

Diyabetik Nöropatili Fare Modelinde Oksitosinin Analjezik Etkisinin Araştırılması

Investigation of the Analgesic Effects of Oxytocin in Mice Model of Diabetic Neuropathy

Dr. Ergül ALÇIN,^a
Dr. İhsan SERHATLIOĞLU,^b
Dr. Sibel ÖZCAN,^c
Dr. Ahmet AYAR,^d
Dr. Selim KUTLU,^e
Dr. Mete ÖZCAN,^b
Dr. Haluk KELEŞTİMUR^e

^aFizyoloji AD,
İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Malatya

^bBiyofizik AD

^cAnestezi AD,

^eFizyoloji AD,
Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Elazığ

^dFizyoloji AD,
Karadeniz Teknik Üniversitesi
Tıp Fakültesi, Trabzon

Geliş Tarihi/Received: 06.05.2010

Kabul Tarihi/Accepted: 29.08.2010

Yazışma Adresi/Correspondence:

Dr. Mete ÖZCAN
Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Biyofizik AD, Elazığ,
TÜRKİYE/TURKEY
mozcan@firat.edu.tr

ÖZET Amaç: Oksitosin (OT)'in doğum ve laktasyondaki temel rolüne ilaveten beyinde nöromodülatör veya nörotransmitter fonksiyonları bilinmektedir. Oksitosinerjik sistemin ağrı modülasyonu üzerine modülatör fonksiyonları bilinmektedir, ancak nöropatik ağrı üzerindeki etkisiyle ilgili oldukça sınırlı sayıda araştırma bulunmaktadır. Bu çalışmada, OT'nin diyabetik fare modelinde nöropatik ağrı üzerine etkisi in vivo "hot plate" testi kullanılarak incelenmiştir. **Gereç ve Yöntemler:** Deneylere başlamadan önce bir hafta süreyle erişkin erkek Balb/C cinsi fareler "hot plate" testine alıştırıldı. "Hot-plate" analjezimetre kullanılarak zarar verici ısı uyarımına karşı ekstremitelerini hızla çekme süreleri belirlendi. İntraperitoneal (i.p.) streptozotocin enjeksiyonuyla diyabet oluşturuldu. Diyabetik kontrol ile farklı OT dozları (10, 30 ve 100 µg/kg) uygulanan toplam 4 deney grubu oluşturuldu (n= 10, her bir grup). OT'nin i.p. enjeksiyonunu takiben 5., 10., 15., 20., 30. ve 60. dakikalarda 7 defa ağrı eşiği değerleri ölçüldü. Diyabetik kontrol grubuna ise i.p. serum fizyolojik enjekte edildi. OT uygulamaları ve aynı sürelerdeki kontrol grubu değerlerinin istatistiksel analiz için tek yönlü varyans analizi, gruplararası farklılığın tespitinde ise Dunnett's testi kullanıldı. **Bulgular:** OT'nin farklı dozlarda analjezik etkinliği belirlendi. OT (10 µg/kg) kontrol grubuyla karşılaştırıldığında sadece 10. dakikada ağrı eşiğini yükseltti (p< 0.05). 30 µg/kg OT ise 5. ve 10. dakikalarda ağrı eşiğini yükseltti (p< 0.05). Benzer şekilde 100 µg/kg OT uygulanması kontrol grubuyla karşılaştırıldığında 5. 10. ve 15. dakikalarda ağrı eşiğini yükseltti (p< 0.05). **Sonuç:** Bu çalışmanın bulguları diyabetik farelerde OT'nin analjezik etkiye sahip olabileceğini göstermektedir. Bu sonuçlar, OT'nin nöropatik ağrının tedavisinde terapötik potansiyeline yönelik ilave kanıtlar sağlamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Oksitosin; ağrı; diyabetik nöropatiler; fareler

ABSTRACT Objective: In addition to its essential role in parturition and lactation, oxytocin (OT) is known to function as a neuromodulator or neurotransmitter in the brain. It is known that the oxytocinergic system has a modulatory function on nociception but the effect of OT on neuropathic pain is less studied. In this study, the effects of OT in mice model of painful diabetic neuropathy were investigated by using in vivo hot plate test. **Material and Methods:** Adult male Balb/C mice were allowed to acclimate to the hot plate for a period of 1 week prior to the experiments. Paw withdrawal latency to noxious heat was determined using hot-plate analgesia meter. Diabetes was induced by intraperitoneal injection of streptozotocin. A total of 4 experimental groups including diabetic control and different doses of OT (10, 30 and 100 µg/kg) were designed (n= 10 for each groups). OT was administered by intraperitoneal injection to the animals and hot-plate test was repeated for 7 times at 5th, 10th, 15th, 20th, 25th, 30th and 60th minutes. Physiological saline was administered to the diabetic control group. Pain threshold values were determined and analyzed by one-way analysis of variance followed by a pairwise comparison using a Dunnett's t-test on the ranked data. **Results:** The analgesic effectiveness of different doses of OT was measured. OT (10 µg/kg) increased the paw withdrawal latency, only in the 10th minute, compared to same period of control group (p< 0.05). 30 µg/kg OT significantly increased the pain threshold in both 5th and 10th minute compared to control (p< 0.05). The highest dose of OT (100 µg/kg) increased the pain threshold in the 5th, 10th and 15th minute (p< 0.05). **Conclusion:** Data from this study indicated that OT has analgesic action in diabetic mice. This result may provide additional insight for therapeutic potential of OT in the treatment of neuropathic pain.

Key Words: Oxytocin; pain; diabetic neuropathies; mice

Ağrı, “vücudun bir bölgesinden kaynaklanan, doku harabiyetine bağlı veya başka bir nedenle ortaya çıkan, insanın geçmişteki deneyimleriyle de ilgili, hoş olmayan emosyonel ve sensöriyel bir duydur”. Etiyolojisine göre ağrı, nosiseptif, nöropatik ve karışık tip ağrı şeklinde sınıflandırılabilir.¹⁻³

Nöropatik ağrı yaklaşık olarak popülasyonun %1’ini etkilemektedir ve bu oran kadınlarda ve yaşlı insanlarda daha da artmaktadır.⁴ Bu ağrı türü öncelikli olarak sinir sistemi lezyonu veya disfonksiyonu sonucunda spontan olarak ortaya çıkabilir. Nöropatik ağrı durumunda ağrı eşiği düştüğü için normalde ağrısız olan uyaranlar ağrıya neden olabilir. Aynı zamanda uyarıya yanıt hem süreklilik hem de genlik bakımından daha belirgin olabilir ve ağrı hissi hasarsız bölgelere yansiyabilir.⁵ Etkin bir tedavisi olmayan nöropatik ağrının tedavisi için analjeziklerin iki önemli sınıfı olan opioidler ve nonstreoid antiinflamatuvar (NSAİ) ilaçlar yaygın olarak kullanılmaktadır.⁶⁻⁹ Opioidlerin uzun süreli kullanımı, ilaca karşı tolerans ve bağımlılık gelişmesine neden olabilir. Bu nedenle antidepresanlar ve antiepileptik ilaçlar, yan etkileri ve güvenli ilaç profilleri nedeni ile klinikte uzun zamandan beri tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır.^{10,11} Bununla birlikte nöropatik ağrının yaygın ve standart bir tedavi şekli bulunmamaktadır.

Hipotalamustaki supraoptik ve paraventriküller nükleuslarda bulunan magnoselüler nöronlarda sentezlenen oksitosin hormonu (OT), aksonal transportla nörohipofize taşınarak kana salgılanır. OT temel olarak laktasyon döneminde süt salgılanması ve doğum sürecinde de uterusun kasılmasında rol oynamaktadır. Ayrıca paraventriküller nükleusun parvoselüler nöronları da OT sentezleyerek santral sinir sistemi (SSS)’nin bazı bölgelerine projeksiyonlar yapmaktadır.¹² Bu bölgelerdeki parvoselüler aksonal uçlardan salıverilen OT nörotransmitter ve nöromodülatör olarak rol oynamaktadır. OT besin alımında azalmaya, anne-like davranışının oluşmasına, antistres etkilere neden olmaktadır.¹³⁻¹⁵ OT için önemli bir hedef alanı da ağrı modülasyonudur. OT’in farelerde, sıçanlarda, köpeklerde ve insanlarda belirgin olarak analjezik etkiye sahip olduğu belirlenmiştir.¹⁶⁻¹⁹

Oksitosinin bu bilinen antinosiseptif etkilerinin yanında nöropatideki analjezik etkinliğini konu alan oldukça sınırlı sayıda araştırma bulunmaktadır.

Bu çalışmanın amacı, diyabet oluşturulmuş erişkin erkek farelerde, sistemik yolla oksitosin uygulanmasının, bir in vivo davranış testi olan “hot plate” analjezimetrede ağrı eşiği üzerindeki etkilerini araştırmaktır.

■ GEREÇ VE YÖNTEMLER

“HOT PLATE” ANALJEZİMETRE İLE NOSİSEPTİF DAVRANIŞ TESTİ

Bu çalışmada ağırlıkları 30 ± 5 g olan Balb/C cinsi erişkin erkek fareler kullanıldı. Hayvanlar 23 ± 1 °C sıcaklıkta, 12 saat aydınlık ve 12 saat karanlık ortamda tutularak standart pellet sıçan yemleri ve musluk suyuyla beslenmeleri sağlandı. Tüm deneysel aşamalar yerel etik kurul izni alındıktan sonra “Guide for the Care and Use of Laboratory Animals www.nap.edu/catalog/5140.html” prensipleri doğrultusunda gerçekleştirildi.

“Hot plate” analjezimetrenin (Harvard Co., Katalog No: BS4 52-8588, Edenbridge, İngiltere) tablası 50 ± 0.5 °C sıcaklığa ayarlandı. Tabla üzerine bırakılan hayvanın ısı uyarımını ağrı olarak algılayarak ekstremitelerini hızla çekme veya yalama davranışına kadar geçen süre, saniye cinsinden ağrı eşiği olarak belirlendi. 60 saniye sürede ağrı eşiği yanıtı oluşturmayan hayvanlar doku hasarını önlemek amacıyla sıcak tabla üzerinden alındı ve çalışmaya dâhil edilmedi. Deneylerden önce bir hafta süreyle “hot plate” testi uygulanarak, bütün hayvanların deney şartlarına alışmaları sağlandı.

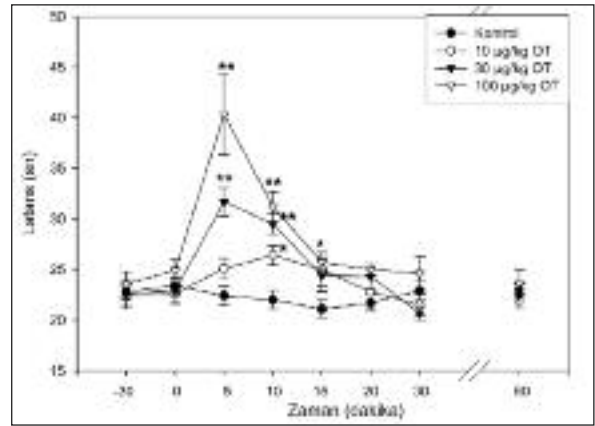
Çalışmada kullanılan toplam 40 fareye intra-peritoneal (ip) yolla 250 mg/kg streptozotosin tek doz olarak enjekte edildi. Streptozotosin enjeksiyonundan önce ve sonra kan glukoz düzeyleri kontrol edildi. Enjeksiyondan bir hafta sonra 8-10 saatlik açlık dönemini takiben sabah 9.00-10.00 saatleri arasında kuyruk veninden alınan kanda, açlık kan glukozu 300 mg/dL’yi geçen fareler, diyabetik olarak kabul edildi. Diyabet oluşumundan önce farelerin açlık kan glukoz düzeyi ortalama olarak 118 ± 9.2 mg/dL iken, diyabet oluşuktan sonra 403 ± 17.0 mg/dL olarak ölçüldü. Diyabet

oluşturulduktan iki hafta sonra “hot plate” testiyle hayvanların ağrı eşiği değerleri belirlendi. Fareler 10’arlı gruplara bölünerek dört grup oluşturuldu. Diyabetik kontrol grubuna ip yolla serum fizyolojik enjekte edildi (n= 10). Diğer üç gruba ise sırasıyla ip yolla 10 µg/kg (n= 10), 30 µg/kg (n= 10) ve 100 µg/kg (n= 10) dozlarda OT uygulandı. Enjeksiyonlardan 30 dakika önce tüm grupların kontrol kayıtları alındı ve enjeksiyonun yapıldığı zaman 0. dakika olarak kabul edildi. Enjeksiyondan 5, 10, 15, 20, 30 ve 60 dakika sonra ağrı eşiği değerleri kaydedildi.

Bütün değerler, ortalama ± standart sapma (AO ± SS) olarak belirlendi. İstatistiksel değerlendirme tek yönlü varyans analizi kullanılarak SPSS 12.0 programında yapıldı. “Post-Hoc” hesaplama için Dunnet’s testi kullanıldı. “Hot plate” testinde OT etkisinin analizi yüzde maksimum olası etki değeri (% MOE) hesaplanarak yapıldı.²⁰ % MOE şu formülle hesaplandı: % MOE= ([OT uygulama sonrası latans yanıtı-OT uygulama öncesi latans yanıtı]/[deney sonlandırma zamanı (60 sn)-OT uygulama öncesi latans yanıtı] x 100. Tüm analizlerde p< 0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Bu çalışmada, diyabetik farelerde OT’nin ağrı eşiği üzerine etkinliği incelendi. OT’nin uygulanması doz bağımlı olarak diyabetin indüklediği hiperaljeziyi inhibe etti ve bu etki OT uygulamasından 60 dakika sonra tamamen ortadan kalktı (Şekil 1, Tablo 1). Deney gruplarında OT, kontrol grubunda da serum fizyolojik uygulanmadan önce ve sonraki sü-



ŞEKİL 1: Oksitosin hormonu (OT)’nun ağrı eşiğine etkisi (10, 30 ve 100 µg/kg, ip) “Hot-plate” testi uygulanan diyabetik farelerde sıcaklığa karşı farenin zaman bağımlı verdiği yanıtın ortalama ± SS değerleri. OT uygulanan gruplar, kontrol grubuyla Dunnet’s testi kullanılarak karşılaştırıldı.

*p< 0.05, **p< 0.01.

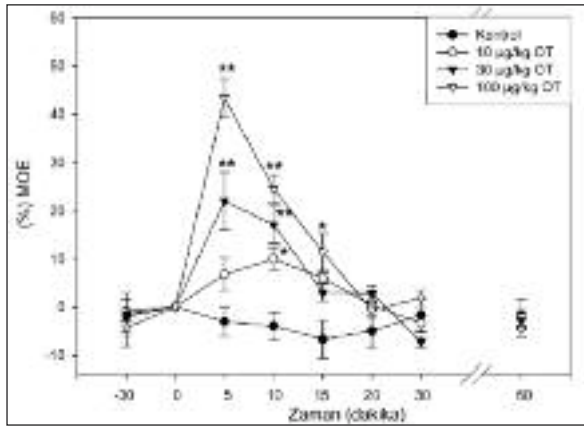
reçlerde ağrı eşiği değerleri belirlendi. Kontrol ve deney gruplarında enjeksiyon öncesi değerler arasında istatistiksel olarak farklılık yoktu.

10 µg/kg OT uygulaması 10. dakikada ağrı eşiği düzeyi kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttırdı (p< 0.05, Şekil 1, Şekil 2, Tablo 1). 30 µg/kg OT uygulamasında 5. ve 10. dakikada ağrı eşiği düzeyi kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti [(p< 0.01, n= 10) Şekil 1, Şekil 2, Tablo 1]. Kullanılan en yüksek OT dozu (100 µg/kg) ise 5., 10. ve 15. dakikalarda ağrı eşiği düzeyini istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttırdı. Bu etki 20. dakikadan sonra azalmaya başladı ve ağrı eşiği değeri 60. dakikada tamamıyla kontrol düzeylerine döndü (p< 0.01, p< 0.01, p< 0.05 sırasıyla, Şekil 1, Şekil 2, Tablo 1).

TABLO 1: Diyabetik farelerde “hot plate” latansı (Ortalama ± SS). Kontrol (n= 10) ve 10 µg/kg (n= 10), 30 µg/kg (n= 10) ve 100 µg/kg (n= 10) oksitosin uygulanan gruplar. Oksitosin uygulanan gruplar, kontrol grubuyla Dunnet’s testi kullanılarak karşılaştırıldı.

	Latans (sn)							
	-30. dakika	0. dakika	5. dakika	10. dakika	15. dakika	20. dakika	30. dakika	60. dakika
Kontrol	22.8 ± 0.8	23.4 ± 0.8	22.4 ± 0.9	22.0 ± 0.9	21.1 ± 0.9	21.7 ± 0.8	22.9 ± 0.9	23.0 ± 0.7
10 µg/kg OT	22.4 ± 1.0	22.6 ± 0.8	25.1 ± 1.0	26.4 ± 0.9*	25.0 ± 1.7	22.8 ± 1.6	21.5 ± 1.1	21.9 ± 0.7
30 µg/kg OT	22.6 ± 1.4	22.9 ± 1.3	31.7 ± 1.4**	29.5 ± 1.0**	24.4 ± 1.6	24.3 ± 1.3	20.7 ± 0.7	22.4 ± 1.2
100 µg/kg OT	23.6 ± 1.2	24.9 ± 1.1	40.3 ± 4.0**	31.2 ± 1.5**	25.7 ± 0.7*	25.0 ± 0.6	24.6 ± 1.6	23.6 ± 1.3

*p< 0.05, **p< 0.01.



ŞEKİL 2: Oksitosin hormonu (OT) nun ağrı eşiği üzerine maksimum olası etkisi (10, 30 ve 100 µg/kg, i.p.). Maksimum olası etki (MOE) = ((ilaç uygulama sonrası latans yanıtı - ilaç uygulama öncesi latans yanıtı) / (deney sonlandırma zamanı (60 sn) - ilaç uygulama öncesi latans yanıtı) x 100, OT uygulanan gruplar, kontrol grubuyla Dunnet's testi kullanılarak karşılaştırıldı. p < 0.05, **p < 0.01.

TARTIŞMA

Bu çalışmanın bulguları diyabetle nöropatik ağrı oluşturulmuş farelerde OT'nin belirgin olarak analjezik etkiye sahip olduğunu göstermektedir. Bu etki aynı zamanda doz bağımlı olarak gerçekleşmektedir.

OT'nin santral yolla uygulanmasının belirgin analjezik etkiye sahip olduğu gösterilmiştir.²¹⁻²⁴ Bununla birlikte OT'nin sistemik uygulanmasının antinöroseptif etkinliği ile ilgili çalışmaların sonuçları birbirleriyle çelişkilidir. Bazı çalışmalarda OT uygulaması ağrı eşiğini artırırken, bazı çalışmalarda ise OT'nin ağrı eşiği üzerine etkisinin olmadığı ortaya konmuştur.²⁴⁻³⁰ Bu durum, ağrı eşiği ölçüm metodlarının, kullanılan anti-OT serumunun ve OT dozunun farklılığından kaynaklanabilir.^{17,24,29,30}

OT'nin intravenöz veya ip uygulanmasının analjezik etkinliğe sahip olduğunu gösteren çalışmalarda OT uygulama süresi oldukça uzun ve dozu da oldukça yüksek farmakolojik değerlerdedir.^{26,27,30} Xu ve ark. bu çalışmalarda benzer şekilde normal sıçanlarda OT'nin ağrı eşiği üzerine etkisini araştırdıkları çalışmada, ancak yüksek doz OT uygulamasının ağrı eşiğini arttırdığını, düşük dozda uygulanmasının ise etkisiz olduğunu ortaya koymuşlardır.¹⁷ Bu çalışmanın sonuçları, diyabetik

farelerde OT'nin düşük farmakolojik dozlarda dahi (10 µg/kg /fare) ağrı eşiğini artırması, OT'nin diyabetle meydana gelen patolojik koşulların yol açtığı ağrı duyusu iletimi ve algısının modülasyonu üzerine belirgin olarak rol oynayabileceğini göstermektedir.

Bir opioid reseptör antagonisti olan nalokson, intratekal olarak uygulandığında OT'nin meydana getirdiği analjezik etki ortadan kalkabilmektedir.¹⁹ Benzer şekilde periakvaduktal gri maddede, OT'nin indüklediği antinöroseptif etki μ ve κ opioid reseptör antagonistleri tarafından bloklanabilmektedir.³¹ Bu kanıtlar OT'in antinöroseptif etkisine opioid sistem aracılığıyla edebileceğini göstermektedir.

Bizim çalışmamızın bulguları her ne kadar OT'nin muhtemel etki mekanizmasına yönelik direkt bir kanıt sağlamasa da, diyabetik farelerde OT'nin analjezik etkinliğini belirgin olarak ortaya koymaktadır. Bununla birlikte, OT'nin ağrı modülasyonundaki muhtemel etki mekanizmasını anlamaya yönelik bazı araştırma bulguları da yer almaktadır. Ağrı araştırmaları için çok iyi bir hücre model olan dorsal kök ganglionu nöronlarında yapılan çalışmalar, OT'nin GABA aktive edici akımları modüle ettiğini, ATP bağımlı akımları inhibe ettiğini ve intrasellüler kalsiyum miktarını artırdığını ortaya koymuştur.^{32,33} Aynı zamanda Breton ve ark. lamina II nöronlarında OT'nin geçici ve gecikmiş düzeltici K^+ akımlarındaki azalmayla birlikte, bu nöronların ateşleme kabiliyetinde azalmaya neden olduğunu belirlemişlerdir.³⁴

Oksitosinin stresle alakalı antinöroseptif etki de rol oynadığı ve bu etkisinin glutamaterjik spinal duyu iletimi baskılayıcı olduğu bildirilmiştir.³⁵ Bu konuda yapılan yeni çalışmalar ise oksitosinin antinöroseptif ve analjezik etkinliğinde paraventricüler hipotalamik nükleus kaynaklı inici sistemlere aracılık ettiğini ve özellikle nöropatik ağrı gibi kronik ağrıda opioid sistem katkısının az olduğunu ve buradaki etkinliğe lokal GABAerjik inhibitör sistemin etkinliğini güçlendirmek gibi yeni bir mekanizmanın rol oynadığını ileri sürmektedir.^{36,37}

Bu çalışmada, mekanizmaya yönelik protokol olmamakla birlikte kronik ağrı modeli için yukarıda söz edilen endojen inhibitör mekanizmaların devreye sokulması ve etkinliğinin artırılmasının aracılık etme olasılığı, ilgili kanıtlar eşliğinde tutarlı bir varsayımdır.

Bu çalışmanın sonuçları, OT'nin özellikle diyabetik farelerdeki nöropatik ağrı üzerine analjezik etkinliğe sahip olabileceğini göstermektedir. Bu bulgu OT'nin, nöropatik ağrının tedavisine yönelik klinik ve temel bilim araştırmalarında deneysel olarak ilave kanıtlar sağlamaktadır.

KAYNAKLAR

- Merskey H. Logic, truth and language in concepts of pain. *Qual Life Res* 1994;3 Suppl 1: S69-76.
- Celebi N, Canbay O, Sahin A. [Current approach in diagnosis and treatment of neuropathic pain: review]. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2007;27(6):862-9.
- Bıçakçı Ş, Sarıca Y. [Pain and related mechanisms]. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006;2(5):1-5.
- Dieleman JP, Kercklaan J, Huygen FJ, Bouma PA, Sturkenboom MC. Incidence rates and treatment of neuropathic pain conditions in the general population. *Pain* 2008;137(3): 681-8.
- Zimmermann M. Pathobiology of neuropathic pain. *Eur J Pharmacol* 2001;429(1-3):23-37.
- Arner S, Myerson B. Opioids in neuropathic pain. *Pain Digest* 1993;3(1):15-22.
- Max MB, Schafer SC, Culhane M, Dubner R, Gracely RH. Association of pain relief with drug side-effects in postherpetic neuralgia: a single-dose study of clonidine, codeine, ibuprofen and placebo. *Clin Pharmacol Ther* 1998;43(4):363-71.
- DiPalma JR, DiGregorio GJ. Management of low back and neck pain by analgesics and adjuvant drugs: an update. *Mt Sinai J Med* 1994;61(3):193-6.
- McCormack K. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and spinal nociceptive processing. *Pain* 1994;59(1):9-43.
- Crucciuo G. Ağrı nöropati tedavisi. *Current Opinion in Neurology Turkish Edition* 2008; 2(1):24-30.
- Duntzman ED. Levoracetam as an adjunctive analgesic in neoplastic plexopathies: case series and commentary. *J Pain Palliat Care Pharmacother* 2005;19(1):35-43.
- Chriquer RS, Rocha MJ, Antunes-Rodrigues J, Franci CR. Hypothalamic atrial natriuretic peptide and secretion of oxytocin. *Brain Res* 2001;889(1-2):239-42.
- Douglas AJ, Johnstone LE, Leng G. Neuroendocrine mechanisms of change in food intake during pregnancy: a potential role for brain oxytocin. *Physiol Behav* 2007;91(4): 352-65.
- Gordon I, Zagoory-Sharon O, Leckman JF, Feldman R. Oxytocin and the development of parenting in humans. *Biol Psychiatry* 2010;68(4):377-82.
- Uvnäs-Moberg K. Antistress Pattern Induced by Oxytocin. *News Physiol Sci* 1998;13(1): 22-5.
- Reeta Kh, Mediratta PK, Rath N, Jain H, Chugh C, Sharma KK. Role of kappa- and delta-opioid receptors in the antinociceptive effect of oxytocin in formalin-induced pain response in mice. *Regul Pept* 2006;135(1-2):85-90.
- Xu XJ, Wiesenfeld-Hallin Z. Is systemically administered oxytocin an analgesic in rats? *Pain* 1994;57(2):193-6.
- 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(6):607-11.
- Yang J. Intrathecal administration of oxytocin induces analgesia in low back pain involving the endogenous opiate peptide system. *Spine (Phila Pa 1976)* 1994;19(8):867-71.
- Ozcan M, Ayar A, Canpolat S, Kutlu S. Antinociceptive efficacy of levoracetam in a mice model for painful diabetic neuropathy. *Acta Anaesthesiol Scand* 2008;52(7):926-30.
- Han Y, Yu LC. Involvement of oxytocin and its receptor in nociceptive modulation in the central nucleus of amygdala of rats. *Neurosci Lett* 2009;454(1):101-4.
- Madrazo I, Franco-Bourland RE, León-Meza VM, Mena I. Intraventricular somatostatin-14, arginine vasopressin, and oxytocin: analgesic effect in a patient with intractable cancer pain. *Appl Neurophysiol* 1987;50(1-6):427-31.
- Bodnar RJ, Nilaver G, Wallace MM, Badillo-Martinez D, Zimmerman EA. Pain threshold changes in rats following central injection of beta-endorphin, met-enkephalin, vasopressin or oxytocin antiserum. *Int J Neurosci* 1984;24(2):149-60.
- Yang J, Yang Y, Chen JM, Liu WY, Wang CH, Lin BC. Central oxytocin enhances antinociception in the rat. *Peptides* 2007;28(5):1113-9.
- Yang J, Yang Y, Chen JM, Liu WY, Wang CH, Lin BC. Effect of oxytocin on acupuncture analgesia in the rat. *Neuropeptides* 2007;41(5):285-92.
- Lundeberg T, Uvnäs-Moberg K, Agren G, Bruzelius G. Anti-nociceptive effects of oxytocin in rats and mice. *Neurosci Lett* 1994;170(1): 153-7.
- Aletti R, Benelli A, Bertolini A. Influence of oxytocin on nociception and morphine antinociception. *Neuropeptides* 1993;24(3): 125-9.
- Lundeberg T, Meister B, Björkstrand E, Uvnäs-Moberg K. Oxytocin modulates the effects of galanin in carrageenan-induced hyperalgesia in rats. *Brain Res* 1993;608(2):181-5.
- Petersson M, Alster P, Lundeberg T, Uvnäs-Moberg K. Oxytocin increases nociceptive thresholds in a long-term perspective in female and male rats. *Neurosci Lett* 1996;212(2):87-90.
- 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):344-8.
- Ge Y, Lundeberg T, Yu LC. Blockade effect of mu and kappa opioid antagonists on the anti-nociception induced by intra-periaqueductal grey injection of oxytocin in rats. *Brain Res* 2002;927(2):204-7.
- Tan ZJ, Wei JB, Li ZW, Shao M, Hu QS, Peng BW. Modulation of GABA-activated currents by oxytocin in rat dorsal root ganglion neurons. *Sheng Li Xue Bao* 2000;52(5):381-4.
- Yang Q, Wu ZZ, Li X, Li ZW, Wei JB, Hu QS. Modulation by oxytocin of ATP-activated currents in rat dorsal root ganglion neurons. *Neuropharmacology* 2002;43(5):910-6.
- Breton JD, Poisbeau P, Darbon P. Antinociceptive action of oxytocin involves inhibition of potassium channel currents in lamina II neurons of the rat spinal cord. *Mol Pain* 2009;5:63(1-12).
- Robinson DA, Wei F, Wang GD, Li P, Kim SJ, Vogt SK, et al. Oxytocin mediates stress-induced analgesia in adult mice. *J Physiol* 2002;540(Pt 2):593-606.
- Condés-Lara M, Rojas-Piloni G, Martínez-Lorenzana G, López-Hidalgo M, Rodríguez-Jiménez J. Hypothalamic oxytocinergic antinociception is mediated by GABAergic and opiate neurons that reduce A-delta and C fiber primary afferent excitation of spinal cord cells. *Brain Res* 2009;1247:38-49.
- Breton JD, Veinante P, Uhl-Bronner S, Vergnano AM, Freund-Mercier MJ, Schlichter R, et al. Oxytocin-induced antinociception in the spinal cord is mediated by a subpopulation of glutamatergic neurons in lamina I-II which amplify GABAergic inhibition. *Mol Pain* 2008;4:19.