

ARAŞTIRMA

Sıçanlarda yanıkla indüklenen anksiyete artışına ve ağrı algısına santral ve periferik uygulanan oksitosinin etkisi

Gülsün Memi¹, Zarife Nigar Özdemir¹, İpek Azizoğlu³, Fatma Darıcı³, Tuba Kaya³, Tuba Öznil³, Feriha Ercan², Berrak Ç. Yeğen¹

ÖZET: Bu çalışmada sıçanlarda yanık sonucu gelişen ağrı ve inflamasyonda periferik ve santral uygulanan oksitosinin olası anti-nosiseptif ve anksiyolitik etkileri ile hasarlı cilt dokusundaki olası anti-inflamatuvar etkilerinin incelenmesi amaçlandı. Bu amaçla her iki cinsiyette Sprague Dawley sıçanların ensesinde 18 mm çapında 2 yanık oluşturuldu. Yanıktan 4 gün önce başlayıp ve 7 gün sonrasında devam ederek serum fizyolojik (SF) veya OT tedavisi (i.p. 20 mg/kg/gün; i.s.v. 200 ng/sıçan/gün) verildi. Anksiyete düzeylerini belirlemek için delikli kutuda hareketlilik testi ve ağrı eşiğini ölçmek için kuyruk çekme testi yanık öncesi ve yanık sonrası 1. ve 7. günlerde yapıldı. Yanığın 7. gününde sıçanlar dekapite edilerek mikroskopik inceleme için yanık bölgelerinden cilt örnekleri alındı. Sıçanlarda eksojen verilen oksitosin yara dokusundaki inflamatuvar yanıtı hafifletti ve 1. haftada yanık sonrası artmış bulunan anksiyeteyi azalttı. Sıçanlara uygulanan dairesel lokal yanık, ağrı eşiklerini i.p. OT tedavi alan gruplarda değiştirmede. OT, i.s.v. kanül yerleştirilmesine bağlı ortaya çıkan hipotalamusal engelledi.

ANAHTAR KELİMELER: Oksitosin, ağrı eşiği, anksiyete, inflamasyon.

GİRİŞ

Annelik davranışlarından sorumlu bir nöropeptit olan oksitosin (OT), hipotalamustaki paraventricüler ve supraoptik çekirdeklerde üretilir (1,2) ve nörofizin denem proteinler aracılığı ile arka hipofize taşınarak buradan kana salınır (3,4,5). OT reseptörleri, miyometriyum, meme bezi, endometriyum, desidua, over, testis, epididim, vas deferens, timus, kalp, böbrek ve beynin çeşitli bölgelerinde bulunur (6). Yapısı vazopressine benzeyen OT, adrenokortikotropik hormon (ACTH) salgısını arttırmak yoluyla zayıf bir anti-diüretik etki de gösterir (7). OT kan düzeyi ovulasyon, doğum eylemi, laktasyon ve bazı stres durumlarında artar. OT uterus dokusunda kontraksiyon gücünü ve sıklığını artırırken, meme bezlerinde asinüslerin çevresindeki miyoepitelial hücreleri kasarak sütün duktuslara geçmesini sağlar. OT beyindeki etkisi ile sosyal ve seksüel davranışların oluşumunda da önemlidir (2,3). Doğumda uterus düz kas kontraksiyonunu ve doğum sonrası emzirme esnasında memeden süt çıkışını düzenleyici rolünün (3,6) yanısıra, kardiyovasküler ve natriüretik düzenlemede rol aldığı da gösterilmiştir (8). OT düşük dozlarda uygu-

landığında kendine özgü reseptörleri aktive ederek vazodilatasyon sağlarken, yüksek dozlarda anjiyotensin-vazopressin (AVP) reseptörlerinin uyarılmasıyla vazokonstriksiyona bağlı hipertansiyona neden olur (8).

OT'nin dişi ve erkek sıçanlarda antistres etkili olduğu, yara iyileşmesini hızlandırdığı, kilo alımını uyardığı ve endojen opioid etkiyi artırdığı bildirilmiştir (4,9). OT'nin sistemik uygulandığında gastrointestinal motiliteyi ve düz kas kontraktilesini değiştirdiği (10,11) ve deneysel mide ve duodenum ülserlerinde antisekretuar ve antiülser etkili olduğu gösterilmiştir (12). Diğer taraftan OT'nin iskemik deri fleplerinin yaşam süresini uzattığı (13), pençede karrageninle indüklenen hiperaleziye inflamasyonu azalttığı (14) ve OT'nin bu anti-inflamatuvar etkilerinde büyüme faktörlerinin aracılık ettiği gösterilmiştir. Ayrıca, OT'nin sıcak su ile oluşturulan yanıkta sistemik yanıt oluşturarak doku hasarını ve gastrik mukozal oksidatif hasarını hafiflettiği bulundu (15).

Yapılan çalışmalar supraoptik çekirdeğin (SON) uyarılmasının ağrı eşiğini uyardığını ve bu çekir-

KURUM

¹Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji ABD., İstanbul, Türkiye
²Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji ABD, İstanbul, Türkiye
³Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye

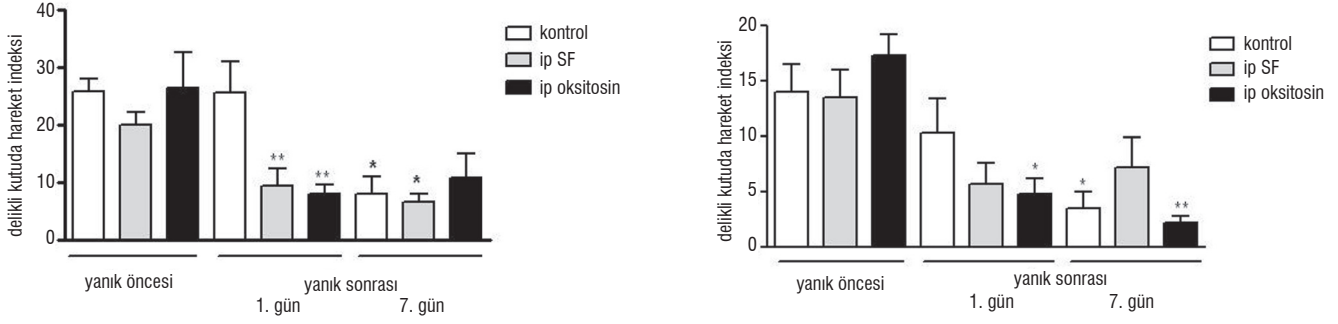
İLETİŞİM

Gülsün Memi
E-posta: glsnmemi@gmail.com

Gönderilme: 07.03.2011

Revizyon: 12.04.2011

Kabul: 13.04.2011



ŞEKİL 1. a) İnteraperitoneal (ip) uygulama b) İntraserebroventriküler (isv) uygulama: Deneysel gruplarında delikli kutuda hareketlilik indeksi ile ölçülen anksiyete düzeyleri. Azalmış hareket indeksi artmış anksiyete olarak yorumlanmaktadır. Hareketlilik indeksi sıçanların 5 dakika boyunca delikten bakma sayısı, immobilizasyon süresi ve şahlanma sayılarından elde edilmiştir. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, yanık öncesi ölçümüne göre.

değin koterle yakılarak harap edilmesinin ise ağrı eşliğini azalttığını göstermiştir (16). Başka bir çalışmada da, sıçanlarda hipotalamik paraventricüler çekirdekdeki lezyonların spinal korddaki endojen immünoreaktif AVP ve OT düzeylerini azalttığı, fakat nosiseptif eşiği değiştirmedeği gözlenmiştir (17). İlginç olarak, kanda OT konsantrasyonunda büyük bir yükselmeye neden olan fizyolojik uyarıların, doğum ve vajinal dilatasyon gibi, ağrı eşliğini yükselttiği bilinmektedir (18). Ancak, sistemik inflamatuvar bir yanıtı neden olmayacak bir yanık yarısının oluşturduğu ağrı algısının eksojen verilen OT ile nasıl etkilendiğine dair bir bulgu bulunmamaktadır.

Sıçanlarda yanık sonucu gelişen ağrı ve inflamasyonda periferik ve santral uygulanan oksitosinin anti-nosiseptif ve anksiyolitik etkileri ile hasarlı cilt dokusundaki olası anti-inflamatuvar etkilerini ortaya koymak amacıyla bu çalışma planlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmada Marmara Üniversitesi Deneysel Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden temin edilen 250-300 gr ağırlığında her iki cinsiyette Sprague Dawley sıçanlar sıcaklığı $22 \pm 2^\circ\text{C}$ de, nemi % 65-70 oranında korunan ve 12 saat aydınlık-

12 saat karanlık dönemlerine sahip bir ortamda standart laboratuvar yemiyle beslendiler, su ve yem kısıtlaması yapılmadı. Çalışma için Marmara Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul'undan onay alındı.

Deneysel Protokolü

Tüm sıçanlar ($n=36$) yanık öncesi 4 gün önceden başlayan ve sonrasında 7 gün devam eden toplam 11 günlük tedavilerine göre üç gruba ayrıldılar: kontrol yanık grubu ($n=12$), serum fizyolojik (SF) verilen yanık grubu ($n=12$) ve OT tedavisi verilen yanık grubu ($n=12$). Gruplara SF intraperitoneal (i.p.; 1 ml/kg/gün) veya intraserebroventriküler (i.s.v.; 8 ml /sıçan/gün) olarak verildi. OT tedavisi de i.p. (20 mg/kg/gün) veya i.s.v. (200 ng/sıçan/gün) olarak uygulandı.

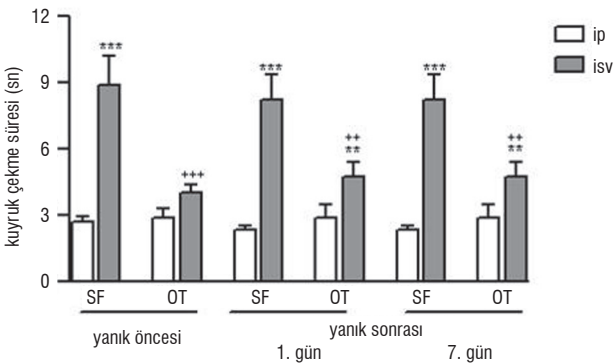
Deneyin 4. günü, yanık uygulamasından 1 saat önce tüm sıçanlara delikli kutuda hareket testi (HT) ve kuyruk çekme (KÇT) testleri yapıldı. Bu testler sonrasında tüm gruplara yanık modeli uygulandı ve yanık sonrası 1. ve 7. günlerde HT ve KÇT testleri tekrarlandı. Yanığın 7. gününde sıçanlar dekapite edilerek mikroskopik inceleme için yanık bölgelerinden cilt örnekleri alındı.

İntraserebroventriküler (i.s.v.) Kanül Yerleştirilmesi

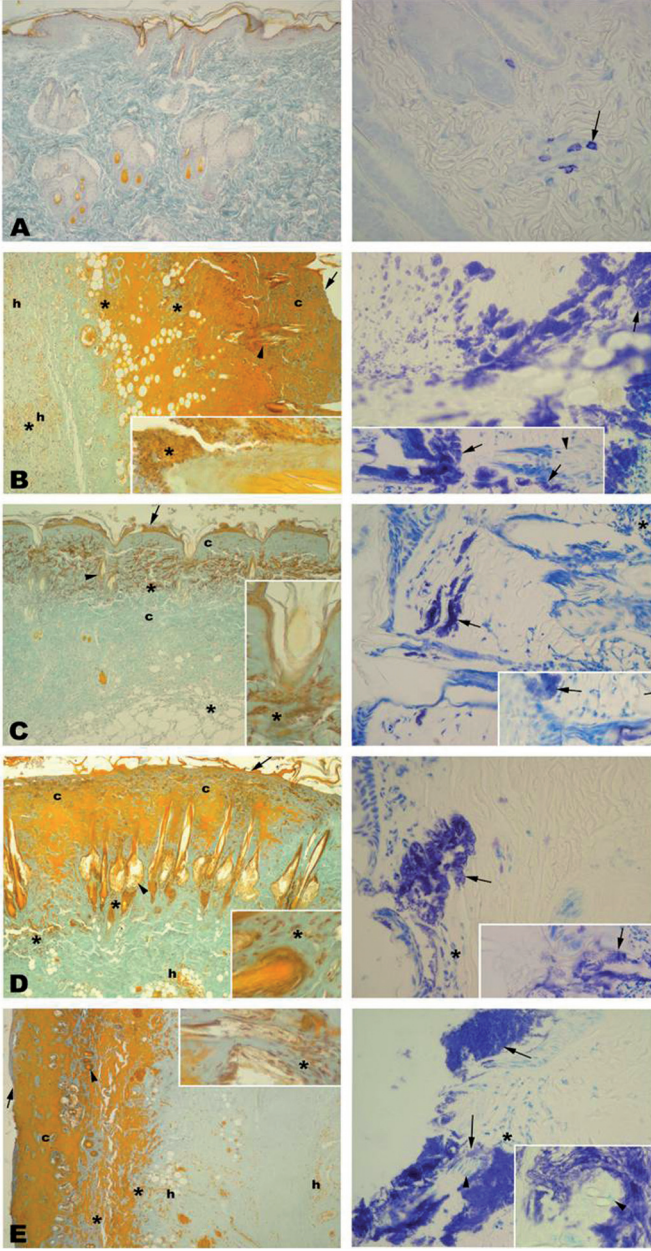
Sıçanlar ketamin (100 mg/kg ip) ve klorpromazin (0,75 mg/kg) ile anestezi edildi ve stereotaksi cihazına (Stoelting Lab, Wood Dale, Illinois, ABD) yerleştirildi. Paxinos ve Watson atlasına göre paslanmaz çelik kanül i.s.v. kanül sağ lateral serebral ventriküllerine (bregmaya göre 1.1 mm kaudal ve 1.5 mm lateral, kafatası yüzeyine göre 3.2 mm ventral) takıldı (19). Daha sonra kanülün etrafına üç vida yerleştirip dental akrilik ile kafatasına tespit edildi. Deneylere kanül yerleştirilmesinden bir hafta sonra başlandı. Her deney sonunda, kanülün yerini kontrol amacıyla dekapitasyon öncesi metilen mavisi enjeksiyonu yapıldı.

Deneysel Yanık Modeli

Hafif eter anestezisi altında, sıçanların enseleri traş edildi. Özel hazırlanmış metal plaka (18 mm çap, 2 mm genişlik, 42 cm sap uzunluğu; Gülmode Ltd., İstanbul) alevde kor haline gelene kadar (yaklaşık 75 sn) bekletilip, 30 sn havada soğutulduktan sonra hayvanların traş edilmiş sırt derisine kısa süreli 2 farklı bölgede cilde temas ettirilerek dairesel lokal hasar oluşturuldu. Yanıktan hemen sonra sıvı replasmanı amacıyla



ŞEKİL 2. İnteraperitoneal (ip) ve intraserebroventriküler (isv) uygulanan serum fizyolojik veya oksitosin (OT) ile kuyruk çekme yanıtları. ** $p < 0.05$, *** $p < 0.001$, ip tedavili eşdeğer gruba göre; ++ $p < 0.01$, +++ $p < 0.001$, SF grubuna göre.



ŞEKİL 3. Kontrol grubu (A): Düzenli epidermis, kıl folikülleri, kollajen yapısı ve az sayıda mast hücresi. Yanık grubu (B): İleri derecede hasarlı epidermis (ok), kıl folikülleri (ok başı), kollejen yapısı (c), kanama bölgeleri (h), artmış enflamatuvar hücre infiltrasyonu (*) ve özellikle epidermis altına ve kıl foliküllerinin etrafına göç etmiş ve aktive olmuş mast hücreleri (ok). Yanık+OT (ısv) grubu (C): Düzelmeye başlamış epidermis (ok), kıl folikülleri (ok başı), az sayıda enflamatuvar hücre infiltrasyonu (*), göç etmiş ve aktive olmuş mast hücreleri (ok). Yanık+OT (ip) grubu (D): Orta düzeyde hasarlı epidermis (ok), kıl folikülleri (ok başı), İnflamatuvar hücre infiltrasyonu (*), göç etmiş ve aktive olmuş mast hücreleri (ok); Sol taraftaki resimler: Masson'un üçlü boyası, X200, küçük resimler: X400; Sağ taraftaki resimler: Toluidin mavisi boyası, X400.

yanık bölgesi dışındaki bir cilt altı bölgesine 1 ml/kg SF enjekte edildi. Bu yanık modeli, hayvanlarda ciddi bir travma oluşturmayıp hayvanın hareketliliğini etkilemeyen bir yöntem olarak geliştirilip daha önce tarafımızdan kullanılmıştır (20).

Delikli Kutuda Hareket Testi (HT)

HT sıçanların endişe düzeylerinin değerlendirilmesi için yapıldı. Bu test, yan kenarları 47 cm yükseklikte, 66x56 cm ölçülerinde ve tabanında 3,8 cm çapında 16 delik bulunan üstü açık tahta kutuda, her bir sıçan 5 dakika kalacak şekilde gerçekleştirildi. Testler video kamera ile kaydedilerek daha sonra 4 gözlemci tarafından izlenerek değerlendirildi. Sıçanların 5 dakika boyunca; delikten bakma sayısı, immobilizasyon süresi ve şahlanma sayısı takip edildi ve parametrelerden 5 dakikalık hareket indeksi belirlendi. Sıçanların hareketliliklerinin ve delikten bakma sayılarının azalması, araştırmacı davranışlarının azalması anlamına gelir ve bu da artmış anksiyete olarak değerlendirilmektedir (21).

Kuyruk Çekme Testi (KÇT)

KÇT sıçanların ağrı eşik değerlerinin belirlenmesi için yapıldı. Sıçanlar KÇT'den en az 5 dakika öncesine kadar kafeslerinde dinlenme halinde tutuldular. Sıçanlar cihaza, ısıtıcı kaynak kuyruklarının distal 1/3'üne gelecek şekilde yerleştirildi. Kuyruk çekme, cihaz tarafından otomatik olarak algılanıp süre saniye cinsinden kaydedildi. Eğer sıçanlar kuyruklarını çekmiyorlarsa sonlandırma süresi (cut-off zamanı) 20 sn olarak kabul edildi.

Işık Mikroskopisi ile İnceleme

Yanık sonrası 7. günde dekapite edilen sıçanların yanık cilt bölgelerinden örnekler alınarak %10'luk formaldehitte fikse edildi ve yükselen alkol serilerinden geçirilerek dehidrasyon, toluenle şeffaflandırma işlemlerinden sonra parafine gömüldü. Yaklaşık 5-6 µm kalınlığındaki kesitlere morfolojik değerlendirme ve kollajen liflerinin incelenmesi için Masson'un üçlü boyası ve mast hücrelerini incelemek için %1'lik toluidin mavisi boyası uygulandı. Hasar değerlendirmesinde epidermal dejenerasyon, dermal ödem, kıl folikülleri dejenerasyonu, inflamatuvar hücre infiltrasyonu, hemoraji, ve mast hücre göçü ve aktivasyonu kriterlerine bakıldı. Her kesitte en az beş mikroskopik bölge 200x büyütmede Olympus BX51 fotomikroskopunda incelendi.

İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi için GraphPad Prizm-4 istatistik programı kullanıldı. Sonuçlar Mann Whitney U testi ve Student'ın t-testi ile incelendi ve ortalamalar arasındaki farkın $p < 0.05$ olması durumunda istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Yanık öncesi 4. günde delikli kutuda hareket testleri değerlendirilen i.s.v. ve i.p. uygulaması yapılan tüm sıçanların anksiyete düzeyleri benzer bulunmuştur (Şekil 1). Yanığın 1. gününde, i.p. tedavi almayan grupta anksiyete artışı olmadığına işaret edecek şekilde HT indekslerinde fark bulunmazken, i.p. OT ve SF tedavisi alan yanık gruplarında anksiyetenin anlamlı ($p < 0.01$; Şekil 1a) olarak arttığını ortaya koyacak şekilde HT indeksinde azalma gözlemlendi. Yanık sonrası 7. günde ise, tedavi grubuna benzer şekilde tedavisiz grupta da anksiyete artarken, i.p. OT grubundaki anksiyete artışının gerilediği gözlemlendi.

Benzer şekilde, anksiyete artışı i.s.v. OT tedavisi verilen grupta hem 1. gün ($p < 0.05$), hem de 7. gün ($p < 0.01$) yanık grubunda gözlenirken, tedavi almayan ve SF tedavisi alan gruplarda anksiyete değişikliklerinin anlamlı düzeye erişmediği gözlemlenmiştir (Şekil 1b).

The effect of centrally and peripherally administered oxytocin on increased anxiety and pain perception in rats with burn injury

SUMMARY: The putative anti-nociceptive and anxiolytic effects of peripherally and centrally administered oxytocin as well as its anti-inflammatory effect on the burned skin tissue was investigated in Sprague–Dawley rats with burn injuries. Two 18-mm diameter burns were induced by an instrument on the shaved necks of the rats, while intraperitoneal saline or oxytocin (ip 20 mg / kg / day; icv. 200 ng / rat / day) treatments were started four days before the burn injury and continued for the following 7 days. Holeboard tests were performed for the evaluation of anxiety and tail-flick tests were performed to measure pain threshold on the 1st and 7th days of the burn. All rats were decapitated on the seventh day of burn, skin samples were taken for microscopic evaluation. Exogenous oxytocin alleviated inflammatory response in the injured skin tissue and reduced the anxiety that was increased on the seventh day of burn injury. Pain thresholds were not changed by the local burns, in the intraperitoneally treated groups. However, tail flick latencies, which were increased due to icv cannulation, were decreased by oxytocin treatment. Thus, the results revealed that oxytocin prevented hypoalgesia induced by icv cannula placement.

KEY WORDS: oxytocin, pain threshold, anxiety, inflammation.

Yanık uygulanmış tüm gruplarda kuyruk çekme testi ile ağrı eşiği değerlendirildiğinde, i.s.v. kanül uygulamasının SF verilen gruplarda yanık öncesi ve sonrası tüm gruplarda ağrı eşiğini 3 kat artırdığı gözlenmiştir ($p < 0.001$; Şekil 2). Buna karşın, OT uygulaması ağrı eşiklerini, yanık öncesinde olduğu gibi, 1. ve 7. gün yanık gruplarında da anlamlı olarak azaltmıştır ($p < 0.01$). Diğer taraftan, i.p. uygulanan OT'nin ağrı eşiğinde etkisi gözlenmemiştir.

Yanık cilt dokusunun histopatolojik olarak değerlendirilmesinde OT'nin yanığın iyileşme sürecinde önemli farklılık yarattığı görülmüştür. Özellikle i.s.v OT tedavisi alan grupta SF grubuna göre kollajen oluşumunun arttığı, sağlam kıl foliküllerinin bulunduğu, az sayıda inflamatuvar hücre infiltrasyonu olduğu gözlenmiştir (Şekil 3).

TARTIŞMA VE SONUÇ

Çalışmanın sonuçları, sıçanlarda eksojen verilen oksitosinin yara dokusundaki inflamatuvar yanıtı hafiflettiğini ve 1. haftada yanık sonrası artmış bulunan anksiyeteyi azalttığını göstermiştir. Anksiyete üzerine i.s.v. verilen OT'nin değil de i.p. yolla verilenin etkili bulunması, anksiyolitik etkinin anti-inflamatuvar etkiye sekonder olduğunu düşündürmektedir. Sıçanlara uygulanan dairesel lokal yanık, ağrı eşiklerini i.p. tedavi alan gruplarda değiştirmemiştir. Ancak, i.s.v. kanüle bağlı olarak uzamış bulunan kuyruk çekme süresinin OT'le azaldığı gözlenmiştir. OT, kanül yerleştirilmesine bağlı ortaya çıkan hypoaljeziyi engellemiştir.

Doğum gibi ağrı eşiğinin yükselmesinin gerekli olduğu fizyolojik durumlarda endojen OT'nin ağrı eşiğini yükselttiği bilinmektedir. Ancak, eksojen verilen OT ile elde edilen ağrı eşiğine ait sonuçlar doz farkları, farklı uygulama yolları ve farklı ağrı eşiği ölçme yöntemleri nedeniyle çelişkilidir. OT'nin santral sinir sisteminde ağrının düzenlenmesinde rol oynadığına dair birçok çalışma bulunmaktadır. Tedavisi olmayan kanser hastasında i.s.v. OT'nin analjezik etkili olduğu gösterilmiştir (22). OT'nin i.s.v. veya intratekal verilmesinin ağrı eşiğini artırdığı, buna karşın anti-OT serumunun santral yolla uygulanmasının da ağrı eşiğini düşürdüğü gösterilmiştir (23). Başka araştırmacılar periferik OT'nin ağrı eşiğini yükselttiğini, ancak bunun yüksek dozlarda gerçekleştiğini belirtmektedirler (24).

Ancak, bizim çalışmamızdaki sonuçlara benzer şekilde, düşük dozlarda periferik uygulanan OT'nin ağrı eşiğini etkilemediğini gösteren araştırmacılar da bulunmaktadır (23). OT antagonisti olan atosibanın intratekal verilmesiyle yapılan hiperaljezi modelinde endojen ve eksojen OT'nin spinal korda opioid reseptörler aracılığıyla antinosisepsiyon sağlandığı görülmüştür (25). Bu çalışmaların ve bizim çalışmamızın sonuçları bir arada ele alındığında, oluşturulan hafif yanık modeli ağrı eşiğini değiştirmedeği halde, yanıktan bağımsız olarak ventriküle kanül yerleştirilmesiyle gelişen hypoaljezik durum OT'nin santral verilmesiyle azaltılmıştır. Sonuç olarak, yükselmiş ağrı eşiği i.s.v. OT ile normale döndürülmüştür.

Daha önce yapılan çalışmalarda farklı inflamasyon modellerinde OT'nin sıçanlarda iskemik deri fleplerinin canlı kalma şansını arttırdığı bulunmuştur (2). Bu etki, OT ile indüklenen, büyüme faktörlerine (IGF-1, büyüme hormonu) ya da OT aracılı anti-inflamatuvar mekanizmalara bağlı olabilir (5). Daha önceki çalışmalarımızda OT'nin yanığa bağlı lokal ve uzak organ hasarında etkili olduğunu ve bunu anti-inflamatuvar etkisiyle gerçekleştirdiğini rapor etmiştik (15, 26). Ancak, daha önceki çalışmalarımızda OT'nin yanıkla değişen ağrı eşiğine etkisi araştırılmamıştı. Bu çalışmada, öncekileri destekleyecek şekilde ciltte yanığa bağlı inflamatuvar yanıt ve hücre hasarının OT ile gerilediği gözlenmiştir. Sıçanların yanık sonrası artmış anksiyetelerinin OT ile kısmen azalmış olmasında doku inflamasyonunun gerilemesi önemli rol oynamaktadır.

Sonuç olarak, yanığa bağlı gelişen anksiyeteyi periferik anti-inflamatuvar etkisi aracılığıyla azaltan OT, ağrı eşiğine etkili olmamıştır. Buna karşın, santral yolla uygulanan OT cerrahi işleme bağlı hypoaljezi gelişmiş sıçanlarda ağrı eşiğinin normale dönmesini sağlarken, ciltte yanık yarasının iyileşmesini hızlandırmış ve inflamasyonu geriletmiştir, ama anksiyetede etkili bulunmamıştır. OT'nin birçok inflamatuvar olayda aşırı uyarılmış hipotalamus-hipofiz-adrenal bez ekseninin etkinliğini sınırlandırarak anti-inflamatuvar etki gösterdiği öne sürülmektedir (27). Günümüzde pratik kullanımda nazal uygulama şekilleri de bulunan OT'nin yanık ve yanığa bağlı ağrıdaki etkilerini araştırmak için ilave deneysel hayvan ve insan çalışmalarına gereksinim bulunmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Neumann I, Douglas AJ, Pittman QJ, Russell JA, Landgraf R. Oxytocin released within the supraoptic nucleus of the rat brain by positive feedback action is involved in parturition-related events. *J Neuroendocrinol* 1996; 8(3): 227-233.
2. Petersson M, Wieberg U, Lundeberg T, Moberg KU. Oxytocin decreases carrageenan induced inflammation in rats. *Peptides* 2001; 22: 1479-1484.
3. Cabanac M. Emotion and phylogeny. *Jpn J Physiol* 1999; 49(1); 1-10.
4. Kovacs G.L, Sarnyai Z, Szabo G. Oxytocin and addiction: a review. *Psychoneuroendocrinology* 1998; 23(8); 945-962.
5. Merighi A. Costorage and coexistence of neuropeptides in the mammalian CNS. *Progress Neurobiol* 2002; 66: 161-190.
6. Kimura T, Saji F, Nishimori K, Ogita K, Nakamura H, Koyama M, Murata Y. Molecular regulation of the oxytocin receptor in peripheral organs. *J Mol Endocrinol* 2003; 30(2): 109-105.
7. Li C, Wang W, Summer SN, Westfall TD, Brooks DP, Falk S, Schrier RW. Molecular mechanisms of antidiuretic effect of oxytocin. *J Am Soc Nephrol* 2008;19(2):225-223.
8. Petersson M, Lundeberg T, Uvnäs-Moberg K. Short-term increase and long-term decrease of blood pressure in response to oxytocin-potentiating effect of female steroid hormones. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999; 33; 102-108.
9. Uvnäs-Moberg K. Oxytocin may mediate the benefits of positive social interaction and emotions. *Psychoneuroendocrinology* 1998; 23(8); 819-835.
10. Ohlsson B, Sjölund K. Oxytocin increased stool frequency in patients with chronic constipation, A preliminary report. *Int J Surg Investig* 2001;3: 287-292.
11. Duridanova DB, Nedelcheva MD, Gagov HS. Oxytocin-induced changes in single cell K⁺ currents and smooth muscle contraction of guinea-pig gastric antrum. *Eur J Endocrinol* 1997;136:531-538.
12. Monstein HJ, Grahn N, Truedsson M, Ohlsson B. Oxytocin and oxytocin-receptor mRNA expression in the human gastrointestinal tract: a polymerase chain reaction study. *Regul Pept* 2004;119:39-44.
13. Petersson M, Lundeberg T, Sohlström A, Wiberg U, Uvnäs-Moberg K. Oxytocin increases the survival of musculocutaneous flaps. *Naunyn-Schmiedeberg Arch Pharmacol* 1998;357:701-704.
14. Petersson M, Wiberg U, Lundeberg T, Uvnäs-Moberg K. Oxytocin decreases carrageenan induced inflammation in rats. *Peptides* 2001;22(9):1479-1484.
15. İşeri SO, Gedik IE, Erzik C, Uslu B, Arbak S, Gedik N, Yeğen BC. Oxytocin ameliorates skin damage and oxidant gastric injury in rats with thermal trauma. *Burns* 2008;34(3):361-369.
16. Yang J, Yang Y, Chen JM, Liu WY, Wang CH, Lin BC. Effect of hypothalamic supraoptic nucleus on acupuncture analgesia in the rat. *Brain Res Bull* 2008;75:681-686.
17. Millan MJ, Schmauss C, Millan MH, Herz A. Vasopressin and oxytocin in the rat spinal cord: analysis of their role in the control of nociception. *Brain Res* 1984;309:384-388.
18. Richard P, Moos F, Freund-Mercier MJ. Central effects of oxytocin. *Physiol Rev* 1991;71: 331-370.
19. Paxinos, G, Watson C. *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates*, New York: Academic, 1996.
20. Jahovic N, Güzel E, Arbak S, Yeğen BC. The healing-promoting effect of saliva on skin burn is mediated by epidermal growth factor (EGF): role of the neutrophils. *Burns* 2004;30(6):531-538.
21. Çakır B, Kasımay O, Kolgazi M, Ersoy Y, Ercan F, Yeğen BC. Stress-induced multiple organ damage in rats is ameliorated by the antioxidant and anxiolytic effects of regular exercise. *Cell Biochem Funct* 2010;28(6):469-479.
22. Madrazo I, Franco-Bourland RE, Leon-Meza VM, Mena I. Intraventricular somatostatin-14, arginine vasopressin, and oxytocin: analgesic effect in a patient with intractable cancer pain. *Appl Neurophysiol* 1987; 50: 427-431.
23. Yang J, Yang Y, Chen JM, Liu WY, Wang CH, Lin BC. Central oxytocin enhances antinociception in the rat. *Peptides* 2007;28(5):1113-1119.
24. Uvnäs-Moberg K, Alster P, Petersson M, Sohlström A, Björkstrand E. Postnatal oxytocin injections cause sustained weight gain and increased nociceptive thresholds in male and female rats. *Pediatr Res* 1998;43(3):344-348.
25. Yu SQ, Lundeberg T, Yu LC. Involvement of oxytocin in spinal antinociception in rats with inflammation. *Brain Res* 2003;983(1-2):13-22.
26. İşeri SO, Düşünceli F, Erzik C, Uslu B, Arbak S, Yeğen BC. Oxytocin or social housing alleviates local burn injury in rats. *J Surg Res* 2010;162(1):122-131.
27. Yeğen BÇ. Oxytocin and hypothalamo-pituitary-adrenal axis. *Marmara Pharm J* 2010; 14: 61-66.