

Oksitosinin bazolateral amigdala üzerindeki etkilerinin elektrofizyolojik olarak değerlendirilmesi

Electrophysiological evaluation of oxytocin's effects on basolateral amygdala

Ejder Saylav Bora¹, Mümin Alper Erdoğan², Oytun Erbaş³

¹İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Tıp Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

²İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

³İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Amaç: Bu çalışmada spontan elektroensefalografi (EEG)'de oksitosinin bazolateral amigdala üzerine etkileri değerlendirildi.

Gereç ve yöntemler: Çalışmaya yedi Sprague Dawley cinsi erişkin erkek sıçan (ağırlık, 250-300 gr) dahil edildi. Sıçanların anestezisi için ketamin (40 mg/kg) ve ksilazin (4 mg/kg) kullanıldı. Anestezi altında drill yardımı ile kraniuma pencere açılarak stereotaksik yöntemle bregma referans alınarak bazolateral amigdala (koordinatlar AP: -2.8 mm, L: +4.8 mm, V: -8.5 mm [Paxinos]) yalıtılmış bipolar EEG elektrodu yerleştirildi. Elektrotlar dental soğuk akrilik kullanılarak kraniuma sabitlendi ve profilaktik penisilin enjeksiyonu yapıldı. Üç gün sonra sıçanlar kafesleri içerisinde uyandıktan sonra bazolateral amigdala kayıtları (10'ar dakika) spontan olarak alındı. Biopac MP30 (BIOPAC Systems Inc., CA, USA) sistemiyle alınan kayıtlar Hızlı Fourier Dönüşümü ve Güç Spektral Analizi yöntemleriyle değerlendirildi. 1-4 Hz delta, 4-8 Hz teta, 8-12 Hz alfa, 12-20 Hz beta olarak kabul edilip EEG dalgalarının yüzde baskınlıkları değerlendirildi. Birinci günde sıçanlara oksitosin hacminde %0.9 intraperitoneal (IP) sodyum klorür uygulandı ve sıçanların kafeslerinde 10'ar dakika EEG kayıtları alındı. İkinci günde sıçanlara 10 IU/kg IP oksitosin (Synpitan amp 5 IU) uygulandı ve uygulamadan beş dakika sonra sıçanların kafeslerinde 10'ar dakika EEG kayıtları alındı. Tekrar aynı yöntemlerle EEG dalgalarının yüzde baskınlıkları değerlendirildi.

Bulgular: Amigdala spontan aktivitesinde yüzde olarak baskın frekans 1-4 Hz (delta) idi. İzotonik enjeksiyonun oluşturduğu anksiyete ve stres amigdala frekansında 1-4 Hz'de baskılanma ve 4-8 Hz'de artışa neden oldu. Oksitosin enjeksiyonu, amigdala üzerindeki 1-4 Hz frekansında izotonik enjeksiyonuna göre anlamlı artış ($p < 0.05$), 4-8 Hz frekansında anlamlı ($p < 0.05$) azalmaya neden oldu.

Sonuç: Oksitosin amigdala enjeksiyon anksiyetesi ile oluşan aktivite artışını azalttı. Bu sonuç oksitosinin davranış ve fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme çalışmalarında gösterilen anksiyolitik etkisini elektrofizyolojik olarak doğruladı.

Anahtar sözcükler: Amigdala; anksiyete; elektroensefalografi; oksitosin.

ABSTRACT

Objectives: This study aims to evaluate the effects of oxytocin on basolateral amygdala in spontaneous electroencephalography (EEG).

Materials and methods: The study included seven Sprague Dawley type adult male rats (weighing, 250-300 g). Ketamine (40 mg/kg) and xylazine (4 mg/kg) were used for the anesthesia of the rats. Under anesthesia, a window was opened in the cranium with the aid of a drill and insulated bipolar EEG electrode was placed in basolateral amygdala (coordinates AP: -2.8 mm, L: +4.8 mm, V: -8.5 mm [Paxinos]) with stereotaxic method taking the bregma as reference. Electrodes were fixed in cranium using dental cold acrylic and prophylactic penicillin injection was performed. Three days later, rats' basolateral amygdala records were obtained spontaneously (for 10 minutes) while the rats were awake in their cages. The records that were obtained with Biopac MP30 (BIOPAC Systems Inc., CA, USA) system were evaluated with Fast Fourier Transform and Power Spectral Analysis methods. Delta 1-4 Hz, theta 4-8 Hz, alpha 8-12 Hz, and beta 12-20 Hz were accepted and percentage dominances of EEG waves were evaluated. On the first day, rats were performed 0.9% intraperitoneal (IP) sodium chloride in oxytocin volume and rats' EEG records were obtained for 10 minutes while in their cages. On the second day, rats were performed 10 IU/kg IP oxytocin (Synpitan amp 5 IU) and five minutes after the administration, rats' EEG records were obtained for 10 minutes while in their cages. Percentage dominances of EEG waves were reevaluated with the same methods.

Results: The dominant frequency as percentage in spontaneous amygdala activity was 1-4 Hz (delta). Anxiety and stress due to isotonic injection caused suppression at 1-4 Hz and increase at 4-8 Hz in amygdala frequency. Compared to isotonic injection, oxytocin injection caused significant increase at amygdala's 1-4 Hz frequency ($p < 0.05$) and significant decrease at 4-8 Hz frequency ($p < 0.05$).

Conclusion: Oxytocin decreased the increasing activity in amygdala due to injection anxiety. This finding validated electrophysiologically the anxiolytic effect of oxytocin demonstrated in behavior and functional magnetic resonance imaging studies.

Keywords: Amygdala; anxiety; electroencephalography; oxytocin.

Geliş tarihi: 30 Nisan 2018 **Kabul tarihi:** 22 Mayıs 2018

İletişim adresi: Dr. Ejder Saylav Bora. İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Tıp Anabilim Dalı, 35360 Karabağlar, İzmir, Türkiye.

Tel: 0532 - 450 78 55 e-posta: saylavbora@hotmail.com

Oksitosin arka hipofizden salınan dokuz aminoasitten oluşan peptid hormondur. Sisteintirozin- izolösin- glutamin- asparajin- sistein- prolin- lösin- glisin aminoasit dizilimine sahiptir. Bir internasyonal ünite (IU) oksitosin 2 mikrogram pür peptide eşdeğerdir. Oksitosinin atom ağırlığı 1007 dalton'dur. Bir mol oksitosin 1007.19 gramdır. Buradan hesap edilirse yaklaşık olarak 1 Ü oksitosin, 2 nmol'e eşdeğerdir.

1906 yılında Sir Hanry Dale tarafından bulunmuştur. Dale arka hipofiz ekstraktının gebe kedilerde uterus kontraksiyonu sağladığını göstermiştir. Yunancada hızlı doğum anlamına gelen oksitosin adını vermiştir.

Oksitosin sekansı çıkarılan ve sentezi yapılan ilk peptid hormondur. Vincent du Vigneaud tarafından da 1953 yılında ilk sentez edilmiş ve bu buluş 1955 yılında Nobel ödülü almıştır.^[1]

Oksitosin esas olarak hipotalamus supraoptik ve paraventriküler çekirdeklerinde, magnosellüler nörosekretuar hücrelerde yapılarak, arka hipofize, nörofizin aracılıklı aksonal transport ile taşınır. Ayrıca bu bölgeden çıkan aksonlar nukleus akkumbense projekte olurlar.^[2]

Oksitosinerjik nöronlar beyin ve beyin sapında geniş projeksiyona sahiptirler.^[3] Oksitosinin, beyin omurilik sıvında (BOS) yapılan ölçümlerinden diüurnal ritmi olduğu bilinmektedir. Plazmada diüurnal ritmi mevcut değildir.^[4] Beyin omurilik sıvısında bulunan oksitosin limbik sistem, beyin ve medulla spinalis kanaklıdır. Oksitosin reseptörü membranda bulunur ve Gq proteini üzerinden etkilidir.

Oksitosin reseptörü beyinde çok yaygın olarak bulunmaktadır. Bazal gangliyonlar, limbik sistem (santral amygdaloid çekirdek, ventral subikulum, talamus, hipotalamus ventromedial çekirdek), beyin sapı, spinal kord oksitosin reseptörünün bulunduğu yerler arasındadır.^[5]

Oksitosin hayvanlarda lokomotor aktiviteyi azaltır. Yüksek doz oksitosin sedatif etkiler oluşturur. Oksitosinin davranış etkileri bir saatte maksimuma ulaşır, 24 saat içinde kaybolur.^[6]

Oksitosin sağlıklı erişkinlerde sinirlilik ve anksiyetede azalmaya neden olur. Buna ek olarak öğrenmede de azalma meydana gelir.^[7] Diğer taraftan erkek sıçanlarda intraperitoneal olarak uygulanan oksitosin sosyal bellekte iyileşmeye neden olur.^[8]

Vietnam gazilerine intranazal uygulanan oksitosin posttravmatik stres bozukluğu belirtilerinde azalma sağlamıştır.^[9] Oksitosin bellek testlerindeki performansta düşmeye neden olmaktadır. Bu doğum sırasında oluşan ağrının unutulmasına neden oluyor olabilir. Oral kontraseptif kullanımı sonucu artan oksitosin sonucu oluşan bellek değişiklikleri bu mekanizma ile spekülasyona açıktır.^[10]

Obsesiv kompulsiv bozukluk (OKB) hastalarının bir kısmında hipotalamo-nörohipofizer disfonksiyon bulunduğu bilinmektedir.^[11]

Obsesiv kompulsiv bozukluk tedavisinde kullanılan klomipramin, BOS oksitosin düzeyini artırmaktadır. Oksitosin artması ile hastalığı iyileşme ilişkilidir.^[12]

Bu bulgulara karşın intranazal uygulanan oksitosin OKB semptomlarında iyileşme sağlamamaktadır.^[13]

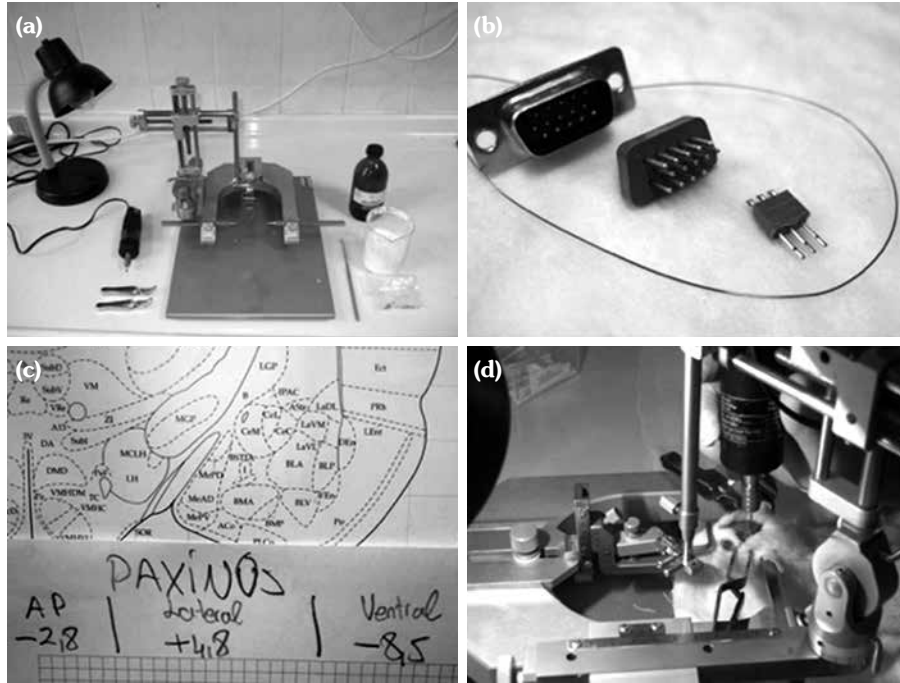
Oksitosinin analjezik etkisi bildirilmekle beraber tüm çalışmalarda bu etki gösterilmemiştir.^[14,15] Vajinal dilatasyon kan oksitosin seviyesinde artmaya neden olur ve ağrı eşik değerini yükseltir.^[16] Köpeklerde spinal kord kompresyonu ile oluşturulan boyun ağrısında BOS'da oksitosin miktarı artar. Köpeklerde lateral ventriküle oksitosin enjeksiyonu analjezik etkilere neden olur.^[17,18]

Santral uygulanan antidiüretik hormon (ADH)'nin anti-piretik etkisi iyi bilinmektedir. Oksitosinde yüksek dozda intraserebroventriküler (ICV) uygulandığında zayıf anti-piretik etki gösterir.^[19] Oksitosinin periferik veya santral yolla uygulanması yeme davranışını azaltır. Yiyecekler, kolesistokinin (CCK) veya anoreksiya indükleyen ajanlar oksitosin salımını artırarak iştahı keser.^[20]

Sıçanlarda santral uygulanan oksitosin grooming davranışında artma oluşturur. Sıçanlarda grooming stresörlere karşı verilen bir yanıttır. Grooming anksiyeteyi azaltır, çiftler arasındaki bağlanmayı kolaylaştırır.^[21]

Oksitosinin nöroprotektif etkileri son yıllarda gösterilmeye başlanmıştır. Nöral hücre kültüründe 6-hidroksidopamin (6-OHDA) ile indüklenmiş hasardan koruyucu olduğu gösterilmiştir.^[22]

Erbaş ve ark.^[22,23] rotenon ile oluşturulan Parkinson modelinde oksitosinin sinir koruyucu etkilerini ve Parkinsonda artan striatal elektriksel aktivite artışını azalttığını göstermişlerdir. Erbaş ve ark.^[24] sepsis modeli geliştirilen sıçanlarda oluşan



Şekil 1. (a) Sterotaksi cihazı. (b) Elektrot hazırlama. (c) Paxinos atlası. (d) Kraniyuma elektrot yerleştirilmesi.

kritik hasta nöropati ve miyopatisinde oksitosinin koruyucu etkisini göstermişlerdir.^[25] Yine Erbaş ve ark.^[24,25] ile Leuner ve ark.^[26] pentilentetrazol ile oluşturulan akut konvülsiyonda oksitosinin güçlü antikonvülzan özeliğini ortaya koymuşlardır.

Ayrıca Leuner ve ark.^[26] ile Legros ve ark.^[27] periferik oksitosin uygulanmasının soğuk suda zorlu yüzmeye stresi oluşturulan sıçanlarda hipokampal hücre proliferasyonunu ve nörogenezisi stimüle ettiğini göstermişlerdir.



Şekil 2. Sterotaksik yöntemle elektrotların bazolateral amigdalaaya yerleştirilmesi.

Oksitosinin davranış çalışmalarında anksiyolitik etkileri olduğu bilinmektedir. İnsanda yapılan fonksiyonel MRI çalışmalarında oksitosinin anksiyete ile oluşturulmuş amigdalar aktiviteyi baskıladığı gösterilmiştir. Bu çalışmada bazolateral amigdala'daki spontan EEG üzerine oksitosinin etkileri değerlendirildi.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmada yedi adet Sprague Dawley cinsi erişkin erkek sıçan kullanıldı. Sıçan anestezisinde ketamin (80 mg/kg) ve ksilazin (8 mg/kg) kullanıldı. Anestezi altında drill yardımı ile kraniyuma pencere açılarak ve sterotaksik yöntemle bregma referans alınarak bazolateral amigdala (koordinatlar AP: -2.8 mm, L: +4.8 mm, V -8.5 mm [Paxinos]) yalıtılmış bipolar EEG elektrodu yerleştirildi (Şekil 1).

Elektrotlar dental soğuk akrilik kullanılarak kraniyuma sabitlendi. Ardından profilaktik penisilin enjeksiyonu yapıldı. Elektrotların yerleştirilmesinden üç gün sonra sıçanlar kendi kafesleri içerisinde uyanık dururumda iken bazolateral amigdala EEG kayıtları 10'ar dakikada spontan olarak alındı. Biopac MP30 sistemiyle alınan kayıtlar FFT (Fast Fourier Transform) ve PSA (Power Spectral Analyse) yöntemleriyle

değerlendirildi. 1-4 Hz Delta, 4-8 Hz Teta, 8-12 Hz Alfa, 12-20 Hz Beta olarak kabul edilip EEG'deki dalgaların yüzde baskınlıkları değerlendirildi (Şekil 2).

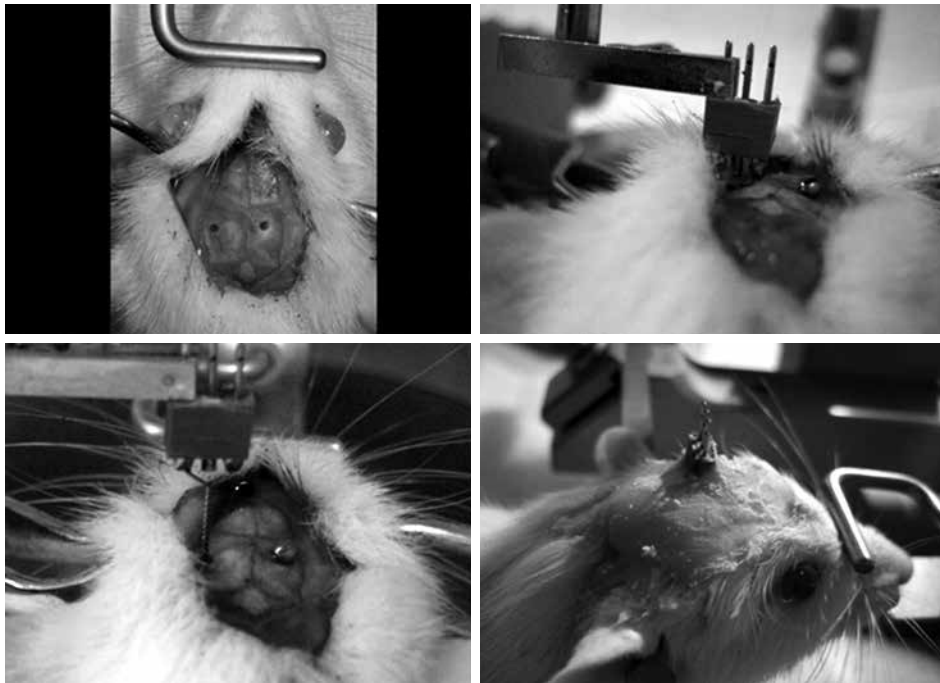
Birinci günde sıçanlara (n=7) oksitosin hacminde %0.9 NaCl (izotonik) intraperitoneal (IP) uygulanıp, kendi kafeslerinde 10'ar dakika EEG kayıtları alındı. Tekrar aynı yöntemlerle (FFT, PSA) EEG dalgalarının yüzde baskınlıkları değerlendirildi.

İkinci günde aynı sıçanlara oksitosin 10 İU/kg dozunda (Synpitan amp 5 İU) IP uygulanıp, uygulamadan beş dakika sonra kendi kafeslerinde 10'ar dakika EEG kayıtları alındı. Tekrar aynı yöntemlerle (FFT, PSA) EEG dalgalarının yüzde baskınlıkları değerlendirildi (Şekil 3).

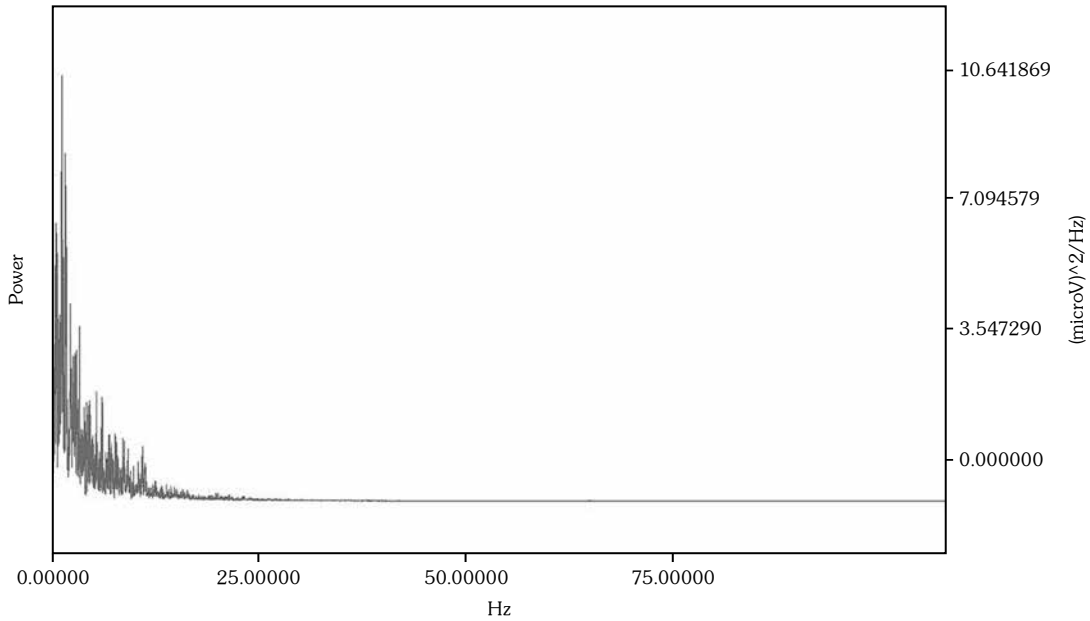
BULGULAR

Elektroensefalografi kaydı sonrasında izotonik ve bir gün sonra oksitosin verildikten sonra tekrar EEG kaydı alınıp yorumlandı. Elde edilen verilere göre amigdala spontan aktivitesinde yüzde olarak baskın frekans 1-4 Hz (Delta) (Şekil 4) bulundu.

İzotonik enjeksiyonunun oluşturduğu anksiyete ve stres amigdala'da 1-4 Hz (Delta) frekansında



Şekil 3. Elektrot yerleşimi ve akrilik ile tespit.



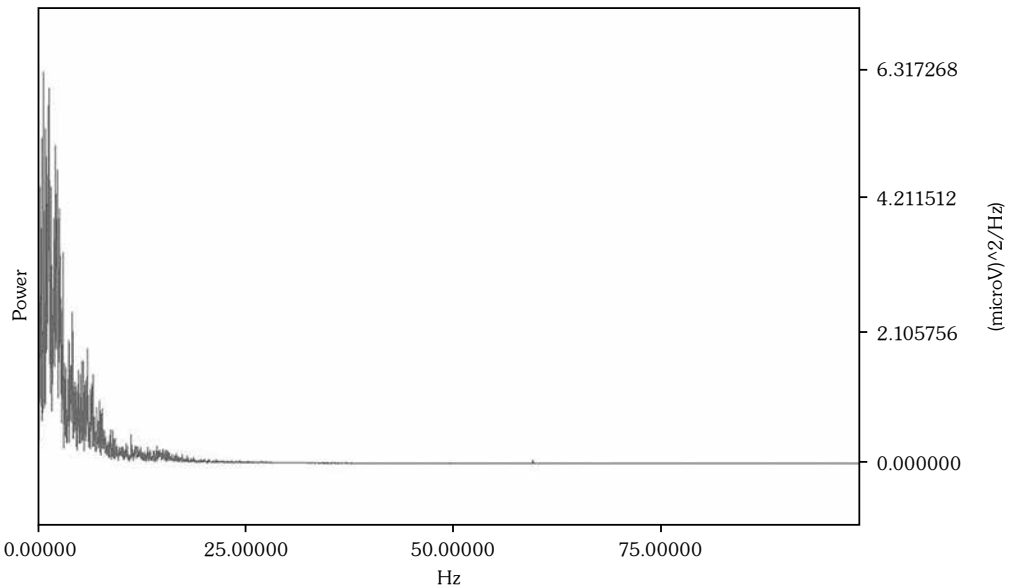
Şekil 4. Power spectral analizde naif sayıda baskın spontan amigdalar ritim Delta (1-4 Hz) bulundu.

baskılanma (Şekil 5) ve 4-8 Hz (Teta) frekansında artmaya neden oldu (Şekil 6, 7).

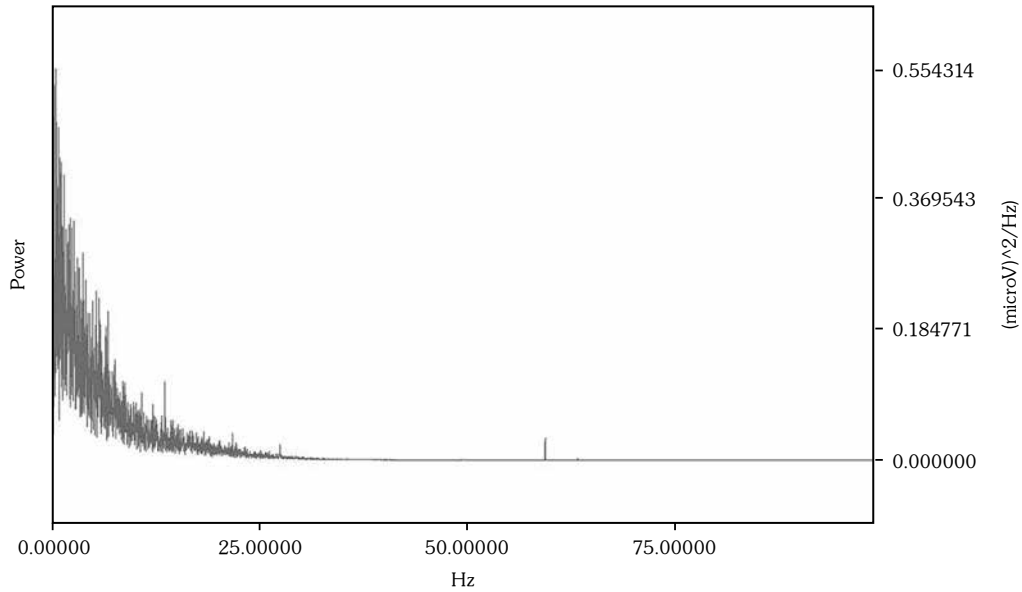
Oksitosin enjeksiyonu, amigdaladaki 1-4 Hz frekansında izotonik enjeksiyonuna göre anlamlı artma ($p<0.05$), 4-8 Hz frekansında anlamlı ($p<0.05$) azalma oluşturdu (Şekil 7).

TARTIŞMA

Oksitosinin anti enflamatuvar etkisi uzun zamandan beri bilinmektedir.^[27] Beyinde bazal gangliyonlar da birçok oksitosin reseptörü, limbik sistemik santral amigdaloid çekirdek, ventral subikulum, talamis, hipotalamus, ventromedial



Şekil 5. Power spectral analizinde salin enjeksiyonu sonrası amigdalada Teta frekansında artış.



Şekil 6. Power spectral analizinde oksitosin enjeksiyonu sonrası amigdalada Delta frekansı artmış Teta frekansı azalmış bulundu.

çekirdek, spinal kord, pons, oksitosin reseptörleri oluşturan yerlerdir.^[3] Oksitosin hayvanlarda lokomotor aktiviteye neden olur. Yüksek dozlarda sedatif etkiler yapar. Oksitosinin maksimum etkisi bir saatte oluşur, davranışsal etkisi 24 saat içinde kaybolur.^[24]

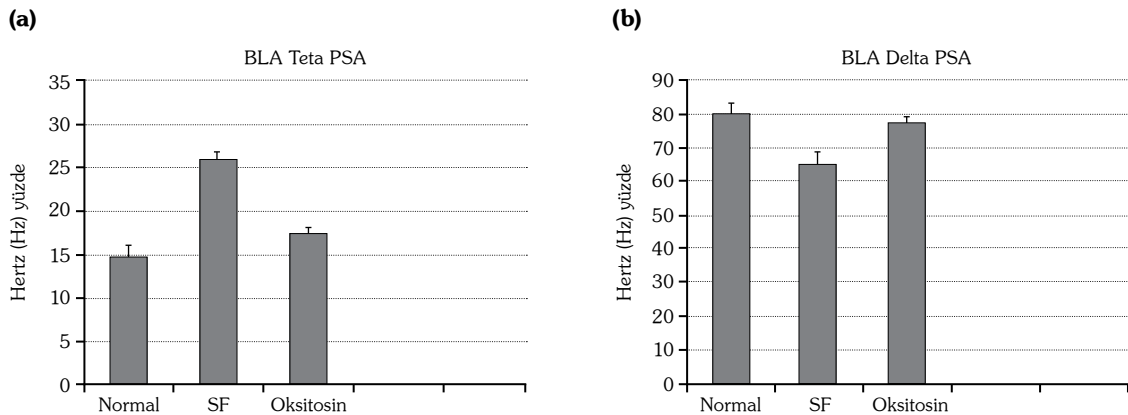
Sağlıklı yetişkinlerde oksitosin kullanılması kaygıyı azaltmaktadır. Oksitosin öte yandan öğrenmede azalmaya neden olmaktadır. Ancak intraperitoneal oksitosin uygulaması sosyal bellekte iyileşme sağlar.^[19]

Oksitoninin bir nöromodülatör olarak etkisi çok yönlü araştırılan bir konudur. Sinir hasarında

etkili bir şekilde sinir rejenerasyonunu sağladığı bilinen bir konudur. Ayrıca epilepsi modellerinde epileptik atak önleyici veya atak gücünü azaltıcı etkisi de bazı araştırmalarda gösterilmiştir.^[24]

Derin beyin EEG kaydında, oksitosinin delta frekansı sıklığını artırarak ve Teta frekansını azaltarak, salin enjeksiyon grubuyla (anksiyete oluşturmak için oluşturulan grup) karşılaştırıldığında belirgin bir anksiyolitik etki yaptığını ortaya çıkardık.

Bu çalışma oksitosinin amigdalada enjeksiyon anksiyetesi ile oluşan aktivite artışını azalttığını göstermektedir. Bu sonuç oksitosinin davranış ve fonksiyonel MRI çalışmalarında gösterilen



Şekil 7. Oksitosin ve salin enjeksiyonu sonrası (a) Teta ve (b) Delta dalgalarının değişimi. PSA: Power spectral analiz.

anksiyolitik etkisini elektrofizyolojik olarak doğrulamaktadır.^[28]

Oksitosin gibi nöropeptidler anksiyete, otizm ve kişilik bozuklukları spektrumunda gelecekte tedavi ajanı olması konusunda umut vermektedir. Bu ve gelecek çalışmalarımızda anksiyetenin beyne etkileri ve potansiyel anksiyolitik nöropeptidler (Kalsitonin, ADH) konusunda literatür katkısı yapmayı hedeflemekteyiz.

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

- Du Vigneaud V. Trail of sulfur research: from insulin to oxytocin. *Science*. 1956;123:967-74.
- Ross HE, Cole CD, Smith Y, Neumann ID, Landgraf R, Murphy AZ, et al. Characterization of the oxytocin system regulating affiliative behavior in female prairie voles. *Neuroscience* 2009;162:892-903.
- Landgraf R, Neumann ID. Vasopressin and oxytocin release within the brain: a dynamic concept of multiple and variable modes of neuropeptide communication. *Front Neuroendocrinol* 2004;25:150-76.
- Amico JA, Tenicela R, Johnston J, Robinson AG. A time-dependent peak of oxytocin exists in cerebrospinal fluid but not in plasma of humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;57:947-51.
- Tribollet E, Dubois-Dauphin M, Dreifuss JJ, Barberis C, Jard S. Oxytocin receptors in the central nervous system. Distribution, development, and species differences. *Ann N Y Acad Sci* 1992;652:29-38.
- Uvnäs-Moberg K, Ahlenius S, Hillegaard V, Alster P. High doses of oxytocin cause sedation and low doses cause an anxiolytic-like effect in male rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1994;49:101-6.
- Bruins J, Hijman R, Van Ree JM. Effect of a single dose of des-glycinamide-[Arg8]vasopressin or oxytocin on cognitive processes in young healthy subjects. *Peptides* 1992;13:461-8.
- Arletti R, Benelli A, Poggioli R, Luppi P, Menozzi B, Bertolini A. Aged rats are still responsive to the antidepressant and memory-improving effects of oxytocin. *Neuropeptides* 1995;29:177-82.
- Pitman RK, Orr SP, Lasko NB. Effects of intranasal vasopressin and oxytocin on physiologic responding during personal combat imagery in Vietnam veterans with posttraumatic stress disorder. *Psychiatry Res* 1993;48:107-17.
- Bossmar T, Forsling M, Akerlund M. Circulating oxytocin and vasopressin is influenced by ovarian steroid replacement in women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1995;74:544-8.
- Swedo SE, Leonard HL, Kruesi MJ, Rettew DC, Listwak SJ, Berrettini W, et al. Cerebrospinal fluid neurochemistry in children and adolescents with obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:29-36.
- Altemus M, Swedo SE, Leonard HL, Richter D, Rubinow DR, Potter WZ, et al. Changes in cerebrospinal fluid neurochemistry during treatment of obsessive-compulsive disorder with clomipramine. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:794-803.
- den Boer JA, Westenberg HG. Oxytocin in obsessive compulsive disorder. *Peptides* 1992;13:1083-5.
- Caldwell JD, Mason GA, Stanley DA, Jerdack G, Hruby VJ, Hill P, et al. Effects of nonapeptide antagonists on oxytocin and arginine-vasopressin-induced analgesia in mice. *Regul Pept* 1987;18:233-41.
- Crowley WR, Rodriguez-Sierra JF, Komisaruk BR. Analgesia induced by vaginal stimulation in rats is apparently independent of a morphine-sensitive process. *Psychopharmacology (Berl)* 1977;54:223-5.
- Brown DC, Perkowski S. Oxytocin content of the cerebrospinal fluid of dogs and its relationship to pain induced by spinal cord compression. *Vet Surg* 1998;27:607-11.
- Kordower JH, Bodnar RJ. Vasopressin analgesia: specificity of action and non-opioid effects. *Peptides* 1984;5:747-56.
- Lipton JM, Glyn JR. Central administration of peptides alters thermoregulation in the rabbit. *Peptides* 1980;1:15-8.
- Arletti R, Benelli A, Bertolini A. Influence of oxytocin on feeding behavior in the rat. *Peptides* 1989;10:89-93.
- Van Erp AM, Kruk MR, Semple DM, Verbeet DW. Initiation of self-grooming in resting rats by local PVH infusion of oxytocin but not alpha-MSH. *Brain Res* 1993;607:108-12.
- Bakos J, Strbak V, Ratulovska N, Bacova Z. Effect of oxytocin on neuroblastoma cell viability and growth. *Cell Mol Neurobiol* 2012;32:891-6.
- Erbaş O, Oltulu F, Taşkıran D. Amelioration of rotenone-induced dopaminergic cell death in the striatum by oxytocin treatment. *Peptides* 2012;38:312-7.
- Erbaş O, Oltulu F, Taskiran D. Suppression of exaggerated neuronal oscillations by oxytocin in a rat model of Parkinson's disease. *Gen Physiol Biophys* 2013;32:517-25.
- Erbaş O, Yılmaz M, Korkmaz HA, Bora S, Evren V, Peker G. Oxytocin inhibits pentylentetrazol-induced seizures in the rat. *Peptides* 2013;40:141-4.
- Erbaş O, Ergenoglu AM, Akdemir A, Yeniel AÖ, Taskiran D. Comparison of melatonin and oxytocin in the prevention of critical illness polyneuropathy in rats with experimentally induced sepsis. *J Surg Res* 2013;183:313-20.
- Leuner B, Caponiti JM, Gould E. Oxytocin stimulates adult neurogenesis even under conditions of stress and elevated glucocorticoids. *Hippocampus* 2012;22:861-8.
- Legros JJ, Chiodera P, Geenen V, Smits S, von Frenckell R. Dose-response relationship between plasma oxytocin and cortisol and adrenocorticotropin concentrations during oxytocin infusion in normal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1984;58:105-9.
- Viviani D, Stoop R. Opposite effects of oxytocin and vasopressin on the emotional expression of the fear response. *Prog Brain Res* 2008;170:207-18.