

Oksitosin ve Psikiyatrik Bozukluklar

Oxytocin and Psychiatric Disorders

Gökçe Nur Say, Mahmut Müjdecı

Öz

Oksitosin anne ve bebeğin bağlanması, çiftlerin bağlanması ve sosyal davranışlarda rol oynayan bir nöropeptiddir. Otizm, şizofreni, duygudurum bozuklukları, anksiyete bozuklukları, dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğu, alkol/madde bağımlılığı, agresyon, intihar, yeme bozuklukları ve kişilik bozuklukları gibi pek çok psikiyatrik bozuklukta oksitosin sistemine ait anormallikler tespit edilmiştir. Bu bulgular oksitosinin psikiyatrik bozuklukların tedavisinde kullanımının araştırıldığı çalışmalara öncülük etmiştir. Çalışmaların sonuçları incelendiğinde oksitosinin psikiyatrik bozukluklar üzerindeki etkisi umut vericidir. Bu derlemede oksitosinin duygu ve davranışlardaki rolü ve psikiyatrik bozukluklar üzerine etkileri ele alınmıştır.

Anahtar sözcükler: Oksitosin, psikiyatrik bozukluklar, sosyal davranış, otizm.

Abstract

Oxytocin is a neuropeptide that plays critical role in mother-infant bonding, pair bonding and prosocial behaviors. Several neuropsychiatric disorders such as autism, schizophrenia, affective disorders, anxiety disorders, attention deficit/hyperactivity disorder, alcohol/substance addiction, aggression, suicide, eating disorders and personality disorders show abnormalities of oxytocin system. These findings have given rise to the studies searching therapeutic use of oxytocin for psychiatric disorders. The studies of oxytocin interventions in psychiatric disorders yielded potentially promising findings. This paper reviews the role of oxytocin in emotions, behavior and its effects in psychiatric disorders.

Key words: Oxytocin, psychiatric disorders, social behavior, autism.

İNSANLARDA ve hayvanlarda yapılan birçok çalışma oksitosinin bağlanma ve sosyal davranışlarda rol oynadığını göstermektedir. Oksitosinin sosyal alanda güçlükler ile karakterize otizm ve şizofreni başta olmak üzere pek çok psikiyatrik bozuklukta tedavi amaçlı kullanımı araştırılmaya devam etmektedir. Bu derlemede oksitosinin duygu ve davranışlardaki rolü ve psikiyatrik bozukluklar üzerine etkileri ele alınmıştır.

Bağlanmadaki rolünden dolayı “aşk hormonu” olarak da adlandırılan oksitosin, dokuz tane aminoasitten oluşan bir nöropeptiddir. Oksitosin periferik dolaşımında hormon olarak, merkezi sinir sisteminde ise nörotransmitter olarak görev yapar (Churchland ve Winkielman 2012). Hipotalamusun supraoptik ve paraventriküler çekirdeklerinde üretilerek hipofiz bezinin arka lobunda depolanır. Buradan periferik dolaşıma salınarak doğum eylemi sırasında uterusun kasılmasını ve emzirme sırasında sütün kanallardan dışarı atılmasını sağlar (Insel 2010). Merkezi sinir sisteminde ise oksitosin paraventriküler çekirdekten amigdala, hipokampus ve nukleus akumbense uzanan nöronlardan

salınarak davranışsal ve psikolojik etkiler meydana getirir. Bugüne kadar tanımlanmış olan bir tane oksitosin reseptörü (OXTR) vardır. Bu reseptör beyinde ve vücutta cinsiyete ve türe özgü şekilde dağılım gösterir. Meme bezleri, uterin miyometriyum, gastrointestinal sistem, kalp kası ve vasküler endotelium OXTR'nin vücutta bulunduğu yerlerdir. Beyinde ise korteks, hipokampus, nukleus akkumbens, hipotalamus, limbik sistem, bazal ganglionlar, medial preoptik alan, olfaktör bulbus bu reseptörün yoğun olarak bulunduğu alanlardır. OXTR, G-proteinine bağlı reseptör ailesinden olup, reseptör iki farklı G-proteinine bağlanır. Oksitosinin reseptöre bağlanmasının ardından reseptörün vücuttaki yerleşimine bağlı olarak farklı hücre içi süreçler devreye girer. Ayrıca, OXTR'nin sayısı doğum ve doğum sonrası gibi hayatın bazı dönemlerinde artma ve azalma gösterir. OXTR ekspresyonundaki dinamik değişiklikler ve hücre içinde farklı süreçlerin aktive olması oksitosin sistemindeki kişisel farklılıkları da beraberinde getirir (Buisman-Pijlman ve ark. 2014).

Oksitosinin Duygu ve Davranışlardaki Rolü

Oksitosinin annelik davranışı, anne-bebek bağlanması ve laktasyondaki rolü hayvanlarda ve insanlarda yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Nukleus akkumbens ve plazmada oksitosin düzeyi yüksek olan tarla farelerinin yavrularıyla daha çok ilgilendikleri ve oksitosin antagonisti verilmesinin annelik davranışını engellediği gösterilmiştir (Hollander ve ark. 2003). Annelere bebeklerinin resmi gösterildiğinde dopaminerjik ödül sistemine ait beyin bölgelerinde (ventral striatum ve medial prefrontal korteks) ve hipotalamustaki oksitosinden zengin alanlarda aktivite artışı olduğu ve aktivite artışının plazma oksitosin düzeyleri ile uyumlu olduğu bulunmuştur (Strathearn ve ark. 2009, Atzil ve ark. 2011). Normal doğum yapan annelerde sezeryan doğum yapanlara göre, doğum sonrası depresyon sıklığının daha düşük olduğu, anne-bebek bağlanmasının ve stresle başetme becerilerinin daha iyi olduğu, laktasyonla ilgili sorunlara daha az rastlandığı görülmüştür (Uvnäs-Moberg ve ark. 1990, Landry ve ark. 1998, Uvnäs-Moberg 1998).

Oksitosinin çiftler arasındaki bağlanmadaki rolünün anlaşılmasına hayvan deneyleri öncülük etmiştir. Bilim adamları genetik olarak birbirine çok benzeyen iki tarla faresi türünün neden birbirlerinden çok farklı bağlanma ve sosyal davranış şekilleri gösterdiklerini araştırmışlardır. İki tür arasındaki farklılığın oksitosin reseptörlerinin beyindeki dağılımının ve yoğunluğunun farklı olmasından kaynaklandığını bulmuşlardır (Lucht ve ark. 2009). Tek eşli olan ve yavrularına uzun süre bakım veren türün nukleus akumbensindeki oksitosin reseptör yoğunluğunun uzun süreli bağlar kuramayan, çok eşli türe göre daha fazla olduğu gösterilmiştir (Bartz ve McClines 2007). Çalışmalar bağlanmada oksitosinin yanı sıra mezolimbik ödül yollarından salınan dopaminin de önemli rolü olduğunu ortaya koymuştur. Tek eşli farelerde çiftleşme sırasında nukleus akumbensten salgılanan dopaminin ve D2 reseptörlerinin bağlanmayı sağladığı (Young ve ark. 2011), bunu takiben sayısı artan D1 reseptörlerinin ise bağlanmanın devam etmesinde rol oynadığı gösterilmiştir (Resendez ve Aragona 2013).

İnsanlarda ve hayvanlarda yapılan çok sayıda çalışma oksitosinin sosyal davranışlarda görev aldığını ortaya koymuştur (Heinrichs ve ark. 2003, Kosfeld ve ark. 2005, Domes ve ark. 2007, Guastella ve ark. 2008, Heinrichs ve ark. 2009, Domes ve ark. 2010, Insel 2010, Domes ve ark. 2014). Oksitosin verilmesinin insanlarda gözle bakmayı

arttırdığı (Guastella ve ark. 2008) ayrıca başkalarının duygularını anlamada (Domes ve ark. 2007) ve yüzleri tanımada etkili olduğu bulunmuştur (Savaskan ve ark. 2008).

Oksitosinin etkilerinden bir diğeri de stresle tetiklenen kortizol salınımını baskılayarak anksiyeteyi azaltması ve güven duygusu meydana getirmesidir (Heinrichs ve ark. 2003, Kosfeld ve ark. 2005, Guastella ve ark. 2008, Heinrichs ve ark. 2009). İnsanlarda yapılan çift kör plasebo kontrollü bir çalışma, çiftlere tartışmadan önce intranasal verilen oksitosinin kortizol düzeyini ve anksiyeteyi azalttığını, pozitif iletişimi ise arttırdığını ortaya koymuştur (Ditzen ve ark. 2009). Oksitosin amigdaladaki GABAerjik nöronlar vasıtasıyla korku yanıtının baskılanmasını sağlar (Viviani ve Stroop 2008). Ayrıca oksitosin beyinsapının uyarılmasını da engelleyerek korku yanıtı sırasında ortaya çıkan otonomik belirtileri de baskılar (Kirsch ve ark. 2005). Bununla birlikte, oksitosinin antiinflamatuvar etkisi sebebiyle yara iyileşmesinde rol aldığı ve ağrı kesici etki gösterdiği bildirilmiştir (Pettersson ve ark. 1998, Grewen ve ark. 2008).

Beyinde oksitosin salınımının dokunma, güzel kokular ve müzik ile uyarıldığı bulunmuştur. Sanat terapisi, meditasyon, aromaterapi gibi alternatif terapilerin oksitosin salınımını artırarak etki gösteriyor olabileceği düşünülmüştür (Uvnas-Moberg ve Pettersson 2005).

Oksitosin ve Psikiyatrik Bozukluklar

Otizm, şizofreni, duygudurum bozuklukları, yaygın anksiyete bozukluğu (YAB), sosyal fobi (SF), travma sonrası stres bozukluğu (TSSB), obsesif kompulsif bozukluk (OKB), dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğu (DEHB), alkol/madde bağımlılığı, agresyon, intihar, yeme bozuklukları ve kişilik bozuklukları gibi pek çok psikiyatrik bozuklukta oksitosin düzeylerinin sağlıklı kontrollerden farklı olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmaların sonuçları oksitosinin psikiyatrik bozukluklarda iyileştirici etkisinin araştırıldığı çalışmalara öncülük etmiştir (Ishak ve ark. 2011).

Otizm

Otizmi olan çocuklarda plazma oksitosin düzeyi sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede düşük bulunurken oksitosin öncülleri ise yüksek bulunmuştur (Green ve ark. 2001, Miller ve ark. 2013). Ayrıca birçok çalışmada otizmde oksitosin reseptör geninde polimorfizm olduğu saptanmıştır. (Lerer ve ark. 2008, Liu ve ark. 2010, Li ve ark. 2012).

Oksitosinin sınırlı ve tekrarlayıcı ilgi alanı ve davranışlar üzerine etkilerinin araştırıldığı plasebo kontrollü üç çalışmadan ikisinde oksitosinin stereotipik davranışları anlamlı derecede azalttığı bulunmuştur (Hollander ve ark. 2003, Anagnostou ve ark. 2012, Dadds ve ark. 2014). Oksitosinin otizmde görülen sosyal etkileşimdeki eksiklikler üzerine etkisinin araştırıldığı çalışmalar incelendiğinde üç çalışmadan ikisinde oksitosinin göz temasını arttırdığı görülmüştür (Andari ve ark. 2010, Dadds ve ark. 2014).

Otizmi olan bireylerde oksitosinin duyguları tanıma üzerine etkileri de plasebo kontrollü çalışmalar ile araştırılmıştır. Hollander ve arkadaşları (2007) oksitosin infüzyonunun konuşmaların duygusal içeriğini tanımada anlamlı olarak etkili olduğunu bulmuşlardır. Gözlerden akıl okuma testi kullanılarak yapılan iki çalışmadan birinde intranasal (i.n.) olarak verilen oksitosinin akut etkileri değerlendirilirken (Guastella ve ark. 2010) diğer çalışmada altı hafta süreyle oksitosin verilen erişkin hastalar değerlendirmeye alınmıştır (Anagnostou ve ark. 2012). Her iki çalışmada da oksitosinin test performansında plaseboya göre anlamlı ölçüde iyileşme sağladığı görülmüştür (Anag-

nostou ve ark. 2012, Guastella ve ark. 2014). Oksitosinin uzun süreli kullanıldığı çalışmada etki büyüklüğü daha yüksek bulunmuştur (Anagnostou ve ark. 2012). Bu sonuçların aksine yakın zamanda otizmi olan çocuklarda yapılan bir çalışmada katılımcılara 4 gün süreyle günde tek doz i.n. oksitosin verilmiştir. Bu çalışmada yüzden duyguları tanıma testinde oksitosin ile plasebo grupları arasında anlamlı fark saptanmamıştır (Dadds ve ark. 2014).

Oksitosinin otizmde genel işlevsellik üzerine etkilerinin değerlendirildiği iki çalışmada da genel hastalık şiddetinde plaseboya kıyasla anlamlı bir düzelme görülmemiştir (Anagnostou ve ark. 2012, Dadds ve ark. 2014). Otizmde oksitosinin etkinliğini değerlendiren çalışmalar yan etkiler açısından incelendiğinde genel olarak oksitosinin iyi tolere edildiği ve tıbbi müdahale gerektirecek düzeyde bir yan etki oluşmadığı görülmüştür. Ayrıca güvenlik açısından oksitosinin verilme şekilleri arasında (i.v. veya i.n.) fark olmadığı tespit edilmiştir (Ishak ve ark. 2011).

Otizmde oksitosinin etkinliği ile ilgili çalışmalar incelendiğinde birbiriyle çelişen sonuçlarının olduğu dikkat çekmektedir. Sonuçlar arasındaki çelişiklere metodolojik ve kişisel biyolojik farklılıklar yol açmış olabilir. Muhtemel nedenler şu şekilde sıralanabilir: 1)örneklem gruplarının yaşlarının (çocuk veya erişkin) farklı olması, 2)katılımcıların otistik bozukluk alt gruplarının ve klinik özelliklerinin farklı olması, 3)oksitosinin uygulanma şeklinin (i.v. infüzyon veya i.n.) farklı olması, 4)oksitosinin uygulanma dozunun farklı olması (10-48 IU arasında değişmektedir), 5 oksitosinin uygulanma süresinin farklı olması (4 gün-6 hafta arasında değişmektedir), 6)etkinliği değerlendirmede kullanılan test ve ölçeklerin farklı olması, 7)plasebo içeriklerinin farklı olması (salin solüsyonu veya birebir benzerlik gösteren plasebo), 8)oksitosin sistemindeki kişisel farklılıklar (reseptör polimorfizmi, reseptör duyarlılığı, reseptör dağılımı, bazal oksitosin düzeyi v.b.).

Yazındaki randomize plasebo kontrollü çalışmaların metaanalizine göre oksitosinin otizmin çekirdek belirtileri üzerine etki büyüklüğü orta derecededir (Preti ve ark. 2014). Fakat daha kesin sonuçlara varabilmek için yukarıda belirtilen hususların dikkate alındığı, daha geniş örneklemelerde yapılan çalışmalara ve sonuçların tekrarlanması ihtiyacı vardır.

Şizofreni

Şizofrenide sosyal içe çekilmenin görülmesi, bilim adamlarına sosyal davranışlarda rol oynayan oksitosinin etiolojide rol oynayabileceğini düşündürmüştür. Yapılan çalışmalarda şizofrenide oksitosin seviyesinde anormallikler olduğu, yüksek plazma düzeylerinin daha hafif pozitif belirti şiddeti ve daha hafif sosyal defisit ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Linkowski ve ark. 1984, Rubin ve ark. 2010, Rubin ve ark. 2011). Son çalışmalarda ise, oksitosin reseptör genindeki polimorfizmin şizofrenide belirti şiddeti ve antipsikotiklere yanıt ile ilişkili olduğu bulunmuştur (Souza ve ark. 2010a, Souza ve ark. 2010b).

Şizofren hastalara i.n. olarak verilen oksitosinin pozitif belirtiler, sosyal içe çekilme ve bilişsel belirtiler üzerine etkili olduğu görülmüştür (Pedersen ve ark. 2011, Davis ve ark. 2013). Ayrıca klozapin gibi bazı atipik antipsikotiklerin oksitosin düzeyini arttırdıkları gözlenmiştir (Uvnas-Moberg ve ark. 1992). Çalışmaların sonuçları ümit verici olmakla beraber, oksitosinin şizofrenide terapötik bir ajan olarak kullanımına ilişkin halen yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Duygudurum Bozuklukları

Major depresyonu olanlarda plazma oksitosin düzeyi düşük bulunmuştur (Frasch ve ark. 1995). Özsoy ve arkadaşları (2009) unipolar veya bipolar depresyonu olan kadınlarda oksitosin seviyelerinin sağlıklı kontrollerden daha düşük olduğunu, erkeklerde ise normal olduğunu bildirmişlerdir. Hayvan modellerinde ise oksitosinin antidepresan etkinlik gösterdiği görülmüştür (Neumann ve Landgraf 2012). Ayrıca, oksitosin infüzyonunun seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) etki ettiği temel alan olan rafe çekirdeğinde serotonin salınımını arttırdığı gözlenmiştir (Yoshida ve ark. 2009).

Yazında, bildiğimiz kadarıyla, bipolar bozuklukta oksitosin düzeyinin araştırıldığı sadece bir çalışma bulunmaktadır. Turan ve arkadaşları (2013), bipolar bozukluğu olanlarda sağlıklı kontrollere göre serum oksitosin düzeyinin anlamlı olarak yüksek olduğunu bulmuşlardır. Ayrıca, manik atakta hastaların oksitosin düzeyinin depresif ataktaki veya remisyonadaki hastalara kıyasla anlamlı derecede daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir.

Son yayınlanan bir çalışmada ise, doğum eylemini indüklemek için anneye oksitosin verilmesinin bebekte ileriki yaşamda bipolar bozukluk gelişme riskini 2.4 kat arttırdığı bildirilmiştir (Freedman ve ark. 2015). Oksitosinin bipolar bozukluğun etyolojisindeki rolünü araştıran çalışma sayısı kısıtlı olup, bildiğimiz kadarı ile tedavi etkinliğinin araştırıldığı çalışma bulunmamaktadır.

Yaygın Anksiyete Bozukluğu

Stresli ve korkulu durumlar oksitosin sistemini uyarak hem merkezi sinir sisteminde hem de periferde oksitosin salınımına sebep olmaktadır (Engelmann ve ark. 2004, Neumann 2007). Plazma oksitosin seviyesi ile sürekli kaygı düzeyi arasında kadınlarda pozitif bir ilişki saptanırken (Holt-Lunstad ve ark. 2001), başka bir çalışmada erkeklerde plazma oksitosin seviyesi durumluk kaygı skorları ile ters ilişkili bulunmuştur (Weissman ve ark. 2013).

YAB olanlarda üç hafta süreyle verilen oksitosinin belirtilerde azalma sağladığı gösterilmiştir (Myers ve ark. 2014). Oksitosinin akut olarak uygulanmasının da anksiyeteyi azalttığı bildirilmiştir (de Oliveira ve ark. 2012). Sonuç olarak, plazma oksitosin düzeylerinin psikopatolojinin yanı sıra cinsiyete göre değiştiği söylenebilir.

T travma Sonrası Stres Bozukluğu

Vietnam savaşına katılan ve TSSB yaşayan askerlerde i.n. oksitosin ile travmatik olayın tekrar tekrar hatırlanmasında azalma gözlenmiştir (Pitman ve ark. 1993). Koşullanma/söndürme paradigmasına maruz bırakılan sağlıklı gönüllülerde oksitosinin söndürme sırasında oluşan bedensel yanıtı ve amigdala aktivitesini azalttığı görülmüştür (Acheson ve ark. 2013, Eckstein ve ark. 2015). Beklenmedik şekilde ortaya çıkan tehlike durumunda ise oksitosinin irkilme yanıtını arttırdığı bulunmuştur (Grillon 2013). Çalışmalardan elde edilen bu bulgular, sentetik oksitosinin etkinliğinin travmatik olayın özelliklerine göre değiştiğini düşündürmektedir.

Sosyal Fobi

SF yaşayan bireyler ile yapılan plasebo kontrollü bir çalışmada, maruz bırakma tedavisine kombine olarak oksitosin verilen grupta kendini olumlu değerlendirmede anlamlı derecede artma olduğu gözlenmiştir (Guestella ve ark. 2009). Oksitosinin SF olan

bireylerde korkulu yüzlere bakarken oluşan amigdala hiperaktivasyonunu baskıladığı (Labuschagne ve ark. 2010), ayrıca amigdalanın insula ve anterior singulat korteks ile olan bağlantılarında aktivite artışına sebep olduğu gösterilmiştir (Gorka ve ark. 2015). Çalışmaların sonuçları, SF hastalarında görülen tehdit içeren sosyal uyaranların oluşturduğu artmış anksiyete yanıtında oksitosinin etkili olabileceğini göstermektedir.

Obsesif Kompulsif Bozukluk

Gebeliğin üçüncü trimesterinden itibaren beyin omurilik sıvısında (BOS) oksitosin düzeyi yükselmektedir. OKB olgularının %18.6'sında belirtilerin gebelikte başladığı, %55.9'unda ise belirtilerin gebelikte şiddetlendiği görülmüştür (Epperson ve ark. 1996). Bir çalışmada, OKB olan bireylerde BOS'ta ölçülen oksitosin düzeyi sağlıklı kontrollerden ve Tourette sendromu grubundan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Yazında oksitosinin OKB'de terapötik etkinliğinin değerlendirildiği plasebo kontrollü iki çalışma bulunmaktadır. Her iki çalışmada da oksitosin ile OKB belirtilerinde iyileşme gözlenmemiştir (den Boer ve Westenberg 1995, Epperson ve ark. 1996).

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu

DEHB olan çocuklarda yapılan bir çalışmada serum oksitosin düzeyi DEHB grubunda sağlıklı kontrollerden anlamlı olarak düşük bulunmuştur. İlaç kullanan ve kullanmayan DEHB olguları karşılaştırıldığında ise, ilaç kullanan grupta oksitosin düzeyi anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca, oksitosin düzeyinin toplam belirti skoru ve dikkat eksikliği skoru ile negatif korelasyon gösterdiği görülmüştür (Sasaki ve ark. 2015).

Perinatal dönemde doğum indüksiyonu için anneye oksitosin verilmesinin bebekte ileriki yaşamda DEHB gelişme riskini arttırdığı bildirilmiştir (Kurth ve Haussmann 2011). Oksitosinin DEHB'nin etyolojisindeki rolünü araştıran çalışmaların sayısı çok kısıtlı olup, bildiğimiz kadarı ile tedavi amaçlı kullanımı hakkında henüz herhangi bir çalışma bulunmamaktadır.

Alkol/Madde Bağımlılığı

Kişisel genetik farklılıklar ve çevresel faktörler (anne yoksunluğu, erken dönem olumsuz yaşam olayları) oksitosin sisteminin gelişimi üzerinde etkilidir. Genetik ve çevresel faktörler oksitosin düzeyinde, reseptör sayısında ve sistemin duyarlılığında değişikliklere yol açarlar. Oksitosin sisteminin gelişimi sırasında oluşan bu bozuklukların strese dayanıklılığı azalttığı ve bağımlılığın gelişmesinde rol oynadığı düşünülmektedir. Ayrıca, erken dönemde alkol/madde kullanımının başlaması da oksitosin sisteminin gelişimini olumsuz yönde etkileyerek madde bağımlılığının ortaya çıkmasını ve devam etmesini kolaylaştırmaktadır (Buisman-Pijlman ve ark. 2014).

Yapılan çalışmalarda metamfetaminin (ekstazi) hem deney hayvanlarında hem de insanlarda plazma oksitosin seviyesini akut dönemde arttırdığı gözlenmiştir. Özellikle eğlence mekânlarında kullanılan bu maddenin akut dönemde sosyalliği arttırıcı etkisinde oksitosin salınımındaki artışın rol oynadığı düşünülmüştür (Dumont ve ark. 2009, Broadbear ve ark. 2011). Başka bir çalışmada ise kronik kokain, morfin, kannabis ve alkol kullanımının ratlarda beyinden oksitosin salınımını azalttığı bulunmuştur. Oksitosinerjik aktivitedeki azalmanın uzun süreli madde kullanan kişilerde ortaya çıkan sosyal işlevlerde bozulmadan sorumlu olabileceği belirtilmiştir (McGregor ve Bowen 2012).

Oksitosinin madde bağımlılığında tedavi edici etkilerinin araştırılması 1990 yıllarının ortalarında yapılan hayvan deneyleri ile başlamıştır. Oksitosinin ratlarda morfin, alkol ve kokain toleransını azalttığı (McGregor ve Bowen 2012, Sarnyai ve Kovacks 2014), kokain ve metamfetamin kullanımına bağlı oluşan stereotipik hareketleri azalttığı (McGregor ve Bowen 2012) gözlenmiştir. İnsanlarda yapılan çalışmalarda ise, akut alkol detoksifikasyonu alan hastalarda i.n. oksitosinin ihtiyaç duyulan lorazepam dozunu, yoksunluk ve aşerme belirtilerini azalttığı görülmüştür (Pedersen 2014). Benzer şekilde esrar bağımlılarında tek doz i.n. oksitosinin sosyal stresle tetiklenen aşermeyi plaseboya göre anlamlı düzeyde azalttığı rapor edilmiştir (Mc Rae-Clark 2013). Çalışmaların sonuçları umut vaat etmekle beraber, bağlanma örüntüsüne göre alt gruplara ayrılan örneklerde oksitosinin etkinliğinin ve uygun kullanım dozu ve süresinin araştırıldığı çalışmalara gerek vardır.

Agresyon

Oksitosin geni veya reseptörü inaktive edilen deney hayvanlarında sosyal davranışlarda değişiklikler ve agresyon artışı gözlenmiştir (Takayanagi ve ark. 2005). İnsanlarda ise yaşam boyu agresyon skoru ile BOS'ta ölçülen oksitosin düzeyinin ters ilişkili olduğu bulunmuştur. Bu çalışmada oksitosin düzeyi ile kişilik bozukluğu varlığının ilişkisi de araştırılmış olup, ilişki saptanmamıştır (Lee ve ark.2009). Başka bir çalışmada ise, çocuklardaki agresif davranışlar ile oksitosin reseptör genindeki polimorfizm ilişkili bulunmuştur (Beitchman ve ark. 2012). Sonuçlar oksitosinin agresif davranışların etiolojisinde rolü olabileceğini düşündürmektedir.

Yeme Bozuklukları

Anoreksiya nervoza tanısı alan hastaların plazma oksitosin düzeylerinin sağlıklı kontrollerden daha düşük olduğu, oksitosin düzeyinin kemik mineral yoğunluğu ve leptin düzeyi ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir. Ayrıca oksitosin salınımındaki bozukluk ile bu hastalardaki anksiyete ve depresyon düzeyi de ilişkili bulunmuştur (Lawson ve ark. 2013). Başka bir çalışmada ise, yeme bozukluğu olanlarda i.n. oksitosinin yemekle ilgili uyarana artmış dikkati ve olumsuz beden algısını azalttığı gösterilmiştir (Kim ve ark. 2014).

İntihar

Bildiğimiz kadarı ile yazında bu konuda yapılan iki çalışma bulunmaktadır. Her iki çalışmada da intihar girişimi olanlarda sağlıklı kontrollere göre BOS'ta oksitosin düzeyinin anlamlı olarak daha düşük olduğu saptanmıştır (Lee ve ark.2009, Jokinen ve ark. 2012).

İstismar

Çocuklukta istismar veya ihmale uğrayan kadınlarda BOS'ta ölçülen oksitosin düzeyinin uğramayanlara kıyasla daha düşük olduğu bildirilmiştir. Ayrıca oksitosin düzeyleri ile istismarın süresi ve şiddeti arasında negatif korelasyon saptanmıştır (Heim ve ark. 2009). Yazında çocuklukta cinsel istismara uğrayanlarda plazma oksitosin düzeylerinin kontrollerden yüksek bulunduğu çalışmalar da mevcuttur (Pierrehumbert ve ark. 2009, Parker ve ark. 2010). Sonuçlar arasındaki farklılıklar istismar dışındaki travmaların ve

erişkin dönemdeki psikopatolojinin dikkate alınmamış olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Borderline Kişilik Bozukluğu

Borderline kişilik bozukluğu olan kadınlarda plazma oksitosin düzeyi sağlıklı kontrolle-re göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Yapılan bir fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRI) çalışmasında ise borderline kişilik bozukluğu olanlarda kızgın yüzlere bakıldığında amigdalada aşırı bir aktivasyon olduğu, oksitosinin ise bu aktiviteyi ve sosyal tehditlere aşırı duyarlılığı azalttığı gözlenmiştir (Bertsch ve ark. 2013, Brüneve ark. 2013).

Sonuç ve Öneriler

Günümüzde oksitosin sadece obstetrik durumlarda kullanılmak üzere onay almıştır. Yapılan çalışmaların sonuçları ümit verici olmakla beraber, gelecek çalışmalarda aydınlatılmayı bekleyen konular vardır. Öncelikle, aynı psikiyatrik tanıyı alan hastalar belirti dağılımı ve şiddetindeki farklılığın yanında genetik ve epigenetik özellikler açısından farklılıklar gösterirler. Çalışmalar oksitosin sisteminin kişisel farklılıklar gösterdiğini ortaya koymaktadır. Oksitosin ve reseptörüne ait genlerin ekspresyonu, bazal oksitosin düzeyi, oksitosin reseptörlerinin duyarlılığı, sayısı, yerleşimi ve oksitosin sisteminin diğer sistemlerle etkileşimi kişiden kişiye değişmektedir. Ayrıca, olumlu veya olumsuz yaşam olayları ve sosyal deneyimler de oksitosin sisteminde değişikliklere yol açmaktadır. Çalışmalarda oksitosin yanıtını etkileyen nörobiyolojik, bilişsel ve davranışsal özelliklerin belirlenmesine, böylece hangi hastaların tedaviye daha iyi yanıt vereceğini anlamamıza ihtiyaç vardır. İkinci olarak, cinsiyet oksitosin yanıtını etkileyen bir diğer faktördür. Yazındaki çalışmaların çoğu kadın katılımcılar ile yapılmış olup, sonuçların genellenmesini güçleştirmektedir. Üçüncüsü, yazındaki çalışmalarda oksitosin kısa süreli ve düşük doz olarak uygulanmıştır. Oksitosinin terapötik etkinliğinden bahsedebilmek için yüksek doz ve uzun dönem kullanımdaki sonuçların ve yan etkilerin çalışılmasına ihtiyaç vardır. Son olarak, oksitosinin diğer tedaviler ile (farmakolojik tedaviler ve psikoterapi) kombine olarak kullanıldığındaki etkinliği aydınlatılmayı bekleyen bir konudur (Kim ve ark. 2014).

Çalışmaların sonuçlarına genel olarak bakıldığında oksitosinin psikiyatrik hastalıkların belirtilerinde çoğunlukla azalmaya sebep olduğu söylenebilir. Fakat, yazında oksitosinin çeşitli psikiyatrik bozuklukların kliniğinde kötüleşmeye sebep olabileceğini bildiren çalışmalar da mevcuttur. Hayvan deneylerinde oksitosin ile başkalarını dışlama ve kıskançlık şeklinde davranışların ortaya çıktığı bildirilmiştir. Psikiyatrik bozukluklarda görülen sosyal alandaki sorunlar iki farklı şekilde olabilmektedir. Bunlardan birisi özellikle otizmde görülen “sosyal beceri eksikliği”, diğeri ise şizofreni ve depresyonda görülen “sosyal yanlılık”tır. Sosyal yanlılığın ön planda olduğu hastalar sosyal ipuçlarını üzerine alma ve yanlış yorumlama eğilimi gösterirler. Oksitosinin sanrılarının ön planda olduğu şizofreni vakalarında ve ağır depresyonda sosyal yanlılığı arttırarak klinik kötüleşmeye sebep olabileceği düşünülmektedir. Bu sebeple şizofreni alttıplerinde oksitosinin etkinliğinin araştırıldığı çalışmalara ihtiyaç vardır (Zik ve Roberts 2015).

Sonuç olarak, neredeyse tüm psikiyatrik hastalıklarda oksitosin sistemine ait bozuklukların görülmesi ve bu nörohormonun tedavi etkinliğine dair bulgular heyecan vericidir. Oksitosinin otizm, şizofreni, depresyon, anksiyete bozukluğu, bağımlılık, yeme

bozukluğu ve kişilik bozukluklarında tedavi etkinliğinin değerlendirildiği plasebo kontrollü çalışmalara ve sonuçların tekrarlanması ihtiyacı vardır. DEHB, intihar, agresyon ve bipolar bozuklukta oksitosin düzeyinde anormallik saptansa da, oksitosinin tedavi amaçlı kullanımına dair çalışma bildiğimiz kadarı ile henüz bulunmamaktadır. Oksitosinin tek başına veya diğer tedavilerle kombine olarak etkinliğinin kanıtlanması özellikle otizm, madde bağımlılığı, kişilik bozuklukları, anoreksiya nervosa gibi mevcut farmakolojik tedavilerin yetersiz kaldığı bozuklukların tedavisinde çığır açabilir.

Kaynaklar

- Acheson D, Feifel D, de Wilde S, McKinney R, Lohr J, Risbrough V (2013) The effect of intranasal oxytocin treatment on conditioned fear extinction and recall in a healthy human sample. *Psychopharmacol*, 229:199-208.
- Anagnostou E, Soorya L, Chaplin W, Bartz J, Halpern D, Wasserman S et al. (2012) Intranasal oxytocin versus placebo in the treatment of adults with autism spectrum disorders: a randomized controlled trial. *Mol Autism*, 3:16.
- Andari E, Duhamel JR, Zalla T, Herbrecht E, Leboyer M, Sirigu A (2010) Promoting social behavior with oxytocin in high-functioning autism spectrum disorders. *Proc Natl Acad Sci USA*, 107: 4389-4394.
- Atzil S, Hendler T, Feldman R (2011) Specifying the neurobiological basis of human attachment: brain, hormones, and behavior in synchronous and intrusive mothers. *Neuropsychopharmacology*, 36:2603-2615.
- Bartz JA, McClnes LA. (2007) CD38 regulates oxytocin secretion and complex social behavior. *Bioessays*, 29:837-841.
- Beitchman JH, Zai CC, Muir K, Berall L, Nowrouzi B, Choi E et al. (2012) Childhood aggression, callous-unemotional traits and oxytocin genes. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 21:125-132.
- Bertsch K, Gamer M, Schmidt B, Schmidinger I, Walther S, Kästel T et al. (2013) Oxytocin and reduction of social threat hypersensitivity in women with borderline personality disorder. *Am J Psychiatry*, 170:1169-1177.
- Broadbent JH, Tunstall B, Beringer K (2011) Examining the role of oxytocin in the interoceptive effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, 'ecstasy') using a drug discrimination paradigm in the rat. *Addict Biol*, 16:202-14.
- Brüne M, Ebert A, Kolb M, Tas C, Edell MA, Roser P (2013) Oxytocin influences avoidant reactions to social threat in adults with borderline personality disorder. *Hum Psychopharmacol*, 28:552-561.
- Buisman-Pijlman FT, Sumracki NM, Gordon JJ, Hull PR, Carter CS, Tops M (2014) Individual differences underlying susceptibility to addiction: Role for the endogenous oxytocin system. *Pharmacol Biochem Behav*, 119:22-38.
- Churchland PS, Winkielman P (2012) Modulating social behavior with oxytocin: how does it work? what does it mean? *Horm Behav*, 61:392-399.
- Dadds MR, Macdonald E, Cauchi A, Williams K, Levy F, Brennan J (2014) Nasal oxytocin for social deficits in childhood autism: A randomized controlled trial. *J Autism Dev Disord*, 44:521-531.
- Davis MC, Lee J, Horan WP, Clarke AD, McGee MR, Green MF et al. (2013) Effects of single dose intranasal oxytocin on social cognition in schizophrenia. *Schizophr Res*, 147:393-397.
- den Boer JA, Westenberg HGM (1992) Oxytocin in obsessive compulsive disorder. *Peptides*, 13:1083-1085.
- de Oliveira DC, Zuari AW, Graeff FG, Queiroz RH, Crippa JA (2012) Anxiolytic-like effect of oxytocin in the simulated public speaking test. *J Psychopharmacol*, 26:497-504.
- Ditzen B, Schaer M, Gabriel B, Bodenmann G, Ehler U, Heinrichs M (2009) Intranasal oxytocin increases positive communication and reduces cortisol levels during couple conflict. *Biol. Psychiatry*, 65:728-731.
- Domes G, Heinrichs M, Michel A, Berger C, Herpertz SC (2007) Oxytocin improves "mindreading" in humans. *Biol Psychiatry*, 61:731-733.
- Domes G, Kumbier E, Heinrichs M, Herpertz SC (2014) Oxytocin promotes facial emotion recognition and amygdala reactivity in adults with asperger syndrome. *Neuropsychopharmacology*, 39:698-706.
- Domes G, Lischke A, Berger C, Grossmann A, Hauenstein K, Heinrichs M et al. (2010) Effects of intranasal oxytocin on emotional face processing in women. *Psychoneuroendocrinology*, 35:83-93.
- Dumont GJ, Sweep FC, van der Steen R, Hermesen R, Donders AR, Touw DJ et al. (2009) Increased oxytocin concentrations and prosocial feelings in humans after ecstasy (3,4-methylenedioxymethamphetamine) administration. *Soc Neurosci*, 4: 359-366.
- Eckstein M, Becker B, Scheele D, Scholz C, Preckel K, Schlaepfer TE et al. (2015) Oxytocin facilitates the extinction of conditioned fear in humans. *Biol Psychiatry*, 78:194-202.

- Engelmann M, Landgraf R, Wotjak CT (2004) The hypothalamic-neurohypophysial system regulates the hypothalamic-pituitary-adrenal axis under stress: an old concept revisited. *Front Neuroendocrinol*, 25:132-149.
- Epperson CN, McDougle CJ, Price LH (1996) Intranasal oxytocin in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry*, 40:547-549.
- Frasch A, Zetzsche T, Steiger A, Jirikowski GF (1995) Reduction of plasma oxytocin levels in patients suffering from major depression. *Adv Exp Med Biol*, 395:257-258.
- Freedman D, Brown AS, Shen L, Schaefer CA (2015) Perinatal oxytocin increases the risk of offspring bipolar disorder and childhood cognitive impairment. *J Affect Disord*, 173:65-72.
- Green LA, Fein D, Modahl C, Feinstein C, Waterhouse L, Morris M (2001) Oxytocin and autistic disorder: alteration in peptide forms. *Biol. Psychiatry*, 50:609-613.
- Greven KM, Light KC, Mechlin B, Girdler SS (2008) Ethnicity is associated with alterations in oxytocin relationships to pain sensitivity in women. *Ethn Health*, 13:219-241.
- Grillon C, Krimsky M, Charney DR, Vytal K, Ernst M, Cornwell B (2013) Oxytocin increases anxiety to unpredictable threat. *Mol Psychiatry*, 18:958-960.
- Guastella AJ, Einfeld SL, Gray KM, Rinehart NJ, Tonge BJ, Lambert TJ et al. (2010) Intranasal oxytocin improves emotion recognition for youth with autism spectrum disorders. *Biol Psychiatry*, 67:692-694.
- Guastella AJ, Mitchell PB, Dadds MR (2008) Oxytocin increases gaze to the eye region of human faces. *Biol Psychiatry*, 63:3-5.
- Heim C, Young LJ, Newport DJ, Mletzko T, Miller AH, Nemeroff CB (2009) Lower CSF oxytocin concentrations in women with a history of childhood abuse. *Mol. Psychiatry*, 14:954-958.
- Heinrichs M, Baumgartner T, Kirschbaum C, Ehlert U (2003) Social support and oxytocin interact to suppress cortisol and subjective responses to psychosocial stress. *Biol Psychiatry*, 54:1389-1398.
- Heinrichs M, von Dawans B, Domes G (2009) Oxytocin, vasopressin, and human social behavior. *Front Neuroendocrinol*, 30:548-557.
- Hollander E, Bartz J, Chaplin W, Phillips A, Sumner J, Soorya L et al. (2007) Oxytocin increases retention of social cognition in autism. *Biol Psychiatry*, 61:498-503.
- Hollander E, Novotny S, Hanratty M, Yaffe R, DeCaria CM, Aronowitz BR et al. (2003) Oxytocin infusion reduces repetitive behaviors in adults with autistic and Asperger's disorders. *Neuropsychopharmacology*, 28:193-198.
- Holt-Lunstad J, Birmingham W, Light KC (2011) The influence of depressive symptomatology and perceived stress on plasma and salivary oxytocin before, during and after a support enhancement intervention. *Psychoneuroendocrinol*, 36:1249-1256.
- Insel TR (2010) The challenge of translation in social neuroscience: a review of oxytocin, vasopressin, and affiliative behavior. *Neuron*, 65:768-779.
- Ishak WW, Kahloon M, Fakhry H (2011) Oxytocin role in enhancing well-being: a literature review. *J Affect Disord*, 130:1-9.
- Kim S, Soeken TA, Cromer SJ, Martinez SR, Hardy LR, Strathearn L (2014) Oxytocin and postpartum depression: delivering on what's known and what's not. *Brain Res*, 1580:219-232.
- Kim YR, Kim CH, Cardi V, Eom JS, Seong Y, Treasure J (2014) Intranasal oxytocin attenuates attentional bias for eating and fat shape stimuli in patients with anorexia nervosa. *Psychoneuroendocrinol*, 44:133-142.
- Kirsch P, Esslinger C, Chen Q, Mier D, Lis S, Siddhanti S et al. (2005) Oxytocin modulates neural circuitry for social cognition and fear in humans. *J Neurosci*, 25: 11489-11493.
- Kosfeld M, Heinrichs M, Zak PJ, Fischbacher U, Fehr E (2005) Oxytocin increases trust in humans. *Nature*, 435:673-676.
- Kurth L, Haussmann R (2011) Perinatal Pitocin as an early ADHD biomarker: neurodevelopmental risk? *J Atten Disord*, 15:423-431.
- Jokinen J, Chatzittofis A, Hellström C, Nordström P, Uvnäs-Moberg K, Asberg M (2012) Low CSF oxytocin reflects high intent in suicide attempters. *Psychoneuroendocrinol*, 37:482-490.
- Landry SH, McGrath SK, Kennel JH (1998) The effects of doula support during labor on mother-infant interaction at 2 months. *Pediatr Res*, 42:13.
- Lawson EA, Holsen LM, Santin M, DeSanti R, Meenaghan E, Eddy KT et al. (2013) Postprandial oxytocin secretion is associated with severity of anxiety and depressive symptoms in anorexia nervosa. *J Clin Psychiatry*, 74:e451-e457.
- Lee R, Ferris C, Van de Kar LD, Coccaro EF (2009) Cerebrospinal fluid oxytocin, life history of aggression, and personality disorder. *Psychoneuroendocrinol*, 34:1567-1573.
- Lerer E, Levi S, Salomon S, Darvasi A, Yirmiya N, Ebstein RP (2008) Association between the oxytocin receptor (OXTR) gene and autism: relationship to Vineland Adaptive Behavior Scales and cognition. *Mol Psychiatry*, 13:980-988.
- Li X, Zou H, Brown WT (2012) Genes associated with autism spectrum disorder. *Brain Res Bull*, 88:543-552.
- Linkowski P, Geenen V, Kerkhofs M, Mendlewicz J, Legros JJ (1984) Cerebrospinal fluid neuropeptides in affective illness and in schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Neurol Sci*, 234:162-165.

- Liu X, Kawamura Y, Shimada T, Otowa T, Koishi S, Sugiyama T et al. (2010) Association of the oxytocin receptor (OXTR) gene polymorphisms with autism spectrum disorder (ASD) in the Japanese population. *J Hum Genet*, 55:137-141.
- Lucht MJ, Barnow S, Sonnenfeld C, Rosenberger A, Grabe HJ, Schroeder W et al. (2009) Associations between the oxytocin receptor gene (OXTR) and affect, loneliness and intelligence in normal subjects. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 33:860-866.
- McGregor IS, Bowen MT (2012) Breaking the loop: oxytocin as a potential treatment for drug addiction. *Horm Behav*, 61:331-339.
- McRae-Clark AL, Baker NL, Maria MM, Brady KT (2013) Effect of oxytocin on craving and stress response in marijuana-dependent individuals: a pilot study. *Psychopharmacol*, 228:623-631.
- Miller M, Bales KL, Taylor SL, Yoon J, Hostetler CM, Carter CS (2013) Oxytocin and vasopressin in children and adolescents with autism spectrum disorders: sex differences and associations with symptoms. *Autism Res*, 6:91-102.
- Myers AJ, Williams L, Gatt JM, McAuley-Clark EZ, Dobson-Stone C, Schofield PR et al. (2014) Variation in the oxytocin receptor gene is associated with increased risk for anxiety, stress and depression in individuals with a history of exposure to early life stress. *J Psychiatr Res*, 59:93-100.
- Neumann ID (2007) Stimuli and consequences of dendritic release of oxytocin within the brain. *Biochem Soc Trans*, 35:1252-1257.
- Neumann ID, Landgraf R (2012) Balance of brain oxytocin and vasopressin: implications for anxiety, depression, and social behaviors. *Trends Neurosci*, 35:649-659.
- Ozsoy S, Esel E, Kula M (2009) Serum oxytocin levels in patients with depression and the effects of gender and antidepressant treatment. *Psychiatry Res*, 169:249-252.
- Parker KJ, Kenna HA, Zeitzer JM, Keller J, Blasey CM, Amico JA, Schatzberg AF (2010) Preliminary evidence that plasma oxytocin levels are elevated in major depression. *Psychiatry Res*, 178:359-362.
- Pedersen CA (2014) Schizophrenia and alcohol dependence: diverse clinical effects of oxytocin and their evolutionary origins. *Brain Res*, 1580:102-123.
- Pedersen CA, Gibson CM, Rau SW, Salimi K, Smedley KL, Casey RL et al. (2011) Intranasal oxytocin reduces psychotic symptoms and improves Theory of Mind and social perception in schizophrenia. *Schizophr Res*, 132:50-53.
- Petersson M, Lundberg T, Sohlström A, Wiberg U, Uvnäs-Moberg K (1998) Oxytocin increases the survival of musculocutaneous flaps. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 357:701-704.
- Pierrehumbert B, Torrisi R, Glatz N, Dimitrova N, Heinrichs M, Halfon O (2009) The influence of attachment on perceived stress and cortisol response to acute stress in women sexually abused in childhood or adolescence. *Psychoneuroendocrinology*, 34:924-938.
- Pitman RK, Orr SP, Lasko NB (1993) Effects of intranasal vasopressin and oxytocin on physiologic responding during personal combat imagery in Vietnam veterans with posttraumatic stress disorder. *Psychiatry Res*, 48:107-117
- Preti A, Melis M, Siddi S, Vellante M, Doneddu G, Fadda R (2014) Oxytocin and autism: a systematic review of randomized controlled trials. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 24:54-68.
- Resendez SL, Aragona BJ (2013) Aversive motivation and the maintenance of monogamous pair bonding. *Rev Neurosci*, 24:51-60.
- Rubin LH, Carter CS, Drogos L, Pournajafi-Nazarloo H, Sweeney JA, Maki PM (2010) Peripheral oxytocin is associated with reduced symptom severity in schizophrenia. *Schizophr Res*, 124:13-21.
- Rubin LH, Carter CS, Drogos L, Jamadar R, Pournajafi-Nazarloo H, Sweeney JA et al. (2011) Sex-specific associations between peripheral oxytocin and emotion perception in schizophrenia. *Schizophr Res*, 130:266-270.
- Sarnyai Z, Kovács GL (2014) Oxytocin in learning and addiction: From early discoveries to the present. *Pharmacol Biochem Behav*, 119:3-9.
- Sasaki T, Hashimoto K, Oda Y, Ishima T, Kurata T, Takahashi J et al. (2015) Decreased levels of serum oxytocin in pediatric patients with attention deficit/hyperactivity disorder. *Psychiatry Res*, 228:746-751.
- Savaskan E, Ehrhardt R, Schulz A, Walter M, Schachinger H (2008) Post-learning intranasal oxytocin modulates human memory for facial identity. *Psychoneuroendocrinology*, 33:368-374.
- Strathearn L, Fonagy P, Amico J, Montague PR (2009) Adult attachment predicts maternal brain and oxytocin response to infant cues. *Neuropsychopharmacology*, 34:2655-2666.
- Souza RP, de Luca V, Meltzer HY, Lieberman JA, Kennedy JL (2010a) Schizophrenia severity and clozapine treatment outcome association with oxytocinergic genes. *Int J Neuropsychopharmacol*, 13:793-798.
- Souza RP, Ismail P, Meltzer HY, Kennedy JL (2010b) Variants in the oxytocin gene and risk for schizophrenia. *Schizophr Res*, 121:279-80.
- Takayanagi Y, Yoshida M, Bielsky IF, Ross HE, Kawamata M, Onaka T et al. (2005) Pervasive social deficits, but normal parturition, in oxytocin receptor-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci USA*, 102:16096-16101.

- Turan T, Uysal C, Asdemir A, Kılıç E (2013) May oxytocin be a trait marker for bipolar disorder? *Psychoneuroendocrinology*, 38:2890-2896.
- Uvnäs-Moberg K (1998) Antistress pattern induced by oxytocin. *News Physiol Sci*, 13:22-26.
- Uvnäs-Moberg K, Alster P, Svensson TH (1992) Amperozide and clozapine but not haloperidol or raclopride increase the secretion of oxytocin in rats. *Psychopharmacol*, 109:473-476.
- Uvnäs-Moberg K, Petersson M (2005) Oxytocin, a mediator of anti-stress, well-being, social interaction, growth and healing. *Z Psychosom Med Psychother*, 51:57-80.
- Uvnäs-Moberg K, Widström AM, Nissen E, Björvell H (1990) Personality traits in women 4 days postpartum and their correlation with plasma levels of oxytocin and prolactin. *J Psychosom Obstet Gynecol*, 11:261-273.
- Viviani D, Stoop R (2008) Opposite effects of oxytocin and vasopressin on the emotional expression of the fear response. *Prog Brain Res*, 170:207-218.
- Weisman O, Zagoory-Sharon O, Schneiderman I, Gordon I, Feldman R (2013) Plasma oxytocin distributions in a large cohort of women and men and their gender-specific associations with anxiety. *Psychoneuroendocrinol*, 38:694-701.
- Yoshida M, Takayanagi Y, Inoue K, Kimura T, Young LJ, Onaka T et al. (2009) Evidence that oxytocin exerts anxiolytic effects via oxytocin receptor expressed in serotonergic neurons in mice. *J Neurosci*, 29:2259-2271.
- Young KA, Gobrogge KL, Liu Y, Wang Z (2011) The neurobiology of pair bonding: insights from a socially monogamous rodent. *Front Neuroendocrinol*, 32:53-69.
- Zik JB, Roberts DL (2015) The many faces of oxytocin: implications for psychiatry. *Psychiatry Res*, 226:31-37.

Gökçe Nur Say, Yrd.Doç.Dr., Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Samsun; **Mahmut Müjdedi**, Arş.Gör., Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Samsun.

Yazışma Adresi/Correspondence: Gökçe Nur Say, Ondokuz Mayıs Üniv. Tıp Fak. Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi ABD, Samsun, Turkey. E-mail: gokcenurtasdemir@yahoo.com.tr

Bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir - No conflict of interest is declared related to this article

Çevrimiçi adresi / Available online: www.cappsy.org/archives/vol8/no2/

Geliş tarihi/Submission date: 29 Mart/March 29, 2015 · **Kabul Tarihi/Accepted** 25 Mayıs/May 25, 2015
