

Oksitosinin hücresel tedavide kullanılma potansiyeli

Potential use in cellular treatment of oxytocin

Gözde Sır,¹ Esra Arısu,¹ Gürkan Yiğittürk,² Türker Çavuşoğlu,^{1,2,3} Çığır Biray Avcı,⁴
Servet Çelik,⁵ Oytun Erbaş,⁶ Yiğit Uyanıkgil^{1,2,3}

¹Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Kök Hücre Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

³Ege Üniversitesi Kordon Kanı, Hücre-Doku Uygulama ve Araştırma Merkezi, İzmir, Türkiye

⁴Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

⁵Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

⁶İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Oksitosin dokuz aminoasitten oluşan bir memeli peptid hormonudur. Hipotalamusun supraoptik ve paraventriküler çekirdeklerinden sentezlenir ve beyinde nöromodülatör olarak görev alır. Bu nörotransmitterin doğum sırasında, sonrasında ve üremede önemli görevleri vardır. Uterus kaslarının kasılmasını uyarak doğumu kolaylaştırır. Aynı zamanda doğum süresince beyni hipoksiden koruyucu etkisi vardır. Oksitoksin dişilerde menstrüel siklusun düzenlenmesini sağlarken erkek genital sisteminde ejakulyasyonda görev yapar. Oksitoksin otizm gibi sosyal etkileşim ve iletişime zarar veren hastalıklarda tekrarlayan davranışları azaltmaktadır. Günümüzde otoksin tedavisi ve hücresel çalışmalar popülerite kazanmıştır. Oksitosin meme kanseri ve diğer tümör hücrelerinin çoğalmasını engellemektedir. Oksitoksin kök hücrelerin kardiyomyosit oluşumunu ve farklılaşmayı düzenler. Oksitoksin kalpte apoptozu önleyici etki göstermektedir. Oksitoksin kök hücreler ile birlikte inflamasyonu azaltır. Anjiyogenezi uyarır ve iskemi-reperfüzyon hasarında kardiyak onarımı sağlar. Oksitosin tedavilerin avantajı, hücre üretimini organizmanın kendi kendine gerçekleştirmesinin sağlanması ve hiçbir yan etkisinin görülmemesidir.

Anahtar sözcükler: Apoptoz; oksitosin; rejenerasyon; kök hücre.

ABSTRACT

Oxytocin is a mammalian peptide hormone consisting of nine amino acids. Oxytocin synthesizes supraoptic and paraventricular nucleus of hypothalamus and acts as a neuromodulator in the brain. This neurotransmitter has important roles during birth, after birth and reproductivity. It stimulates contraction of the uterine muscles and facilitates birth. It also has the effect of protecting the brain from hypoxia during birth. Oxytocin regulates the menstrual cycle in females and serves in the genital tract ejaculation of males. Oxytocin reduces repetitive behaviors in social interaction and communication damaging diseases like autism. Nowadays, oxytocin therapy and cellular oxytocin studies have gained popularity. Oxytocin inhibits proliferation of breast cancer and other tumor cells. Oxytocin stimulates the cardiomyogenesis and differentiation of stem cells. It demonstrates protective effect from apoptosis on heart. Oxytocin reduces the inflammation associated with stem cells. It stimulates angiogenesis and repairs myocardial ischemia-reperfusion damage. The advantage of the oxytocin therapies provide cell production by itself in organism and hasn't any side effect.

Keywords: Apoptosis; oxytocin; regeneration; stem cell.

Oksitosin, insanlarda hipotalamus supraoptik ve paraventriküler çekirdeklerde ve nörohipofiz olarak adlandırılan arka hipofizde salgılanan özelleşmiş hücreler tarafından sentezlenen bir memeli hormonudur.

Bu derlemenin amacı oksitosinin salgılandığı hipofiz bezinin anatomik histolojik yapısının irdelenmesi, oksitosinin yapısal özellikleri ve hücresel tedavilerde kullanılma potansiyelinin değerlendirilmesidir.

Geliş tarihi: 23 Eylül 2015 **Kabul tarihi:** 22 Ekim 2015

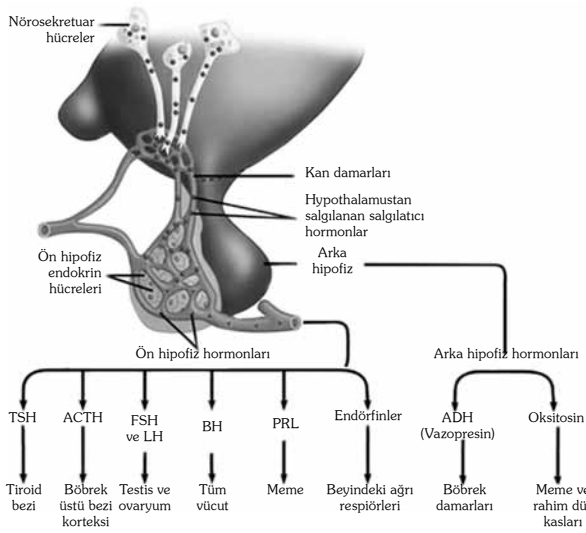
İletişim adresi: Dr. Yiğit Uyanıkgil, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, 35100 Bornova, İzmir, Türkiye.

Tel: 0232 - 390 59 08 e-posta: yigit.uyanikgil@ege.edu.tr

HİPOTALAMO-HİPOFİZER PORTAL DOLAŞIM VE OKSİTOSİN SALINIM ANATOMİSİ

Oksitosinin sentez yerinden adenohipofiz ve buradan sistemik dolaşıma geçmesinde hipotalamus ve hipofiz kanlanması ile bazı sinir traktusları rol oynar. Superior ve inferior hipofizyal arterlerin uç dalları hipotalamus ve hipofizi besler. Superior hipofizyal arterin dallarının kapillerleri hipofizyal portal sistemin primer venöz pleksusuna açılır. Hipotalamus nöronlarından salgılanan salgılatıcı (releasing) ve yavaşlatıcı (inhibitör) hormonlar bu venöz pleksusa verilir. Primer hipofizyal portal venöz pleksus uzun ve kısa portal venler ile adenohipofizdeki sekonder portal venöz pleksusa bağlanır ve hipotalamus ön lobdaki hormonlar üzerine bu yolla etki eder. Adenohipofizdeki venöz pleksustan çıkan dallar adenohipofiz hormonlarını sistemik dolaşıma geçirir (Şekil 1, 2).^[1-3]

Arka hipofiz hormonları ön hipofiz hormonlarının tersine hipotalamik faktörlerin doğrudan kontrolü altında değildir. Hipotalamusta paraventriküler ve supraoptik çekirdeklerin nöronlarında prehormon şeklinde sentezlendikten sonra, aksonik yolla (hipotalamo-hipofizer traktus) nörohipofize (arka hipofiz) taşınırlar. Burada kendilerine özgü nörofizin ile bağlanmış olarak depolanırlar. Depolandıkları veziküller olan Herring cisimciklerinde vazopresin nörofizin II ve



Şekil 1. Ön-arka hipofiz hormonları ve etkiledikleri yapılar. TSH: Tiroid stimüle edici hormon; ACTH: Adrenokortikotropik hormon; FSH: Folikül uyarıcı hormon; BH: Büyüme hormonu; PRL: Prolaktin; LH: Lüteleştirici hormon; ADH: Antidiüretik hormon.

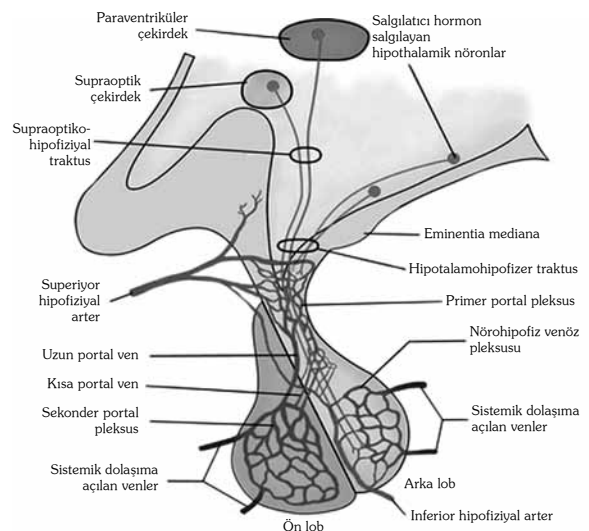
oksitosinde nörofizin I adı verilen özel proteinlerine bağlı bulunurlar.

Inferior hipofizyal arterin uç dalları hipofiz portal venlerinden ayrı nörohipofizdeki bir venöz kapillere drene olur. Traktuslar ile buraya taşınan oksitosin nörohipofizdeki bu kapiller venöz pleksustan çıkan venler aracılığıyla sistemik dolaşıma geçer (Şekil 2).^[1-3]

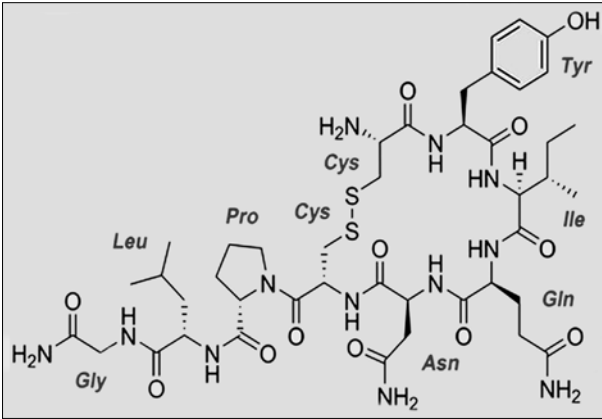
Oksitosin reseptörü beyinde (ventromedial hipotalamus, amigdala, spinal kord) yaygın olarak bulunmaktadır. Beyinde nörotransmitter rolü oynayan oksitosin, İtalyan bilim insanı Nicholas Farraye tarafından 1835 yılında bulunmuştur.^[4] Moleküler formülü C₄₃H₆₆N₁₂O₁₂S₂'dir ve 9 amino asitten (Sistein- tirozin- isolösin- glutamin- asparagin- sistein- prolin- lösin- glisin) oluşmaktadır (Şekil 3).^[4,5] Oksitosin sekansı çıkarılan ve sentezi yapılan ilk peptid hormon olma niteliğini taşımaktadır. Vincent du Vigneaud 1953 yılında oksitosini ilk kez sentezleyerek 1955 yılında Nobel ödülü almıştır.^[6] Oksitosin kanda serbest bir peptid olarak dolaşır. Hormonu kan dolaşımından uzaklaştıran başlıca organlar böbrekler ve karaciğerdir.^[7]

BİR HORMON OLARAK OKSİTOSİN

Yenidoğan döneminde annenin bebeği emzirmesi ile oksitosin salınımı uyarılır. Oksitosin, meme süt kanalında bulunan kontraktil mioepitel hücreleri uyararak sütün memeden dışarı



Şekil 2. Ön-arka hipofizin kontrolü ve damarlanması.



Şekil 3. Oksitosinin moleküler yapısı.

çıkmasını sağlar. Ovulasyon sonrasında ve menstrüel dönemde oksitosin reseptör yoğunluğu artar. Bu nedenle oksitosin menstrüel siklusun düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır. Oksitosin gonadotropin salımını düzenler. Preovulatuvar dönemde kadınlara oksitosin uygulanması LH artışına neden olmaktadır. Erkek genital sisteminde ejakülasyonda görev yapan oksitosin, steroid sentezinde düzenleyici olarak görev yapmakta ve sperm maturasyonunu durdurmaktadır. Pankreasta insülin ve glukagon sekresyonunu artıran oksitosinin, glikemik kontrolde de fonksiyonu olduğu görülmüştür.^[8] Oksitosin, anatomik ve fizyolojik olarak memelilerin yaşamsal faaliyetlerinin merkezinde yer almaktadır. Memeli beyni ve pelvisi oksitosin aktivitesiyle fiziksel olarak yeniden modellenebilir bir yapıdadır. Büyük kafaya sahip yenidoğan primatlar gibi, bazı türlere özgü durumlarda doğuma izin vermesi yönüyle büyük öneme sahiptir. Özellikle doğum sırasında beynin hipoksiden korunmasına yardımcı olmaktadır.^[9] Oksitosin perinatal dönemde merkezi sinir sistemini, adaptif psikoloji modellerini ve bireyin davranışlarını düzenler. Aynı zamanda otonom sinir sistemini de düzenlemektedir. Terapötik durumdaki dokuları koruma ve iyileştirmesi de şu ana kadar keşfedilen özellikleri arasındadır.^[10] Hayvan çalışmalarında oksitosinin beyinde fiziksel ve psikolojik stresten ve korku hallerinden sorumlu olduğu anlaşılmıştır.^[11,12] İntraserebral oksitosinin hipotalamik-hipofiz-adrenal ekseninde yanıt oluşumunun uyarılmış stres aktivitesini engellediği gösterilmiştir.^[13,14] Huber ve ark.nın^[14] yaptığı çalışmada da amigdalada otonom korku tepkisini azaltıcı etkisiyle düzenleyici rol oynadığı

gösterilmiştir. Oksitosin nörohipofiziyal sistemden ayrı olarak; memelilerde üreme fizyolojisinin düzenlenmesi, doğum sırasında uterus kasılmaları ve emzirme süresince süt ejeksiyonundan sorumludur.^[15]

Otizm spektrum bozukluğu (Autism spectrum disorder; ASD) iletişimde anormaliler, sosyal biliş yetisinde bozukluklar ve tekrarlayan davranışlarla karakterize edilen özel bir modeldir.^[16] Otizm spektrum bozukluğu olan hastalarda oksitosinin baskılanmış plazma seviyesi gösterdiğine dair bulgular görülmektedir.^[17] Son zamanlarda yapılan iki çalışma; oksitosinin sistemik infüzyonunun tekrarlanan davranışları azalttığını ve duygu kontrolüne yardımcı olduğunu göstermiştir.^[18,19] Ayrıca geçmiş yıllarda yapılan bazı çalışmalar diyete bağlı obez (diet-induced obese; DIO) fare ve sıçanlarda oksitosinin kronik olarak verilmesi durumunda, besin alımı ve kilo artışında azalma olduğunu veya kilo kaybının gerçekleştiğini göstermektedir. Kronik subkütanöz veya intranasal oksitosin tedavisinin, DIO primatlarda ve prediyabetik obez insanlarda kilo vermek için yeterli olduğu anlaşılmıştır.^[20] Oksitosin klasik bir nörotransmitter değildir. Etkisi, akson ve dendritler arasındaki sinaps geçişleriyle bölgeselleşerek sınırlandırılmıştır. Bunun aksine; nöronal soma, akson ve dendritler dışında sinir sistemi içerisinde nöromodülatör olarak oldukça geniş etkilere sahip olduğu görülmektedir.^[21] Oksitosin farmakoterapötik ajan olarak popülerlik kazanan bir nöropeptid hormondur. Merkezi ve periferik, psikolojik ve fizyolojik işlemlerde yaygın bir şekilde var olduğu için ağrıyı düzenleme potansiyeline sahiptir.^[22]

HÜCRESEL ÇALIŞMALAR VE TEDAVİLERDE OKSİTOSİN

Son zamanlarda oksitosin, büyüme ve hücre sel farklılaşma faktörü olarak gösterilmektedir. Ayrıca meme kanseri ve diğer tümörlerde, oksitosinin hücre büyümesini engelleyici etki gösterdiği kanıtlanmıştır.^[23-25] Aynı zamanda tümör hücreleri üzerindeki bu etkisine karşılık mitojenik aktivite gösterdiği de görülmüştür.^[26] Oksitosin, timositlerin hücre çoğalmasını ve prostat epitelyum, vasküler endotelyum ve trofoblastlardaki mitotik aktiviteyi düzenler.^[27] Memeli bezlerinde miyoepitelyal hücre farklılaşması ve büyümesini artırdığı da bilinen özellikleri arasındadır.^[28] Oksitosin ve reseptörleri, kalp ve ana

damarların hepsinde bulunmaktadır. Kalpte direkt veya atriyal natriüretik peptid (ANP) ile apoptoz önleyici etkiler oluşturmaktadır.^[29,30] Oksitosin kardiyak kök hücrelerin farklılaşmasını uyarır.^[31,32] Kardiyomiyositlerle ilgili yapılan bir çalışmada, standart kök hücre modeli kullanılarak, fare embriyonik karsinoma P19 hücrelerinde oksitosinin fonksiyonel kardiyomiyosit oluşumunu artırdığı ispatlanmıştır.^[33] Bu çalışma oksitosinin kardiyak farklılaşmayı artırdığını, somatik kök hücreler de dahil olmak üzere embriyonik kök hücre hatlarında kardiyomiyogenezi düzenlediğini göstermiştir.^[34,35] Yakın zamanda, Ybarra ve ark.^[35] oksitosinin, domuz kemik iliğinden alınan kök hücrelerin farklılaşmasındaki özelleşmiş kardiyak belirteç ifadesini artırdığını göstermişlerdir.

Lezyonların ayrıntılı analizleri, oksitosin salınlı nöronların aktivasyonunun, ANP salınımından sorumlu olduğunu göstermiştir.^[36] Oksitosinin fetal kalbin erken gelişim evresinde bol miktarda bulunduğu bilinmektedir. Ayrıca çeşitli kök hücre tiplerinde kardiyomiyosit üretimi için belirli bir oksitosin kapasitesinin var olduğu ispatlanmıştır.^[36] Oksitosinin mezenkimal kök hücreler ile muamelesi, kalbin korunmasında yararlı olan parakrin faktörleri uyarmaktadır. Oksitosin içeren kardiyovasküler olaylar; (i) kan basıncını azaltma (ii) negatif inotropik ve kronotropik etki (iii) parasempatik nöromodülasyon, (iv) vazodilatasyon (kan damarlarının genişlemesi) (v) anti-inflamatuvar aktivite (vi) antioksidant aktivite ve (vii) metabolik etkilerdir. Oksitosinin yukarıda bahsedilen etkileri nitrik oksit ve ANP ile sağlanır. Oksitosinin yararlı etkileri olarak; kardiyomiyositler ve kök hücreler tarafından glukoz tutulumunu artırmak, kardiyomiyosit irileşmesi ve oksidatif stresi azaltmak ve çeşitli hücre tiplerindeki mitokondriyal korunum sayılabilir. Sıçanlarda uyarılmış miyokardiyal enfarkt deneyinde, *in vivo* oksitosinin kardiyak iyileşmeyi artırdığı, inflamasyonu azalttığı ve anjiyogenezi uyardığı görülmüştür. Çünkü oksitosinin anti-enflamatuvar ve kardiyoprotektif roller oynadığı, vasküler ve metabolik fonksiyonları geliştirdiği bilinmektedir. Kordon kanından elde edilen mezenkimal kök hücrelerle yapılan çalışmada oksitosinin kök hücrelerle birlikte, iskemi-reperfüzyon hasarında kardiyak onarımını artırdığı bildirilmiştir.^[37]

Hücrel tedavilerdeki kısıtlamaların başlıca nedeni; iskemi, enflamasyon ve apoptoz arasındaki etkileşim nedeniyle, transplantasyon

sonrasında oluşan hücre kaybıdır. Noiseux ve ark.^[38] iskemik kalpte bulunan hücrelerin iyileşme potansiyellerini artırmak amaçlı, oksitosin ile ön koşullandırma yapılmış mezenkimal kök hücreleri araştırmışlardır. Bu araştırmanın sonucunda oksitosinle yapılan ön koşullandırma ile mezenkimal kök hücrelerin glukoz tutulumunda belirgin artışlar olduğu görülmüştür. Anjiyogenik, anti-apoptotik ve yeniden yapılanamayan kardiyak özellikteki genler oksitosin maruziyetinde ifade artışı göstermişlerdir. Ayrıca bu ko-kültürde apoptozun azaldığı da gözlenmiştir. Saptanan sonuçlara dayanarak oksitosin muamelesinin mezenkimal kök hücrelerde, intrinsik yolaklar ve kardiyoprotektif faktörlerin sekresyonu vasıtasıyla koruyucu bir rol oynadığı gösterilmiştir.^[38]

Kardiyak iskemi ve diyabet gibi patolojik koşullarda, oksitosin ölen kardiyak hücre üretimini stimüle eder. Bu tedavinin avantajı, oksitosinin bu üretimi organizmanın kendi kendine gerçekleştirmesini sağlaması ve hiçbir yan etkisinin olmamasıdır. Artık kalpte meydana gelen hasarlarda, oksitosin indükleyicileri ile stimülasyon sonrası otolog kök hücre nakli yapılması mümkündür.^[39] Çeşitli hücre tiplerinin oksitosin ile ön koşullandırılması onları oksidatif strese karşı dirençli hale getirmektedir.^[40]

Çizgili kasların rejeneratif kapasitesi yaşla birlikte düşüş göstermektedir. 2014 yılında yapılan bir çalışmada; emzirme, doğum ve sosyal davranışlarda rolü olduğu bilinen oksitosinin, kas dokusu rejenerasyonu ve homeostazı için gerekli olduğu bildirilmiştir.^[41] Aynı zamanda oksitosinin plazma seviyesinin de yaşla birlikte azaldığı gösterilmiştir. Oksitosin sinyallerinin engellendiği genç hayvanlarda kas rejenerasyonu azalmış fakat oksitosinin sistemik kontrolü ile mitojenle aktive olan protein kinaz (MAPK)/hücre dışı sinyalle düzenlenen kinaz (ERK) sinyal yollarının aktivasyonu vasıtasıyla proliferen olan yaşlanmış kas kök hücreleri, kas rejenerasyonunu hızlı bir şekilde artırmışlardır.^[41]

Osteoporoz dünya genelinde kırılğan kemiklilik olarak karakterize edilen majör bir hastalıktır. Elabd ve ark.,^[42] oksitosin reseptör yolağının, insan multipotent adipoz kaynaklı kök hücreler ile osteoblast/adiposit dengesinin potansiyel regülatörü olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca insan mezenkimal kök hücre farklılaşmasını kontrol ettiğini de bildirmişlerdir.

Oksitosin sinir sistemi açısından incelendiğinde, özellikle erişkin beyninin hipokampusunda, nörogenezi stimüle eden nörohipofiziyal bir hormondur. Oksitosinin adipoz doku kaynaklı kök hücrelerin nöronal farklılaşmasını ve hücre çoğalmasını artırdığı farklı konsantrasyon grupları oluşturarak gösterilmiştir.^[43,44]

Günümüzde; diyabet, obezite ve yaşlanma etkileri görülmeye başlayan kişilere otolog kök hücre tedavisi önerilmektedir. Diyabetten etkilenmiş mezenkimal kök hücrelerin anjiyogenik kapasitesinin iyileştirilmesi oksitosinle gerçekleştirilmiştir ve otolog kök hücre tedavisinde oksitosinin belirteç olarak kullanılması önerilmiştir.^[45-47]

Oksitosinin, enflamasyon ve oksidatif hasar üzerindeki etkileri de çeşitli çalışmalarda araştırılmıştır. İki farklı araştırma grubu, mesane iskemi-reperfüzyon modelinde artan malondialdehit değerinin, histopatolojik skorun, polimorf nüveli lökosit ve mast hücre sayılarının oksitosin tedavisi ile azaldığını ve azalan glutatyon peroksidaz değerinin arttığını tespit etmişlerdir.^[48,49]

Elde edilen hücrelerin klinikte kullanılabilme potansiyelleri günümüzde oldukça önemlidir. Bu hücrelerin çoğalma potansiyelinin kontrolünün sağlanması, bu hücrelerin *in vitro*'da gerekli olan hücre tiplerine dönüştürülmeleri ile mümkün olabilecektir. Günümüzdeki bilimsel veriler, teknolojik koşullar ve literatür kapsamında hücre uygulamalarında oksitosin kullanılması gelecek için umut vericidir. Rutin tedavi protokollerinin oluşması için rejeneratif tıp uygulamaları açısından uzun soluklu çalışmalar ile konu desteklenmeli ve geliştirilmelidir.

Çıkar çakışması beyanı

Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çakışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansman

Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

- Hansen JT. Head and Neck Frank Netter Atlas of Human Anatomy. Section 1, 5th ed. Philadelphia: Elsevier; 2011. p. 145-6.
- Standring S. Diencephalon. Gray's Anatomy the Anatomical Basis of Clinical Practice. Chapter 21, 40th ed. London: Churchill Livingstone Elsevier; 2008. p. 319-23.
- FitzGerald MJT, Gruener G, Mtui E. Hypothalamus. Clinical Neuroanatomy and Neuroscience. Chapter 26, 6th ed. London: Saunders Elsevier; 2012. p. 278-83.
- Kabilan A. Pharmacological role of oxytocin-a short review. Pharm Sci & Res 2014;6:220-3.
- Gainer H, Altstein M, Whitnall M, Wray S. The biosynthesis and secretion of oxytocin and vasopressin. In: Knobil E, Neill J, editors. The Physiology of Reproduction. New York: Raven Press; 1988. p. 2265-81.
- Du Vigneaud V. Trail of sulfur research: from insulin to oxytocin. Science 1956;123:967-74.
- Uzun M, Sulu N. Oksitosin ve fizyolojik etkileri. Kafkas Uni Vet Fak Derg 2002;8:91-7.
- Erbaş O. Oksitosinin fizyolojik etkileri ve klinik uygulama alanları. Izmir Univ Med J 2013;1:43-53.
- Khazipov R, Tyzio R, Ben-Ari Y. Effects of oxytocin on GABA signalling in the foetal brain during delivery. Prog Brain Res 2008;170:243-57.
- Young KA, Gobrogge KL, Liu Y, Wang Z. The neurobiology of pair bonding: insights from a socially monogamous rodent. Front Neuroendocrinol 2011;32:53-69.
- Neumann ID, Krömer SA, Toschi N, Ebner K. Brain oxytocin inhibits the (re)activity of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in male rats: involvement of hypothalamic and limbic brain regions. Regul Pept 2000;96:31-8.
- Neumann ID, Wigger A, Torner L, Holsboer F, Landgraf R. Brain oxytocin inhibits basal and stress-induced activity of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in male and female rats: partial action within the paraventricular nucleus. J Neuroendocrinol 2000;12:235-43.
- Neumann ID. Involvement of the brain oxytocin system in stress coping: interactions with the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. Prog Brain Res 2002;139:147-62.
- Huber D, Veinante P, Stoop R. Vasopressin and oxytocin excite distinct neuronal populations in the central amygdala. Science 2005;308:245-8.
- Burbach JP, Young LJ, Russell J. Oxytocin: synthesis, secretion, and reproductive functions. In: Neill JD, editor. Knobil and Neill's Physiology of Reproduction. New York: Elsevier; 2006. p. 3055-127.
- Frith U. Mind blindness and the brain in autism. Neuron 2001;32:969-79.
- Modahl C, Green L, Fein D, Morris M, Waterhouse L, Feinstein C, et al. Plasma oxytocin levels in autistic children. Biol Psychiatry 1998;43:270-7.
- Hollander E, Novotny S, Hanratty M, Yaffe R, DeCaria CM, Aronowitz BR, et al. Oxytocin infusion

- reduces repetitive behaviors in adults with autistic and Asperger's disorders. *Neuropsychopharmacology* 2003;28:193-8.
19. Hollander E, Bartz J, Chaplin W, Phillips A, Sumner J, Soorya L, et al. Oxytocin increases retention of social cognition in autism. *Biol Psychiatry* 2007;61:498-503.
 20. Blevins JE, Baskin DG. Translational and therapeutic potential of oxytocin as an anti-obesity strategy: Insights from rodents, nonhuman primates and humans. *Physiol Behav* 2015;31:9384.
 21. Neumann ID, Landgraf R. Balance of brain oxytocin and vasopressin: implications for anxiety, depression, and social behaviors. *Trends Neurosci* 2012;35:649-59.
 22. Kanwal JS, Rao PD. Oxytocin within auditory nuclei: a neuromodulatory function in sensory processing? *Neuroreport* 2002;13:2193-7.
 23. Cassoni P, Sapino A, Fortunati N, Munaron L, Chini B, Bussolati G. Oxytocin inhibits the proliferation of MDA-MB231 human breast-cancer cells via cyclic adenosine monophosphate and protein kinase A. *Int J Cancer* 1997;72:340-4.
 24. Cassoni P, Sapino A, Stella A, Fortunati N, Bussolati G. Presence and significance of oxytocin receptors in human neuroblastomas and glial tumors. *Int J Cancer* 1998;77:695-700.
 25. Copland JA, Ives KL, Simmons DJ, Soloff MS. Functional oxytocin receptors discovered in human osteoblasts. *Endocrinology* 1999;140:4371-4.
 26. Martens H, Kecha O, Charlet-Renard C, Defresne MP, Geenen V. Neurohypophysial peptides stimulate the phosphorylation of pre-T cell focal adhesion kinases. *Neuroendocrinology* 1998;67:282-9.
 27. Cassoni P, Sapino A, Munaron L, Deaglio S, Chini B, Graziani A, et al. Activation of functional oxytocin receptors stimulates cell proliferation in human trophoblast and choriocarcinoma cell lines. *Endocrinology* 2001;142:1130-6.
 28. Sapino A, Macri L, Tonda L, Bussolati G. Oxytocin enhances myoepithelial cell differentiation and proliferation in the mouse mammary gland. *Endocrinology* 1993;133:838-42.
 29. Paquin J, Danalache BA, Jankowski M, McCann SM, Gutkowska J. Oxytocin induces differentiation of P19 embryonic stem cells to cardiomyocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99:9550-5.
 30. Jankowski M, Danalache B, Wang D, Bhat P, Hajjar F, Marcinkiewicz, et al. Oxytocin in cardiac ontogeny. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 13074-13079.
 31. Soares TJ, Coimbra TM, Martins AR, Pereira AG, Carnio EC, Branco LG, et al. Atrial natriuretic peptide and oxytocin induce natriuresis by release of cGMP. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;96:278-83.
 32. Favaretto AL, Ballejo GO, Albuquerque-Araújo WI, Gutkowska J, Antunes-Rodrigues J, McCann SM. Oxytocin releases atrial natriuretic peptide from rat atria in vitro that exerts negative inotropic and chronotropic action. *Peptides* 1997;18:1377-81.
 33. Oyama T, Nagai T, Wada H, Naito AT, Matsuura K, Iwanaga K, et al. Cardiac side population cells have a potential to migrate and differentiate into cardiomyocytes in vitro and in vivo. *J Cell Biol* 2007;176:329-41.
 34. Matsuura K, Nagai T, Nishigaki N, Oyama T, Nishi J, Wada H, et al. Adult cardiac Sca-1-positive cells differentiate into beating cardiomyocytes. *J Biol Chem* 2004;279:11384-91.
 35. Ybarra N, Vincent P, Smith LC, Troncy E. Oxytocin improves the expression of cardiac specific markers in porcine bone marrow stem cells differentiation. *Res Vet Sci* 2015;98:42-50.
 36. Kim YS, Ahn Y, Kwon JS, Cho YK, Jeong MH, Cho JG, et al. Priming of mesenchymal stem cells with oxytocin enhances the cardiac repair in ischemia/reperfusion injury. *Cells Tissues Organs* 2012;195:428-42.
 37. Gutkowska J, Jankowski M, Antunes-Rodrigues J. The role of oxytocin in cardiovascular regulation. *Braz J Med Biol Res* 2014;47:206-14.
 38. Noiseux N, Borie M, Desnoyers A, Menaouar A, Stevens LM, Mansour S, et al. Preconditioning of stem cells by oxytocin to improve their therapeutic potential. *Endocrinology* 2012;153:5361-72.
 39. Szeto A, Nation DA, Mendez AJ, Dominguez-Bendala J, Brooks LG, Schneiderman N, et al. Oxytocin attenuates NADPH-dependent superoxide activity and IL-6 secretion in macrophages and vascular cells. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008;295:1495-501.
 40. Leuner B, Caponiti JM, Gould E. Oxytocin stimulates adult neurogenesis even under conditions of stress and elevated glucocorticoids. *Hippocampus* 2012;22:861-8.
 41. Elabd C, Cousin W, Upadhyayula P, Chen RY, Chooljian MS, Li J, et al. Oxytocin is an age-specific circulating hormone that is necessary for muscle maintenance and regeneration. *Nat Commun* 2014;5:4082.
 42. Elabd C, Basillais A, Beaupied H, Breuil V, Wagner N, Scheideler M, et al. Oxytocin controls differentiation of human mesenchymal stem cells and reverses osteoporosis. *Stem Cells* 2008;26:2399-407.
 43. Raymond AD, Kucherepa NN, Fisher KR, Halina WG, Partlow GD. Neurogenesis of oxytocin-containing neurons in the paraventricular nucleus (PVN) of the female pig in 3 reproductive states: puberty gilts, adult gilts and lactating sows. *Brain Res* 2006;1102:44-51.
 44. Jafarzadeh N, Javeri A, Khaleghi M, Taha MF. Oxytocin improves proliferation and neural differentiation of adipose tissue-derived stem cells. *Neurosci Lett* 2014;564:105-10.
 45. Fadini GP, Sartore S, Schiavon M, Albiero M, Baesso I, Cabrelle A, et al. Diabetes impairs progenitor cell mobilisation after hindlimb ischaemia-reperfusion injury in rats. *Diabetologia* 2006;49:3075-84.

46. Fadini GP, Albiero M, Seeger F, Poncina N, Menegazzo L, Angelini A, et al. Stem cell compartmentalization in diabetes and high cardiovascular risk reveals the role of DPP-4 in diabetic stem cell mobilopathy. *Basic Res Cardiol* 2013;108:313.
47. Kim YS, Kwon JS, Hong MH, Kang WS, Jeong HY, Kang HJ, et al. Restoration of angiogenic capacity of diabetes-insulted mesenchymal stem cells by oxytocin. *BMC Cell Biol* 2013;14:38.
48. Esin A, Esra CD, Ahmet Özer S, Şermin T, Rabia P, Göksel S, et al. The effect of oxytocin on the urinary bladder in male rats exposed to water avoidance stress: Light and electron microscopic investigation. *Marmara Pharmaceutical Journal* 2015; 19: 19-26.
49. Erkanli Senturk G, Erkanli K, Aydın U, Yücel D, İksican N, Ercan F, et al. The protective effect of oxytocin on ischemia/reperfusion injury in rat urinary bladder. *Peptides* 2013;40:82-8.