agonistlerinin nucleus

accumbenste dopamin salınımını stimüle ettiğini gösteren kanıtlar da bulunmaktadır (210). Bu etki, kannabinoid reseptör aracılı glutamat salınımının inhibisyonundan kaynaklanmaktadır. Nitekim endokannabinoidler de dahil olmak üzere kannabinoid reseptör agonistlerin etkileri doza bağımlı bifaziktir (211). Ek olarak endokannabinoidler “çevre etkisi” göstermektedir. Çevre etkisi, yapısal olarak ilişkili oldukları fakat biyolojik olarak inaktif olan endojen bileşenler tarafından etkilerinin güçlendirilmesi anlamına gelmektedir (212). CB1 reseptörüne bağlanan kannabinoidler GABA, glutamat, dopamin, noradrenalin, serotonin, gibi nörotransmitterler (213) ile luteinize edici hormon, büyüme hormon ve prolaktin, oksitosin, vazopressin gibi hipofiz hormonlarının presinaptik bölgeden salınımını inhibe ederler (214, 215). Örneğin; esrarın içindeki THC’ nin santral vazopressin salınımını engelleyerek diürezisi arttırdığı, emziren sığırcılarda ise oksitosin sekresyonunu dolayısıyla süt ejeksiyonunu engellediği görülmüştür (216). Hatta, kronik THC kullanımının oksitosin reseptör ekspresyonunu downregüle ettiği gösterilmiştir (217).

2.3.1. Endokannabinoid sistem ve oksitosin

Bir grubun üyeleri arasındaki etkileşimin güçlendirilmesi, beyinin ödül devresinde anahtar bölge olan nükleus accumbenste eksitatör sinapslarda oksitosin bağımlı uzun süreli sinaptik plasitite indüksiyonunu gerektirmektedir. Endokannabinoid sistem, birçok doğal uyarının kuvvetlendirilmesinin yanısıra nükleus accumbens nörotransmisyonunu da düzenlemektedir (218, 219). Yakın zamanda oksitosinin CB1 reseptörlerine anandamid aracılığıyla, sosyal etkileşimlerde ödüllendirici mekanizmayı kontrol etmek için kullandığı bir sinyal mekanizması tanımlanmıştır. Erkek fareler arasındaki sosyal temas, nükleus accumbensteki anandamidin etkisini uyarmaktadır. Tam tersi, izole edilmiş erkek farelerde, özellikle PVN’deki oksitosinerjik nöronların uyarılması NAc’de anandamid mobilizasyonunu yönlendirmektedir. Bununla uyumlu olarak CB1 reseptörlerinin aktivasyonu sosyal ödülün düzenlenmesi için gerekli ve yeterlidir. Sosyal ödül ile anandamidin artırılması, nükleus accumbens aktivitesi üzerinde oksitosin reseptör blokajının etkilerini dengelemektedir (220). Ek olarak insan çalışmaları da endokannabinoid sistemin sosyal davranışı etkilediğini desteklemektedir. Kuvvetli bir şekilde marijuana kullananların insanlarla daha fazla etkileşime girmekten keyif aldıkları, ilişkilerinde daha bağlı ve empatik hissettikleri gözlenmiştir (221).

Anandamidin sosyal ödüldeki rolünün araştırıldığı çalışmalardan birinde genç ve kalabalık grup içinde yetiştirilen fareler 24 saat boyunca izole edilip ya tekrar kafeslerine konulmuş, ya da ek olarak 3 saat daha izole edilmişlerdir. Daha sonra beyinleri çıkarılıp hızlıca dondurulmuş ve çeşitli beyin bölgelerinden dokular toplanarak likit kromatografi-kütle spektrofotometresi ile endokannabinoid içerikleri ölçülmüştür (220). Pekçok nörotransmitterin aksine endokannabinoidler veziküllerde depolanıp nörosekresyonla salınmak yerine zar fosfolipidlerinden ihtiyaca göre üretilmektedir (222). Bu nedenle, bu lipid maddelerin doku seviyeleri sinyal faaliyetli sırasında mobilizasyonun doğru şekilde tahmin edilebilmesine olanak sağlamaktadır. Yapılan çalışmada izolasyonda bırakılan gruba kıyasla, kafesine geri gönderilen farelerin nükleus accumbens ve ventral hippocampusunda (vHC) anandamid seviyelerinin oldukça yüksek olduğu bulunmuştur. Buna karşın amigdala, dorsal striatum, ventral orta beyin, dorsal hippocampus ve piriform kortekste değişiklik görülmemiştir. Ek olarak sosyalizasyon 2-AG seviyesinde değişikliğe sebep olmamıştır (223). Sonuçlar sosyal temasın, fare beyininde pozitif olarak harekete geçirici motivasyon davranışını kontrol eden nükleus accumbens ve ventral hippocampus bölgelerinde anandamid mobilizasyonunu stimüle ettiğini göstermiştir. Nükleus accumbens, yakın zamanda sosyal ödülün hipotalamik oksitosin tarafından düzenlenmesiyle ilişkilendirilmiştir (218).

Oksitosinin birincil fizyolojik fonksiyonu sosyal uyarıların belirginliğini artırmaktır (224). Bu etki paraventricüler nükleustan doğrudan oksitonerjik girdi alan nükleus accumbensin eksitator sinapslarında uzun dönem depresyonun uyarılmasını gerektirebilir (218). Bu nedenle, sosyalizasyonla indüklenen oksitosin nörotransmisyonunun nükleus accumbenste anandamid sinyalini düzenleyip düzenlemediğini araştırmak amacı ile üç aşamalı araştırma yapılmıştır. Birincisinde beyine geçebilen OTR antagonisti sistemik olarak verilmiş ve nükleus accumbenste sosyal temasla ortaya çıkan anandamid seviyesindeki artışı ortadan kaldırdığı gösterilmiştir. İkinci aşamada intraserebroventriküler olarak enjekte edilen OTR agonistinin, sosyal temas yokluğunda bile anandamid seviyesinde artışa sebep olduğu görülmüştür. Son olarak, sosyal uyarana benzer şekilde PVN'de oksitosin salgılayan nöronların selektif aktivasyonunun nükleus accumbenste anandamid mobilizasyonunu artırdığı gösterilmiştir (225). OTR agonisti olan WAY 267,464 preparatının intraserebroventriküler enjeksiyonu anandamid seviyesinde artışa sebep olmuştur. Dahası OTR blokajı vHC'de anandamid seviyesini azaltmaktan ziyade artırmıştır. Bu sonuçlar oksitosin transmisyonunun

anandamid mobilizasyonunu vHC'den ziyade nükleus accumbenste kontrol ettiğini göstermektedir (220).

2.3.2. Endokannabinoid sistem ve vazopressin

Ozmotik problemler, dolaşımdaki glukokortikoid seviyesinde artışa neden olan nöroendokrin strese neden olmaktadır (226). Glukokortikoidlerdeki stres seviyeleri, paraventriküler nükleusta magnoselüler ve parvoselüler nöroendokrin hücrelerinde endokannabinoid sentezine neden olmaktadır (227, 228). Endokannabinoidler nöronal membranlardaki öncü lipidlerden sentezlenir ve glutamat ve GABA'nın presinaptik salınımını düzenleyen retrograd sinyaller olarak salınırlar (229). Endokannabinoid sentezi hipotalamustaki magnoselüler nöroendokrin hücrelerde depolarizasyon ile oksitosin ve hızlı glukokortikoid eylemlere yanıt olarak meydana gelir (227, 228, 230, 231). Hipotalamik paraventriküler ve supraoptik nükleustaki magnoselüler nörosekresyon hücrelerinin (MNCs) glukokortikoidle ve depolarizasyon ile uyarılmış retrograd endokannabinoid salınımı, eksitator sinapslarda sinaps spesifik glutamat salınımının baskılanmasına neden olur (232, 233). Glutamat sinapslarındaki retrograd endokannabinoid etkilerin kısıtlanması astrositler tarafından kontrol edilmektedir (234).

Kannabinoidlerin ön hipofiz üzerindeki ana etkisi supresyondur, luteinize edici hormonu, büyüme hormonunu ve prolaktin salınımını baskılar (214, 215). Ayrıca eksojen kannabinoidlerin posterior hipofiz hormon sekresyonu üzerinde güçlü bir inhibitör etkisi olduğu gösterilmiştir. Marijuana tüketimi ya da Δ^9 -tetrahidrokanabinol (THC) uygulamasının neden olduğu artmış diürezise kannabinoidlerin vazopressin salınımı üzerine merkezi inhibitör etkisinin aracılık ettiği düşünülmektedir (216). Kronik THC maruziyetinin oksitosin salınımını down-regüle ettiği ve endojen kannabinoidlerin SON'daki magnoselüler nöronlardan retrograd olarak salındığı gösterilmiştir (217, 228). Bir başka çalışmada bazal durumda ve stresli koşullarda endokannabinoidlerin vazopressin ve oksitosin nöronlarını hipotalamik-nörohipofizeal seviyede modüle ettiği de gösterilmiştir (235).

Endojen kannabinoidler homeostatik ve reproduktif fonksiyonların nöroendokrin kontrolünde önemli sinyal molekülleridir. Kannabinoid reseptörleri oksitosin ve vazopressin içeren ve hipofize ilerleyen hipotalamik nöronların soma kısmında bulunur (236). Bir çalışmada AEA'nın CB2 ve/veya TRPV1 reseptör aktivasyonu aracılığıyla vazopressin ve oksitosin salınımını inhibe ettiği ve dokuda nikrik oksit sentetazın etkinliğini artırdığı gösterilmiştir (237).

Endokannabinoidlerin vücut sıvı dengesinin nöroendokrin kontrolünde rol oynadığına dair artan kanıtlar bulunmaktadır (236, 238) Ozmöregülatör hormon olan vazopressin ve kortikotropin serbestleştirici hormonun (CRH) bulunduğu PVN'de CB1 reseptörlerinin eksprese edildiği görülmüştür. Kortikotropin serbestleştirici hormon hipotalamus tabanındaki medyan bölgeden salınır ve anterior hipofizdeki kortikotropik hücelere etki ederek kana adrenokortikotropik hormon (ACTH) salınmasını sağlar. Adrenokortikotropik hormonun kortikosteron ve aldosteronun adrenal korteks tarafından üretilmesini ve salgılanmasını uyardığı bilinmektedir. Endokannabinoidler, paraventriküler nükleus ve kortikotropin serbestleştirici hormon nöronlarına eksitator sinaptik girdilerin kortikosteron tarafından modülasyonuna aracılık ederler ve HPA aksının negatif feedback regülasyonunda önemli rol oynarlar (227, 239). CB1 reseptörleri aynı zamanda hipofiz bezinde de bulunur (240). Buna ek olarak adrenal kortekste CB1 reseptörlerinin doğrudan adrenokortikal steroidogenezi ve aldosteron sentezini artırdığı bilinmektedir. Bu nedenle endokannabinoidler HPA aksının her katmanında etki göstermektedir. Vazopressin salınımının kontrolüne endokannabinoidlerin etkisi de araştırılmıştır (241). Adrenalektomi PVN'deki CRH nöronlarında vazopressin ekspresyonunda artışa neden olur. Bu durum, glukokortikoidlerin hipotalamusta negatif feedback yoluyla vazopressin ekspresyonunu down regüle ettiğini göstermektedir (242). Yakın zamanda glukokortikoidlerin endokannabinoid retrograd sinyal mekanizması yoluyla vazopressin salınımını inhibe ettiği gösterilmiştir (227). Glukokortikoidler paraventriküler ve supraoptik nükleustaki vazopressin ve oksitosin salgılayan magnoselüler hüceleri uyararak endokannabinoid sentezlenmesine neden olmaktadır (215). 2-araşidonil gliserol, glutamat sinapslarında retrograd olarak presinaptik CB1 reseptörlerini aktive etmektedir. CB1 reseptörlerinden sinyal gönderilmesi sinaptik glutamat salınımında ve magnoselüler nöronların sinaptik uyarılmasında azalmaya sebep olmaktadır (243).

Endokannabinoidlerin vazopressinerjik nöronlardaki sinaptik sinyal göndermedeki rolüne rağmen, AEA'nın intraserebroventriküler uygulanmasının, artmış vazopressin koşullarında bile periferik vazopressin salınımını etkilemediği gösterilmiştir (244). Benzer şekilde sistemik olarak uygulanan glukokortikoidlerin de vazopressin salınımı üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığı gözlenmiştir (245). CB1 reseptör antagonistinin uygulanması vazopressin salınımını kolaylaştırmaktadır. Ancak FAAH inhibitörünün endojen AEA seviyesi artırarak vazopressin salınımını azalttığı görülmüştür (246).

2.3.3. Endokannabinoid sistem ve opioidler

Kannabinoid reseptörlerin beyinde duyuşal reseptör sisteminin bir parçasını oluşturduğundan duygudurum, hafıza ve ağrı gibi çeşitli biyolojik süreçlerde önemli oldukları bilinmektedir. Kannabinoidlerin klinik kullanımda tercih edilmelerinin temel sebeplerinden biri analjezik etkileridir. Kannabinoidlerle oluşturulan analjezi periferik nöronlar ile spinal ve talamik nosiseptif nöronların baskılanması ile oluşturulmaktadır (247). Kannabinoid reseptörleri sinir sisteminde ağrının algılandığı önemli alanlarda bulunmaktadır (194).

Yakın zamanda yapılan çalışmalarda opioid ve kannabinoidlerin aynı anda verilmesinin, her ikisinin tek başına oluşturduğu etkinin toplamından daha fazla etki oluşmasını sağladığı gösterilmiştir (248). Birbirini izleyen kannabinoid ve opioid tedavisi, tek başına verilen bileşikten daha uzun süreli ve daha güçlü bir analjezi sağlayabilmektedir (249). Sıçanlarla yapılan ve iki farklı deney yürütölen bir çalışmada kannabinoid ve opioidlerin birlikte uygulanmasının, farklı günlerde uygulanıyor olsalar dahi ağrıyı hafiflettiği gösterilmiştir. Morfinin tekrarlı sistemik uygulamasının, 12 saat sonra uygulanan tetrahidrokannabinol (THC) ün antinosiseptif etkisini artırdığı bildirilmiştir. Ayrıca kannabinoid reseptör agonisti HU-210'nun ventrolateral periakuaduktal gri cevher içine tekrarlı mikroenjeksiyonunun da bir gün sonra uygulanan morfinin antinosiseptif etkisini artırdığı gösterilmiştir (250). Bilindiği gibi morfin gibi opioidler özellikle kronik veya geçmeyen ağrı için kullanılan analjeziklerdir (251). Yakın zamanda kronik post-travmatik ya da cerrahi sonrası nöropatik ağrısı olan erişkin insanlarda yapılan bir çalışmada, 5 gün boyunca günde 3 kez %9,4'lük tetrahidrokannabinol ve 25 mg bitkisel kannis uygulaması yapılan katılımcıların, %0'luk tetrahidrokannabinol kannis ve placebo alan katılımcılara göre ağrılarının belirgin bir

şekilde azaldığı, uyku kalitesinde ve anksiyete davranışında belirgin gelişmeler görüldüğü belirtilmiştir (252). Kaygı, çevreye ilgisizlik, öfori, karışık zihinsel durum, paranoya, konsantrasyon eksikliği gibi davranışsal yan etkileri olmasına karşın, sentetik kannabinoidlerin akut ve nöropatik ağrı hayvan modellerinde morfinden on kat daha güçlü analjezik etki gösterdiği kanıtlanmıştır (253).

Opioidler ve kannabinoidler ağrı kesici etkilerini G-proteinine bağlı mekanizma ile beyinde ve omurilikte ağrı üreten nörotransmitterlerin salınımını engelleyerek gösterirler (254). Öte yandan, yüksek doz opioid ilaçlara istenmeyen yan etkiler de eşlik etmektedir. Kannabinoidler opioidleri potansiyelize ettiklerinden daha güçlü bir analjezi oluşturulabilmektedir. Dahası, son kanıtlar kannabinoidlerin analjezik etkilerine delta ve kappa reseptörlerinin aracılık ettiği göstermiştir. Bu durum, ağrının algılanması ve yönetilmesinde kannabinoid ve opioid sinyal yolları arasında bağlantı olduğunu düşündürmektedir (255). Farklı kannabinoid bileşiklerinin morfin ile birlikte uygulanmasının ağrılı uyarana maruz kalan farelerde antinosiseptif etkiyi arttırdığı görülmüştür (256). THC, spinal korddaki morfinin analjezik etkisini artırmaktadır (257). Yine bir diğer sentetik kannabinoid olan CP 55,940'ın morfinle birlikte uygulanmasının hayvanlarda morfinin antinosiseptif etkisini yaklaşık olarak %45 artırdığı gösterilmiştir (258). Kannabinoidlerin ve opioidlerin analjezi sinerjizmini açıklamak için önerilen mekanizma, μ -opioid ve CB1 reseptörleri arasındaki doğrudan etkileşimdir (259). In-vitro çalışmalar CB1 reseptörlerinin MOR'ların fonksiyonunu negatif şekilde düzenlediğini göstermiştir (260). Örneğin, nötr bir CB1 reseptör antagonisti olan O-2020 MOR aktivitesinde herhangi bir etkiye sebep olmazken, CB1 reseptörlerine bağlanıp reseptörün olağan agonistinin yaptığı etkinin tersi yönünde etki oluşturan yani ters agonist olan SR-141716 MOR etkinliğini artırmaktadır. Selektif CB1 reseptör ters agonisti olan AM-251'in morfin tarafından üretilen periferel analjeziyi önlediği belirtilmiştir (261). Selektif CB1 reseptör ters agonisti ile morfinin birlikte uygulanması kronik olarak tedavi edilen farelerde tolerans ve bağımlılığın gelişmesini azaltmaktadır. Son yıllardaki kanıtlar bu iki sinyal yolağı arasındaki ilişkinin, ağrı tedavisinde kombinasyonların kullanılmasının önünü açmasının yanı sıra, opioid bağımlılığı ve toleransının tedavisinde yeni bir olasılık olarak görülmektedir (262). Kannabinoid ve morfinin sinerjistik etkisinin, kannabinoidler tarafından başlangıçta endojen peptid ailesinden ve κ -opioid reseptörlerine yüksek affinitesi olan dinorfin A'nın salınması ve

daha sonra dinorfin A'nın daha küçük dinorfin fragmanlarına ve lösın-enkefalin metabolitlerine ayrılmasından kaynaklandığı düşünölmektedir (263).

Kannabinoid ve opioid reseptörleri, omuriliğın dorsal boynuzu, periakuaduktal gri cevher, nukleus accumbens, amigdaloid nukleus ve Rafe çekirdeğii bölgelerinde birlikte dağılmış halde bulunmaktadır (264, 265). Yapılan çalışmalar kannabinoid reseptörlerinin beyinde morfin reseptörlerine benzer bir dağılım sergilediğini ortaya koymaktadır (266). THC'nin indüklediğı Fos immünreaktivitesinin periakuaduktal gri cevherde nalokson tarafından bloke edilmesi, bu alanların kannabinoid-opioid etkileşiminde önemli olduğunu göstermektedir (267). Kannabinoid ve opioid analjezinin, rostral ventromedial medulla nöronal aktivitesinin modülasyonunda benzer beyin sapı devresi içerdiği gösterilmiştir (268). Böylece ağrı yönetimi amacı ile yapılan spinal blokaj, dorsal boynuzda hem opioid hem de kannabinoid reseptör tipleri aktive edildiğinden daha fazla nosiseptif etki yapmaktadır. Opioid-kannabinoid sinerjik etkileşimi sadece akut analjezide değil, kronik kullanımda da devam etmektedir. Böylece kannabinoidler, morfin antinosiseptif toleransının ifadesini değiştirebilmektedir. Düşük doz kannabinoid ve morfin kombinasyonu ile yapılan kısa süreli tedaviden sonra, analjezik etkisinde bir değişiklik olmaksızın morfin toleransında azalma görölmüştür (248). Kannabinoidlerin morfin toleransını değiştirmesi, opioid toleranslı hastalarda ağrının modülasyonunda uzun süreli fayda sağlayabilir. Fakat aksine bir başka çalışmada morfin ve endojen kannabinoid agonisti olan AEA'nın birlikte uygulanmasının morfin toleransını artırdığı gösterilmiştir (255).

2.4. Parasetamol (Asetaminofen)

Parasetamol (asetaminofen) dünyada yaygın olarak kullanılan reçetesiz ilaçlardan biridir. Bir analjezik olarak parasetamol, steroid olmayan anti-inflamatuar ilaçlardan (NSAID) daha iyi tolere edilmekte fakat etkisi daha az olmaktadır. 1980'lerde aspirinin Reye sendromu ile ilişkisinin bulunmasından sonra kullanımındaki azalma, çocuklarda parasetamolun antipiretik ve analjezik olarak kullanımında artışa sebep olmuştur ve şuan bütün yaş gruplarında güvenle kullanılmaktadır. Yararlı ve önemli bir ilaç olmasıyla birlikte, kullanım doz aralığı da oldukça geniştir (269).

Vane, kendisine Nobel ödülü kazandıran çalışmasında aspirin ve diğer NSAID'lerin mekanizmasını göstermiştir. Bu ilaçlar ağrı, ateş ve inflamasyon oluşmasına neden olan yerel prostaglandinlerin oluşumunu inhibe etmektedir. Bununla birlikte, parasetamolün etkileri NSAID'lere benzer olmasına rağmen etkisini prostaglandin inhibisyonu üzerinden göstermemektedir. Parasetamolün temel farmakolojik mekanizması ancak netleşmekle birlikte, spesifik koşullar altında hücresel sistemde PG sentezini inhibe ettiği ve bunu siklooksijenaz (COX) enzimlerden biri olan COX-2 etkinliğini engelleyerek yaptığı gösterilmiştir (270).

Parasetamolün farmakolojik ve toksikolojik özelliklerinin çoğu ibuprofen, ketoprofen ve naproksen gibi seçici olmayan NSAID'lere benzemektedir ve selekosib ve etorikoksib gibi seçici COX-2 inhibitörlerine benzer özellikler göstermektedir. Parasetamolün diğer NSAID'lerden farkı zayıf antiinflamatuvar etkisinin olmasıdır. NSAID'lerin terapötik dozlarında görülen yan etkiler, parasetamol kullanımında görülmemektedir. Özellikle, parasetamol terapötik dozlarda gastrointestinal toksisite göstermemektedir. Fakat parasetamol NSAID'lerden farklı olarak spesifik ve tehlikeli ölçüde hepatotoksisite göstermektedir. Buna karşılık aspirin ve salisilat türevi NSAID'lerin yüksek dozlarda kullanımı hayati tehlike yaratmamaktadır (247).

Parasetamolün etki mekanizmasını anlamak için COX-1 ve COX-2 enzim etkinliği hakkında fikir sahibi olmak gerekmektedir. İki enzim de bifonksiyoneldir, yani siklooksijenaz ve peroksidaz olmak üzere iki aktivite gösterirler. Her iki enzimin de birinci fonksiyonu olan siklooksijenaz aktivitesi, araşidonik asitin hidroperoksi-endoperokside (PGG₂) oksidasyonudur. Bir diğer COX-1 ve COX-2 aktivitesi olan peroksidaz aktivitesi ise araşidonik asit prostoglandin H₂'ye (PGH₂) metabolize edilmesi ve bunun da spesifik enzimlerle protanoidlere dönüştürülmesidir. COX-1 ve COX-2 'nin etkinliği peroksidaz fonksiyonuna bağlıdır fakat bağımsız da çalışabilir. Yani peroksidaz fonksiyonu hidrojen peroksit ya da diğer peroksitlerin varlığında çeşitli organik bileşikleri oksitleyebilmektedir. Parasetamol, COX-1 in oksitlenebilir substratlarından biridir ve COX-2 peroksidaz fonksiyonunun da parasetamolü oksitleyebileceği kabul edilmektedir (271, 272).

Yakın zamana kadar çalışmalarda parasetamolün COX izoenzim yapıtaşı olan araşidonik asit üzerinden etki ettiği düşünülmekteydi. Ancak yapılan son çalışmalarda, daha kompleks olan; selektif COX-2 inhibitörlerinin ve nonselektif NSAID (COX-2 üzerine inhibitör etki ile) endokannabinoid, 2-AG ve anandamidin COX-2 selektif oksijenizasyonunu

inhibe ederek etki ettiği gözlenmiştir. Prostaglandinin son oksidasyon ürünlerinin farmakolojik olarak aktif olduğu görülmüştür (273, 274).

2.4.1. Parasetamolün ağrı kesici etkinliği

Endokannabinoidlerin ağrı modülasyonuna katılımının keşfi, yeni bir perspektif kazandırmış ve farklı mekanizmaların araştırılmasına sebep olmuştur (184). Anandamid ve 2-AG, CB1 ve CB2 reseptörlerinin endojen ligandları olmakla birlikte FAAH ve MAG-L enzimleri aracılığı ile metabolize edilmekte ve antinosiseptif etkiyi tetiklemektedirler. Benzer şekilde özellikle CB1 reseptörünün ekzojen ligandlarla uyarılmasının kemirgenlerde akut ağrı ve diğer birçok hayvan türünde kronik ağrı modellerinde antinosiseptif etki oluşturduğu gösterilmiştir (275).

Parasetamol beyinde iki aşamalı metabolize edildikten sonra N-araşidonil-fenolamine (AM404) dönüşmektedir. AM404; TRPV-1 agonisti ve seçici CB1 ligandıdır. Endojen kannabinoid olan anandamidin hücre sel geri alımını engelleyerek endojen kannabinoidlerin sinaptik aralıkta artışına sebep olur (276, 277). Kannabinoidler ağrı kesici etkilerini CB1 reseptörleri aracılığı ile göstermektedir (278). Yapılan bir çalışmada parasetamolün ağrı kesici aktivitesinin beyinde ve dorsal kök ganglionunda kannabinoid/vaniloid reseptörlerini kuvvetlendirdiği görülmüştür (279). Parasetamolün CB1 reseptörlerine bağlanmadığı, FAAH bağımlı AM404 formasyonu ile CB1 reseptörlerini aktive ederek, anandamid taşınmasını değiştirdiği gösterilmiştir (280).

Yapılan çalışmalarda FAAH inhibitörlerinin parasetamolün antinosiseptik aktivitesi üzerine etkileri de değerlendirilmiştir. Parasetamolün FAAH etkisini ortadan kaldıracılabileceği gösterilen dozunda (10 mg/kg, sc) kullanılan bir FAAH inhibitörü olan fenilmetilsülfonil florürün (PMSF), formalin testi ve pençe basıncı testinde belirgin bir şekilde parasetamolün antinosiseptif etkisini inhibe ettiği gösterilmiştir (277, 281). Yine rodentlerde yapılan başka bir çalışmada intraplantar formalin enjeksiyonu ve siyatik sinir bağlanmasıyla oluşturulan nöropatik ağrı modellerinde AM404'ün antinosiseptif aktivasyonu araştırılmıştır. Formalin modelinde AM404 (1-10 mg/kg i.p.) doza bağımlı etki göstermiş ve bu etkisi CB1 reseptör antagonisti olan rimonabant ile engellenmiştir. Fakat benzer etki CB2 reseptör antagonisti olan

SR144528 (1 mg/kg i.p.) ile ya da vanilloid antagonisti olan kapsazepin kullanıldığında görülmemiştir (30 mg/kg i.p.) (282).

Farklı çalışmalarda endokannabinoid sistemin spinal veya supraspinal düzeyde ağrı modülasyonunu etkileyebileceği rapor edilmiştir (283). PAG ve RVM'deki CB1 reseptörlerinin stimülasyonunun GABA salınımını azalttığı gösterilmiştir (284). Parasetamolün antinosisseptif etkisinin spinal serotonerjik reseptörlere de bağlı olduğu ve spinal serotoninin özellikle RVM başta olmak üzere supraspinal merkezlerden geldiği belirtilmiştir (283). Aynı zamanda endokannabinoidlerin parasetamolün ağrı kesici etkisine katkısının bulbospinal serotonerjik yolların aktivasyonun güçlendirilmesiyle de olabileceği düşünülmektedir. Bir CB1 agonisti olan araşidonil-2'-kloroetilamidin (ACEA) etki gösterebilmesi için bulbospinal serotonerjik yollara ihtiyaç olduğu gösterilmiştir (281). AM404'ün COX aktivitesini inhibe ettiği in vitro çalışmalarda da belirtilmektedir. Fakat parasetamol ile indüklenen antinosisseptif ya da antipiretik aktiviteler sırasında merkezi COX inhibisyonu gerçekleştiğinin gösterilmesi in vivo kanıtı ihtiyaç duyulmaktadır. Parasetamol uygulanmasından sonra kanda AM404 görülmemesi, parasetamolün neden önemli periferik antiinflamatuvar etkisinin olmadığını açıklayabilir. Diğer çalışmalar parasetamolün antinosisseptif etkisinin; endokannabinoid sistemin güçlendirilmesinin sonucu olarak azalan spinal nitrik okside bağlı olduğundan bahsetmektedir (277, 281)

3. GEREC VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın tipi

Deneysel bir araştırmadır.

3.2. Araştırmanın Yeri ve Zamanı

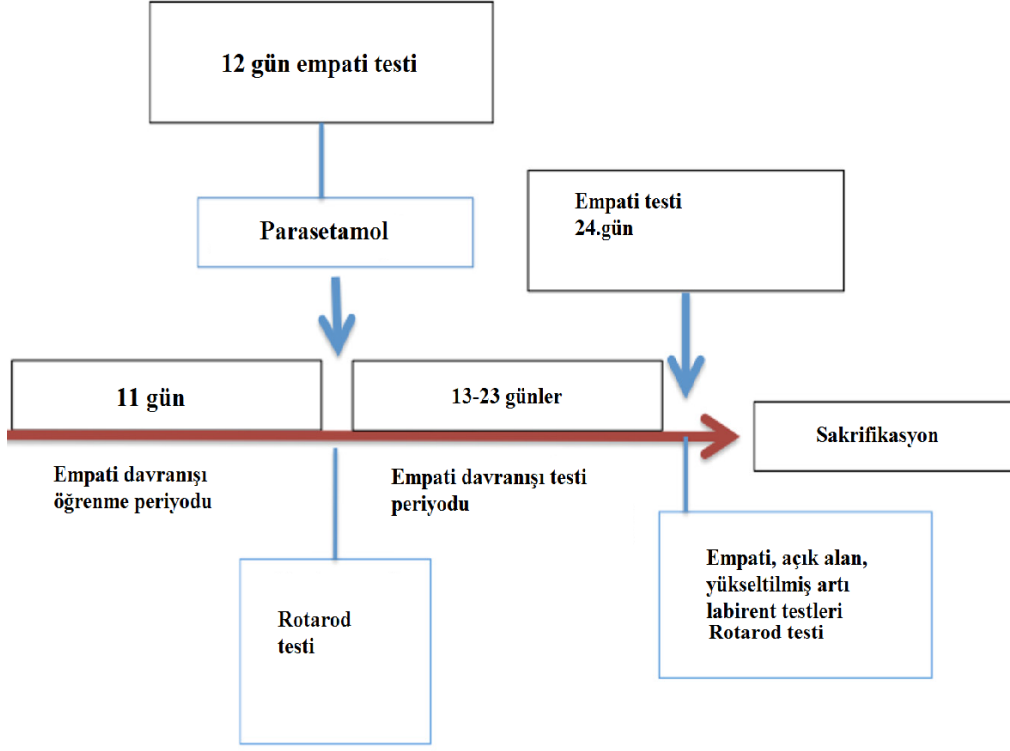
Araştırma Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Deneysel Araştırmalar Birimi laboratuvarında 01.04.2017-01.06.2017 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir.

3.3. Araştırmanın evreni ve örneklemi

Çalışmada Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Deneysel Araştırma Birimi laboratuvarından temin edilen 28 adet, 4 aylık erkek Sprague Dawley ırkı sıçan kullanılmıştır. Sağlıklı sıçanlar, rastgele ikişerli gruplar halinde kafeslere yerleştirilmiş ve her iki deneyde de 14 gün boyunca hiçbir uygulama yapılmadan birbirlerine alışmaları sağlanmıştır. 14 günün sonunda sıçanlara 12 gün süren empati testi uygulanmış ve daha sonra sıçanlar, her iki deneyde de farklı dozlarda parasetamolün empati ve yardım davranışına etkilerinin araştırılması amacı ile aşağıda gösterildiği şekilde dört gruba ayrılmıştır.

Gruplar

1. Kontrol grubu (n=7)
2. 100 mg/kg parasetamol uygulanacak grup (n=7)
3. 200 mg/kg parasetamol uygulanacak grup (n=7)
4. 400 mg/kg parasetamol uygulanacak grup (n=7)



Şekil 3: Deney akış şeması

3.4. Çalışma materyali

Çalışmada 28 adet, 4 aylık erkek Sprague Dawley sıçanlar kullanılmıştır. Çalışmada kullanılan sıçanlar Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Deneysel Araştırmalar Birimi'nden temin edilmiştir.

Sıçanlar her kafeste 2 hayvan bulunacak şekilde 14 adet kafeste barındırılmıştır. Tüm sıçanlar 23 ± 2 °C oda sıcaklığında, 12 saat aydınlık-12 saat karanlık periyod sağlanarak, standart pellet yemlerine ve suya serbestçe erişebilecekleri konumda bulundurulmuştur.

3.5. Araştırmanın değişkenleri

3.5.1. Bağımlı değişken:

- Empati, anksiyete ve motor fonksiyon değerlendirme test sonuçları
- Deneklerin parasetamol uygulamaları sonucu biyokimyasal değerleri

3.5.2. Bağımsız değişken:

- Farklı dozlardaki parasetamol uygulamaları

3.6. Veri toplama araçları

Davranış verileri empati testi, yükseltilmiş artı labirent testi, açık alan testi ve motor performans değerlendirme testi sonucunda; biyokimyasal veriler serum kortikosteron, amigdala ve PFC oksitosin ve vazopressin seviyeleri ölçümü ile elde edilmiştir.

3.7. Araştırma planı ve takvimi

Tablo 1. Araştırma planı ve takvimi

	Haziran 16	...Mart17	Nisan 17	Mayıs 17	Haziran 17	Temmuz 17	Ağustos 17	Eylül 17	Nisan 2019	Mayıs 2019	Haziran 2019
Kaynak tarama											
Planlama											
İzinler-onaylar											
Hayvan deneyleri											
İstatistiksel çözümleme											
Yazım											
Basım											
Sunum											

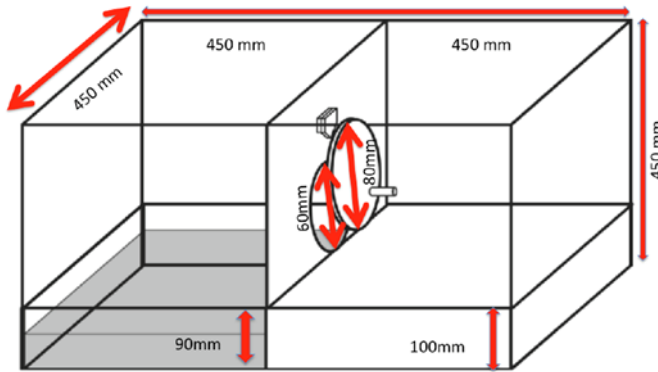
Araştırmada sıçanlarda stres oluşturmak ve empati davranışını araştırmak için iki gözlü, bir tarafında su bulunan empati test düzeneği kullanılmıştır (Şekil 4). Deneyde, stres altındaki kafes arkadaşına yardım etmenin öğretildiği sıçanlara verilen değişik dozlardaki parasetamolün yardım davranışına etkisi araştırılmıştır (285). Deneyler başlamadan önce sıçanlar birbirlerine alışmaları için 14 gün hiçbir uygulama yapılmadan bir arada barındırılmıştır. Sıçanlara 14 günün sonunda, 12 gün süren empati testi uygulanmıştır. Deney protokolü gündüz 9:00-13:00 saatleri arasında yürütülmüştür. Empati testinin sonunda sıçanlar; (1) kontrol grubu (n=7), (2) 100 mg/kg parasetamol grubu (n=7), (3) 200 mg/kg parasetamol grubu (n=7) ve (4) 400 mg/kg parasetamol grubu (n=7) olarak dört gruba ayrılmıştır.

Parasetamol uygulaması günde bir kere, oral gavaj yoluyla yapılmıştır. Kontrol grubuna eşit hacimde oral gavaj yoluyla fizyolojik tuzlu su uygulanmıştır. Empati davranışı günde bir kere ve 11 gün tekrarlayan parasetamol uygulamasını takiben değerlendirilmiştir. Son gün, parasetamol uygulamasından 120 dakika sonra yükseltilmiş artı labirent testi yapılarak anksiyete değerlendirilmiştir. Ardından motor fonksiyon değerlendirmesi için open field testi ve rotarod motor performans testi uygulanmıştır. Parasetamolün yüksek dozlarda lokomotor aktiviteyi etkileyebildiği bilinmektedir (286).

3.7.1. Testler

3.7.1.1. Empati Testi

Deneyler üzeri delikli şeffaf, yanları siyah pleksiglastan yapılmış 100x450x450 mm ölçülerinde, bir düzenek kullanılarak yapılmıştır (şekil 4). Kutunun ortasında, kutuyu iki eşit parçaya bölen şeffaf bir pleksiglas bulunmaktadır. Alanlardan kurtarıcı sıçanın bulunacağı bölümün zemini, havuz bölmesine göre 100 mm yüksektedir. Havuz bölmesine yüksekliği 90 mm olacak şekilde su koyulmaktadır. Transparan bölümün ortasında 60 mm çapında iki bölüm arasında geçişi sağlayan delik ve deliği kapatan 80 mm çapında kapı bulunmaktadır. Kapının ortasında sıçanların kapıyı açabilmesine yarayan bir kol bulunmaktadır. Sıçanlar kapıyı iterek ya da kolu çekerek açabilmektedir (40).



Şekil 4: Empati düzeneği

Su stresi uygulanacak sıçan havuz bölümüne, kafesteki diğer sıçan kurtarma bölmesine konulmuş, hayvanlar 5 dakika boyunca izlenmiştir. Kapı açma davranışları gün ve süre olarak kaydedilmiştir. Deney her bir sıçan için beş dakika sürmüş ve sıçan beş dakika içerisinde ya da beş dakikanın sonunda kapı açma davranışı gösterdiğinde, kullanılan sıçan için o günkü deney sonlandırılmıştır. Bu deney, her kafes grubu için 12 gün boyunca tekrarlanmıştır. Tekrarlayan dört günün üçünde 60 saniye içinde kapı açmaları öğrenme kriteri olarak kabul edilmiştir (40).

3.7.1.2. Açık alan testi

Açık alan testi için 1×1 metrelik bir alan kullanılmış ve bu alan 35 lükslük bir ışık kaynağı ile aydınlatılmıştır. Deney hayvanı alanın tam ortasına konulup 5 dakikalık test süresince alan içindeki hareketleri kamera ile kaydedilerek analiz edilmiştir. Açık alan testinde zemin 16 kareye bölünmüştür (12'si kenarlarda, %75; 4'ü merkezde, %25). Sistem otomatik olarak alanın kenarlarında ve ortasında geçirdiği süreleri kaydederek vermektedir (287). Bu testin kayıt ve analizinde HVS image video tracking sistemi kullanılmıştır (NOLDUS).

3.7.1.3. Yükseltilmiş artı labirent testi

Yükseltilmiş artı labirent testi için zeminden 75 cm yükseklikte, merkezde 5×5 cm'lik bir merkez platform ile yanlarda 50 cm uzunluğunda, 10 cm genişliğinde, 0.5 cm yüksekliğinde duvarları bulunan iki açık ve 50 cm uzunluğunda, 10 cm genişliğinde, 40 cm yüksekliğinde duvarları bulunan iki kapalı koldan oluşan bir düzenek kullanılmaktadır. Deney hayvanı açık kollardan birine bakacak şekilde merkez platforma bırakılarak 5 dakika boyunca kamera ile izlenmiş, açık ve kapalı kollara giriş sayısı ile merkez platformda ve kollarda geçirilen süre ölçülmüştür (288). Bu testin kayıt ve analizinde Noldus Ethovision XT video tracking sistemi kullanılmıştır.

3.7.1.4. Motor Performansı testi (Rotarod testi)

Rotarod test düzeneği, denge, koordinasyon ve motor kontrolün ölçülerek motor performansın değerlendirilmesini sağlamaktadır. Düzenek deney hayvanının belirli bir hızda ya da hızı giderek artırılarak dönen bir mil üzerinde durabilme yeteneğini ölçmektedir. Hız artırılan protokolda her denemede 4-40 rpm arasında dereceli hızlar denenmektedir. Toplam 300 sn uygulanan testte 4 rpm hız ile başlanmış ve bu hız giderek artırılmıştır. Beş kulvarı olan

düzenekte aynı anda 2 sıçan test edilmiştir. Sıçanın, zemininde zamanlayıcı bulunan düzenek yardımıyla düşmeden mil üzerinde ne kadar durabildiği ölçülmüştür (289).

3.7.2. Sakrifikasyon ve doku ayrımı

Motor Performansı testinin hemen sonrasında CO₂ anestezisi altında kalbin sol ventrikülünden deneğin tüm kanı alınarak yaşamı sonlandırılmıştır. Tüm grupların beyin dokuları çıkarılmış, biyokimyasal inceleme için amigdala ve PFC dokuları ayrılmıştır. Sıçanlardan ayrıca timus ve adrenal bez dokuları çıkarılmış ve ağırlıkları kaydedilmiştir. Relatif adrenal ve timus ağırlıkları adrenal ağırlık/vücut ağırlığı oranı; timus ağırlığı/vücut ağırlığı oranı ile hesaplanmıştır. Beyin dokuları biyokimyasal analizler yapılana dek -80°C’ de saklanmıştır.

3.7.2.1. Biyokimyasal Analizler

Amigdala ve PFC beyin bölgelerinde OXT ve AVP seviyeleri ile serum kortikosteron seviyeleri ELISA yöntemi ile ölçülmüştür.

3.7.2.1.1. Serumların hazırlanması

Sakrifikasyon sırasında kalbin sol ventrikülünden alınan kan örnekleri 1000xg’de 15 dakika +4°C’de santrifüje edilerek serumları ayrılmıştır. Ayrılan serumlar kortikosteron ölçümleri yapılana dek -80°C’ de saklanmıştır.

3.7.2.1.2. Doku homojenatlarının hazırlanması

Sakrifikasyon sonrası -80°C’ de saklanan amigdala ve PFC dokuları öncelikle hassas doku tartısı ile tartılmış ve PBS (phosphate buffered saline) (0,01 M, pH:7.4) solüsyonu buz üzerinde soğutulmuştur. Doku ağırlığı (g) : PBS hacmi (ml) oranı 1:9 olacak şekilde PBS eklenmiştir. Sonrasında buz üzerinde ultrasonik homojenizatör ile dokular homojenize edilmiştir. Homojenatlara 5000xg’de 10 dk süresince soğutmalı santrifüj işlemi uygulanarak süpernatantlar elde edilmiş ve homojenizasyon işlemi tamamlanan dokular ELISA ölçümleri yapılana dek -80°C’ de saklanmıştır.

3.7.3. Oksitosin analizi

PFC ve amigdala OXT analizleri Elabscience OT (Oxytocin) ELISA kiti (katalog no: E-EL-0029, Wuhan, China) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Kitin duyarlılığı 9.38 pg/ml, tespit edilebilir aralığı ise 15.63-1000 pg/ml' dir.

Kit içeriğinin hazırlanması:

- 1- Kullanım öncesi tüm reaktifler oda ısısına (18-25°C) getirildi.
- 2- Yıkama solüsyonu: Konsantre yıkama solüsyonundan 10 ml alınarak 250 ml distile su içerisinde seyreltilerek hazırlandı.
- 3- Standart çalışma solüsyonu: referans standardın üzerine 1 ml referans standart&örnek diluenti eklenip karıştırılmasının ardından 1000pg/ml konsantrasyonunda çalışma solüsyonu elde edildi. Sonrasında seri dilüsyonlar yapıldı.

Dilüsyon metodu: Yedi adet ependorf tüp alınarak her birine 500µl referans standart&örnek diluenti eklendi. İlk ependorf tüpüne hazırlanan 1000pg/ml konsantrasyonundaki çalışma solüsyonundan 500 µl ilave edildi. Sonrasında her tüpe (son tüp hariç) sırayla bir öncekinden 500 µl eklenerek standartlar 1000, 500, 250, 125, 62.5, 31.25, 15.63 ve 0 pg/ml konsantrasyonlarında olacak şekilde hazırlandı.

4- Biotinize tespit antikorlu çalışma solüsyonu: kullanım öncesi santrifüjlenen konsantre biotinize tespit antikorlu, biotinize tespit antikor diluenti ile 1:100 oranında karıştırılarak hazırlandı.

5- HRP konjugat çalışma solüsyonu: konsantre HRP konjugatı 1:100 oranında HRP konjugat diluenti ile seyreltilerek hazırlandı.

Analizin yapılışı:

1- ELISA plağındaki ilk sütuna standartlar ve kör yerleştirildi. Diğer kuyucuklara örnekler konuldu. Her kuyucuğa 50 µl standart ya da örnek konuldu. Hemen ardından 50 µl biotinize tespit antikorlu çalışma solüsyonu tüm kuyucuklara eklendi. Sonrasında plağın üzeri kaplanarak 37 °C'de 45 dakika inkübasyona bırakıldı.

2- İnkübasyon sonrası kuyucuklardaki solüsyon dikkatlice döküldü. Yıkama işlemi için tüm kuyucuklara 350 µl yıkama solüsyonu eklenerek bu şekilde 1-2 dk bekletildi ve sonrasında dikkatlice döküldü. Plak temiz bir kurutma kağıdına vurularak kuyucuklarda kalan solüsyon uzaklaştırıldı. Bu yıkama işlemi üç kez tekrarlandı.

3- Her kuyucuğa 100 µl HRP konjugat çalışma solüsyonu eklendi. Plağın üzeri kaplanarak 37 °C’de 30 dakika inkübasyona bırakıldı.

4- İnkübasyon sonrası kuyucuklardaki solüsyon dikkatlice döküldü. Yıkama işlemi ikinci basamakta açıklandığı gibi beş kez uygulandı.

5- Her kuyucuğa 90 µl substrat reaktifi eklendi. Plağın üzeri kaplanarak 37 °C’de 15 dakika inkübasyona bırakıldı. Plağın ışıktan korunmasına özen gösterildi.

6- Her kuyucuğa 50 µl stop solüsyonu eklendi.

7- 450 nm’de Biotek marka ELX800 ELISA cihazında (USA) okutuldu. Değerler pg/ml olarak hesaplandı.

3.7.4. Vasopressin Analizi

PFC ve amigdala AVP analizleri Elabscience Rat ADH (Antidiuretic Hormone) ELISA kiti (katalog no: E-EL-R0522, Wuhan, China) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Kitin duyarlılığı 9.38 pg/ml, tespit edilebilir aralığı ise 15.63-1000 pg/ml’dir.

Kit içeriğinin hazırlanması:

1- Kullanım öncesi tüm reaktifler oda ısısına (18-25°C) getirildi.

2- Yıkama solüsyonu: Konsantre yıkama solüsyonundan 10 ml alınarak 250 ml distile su içerisinde seyreltilerek hazırlandı.

3- Standart çalışma solüsyonu: referans standart 10,000xg’de 1 dk süresince santrifüj edildi. Referans standardın üzerine 1 ml referans standart&örnek diluenti eklenip

kariştirilmasinin ardından 1000pg/ml konsantrasyonunda çalışma solüsyonu elde edildi. Sonrasında seri dilüsyonlar yapıldı.

Dilüsyon metodu: Yedi adet ependorf tüp alınarak her birine 500µl referans standart&örnek diluenti eklendi. İlk ependorf tüpüne hazırlanan 1000pg/ml konsantrasyonundaki çalışma solüsyonundan 500 µl ilave edildi. Sonrasında her tüpe (son tüp hariç) sırayla bir öncekinden 500 µl eklenerek standartlar 1000, 500, 250, 125, 62.5, 31.25, 15.63 ve 0 pg/ml konsantrasyonlarında olacak şekilde hazırlandı.

4- Biotinize tespit antikoru çalışma solüsyonu: kullanım öncesi santrifüjlenen konsantre biotinize tespit antikoru, biotinize tespit antikor diluenti ile 1:100 oranında kariştirilerek hazırlandı.

5- HRP konjugat çalışma solüsyonu: konsantre HRP konjugatı 1:100 oranında HRP konjugat diluenti ile seyreltilerek hazırlandı.

Analizin yapışı:

1- ELISA plağındaki ilk sütuna standartlar ve kör yerleştirildi. Diğer kuyucuklara örnekler konuldu. Her kuyucuğa 50 µl standart ya da örnek konuldu. Hemen ardından 50 µl biotinize tespit antikoru çalışma solüsyonu tüm kuyucuklara eklendi. Sonrasında plağın üzeri kaplanarak 37 °C’de 45 dakika inkübasyona bırakıldı.

2- İnkübasyon sonrası kuyucuklardaki solüsyon dikkatlice döküldü. Yıkama işlemi için tüm kuyucuklara 350 µl yıkama solüsyonu eklenerek bu şekilde 1-2 dk bekletildi ve sonrasında dikkatlice döküldü. Plak temiz bir kurutma kağıdına vurularak kuyucuklarda kalan solüsyon uzaklaştırıldı. Bu yıkama işlemi üç kez tekrarlandı.

3- Her kuyucuğa 100 µl HRP konjugat çalışma solüsyonu eklendi. Plağın üzeri kaplanarak 37 °C’de 30 dakika inkübasyona bırakıldı.

4- İnkübasyon sonrası kuyucuklardaki solüsyon dikkatlice döküldü. Yıkama işlemi ikinci basamakta açıklandığı gibi beş kez uygulandı.

5- Her kuyucuğa 90 µl substrat reaktifi eklendi. Plağın üzeri kaplanarak 37 °C’de 15 dakika inkübasyona bırakıldı. Plağın ışıktan korunmasına özen gösterildi.

6- Her kuyucuğa 50 µl stop solüsyonu eklendi.

7- 450 nm'de Biotek marka ELX800 ELISA cihazında (USA) okutuldu. Değerler pg/ml olarak hesaplandı.

3.7.5. Kortikosteron Analizi

Serum kortikosteron analizleri Elabscience Rat CORT (Corticosterone) ELISA kiti (katalog no: E-EL-R0269, Wuhan, China) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Kitin duyarlılığı 46.88 pg/ml, tespit edilebilir aralığı ise 78.13-5000 pg/ml'dir.

Kit içeriğinin hazırlanması:

- 1- Kullanım öncesi tüm reaktifler oda ısısına (18-25°C) getirildi.
- 2- Yıkama solüsyonu: Konsantre yıkama solüsyonundan 10 ml alınarak 250 ml distile su içerisinde seyreltilerek hazırlandı.
- 3- Standart çalışma solüsyonu: referans standart 10,000xg'de bir dk süresince santrifüj edildi. Referans standardın üzerine 1 ml referans standart&örnek diluenti eklenip karıştırılmasının ardından 5000pg/ml konsantrasyonunda çalışma solüsyonu elde edildi. Sonrasında seri dilüsyonlar yapıldı.

Dilüsyon metodu: Yedi adet ependorf tüp alınarak her birine 500µl referans standart&örnek diluenti eklendi. İlk ependorf tüpüne hazırlanan 5000pg/ml konsantrasyonundaki çalışma solüsyonundan 500 µl ilave edildi. Sonrasında her tüpe (son tüp hariç) sırayla bir öncekinden 500 µl eklenerek standartlar 5000, 2500, 1250, 625, 312.5, 156.25, 78.13 ve 0 pg/ml konsantrasyonlarında olacak şekilde hazırlandı.

4- Biotinize tespit antikoru çalışma solüsyonu: kullanım öncesi santrifüjlenen konsantre biotinize tespit antikoru, biotinize tespit antikor diluenti ile 1:100 oranında karıştırılarak hazırlandı.

5- HRP konjugat çalışma solüsyonu: konsantre HRP konjugatı 1:100 oranında HRP konjugat diluenti ile seyreltilerek hazırlandı.

Analizin yapılışı:

1- ELISA plağındaki ilk sütuna standartlar ve kör yerleştirildi. Diğer kuyucuklara örnekler konuldu. Her kuyucuğa 50 µl standart ya da örnek konuldu. Hemen ardından 50 µl biotinize tespit antikoru çalışma solüsyonu tüm kuyucuklara eklendi. Sonrasında plağın üzeri kaplanarak 37 °C'de 45 dakika inkübasyona bırakıldı.

2- İnkübasyon sonrası kuyucuklardaki solüsyon dikkatlice döküldü. Yıkama işlemi için tüm kuyucuklara 350 µl yıkama solüsyonu eklenerek bu şekilde 1-2 dk bekletildi ve sonrasında dikkatlice döküldü. Plak temiz bir kurutma kağıdına vurularak kuyucuklarda kalan solüsyon uzaklaştırıldı. Bu yıkama işlemi üç kez tekrarlandı.

3- Her kuyucuğa 100 µl HRP konjugat çalışma solüsyonu eklendi. Plağın üzeri kaplanarak 37 °C'de 30 dakika inkübasyona bırakıldı.

4- İnkübasyon sonrası kuyucuklardaki solüsyon dikkatlice döküldü. Yıkama işlemi ikinci basamakta açıklandığı gibi beş kez uygulandı.

5- Her kuyucuğa 90 µl substrat reaktifi eklendi. Plağın üzeri kaplanarak 37 °C'de 15 dakika inkübasyona bırakıldı. Plağın ışıktan korunmasına özen gösterildi.

6- Her kuyucuğa 50 µl stop solüsyonu eklendi.

7- 450 nm'de Biotek marka ELX800 ELISA cihazında (USA) okutuldu. Değerler pg/ml olarak hesaplandı.

Kan ve doku örnekleri -85° C'de muhafaza edilmiştir. Serum kortikosteron seviyesi tahlil duyarlılığı 46.88pg / mL ve saptama aralığı 78.13-5000pg / mL olan ELISA (Catalog no: E-EL-R0269, Elabscience, Wuhan, China) ile analiz edilmiştir. Prefrontal korteks ve amigdala doku homojenatları; oksitosin için tahlil duyarlılığı 9.38 pg/mL ve tespit aralığı 15.63-1000 pg/mL olan ELISA (Catalog No: E-EL-0029, Elabscience, Wuhan, China) ve vazopresin için tahlil hassasiyeti 9.38 pg/mL ve tespit aralığı 15.63-1000 pg/mL olan ELISA (Catalog No: E-EL-R0522, Elabscience, Wuhan, China) ile analiz edilmiştir.

3.8. Verilerin değerlendirilmesi

Tüm istatistiksel analizler SPSS 11.0 (IBM, Chicago, IL) programı ile yapılmıştır. Empati testinde öğrenme günleri arasındaki fark GLM-tekrarlanan ölçümleri ile analiz edilmiştir. Gruplar arasındaki fark post- hoc Bonferroni ile tek yönlü ANOVA kullanılarak analiz edilmiştir. Parasetamolün empatiye etkisi bağımsız gruplarda t-testi ile değerlendirilmiştir.

3.9. Araştırmanın sınırlılıkları

Sıçanların empati davranışını öğrenip öğrenmeyeceği empati düzeneği kullanılarak yapılan ön çalışmada değerlendirilmiş ve tüm deneklerin kapı açmayı öğrendiği görülmüştür. Empati davranışını etkileyen parasetamol dozu ve süresinin tespiti literatüre bakılarak karar verilmiştir.

3.10. Etik kurul onayı

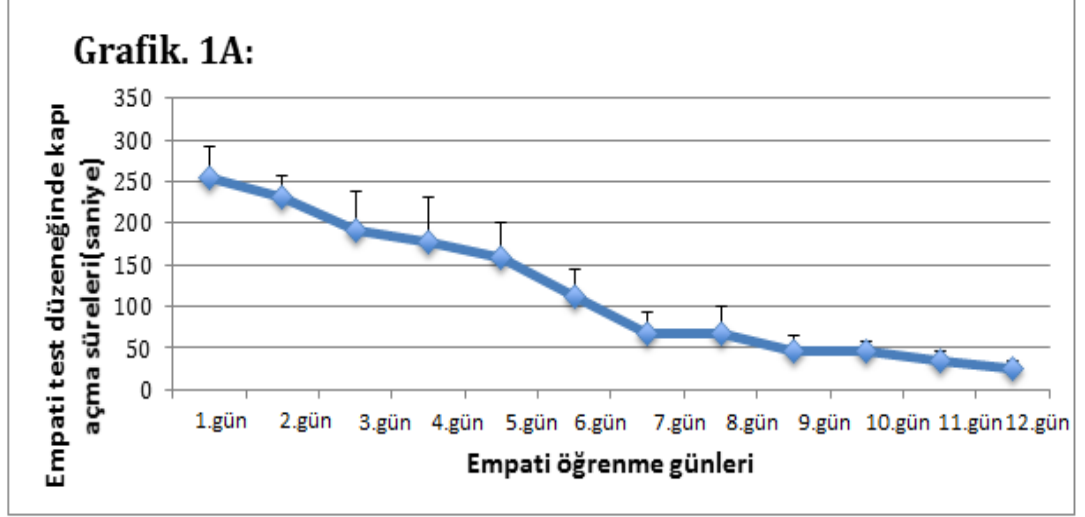
Bu çalışma Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (DEU TF-HADYEK) tarafından 29.06.2016 tarihi ve 03/2016 karar numarası ile onaylanmıştır.

4. BULGULAR

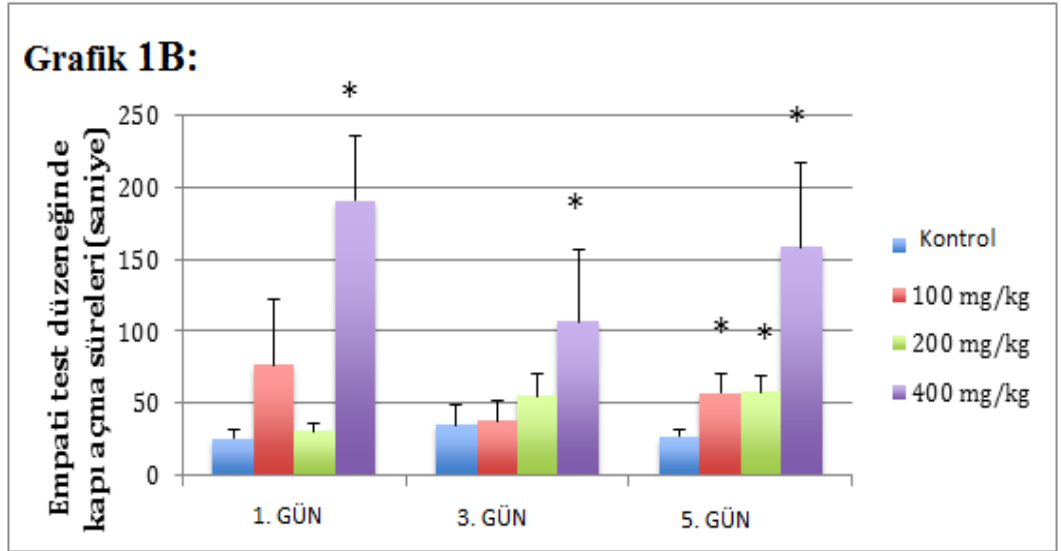
Empati testi düzeneğinde bütün hayvanlarda ortalama kapı açma latansının kademeli olarak azaldığı görüldü ($F_{1, 28}=19.912$, $p<0.0001$) (Grafik 1A). Tek doz parasetamol uygulamasından sonra kapı açma süresinin diğer gruplarla karşılaştırıldığında yalnızca 400 mg/kg-parasetamol grubunda arttığı saptandı ($p<0.001$) (Grafik 1B). Tekrarlayan parasetamol uygulamasının 200 mg/kg ve 400 mg/kg gruplarında kapı açma süresinin uzamasına neden olduğu gösterildi (400 mg/kg grubunda her gün; 200 mg/kg grubunda 5., 7., 11. günde parasetamol uygulamalarında, her ölçüm gününde $p<0.001$). 100 mg/kg parasetamol grubunda tekrarlayan uygulamalarda yalnızca 5.günde kapı açma süresinin uzadığı görüldü ($p<0.0001$) (Grafik 1C). Açık alan testinde orta alanda geçirilen zaman, yürüme mesafesi ve yürüme hızında gruplar arasında anlamlı fark görülmedi ($p>0.05$) (Grafik 2A). Yükseltilmiş artı labirent testinde açık kollarda geçirilen sürede gruplar arasında anlamlı fark görülmedi ($p>0.05$) (Grafik 3A). Rotarod performans testinde bütün gruplarda dönen şaft hızlanmasında benzer sonuçlar bulundu, gruplar arasında anlamlı farka rastlanmadı ($p>0.05$). Ayrıca gruplar arasında adrenal ve rölatif adrenal ağırlığı, timus ve rölatif timus ağırlığında anlamlı fark görülmedi (bütün gruplar için $p>0.05$). Prefrontal korteks oksitosin seviyesi kontrol grubuna göre bütün parasetamol alan gruplarda azaldığı gözlemlendi (tüm gruplar için $p<0.0001$) (Grafik 4A) Prefrontal korteks vazopressin seviyesi 100 mg/kg ve kontrol grubuna göre yalnızca 200 mg/kg grubunda azalmış olarak bulundu (kontrol grubuna göre $p<0.0007$; 100 mg/kg parasetamol grubuna göre $p<0.003$) (Grafik 4B). Amigdala dokusunda oksitosin seviyesi kontrol grubuna göre 100 mg/kg ve 200 mg/kg parasetamol gruplarında azaldığı tespit edildi (her iki gruba göre $p<0.05$) (Grafik 4A). Amigdala vazopressin seviyesi kontrol grubuna göre tüm parasetamol gruplarında azalmış olarak bulundu (tüm gruplar için $p<0.05$) (Grafik 4B). Serum kortikosteron seviyesinde gruplar arası fark görülmedi ($p>0.05$) (Grafik 4C).

4.1. Davranış testi sonuçları

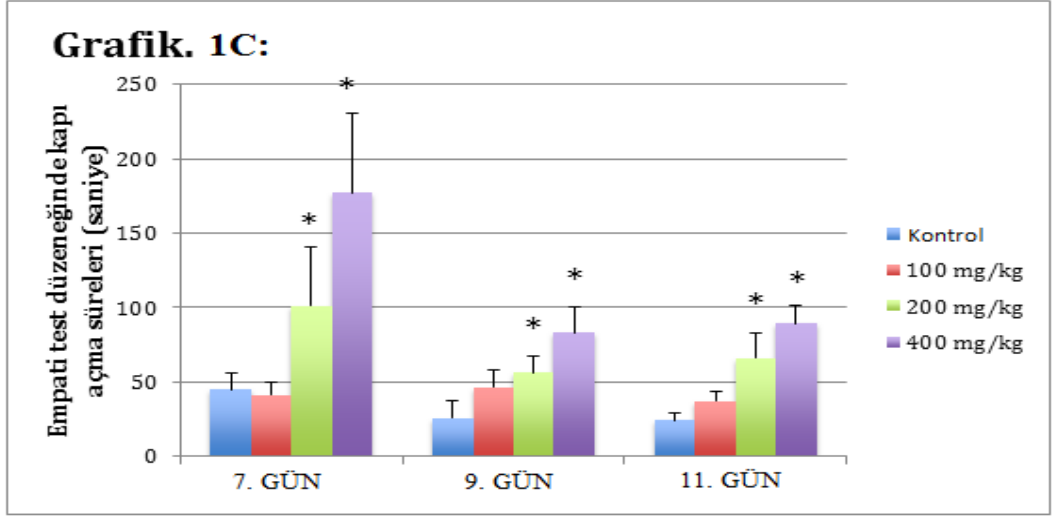
4.1.1. Empati testi sonuçları



Grafik 1A: Empati testi düzeneğinde ortalama kapı açma süreleri tüm hayvanlarda 12 gün süresince progresif azalma göstermiştir ($F_{1, 28}=19.912$, $p<0.0001$) (Grafik 1A).

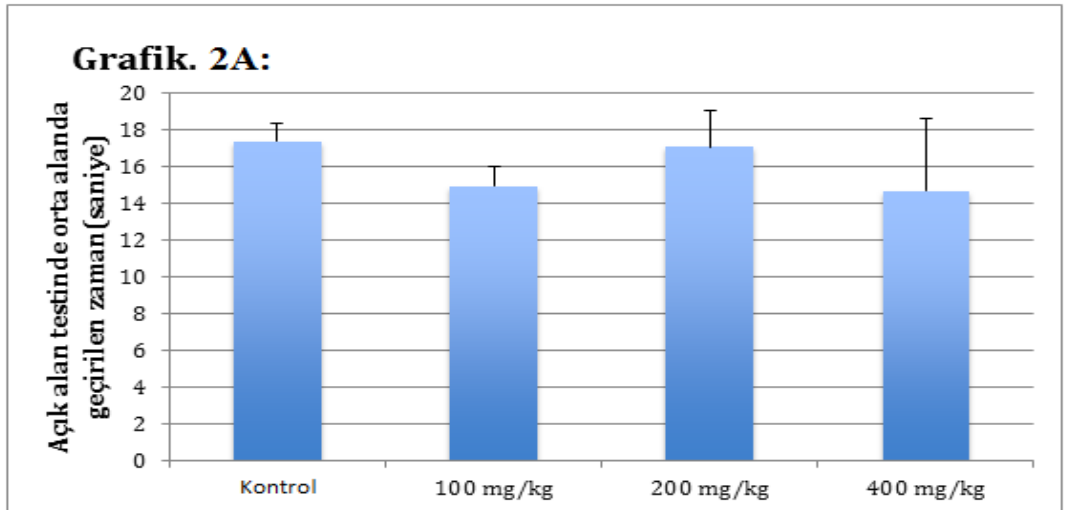


Grafik 1B: Tek doz parasetamol uygulamasından sonra kapı açma süresinin diğer gruplarla kıyaslandığında yalnızca 400 mg/kg grubunda uzadığı görülmüştür ($p<0.001$)



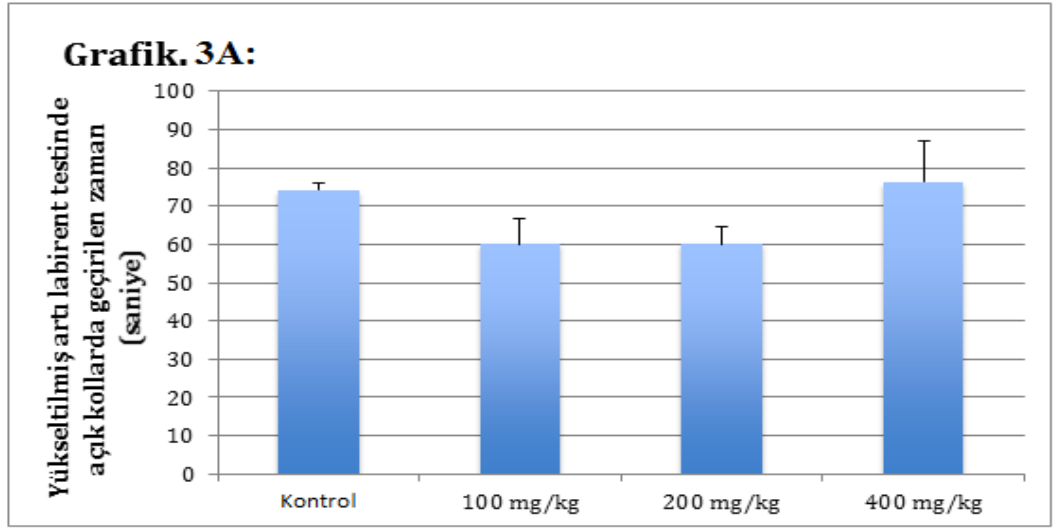
Grafik 1C: Tekrarlayan parasetamol uygulamasının 200 mg/kg ve 400 mg/kg gruplarında kapı açma süresinin uzamasına neden olduğu gösterilmiştir (400 mg/kg grubunda her gün; 200 mg/kg grubunda 5., 7., 11. Günde parasetamol uygulamalarında, her ölçüm gününde $p < 0.001$). 100 mg/kg parasetamol grubunda tekrarlayan uygulamalarda yalnızca 5.günde kapı açma süresinin uzadığı görülmüştür ($p < 0.0001$).

4.1.2. Açık alan testi sonuçları



Grafik 2A: Açık alan testinde orta alanda geçirilen zaman, yürüme mesafesi ve yürüme hızında gruplar arasında anlamlı fark görülmemiştir ($p > 0.05$).

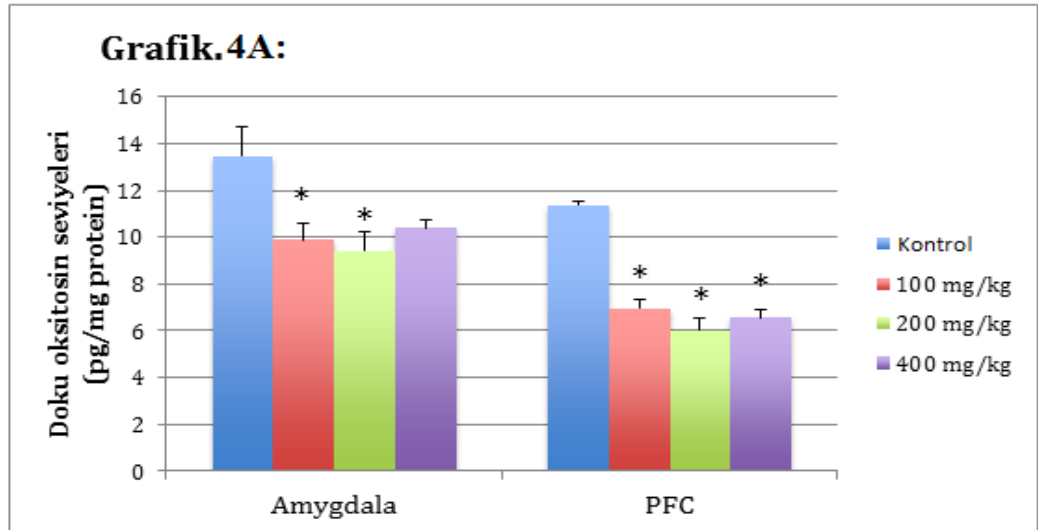
4.1.3. Yükseltiilmiş artı labirent testi sonuçları



Grafik 3A: Yükseltiilmiş artı labirent testinde açık kollarda geçirilen sürede gruplar arasında anlamlı fark görülmemiştir ($p>0.05$).

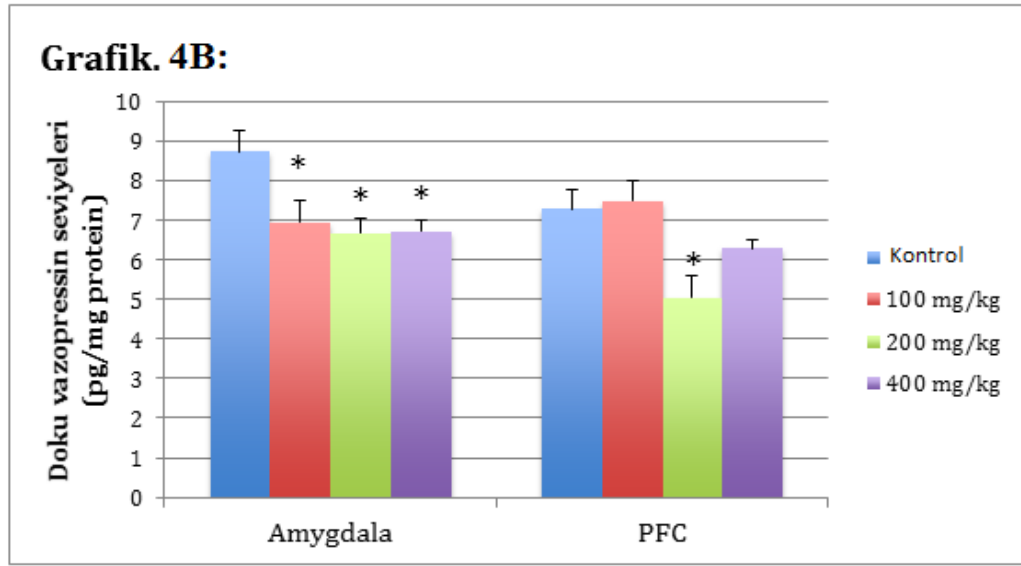
4.2. Biyokimyasal analiz sonuçları

4.2.1. Doku oksitosin seviyeleri



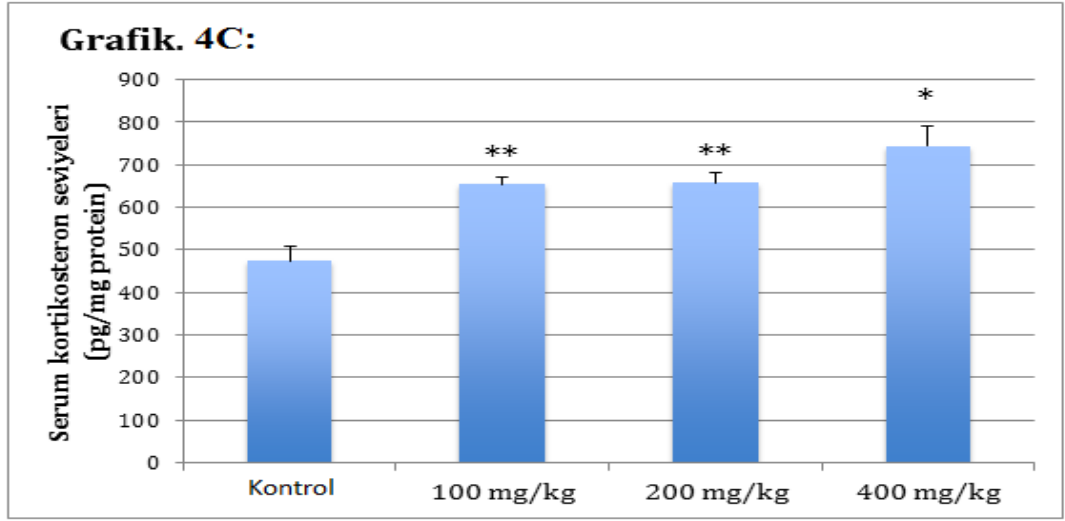
Grafik 4A: Prefrontal korteks oksitosin seviyesi kontrol grubuna göre bütün parasetamol alan gruplarda azalmış bulunmuştur (tüm gruplar için $p<0.0001$). Amigdala dokusunda oksitosin seviyesi kontrol grubuna göre 100 mg/kg ve 200 mg/kg parasetamol gruplarında azalmış bulunmuştur (iki gruba göre $p<0.05$).

4.2.2. Doku vazopressin seviyeleri



Grafik 4B: Prefrontal korteks vazopressin seviyesi 100 mg/kg ve kontrol grubuna göre yalnızca 200 mg/kg grubunda azalmış olduğu bulunmuştur (kontrol grubuna göre $p<0.0007$; 100 mg/kg parasetamol grubuna göre $p<0.003$). Amigdala vazopressin seviyesi kontrol grubuna göre tüm parasetamol gruplarında azalmış olduğu görülmüştür (tüm gruplar için $p<0.05$).

4.2.3. Serum kortikosteron düzeyleri



Grafik 4C: Serum kortikosteron seviyesinde gruplar arası fark görülmedi ($p>0.05$).

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda parasetamol uygulamasının Sprague Dawley ırkı sıçanlarda empati benzeri davranışı azalttığı gözlemlendi. Bu sonuçla ilişkili olarak 200 mg/kg ve 400 mg/kg parasetamol gruplarında prefrontal korteks ve amigdala vazopressin ve oksitosin seviyelerinin azaldığı gösterildi. 100 mg/kg parasetamol grubunda ise prefrontal korteks vazopressin seviyesinde değişiklik gözlenmedi. Çalışmamız, parasetamolün empati ilişkili peptidler olan oksitosin ve vazopressin seviyelerindeki azalmayı ile ilişkili olarak empati benzeri davranışı azalttığını gösteren ilk çalışmadır. Parasetamolün empati benzeri davranışı azaltması doğrusal doza ve zamana bağlı olarak gösterildi. Çalışmamızda kullandığımız parasetamol dozları lokomotor aktivitede değişikliğe sebep olmadı. Rotarod performansları değerlendirildiğinde yürüme mesafesi ve yürüme hızlarında gruplar arasında anlamlı fark gözlenmedi. Açık alan testinde orta alanda geçiren zamanda gruplar arasında anlamlı fark görülmedi. Yükseltmiş artı labirent testinde açık kollarda geçirilen zamanda gruplar arasında anlamlı fark görülmedi ve bu bulgular sonucunda grupların anksiyete seviyeleri arasında bir farklılık olmadığı kabul edildi.

Empati en basit tanımla; başkalarının deneyimlerini ve zihinsel durumlarını paylaşabilme, tepki verebilme ve anlama kapasitesi olarak tanımlanmaktadır (9). Empati aynı zamanda duyguların tanınması, duygusal bulaşma ve duyguların işlenmesi gibi birçok fonksiyonel işlevi içeren çok boyutlu bir olgudur (290). Nörokognitif çalışmalar empatiyi duygusal ve kognitif empati olarak iki ana başlığa ayırmaktadır (1). Kognitif empati “bellek networkü” denilen beyinin ventromedial prefrontal korteks, temporo-parietal junction ve hipokampus bölgelerini içermektedir (4, 291). Duygusal empati ise ayna nöron sistemi denilen beyinin inferior parietal lobul ve amigdala bölgelerini içermektedir (5, 291). Empati yapabilme becerisinin sadece insanlara (292) ya da primatlara (293) spesifik olduğu düşünülürken, çeşitli yeni deneysel çalışmalar, kemirgenlerin de türdeşlerinin duygudurumunu paylaşma yeteneğine sahip olduğunu göstermektedir (31). Kemirgenlerde empati davranışıyla ilişkili modern çalışmalar, kemirgenlerin sosyal partnerleriyle emosyonel uyum içerisinde olduğunu belirtmektedir (294). Kemirgenlerle yapılan empati araştırmalarının temelini, 1950’lili yıllarda Church (172) ve Rice ve Garner (173) atmıştır. Church ve ark.larının çalışmasında, bir kaldıraca basarak ödül sahibi olan sıçan, bu kaldıraca bastığında türdeşinin elektrik şokuna maruz

kalmasına sebep oluyorsa, sıçanın kaldıraca basmayı bıraktığı görülmüştür. Church yapmış olduğu bu çalışmada, sıçanların türdeşleriyle fiziksel olarak aynı şeyi deneyimlemese de, emosyonel olarak aynı deneyimi temporal düzeyde kordine ettiğini ortaya koymuştur (172). Rice ve Garner'ın çalışmasında ise sıçanların havada asılı kalan türdeşinin aşağı inebilmesi için gerekli olan pedala basmayı öğrendiği gözlenmiştir. Havaya türdeşleri yerine strafor çubuğu asılan sıçanlar, pedala basma davranışını göstermemişlerdir. Bu çalışmalarda, sıçanların türdeşlerinin stresli durumunu fark ettiği ve türdeşinin stresini hafifletmek için empati davranışıyla ilişkili olan yardım davranışında bulunduğunu gösterilmiştir (173). Bizim çalışmamızda da Church (172) ve Rice (173)'ın çalışmalarının sonuçlarına benzer şekilde, empati test düzeneğinde kuru taraftaki sıçanların, havuz tarafındaki partnerlerinin stresli durumunu fark ederek hızlı bir şekilde yardım davranışı geliştirdiği gösterildi.

Ağrının sosyal modülasyonunu gösteren ilk çalışmalar Langford tarafından yürütülmüştür. Bu çalışmalar, partneri ağrılı uyarana maruz kalan farelerde sosyal mekanizmaları anlamak için yapılmıştır. Çalışmanın sonunda, acılı ya da ağrılı uyarana maruz kalan fare kadar, diğer farenin de benzer seviyede ağrı tepkileri verdiği gösterilmiştir. İnsanların sosyal partner ilişkilerinde olduğu gibi, akrabalık ya da tanıdıklık arttıkça, bu davranışın şiddetinin arttığını belirtmişlerdir (53). Bizim çalışmamızda sıçanlar, çalışma başlamadan önce 14 gün boyunca bir arada tutuldu ve birbirlerine alışmaları sağlandı. Bu yöntemle birlikte, birbirlerini tanıyan sıçanların partnerlerinin stresli durumlarını algılayabildiklerini ve empati benzeri davranış gösterdiklerini gözlemlendi. Korku koşullandırma paradigması kullanılan bir başka çalışmada gözlemci kemirgenlerin de donma davranışı göstererek emosyonel bulaşma yoluyla türdeşlerinin stresli durumuna yanıt oluşturdukları gösterilmiştir (295). Devam eden çalışmalarda da, emosyonel bulaşmanın kemirgenlerde çalışılabileceği ve kemirgenlerin emosyonel ilişkili eylem oluşturmayı öğrenebildiği gösterilmiştir (296). Biz de çalışmamızda, literatürdeki çalışmaların sonuçlarına benzer şekilde, empati test düzeneğinde kuru taraftaki sıçanın düzeneğin havuz tarafına türdeşi koyulduğunda donma davranışı oluştuğunu gözledik.

Ben-Ami Bartal ve arkadaşları (17), yaptıkları çalışmayla sıçanlarda olumlu sosyal davranışların değerlendirilebilmesini ve kemirgenlerde empati benzeri davranışının bir formu olan yardım davranışının oluşmasının altında yatan motivasyonu açıklığa kavuşturmuşlardır. Araştırmalarında sıçanların, sonunda bir ödül almıyor olmalarına rağmen, hareketlerini

kısıtlayıcı bir düzenekte hapsolmuş kafes arkadaşlarını serbest bırakmayı öğrendikleri gösterilmiştir. Oluşan yardım davranışının bir kere öğrenildikten sonra hızlı ve tutarlı bir şekilde devam ettiği görülmüştür. Şaşırtıcı bir şekilde, sıçanların ödül bulunan diğer kısıtlayıcı düzenek ya da hapsolmuş partnerini kurtarması arasında tercih yapması gerektiğinde de partnerini kurtarmayı tercih ettiği görülmüştür. Bu bulgular sosyal algı ve empatinin araştırıldığı insan çalışmalarıyla tutarlı bulunmuştur. Yardım davranışının öğrenilmesi ve daha hızlı yanıtlar oluşturulmasında dişiler erkeklerden daha başarılı performans sergilemişlerdir. Bu nedenle bu sonuçlar, insanlar ve kemirgenlerin stresli türdeşine yardım ve empati davranışı oluştururken benzer uyaranlardan etkilendikleri ve yanıt mekanizmalarının paylaşıldığı şeklinde yorumlanmıştır (17). Çalışmalarında yardım davranışının kafes arkadaşı oldukları sürece farklı ırklardan sıçanlara karşı da gösterildiği, fakat farklı ırktan ve kafes arkadaşı olmadıkları sıçanlara gösterilmediğini belirtmişlerdir. Yardım davranışının oluşması için ırk farkının önemli olmadığı, fakat paylaşılmış bir sosyal deneyimin olması gerektiğini görülmektedir (17).

Empati, duyguların ve emosyonel durumun ne kadar paylaşıldığıyla ilişkili bir davranıştır. Prefrontal korteks beynin farklı birçok kortikal ve subkortikal alanı ile bağlantılı olduğundan, oluşturulan birçok davranışta önemli rol oynamaktadır. Nukleus accumbens, amigdala, ventral tegmental area ve hipotalamus birlikte beynin sosyal bölümünü oluşturmaktadır. Bu bölgeler çalışma belleğinin işlenmesi, karar verme, hedefe yönelik davranışlar ve sosyal davranışların oluşturulmasından sorumlu bölgelerdir (297, 298). Empati sırasında aktive olan beyin bölgeleri ile ilgili bilinenlerin çokluğuna rağmen, empati ile ilişkili nörotransmitterler ve nörokimyasal yollar ile ilgili bilinenler oldukça azdır. Omurgalılarda yapılan sosyal davranışlarla ilgili çalışmaların çoğu oksitosin/vazopressin ailesi üzerine odaklanmıştır. Oksitosin ve vazopressinin kimyasal yapısına benzeyen nörokimyasal maddelerin varlığı en az 700 milyon yıl öncesine dayanmaktadır ve hidra, solucanlar, böcekler ve omurgalılar gibi uzak taksonlarda dahi bulunduğu bilinmektedir. Oksitosin, vazopressin ve ilişkili peptidler, sosyal ve üreme davranışlarının düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır. Özellikle oksitosinin insanlarda güven, fedakarlık, sosyal bağ kurulması ve başkalarının duygusal durumları üzerinde önemli etkileri olduğu gösterilmiştir (84). Ayrıca plazma oksitosin seviyeleri ve anne-yavru bağlanması arasında da pozitif korelasyon olduğu bilinmektedir (299). Oksitosin seviyelerinin düşük olduğu gösterilen depresyon ve otizm spektrum bozukluğu gibi

hastalıklarda empatik yeteneklerin zayıf olduğu görülmüş ve hatta bir çalışmada oksitosin uygulamasının otizm spektrum bozukluğu tedavisinde empatik yanıtları artırdığı gösterilmiştir (300, 301). Ek olarak vazopressinin empatik yetenekleri azalttığı (302) ve otizmlili bireylerde vazopressin reseptör defekti olduğu gösterilmiştir (303). Yavrularını reddeden ya da zarar veren sıçanlara oksitosinin sentral infüzyonunun maternal davranışı arttırdığı, tersine deneysel manipülasyonlarla oksitosin seviyesinin azaltıldığı ya da oksitosin reseptör blokörü kullanılan araştırmalarda maternal davranışın azaldığı gösterilmiştir (304). Çalışmamızda yalnızca daha önce bildirilen oksitosin, vazopressin ve empati davranışı arasındaki ilişkiyi doğrulamakla kalmayıp, aynı zamanda farklı doz uygulamalarından bağımsız olarak, empati davranışında prefrontal korteks ve amigdalada azalmış oksitosin ve vazopressin seviyelerini de gösterdik. Kapı açma süresindeki gecikme ve prefrontal korteks oksitosin seviyeleri arasında negatif bir korelasyon olduğunu tespit ettik. Doku oksitosin ve vazopressin seviyeleri arttıkça kapı açma süreleri azalmakta yani empati davranışı düzeyi artmaktadır; bu sonuç oksitosin ve vazopressin seviyelerinin empati davranışında önemine işaret etmektedir.

Çalışmamızın amacı aynı zamanda ilk olarak Mischkowski ve ark. (305) tarafından insanlarda araştırılan, empati ve parasetamol arasındaki ilişkiyi derinleştirmektir. Parasetamolün empatiye etkisi ile ilgili literatürde sadece Mischkowski ve ark.larının yaptığı bir anket çalışması bulunmaktadır. Çift kör, plasebo kontrollü çalışmada katılımcılardan, birinin laboratuvarında toplumdaki dışlandığında fiziksel veya sosyal ağrı hissettiğinin anlatıldığı senaryoyu okuduklarında veya katılımcıların acı veren gürültülü patlama sahnesini seyrettiklerinde algıladıkları ağrı hissi, kişisel sıkıntı ile empatiyi skorlamaları istenmiştir. Oral yolla tek doz 1000 mg sıvı parasetamol alanların başkalarının ağrılarında azalmış yanıtlar verdiği görülmüştür. Çalışmamızda, parasetamolün empati üzerine etkisini doza bağlı olarak sıçanlara 100 mg/kg, 200 mg/kg ve 400 mg/kg dozlarında parasetamolü ağız yolu ile verdik. Mischkowski ve ark. (305) sonuçlarıyla tutarlı olarak, parasetamolün empati benzeri davranışı doza bağlı olarak azalttığını gösterdik. Ancak biz Mischkowski ve arkadaşlarına göre daha yüksek dozlar kullandık. Tek yüksek doz parasetamolün empatiyi azalttığını, düşük dozlarda empatiyi azaltıcı etki için tekrarlayan dozun gerektiğini gözledik. Sıçanların metabolik hızı insanlarla karşılaştırıldığında yaklaşık beş kat daha fazladır, bu nedenle yüksek dozlara çıkmayı planladık. Sadece yüksek doz parasetamolün bir kez alınması ile bile empatiyi azaltıcı etkisi belki de çalışmamızda kullandığımız sıçanların, insanların çoğundan farklı olarak parasetamole

hayatlarında ilk kez maruz kalmaları nedeniyle olabilir. Ayrıca başlangıç dozu olarak Kleiber (306) tarafından toksik etki göstermeden hayvanlarda kullanılacak doz olan 100 mg/kg parasetamol dozunu seçtik.

Parasetamol, antinösetif mekanizması hala tam olarak açıklanamamış olmasına rağmen, tüm dünyada yaygın olarak kullanılan analjeziklerden biridir. Artık ağrı kesici mekanizmasının çoğunlukla merkezi kökenli olduğu bilinmektedir (280). En çok araştırılan nonsteroidal antiinflatuar olan parasetamolün, hem tedavi dozlarının hem de toksik dozlarının kan-beyin bariyerini geçerek, santral sinir sisteminde homojen olarak dağılabildiği gösterilmiştir (307, 308). Son yıllarda yapılan çalışmalar parasetamolün bir öncü ilaç olduğuna işaret etmektedir; metabolizması sırasında oluşan metabolitlerin endokannabinoid sistemi etkilediği görülmüştür (309). Endokannabinoidlerin ağrı modülasyonuna katılımının keşfi, yeni mekanik perspektiflerin ortaya çıkmasına sebep olmuştur (184). Anandamid ve 2-AG; CB1 ve CB2 reseptörlerinin endojen ligandlarıdır, FAAH ve MAGL enzimleri ile metabolize edilerek antinösetif etkileri indüklerler (275, 310). CB1 reseptörüne bağlanan cannabinoidler GABA, glutamat, dopamin, noradrenalin, serotonin, gibi nörotransmitterler ile luteinize edici hormon, büyüme hormonu ve prolaktin, oksitosin, vazopressin gibi hipofiz hormonlarının presinaptik bölgeden salınımını inhibe ederler (213). Parasetamolün analjezik etkisinden sorumlu olan metaboliti olan AM404' tür. AM404 endokannabinoid transporter proteinini inhibe ederek cannabinoidlerin hücre içine geri alımını inhibe etmektedir (311), böylece endokannabinoidlerin CB1 reseptör aracılı etkilerini potansiyalize etmiş olur (312). Ayrıca hücre zarındaki vanilloid receptor subtype 1 (TRPV1)' i aktive ederek ağrı kesici etkisi ortaya çıkmaktadır (313). Empati cevabında parasetamolün etkilerini açıklayabilecek bazı mekanizmalar bulunmaktadır. Bu olası açıklamalardan bir tanesi parasetamolün endokannabinoid sistemle etkileşime geçmesi yani; bir parasetamol metaboliti olan AM404'ün endokannabinoid transfer proteinini inhibe ederek CB1 reseptörlerini aktive etmesi olabilir (188). Empati ve cannabinoidler arasındaki ilişki; oksitonerjik ve vazopressinerjik nöronların akson terminallerinde bulunan cannabinoid reseptörlerinin aktivasyonu ile oksitosin ve vazopressinin inhibe ediliyor olması ile de açıklanabilir. Marijuananın aktif cannabinoidi olan tetrahidrokannabinoidin oksitosinin aracılık ettiği emzirmeye bağlı süt salınımını inhibe ettiğini (314) ve sıçanlarda oksitosin reseptör ekspresyonunu down regüle ettiğini belirtmek gerekmektedir (217). CB1 reseptörlerinin serotonin akson terminallerinde de olduğu

bilinmektedir, bu nedenle tekrarlayan parasetamol uygulamaları büyük olasılıkla serotonerjik ve kannabinoid reseptörlerinin her ikisini de etkilemektedir. Tek ve tekrarlayan parasetamol uygulamalarının özellikle anksiyete ve kognisyon olmak üzere, beyinde farklı etkileri olduğu bildirilmiştir (315). Bizim çalışmamızda hem tek yüksek doz (400 mg/kg), hem de artan dozlarda (200 mg/kg ve 400 mg/kg) parasetamol uygulaması sıçanlarda empati benzeri davranışı baskılamıştır. Ek olarak parasetamolün ardışık uygulanması serotonin ve opioid reseptörler gibi farklı reseptör gruplarını da etkilemektedir (316). Çalışma sonuçlarımızı yorumladığımızda, tekrarlayan parasetamol uygulamalarının CB1 reseptör aktivasyonuna öncülük ettiğini ve bunun oksitosin seviyelerini azaltıp, empati benzeri davranışı azaltarak etki gösterdiğini öne sürebiliriz.

Tartışmanın bir diğer alanı da parasetamolün anksiyete üzerine etkileridir. Literatürde parasetamolün anksiyete üzerine etkileri gösteren sonuçlar tutarlılık göstermemektedir. Parasetamolün CB1 reseptörlerini aktive ettiği bilinmektedir ve bu anksiyolitik etkisinin açıklaması olabilir. İnsanlarda opioid ve opioid olmayan analjeziklerin psikolojik stres cevaplarına etkilerinin Trier Sosyal Stres Testi (317) ve stresli olmayan kontrol testi ile araştırıldığı, ve kan basıncı, kalp atım sayısı ve kortizol seviyelerinin ölçüldüğü çift-kör, plasebo kontrollü bir çalışmada, opioid olmayan analjezik olarak 1000 mg parasetamol alan katılımcılarda subjektif olarak ve de stres testi sonuçlarında plasebo grubuna göre anlamlı fark görülmemiştir (318). Hayvan çalışmalarında Zaitone ve ark. farelere 100 mg/kg ve 200 mg/kg parasetamol uygulamasından sonra yükseltilmiş artı labirent ve sosyal yaklaşım testleri sonuçlarına göre anksiyetenin azaldığını göstermişlerdir. Parasetamolün anksiyete benzeri davranışı azaltmasını endokannabinoid sistemin modülasyonu aracılığıyla olduğunu ve kannabinoid reseptör tip-1 antagonistiyle tersine çevirebileceğini belirtmişlerdir. Fakat anksiyete testlerini parasetamol uygulamalarından 30 dakika sonra yaptıklarını da not etmek gerekmektedir (319). Sıçanlara düşük (50 mg/kg) ya da yüksek doz (300 mg/kg) parasetamol uygulaması yapılan ve yükseltilmiş artı labirent ve aydınlık-karanlık testleriyle anksiyeteleri değerlendirilen bir başka çalışmada, yüksek doz parasetamol uygulanan sıçanların yükseltilmiş artı labirent testinde ve aydınlık-karanlık test düzeneğinde karanlık alanlarda daha fazla zaman geçirdiği gözlenmiş ve bu tercihler parasetamolün anksiyete benzeri davranışı arttırdığı şeklinde yorumlanmıştır. Bu çalışmada anksiyete testleri parasetamol uygulamasından 90-120 dakika sonra gerçekleştirilmiştir (320). Bizim çalışmamızda parasetamol uygulamasından sonra

hayvanların gruplar arası anksiyete seviyeleri ve serum kortikosteron düzeyleri arasında anlamlı fark gözlenmedi. Ayrıca, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da 400 mg/kg parasetamol grubunda, yükseltilmiş artı labirent testinde anksiyete göstergesi olan açık kollarda geçirilen zamanın azaldığı gözlemlendi. Bu sonuç deneklerimizin anksiyete ölçümlerinin parasetamol uygulamasından yaklaşık 2 saat sonra yapmış olmamız nedeniyle olabilir.



6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Çalışmamızda CB1 reseptörleri aracılığı ile beyinde ağrıyı modüle eden ve tüm dünyada çok yaygın olarak kullanılan parasetamolün empatiye etkisini, kannabinoid sistemin empati mekanizmasındaki yerini ve parasetamolün empati benzeri davranışa etki mekanizmasının araştırılmasını amaçladık. Literatüre bakıldığında çalışmamızın, parasetamolün doza bağlı olarak empati benzeri davranışı azaltırken aynı zamanda amigdala ve prefrontal kortekste empati ilişkili peptidler olan oksitosin ve vazopressin seviyelerindeki azalmayı gösteren ilk çalışma olduğu görülmektedir. Parasetamolün empati davranışına etkisinin; oksitonerjik, vazopressinerjik nöronlar ve endokannabinoid sistem de dahil olmak üzere karmaşık bir mekanizması olduğu düşünülmektedir. Çalışmamız, parasetamolün neden olduğu azalmış empatinin olası mekanizmalarından birini ortaya koymaktadır.

Bu bulgular ayrıca kemirgen davranış modelleri kullanılarak empatinin nörokimyasal yapısının aydınlatılabileceğini göstermektedir. Parasetamolün empati davranışına etkisinin altında yatan mekanizmanın aydınlatılması için daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Decety J, Jackson PL. A social-neuroscience perspective on empathy. *Current directions in psychological science* 2006;15(2): 54-58.
2. Preston SD, De Waal FB. The communication of emotions and the possibility of empathy in animals. *Altruism and altruistic love* 2002: 284-308.
3. Sivaselvachandran S, Acland EL, Abdallah S, Martin LJ. Behavioral and mechanistic insight into rodent empathy. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 2016.
4. Schnell K, Bluschke S, Konradt B, Walter H. Functional relations of empathy and mentalizing: an fMRI study on the neural basis of cognitive empathy. *Neuroimage* 2011;54(2): 1743-54.
5. Shamay-Tsoory SG, Aharon-Peretz J, Perry D. Two systems for empathy: a double dissociation between emotional and cognitive empathy in inferior frontal gyrus versus ventromedial prefrontal lesions. *Brain* 2009;132(3): 617-27.
6. Decety J. The neuroevolution of empathy. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2011;1231(1): 35-45.
7. Zahn-Waxler C, Radke-Yarrow M, Wagner E, Chapman M. Development of concern for others. *Developmental psychology* 1992;28(1): 126.
8. Eisenberg N, Miller PA. The relation of empathy to prosocial and related behaviors. *Psychological bulletin* 1987;101(1): 91.
9. Davis MH, *Empathy: A social psychological approach*. Westview Press, 1994.
10. Carr L, Iacoboni M, Dubeau M-C, Mazziotta JC, et al. Neural mechanisms of empathy in humans: a relay from neural systems for imitation to limbic areas. *Proceedings of the national Academy of Sciences* 2003;100(9): 5497-502.
11. Keysers C, Fadiga L. The mirror neuron system: new frontiers. *Social Neuroscience* 2008;3(3-4): 193-98.
12. Lloyd D, Di Pellegrino G, Roberts N. Vicarious responses to pain in anterior cingulate cortex: is empathy a multisensory issue? *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience* 2004;4(2): 270-78.
13. De Waal FB. Putting the altruism back into altruism: the evolution of empathy. *Annu. Rev. Psychol.* 2008;59: 279-300.
14. Gonzalez-Liencre C, Shamay-Tsoory SG, Brüne M. Towards a neuroscience of empathy: ontogeny, phylogeny, brain mechanisms, context and psychopathology. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 2013;37(8): 1537-48.
15. Singer T, Lamm C. The social neuroscience of empathy. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2009;1156(1): 81-96.
16. Batson CD, *These Things Called Empathy: Eight Related But Distinct Phenomona*. 2009, Cambridge, Mass.: MIT Press. p. 3-15.
17. Bartal IB-A, Decety J, Mason P. Empathy and pro-social behavior in rats. *Science* 2011;334(6061): 1427-30.
18. Goodwin NB, Balshine-Earn S, Reynolds JD. Evolutionary transitions in parental care in cichlid fish. *Proceedings of the Royal Society of London B: Biological Sciences* 1998;265(1412): 2265-72.
19. Clutton-Brock TH, *The evolution of parental care*. Princeton University Press, 1991.
20. Cockburn A. Prevalence of different modes of parental care in birds. *Proceedings of the Royal Society of London B: Biological Sciences* 2006;273(1592): 1375-83.
21. Bell DC. Evolution of parental caregiving. *Personality and social psychology review* 2001;5(3): 216-29.
22. Sargent RC, Gross MR. Parental investment decision rules and the Concorde fallacy. *Behavioral Ecology and Sociobiology* 1985;17(1): 43-45.

23. Magnhagen C. Parental care and predation risk in fish. in *Annales Zoologici Fennici*. 1992. JSTOR.
24. MacArthur RH, 8c Wilson, EO (1967) *The theory of island biogeography*. Princeton University Press, Princeton, NJ.
25. Ahern TH, Young LJ. The impact of early life family structure on adult social attachment, alloparental behavior, and the neuropeptide systems regulating affiliative behaviors in the monogamous prairie vole (*Microtus ochrogaster*). *Frontiers in behavioral neuroscience* 2009.
26. Brunet-Gouet E, Decety J. Social brain dysfunctions in schizophrenia: a review of neuroimaging studies. *Psychiatry Research: Neuroimaging* 2006;148(2): 75-92.
27. MacLean PD. Brain evolution relating to family, play, and the separation call. *Archives of general psychiatry* 1985;42(4): 405-17.
28. Wilson E, O.(1975) *Sociobiology: The New Synthesis*. 1978, Cambridge: Harvard.
29. Norman GJ, Hawkley LC, Cole SW, Berntson GG, et al. Social neuroscience: The social brain, oxytocin, and health. *Social neuroscience* 2012;7(1): 18-29.
30. Uchino BN, Cacioppo JT, Kiecolt-Glaser JK. The relationship between social support and physiological processes: a review with emphasis on underlying mechanisms and implications for health. *Psychological bulletin* 1996;119(3): 488.
31. Karakilic A, Kizildag S, Kandis S, Guvendi G, et al. The effects of acute foot shock stress on empathy levels in rats. *Behavioural brain research* 2018;349: 31-36.
32. Hatfield E, Cacioppo JT, Rapson RL. *Emotional contagion: Cambridge studies in emotion and social interaction*. Cambridge, UK: Cambridge University Press. errors-in-variables regression model when the variances of the measurement errors vary between the observations. *Statistics in Medicine* 1994;21: 1089-101.
33. Dimberg U, Öhman A. Behold the wrath: Psychophysiological responses to facial stimuli. *Motivation and Emotion* 1996;20(2): 149-82.
34. Hatfield E, Rapson RL, Le Y-C, *Emotional contagion and empathy*. MIT. Cambridge, MA, 2009.
35. Harrison NA, Singer T, Rotshtein P, Dolan RJ, et al. Pupillary contagion: central mechanisms engaged in sadness processing. *Social cognitive and affective neuroscience* 2006;1(1): 5-17.
36. Hatfield E, Cacioppo JT, Rapson RL. Emotional contagion. *Current directions in psychological science* 1993;2(3): 96-100.
37. Singer T, Seymour B, O'doherty J, Kaube H, et al. Empathy for pain involves the affective but not sensory components of pain. *Science* 2004;303(5661): 1157-62.
38. Decety J, Svetlova M. Putting together phylogenetic and ontogenetic perspectives on empathy. *Developmental cognitive neuroscience* 2012;2(1): 1-24.
39. Kirk CR, McMillan N, Roberts WA. Rats respond for information: Metacognition in a rodent? *Journal of Experimental Psychology: Animal Learning and Cognition* 2014;40(2): 249.
40. Sato N, Tan L, Tate K, Okada M. Rats demonstrate helping behavior toward a soaked conspecific. *Animal cognition* 2015;18(5): 1039-47.
41. Smith A. Cognitive empathy and emotional empathy in human behavior and evolution. *The Psychological Record* 2006;56(1): 3-21.
42. Martin GB, Clark RD. Distress crying in neonates: Species and peer specificity. *Developmental psychology* 1982;18(1): 3.
43. Hoffman ML, *Empathy and moral development: Implications for caring and justice*. Cambridge University Press, 2001.
44. Decety J, Jackson PL. The functional architecture of human empathy. *Behavioral and cognitive neuroscience reviews* 2004;3(2): 71-100.
45. Harris PL, *Children and emotion: The development of psychological understanding*. Basil Blackwell, 1989.
46. Knafo A, Uzefovsky F. Variation in empathy: The interplay of genetic and environmental factors. *The infant mind: Origins of the social brain* 2013: 97-122.

47. Eisenberg N, Valiente C. Parenting and children's prosocial and moral development. *Handbook of parenting* 2002;5: 111-42.
48. Farrant BM, Devine TA, Maybery MT, Fletcher J. Empathy, perspective taking and prosocial behaviour: The importance of parenting practices. *Infant and Child Development* 2012;21(2): 175-88.
49. Miklikowska M, Duriez B, Soenens B. Family roots of empathy-related characteristics: The role of perceived maternal and paternal need support in adolescence. *Developmental Psychology* 2011;47(5): 1342.
50. Sroufe LA. Attachment and development: A prospective, longitudinal study from birth to adulthood. *Attachment & human development* 2005;7(4): 349-67.
51. Nelson EE, Guyer AE. The development of the ventral prefrontal cortex and social flexibility. *Developmental cognitive neuroscience* 2011;1(3): 233-45.
52. Andersen SL, Tomada A, Vincow ES, Valente E, et al. Preliminary evidence for sensitive periods in the effect of childhood sexual abuse on regional brain development. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences* 2008;20(3): 292-301.
53. Langford DJ, Crager SE, Shehzad Z, Smith SB, et al. Social modulation of pain as evidence for empathy in mice. *Science* 2006;312(5782): 1967-70.
54. Masserman JH, Wechkin S, Terris W. "Altruistic" behavior in rhesus monkeys. *The American Journal of Psychiatry* 1964.
55. Jeon D, Kim S, Chetana M, Jo D, et al. Observational fear learning involves affective pain system and Cav1.2 Ca²⁺ channels in ACC. *Nature neuroscience* 2010;13(4): 482-88.
56. Zahn-Waxler C, Robinson JL, Emde RN. The development of empathy in twins. *Developmental psychology* 1992;28(6): 1038.
57. Langergraber KE, Mitani JC, Vigilant L. The limited impact of kinship on cooperation in wild chimpanzees. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2007;104(19): 7786-90.
58. Lamm C, Decety J, Singer T. Meta-analytic evidence for common and distinct neural networks associated with directly experienced pain and empathy for pain. *Neuroimage* 2011;54(3): 2492-502.
59. Craig KD. The social communication model of pain. *Canadian Psychology/Psychologie canadienne* 2009;50(1): 22.
60. Price DD. Psychological and neural mechanisms of the affective dimension of pain. *Science* 2000;288(5472): 1769-72.
61. Knapska E, Nikolaev E, Boguszewski P, Walasek G, et al. Between-subject transfer of emotional information evokes specific pattern of amygdala activation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2006;103(10): 3858-62.
62. Grenier F, Lüthi A. Mouse brains wired for empathy? *Nature neuroscience* 2010;13(4): 406-08.
63. Craig A. A new view of pain as a homeostatic emotion. *Trends in neurosciences* 2003;26(6): 303-07.
64. Avenanti A, Buetti D, Galati G, Aglioti SM. Transcranial magnetic stimulation highlights the sensorimotor side of empathy for pain. *Nature neuroscience* 2005;8(7): 955.
65. Bufalari I, Aprile T, Avenanti A, Di Russo F, et al. Empathy for pain and touch in the human somatosensory cortex. *Cerebral Cortex* 2007;17(11): 2553-61.
66. Cheng Y, Yang C-Y, Lin C-P, Lee P-L, et al. The perception of pain in others suppresses somatosensory oscillations: a magnetoencephalography study. *Neuroimage* 2008;40(4): 1833-40.
67. Fan Y, Duncan NW, de Greck M, Northoff G. Is there a core neural network in empathy? An fMRI based quantitative meta-analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 2011;35(3): 903-11.
68. Di Pellegrino G, Fadiga L, Fogassi L, Gallese V, et al. Understanding motor events: a neurophysiological study. *Experimental brain research* 1992;91(1): 176-80.

69. GALLESE V, FADIGA L, FOGASSI L, RIZZOLATTI G. Action recognition in the premotor cortex. *Brain* 2009;132: 1685-89.
70. Goubert L, Craig KD, Vervoort T, Morley S, et al. Facing others in pain: the effects of empathy. *Pain* 2005;118(3): 285-88.
71. Banissy MJ, Ward J. Mirror-touch synesthesia is linked with empathy. *Nature neuroscience* 2007;10(7): 815.
72. Milston SI, Vanman EJ, Cunnington R. Cognitive empathy and motor activity during observed actions. *Neuropsychologia* 2013;51(6): 1103-08.
73. Decety J, Chaminade T. When the self represents the other: A new cognitive neuroscience view on psychological identification. *Consciousness and cognition* 2003;12(4): 577-96.
74. Perry D, Hendler T, Shamay-Tsoory SG. Projecting memories: the role of the hippocampus in emotional mentalizing. *Neuroimage* 2011;54(2): 1669-76.
75. Damasio A, Carvalho GB. The nature of feelings: evolutionary and neurobiological origins. *Nature Reviews. Neuroscience* 2013;14(2): 143.
76. Charlton BG. Theory of mind and the “somatic marker mechanism”(SMM). *Behavioral and Brain Sciences* 2001;24(6): 1141-42.
77. Panksepp J. *Affective neuroscience: The foundations of human and animal emotions*. Oxford university press, 2004.
78. Watt DF. The centrecephalon and thalamocortical integration: neglected contributions of periaqueductal gray. *Consciousness & Emotion* 2000;1(1): 91-114.
79. VanderWeele TJ, Hawkley LC, Thisted RA, Cacioppo JT. A marginal structural model analysis for loneliness: implications for intervention trials and clinical practice. *Journal of consulting and clinical psychology* 2011;79(2): 225.
80. Eisenberger NI. Why rejection hurts: What social neuroscience has revealed about the brain’s response to social rejection. *Brain* 2011;3(2): 1.
81. Mayes L, Magidson J, Lejuez C, Nichols S. Social relationships as primary rewards: the neurobiology of attachment. *Handbook of developmental social neuroscience* 2009: 342-77.
82. Numan M. Hypothalamic neural circuits regulating maternal responsiveness toward infants. *Behavioral and Cognitive Neuroscience Reviews* 2006;5(4): 163-90.
83. Batson CD, *Altruism in humans*. Oxford University Press, USA, 2011.
84. Donaldson ZR, Young LJ. Oxytocin, vasopressin, and the neurogenetics of sociality. *Science* 2008;322(5903): 900-04.
85. Kosfeld M, Heinrichs M, Zak PJ, Fischbacher U, et al. Oxytocin increases trust in humans. *Nature* 2005;435(7042): 673-76.
86. Meyer-Lindenberg A, Domes G, Kirsch P, Heinrichs M. Oxytocin and vasopressin in the human brain: social neuropeptides for translational medicine. *Nature Reviews Neuroscience* 2011;12(9): 524-38.
87. Barraza JA, Zak PJ. Empathy toward strangers triggers oxytocin release and subsequent generosity. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2009;1167(1): 182-89.
88. Hurlmann R, Patin A, Onur OA, Cohen MX, et al. Oxytocin enhances amygdala-dependent, socially reinforced learning and emotional empathy in humans. *Journal of Neuroscience* 2010;30(14): 4999-5007.
89. Feldman R, Weller A, Zagoory-Sharon O, Levine A. Evidence for a neuroendocrinological foundation of human affiliation: plasma oxytocin levels across pregnancy and the postpartum period predict mother-infant bonding. *Psychological Science* 2007;18(11): 965-70.
90. Feldman R, Zagoory-Sharon O, Weisman O, Schneiderman I, et al. Sensitive parenting is associated with plasma oxytocin and polymorphisms in the OXTR and CD38 genes. *Biological psychiatry* 2012;72(3): 175-81.

91. Biscaglia R, Jenkins J, Wigg K, O'Connor T, et al. Arginine vasopressin 1a receptor gene and maternal behavior: evidence of association and moderation. *Genes, Brain and Behavior* 2012;11(3): 262-68.
92. Lukas M, Bredewold R, Neumann I, Veenema A. Maternal separation interferes with developmental changes in brain vasopressin and oxytocin receptor binding in male rats. *Neuropharmacology* 2010;58(1): 78-87.
93. CJ Liu J, A McErlean R, R Dadds M. Are we there yet? The clinical potential of intranasal oxytocin in psychiatry. *Current Psychiatry Reviews* 2012;8(1): 37-48.
94. Moul C, Hawes DJ, Dadds MR. Mapping the developmental pathways of child conduct problems through the neurobiology of empathy. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 2017.
95. Insel TR. Oxytocin—a neuropeptide for affiliation: evidence from behavioral, receptor autoradiographic, and comparative studies. *Psychoneuroendocrinology* 1992;17(1): 3-35.
96. Stoop R. Neuromodulation by oxytocin and vasopressin. *Neuron* 2012;76(1): 142-59.
97. Love TM. Oxytocin, motivation and the role of dopamine. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 2014;119: 49-60.
98. Gimpl G, Fahrenholz F. The oxytocin receptor system: structure, function, and regulation. *Physiological reviews* 2001;81(2): 629-83.
99. Bartz JA, Zaki J, Bolger N, Ochsner KN. Social effects of oxytocin in humans: context and person matter. *Trends in cognitive sciences* 2011;15(7): 301-09.
100. Heinrichs M, Baumgartner T, Kirschbaum C, Ehlert U. Social support and oxytocin interact to suppress cortisol and subjective responses to psychosocial stress. *Biological psychiatry* 2003;54(12): 1389-98.
101. Striepens N, Kendrick KM, Maier W, Hurlmann R. Prosocial effects of oxytocin and clinical evidence for its therapeutic potential. *Frontiers in neuroendocrinology* 2011;32(4): 426-50.
102. Guzmán YF, Tronson NC, Jovasevic V, Sato K, et al. Fear-enhancing effects of septal oxytocin receptors. *Nature neuroscience* 2013;16(9): 1185-87.
103. Shamay-Tsoory SG, Fischer M, Dvash J, Harari H, et al. Intranasal administration of oxytocin increases envy and schadenfreude (gloating). *Biological psychiatry* 2009;66(9): 864-70.
104. De Dreu CK, Greer LL, Van Kleef GA, Shalvi S, et al. Oxytocin promotes human ethnocentrism. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2011;108(4): 1262-66.
105. Goodson JL, Thompson RR. Nonapeptide mechanisms of social cognition, behavior and species-specific social systems. *Current opinion in neurobiology* 2010;20(6): 784-94.
106. Shamay-Tsoory SG, Abu-Akel A. The social salience hypothesis of oxytocin. *Biological psychiatry* 2016;79(3): 194-202.
107. Insel TR, Young LJ. The neurobiology of attachment. *Nature Reviews Neuroscience* 2001;2(2): 129-36.
108. Bosch OJ, Neumann ID. Both oxytocin and vasopressin are mediators of maternal care and aggression in rodents: from central release to sites of action. *Hormones and behavior* 2012;61(3): 293-303.
109. Lukas M, Toth I, Reber SO, Slattery DA, et al. The neuropeptide oxytocin facilitates pro-social behavior and prevents social avoidance in rats and mice. *Neuropsychopharmacology* 2011;36(11): 2159.
110. Campbell A. Attachment, aggression and affiliation: the role of oxytocin in female social behavior. *Biological psychology* 2008;77(1): 1-10.
111. Pedersen CA, Prange AJ. Induction of maternal behavior in virgin rats after intracerebroventricular administration of oxytocin. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 1979;76(12): 6661-65.
112. Kenkel W, Paredes J, Yee J, Pournajafi-Nazarloo H, et al. Neuroendocrine and behavioural responses to exposure to an infant in male prairie voles. *Journal of neuroendocrinology* 2012;24(6): 874-86.

113. Bales KL, Kim AJ, Lewis-Reese AD, Carter CS. Both oxytocin and vasopressin may influence alloparental behavior in male prairie voles. *Hormones and Behavior* 2004;45(5): 354-61.
114. Hayes LD. To nest communally or not to nest communally: a review of rodent communal nesting and nursing. *Animal Behaviour* 2000;59(4): 677-88.
115. Olazabal D, Young L. Species and individual differences in juvenile female alloparental care are associated with oxytocin receptor density in the striatum and the lateral septum. *Hormones and Behavior* 2006;49(5): 681-87.
116. Champagne F, Diorio J, Sharma S, Meaney MJ. Naturally occurring variations in maternal behavior in the rat are associated with differences in estrogen-inducible central oxytocin receptors. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2001;98(22): 12736-41.
117. Anacker AM, Beery AK. Life in groups: the roles of oxytocin in mammalian sociality. *Frontiers in behavioral neuroscience* 2013;7.
118. Smith AS, Ågmo A, Birnie AK, French JA. Manipulation of the oxytocin system alters social behavior and attraction in pair-bonding primates, *Callithrix penicillata*. *Hormones and behavior* 2010;57(2): 255-62.
119. Zink CF, Meyer-Lindenberg A. Human neuroimaging of oxytocin and vasopressin in social cognition. *Hormones and behavior* 2012;61(3): 400-09.
120. Domes G, Heinrichs M, Michel A, Berger C, et al. Oxytocin improves "mind-reading" in humans. *Biological psychiatry* 2007;61(6): 731-33.
121. Kirsch P, Esslinger C, Chen Q, Mier D, et al. Oxytocin modulates neural circuitry for social cognition and fear in humans. *Journal of neuroscience* 2005;25(49): 11489-93.
122. Feldman R. Oxytocin and social affiliation in humans. *Hormones and behavior* 2012;61(3): 380-91.
123. Ebner K, Wotjak C, Landgraf R, Engelmann M. A single social defeat experience selectively stimulates the release of oxytocin, but not vasopressin, within the septal brain area of male rats. *Brain research* 2000;872(1): 87-92.
124. Adkins-Regan E, *Hormones and animal social behavior*. Princeton University Press, 2005.
125. Husarova VM, Lakatosova S, Pivovarciova A, Babinska K, et al. Plasma oxytocin in children with autism and its correlations with behavioral parameters in children and parents. *Psychiatry investigation* 2016;13(2): 174-83.
126. Demirci E, Ozmen S, Kilic E, Oztop DB. The relationship between aggression, empathy skills and serum oxytocin levels in male children and adolescents with attention deficit and hyperactivity disorder. *Behavioural pharmacology* 2016;27(8): 681-88.
127. Jobst A, Sabass L, Palagyi A, Bauriedl-Schmidt C, et al. Effects of social exclusion on emotions and oxytocin and cortisol levels in patients with chronic depression. *Journal of psychiatric research* 2015;60: 170-77.
128. Bowen KL, Morgan JE, Moore SC, van Goozen SH. Young offenders' emotion recognition dysfunction across emotion intensities: Explaining variation using psychopathic traits, conduct disorder and offense severity. *Journal of psychopathology and behavioral assessment* 2014;36(1): 60-73.
129. Daughters K, Manstead AS, Rees DA. Hypopituitarism is associated with lower oxytocin concentrations and reduced empathic ability. *Endocrine* 2017: 1-9.
130. Lucht MJ, Barnow S, Sonnenfeld C, Rosenberger A, et al. Associations between the oxytocin receptor gene (OXTR) and affect, loneliness and intelligence in normal subjects. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 2009;33(5): 860-66.
131. Domes G, Kumbier E, Heinrichs M, Herpertz SC. Oxytocin promotes facial emotion recognition and amygdala reactivity in adults with asperger syndrome. *Neuropsychopharmacology* 2014;39(3): 698.
132. Campbell A, Ruffman T, Murray JE, Glue P. Oxytocin improves emotion recognition for older males. *Neurobiology of aging* 2014;35(10): 2246-48.

133. Ludwig M, Leng G. Dendritic peptide release and peptide-dependent behaviours. *Nature reviews. Neuroscience* 2006;7(2): 126.
134. Ross HE, Young LJ. Oxytocin and the neural mechanisms regulating social cognition and affiliative behavior. *Frontiers in neuroendocrinology* 2009;30(4): 534-47.
135. Landgraf R, Neumann ID. Vasopressin and oxytocin release within the brain: a dynamic concept of multiple and variable modes of neuropeptide communication. *Frontiers in neuroendocrinology* 2004;25(3): 150-76.
136. Veening JG, de Jong T, Barendregt HP. Oxytocin-messages via the cerebrospinal fluid: behavioral effects; a review. *Physiology & behavior* 2010;101(2): 193-210.
137. Gupta J, Russell R, Wayman C, Hurley D, et al. Oxytocin-induced contractions within rat and rabbit ejaculatory tissues are mediated by vasopressin V1A receptors and not oxytocin receptors. *British journal of pharmacology* 2008;155(1): 118-26.
138. Segarra G, Medina P, Domenech C, Vila JM, et al. Role of vasopressin on adrenergic neurotransmission in human penile blood vessels. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 1998;286(3): 1315-20.
139. Bosch OJ, Meddle SL, Beiderbeck DI, Douglas AJ, et al. Brain oxytocin correlates with maternal aggression: link to anxiety. *Journal of Neuroscience* 2005;25(29): 6807-15.
140. Windle R, Shanks N, Lightman SL, Ingram CD. Central oxytocin administration reduces stress-induced corticosterone release and anxiety behavior in rats. *Endocrinology* 1997;138(7): 2829-34.
141. Englemann M, Wotjak C, Ebner K, Landgraf R. Behavioural impact of intraseptally released vasopressin and oxytocin in rats. *Experimental Physiology* 2000;85(s1).
142. Koolhaas JM, Van den Brink T, Roozendaal B, Boorsma F. Medial amygdala and aggressive behavior: interaction between testosterone and vasopressin. *Aggressive Behavior* 1990;16(3-4): 223-29.
143. Englemann M. Vasopressin in the septum: not important versus causally involved in learning and memory—two faces of the same coin? *Progress in brain research* 2008;170: 389-95.
144. Wotjak CT, Kubota M, Liebsch G, Montkowski A, et al. Release of vasopressin within the rat paraventricular nucleus in response to emotional stress: a novel mechanism of regulating adrenocorticotrophic hormone secretion? *Journal of Neuroscience* 1996;16(23): 7725-32.
145. Bosch OJ, Neumann ID. Vasopressin released within the central amygdala promotes maternal aggression. *European Journal of Neuroscience* 2010;31(5): 883-91.
146. Insel TR, Young LJ. Neuropeptides and the evolution of social behavior. *Current opinion in neurobiology* 2000;10(6): 784-89.
147. Insel T. The neurobiology of affiliation: Implications for autism. *Handbook of affective sciences* 2003: 1010-20.
148. Lim MM, Young LJ. Neuropeptidergic regulation of affiliative behavior and social bonding in animals. *Hormones and behavior* 2006;50(4): 506-17.
149. Keverne EB, Curley JP. Vasopressin, oxytocin and social behaviour. *Current opinion in neurobiology* 2004;14(6): 777-83.
150. Young LJ. Oxytocin and vasopressin receptors and species-typical social behaviors. *Hormones and Behavior* 1999;36(3): 212-21.
151. Goodson JL, Bass AH. Social behavior functions and related anatomical characteristics of vasotocin/vasopressin systems in vertebrates. *Brain Research Reviews* 2001;35(3): 246-65.
152. Hoyle CH. Neuropeptide families and their receptors: evolutionary perspectives. *Brain research* 1999;848(1): 1-25.
153. Young LJ, Nilsen R, Waymire KG, MacGregor GR, et al. Increased affiliative response to vasopressin in mice expressing the V1a receptor from a monogamous vole. *Nature* 1999;400(6746): 766.

154. Hammock EA, Young LJ. Microsatellite instability generates diversity in brain and sociobehavioral traits. *Science* 2005;308(5728): 1630-34.
155. Ophir AG, Wolff JO, Phelps SM. Variation in neural V1aR predicts sexual fidelity and space use among male prairie voles in semi-natural settings. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2008;105(4): 1249-54.
156. Nakanishi S, Inoue A, Kita T, Nakamura M, et al. Nucleotide sequence of cloned cDNA for bovine corticotropin- β -lipotropin precursor. *Nature* 1979;278(5703): 423-27.
157. Zadina JE, MARTIN-SCHILD S, Gerall AA, Kastin AJ, et al. Endomorphins: Novel Endogenous μ -Opiate Receptor Agonists in Regions of High μ -Opiate Receptor Density. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1999;897(1): 136-44.
158. Meunier J-C. Nociceptin/orphanin FQ and the opioid receptor-like ORL1 receptor. *European journal of pharmacology* 1997;340(1): 1-15.
159. Evans CJ, Keith DE, Morrison H, Magendzo K, et al. Cloning of a delta opioid receptor by functional expression. *Science* 1992;258(5090): 1952-55.
160. Kieffer BL, Befort K, Gaveriaux-Ruff C, Hirth CG. The delta-opioid receptor: isolation of a cDNA by expression cloning and pharmacological characterization. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1994;91(3): 1193.
161. Chen Y, Mestek A, Liu J, Hurley JA, et al. Molecular cloning and functional expression of a mu-opioid receptor from rat brain. *Molecular Pharmacology* 1993;44(1): 8-12.
162. Fukuda K, Kato S, Mori K, Nishi M, et al. Primary structures and expression from cDNAs of rat opioid receptor δ - and μ -subtypes. *FEBS letters* 1993;327(3): 311-14.
163. Li S, Zhu J, Chen C, Chen Y, et al. Molecular cloning and expression of a rat κ opioid receptor. *Biochemical Journal* 1993;295(3): 629-33.
164. Meng F, Xie G-X, Thompson RC, Mansour A, et al. Cloning and pharmacological characterization of a rat kappa opioid receptor. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 1993;90(21): 9954-58.
165. Koch T, Schulz S, Schröder H, Wolf R, et al. Carboxyl-terminal splicing of the rat μ opioid receptor modulates agonist-mediated internalization and receptor resensitization. *Journal of Biological Chemistry* 1998;273(22): 13652-57.
166. Uhl GR, Sora I, Wang Z. The μ opiate receptor as a candidate gene for pain: polymorphisms, variations in expression, nociception, and opiate responses. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 1999;96(14): 7752-55.
167. Jordan BA, Devi LA. G-protein-coupled receptor heterodimerization modulates receptor function. *Nature* 1999;399(6737): 697-700.
168. Resendez SL, Kuhnmuensch M, Krzywosinski T, Aragona BJ. κ -Opioid receptors within the nucleus accumbens shell mediate pair bond maintenance. *Journal of Neuroscience* 2012;32(20): 6771-84.
169. Fabre-Nys C, Meller RE, Keverne E. Opiate antagonists stimulate affiliative behaviour in monkeys. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 1982;16(4): 653-59.
170. Nummenmaa L, Tuominen L, Dunbar R, Hirvonen J, et al. Social touch modulates endogenous μ -opioid system activity in humans. *Neuroimage* 2016;138: 242-47.
171. Broad KD, Curley JP, Keverne EB. Mother–infant bonding and the evolution of mammalian social relationships. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London B: Biological Sciences* 2006;361(1476): 2199-214.
172. Church RM. Emotional reactions of rats to the pain of others. *Journal of comparative and physiological psychology* 1959;52(2): 132.
173. Rice GE, Gainer P. "Altruism" in the albino rat. *J Comp Physiol Psychol* 1962;55: 123-5.
174. Panksepp JB, Lahvis GP. Rodent empathy and affective neuroscience. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 2011;35(9): 1864-75.

175. Wheeler-Aceto H, Porreca F, Cowan A. The rat paw formalin test: comparison of noxious agents. *Pain* 1990;40(2): 229-38.
176. Bredy TW, Barad M. Social modulation of associative fear learning by pheromone communication. *Learning & memory* 2009;16(1): 12-18.
177. Kavaliers M, Choleris E, Colwell D. Learning from others to cope with biting flies: social learning of fear-induced conditioned analgesia and active avoidance. *Behavioral neuroscience* 2001;115(3): 661.
178. Fanselow MS. Odors released by stressed rats produce opioid analgesia in unstressed rats. *Behavioral neuroscience* 1985;99(3): 589.
179. Li Z, Lu Y-F, Li C-L, Wang Y, et al. Social interaction with a cagemate in pain facilitates subsequent spinal nociception via activation of the medial prefrontal cortex in rats. *PAIN®* 2014;155(7): 1253-61.
180. Kavaliers M, Colwell DD, Choleris E. Kinship, familiarity and social status modulate social learning about "micropredators"(biting flies) in deer mice. *Behavioral Ecology and Sociobiology* 2005;58(1): 60-71.
181. Martin LJ, Hathaway G, Isbester K, Mirali S, et al. Reducing social stress elicits emotional contagion of pain in mouse and human strangers. *Current Biology* 2015;25(3): 326-32.
182. Norman GJ, Karelina K, Morris JS, Zhang N, et al. Social interaction prevents the development of depressive-like behavior post nerve injury in mice: a potential role for oxytocin. *Psychosomatic medicine* 2010;72(6): 519-26.
183. Brown JL, Sheffield D, Leary MR, Robinson ME. Social support and experimental pain. *Psychosomatic Medicine* 2003;65(2): 276-83.
184. Di Marzo V, Bifulco M, De Petrocellis L. The endocannabinoid system and its therapeutic exploitation. *Nature reviews Drug discovery* 2004;3(9): 771.
185. Nagayama T, Sinor AD, Simon RP, Chen J, et al. Cannabinoids and neuroprotection in global and focal cerebral ischemia and in neuronal cultures. *Journal of Neuroscience* 1999;19(8): 2987-95.
186. Zhang J, Hoffert C, Vu HK, Groblewski T, et al. Induction of CB2 receptor expression in the rat spinal cord of neuropathic but not inflammatory chronic pain models. *European Journal of Neuroscience* 2003;17(12): 2750-54.
187. Nackley A, Suplita R, Hohmann A. A peripheral cannabinoid mechanism suppresses spinal fos protein expression and pain behavior in a rat model of inflammation. *Neuroscience* 2003;117(3): 659-70.
188. Mechoulam R, Parker LA. The endocannabinoid system and the brain. *Annual review of psychology* 2013;64: 21-47.
189. Katona I, Freund TF. Multiple functions of endocannabinoid signaling in the brain. *Annual review of neuroscience* 2012;35: 529-58.
190. Mechoulam R, Feigenbaum J, Lander N, Segal M, et al. Enantiomeric cannabinoids: stereospecificity of psychotropic activity. *Cellular and Molecular Life Sciences* 1988;44(9): 762-64.
191. Howlett A, Qualy JM, Khachatrian LL. Involvement of Gi in the inhibition of adenylate cyclase by cannabimimetic drugs. *Molecular pharmacology* 1986;29(3): 307-13.
192. Devane WA, Dysarz Fr, Johnson MR, Melvin LS, et al. Determination and characterization of a cannabinoid receptor in rat brain. *Molecular pharmacology* 1988;34(5): 605-13.
193. Pettit DAD, Harrison MP, Olson JM, Spencer RF, et al. Immunohistochemical localization of the neural cannabinoid receptor in rat brain. *Journal of neuroscience research* 1998;51(3): 391-402.
194. Matsuda LA, Lolait SJ, Brownstein MJ, Young AC, et al. Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature* 1990;346(6284): 561.

195. Howlett A, Barth F, Bonner T, Cabral G, et al. International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of cannabinoid receptors. *Pharmacological reviews* 2002;54(2): 161-202.
196. Glass M, Faull R, Dragunow M. Cannabinoid receptors in the human brain: a detailed anatomical and quantitative autoradiographic study in the fetal, neonatal and adult human brain. *Neuroscience* 1997;77(2): 299-318.
197. Herkenham M, Lynn AB, Little MD, Johnson MR, et al. Cannabinoid receptor localization in brain. *Proceedings of the national Academy of sciences* 1990;87(5): 1932-36.
198. Frideri E, Gobshtis N, Dahan H, Weller A, et al. The endocannabinoid system during development: emphasis on perinatal events and delayed effects. *Vitamins & Hormones* 2009;81: 139-58.
199. Verdurand M, Nguyen V, Stark D, Zahra D, et al. Comparison of cannabinoid CB1 receptor binding in adolescent and adult rats: a positron emission tomography study using [18F] MK-9470. *International journal of molecular imaging* 2011;2011.
200. Vlachou S, Panagis G. Regulation of brain reward by the endocannabinoid system: a critical review of behavioral studies in animals. *Current pharmaceutical design* 2014;20(13): 2072-88.
201. Ashton JC, Friberg D, Darlington CL, Smith PF. Expression of the cannabinoid CB2 receptor in the rat cerebellum: an immunohistochemical study. *Neuroscience letters* 2006;396(2): 113-16.
202. Onaivi ES, Ishiguro H, Gong JP, Patel S, et al. Functional expression of brain neuronal CB2 cannabinoid receptors are involved in the effects of drugs of abuse and in depression. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2008;1139(1): 434-49.
203. Pacher P, Mechoulam R. Is lipid signaling through cannabinoid 2 receptors part of a protective system? *Progress in lipid research* 2011;50(2): 193-211.
204. Hanuš L, Breuer A, Tchilibon S, Shiloah S, et al. HU-308: a specific agonist for CB2, a peripheral cannabinoid receptor. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 1999;96(25): 14228-33.
205. Devane WA, Hanus L, Breuer A, Pertwee RG, et al. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science* 1992;258(5090): 1946-50.
206. Mechoulam R, Ben-Shabat S, Hanus L, Ligumsky M, et al. Identification of an endogenous 2-monoglyceride, present in canine gut, that binds to cannabinoid receptors. *Biochemical pharmacology* 1995;50(1): 83-90.
207. Gaetani S, DiPasquale P, Romano A, Righetti L, et al. The endocannabinoid system as a target for novel anxiolytic and antidepressant drugs. *International review of neurobiology* 2009;85: 57-72.
208. Çınar R, Gündüz Çınar Ö. Kannabinoid tip 1 reseptör (CB1) ve terapötik yaklaşımlara genel bakış-I. 2011.
209. Çınar ÖG, Çınar R. Kannabinoid Tip 1 Reseptör (CB 1) ve Terapötik Yaklaşımlara Genel Bakış-II. *Journal of Marmara University Institute of Health Sciences* 2012;2(1).
210. Gardner EL. Endocannabinoid signaling system and brain reward: emphasis on dopamine. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 2005;81(2): 263-84.
211. Sulcova E, Mechoulam R, Frideri E. Biphasic effects of anandamide. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 1998;59(2): 347-52.
212. Ben-Shabat S, Frideri E, Sheskin T, Tamiri T, et al. An entourage effect: inactive endogenous fatty acid glycerol esters enhance 2-arachidonoyl-glycerol cannabinoid activity. *European journal of pharmacology* 1998;353(1): 23-31.
213. Schlicker E, Kathmann M. Modulation of transmitter release via presynaptic cannabinoid receptors. *Trends in pharmacological sciences* 2001;22(11): 565-72.
214. Rettori V, Wenger T, Snyder G, Dalterio S, et al. Hypothalamic action of delta-9-tetrahydrocannabinol to inhibit the release of prolactin and growth hormone in the rat. *Neuroendocrinology* 1988;47(6): 498-503.

215. Di S, Boudaba C, Popescu IR, Weng FJ, et al. Activity-dependent release and actions of endocannabinoids in the rat hypothalamic supraoptic nucleus. *The Journal of physiology* 2005;569(3): 751-60.
216. Sofia R, Knobloch L, Harakal J, Erikson D. Comparative diuretic activity of delta9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol, cannabinol and hydrochlorothiazide in the rat. *Archives internationales de pharmacodynamie et de therapie* 1977;225(1): 77-87.
217. Butovsky E, Juknat A, Elbaz J, Shabat-Simon M, et al. Chronic exposure to Δ 9-tetrahydrocannabinol downregulates oxytocin and oxytocin-associated neurophysin in specific brain areas. *Molecular and Cellular Neuroscience* 2006;31(4): 795-804.
218. Dölen G, Darvishzadeh A, Huang KW, Malenka RC. Social reward requires coordinated activity of nucleus accumbens oxytocin and serotonin. *Nature* 2013;501(7466): 179-84.
219. Fattore L, Melis M, Fadda P, Pistis M, et al. The endocannabinoid system and nondrug rewarding behaviours. *Experimental neurology* 2010;224(1): 23-36.
220. Wei D, Lee D, Cox CD, Karsten CA, et al. Endocannabinoid signaling mediates oxytocin-driven social reward. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2015;112(45): 14084-89.
221. Tart CT. Marijuana intoxication: common experiences. *Nature* 1970;226(5247): 701-04.
222. Piomelli D, Astarita G, Rapaka R. A neuroscientist's guide to lipidomics. *Nature Reviews Neuroscience* 2007;8(10): 743-54.
223. Piomelli D. More surprises lying ahead. The endocannabinoids keep us guessing. *Neuropharmacology* 2014;76: 228-34.
224. Young LJ, Barrett CE. Can oxytocin treat autism? *Science* 2015;347(6224): 825-26.
225. Peñagarikano O, Lázaro MT, Lu X-H, Gordon A, et al. Exogenous and evoked oxytocin restores social behavior in the *Cntnap2* mouse model of autism. *Science translational medicine* 2015;7(271): 271ra8-71ra8.
226. Roberts E, Pope G, Newson M, Lolait S, et al. The Vasopressin V1b Receptor Modulates Plasma Corticosterone Responses to Dehydration-Induced Stress. *Journal of neuroendocrinology* 2011;23(1): 12-19.
227. Di S, Malcher-Lopes R, Halmos KC, Tasker JG. Nongenomic glucocorticoid inhibition via endocannabinoid release in the hypothalamus: a fast feedback mechanism. *Journal of neuroscience* 2003;23(12): 4850-57.
228. Di S, Malcher-Lopes R, Marcheselli VL, Bazan NG, et al. Rapid glucocorticoid-mediated endocannabinoid release and opposing regulation of glutamate and γ -aminobutyric acid inputs to hypothalamic magnocellular neurons. *Endocrinology* 2005;146(10): 4292-301.
229. Di Marzo V. Endocannabinoid signaling in the brain: biosynthetic mechanisms in the limelight. *Nature neuroscience* 2011;14(1): 9-15.
230. Hirasawa M, Schwab Y, Natah S, Hillard CJ, et al. Dendritically released transmitters cooperate via autocrine and retrograde actions to inhibit afferent excitation in rat brain. *The Journal of physiology* 2004;559(2): 611-24.
231. Oliet SH, Baimoukhametova DV, Piet R, Bains JS. Retrograde regulation of GABA transmission by the tonic release of oxytocin and endocannabinoids governs postsynaptic firing. *Journal of Neuroscience* 2007;27(6): 1325-33.
232. Tasker JG. Rapid glucocorticoid actions in the hypothalamus as a mechanism of homeostatic integration. *Obesity* 2006;14(S8).
233. Tasker JG, Di S, Malcher-Lopes R. Rapid glucocorticoid signaling via membrane-associated receptors. *Endocrinology* 2006;147(12): 5549-56.
234. Di S, Popescu IR, Tasker JG. Glial control of endocannabinoid heterosynaptic modulation in hypothalamic magnocellular neuroendocrine cells. *Journal of Neuroscience* 2013;33(46): 18331-42.

235. De Laurentiis A, Fernandez-Solari J, Mohn C, Burdet B, et al. The hypothalamic endocannabinoid system participates in the secretion of oxytocin and tumor necrosis factor- α induced by lipopolysaccharide. *Journal of neuroimmunology* 2010;221(1): 32-41.
236. Herkenham M, Lynn AB, Johnson MR, Melvin LS, et al. Characterization and localization of cannabinoid receptors in rat brain: a quantitative in vitro autoradiographic study. *Journal of Neuroscience* 1991;11(2): 563-83.
237. Luce V, Solari JF, Rettori V, De Laurentiis A. The inhibitory effect of anandamide on oxytocin and vasopressin secretion from neurohypophysis is mediated by nitric oxide. *Regulatory peptides* 2014;188: 31-39.
238. Castelli M, Piras A, Melis T, Succu S, et al. Cannabinoid CB1 receptors in the paraventricular nucleus and central control of penile erection: immunocytochemistry, autoradiography and behavioral studies. *Neuroscience* 2007;147(1): 197-206.
239. Nahar J, Haam J, Chen C, Jiang Z, et al. Rapid nongenomic glucocorticoid actions in male mouse hypothalamic neuroendocrine cells are dependent on the nuclear glucocorticoid receptor. *Endocrinology* 2015;156(8): 2831-42.
240. Pagotto U, Marsicano G, Fezza F, Theodoropoulou M, et al. Normal human pituitary gland and pituitary adenomas express cannabinoid receptor type 1 and synthesize endogenous cannabinoids: first evidence for a direct role of cannabinoids on hormone modulation at the human pituitary level. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2001;86(6): 2687-96.
241. Ziegler C, Mohn C, Lamounier-Zepter V, Rettori V, et al. Expression and function of endocannabinoid receptors in the human adrenal cortex. *Hormone and metabolic research* 2010;42(02): 88-92.
242. Keller-Wood M, Shinsako J, Dallman MF. Interaction between stimulus intensity and corticosteroid feedback in control of ACTH. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism* 1984;247(4): E489-E94.
243. Malcher-Lopes R, Di S, Marcheselli VS, Weng F-J, et al. Opposing crosstalk between leptin and glucocorticoids rapidly modulates synaptic excitation via endocannabinoid release. *Journal of neuroscience* 2006;26(24): 6643-50.
244. Ruginsk SG, Uchoa ET, Elias LL, Antunes-Rodrigues J. Anandamide modulates the neuroendocrine responses induced by extracellular volume expansion. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* 2013;40(10): 698-705.
245. Ruginsk S, Uchoa E, Elias L, Antunes-Rodrigues J. Cannabinoid CB1 receptor mediates glucocorticoid effects on hormone secretion induced by volume and osmotic changes. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* 2012;39(2): 151-54.
246. Darlington DN, Chew G, Ha T, Keil LC, et al. Corticosterone, but not glucose, treatment enables fasted adrenalectomized rats to survive moderate hemorrhage. *Endocrinology* 1990;127(2): 766-72.
247. Zhang W, Jones A, Doherty M. Does paracetamol (acetaminophen) reduce the pain of osteoarthritis?: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Annals of the rheumatic diseases* 2004;63(8): 901-07.
248. Cichewicz DL, Welch SP. Modulation of oral morphine antinociceptive tolerance and naloxone-precipitated withdrawal signs by oral Δ 9-tetrahydrocannabinol. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 2003;305(3): 812-17.
249. Wilson-Poe AR, Pocius E, Herschbach M, Morgan MM. The periaqueductal gray contributes to bidirectional enhancement of antinociception between morphine and cannabinoids. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 2013;103(3): 444-49.
250. Williams IJ, Edwards S, Rubo A, Haller VL, et al. Time course of the enhancement and restoration of the analgesic efficacy of codeine and morphine by Δ 9-tetrahydrocannabinol. *European journal of pharmacology* 2006;539(1): 57-63.

251. Ozdemir E, Bagcivan I, Gursoy S. Modulation of morphine analgesia and tolerance in rats by NMDA receptor antagonists. *Neurophysiology* 2012: 1-8.
252. Ware MA, Wang T, Shapiro S, Robinson A, et al. Smoked cannabis for chronic neuropathic pain: a randomized controlled trial. *Canadian Medical Association Journal* 2010;182(14): E694-E701.
253. Fuentes J, Ruiz-Gayo M, Manzanares J, Vela G, et al. Cannabinoids as potential new analgesics. *Life Sciences* 1999;65(6-7): 675-85.
254. Seely KA, Brents LK, Franks LN, Rajasekaran M, et al. AM-251 and rimonabant act as direct antagonists at mu-opioid receptors: implications for opioid/cannabinoid interaction studies. *Neuropharmacology* 2012;63(5): 905-15.
255. Cichewicz DL. Synergistic interactions between cannabinoid and opioid analgesics. *Life sciences* 2004;74(11): 1317-24.
256. Welch SP, Stevens DL. Antinociceptive activity of intrathecally administered cannabinoids alone, and in combination with morphine, in mice. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 1992;262(1): 10-18.
257. Welch SP, Thomas C, Patrick GS. Modulation of cannabinoid-induced antinociception after intracerebroventricular versus intrathecal administration to mice: possible mechanisms for interaction with morphine. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 1995;272(1): 310-21.
258. Massi P, Vaccani A, Romorini S, Parolaro D. Comparative characterization in the rat of the interaction between cannabinoids and opiates for their immunosuppressive and analgesic effects. *Journal of neuroimmunology* 2001;117(1): 116-24.
259. Schoffelmeer A, Hogenboom F, Wardeh G, De Vries T. Interactions between CB1 cannabinoid and μ opioid receptors mediating inhibition of neurotransmitter release in rat nucleus accumbens core. *Neuropharmacology* 2006;51(4): 773-81.
260. Canals M, Milligan G. Constitutive activity of the cannabinoid CB1 receptor regulates the function of co-expressed Mu opioid receptors. *Journal of Biological Chemistry* 2008;283(17): 11424-34.
261. da Fonseca Pacheco D, Klein A, Perez AC, da Fonseca Pacheco CM, et al. Central antinociception induced by μ -opioid receptor agonist morphine, but not δ - or κ -, is mediated by cannabinoid CB1 receptor. *British journal of pharmacology* 2009;158(1): 225-31.
262. Ibrahim MM, Porreca F, Lai J, Albrecht PJ, et al. CB2 cannabinoid receptor activation produces antinociception by stimulating peripheral release of endogenous opioids. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2005;102(8): 3093-98.
263. Mason DJ, Lowe J, Welch SP. Cannabinoid modulation of dynorphin A: correlation to cannabinoid-induced antinociception. *European journal of pharmacology* 1999;378(3): 237-48.
264. Hohmann AG, Briley EM, Herkenham M. Pre- and postsynaptic distribution of cannabinoid and mu opioid receptors in rat spinal cord. *Brain research* 1999;822(1): 17-25.
265. Salio C, Fischer J, Franzoni MF, Mackie K, et al. CB1-cannabinoid and μ -opioid receptor co-localization on postsynaptic target in the rat dorsal horn. *Neuroreport* 2001;12(17): 3689-92.
266. Mailleux P, Vanderhaeghen J-J. Distribution of neuronal cannabinoid receptor in the adult rat brain: a comparative receptor binding radioautography and in situ hybridization histochemistry. *Neuroscience* 1992;48(3): 655-68.
267. Allen K, McGregor I, Hunt G, Singh M, et al. Regional differences in naloxone modulation of Δ 9-THC induced Fos expression in rat brain. *Neuropharmacology* 2003;44(2): 264-74.
268. Meng ID, Manning BH, Martin WJ, Fields HL. An analgesia circuit activated by cannabinoids. *Nature* 1998;395(6700): 381-83.
269. Belay ED, Bresee JS, Holman RC, Khan AS, et al. Reye's syndrome in the United States from 1981 through 1997. *New England Journal of Medicine* 1999;340(18): 1377-82.

270. Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nature* 1971;231(25): 232-35.
271. Potter DW, Hinson JA. The 1-and 2-electron oxidation of acetaminophen catalyzed by prostaglandin H synthase. *Journal of Biological Chemistry* 1987;262(3): 974-80.
272. Harvison PJ, Egan RW, Gale PH, Christian GD, et al. Acetaminophen and analogs as cosubstrates and inhibitors of prostaglandin H synthase. *Chemico-biological interactions* 1988;64(3): 251-66.
273. Duggan KC, Hermanson DJ, Musee J, Prusakiewicz JJ, et al. (R)-Profens are substrate-selective inhibitors of endocannabinoid oxygenation by COX-2. *Nature chemical biology* 2011;7(11): 803.
274. Woodward D, Carling R, Cornell C, Fliri H, et al. The pharmacology and therapeutic relevance of endocannabinoid derived cyclo-oxygenase (COX)-2 products. *Pharmacology & therapeutics* 2008;120(1): 71-80.
275. Hohmann AG, Suplita RL. Endocannabinoid mechanisms of pain modulation. *The AAPS journal* 2006;8(4): E693-E708.
276. Fegley D, Kathuria S, Mercier R, Li C, et al. Anandamide transport is independent of fatty-acid amide hydrolase activity and is blocked by the hydrolysis-resistant inhibitor AM1172. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2004;101(23): 8756-61.
277. Högestätt ED, Jönsson BA, Ermund A, Andersson DA, et al. Conversion of acetaminophen to the bioactive N-acylphenolamine AM404 via fatty acid amide hydrolase-dependent arachidonic acid conjugation in the nervous system. *Journal of Biological Chemistry* 2005;280(36): 31405-12.
278. Palazzo E, De Novellis V, Petrosino S, Marabese I, et al. Neuropathic pain and the endocannabinoid system in the dorsal raphe: pharmacological treatment and interactions with the serotonergic system. *European Journal of Neuroscience* 2006;24(7): 2011-20.
279. Bertolini A, Ferrari A, Ottani A, Guerzoni S, et al. Paracetamol: new vistas of an old drug. *CNS drug reviews* 2006;12(3-4): 250-75.
280. Smith HS. Potential analgesic mechanisms of acetaminophen. *Pain physician* 2009;12(1): 269-80.
281. Mallet C, Daulhac L, Bonnefont J, Ledent C, et al. Endocannabinoid and serotonergic systems are needed for acetaminophen-induced analgesia. *Pain* 2008;139(1): 190-200.
282. La Rana G, Russo R, Campolongo P, Bortolato M, et al. Modulation of neuropathic and inflammatory pain by the endocannabinoid transport inhibitor AM404 [N-(4-hydroxyphenyl)-eicosa-5, 8, 11, 14-tetraenamide]. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 2006;317(3): 1365-71.
283. Millan MJ. Descending control of pain. *Progress in neurobiology* 2002;66(6): 355-474.
284. Vaughan CW, Connor M, Bagley EE, Christie MJ. Actions of cannabinoids on membrane properties and synaptic transmission in rat periaqueductal gray neurons in vitro. *Molecular Pharmacology* 2000;57(2): 288-95.
285. Vijayakaran K, Kesavan M, Kannan K, Sankar P, et al. Arsenic decreases antinociceptive activity of paracetamol: Possible involvement of serotonergic and endocannabinoid receptors. *Environmental toxicology and pharmacology* 2014;38(2): 397-405.
286. Mallet C, Barrière DA, Ermund A, Jönsson BA, et al. TRPV1 in brain is involved in acetaminophen-induced antinociception. *PLoS one* 2010;5(9): e12748.
287. Carter M, Shieh J. Visualizing nervous system function. *Guide to Research Techniques in Neuroscience*, Elsevier Inc., Canada 2010: 169-89.
288. Carter M, Shieh JC, *Guide to research techniques in neuroscience*. Academic Press, 2015.
289. Bazrgar M, Goudarzi I, Lashkarbolouki T, Salmani ME. Melatonin ameliorates oxidative damage induced by maternal lead exposure in rat pups. *Physiology & behavior* 2015;151: 178-88.

290. Singer T. The neuronal basis and ontogeny of empathy and mind reading: review of literature and implications for future research. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 2006;30(6): 855-63.
291. Shamay-Tsoory SG. The neural bases for empathy. *The Neuroscientist* 2011;17(1): 18-24.
292. Fehr E, Fischbacher U. The nature of human altruism. *Nature* 2003;425(6960): 785.
293. Clay Z, de Waal FB. Bonobos respond to distress in others: consolation across the age spectrum. *PLoS One* 2013;8(1): e55206.
294. Mony TJ, Hong M, Lee HJ. Empathy Study in Rodent Model of Autism Spectrum Disorders. *Psychiatry investigation* 2018;15(2): 104.
295. Wang F, Zhu J, Zhu H, Zhang Q, et al. Bidirectional control of social hierarchy by synaptic efficacy in medial prefrontal cortex. *Science* 2011;334(6056): 693-97.
296. Langford DJ, Tuttle AH, Briscoe C, Harvey-Lewis C, et al. Varying perceived social threat modulates pain behavior in male mice. *The Journal of Pain* 2011;12(1): 125-32.
297. Bicks LK, Koike H, Akbarian S, Morishita H. Prefrontal cortex and social cognition in mouse and man. *Frontiers in psychology* 2015;6: 1805.
298. Öngür D, Price J. The organization of networks within the orbital and medial prefrontal cortex of rats, monkeys and humans. *Cerebral cortex* 2000;10(3): 206-19.
299. de Waal FB, Preston SD. Mammalian empathy: behavioural manifestations and neural basis. *Nature Reviews Neuroscience* 2017;18(8): 498.
300. Andari E, Duhamel J-R, Zalla T, Herbert E, et al. Promoting social behavior with oxytocin in high-functioning autism spectrum disorders. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2010;107(9): 4389-94.
301. Kupferberg A, Bicks L, Hasler G. Social functioning in major depressive disorder. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 2016;69: 313-32.
302. Cohen-Bendahan CC, Beijers R, van Doornen LJ, de Weerth C. Explicit and implicit caregiving interests in expectant fathers: Do endogenous and exogenous oxytocin and vasopressin matter? *Infant Behavior and Development* 2015;41: 26-37.
303. Carter CS. Sex differences in oxytocin and vasopressin: implications for autism spectrum disorders? *Behavioural brain research* 2007;176(1): 170-86.
304. Lim R, Lajtha A, *Handbook of Neurochemistry and Molecular Neurobiology: Neuroactive Proteins and Peptides*. Vol. 1. Springer Science & Business Media, 2006.
305. Mischkowski D, Crocker J, Way BM. From painkiller to empathy killer: acetaminophen (paracetamol) reduces empathy for pain. *Social cognitive and affective neuroscience* 2016;11(9): 1345-53.
306. Kleiber M. Body size and metabolic rate. *Physiological reviews* 1947;27(4): 511-41.
307. Ara K, Ahmad K. Uptake of paracetamol into brain and liver of rats. *Bangladesh Medical Research Council bulletin* 1980;6(2): 39-44.
308. Fischer L, Green M, Harman A. Levels of acetaminophen and its metabolites in mouse tissues after a toxic dose. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 1981;219(2): 281-86.
309. Chiou L-C, Hu SS-J, Ho Y-C. Targeting the cannabinoid system for pain relief? *Acta Anaesthesiologica Taiwanica* 2013;51(4): 161-70.
310. Walker J, Huang S. Endocannabinoids in pain modulation. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids (PLEFA)* 2002;66(2-3): 235-42.
311. Beltramo M, Stella N, Calignano A, Lin S, et al. Functional role of high-affinity anandamide transport, as revealed by selective inhibition. *Science* 1997;277(5329): 1094-97.
312. Calignano A, La Rana G, Beltramo M, Makriyannis A, et al. Potentiation of anandamide hypotension by the transport inhibitor, AM404. *European journal of pharmacology* 1997;337(1): R1-R2.

313. Zygmunt PM, Chuang H-h, Movahed P, Julius D, et al. The anandamide transport inhibitor AM404 activates vanilloid receptors. *European journal of pharmacology* 2000;396(1): 39-42.
314. TYREY L, MURPHY LL. Inhibition of suckling-induced milk ejections in the lactating rat by Δ^9 -tetrahydrocannabinol. *Endocrinology* 1988;123(1): 469-72.
315. Viberg H, Eriksson P, Gordh T, Fredriksson A. Paracetamol (acetaminophen) administration during neonatal brain development affects cognitive function and alters its analgesic and anxiolytic response in adult male mice. *toxicological sciences* 2013;138(1): 139-47.
316. Sandrini M, Vitale G, Ruggieri V, Pini LA. Effect of acute and repeated administration of paracetamol on opioidergic and serotonergic systems in rats. *Inflammation Research* 2007;56(4): 139-42.
317. Kirschbaum C, Pirke K-M, Hellhammer DH. The 'Trier Social Stress Test'—a tool for investigating psychobiological stress responses in a laboratory setting. *Neuropsychobiology* 1993;28(1-2): 76-81.
318. Bershad AK, Miller MA, Norman GJ, de Wit H. Effects of opioid-and non-opioid analgesics on responses to psychosocial stress in humans. *Hormones and behavior* 2018;102: 41-47.
319. Zaitone SA, El-Wakeil AF, Abou-El-Ela SH. Inhibition of fatty acid amide hydrolase by URB597 attenuates the anxiolytic-like effect of acetaminophen in the mouse elevated plus-maze test. *Behavioural pharmacology* 2012;23(4): 417-25.
320. Chen Z, Wei H, Pertovaara A, Wang J, et al. Anxiety-and activity-related effects of paracetamol on healthy and neuropathic rats. *Pharmacology research & perspectives* 2018;6(1).

8. EKLER

Ek 1: Etik kurul onayı

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU (TF-HADYEK)
ETİK KURUL KARARI

Toplantı Tarihi	Karar No	İlgi	Proje Yürütücüsü
29.06.2016	03/2016		Prof. Dr. Nazan Uysal HARZADIN

“Sıçanlarda Empati İlişkili Davranışta Parasetamolün Rolünün Araştırılması” başlıklı bilimsel araştırma etik kurulumuzda görüşülmüş olup, çalışmanın etik kurallara uygunluğuna “oybirliği” ile karar verilmiştir.
Etik Onay Geçerlilik Süresi: 5 Yıl

GÖREVİ	ADI SOYADI	İMZA
Başkan	Prof. Dr. Nazan Uysal HARZADIN	Proje Yürütücüsü
Başkan Yardımcısı	Vet. Hek. Sevim KANDIŞ	Proje Uzmanı
Üye	Prof. Dr. Amaç KIRAY	Proje Uzmanı
Üye	Prof. Dr. Lütfiye KANIT	
Üye	Prof. Dr. Ersin KOYLU	
Üye	Prof. Dr. Sevil Gönenç ARDA	
Üye	Prof. Dr. Mehmet Nuri ARDA	
Üye	Prof. Dr. Durgül YILMAZ	
Üye	Ayşe D.	


Nermin CAVGA
Enstitü Sekreteri V.

Ek 2: Özgeçmiş

Adı Soyadı: Sevim KANDİŞ

TC Kimlik No/ Pasaport No	45133874500
Doğum Yılı:	1990
Yazışma Adresi:	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
Telefon:	05078218125
e-posta:	sevim.kandis@deu.edu.tr

EĞİTİM BİLGİLERİ

Ülke	Üniversite	Fakülte/Enstitü	Öğrenim Alanı	Derece	Mezuniyet Yılı
T.C.	Ankara Üniversitesi	Veteriner Fakültesi	Veteriner Hekimliği	Lisans	2013

AKADEMİK/MESLEKTE DENEYİM

Kurum/Kuruluş	Ülke	Şehir	Bölüm/Birim	Görev Türü	Görev Dönemi
Pet Garden Akvaryum İthalat İhracat San. ve Tic. Ltd.Şti.	T.C.	Ankara	Veteriner Ecza Deposu	Veteriner Hekim	2013-2014
Ankara Büyükşehir Belediyesi Doğal Yaşam Parkı	T.C.	Ankara	Doğal yaşam parkı	Veteriner Hekim	2014-2015
Dokuz Eylül Üniversitesi	T.C.	İzmir	Fizyoloji Anabilim Dalı Deneysel Araştırmalar Birimi	Veteriner Hekim	2015-

UZMANLIK ALANLARI

Uzmanlık Alanları

YAYINLARI

SCI, SSCI, AHCI indekslerine giren dergilerde yayınlanan makaleler

Ates M, Kizildag S, Yuksel O, Hosgorler F, Yuce Z, Guvendi G, **Kandis S**, Karakilic A, Koc B, Uysal N,
"Dose-Dependent Absorption Profile of Different Magnesium Compounds", Biological Trace Element Research, Biol Trace Elem Res (2019). <https://doi.org/10.1007/s12011-019-01663-0>, 2019, Araştırma(Research) Makale, SCI

Sevim Kandis, Mehmet Ates, Servet Kizildag, Gamze B. Camsari, Zeynep Yuce, Guven Guvendi, Basar Koc, Asli Karakilic, Ulaş M. Camsari, Nazan Uysal, "Acetaminophen (paracetamol) affects empathy-like behavior in rats: Dose response-relationship", PHARMACOLOGY AND BIOCHEMISTRY AND BEHAVIOR, Volume 175, December 2018, Pages 146-151, 2018, Araştırma(Research) Makale, SCI

Kandis S, Ates M, Kizildag S, Camsari G, Yuce Z, Guvendi G, Koc B, Karakilic A, Camsari U, Uysal Harzadin N, "Acetaminophen (paracetamol) affects empathy-like behavior in rats: Dose-response relationship", Pharmacology Biochemistry and Behavior, Volume 175, December 2018, Pages 146-151, 2018, Araştırma(Research) Makale, SCI-Expanded

Karakilic A, Kizildag S, **Kandis S**, Guvendi G, Koc B, Camsari GB, Camsari UM, Ates M, Arda SG, Uysal N, "The effects of acute foot shock stress on empathy levels in rats", Behavioural Brain Research, 2018 Sep 3;349:31-36, 2018, Araştırma(Research) Makale, SCI

Karakilic A, Kizildag S, **Kandis S**, Guvendi G, Koc B, Camsari G, Camsari U, Ates M, Gönenc Arda S, Uysal Harzadin N, "The effects of acute foot shock stress on empathy levels in rats", Behavioural Brain Research, Volume 349, 3 September 2018, Pages 31-36, 2018, Araştırma(Research) Makale, SCIEExpanded

Nazan Uysal, Oguz Yuksel, Servet Kizildag, Zeynep Yuce, Hikmet Gumus, Asli Karakilic, Guven Guvendi, Basar Koc, **Sevim Kandis**, Mehmet Ates, "Regular aerobic exercise correlates with reduced anxiety and increased levels of irisin in brain and white adipose tissue", Neuroscience Letters, Volume 676, Pages 92-97, 29 May 2018, 2018, Araştırma(Research) Makale, SCI (1 eserde atıf)

Nazan Uysal, Servet Kizildag, Zeynep Yuce, Guven Guvendi, **Sevim Kandis**, Basar Koc, Asli Karakilic, Ulas M. Camsari, Mehmet Ates, "Timeline (Bioavailability) of Magnesium Compounds in Hours: Which Magnesium Compound Works Best?", Biological Trace Element Research, 183,417,1-9,2018, 2018, Araştırma(Research) Makale, SCI (1 eserde atıf)

Hakemli konferans/sempozyumların bildiri kitaplarında yer alan yayınlar

Kandis S, Ates M, Kızıldag S, Camsarı G, Yuce Z, Guvendi G, Koc B, Karakilic A, Camsarı U, Uysal N,"INVESTIGATION OF THE ROLE OF PARACETAMOL IN EMPATHY-RELATED BEHAVIOR IN RATS","Pharmacology Biochemistry and Behavior, Volume 175, December 2018, Pages 146-151",3rd International Congress of Turkish Neuroendocrinology Society, Malatya, Haziran 2018, serbest bildiri, Uluslararası Hakemli organizasyon

