



## EFFECT OF HERB EXTRACTS ON STRESS, HYPERGLYCEMIA, HYPERLIPIDEMIA AND HYPERCHOLESTEROLEMIA LEVELS

A. CIMBIZ\*& M.S. ÖZYURT\*\*& H. DAYIOĞLU\*&  
M.R. HELVACI\*\*\*& H. YILMAZ\*\*

\*Dumlupınar Üniversitesi, Sağlık Yüksekokulu, Kutahya – Turkey  
E-mail: [alicimbiz@yahoo.com](mailto:alicimbiz@yahoo.com)

\*\* Dumlupınar Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kütahya – Turkey  
E-mail: [msozyurt@dumlupinar.edu.tr](mailto:msozyurt@dumlupinar.edu.tr)

\*\*\*Dumlupınar Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Kütahya – Turkey.

### ABSTRACT

The aim of this study was to review the articles which investigate the effect of herb extracts on stress, hyperglycemia, hyperlipidemia and hypercholesterolemia levels and to present our experience of bioexperiment unit. As a result, many herb extracts found that effect on treatment of stress, hyperglycemia, hyperlipidemia and hypercholesterolemia as pharmacological drugs.

**Keywords:** Herb extracts, Hyperglycemia, Hyperlipidemia, Hypercholesterolemia, Stress

## BİTKİ ÖZÜTLERİNİN STRES, HİPERGLİSEMİ, HİPERLİPİDEMİ VE HİPERKOLESTEROLEMİ SEVİYELERİ ÜZERİNE OLAN ETKİLERİ

### ÖZET

Bu çalışmada, bitki özütlerinin stres, hiperglisemi, hiperlipidemi ve hiperkolesterolemi üzerine etkilerini araştıran çalışmaları derlemek ve biyodeneş ünitemizden elde ettiğimiz tecrübeleri sunmak amaçlanmıştır. Sonuç olarak birçok bitki özütünün stres, hiperglisemi, hiperlipidemi ve hiperkolesterolemi tedavilerinde kullanılan ilaçlar kadar etkili olduğu belirlenmiştir.

**Anahtar kelimeler :** Bitki Özütleri, Hiperglisemi, Hiperlipidemi, Hiperkolesterolemi, Stres.

### 1.GİRİŞ

Modern gelişmeler insanoğlunun hayatını kolaylaştırırken sağlık açısından birçok problemi de beraberinde getirmektedir. Bunların birincisi strestir. Uzun süreli stres, vücuttaki birçok mekanizmaya zarar vermektedir. Özellikle artan stres sonucu kan basıncının artması, damarların elastikiyetinin azalmasına neden olmakta, bu da kalp hastalıkları oranını ve ani

ölüm riskini artırmaktadır [1, 2]. Yine uzun süreli ve ağır streslere maruz kalan insanlarda, beynin hipokampus bölgesinin küçüldüğü, midede gastrik ülserlerin oluştuğu da bilinmektedir [3, 4]. Stres, bağışıklık sistemini de etkilemekte, kronik stresle birlikte artan kortizol, t-lenfositlerin ve dolayısıyla immün sistemin etkinliğini azaltmaktadır [5, 6]. Ayrıca uzun süreli stresin kadında ve erkekte üreme sistemine zarar verebileceği yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur [7]. Stresin en önemli etkilerinden biri de, kan glukozunu artırarak hiperglisemiye neden olmasıdır. Kan glukoz seviyesinin artması, çevre dokulardan kana su geçişimi arttırmakta, bu da hipertansiyona neden olabilmektedir[8, 9].

Glikozun vücuttaki seviyesinin azalması ya da çoğalması fizyopatolojik hastalıklara yol açmaktadır. WHO örgütünün verilerine göre yaklaşık yüz kırk milyon insan hiperglisemi ya da hipoglisemi hastalığını geçirmektedir. Bunda obezite, yanlış beslenme, sedanter hayat yaşamı, stres ve depresyon olumsuz yönde etkili olmaktadır. Bu hastalığın tedavisinde harcanan yıllık masraf U. S. A. 'da yaklaşık 102 milyar dolar kadardır. [10].

Modern hayatın getirdiği bir diğer sağlık problemi hiperkolesterolem ve hiperlipidemidir. Hayvansal ve hidrojenize bitkisel yağların fazla miktarda tüketilmeleri lipid ve kolesterolün organizma sıvıları ve dokularındaki konsantrasyonlarını artırmaktadır. Bunun neticesinde damar çeperlerinde daralmalar ve sertleşmeler meydana gelmektedir. Hatta ileri safhalarda kanın yoğunluğunun artması ve bunun ötesinde de miyokard infarktüsü ortaya çıkabilmektedir.[11, 12].

Son yıllarda kimyasal ilaçların hem pahalı hem de yan etkilerinin fazla oluşundan dolayı alternatif tedavi veya günümüzdeki ismiyle tamamlayıcı tıp (Complementary Medicine) yaklaşımları daha fazla tercih edilmektedir. Bununla birlikte araştırmacılar, etnofarmakolojik ve fitoterapik çalışmalarla, bitkilerden ilaç elde etmeye yönelmişlerdir. Çalışmamızda, stres, hiperglisemi, hiperlipidemi ve hiperkolesterolem üzerine bitki özütlerinin etkilerini inceleyen literatür çalışmalarını derlemek ve biyodeny ünitemizden elde ettiğimiz tecrübelerimizi sunmak amaçlanmıştır.

## **2. BİTKİ ÖZÜTLERİNİN HİPERGLİSEMİ ÜZERİNE ETKİLERİ**

Bitki özütlerinin hiperglisemiye etkilerini inceleyen birçok çalışmaya rastlanılmıştır. Grover ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmada *Eugenia jambolana* (E.J.) ve *Tinospora cordifolia* (T.C.)'dan elde ettikleri dekoksionları alloksanla hiperglisemi edilmiş albino Wistar sıçanlarında etkilerini incelemişlerdir. Çalışmalarında bu bitkilerin hem su hem de alkolik çözeltilerinin liyofilize olarak kullanmışlar, sonuçta üç haftalık deney boyunca üç haftanın sonunda kan glikoz miktarının normal kontrol grubunda  $56.31 \pm 31$ , diyabetik kontrollerde de  $190.23 \pm 131$  bulunmuştur. E.J. sulu çözeltisi verildiğinde (200 mg)  $58.7 \pm 7.14$  olarak bulunmuştur [13].

Bir diğer çalışmada Sepici alloksanla diyabet yapılmış tavşanlar üzerinde *Myrtus communis* L. (M.C.) bitkisinden hazırlanan sulu ekstraktlarının karaciğer ve kan glikozu üzerine etkileri çalışmıştır. Bu çalışmada 0.,1.,2.,3.,4.,8. saat ve 1.,2.,3.,4.,5.,6.,7. günlerde

hayvanlara beşer ve onar damla M.C. ekstraktları verilerek kan glikoz düzeyleri "Betacheck" stripleri ile ölçülmüştür. Kontrol ve ilaçla kıyaslandığında bu bitkinin kan glikoz seviyesini düşürdüğü görülmüştür. Aynı çalışmada karaciğer glikojen miktarı tayinleri yapılmış, M.C. uygulanan diyabetik tavşanların karaciğerlerindeki glikojen miktarı diyabetik olmayan kontrole göre ise daha düşük olduğu görülmüştür[14].

Zhang ve arkadaşlarının *Rehmanra glutinosa* ile ilgili yaptıkları çalışmada alloksanla diyabet yapılmış sıçanların plazma glikoz seviyelerini (mg/dl)  $392.4 \pm 2.0$ 'dan  $151.2 \pm 14.2$ 'e düşürdüğü görülmüştür [15].

Kamalakkonon ve arkadaşlarının *Aegle marmelosum* (A.M.)'un sulu çözeltilisi ile yapılan çalışmada STZ ile diyabet yapılmış sıçanlara A.M. meyvelerinden hazırlanan sulu çözeltiliden (8=1) 250mg/kg verilerek başlangıçta  $262.3 \pm 201$  olan kan glikoz seviyesini  $98.7 \pm 8.3$ 'e düşürmüştür [16].

Ladeji ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada *Ceiba pentandra*'nın sulu kabuk çözeltilisi STZ verilerek diyabet yapılmış sıçanlarda 28 gün boyunca verilen 1500 mg/kg çözeltili sonucu plazma glikoz konsantrasyonunu  $8.0 \pm 0.30$ 'dan  $5.0 \pm 0.50$ 'ye (mmol/dl) düşürmüştür [17].

Gallagher ve arkadaşlarının invitro olarak yaptıkları çalışmada *Agrimony eupotaria* ve *Persea americana* bitkilerinin sulu özütleri (50 gr/l) glikoz hareketlerini %50'den fazla azalttığı saptanmıştır. *Agrimony* ve avakado bitki çözeltileri sırasıyla %71 ve %60 olarak glikoz hareketini azaltmıştır. Bu invitro çalışmada *Agrimony* insülin salgısını artırırken, avakadonun insülin salgısına bir etkisi olmadığı görülmüştür [18].

John çalışmasında normal ve STZ ile hiperglisemi yapılmış Wistar sıçanlarına *Clausena anisoto* bitkisinin köklerinden elde edilen metanolik kök çözeltilisinin etkisi incelemiştir. Deneysel diyabetik sıçanlara kök çözeltilisinden 100 ve 800 mg/kg verilen dozlardan 800 mg/kg 0. saatte 112 mg/dl olan kan glikoz düzeyini 8. saatte 48 mg/dl düzeyine düşürdüğü bulmuştur[19].

Perfumi ve arkadaşları *Salvia fruticosa Miller* bitkisinin yapraklarından hazırladıkları çözeltiliyi normoglisemik ve hiperglisemik tavşanlar üzerinde denemişlerdir. Çözeltili normoglisemik tavşanlarda herhangi bir etki göstermez iken alloksan ile diyabet yapılmış tavşanların kan glikoz seviyelerini düşürdüğü saptanmıştır[20].

Homdy A. Monsour ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada sıçanlar intraperitoneal olarak tek dozda alloksan (120 mg/kg/canlı ağırlık) verilerek hiperglisemi yapılmıştır. Hasta olan sıçanlara *Cupinus albus*, *Cymbopogon proximis* ve *Zygaphyllum coccineum*'un sulu ekstraktlarından (75 mg/100 gr) 4 hafta boyunca oral olarak verilmiştir. 4 hafta sonunda sıçan kan glikozu, üre, karoten, bilirubin, toplam protein, globulin ve albumin düzeylerine bakılmıştır. Kan glikoz seviyesi diyabetli hayvanlarla kıyaslandığında manalı olarak azalmıştır[21].

Vats ve arkadaşları *Trigonella foenum graecum Linn.*(T.F.C), *Ocimum sanctum Linn.*(O.S.) ve *Pterocarpus marsupium Linn.*(P.M.) bitki ekstraktlarının alloksanla hiperglisemi

yapılmış sıçanlarda etkileri incelenmiştir. P.M. bitkisinin kabuklarının sulu ekstraktları O.S. yapraklarının alkolik ekstraktları ile T.F.C. tohumlarının alkolik ekstraktları alloxanla diyabet yapılmış gruplara verildikten 21 gün sonra sıçanların kan glikoz seviyesini düşürdüğü saptanmıştır[22].

Ziyyot ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada Fas'ta 370 kadın, 256 erkek hasta üzerinde yerel bitkilerin etkileri incelenmiştir. Bu hastaların %61'i diyabetli, %23'ü hipertansiyonlu, %16'sı ise hem diyabetli hem de hipertansiyonludur. Hastalara düzenli olarak tıbbi bitkiler verilmiştir. Diyabet için *Artemisia herba alba Asso(compositae)*, *Globularia alypum L.(globulariceae)* ve *Trigonella foenum graecum L.(leguminosae)* bitkileri de içinde olmak üzere 41 bitki denenmiştir. Kullanılan bitkilerin daha sonra hastalar tarafından da benimsenerek kullanıldığı görülmüştür. Bu hastaların kan glikoz seviyelerinin azaldığı gözlenmiştir[23].

Kamel ve arkadaşları, *Belonites aegyptiaca* meyvesinin sulu ekstresinin STZ ile diyabet yapılmış sıçanlarda kan glikoz seviyesini düşürdüğünü, ekstreinin sopenin karışımlarının ve polisakkarit fraksiyonlarının ise glikokinaz enzim aktivitesi üzerine herhangi bir etki oluşturmadığını gözlemlemiştir[24].

Medina ve arkadaşları, *Juniper berris* bitkisinden hazırladıkları özütü kullanarak STZ ile hiperglisemi yapılmış ve normoglisemik deney hayvanlarındaki uygulamalarında, bu bitkinin kan glikoz seviyelerini dozlara bağımlı olarak ve insülinle bağımsız olarak düşürdüğünün gözlemlemiştir[25].

Literatür çalışmaları da göstermiştir ki hiperglisemiye etki eden çok fazla bitki vardır. Bu çalışmalardaki en önemli eksiklik ise etken maddenin belirlenememiş olmasıdır.

### **3. BİTKİ ÖZÜTLERİNİN HİPERLİPIDEMİ ÜZERİNE ETKİLERİ**

Phelps ve arkadaşlarının yaptıkları bir araştırmada sarımsağın in vitro antioksidan etkilerinin insanlarda lipoprotein oksidasyonunun mekanizmaları ele alınıp incelenmiştir. Araştırmacı gönüllü bireylere günde 600 mg sarımsak tabletini 2 hafta süre ile vermiş ve deneme sonunda aç karnına kan numunelerini alarak lipid ve lipoprotein seviyelerini ölçmüştür. Neticede lipoproteinlerin konsantrasyonca %34'lük bir düşüş kaydettiği görülmüştür. Ayrıca lipoprotein oksidasyonunu geciktirdiği de ortaya koyulmuştur [26].

Mathur ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada *Emblica officinalis* taze suyunu kolesterolle beslenmiş tavşanlarda lipid düşürücü ve antiaterosklerotik etkileri değerlendirilmiştir. Serum kolesterol, trigliserit, fosfolipid ve LDL seviyeleri sırasıyla %82, %66, %77, %90 oranında azalmıştır. Benzer olarak *Emblica officinalis* suyu verilmesini takiben doku lipid seviyeleri anlamlı olarak azalmıştır. Bu sonuçlara göre *Emblica officinalis* suyu hipolipidemik etkiye sahip olduğu ve hiperlipidemik çalışmalarda kullanılabileceği belirtilmektedir [27].

Mai Le ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada *Nigella sativa* tohumlarının petrol eteri özütlerinin intragastrik yıkamasının normal sıçanlarda kan glukoz, insülin ve lipidi üzerine etkileri çalışmışlardır. 4 haftalık uygulamanın sonunda *Nigella sativa* uygulanan sıçanlarda normal beslenmiş kontrol grubuyla karşılaştırıldığında insülin ve trigliseritlerin açlık plazma seviyeleri düşük, HDL kolesterol seviyesi ise yüksektir olduğu belirlenmiştir. Bu çalışmada elde edilen sonuçlar *Nigella sativa* petrol eteri ekstraktının önemsenmeyecek anoreksik etkisi olduğunu ve bitkinin öncelikle hipolipidemik aktivite içerdiğini düşündürmektedir [28].

Bolkent ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada *Melissa officinalis* L. ekstraktının hipolipidemik ratlarda morfolojik ve biyokimyasal etkileri araştırılmışlardır. Hayvanlar 42 gün boyunca %2 kolesterol, %20 ayçiçek yağı ve %0.5 kolik asit eklenmiş olan normal yemle lipogenik diyetle beslenmiş ve %3 etanol verilmiştir. Bitki özütü verilmeden önce bu grupta serum kolesterol, total lipid, alanin transaminaz, aspartat transaminaz ve alkalın fosfataz seviyelerinde anlamlı bir artış, karaciğer dokusu glutatyonunda anlamlı bir azalış ve doku lipid peroksidasyon seviyesinde anlamlı bir artış belirlenmiştir. Diğer taraftan *Melissa officinalis* ekstraktı verildiğinde total kolesterol, total lipid, alanin transaminaz, aspartat transaminaz, alkalın fosfataz ve lipid peroksidaz seviyesi düşmüş, doku glutatyon seviyesi artmıştır. Bu sonuçlar *Melissa officinalis* ekstraktının hipolipidemik etkisi olduğu ve hiperlipidemik sıçanlarda karaciğeri koruyucu etkisi olduğu fikrini vermiştir [29].

Mukhopadyay S. ve arkadaşları, kronik kafein tüketiminin etkilerine çalışmışlardır. Kafeinin kronik olarak 22-30 ardışık gün, günde 20 mg/kg, ağızdan verilmesi farelerde hepatik katalaz enziminin ve süperoksit dismutazın (S.O.D.) aktivitelerini artırırken lipid peroksidasyonunu azaltmıştır. Çalışmada, farelerde Ehrlich ascites (karında su toplanması) tümörü oluşturulmuş ve Ehrlich ascites karsinoma (E.A.C.) hücrelerinin gelişimi, hepatik katalaz ve S.O.D. aktivitelerini artırırken lipid peroksidasyonunu azaltmıştır. Fakat E.A.C. hücrelerinin gelişimi esnasında kafeinin 12 gün boyunca uygulanması, karaciğerdeki E.A.C. ile oluşturulan katalaz, S.O.D. ve lipid peroksidasyonu değişimleri, kontrol değerlerine benzer şekilde eski haline dönmüştür. Çalışmadan elde edilen bu sonuçlarla, kafeinin antioksidan özelliği ile antikanserojen bir etki gösterebileceği önerilmektedir [30].

#### 4. BİTKİ ÖZÜTLERİNİN HİPERKOLESTEROLEMİ ÜZERİNE ETKİLERİ

Sendl ve arkadaşlarının çalışmasında kolesterol biyosentezinin inhibisyonu için tampon (3 g. sıçan karaciğeri + 6 ml tampon) kullanılarak niteliği değiştirilmiş sıçan karaciğer homejenatı ile deney düzenlenerek sarımsak ve yabani sarımsak özütlerinden izole edilen saf bileşiklerin kolesterol sentezi üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Kükürt içeren 5 özel bileşik ajoen, metilajoen, alisin, 2-vinil-4H-1,3 dihtin ve diallildisülfid'in  $10^{-3}$   $\mu$ 'luk 234, 208, 162, 144 ve 146  $\mu$ g/ml'lik konsantrasyonlarının kolesterol sentezini %37-72 oranında inhibe ettikleri halde, sarımsağın ve yabani sarımsağın kloroform ve aseton/kloroform özütleri ile 166  $\mu$ g/ml'lik konsantrasyonda kolesterol sentezini % 44-52 oranında inhibe etmişlerdir [31].

Jonston ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, 5-6 haftalık farelere 0.5 gr/kg Poloxomer-407, üç günde bir 120 gün boyunca i.p enjeksiyon ile verilerek, hayvanlarda

hiperkolesterolemi ve hiperlipidemi oluşturulmuştur. Bu hiperkolesterolemili farelere 5 çeşit statin grubu ilaç (Provastatin, atorvastatin, simvastatin, lavostatin, fluvastatin) 70 mg/kg'lık dozda ağızdan verilerek hiperkolesterolemi üzerine etkilerine bakılmıştır. Bu ilaçların hiperlipidemi ve ateroskleroz üzerine etkileri Provastatin > atorvastatin > simvastatin > lavostatin > fluvastatin şeklinde olmuştur. Ortalama plazma seviyesi 2800±460 mg/dl olan trigliserid konsantrasyonunu provastatin % 44±3.4 oranında düşürerek 1570±110 mg/dl, atorvastatin % 36±3.2 oranında düşürerek 1790±90 mg/dl, simvastatin %33±2.8 oranında düşürerek 1880±80 mg/dl, lovastatin %25±2.7 oranında düşürerek 2100±80 mg/dl, fluvastatin %19±1.4 oranında düşürerek 2270±40 mg/dl yapmıştır. Yine bu ilaçlar, plazma kolesterol seviyesini farklı derecelerde düşürmüşlerdir. Ortalama 1200±225 mg/dl olan plazma kolesterol seviyesini provastatin %24±2.1, atorvastatin %19±1.7, simvastatin %17±1.1, lovastatin %11±0.8, fluvastatin %8±0.6 oranında düşürmüştür. Bu ilaçlar plazma kolesterol seviyesini düşürmekle birlikte, bu düşüş oranı plazma trigliserid miktarındaki düşüş kadar fazla olmamıştır. Bu çalışma ile trigliserid miktarındaki düşmenin, plazma LDL kolesterol miktarında düşüşün göstergesi olarak kullanılabilir bir parametre olabileceği ortaya konmuştur [32].

Jain ve arkadaşları serum lipid seviyelerinin düşürülmesi ile ilgili yaptıkları çalışmada kuru sarımsak tozu tabletleri insanlarda denemişlerdir. Araştırmacılar bireylere günde 3 eşit dozda olmak üzere toplam 900 mg sarımsak tabletleri vererek bunun kandaki lipid fraksiyonlarını ve ayrıca sistolik ve diastolik kan basınçlarını düşürüp düşürmediğini incelemiştir. Neticede 12 haftalık periyot sonunda sarımsak tableti uygulanan bireylerde başlangıçta 262 ± 34 mg/100 ml olan toplam kolesterol seviyesinin 247 ± 40 mg/ 100 ml' ye düştüğü (p<0,01), buna karşılık düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL-C), trigliserid ve glikoz seviyelerinin ve de sistolik kan basınçlarının istatistiki olarak önemli değişimler göstermediği belirlenmiştir [33].

Murakami ve arkadaşlarının 1998 yılında yaptıkları çalışmada %15 yağ ve %1.25 kolesterol içeren yüksek yağlı diyetle beslenen farelere kronik taurin tedavisinin hiperkolesterolemi ve atherosclerosis üzerine etkileri araştırmışlardır. Taurinin %1'lik sulu çözeltisi, 6 aydır yüksek yağlı diyetle beslenen farelere adlibitum olarak içme suyuyla verilmiştir. Taurin uygulaması serum LDL+VLDL kolesterol seviyesini yüksek yağlı diyetle beslenen farelerde %44 azaltmıştır. Buna karşılık HDL kolesterol oranında %25 iyileşme görülmüştür. Yine taurin ile karaciğer kolesterol içeriğinde %19 azalmıştır. Atherosklerozise neden olan aortta lipid birikimi de taurin ile %20 azalmıştır. Taurin karaciğerdeki kolesterol 7 $\alpha$ -hidroksilazın aktivitesini iki katına çıkarmıştır. Bu sonuçlar göstermektedir ki; taurinin kolesterolü düşürücü etkisi, kolesterol 7  $\alpha$ -hidroksilaz aktivitesini uyarak kolesterolün safra asitlerine dönüşümünü artırması ile alakalı olabilir. Bununla birlikte, yüksek yağlı diyetle beslenen farelere kronik olarak taurin uygulanması, serum lipoproteinlerinde anormal bir profil gelişmesine, bu da atherosclerosis oluşumunun gecikmesine sebep olmaktadır [34].

Somava ve arkadaşları *Olea europaea*'dan izole ettikleri triterpenoidlerin ratlar üzerindeki antihipertansiv, antiatherosklerotik ve antioksidant aktivitelerini çalışmışlardır. Hasta edilmiş ratlara *Olea europaea*'dan izole edilen oleonik asit ve ursolic asit içeren oleafricein maddesi oral yolla verilmiş ve sonuçta hasta ratlarda normalin üzerinde olan biyokimyasal parametrelerin bu maddelerin 6 haftalık uygulaması sonucu normal seviyelere

indiği bulunmuştur. Hasta edilmiş ratların kolesterol seviyelerinin %108 oranında arttığı görülmüştür. Tedavi sonucunda toplam kolesterol seviyesini 3.27±0.009 mg/dl' den 1.76±0.17 mg/dl seviyelerine kadar düşürdüğü tespit edilmiştir. Bu sonuçlar *Olea europaea* özütlerinin antihipertansiv, antihiperlipidemik, hipoglisemik etkilerinin bulunduğunu, toksik olmamaları ve ucuz olmaları nedeniyle hiperlipidemi uygulamalarında kullanılabileceğini göstermiştir [35].

Bennani ve arkadaşlarının çalışmasında 32 kum sıçanı 7 ay boyunca hiperkalorik diyetle beslenip bu hayvanlar 10 kontrol, 13 bitki özütü uygulanan ve geri kalanı hipokolesterolemik ilaç olan simvastatin grubu olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır. % 10'luk *Olea europaea* bitki detoksikasyonu hazırlanmış ve 3 ay boyunca 1,5 ml/100 gr olarak ağızdan verilmiştir. Sonuçlar bitkinin LDL ve VLDL kolesterol seviyelerindeki düşüşe bağlı olarak hipokolesterolemik etkisi (%42) bulunduğunu göstermiştir. Buna ek olarak hipoglisemik (%16) ve antihiperglisemik (%40) etki ile beraber insülinde %27'lik bir azalma da gözlenmiştir. Simvastatinin kronik uygulanması total kolesterolü (%32), LDL ve VLDL kolesterolü azaltmıştır. Bütün uygulamalar trigliserit ve HDL kolesterol plazma seviyelerinde önemsiz bir azalmaya yol açmıştır [36].

Sharma ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada *Semecarpus anacardium* fındık kabuğu ekstraktının kolesterolle beslenen tavşanlara verilmesi serum kolesterol (%73.3) ve serum LDL kolesterol (%80) seviyesini anlamlı olarak azalttığını görmüşlerdir. Bu sonuçlar *Semecarpus anacardium*'un hipokolesterolemik aktivitesi olduğunu ve kolesterolle uyarılan atheromayı engellediğini göstermektedir [37].

Fki ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada yeşil ve siyah zeytin fenolik özütlerinin lipid düşürücü ve antioksidant aktivitelerini test etmişlerdir. Hayvanlara fenolik içerikler içme suyuna katılarak ağız yoluyla, deney süresince 12 hafta boyunca verilmiştir. Yeşil zeytin metanol ve etil asetat özütlerinin ve siyah zeytin etil asetat özütlerinin sıvı olarak verilmesi serum toplam kolesterol ve LDL kolesterol seviyelerini düşürürken HDL kolesterol seviyesini yükseltmiştir. Bu sonuçlar yeşil ve siyah zeytin özütlerinin hipokolesterolemik etkileri lipid peroksidasyon prosesini azaltmak ve antioksidant enzim aktivitesini arttırmak yoluyla serum kolesterol seviyesini düşürebildiği fikrini vermiştir [38].

## 5. BİTKİ ÖZÜTLERİNİN STRES ÜZERİNE ETKİLERİ

Özbek ve arkadaşları *Foeniculum vulgare* (F.V.) uçucu yağının hepatoprotektif etkisi üzerinde çalışmışlardır. Çalışmada, 180-200 gr ağırlığındaki erkek Sprague-Dawley sıçanların CCl<sub>4</sub> ile harap edilmiş karaciğerleri, F.V. uçucu yağı ile tedavi edilmek istenmiştir. F.V. uçucu yağın, akut CCl<sub>4</sub>'ün meydana getirdiği hepatotoksititeyi inhibe ettiği, serum aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), alkalın fosfataz (ALP) ve bilirubin seviyelerini yükseltmesiyle kanıtlanmıştır. Fakat bu etkiden F.V.'nin hangi bileşiğinin sorumlu olduğu bulunamamıştır [39].

Sadraei ve arkadaşları, *Melissa officinalis* (M.O.) uçucu yağının ileum kasılmaları üzerine rahatlatıcı etkileri üzerine çalışmışlardır. Hem M.O. uçucu yağı, hem de onun ana komponentlerinden olan citral, 200-250 gr ağırlığındaki erkek Wistar sıçanlardan izole

edilen ileum parçalarında, KCl, asetilkolin ve serotonin (5-HT) ile oluşturulan kasılmaları kuvvetli inhibitör etkisine sahiptir. Bu etkiyi  $Ca^{+2}$  iyon kanalları üzerindeki inhibisyon ile yapmaktadırlar. Bu çalışma ile, M.O. uçucu yağının ve citralin gastrointestinal spazmların (spazmolitik hastalıkların) tedavisinde faydalı olabileceği ortaya konmuştur [40].

Oktay ve arkadaşları in vitro olarak *Foeniculum vulgare* tohumu özütlerinin antioksidan aktiviteleri üzerine çalışmışlardır. Çalışmada rezene tohumlarının sulu ve etanol özütlerinin antioksidan aktivitesi, bütil hidroksianisol (BHA), bütil hidroksitoluen (BHT) ve  $\alpha$ - tokoferol gibi standart antioksidanlar ile karşılaştırılarak belirlenmiştir. Sonuçta rezene tohumlarının su ve etanol özütü güçlü antioksidan özelliği göstermiştir. Rezenenin 10  $\mu$ g sulu özütü %99.1, etanol özütü ise %77.5 oranında linoleik asit sistemindeki peroksidasyon inhibisyonuna sebep olmuştur. Bu oran,  $\alpha$ -tokoferolün aynı dozunun etkisinden (%36.1) oldukça yüksek olduğu görülmektedir [41].

George Wake ve arkadaşları, mental fonksiyonları yeniden kazandırmak veya kuvvetlendirmekle meşhur olan *Melissa officinalis*'i de içine alan bazı Avrupa tıbbi bitkilerinin etanol ve su özütlerinin, insan MSS kolinerjik reseptör bağlayıcı aktivitesi üzerinde çalışmışlardır. İnsan oksipital korteksten alınan parçaların membran homojenatları üzerine özütleri uygulanmasıyla, nikotik ve muskarinik Ach reseptörleri için farklı bitkilerle farklı sapmalar görülmüştür. Bu çalışmada sonuç olarak, bitki türlerinin hiçbirinden gerçek asetilkolin reseptör agonisti izole edilemediğinden, çalışmada kullanılan bitkilerin Alzheimer ve yaşa bağlı diğer nörodejeneratif hastalıklarda transmitter/reseptör yönlü terapilerde ve bilinç kaybı durumlarında iyileştirici olarak kullanılabileceği ortaya konmuştur [42].

Clare Stevinson ve Edzard Ernst'in, *Valeriana officinalis*'in insomnia (uykusuzluk) hastalığına etkisi üzerine yaptıkları çalışmada, rasgele seçilmiş insomnia hastalarının bir kısmına sulu kedi otu özütü, bir kısmına da placebo 14 gün boyunca verilmiş ve terapötik etkiler anket ve uyku oran skalası ile (slep rating scale) analiz edilmiştir. Sonuçta kedi otu grubundan 26 kişide ve placebo grubundan 10 kişide uyku sürecinde gelişme gözlenmiştir [43].

Abdul-Ghani ve Amin'in sıçanlar üzerinde yaptıkları çalışmada, *Foeniculum vulgare* yaprağının kaynamış suda liyofilize edilerek ve kaynamamış soğuk suda bekletilerek hazırlanmış iki tip özütünün vasküler aktivite üzerine etkilerine bakmışlardır. Kaynamış su ile hazırlanan özütten yüksek dozda verilen sıçanlarda, arteriyel kan basıncında düşme görülürken, nabız ve solunum sayısında bir değişim olmamıştır. Bu hipotansif etkinin adrenerjik, muskarinik, gangliyonik veya serotonerjik reseptörler tarafından azaltılmadığı, buna karşılık histamin antagonistlerinin orta dozdaki özütün hipotansif etkisini inhibe ettiği görülmüştür. Kaynamamış suda hazırlanan özüt ise çok az bir hipotansif etki gösterdiği belirlenmiştir [44].

Hendriks ve arkadaşlarının çalışmasına göre *Valeriana officinalis*'in ana komponentlerinden olan valeranik asidin farelere intraperitoneal olarak enjeksiyonu ile nonspesifik bir merkezi sinir sistemi depresanı etkisi göstermiştir. Bu etki valeranik asitin yaklaşık 100 mg/kg'lık dozunun verilmesiyle ortaya çıkmıştır. Valeranik asitin daha yüksek dozunun toksik olduğu da bilinmektedir. 50 mg/kg'lık dozdaki valeranik asit ise, farelerde lokomotor aktiviteyi düşürmüş ve barbitürat ile yapılan uyku testini de uzatmıştır [45].



Stanely ve arkadaşlarının *Syzigium cumini*(S.C.)'nin tohum ekstraktlarıyla yapılan çalışmalarında diyabetik sıçanların kan glikozu, kolesterolü ve fosfolipidine ekstraktın etkileri incelenmiştir. Alloksan monohidrat ile intraperitoneal yolla diyabet yapılan sıçanlara farklı dozdaki sulu ve alkolik özütler ile glibendamide ve insülin verilmiştir. S.C. tohum ekstraktlarının sonuçları kontrol ile kıyaslandığında glibendamide ve insülin ile birlikte özellikle alkolik ekstraktın (100 mg) kan glikoz seviyesini, kolesterolü ve fosfolipidi manalı olarak azalttığı saptanmıştır[46].

## **6. DUMLUPINAR ÜNİVERSİTESİ BİYOLOJİ BÖLÜMÜ BİODENEY ÜNİTESİNDE ELDE EDİLEN TECRÜBELERİMİZ**

Biodeney ünitemizde yaptığımız ilk çalışmada ökaliptus (*Eucalyptus globulus*), ısırgan otu (*Urtica dioica*), zeytin (*Olea europae*), ökse otu (*Viscum album*)' nun suda hazırlanmış özütlerinin Alloxanla hiperglisemi yapılmış erkek farelerde (*Mus musculus*) kan ve karaciğerindeki toplam glikoz konsantrasyonlarına etkileri araştırılmıştır. Fareleri hiperglisemi yapmak için toplamda her fare için ortalama 0.8 ml serum fizyolojik+alloksan (600mg/kg/gün) birer hafta arayla 30 gün boyunca intraperitoneal (i.p.) enjekte edildi. Alloxan, otuzuncu günde açlık kan şekeri seviyelerini 349-398 mg/dl ye yükseltti ve bu seviyeler hiperglisemi olarak kabul edildi. Hiperglisemiden hemen sonra ikişer gün aralıklar ile ve toplam sekiz periyotta bitki özütleri ve glutril ağız yolu ile üçer damla olarak verildi. Test edilen bitkiler ile glutril bütün periyotlarda AKŞ miktarlarını hiperglisemik periyoda göre önemli derecede düşürmüşlerdir. Karaciğerlerdeki glikoz konsantrasyonları bütün deneme gruplarında diğer organlara kıyasla daha fazla bulunmuştur. Beyin, kalp ve böbrek glikoz konsantrasyonları gruplar arasında fazla bir fark göstermemiştir. Alloxan verildikten sonra glikozdaki en yüksek düşüş *Eucalyptus globulus* bitki özütünde rastlanmıştır. Bunu sırasıyla *Viscum album*, *Urtica dioica* ve *Olea europae* takip etmiştir. Araştırdığımız bitki özütleri kontrol grubunda kullandığımız glutril ilacı kadar hiperglisemide etkili olmuştur. Bu bitki özütlerinin çayları, yapılabilecek tabletleri veya sulu çözeltileri diabet hastaları için yan etki yaratmadan şekeri düşüren ve maliyeti düşük olan bir tedavi imkanı sağlayacaktır [47].

Biodeney ünitemizde yaptığımız ikinci çalışmamızda, açlık ve kafein stresine maruz bırakılmış farelerde, rezene, oğul otu, kedi otu ve Paxil'in kan, karaciğer ve beyindeki toplam glukoz ve toplam lipid seviyelerine etkileri ve bu etkenlerin stresi önleyip önlemedikleri araştırılmıştır. Açlık stresi gündüz 09.00-19.30 saatleri arasında uygulandı. Ayrıca akşam yem verildikten yarım saat sonra 20mg/kg kafein içeren 0.1ml/gün ılık kahve ağızdan verilerek stresin dozajı artırıldı. Stres periyodu 15 gün, stresli hayvanların mevcut etkenlerle tedavi süresi 40 gündü. Açlık ve kafeinizasyon, hayvanlarda strese sebep olarak kan, karaciğer ve beyinde glukoz ve lipid konsantrasyonunu arttırdı. Başlangıçta, 174.84±0.36mg/dl olan kan glukozu, stres sırasında, 361.38±1.87 mg/dl'ye yükselmiştir. Artmış kan glukozunu rezene, oğul otu ve kedi otu bitki özütleri ortalama 100 mg/dl seviyelerine kadar düşürmüştür. Paxil ise hiperglisemik etki göstermiştir. Stres ile kan ve organ lipid miktarları da yükselmiştir. Başlangıçta, 229.58±4.14mg/dl olan kan lipidi 739,29±33.50mg/dl'ye yükselmiştir. Artmış kan lipidini rezene 83.25±1.92mg/dl'ye, oğul otu 143.63±3.92mg/dl'ye, kedi otu 120.37±3.89mg/dl'ye, Paxil ise 138.00±4.18mg/dl'ye düşürmüştür. Ayrıca etkenlerin hepsi, organ lipitleri üzerinde de hipolipidemik etki göstermişlerdir. Bu çalışma göstermiştir ki kullanılan bitki özütleri tıpta kullanılan paxil

ilacı kadar stresi azaltmaktadır. Bitki özütlerinin yan etkilerinin olmaması ve kolay elde edilebilmesi açısından avantajları vardır [48].

Biodeney ünitemizde yaptığımız bir diğer çalışmamızda ökaliptus (*Eucalyptus globulus*), zeytin (*Olea europae*), ökse otu (*Viscum album*) ve günlük sakızı (*Liquidambar orientalis*)'nin alkolde hazırlanmış özütlerinin hiperlipidemi ve hiperkolesterolemili erkek farelerde (*Mus musculus*) kan, kalp ve karaciğerdeki toplam kolesterol ve toplam lipid konsantrasyonlarına etkileri araştırılmıştır. Hayvanların hiperlipidemi ve hiperkolesterolemi yapılması oral yolla 15 gün süresince 0,1 mg/gün tereyağı verilmesi şeklinde uygulandı. Mevcut etkenlerle tedavi süresi 40 gündü. 15 gün tereyağı verilmesi hayvanlarda kan, karaciğer ve kalp kolesterol konsantrasyonunu arttırdı. Başlangıçta, 129.92±2.48 mg/dl olan kan kolesterolü 428.70±18.84 mg/dl'ye yükselmiştir. Artmış kan kolesterolünü zeytin, ökaliptus, ökse otu ve günlük sakızı ortalama 180mg/dl seviyelerine kadar düşürmüştür, ator ise 286.42±1.80 mg/dl'ye düşürmüştür. Ökse otu grubunda tedavi sonunda kan kolesterol seviyesi %55.4, ökaliptus grubunda %52.5, günlük sakızı grubunda %44.9, zeytin grubunda %57.1 ve ator grubunda ise %30.7 oranında düşüş göstermiştir. Ayrıca etkenlerin hepsi organ kolesterolü üzerine hipokolesterolemik etki göstermişlerdir. 15 gün tereyağı verilmesi ile kan ve organ lipid miktarları da yükselmiştir. Başlangıçta, 276.81±36.12 mg/dl olan kan lipidi, 778.41±5.59 mg/dl'ye yükselmiştir. Artmış kan lipidi ökaliptus 201.60±2.65 mg/dl'ye, ökse otu 218.48±5.09 mg/dl'ye, zeytin 398.61±4.38 mg/dl'ye, ator 423.68±5.00 mg/dl'ye, günlük sakızı ise 442.69±6.19 mg/dl'ye düşürmüştür. Ökaliptus grubunda tedavi sonunda ortalama kan lipid seviyesinde %47.8, ökse otu grubunda %46.2, günlük sakızı grubunda %38.2, zeytin grubunda %48.8 ve ator grubunda ise %33.2 oranında bir düşüş meydana gelmiştir. Ayrıca etkenlerin hepsi organ lipidi üzerine hipolipidemik etki göstermişlerdir. Sonuç olarak, bu araştırmanın bulgularına göre, denemede kullanılan bitkiler, kan ve organlardaki lipid ve kolesterolü düşürdükleri için hiperlipidemi ve hiperkolesterolemi üzerine etkili olabilmektedirler [49].

## 7. SONUÇ

Biodeney hayvan çalışmalarımızın ışığında kullandığımız bitki özütleri hiperglisemi, hiperlipidemi, stres ve hiperkolesterolemi gibi günümüzün ciddi hastalıklarında ilaçlar kadar etkili sonuçlar vermiştir. İleriki dönemlerde ülser, kanser, kalp ve nörolojik hastalıklarda farklı bitki özütlerinin etkileri çalışılması planlanmıştır. Buna ek olarak bitkilerin bu hastalıklara etki eden etken maddesinin belirlenmesi de yapılması düşünülen çalışmalardandır.

## KAYNAKLAR

- [1] Natelson, B.H., 2004. Stress, hormones and disease, *Physiol. Bahev.*, 82, 139-143 p.
- [2] Ricart-Jané, D., Rodríguez-Sureda, V., Benavides, A., Peinado-Onsurbe, J., López-Tejero, M.D. and Llobera, M., 2002. Immobilization stress alters intermediate metabolism and circulating lipoproteins in rat, *Metabolism*, 51, 7, 925-931 p.

- [3] Suzuki, H. and Rhim, J.H., 2000. Effect of samgyetang feeding on plazma lipids, glucose, glycosylated hemoglobin and stress-induced gastric ulcers in mice, Nutrition Research, 20, 4, 575-584 p.
- [4] Vermetten, E., Vythilingam, M., Southwick, S.M., Charney, D.S. and Bremner, J. D., 2003. Long-term treatment with paroxetine increases verbal declarative memory and hippocampal volume in posttraumatic stress disorder, Biol. Psychiatry, 54, 693-702 p.
- [5] Gnosh, P. R., Sahv, A. and Maiti, B. R., 1983. Leucocyte responses to fighting in the adult male bandicoot rat, Acta Anat. , 115, 263-265 p.
- [6] Silberman, D. M., Wald, M. R. and Genaro, A. M., 2003. Acute and chronic stress exert opposing effect on antibody responses associated with changes in stress hormone regulation of T-lymphocyte reactivity, Journal of Neuroimmunology, 144, 53-60 p.
- [7] Kalantaridou, S. N., Makrigiannakis, A., Zoumakis, E. and Chrousos, G. P., 2004. Stress and the female reproductive system, Journal of Reproductive Immunology 62, 61-68 p.
- [8] Puvadolpirod, S. and Thaxton, J. P., 2000. Model of physiological stress in chickens 2. Dosimetry of adrenocorticotropin, Poult. Sci. , 79, 3, 370-376 p.
- [9] Ortuño, J., Esteben, M.E. and Meseguer, J., 2002. Effects of phenoxyethanol on the innate immune system of gilthead seabream (*Sparus aurata* L.) exposed to crowding stress, Veterinary Immunology and Immunopathology, 89, 29-36 p.
- [10] Bağrıaçık, N., 2003. Diabetin Sağlık Ekonomisi ve Mali Yükü. Türk Diyabet Cemiyeti Diyabet Dergisi, Yıl:5, Sayı:18, Sayfa:8-9.
- [11] Yenson, M.,1988. İnsan biyokimyası (Geliştirilmiş 6. baskı) Beta basın yayın dağıtım, İstanbul 837s.
- [12] Guyton A.C. 1978. Fizyoloji (Çev. A., Kazancıgil). Güven kitabevi Ankara, 3, 564s.
- [13] Grover, J.K., Vats, V., Rathi, S. S., 2000. Antihyperglycemic effect of *Eugenia jambolana* and *Tinospora cordifolia* in experimental diabetes and their effects on key metabolik enzymes involved in carbohydrate metabolism. Journal of Ethnopharmacology 73 , 461-470.
- [14] Sepici, A., 2000. Türkiye’de Halk Arasında Diabetes Mellitus Hastalığının Tedavisinde Kullanılan Mersin Uçucu Yağı (*Myrtu oleum*) Üzerine Biyokimyasal Çalışmalar. Doktora Tezi, Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 121 sayfa.
- [15] Ruxue Zhang, Sinhuang Zhou, Zihengping Jia, Yang Xiang Zhong, Guoming Gu, 2004. Hypoglycemic effect of *Rehmanra glutinosa* oligosaccharide in hyperglycemic and alloxan-induced diabetic rats and its mechanism. Journal of Ethnopharmacology 90, 39-43.

- [16] Kamalakkonon, N., P. Stanely Mainzen Prince, 2003. Hypoglycemic effect of water extracts of *Aegle marmelosum* fruits in STZ diabetic rats. *Journal of Ethnopharmacology* 87, 207-210.
- [17] Olusolo Ladeji, Ikechukwu Omekarah, Moriam Solamon, 2003. Hypoglycemic properties of aqueous extract of *Ceiba pentandra* in STZ induced diabetic rats. *Journal of Ethnopharmacology* 84, 139-142.
- [18] Gallanger, A. M., P. R. Flatt, 2003. The effect of traditional antidiabetic plants on invitro glukose diffusion. *Nutrition Research* 23, 413-424.
- [19] John A. O., 2002. Hyperglycemic effect of *Clausena anisoto* (wild) hook methanolic root extract in rats. *Journal of Ethnopharmacology* 81, 231-237.
- [20] Perfumi, M., Arnold, N., Tacconi, R., 1991. Hypoglycemic activity of *Salvia fruticosa* Mill. From Cyprus, *J. Ethnopharmacology* 34, p 135- 140.
- [21] Homdy A. Monsour, 2002. Biochemical study on effect of some Egyptian herbs in alloxan-induced diabetic rats. *Toxicology* 170, 221-228.
- [22] Vats, V., Graver J.K. and Rathi, S.S., 2002. Evaluation of antihyperglycemic and hypoglycemic effect of *Trigonella foenum graecum Linn.*, *Ocimum sanctum Linn.* and *Pterocarpus marsupium Linn.* in normal and alloxanized diabetic rats. *Journal of Ethnopharmacology* 79, 95-100.
- [23] Ziyot, A. and et all, 1997. Phytoteraphy at hypertension and diabetes oriental Morocco. *Journal of Ethnopharmacology* 58(1),45-54.
- [24] Kamel M.S., Ohtani K., Kurukava T., Assat M.H., El-Shanawany M.A., Ali A.A., 1991. Studies on *Belonites aegyptiaca* fruits on diabetic Egyptian folk medicine. *Chemistry Pharmacology Bulltein.*35(5),1229-1233.
- [25] Medina F.S., Gamez M.J., Jimnez I., Jimenez J., Osuna J.I., Zarzuelo A., 1994. Hypoglycemic activity of *Juniper berris*. *Planta Med.*,60, 197-200.
- [26] Phelps, S. and Haris, W.S., 1993. Garlic supplementantion lipoprotein oxidation susceptibiliyt, *Lipids*, 28, 475-477
- [27] Mathur, R., Sharma, A., Dixit, V.P. and Varma, M., 1996. Hypolipidemic effect of fruit juice of *Emblica officinalis* in cholesterol fed rabbits, *Journal of Ethnopharmacology*, 50, 2, 61-68.
- [28] Mai Le, P., Andaloussi, A.B., Elimadi, A., Settaf, A., Cherrah, Y., Haddad, P.S., 2004. The petroleum ether extract of *Nigelle sativa* exerts lipid-lowering and insulin-sensitizing actions in the rat, *Journal of Ethnopharmacology*, 94, 251-259.

- [29] Bolkent, S., Yanardag, R., Bulan, O.K., Yesilyaprak, B., 2005. Protective role of *Mrlissa officinalis* L. Ekstract on liver of hyperlipidemic rats: A morphological and biochemical study, Journal of Ethnopharmacology, 99, 391-398.
- [30] Mukhopadyay, S., Mondal, A. and Poddar, M. K., 2003. Chronic administration of caffen: effect on the activities of hepatic antioxidant enzymes of Ehrlich ascites tumor-bearing mice, İndian. J. Exp. Biol. , 41, 4, 283-289 p.
- [31] Sendl, A., Schliack, M., Löser, R., Stanislaus, F., and Wagner, H., 1992. İnhibition of cholesterol synthesis in vitro by extracts and isolated compounds prepared from garlic and wild garlic. Atherosclerosis 94, 79-95.
- [32] Johnston, T.P., Nguyen, L.B., Chu, W.A., Shefer, S. 2001. Potency of select statin drugs in a new Mouse model of hiperlipidemia and atherosclerosis International Journal of Pharmaceutics, 229, 75-86.
- [33] Jain, A.K., Vargas, R., Gotzkowsky, S., Macmahon, F.G., 1993. Can garlic reduce levels of serum lipids? A contralled clinical study, The American Journal of medicine, 94, 6, 632-635.
- [34] Murakami, S., Ohta, Y. K. and Tomisawa, K., 1999. Improvement in cholesterol metabolism in mice given chronic treatment of taurine and fed a high-fat diet, 64, 1, 83-91 p.
- [35] Somova, L.I., Shode, F.O., Ramnanan, P., Nadar, A., 2003. Antihypertensive, antiatherosclerotic and antioxidant activity of triterpenoids isolated from *Olea europaea*, subspecies *africana* leaves, Journal of Ethnopharmacology, 84, 299-305
- [36] Bennani-Kabchi, N., Fdhil, H., Cherrah, Y., El Bouayadi, F., Kehel, L., Marqui, G., 2000. Therapeutic effect of *Olea europaea* var. *Oleaster* leaves on carbohydrate and lipid metabolism in obese and prediabetic sand rats (*Psammomys obesus*), Ann. Pharm. Fr., 58(4): 271-279
- [37] Sharma A., Mathur R., Dixit VP., 1995. Hypocholesterolemic activity of nut shell extract of, *Semecarpus anacardium* (Bhilawa) in cholesterol fed rabbits, Indian J Exp Biol., 33(6), 444-448.
- [38] Fki, I., Bouaziz, M., Sahnoun, Z. and Sayadi, S., 2005. Hypocholesterolemic effects of phenolic-rich extracts of *Chamlali* olive cultivar in rats fed a cholesterol-rich diet, Bioorganic and Medicinal Chemistry, 13, 5362-5370.
- [39] Özbek, H., Uğraş, S., Dülger, H., Bayram, İ., Tuncer, İ., Öztürk, G. and Öztürk, A., 2003. Hepatoprotective effect of *Foeniculum vulgare* essential oil, Fitoterapia, 74, 3, 317-319 p.

- [40] Sadraei, H., Ghannadi, A. and Malekshahi, K., 2003. Relaxant effect of essential oil of *Melissa officinalis* and citral on rat ileum contractions, *Fitoterapia*, 74, 5, 445-452 p.
- [41] Oktay, M., Gül, İ. and Küfrevioğlu, Ö. İ., 2003. Determination of in-vitro antioxidant activity of fennel (*Foeniculum vulgare*) seed extracts, *Lebensmittel-Wissenschaft und-Tecnologie*, 36, 2, 263-271 p.
- [42] Wake, G., Court, L., Pickering, A., Lewis, R., Wilkins, R. and Perry, E., 2000. CNS acetylcholine receptor activity in European medicinal plants traditionally used to improve failing memory, *Journal of Ethnopharmacology*, 69, 2, 105-114 p.
- [43] Stevinson, C. and Ernst, E., 2000. Valerian for insomnia: a systematic review of randomized clinical trials, *Sleep Medicine*, 1, 91-99 p.
- [44] Abdul-Ghani, A.-S. and Amin, R., 1988. The vascular action of aqueous extracts of *Foeniculum vulgare* leaves, *Journal of Ethnopharmacology*, 24, 2-3, 213-218 p.
- [45] Hendriks, H., Bos, R., Woerdenbag, H. J. and Koster, A. S., 1985. Central nervous depressant activity of valerianic acid in the mouse, *Planta Med.*, 51, 28-31 p.
- [46] P. Stanely Mainzen Prince, N. Kamalakkonon, Venuqopol P. Menon, 2003. *Syzigium comini* seed extracts reduce tissue damage in diabetic rat brain. *Journal of Ethnopharmacology* 84, 205-209.
- [47] Özay Y. 2004. Isırgan otu (*Urtica drasca*), zeytin yaprağı (*Olea europeae*), ökalıptus (*Eucalyptus globulus*) ve ökse otu (*Viscum album*)'nun alloksan ile hiperglisemi edilmiş erkek fareler (*Mus musculus*)'in kan ve karaciğerlerindeki glikoz seviyelerine etkileri, Yüksek Lisans Tezi, Kütahya.
- [48] Dayioğlu S. 2005. Stresli fareler (*Mus musculus*)'in beyin ve karaciğerlerindeki toplam lipid ve toplam glukoz seviyelerine paxil, kedi otu (*Valeriana officinalis*), rezene (*Foeniculum vulgare*) ve oğul otu (*Melissa officinalis*)'nun etkileri, Yüksek Lisans Tezi, Kütahya.
- [49] Yılmaz H. 2005. Bazı bitki özütlelerinin erkek fareler (*Mus musculus*)'in kan ve iç organlarındaki toplam lipid ve toplam kolesterol seviyelerine etkileri, Yüksek Lisans Tezi, Kütahya.