

Oksitosin ve Psikiyatri

Dr. M. Tayfun Turan

Erciyes ÜTF Psikiyatri AD

2. Psikiyatri Zirvesi ve 9. Anksiyete Kongresi
8-12 Mart 2017, Belek-Antalya
tayfunturan@hotmail.com

1. OT ile ilgili genel bilgiler
2. OT'nin psikiyatrik bozukluklardaki muhtemel rolü

OT;

- 1906 yılında keşfedilmiş
- OT, Yunanca kökenli 'hızlı doğum' anlamında
- Uterus kasılmaları, doğum
- Emzirme

The Hormone of Love Attracts a Partner for Life

Anna Cariboni¹ and Christiana Ruhrberg^{2,*}

¹Department of Cell and Developmental Biology, University College London, London WC1E 6BT, UK

²JCL Institute of Ophthalmology, University College London, 11-43 Bath Street, London EC1V 9EL, UK

*Correspondence: c.ruhrberg@ucl.ac.uk

DOI 10.1016/j.devcel.2011.09.018

Neurovascular integration during embryonic development is essential for adult physiology. In this issue of *Developmental Cell*, Gutnick et al. (2011) report that hypothalamic neurons secrete oxytocin as a guidance cue for endothelial cells to establish their vascular supply—a prerequisite for neuroendocrine secretion from the neurohypophysis in adult life.

- Aşık olanlarda plazma OT yüksek bulunmuş
- Orgazm esnasında yüksek bulunmuş
- Sadakat, orgazm ve tek eşlilikle ilişkili mi?
- Bağlanma davranışı, çekicilik
- Annelik davranışı

'Bağlanma hormonu', 'Aşk hormonu'?

OT sistem;

- Strese cevap ve başa çıkma, sosyal korkuyu azaltır
 - Amigdala ve HPA eksen aktivitesini azaltır
 - Sosyal hafıza
 - Emosyonları tanıma
 - Başkalarının mental durumlarını anlama
- «sosyal biliş» üzerinde düzenleyici etkisi var

- OT yabancılara güveni artırıyor (tek doz i.n.)
- Cömertlik
- Olumlu sosyal hatıraları şifreleme
- İletişim becerileri

(Eberhard ve ark 2012)



Contents lists available at [ScienceDirect](#)

Psychiatry Research

journal homepage: www.elsevier.com/locate/psychres



Review article

The many faces of oxytocin: Implications for psychiatry



Jodi B. Zik, David L. Roberts*

University of Texas Health Science Center at San Antonio, United States

ARTICLE INFO

Article history:

Received 22 January 2014

Received in revised form

14 November 2014

Accepted 25 November 2014

Available online 5 December 2014

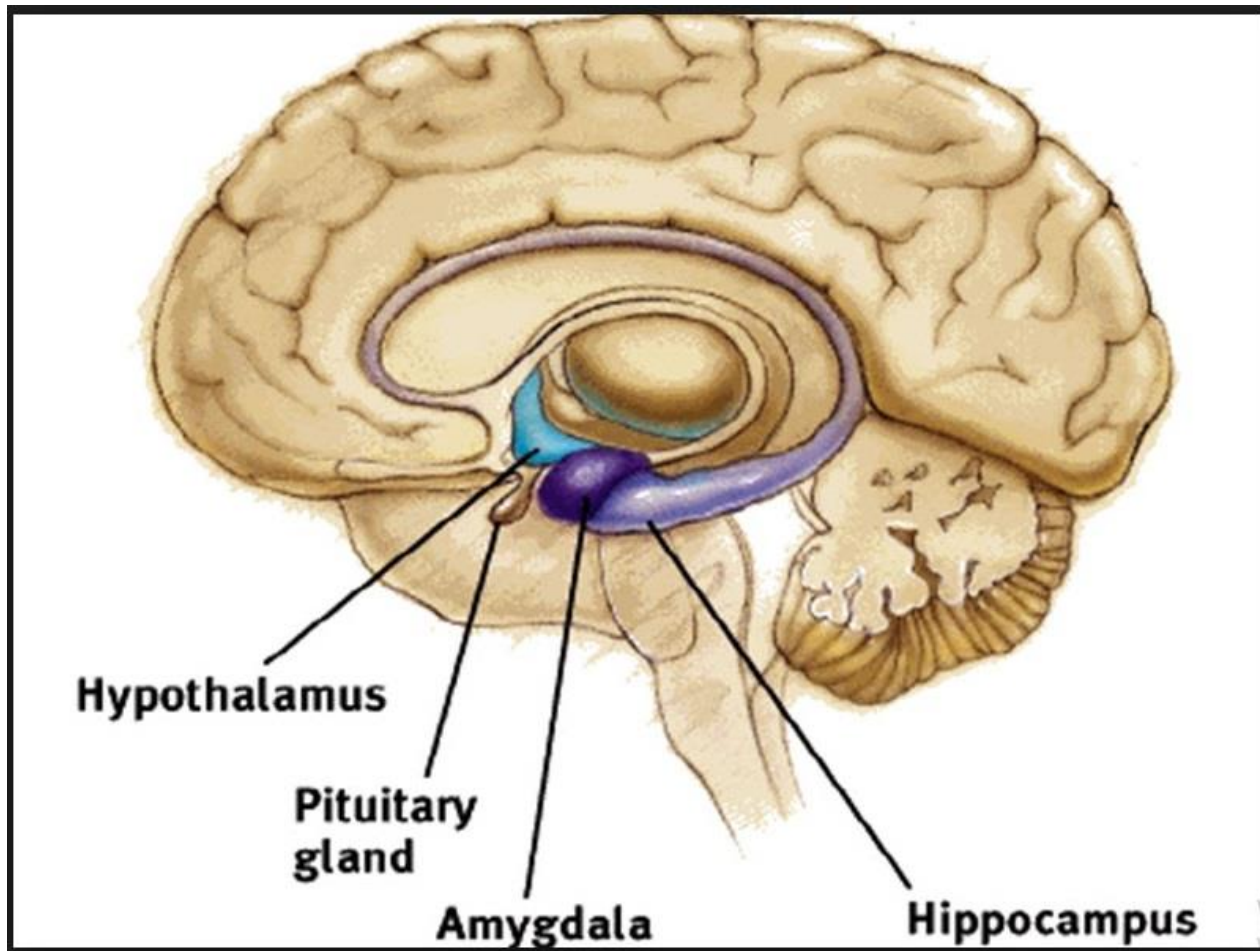
ABSTRACT

Oxytocin is known as the 'love hormone' due its role in promoting mother–child and pair bonding. More recent research indicates that oxytocin may have broader pro-social effects on behavior and cognition, which points towards oxytocin's potential as an agent to help improve social cognition and functioning in psychiatric disorders such as schizophrenia and autism. However, new research on oxytocin has also uncovered a 'darker side', including oxytocin's possible role in social out-grouping and envy. Instead of a simple view of oxytocin as 'good' or 'bad', a more accurate depiction of oxytocin's role in social

Ancak;

- Kıskançlık
- Başkalarının mutsuzluğundan keyif alma (schanderfreude)
- Saldırganlığı artırma
- Antisosyal davranışlar

gibi olumsuz tarafları da var



OT;

- Beyinde nörotransmitter, nörohormon şeklinde çalışır
- OTR, AVPR 1A, AVPR 1B reseptörlerine bağlanıyor
- 5-HT, DA, glutamat ile etkileşimi var; antipsikotiklerin davranış üzerine etkilerine aracılık ettiği düşünülmektedir
- Genital yollar, pankreas ve kalpte de sentezlenir; periferdeki OT'ye katkısı bilinmiyor

OT salınımı;

- zararlı uyarılar
- korku
- yeni bir çevre ile karşılaşma

ile uyarılır.

SONUÇ:

Preklinik çalışmalar

OT ve psikiyatrik bozukluklarla ilgili beyin bölgelerin örtüşmesi

Psikiyatrik hastalıklarda görülen belirtiler

OT'un psikiyatrik bozukluklarda çalışılmasına yol açmıştır

Şizofreni

OT reseptörleri şizofreni ile ilgili beyin bölgelerinde bulunuyor

OT sistemin aktivasyonu ise;

- Pozitif
- Negatif
- **Bilişsel belirtileri*** düzeltebiliyor (kalıntı belirtiler için de önemli, farmakolojik tedaviler henüz başarılı değil)

OT veya oksitosinerjik ilaçlar?

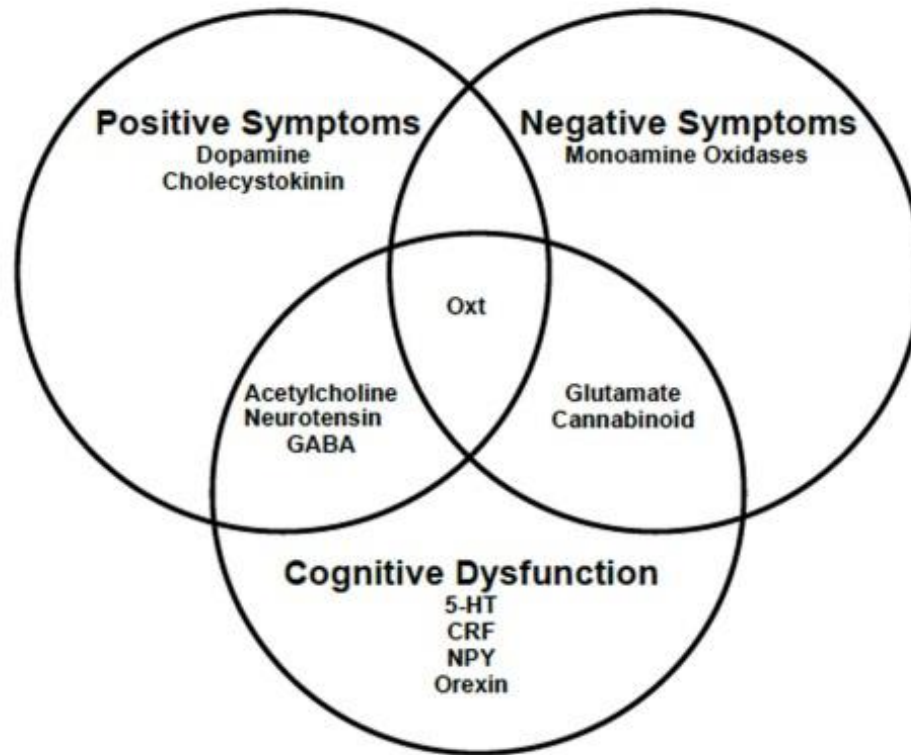


FIGURE 1 | The symptom domains of schizophrenia and the neurotransmitter and neuropeptide systems known to play a role. Research suggests that Oxt may play a role in all three symptom domains

associated with schizophrenia. 5-HT, serotonin; CRF, corticotropin-releasing factor; GABA, gamma aminobutyric acid; NPY, neuropeptide y; Oxt, oxytocin.

Hayvan alışmaları ve OT;

- Merkezi hiperdopaminerjik; presinaptik olarak DA salınımını engelleyerek postsinaptik D2 antagonistlerinin pozitif belirtiler üzerine olan etkilerine yardımcı olur
- Hipoglutamaterjik durumlara karşı etki gösterebilir, pozitif belirtileri azaltır
- Yabancıya güveni artırır; paranoid sanrıları bu şekilde de azaltabiliyor

OT'un nukleus akkumbens'te serotonerjik ve dopaminerjik sistemle etkileşimi:

- Ödüllendirme,
- Yüksek sosyal biliş işlevleri
- Negatif belirtileri

üzerine olumlu etki oluşturur.

Duyusal "kapılama"daki eksikliği düzeltiyor

Şizofrenili hastalarda OT düzeyleri;

- Çalışmalarda OT düzeyleri normal, düşük, yüksek bulunmuş
- Plazma-BOS OT düzeyleri azaldıkça bu bilişsel, negatif, pozitif belirtiler şiddetleniyor (özellikle de negatif)
- Yüksek plazma OT düzeyleri ise; artmış sosyal biliş, prososyal davranış ve işleyen bellek ile bağlantılı
- Künt duygulanım OT düzeyi ile ilişkili olabilir

(Shilling ve ark 2016)

AP'ler ve OT

- Atipik AP'ler (**klozapin**, amperozid; 5HT_{2A} antagonistleri) plazma OT düzeylerini arttıırırlar, **haloperidol** artırmaz
- Atipik AP'ler negatif belirtileri de düzeltirler; OT
- Klozapin duyusal kapılamadaki eksikleri giderir; OT

Sonuç; klozapin, sosyal ve bilişsel bozuklukları OT düzeylerini arttırarak düzeltiyor olabilir

OT ve Şizofreni tedavisi çalışmaları

- OT ile **monoterapi çalışması** yok
- AP+ OT (48-80 IU/g) çalışmaları var, kısa süreli olarak planlanmış (≤ 8 haftalık)
- Genellikle 3 hafta ve sonrasında **özellikle negatif belirtilerde** düzelme sağlıyor
- Tek doz uygulama ile bile **sosyal bilişsel yetilerde** (yüz tanıma, ToM vs) artış gözlenebiliyor
- Kısa dönem **verbal hafıza'** da iyileşme
- **Yan etkisi yok**

Özet: Negatif > bilişsel > pozitif belirtiler

Otizm

Plazma OT düzeylerini çocuklarda düşük, erişkinlerde yüksek bulan çalışmalar var

Sosyal yetersizlikler mezolimbik ödül yolağında bulunan beyin bölgeleri arasındaki bağlantının azalması sonucu oluşur

OT'un bu beyin bölgeleri arasındaki bağlantıları arttırdığı gösterilmiş

(Gordon ve ark2016)

İN OT uygulamalarında; sosyal bilişsel yetileri, sosyal davranışları iyileştiriyor, tekrarlayıcı davranışları azaltıyor, bakış süresini artırıyor

(Yup Lee ve ark 2015)

Depresyon ve Anksiyete;

- **Amigdalanın ve HPA ekseninin tepkisini azaltır;** strese tepkiyi düzenler
- Serotonerjik ve CRF sistemleri ile etkileşir
- **Hipokampal nörogenezisi teşvik eder**
- **Amigdala-medial frontal korteks bağlantısının** duygudurum bozukluklarında bozulmuş olduğu düşünülür; sağlıklı kişilerde OT bu bağlantıyı güçlendirir ki burası **sosyal-duygulanım, sosyal-biliş işlevlerinde** önemli

SONUÇ: Anksiyolitik ve antidepresan etki; bilişsel belirtileri düzeltir?



Contents lists available at ScienceDirect

Psychiatry Research

journal homepage: www.elsevier.com/locate/psychres



Serum oxytocin levels in patients with depression and the effects of gender and antidepressant treatment

Saliha Ozsoy^{a,*}, Ertugrul Esel^a, Mustafa Kula^b

^a Erciyes University School of Medicine, Department of Psychiatry, 38039-Kayseri, Turkey

^b Erciyes University School of Medicine, Department of Nuclear Medicine, 38039-Kayseri, Turkey

ARTICLE INFO

Article history:

Received 6 October 2007

Received in revised form 30 January 2008

Accepted 13 June 2008

Keywords:

Depression

Oxytocin

Gender

Antidepressant treatment

ECT

ABSTRACT

Abnormalities in the neurohypophyseal system have been reported in depression. This study aimed to investigate serum oxytocin levels in patients with depression and the effects of gender and antidepressant treatment on these levels. Serum oxytocin levels were measured before and after treatment with antidepressant drugs or electroconvulsive therapy (ECT) in 40 inpatients (30 women, 10 men) who met the DSM-IV criteria for major depressive disorder ($n = 29$) or bipolar affective disorder depressive episode ($n = 11$), and in 32 healthy controls (20 women, 12 men). Serum oxytocin levels were decreased both pre-treatment and post-treatment in the patients compared with those in the controls. Serum oxytocin levels were not affected by antidepressant drug treatment or ECT. The female patients had significantly lower oxytocin levels than the control females, whereas no difference was found between the male patients and the male controls. We found no difference in serum levels of oxytocin between the unipolar and bipolar depressive patients. Our result shows reduced oxytocin in depression and a gender difference in oxytocin levels. Furthermore, antidepressant treatments appear to have no effect on serum oxytocin levels.

© 2008 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

Depresyon

OT; depresyonlu hastalarda görülen sosyal bilişsel bozukluklar, iştahsızlık, libido azalması, sosyal çekilme ile ilişkili olabilir

- Rodentlerde "stresle başa çıkma" gücünü arttırmış; antidepresif etki
- Kadın hastalarda OT plazma düzeyleri düşük bulunmuş (Özsoy ve ark 2009)
- Belirtiler ile OT arasında negatif korelasyon (Scantamburlo ve ark 2007)

Depresyonlu hastalarda OT tedavi çalışmaları çok daha az;

- Doğum sonrası depresyonlu hastalarda annenin bebeğe ilgisini, koruyucu davranışını arttırmış (Mah ve ark 2013, 2014)
- Dirençli depresyon; essitalopram+ İN OT (4 hafta) depresyon belirtilerini önemli miktarda azalma (Scantamburlo ve ark 2015)
- Cinsel işlev, uyku bozukluklarını ve anhedoniye dzeltebiliyor

Sosyal anksiyete bozukluğu'nda hasta ve kontrol grubu arasında fark bulunmamış ancak;

- Anksiyete nedeniyle oluşmuş sosyal yetersizlik durumlarında yüksek OT düzeyleri bulunabilir; bu telafi mekanizmasının bir sonucu olabilir? **Otr anormal mi?**
- SAB; İN OT uygulaması ile maruziyet tedavisi sırasında "konuşma performansı" düzelmiş (Guastella ve ark 2009)
- "Yakınlaşmaktan sakınma davranışı" azalmış
- Dolaşımda östrojenin bulunması durumunda OT'un anksiyolitik etkisi artar

TSSB;

Anksiyete/stres düzenlenmesinde ve sosyal işlevsellikte bozukluk var

- Korku cevabını azaltır (amigdal aktivitesini azaltır)
- Sosyal etkileşimi artırır (sosyal ödül-bağlantılı beyin bölgelerini aktive ederek tedaviye uyumu arttırır)
- Tek doz İN OT uygulaması ile bu etkiler oluşuyor

(Koch ve ark 2016)

OKB

- Hayvanlarda OT'nin indüklediği "annelik, temizlenme, bağlanma" gibi davranışlar OKB'de görülen temel belirtilere benzemektedir; OKB'nin patofizyolojisinde rol oynayabilir (Humble ve ark 2013)
- OT reseptörlerinin bulunduğu beyin bölgeleri (korteks, limbik sistem, bazal ganglionlar, talamus, hipotalamus) OKB'de de önemli
- OT nöronlarındaki 5-HT1A, 5-HT2C, 5-HT4 reseptörleri önemli; SSRI, 5-HT1A'yı aşağı ayarlar ve hipotalamustan OT çıkışını azaltarak SSRI'ların antiobsesyon etkisine katkıda bulunduğu ileri sürülüyor (Humble ve ark 2013)
- SSRI'ların plazma OT üzerine etkilerinin ise oldukça değişken olduğu bulunmuş

- OT-BOS düzeyi önemli düzeyde yüksek (Swedo ve ark 1994)
- OT-BOS düzeyi ile semptom şiddetini arasında pozitif ilişki bulunmuş çalışmalar var (Leckman JF ve ark 1994)
- Plazma OT düzeyleri yüksek bulunmuş (44hasta); OT düzeyleri, belirti şiddeti ile negatif ilişkili bulunmuş (Marazziti ve ark 2015)
- İN OT uygulanmış birkaç çalışmada ise belirtilerde düzelme yok (den Boer ve ark 1992)

SONUÇ: OT OKB patofizyolojisine ve tedavisinde kullanılan ilaçların etkilerine katkı sağlamaktadır



Available online at www.sciencedirect.com

SciVerse ScienceDirect

journal homepage: www.elsevier.com/locate/psyneuen



May oxytocin be a trait marker for bipolar disorder?



Tayfun Turan ^{a,*}, Cengiz Uysal ^b, Akif Asdemir ^a, Eser Kılıç ^c

^a Department of Psychiatry, School of Medicine, Erciyes University, Kayseri, Turkey

^b Psychiatry Clinic, Kırşehir Education and Research Hospital of Ministry of Health, Ahi Evran University, Kırşehir, Turkey

^c Department of Biochemistry, School of Medicine, Erciyes University, Kayseri, Turkey

Received 29 January 2013; received in revised form 25 July 2013; accepted 25 July 2013

BAB

Bipolar bozukluğun her döneminde OT düzeyleri yükselmiş olduğu bulunmuş

PVN hipertrofisi?

Trait marker?

(Turan ve ark 2013)

YAB ?

PB?

Yeme Bozuklukları ile bağlantısı olabilir mi?

OT ve kalori alımı, mide boşalımı, obezite arasında ilişki var

Gıda alımı PVN ve SON'da OT nöronlarını aktive ederek OT salınımını, sonuçta ise;
medulla'yı uyarıp gıda alımını düzenliyor

- İN OT ödül-bağlantılı yeme davranışını azaltmış
- Enerji harcamasını, lipolizi arttırıyor
- İN OT yemeye ve kilo algısına olan dikkati azaltabiliyor (Kim ve ark 2014)
- Anoreksiya nervozalı kadın hastalarda yapılmış bir çalışmada BOS düzeyi düşük bulunmuş
- OT antagonistleri vücut ağırlığını arttırabilmektedir

Bağımlılık

Nukleus akkumbens-mezolimbik-DA-OT; ödül ve bağımlılıkta önemli gözükmüyor; OT, VTA'dan DA salınımını artırıyor, OT antagonistleri ise azaltıyor

- Farelerde etanol'e tolerans gelişmesini önüyor
- Aşerme'yi azaltır
- Bağımlılık oluşturulmuş hayvanlarda daha az ilaca ihtiyaç duyuluyor ve yoksunluk belirtileri daha hafif geçiyor

BKB;

- Çocukluk dönemindeki ihmal veya kötüye kullanım, güvensiz bağlanma ve OT düzeylerinde azalmaya neden olabilir
- BOS ve plazmada OT düzeyleri azalmış
- OT, sosyal stresöre cevabı azaltmış (Brüne 2016)

Low CSF oxytocin reflects high intent in suicide attempters

Jussi Jokinen^{a,*}, Andreas Chatzittofis^a, Christer Hellström^a,
Peter Nordström^a, Kerstin Uvnäs-Moberg^b, Marie Åsberg^c

^a *The Department of Clinical Neuroscience/Psychiatry, Karolinska Institutet, Karolinska University Hospital, Solna, SE-171 76 Stockholm, Sweden*

^b *Department of Animal Environment and Health, Swedish University of Agriculture, Skara, Sweden*

^c *Department of Clinical Sciences, Karolinska Institutet, Danderyd Hospital, Stockholm, Sweden*

Received 10 May 2011; received in revised form 25 July 2011; accepted 25 July 2011

İntihar

- Psikiyatri hastalarında plazma ve BOS'ta sağlıklı kişilerden düşük bulunmuş
- İntihar niyeti ve OT seviyeleri ters orantılı

(Jokinen ve ark 2012)

- Öyküsünde intihar girişimi bulunan ve bulunmayan depresif hastalarda plazma OT düzeyleri arasında fark yok

(Eberhard ve ark 2012)

The relationship between aggression, empathy skills and serum oxytocin levels in male children and adolescents with attention deficit and hyperactivity disorder

Esra Demirci^a, Sevgi Ozmen^a, Eser Kilic^b and Didem B. Oztop^a

Although attention deficit and hyperactivity disorder (ADHD) are recognized as neurodevelopmental disorders characterized by impairment in executive functions, impairments in social functioning are often accompanied by ADHD. Oxytocin (OT) has been investigated in a number of psychiatric disorders owing to its effects on social interactions. The aim of this study was to determine the relationship between aggression, empathy and OT levels in

between serum OT level and aggression scores and a positive correlation between the serum OT level and empathy scores in patients with ADHD. We conclude that OT may play a role in aggression and empathy skills, affecting the social life of those with ADHD. *Behavioural Pharmacology* 27:681–688 Copyright © 2016 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.

Behavioural Pharmacology 2016, 27:681–688

DEHB

- Hasta grubunda serum OT düzeyleri düşük,
- Agresyon skorları ve OT düzeyleri arasında negatif ilişki,
- Empati ve OT düzeyleri arasında ise pozitif bir ilişki bulunmuş

(Demirci ve ark 2016)

- İlaç kullanmayan hastalarda metilfenidat kullananlara göre OT düzeyleri daha düşük bulunmuş!

SONUÇ

1. Az sayıda çalışma var, denek az, kısa süreli çalışmalar, add-on çalışmaları; sonuçlar ümit verici
2. **Biyolojik işaretleyiciler?**
3. OTerjik, OT antagonistleri, OT regülatörleri ? **Bilişsel belirtilerin tedavisi mümkün olabilir mi?**
4. Hızlı etkili ilaçların geliştirilmesine katkı sağlayabilir mi?