

Kronik İmmobilizasyon Stresi Oluşumuna Maruz Bırakılan Sıçanlarda *Gundelia tournefortii* L. Bitki Ekstrelerinin Hematolojik Parametreler Üzerine Etkisi

Bedia Bati^{1*}, Elif Ebru Alkan², Gökhan Oto³, Hamdullah Yüksel¹

¹ Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Eğitim Fakültesi, Bölümü Biyoloji Eğitimi Anabilim Dalı, Van

² Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Fen Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, Van

³ Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Van

* bediabat@yyu.edu.tr

Özet: Bu çalışma, kronik immobilizasyon stresi uygulanan sıçanlarda *Gundelia tournefortii* L. bitkisinin kökünden elde edilen su ekstrelerinin hematolojik parametreler üzerine etkilerinin araştırılması amacıyla gerçekleştirildi. Bu amaçla “Kontrol (K)”, “Serum fizyolojik + Kronik İmmobilizasyon (SK)”, “*Gundelia tournefortii* L. bitki ekstresi (G)”, “*Gundelia tournefortii* L. bitki ekstresi + Kronik immobilizasyon (GK)” ve “Fluoksetin + Kronik immobilizasyon stresi (FK)” olmak üzere toplamda 5 grup oluşturuldu. Canlı ağırlıkları 200-220 gr olan toplam 40 adet Wistar – albino ırkı dişi sıçan her grupta 8 sıçan olacak şekilde gruplara rastgele dağıtıldı. 30 gün boyunca devam eden uygulama sonunda sıçanlar sakrifiye edilerek kanları alındı. Tam kanda total lökosit (WBC), Eritrosit (RBC), Hemoglobün (HGB), Hematokrit (HCT), Ortalama Alyuvar Hacmi (MCV), Ortalama Alyuvar Hemoglobün Konsantrasyonu (MCHC), Ortalama Alyuvar Hemoglobünü (MCH), Trombosit (PLT), Lenfosit (LYM), Eritrosit Dağılım Genişliği (RDW) ve Ortalama Trombosit Hacmi (MPV) ölçümleri yapıldı. Yapılan istatistiksel analiz sonuçlarına göre deney gruplarının RBC, HGB, MCH ve RDW parametre değerlerinde, kontrol ve SK gruplarına göre anlamlı düzeyde fark tespit edilirken, MCV, PLT ve LYM parametre değerlerinde istatistiksel olarak önemli bir değişiklik tespit edilmedi. Sonuç olarak; stres, bitki ve fluoksetin uygulamalarının hematolojik parametreler üzerine anlamlı sayılabilecek etkilerinin olduğu söylenebilir.

Anahtar Kelimeler: Fluoksetin, *Gundelia tournefortii* L., Hematolojik Parametreler, Kronik İmmobilizasyon, Sıçan

Effects of *Gundelia tournefortii* L. Plant Extract on Hematological Parameters in Rats Exposed to Chronic Immobilization Stress

Abstract: This study was carried out to investigate the effects of water extract obtained from root of *Gundelia tournefortii* L. plant on hematological parameters in rats exposed to chronic immobilization stress. For this purpose, five groups were formed as “Control (C)”, “Serum physiological + Chronic Immobilization (SC)”, “*Gundelia tournefortii* L. plant extract (G)”, “*Gundelia tournefortii* L. plant extract + Chronic immobilization (GC)” and “Fluoxetine + Chronic immobilization stress (FC)”. Each group consisted of 8 female Wistar albino rats which live weights ranging from 200-220 gr. After 30 days of application, the rats were sacrificed and their blood samples were taken. The numbers of total leukocytes (WBC), erythrocytes (RBC), hemoglobin (HGB), hematocrit (HCT), mean corpuscular volume (MCV), mean corpuscular hemoglobin concentration (MCHC), mean corpuscular haemoglobin (MCH), Lymphocyte (LYM), red blood cell distribution width (RDW) and mean platelet volume (MPV) measurements on whole blood were performed. According to the results of the statistical analysis, significant differences were found in the RBC, HGB, MCH and RDW parameters of the experimental groups according to the control and SK groups, but no statistically significant change was detected in the MCV, PLT and LYM parameter values. As a result; stress, plant and fluoxetine treatments may have had significant effects on hematological parameters.

Key words: Chronic immobilization, Fluoxetine, *Gundelia tournefortii* L., Hematological Parameters and Rat

Giriş

Stres, vücudun çeşitli uyaranlara karşı vermiş olduğu tepki olarak tanımlanmakta ve günümüzde birçok hastalığın başlıca nedenleri arasında yer

almaktadır (Freeman, 1975; Gray ve ark., 1989; Comba ve ark., 2016).

Stres bir dizi fizyolojik ve biyokimyasal reaksiyona neden olur ve

aşırı stres, özellikle kronik stres hem fiziksel hem de zihinsel statüde yaygın değişikliklere yol açar. Bunlar depresyon, kaygı, peptik ülser hastalığı, fonksiyonel dispepsi, irritabl bağırsak sendromu vs. sayılabilir (Wiley ve ark., 2016; Brzozowski ve ark., 2016; Liu ve ark., 2017). Kronik stres yeme düzenini etkilediği gibi iştah kaybına da yol açabilir (Torres ve Nowson, 2007; Liu ve ark., 2017). Günümüzde stres tedavisinde kullanılan ilaçlardan biri Fluoksetin'dir. Fluoksetin oldukça fazla seçici bir serotonin geri alım inhibitörü olmasının yanı sıra günümüzde anksiyete bozuklukları, depresyon ve anksiyetenin eşlik ettiği depresyon tedavisinde de kullanılmaktadır. Fluoksetinin akut ve kronik kullanımında anksiyete üzerinde değişik etkileri olduğu bildirilmiştir. Yapılan bazı çalışmalarda, kronik fluoksetin kullanımının anksiyolitik etkisi olduğu ileri sürülmüştür (Carli ve ark., 1989; Belzung ve ark., 2001; Aksoy ve ark., 2002). Fluoksetin'in akut kullanımında ise farklı görüşler ortaya atılmıştır. Yapılan bazı çalışmalar akut fluoksetin kullanımının anksiyojenik etkiye yol açtığını belirtmişlerdir (Kurt ve ark., 2000; Belzung ve ark., 2001; Aksoy ve ark., 2002).

İnsanlar yüzyıllardır bitkilerin tedavi edici yönünü araştırmakta ve bu amaçla bitkileri kullanmaktadırlar. Tedavi edici özelliği olduğuna inanılan bitkilerden biri de Kenger (*Gundelia tournefortii* L.)'dir. Kenger, Anadolu'da Karaman, Ermenek, Toros dağları (Gülek civarı), Bayburt, Elazığ, Antalya (Yayladağı), Gaziantep, Silifke, Diyarbakır vb. yörelerde olmak üzere farklı iklim özelliklerine ve rakımlarda yetişmektedir (Asadi-Samani ve ark., 2013; Karataş, 2014). Kenger bitkisinin kramp çözücü, hazımsızlığa iyi geldiği gibi, sinirleri güçlendirici, kanı temizleyici ve migrene karşı da faydalı

olduğu belirtilmiştir (Çoruh ve ark., 2007; Tabibian ve ark., 2013).

Kengerin iyileştirici özelliklerine ek olarak yapılan bazı çalışmalarda aşırı alkol ve bazı ilaçların neden olduğu safra yolu iltihabı, siroz ve kronik karaciğer hastalıklarında olumlu etki gösterdiği bildirilmiştir (Çoruh ve ark., 2007; Tabibian ve ark., 2013; Karataş, 2014). Kenger bitkisi besin amaçlı olarak kullanılmasının yanı sıra bir çok hastalığa da iyi geldiği (karaciğer hastalığı, şeker hastalığı, bronşit, kabakulak, mide ağrısı ve ishal) bildirilmektedir (Azeed ve Kheder, 2012; Asadi-Samani ve ark., 2013; Karataş, 2014). Kengerin anti-inflamatuvar, antibakteriyel, antioksidan, antiseptik v.s. özellikleri yanı sıra hem farmakolojik hem de sindirim sistemi bozukluklarına pozitif yönde etkileri bulunmaktadır (Çoruh ve ark., 2007; Polat ve ark., 2012). Bu çalışma kronik immobilizasyon stresi uygulanan sıçanlarda *Gundelia tournefortii* L. bitkisinin kök kısmından elde edilen su ekstrelerinin hematolojik parametreler üzerine etkilerinin araştırılması amacıyla gerçekleştirilmiştir.

Materyal ve Metot

Çalışmada hayvan materyali olarak 200-220 gr canlı ağırlığa sahip 40 adet Wistar – albino ırkı dişi sıçan kullanıldı. Çalışma Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Ünitesi Etik Kurulu'nun 02.03.2017 tarih ve "02" sayılı onayı alınarak yapıldı. Sıçanlar (25±1 °C) oda sıcaklığında 12 saat aydınlık/ 12 saat karanlık ışık periyodunda ve *ad libitum* olarak beslendi. 30 gün sürdürülen bu çalışmada toplam 5 grup oluşturuldu.

1- Kontrol grubu (K): Sıçanlara standart yem ve su dışında herhangi bir ek uygulama yapılmadı.

2- Serum fizyolojik + kronik immobilizasyon grubu (SK): Sıçanlar

30 gün boyunca günde 30 dakika boyunca immobilizasyon kafesine konularak immobilizasyon stresine maruz bırakıldı. Immobilizasyon kafesine konulmadan 30 dakika önce oral yoldan serum fizyolojik (300 mg/kg) uygulandı.

3- *Gundelia tournefortii* L. su ekstresi grubu (G): Sıçanlara 30 gün boyunca *Gundelia tournefortii* L. su ekstresi günde 300 mg/kg oral yolla uygulandı.

4- *Gundelia tournefortii* L. su ekstresi + kronik immobilizasyon grubu (GK): Sıçanlar 30 gün boyunca günde 30 dakika immobilizasyon stresine maruz bırakıldı ve immobilizasyon kafesine konulmadan 30 dakika önce oral yoldan 300 mg/kg *Gundelia tournefortii* L. su ekstresi uygulandı.

5- Fluoksetin + kronik immobilizasyon grubu (FK): Sıçanlar 30 gün boyunca günde 30 dakika immobilizasyon stresine maruz bırakıldı ve immobilizasyon kafesine konulmadan 30 dakika önce oral yoldan 10 mg/kg/gün dozunda Fluoksetin uygulandı.

Bitki ekstresinin hazırlanması

Çalışmada kullanılan bitki materyali (*Gundelia tournefortii* L.), 2016 yılı Mayıs ayında Diyarbakır ili merkezinde toplandı. Gölgede kurutulan *Gundelia tournefortii* L. bitkisinin kökleri elektrikli değirmende öğütülüp 0,5 mm'lik elekten geçirilerek renkli cam kavanozlarda hava almayacak şekilde kullanıma hazır halde getirildi.

Gundelia tournefortii L.'nin sıcak su ekstraksiyonu Eddouks ve ark. (2005) çalışmalarında kullandıkları dekoksasyon

metodu modifiye edilerek yapıldı. 1 gramlık öğütülmüş *Gundelia tournefortii* L. 100 ml distile suda 10 dakika kaynatıldıktan sonra 15 dakikalık süre ile soğumaya bırakıldı. Daha sonra Watman süzgeç kâğıdından filtre edilen ekstrenin suyu liyofilizatörde tamamen uzaklaştırılarak hazır liyofilize ekstratler – 80 °C'de saklandı.

Kronik immobilizasyon stresinin uygulanması

Çalışmada 2, 4 ve 5. gruplardaki sıçanlara anksiyete oluşturmak amacıyla kronik immobilizasyon stresini uygulandı. Kronik immobilizasyon stresini, sıçanların içinde hareket etmelerine olanak vermeyecek boyutlarda olan özel sıçan immobilize kafesinde her gün 30 dakika tutularak, toplamda 30 gün uygulandı. Çalışmanın sonunda sıçanlar % 10'luk ketamin ile anesteziye alınarak sakrifiye edildi. Enjektörler yardımıyla alınan kan (intrakardiyak) örnekleri EDTA'lı tüplere konuldu.

Analizler

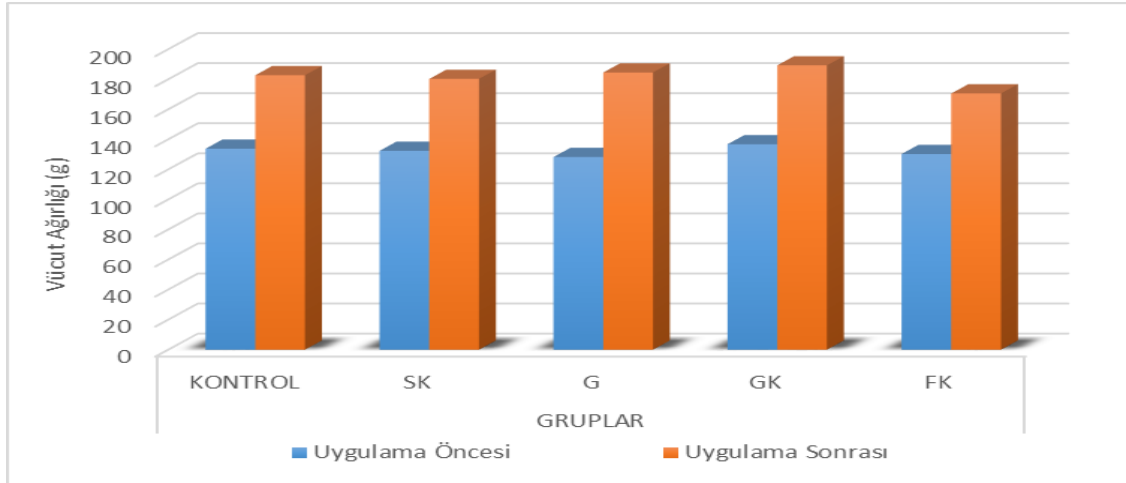
EDTA'lı tüplere alınan kan örneklerinin analizleri Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Dursun Odabaş Tıp Merkezi'nde yapıldı.

İstatistiksel Analizler

Grup karşılaştırmaları tek yönlü varyans analizi (ANOVA), çoklu karşılaştırmalar ise Tukey testi ile SPSS paket programı kullanılarak yapıldı. İstatistiksel analizlerin sonuçları $X \pm S$ olarak belirlendi.

Bulgular

Şekil 1'de sıçanlarda meydana gelen ağırlık değişimleri verilmiştir.



Şekil 1. Sıçanların uygulama öncesi ve sonrası vücut ağırlığı ortalama değerleri.

Çizelge 1'deki verilere göre deney gruplarının karşılaştırılması ile yapılan istatistiksel kıyaslama sonucunda;

RBC değerleri, kontrol grubuna kıyasla GK ve FK gruplarında azalırken, G grubunda artmıştır.

HGB değerleri, kontrol grubuna kıyasla SK, GK ve FK gruplarında azalış tespit edilirken, G grubunda SK grubuna göre bir artış olduğu tespit edilmiştir.

Çizelge 1. Hematolojik parametrelere ait ortalama ve standart sapma değerleri

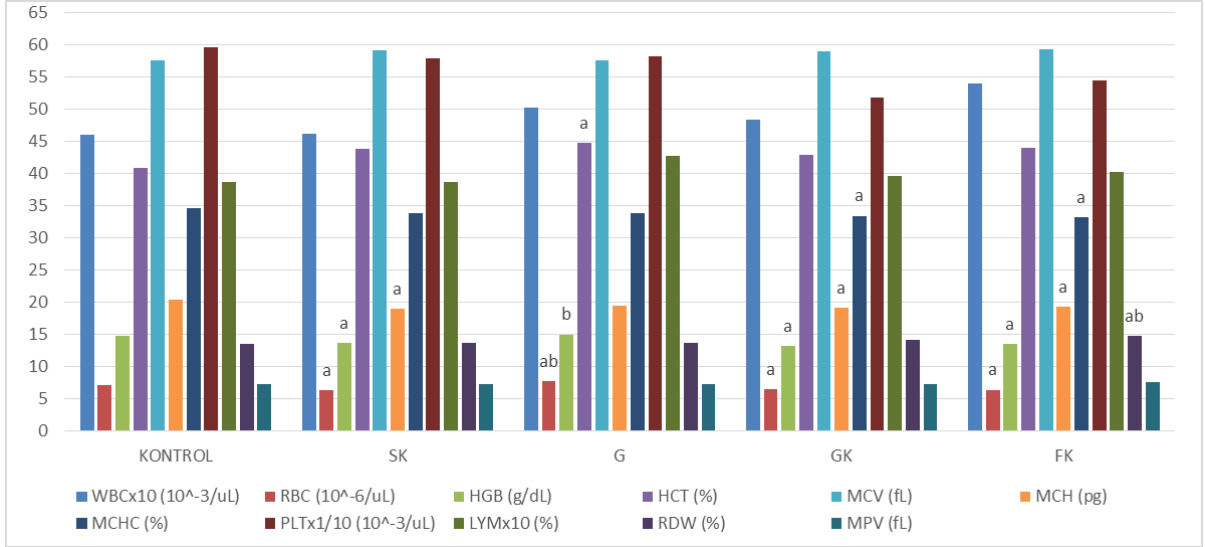
Parametreler	GRUPLAR (X±S)				
	KONTROL	SK	G	GK	FK
WBCx10 ³ /uL	46±7,5	46,2±9,5	50,2±10,5	48,4±12,5	54±15,1
RBC (10 ⁶ /uL)	7,11±0,4	6,4±0,1 ^a	7,72±0,4 ^{ab}	6,56±0,3 ^a	6,44±0,4 ^a
HGB (g/dL)	14,78±0,6	13,67±0,6 ^a	15,03±0,5 ^b	13,29±0,5 ^a	13,6±0,8 ^a
HCT (%)	40,88±1,9	43,78±2	44,82±1,2 ^a	42,87±3,3	44,07±1,4
MCV (fL)	57,53±0,7	59,07±2,5	57,6±1,4	58,96±2,1	59,3±2,3
MCH (pg)	20,37±0,8	19,05±0,3 ^a	19,5±0,5	19,16±0,6 ^a	19,3±0,7 ^a
MCHC (%)	34,62±1,1	33,9±0,8	33,83±0,2	33,43±0,6 ^a	33,18±0,6 ^a
PLTx1/10 (10 ³ /uL)	59,67±8,1	57,91±3,7	58,27±11,1	51,76±10,4	54,5±11
LYMx10 (%)	38,7±7,3	38,7±9,7	42,7±9,9	39,7±8,9	40,2±7,8
RDW (%)	13,55±0,3	13,73±0,4	13,76±0,2	14,15±0,7	14,85±1,1 ^{ab}
MPV (fL)	7,37±0,1	7,35±0,3	7,32±0,4	7,38±0,4	7,6±0,4

a: Kontrol grubuna göre fark istatistiksel olarak önemlidir (p<0.05).

b: SK grubuna göre fark istatistiksel olarak önemlidir (p<0.05).

HCT değerleri, kontrol grubuna kıyasla G grubunda arttığı görülürken diğer grupların HCT değerlerinde kontrol ve SK gruplarına göre bir değişiklik bulunmadı (p>0.05).

MCH değerleri, kontrol grubuna kıyasla SK, GK ve FK gruplarında azalmıştır.



a: Kontrol grubuna göre fark istatistiksel olarak önemlidir ($p < 0.05$).

b: SK grubuna göre fark istatistiksel olarak önemlidir ($p < 0.05$).

Şekil 2. Hematolojik parametrelere ait ortalama değerleri.

MCHC değerleri kontrol grubuna kıyasla GK ve FK gruplarında azalmışken, GK ve FK gruplarının MCHC değerlerinde SK grubuna göre herhangi bir anlamlı değişiklik olmamıştır.

RDW değerleri, kontrol ve SK gruplarına kıyasla FK grubunda artarken, diğer gruplarda ise istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik bulunmadı.

Tartışma ve Sonuç

Anksiyete, çeşitli nedenlerden kaynaklanan içsel ya da dışsal tehlikeye karşı hissedilen endişe, tedirginlik ve korku duyusu olarak tanımlanır. Bazı olaylar ya da olgular anksiyeteye neden olabilir. Deneysel olarak oluşturulan anksiyete modelleri anksiyete ve panik davranışların altında yatan etki mekanizmalarını araştırmada olduğu kadar, piyasaya çıkarılacak olan yeni ilaçların anksiyolitik ve antipanic etkilerinin araştırılmasında da kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda kullanılan farklı hayvan anksiyete modelleri bulunmakla beraber (Küçük, 2001; Ohl, 2003) insanlardaki anksiyete durumunu tam olarak yansıtan bir model henüz oluşturulabilmiş değildir. Ancak

deneysel hayvanları farklı çevresel şartlara maruz bıraktıklarında insanlardaki anksiyeteye benzeyen değişik olgular meydana gelebilir ve ilaçların anksiyolitik etkileri bu deneysel modeller oluşturularak incelenebilir (Kayaalp, 2000). Herhangi bir sebeple oluşan stres faktörü vücut dengesini bozan bir etkidir (Pacak ve Palkovits, 2001). Stres bağışıklık sistemi üzerine de önemli seviyede etkili olur; bağışıklık sistemi zayıflar, enfeksiyonlara yakalanma olasılığı artar (Emre ve ark., 1994). Çeşitli nedenlerden dolayı oluşan stres sonucunda periferik kanda eozinopeni ve lenfopeni, lökositöz görülür (Çınar ve ark., 2006; Dönmez ve Atalay, 2007). Stresin arttığı dönemlerde RBC, HGB ve HCT artışına bağlı olarak kan yoğunluğu artmaktadır (Dönmez ve ark., 2007; Comba ve ark., 2016). Comba ve ark. (2016) tarafından yapılan bir çalışmada WBC, % monosit ve % granulosit değerlerinin stres grubunda arttığı, % lenfosit değerlerinin ise azaldığı belirtilmiştir.

Bu sonuçlar doğrultusunda stresin immun sistemi zayıflattığı ve enfeksiyonlara yakalanma riskini arttırdığının bir göstergesi olarak kabul

edilebileceği ortaya konmuştur. Aynı çalışmada stres grubunda RBC, HGB, HCT ve PLT değerlerinde artış olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda stres grubunda RBC, HGB VE MCH değerlerinin kontrol grubuna göre azaldığı görülmektedir.

Geçmişten günümüze kadar bitkiler tıbbi amaçla kullanım alanı bulmaktadır. *Gundelia tournefortii* L. bitkisi köklerinden elde edilen su ekstraktlarının fenoller, glikozidler, tanninler, flavonoidler, karbonhidratlar, proteinler, alkaloidler ve nitrat ile saponin içerdiği yapılan çalışmalarla ortaya konulmuştur (Al-Younis ve Argushy, 2009; Cakılcıoğlu ve Khatun, 2010). *Gundelia tournefortii* L. bitkisinin diüretik, platelet agregasyonunu engellediği, ayrıca ateroskleroza karşı koruyucu özelliği olduğu bir çok çalışmada belirtilmiştir (Çoruh ve ark., 2007; Asgary ve ark., 2008). Azeez ve Kheder (2012) tarafından yapılan çalışmaya göre farklı dozlarda *Gundelia tournefortii* L. bitki kökü su ekstresi için iyileştirici özelliğinin ortaya çıkmasında en uygun dozun 300 mg/kg olduğunu rapor etmiştir. Çalışmadan elde ettiğimiz sonuçlara bakıldığında; RBC ve HCT değerleri kontrol grubuyla kıyaslandığında *Gundelia* (G) grubunun istatistiksel olarak arttığı ve RBC ve HGB değerlerinin ise stres grubuna göre istatistiksel olarak arttığı tespit edilmiştir. Ancak RBC, HGB, MCH ve MCHC parametreleri kontrol grubuyla kıyaslandığında *Gundelia*+kronik immobilizasyon (GK) grubunda istatistiksel olarak önemli bir azalma görülürken kronik immobilizasyon (SK) grubuyla kıyaslandığında istatistiksel olarak önemli bir fark bulunmadı. Bu sonuçlar doğrultusunda *Gundelia tournefortii* bitkisinin yapısında yer alan fenolik bileşiklerden dolayı hematolojik

parametre değerleri üzerinde dalgalanmalara yol açtığı söylenebilir.

Fluoksetin serotonin geri alım inhibitörüdür yani depresyon hastalığı tedavisinde kullanılmaktadır. Hayvanlarda ve insanlarda yapılan çalışmalar fluoksetinin antinosiseptif etkilere sahip olduğunu göstermektedir (Hache ve ark., 2012; Lian ve ark., 2017). Bununla birlikte, bazı çalışmalar serotonin geri alım inhibitör etki özelliğini göstermediği görülmüştür (Hu ve ark., 2016; Lian ve ark., 2017). Bisiklik bir yapıya sahip olan bu molekül, son yıllarda anksiyete bozuklukları, depresyon ile anksiyetenin yol açtığı depresyon tedavisinde kullanılmaktadır. Yapılan bazı çalışmalarda, kronik fluoksetin kullanımının anksiyolitik etkiye yol açtığı vurgulanmıştır (Belzung ve ark., 2001). Çalışmadan elde edilen sonuçlara göre deney gruplarının RBC, HGB, MCH ve MCHC parametre değerlerini kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli düzeyde azalmasına rağmen stres grubuyla kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik bulunmamıştır. Ayrıca uygulama gruplarının RDW değerlerinde hem kontrol hem de SK grubuyla kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu görülmüştür. Bu sonuçlara göre fluoksetin+kronik immobilizasyon stresi uygulamasının hematolojik parametreler üzerine önemli etkiler oluşturduğu, bu etkilerin de Fluoksetin'in yapısında bulunan bazı moleküllerden kaynaklanabileceği söylenebilir.

Sonuç olarak, kronik immobilizasyon stresine maruz bırakılan sıçanlarda stres gelişebileceği, hem *Gundelia tournefortii* bitki ekstresi uygulamasının hem de fluoksetin uygulamasının hematolojik parametre değerleri üzerine dikkate değer etkileri olabileceği kanaatine varıldı.

Kaynaklar

- Aksoy, M., Yıldırım, E. A., Ekici, B., Mengi, M., Yurdakoş, E. 2002. Akut Fluoksetin Uygulamasının Kronik İmmobilizasyon Stresi Üzerine Etkileri. *Düşünen Adam Dergisi*. **15**(4): 205-209.
- Al-Younis, N.K., Argushy, Z.M. 2009. Antibacterial evaluation of some medicinal plants from kurdistan region. *J Duhok Univ*. **12**(1): 256-261.
- Asadi-Samani, M., Rafieian-Kopaei, M., Azimi, N. 2013. Gundelia: A systematic review of medicinal and molecular perspective. *Pakistan Journal of Biological Sciences*. **PJBS 16** (21): 1238-1247.
- Asgary S., Movahedian, A.A., Badiei, A., Naderi, G.A., Amini, F., Hamidzadeh, Z. 2008. Effect of Gundelia tournefortii L on some cardiovascular risk factors in animal model. *J of Medical Plants*. (28):112-119.
- Azeez, O. H. and Kheder, A. E. 2012. Effect of Gundelia tournefortii on some biochemical parameters in dexamethasone-induced hyperglycemic and hyperlipidemic mice. *Iraqi Journal of Veterinary Sciences*, **26**(2): 73-79.
- Belzung, C., Le Guisquet, A.M., Barreau, S., Calatayud, F. 2001. An investigation of the mechanisms responsible for acute fluoxetine induced anxiogenic-like effects in mice. *Behav Pharmacol* **12**:151- 62.
- Brzozowski B., Mazur-Bialy, A., Pajdo, R. 2016. Mechanisms by which stress affects the experimental and clinical inflammatory bowel disease (IBD): Role of brain-gut axis. *Curr Neuropharmacol*. **14**: 892-900.
- Carli M., Prontera, C., Samanin, R. 1989. Effect of 5-HT1A agonists on stress-induced deficit in open field locomotor activity of rats: evidence that this model identifies anxiolytic-like activity. *Neuropharmacology* **28**(5): 471-476.
- Comba, B., Çınar, A., Comba, A., Gencer, Y.G. 2016. Sıçanlarda ACTH uygulamasının böbrek fonksiyon testleri, elektrolitler ve hematolojik parametreler üzerine etkileri. *Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*. **63**: 229-233.
- Çakılcıoğlu, U., Khatun, S. 2010. Nitrate, moisture and ash contents of edible wild plants. *J Cell and Plant Sci*. **2**(1): 1-5.
- Çınar A., Belge, F., Dönmez, N. 2006. Effects of stress produced by adrenocorticotropin (ACTH) on ECG and some blood parameters in vitamin C treated and non-treated chickens. *Veterinarski Arhiv*, **76**: 227- 235.
- Çoruh, N., Sağdıçoğlu Celep, A.G., Özgökçe, F., İşçan, M. 2007. Antioxidant capacities of Gundelia tournefortii L. extracts and inhibition on glutathione-S-transferase activity. *Food Chem*. **100**: 1249–125.
- Dönmez, H.H., Yörük, M., Çınar, A., Dönmez, N. 2007. Effects of vitamin C on ANAE positivity and blood cells in ACTH induced stress in chicken. *Ind Vet J*. **84**: 1135- 1138.
- Dönmez, N., Atalay, B. 2007. Sıcaklık stresi oluşturulan broylerlerde antibakteriyal etkili bitki ekstraktının (herbromix ®) bazı hematolojik parametreler üzerine etkisi. *Ata Üniv Vet Bil Derg*. **2**: 82-86.
- Eddouks, M., Maghrani, M., Zeggwagh, N.A., Michel, J.B. 2005. Study of

- the hypoglycaemic activity of *Lepidium sativum* L. aqueous extract in normal and diabetic rats, *J Ethnopharmacology*. **97**: 391–395.
- Emre, B., Sulu, N., Hatipoğlu, Ş., Çınar, A. 1994. C vitamini uygulanan ve uygulanmayan tavuklarda ACTH'nin glikoz ve insülin düzeylerine etkisi. *Ankara Üniv Vet Fak Derg*. **41**: 10-17.
- Freeman, B.M. 1975. Physiological basis of stres. *Proc Roy Soc Med*. **68**: 427-429.
- Gray, H.G., Paradis, T.J., Chang, P.W. 1989. Research note: Physiological effects of adrenocorticotrophic hormone and hydrocortisone in laying hens. *Int J Poult Sci*. **68**: 1710-1713.
- Hache, G., Guiard, B. P., Le Dantec, Y., Orvoën, S., David, D. J., Gardier, A. M., Coudoré, F. 2012. Antinociceptive effects of fluoxetine in a mouse model of anxiety/depression. *Neuroreport*. **23**(9): 525-529.
- Hu, B., Doods, H., Treede, R. D., Ceci, A. 2016. Duloxetine and 8-OH-DPAT, but not fluoxetine, reduce depression-like behaviour in an animal model of chronic neuropathic pain. *Neuroscience letters*. **619**:162-167.
- Karataş, F. 2014. Kenger (*Gundelia tournefortii*) bitkisindeki vitaminler ile malondialdehit ve glutatyon miktarlarının araştırılması. *Erzincan University Journal of Science and Technology*. **7**(2): 159-168.
- Kayaalp, S.O. 2000. Tıbbi Farmakoloji. Cilt II (9. baskı), Feryal Matbaacılık, Ankara 2000, ss 885-888.
- Kurt, M., Arik, A.C., Çelik, S. 2000. The effects of sertaline and fluoxetine on anxiety in the elevated plus-maze test in mice. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*. **11**:173-180.
- Küçük, A. 2001. *Depresyon ve Anksiyete Modeli Oluşturulan Deney Hayvanlarında Yaş ve Cinsiyetin Davranış Üzerine Etkisi* (Yüksek Lisans Tezi). Erciyes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Kayseri.
- Lian, Y. N., Chang, J. L., Lu, Q., Wang, Y., Zhang, Y., & Zhang, F. M. 2017. Effects of fluoxetine on changes of pain sensitivity in chronic stress model rats. *Neuroscience Letters*, **651**:16-20.
- Liu, Q., Ma, Q., Liu, Y., Li, X., Jiang, Y., Yan, Z., Pan, Q., Li, N., Bai, X., Chen, J. 2017. Effect of Xiaoyao San on the brain-gut axis in rats after chronic immobilization stress. *Journal of Traditional Chinese Medical Sciences*. 1-11.
- Ohl, F. 2003. Testing for anxiety. *Clinical Neuroscience Research*. **3**: 233-238.
- Pacak, K., Palkovits, M. 2001. Stressor specificity of central neuroendocrine responses: implications for stress-related disorders. *Endoc Rev*. **22**: 502-548.
- Polat, R., Çakılcıoğlu, U., Ertuğ, F., Satıl, F. 2012. An evaluation of ethnobotanical studies in Eastern Anatolia. *Biological Diversity and Conservation*, **5**(2): 23-40.
- Tabibian, M., Nasri, S., Kerishchi, P., Amin, G. 2013. The Effect of *Gundelia Tournefortii* Hydro-Alcoholic Extract on Sperm Motility and Testosterone Serum Concentration in Mice. *Zahedan J Res Med Sci*. **15**(8); 18-21.
- Torres, S.J., Nowson, C.A. 2007. Relationship between stress, eating behavior, and obesity. *Nutrition*. **23**: 887-894. Wiley, J.W., Higgins,

G.A., Athey, B.D. 2016. Stress and glucocorticoid receptor transcriptional programming in time and space: implications for the brain-gut axis. *Neurogastroenterol Motil.* **28**:12-25.