

**STRESLİ FARELERİN BEYİN VE KARACİĞERLERİNDEKİ
TOPLAM LİPİD VE TOPLAM GLİKOZ SEVİYELERİNE
KEDİ OTU (*Valeriana officinalis*), REZENE (*Foeniculum vulgare*),
OĞUL OTU (*Melissa officinalis*) VE PAROKSETİN'İN ETKİLERİ**

Saadet ÇELİKÖZLÜ

Dumlupınar Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü,
43270 Kütahya, E-mail: scelikozlu@hotmail.com

Geliş Tarihi:03.06.2011 Kabul Tarihi: 07.07.2011

ÖZET

Bu araştırma, açlık ve kafein stresine maruz bırakılmış farelerde, rezene, oğul otu ve kedi otu ve paroksetin'in kan, karaciğer ve beyindeki toplam glikoz ve toplam lipit seviyelerine etkileri ve bu etkenlerin stresi önleyip önlemediklerinin belirlenmesi amacıyla yapılmıştır. Deneyler sonunda, açlık ve kafeinizasyon stresine maruz bırakılan farelerde, strese bağlı olarak kan, karaciğer ve beyinde glikoz ve lipit konsantrasyonu artmıştır ($p<0.001$). Artmış kan glikozunu rezene, kedi otu ve oğul otu normal seviyelere düşürürken, paroksetin hiperglisemik etki göstermiştir ($p<0.001$). Stres sonucu kan ve organlardaki yükselmiş lipit konsantrasyonunu ise, etkenlerin hepsi düşürerek hipolipidemik etki göstermişlerdir ($p<0.001$). Sonuç olarak, bu araştırmanın bulgularına göre, denemede kullanılan bitkiler, kan ve organlardaki lipit ve glikozu düşürdükleri için stres üzerine etkilidirler.

Anahtar kelimeler: *Stres, bitkiler, paroksetin, glikoz, lipit.*

**EFFECTS OF VALERIAN (*Valeriana officinalis*), FENNEL
(*Foeniculum vulgare*), LEMON BALM (*Melissa officinalis*)
AND PAROXETINE ON BRAIN AND LIVER TOTAL LIPID
AND TOTAL GLUCOSE LEVELS IN STRESSED MICE**

ABSTRACT

This investigation was carried out to determine the effects of fennel seeds, valerian root, lemon balm leaf and paroxetine on total glucose and total lipit concentrations in brain and liver and whether these agents prevent to stress or not. Starvation and caffeinization caused both stress and increased glucose and lipit on blood, liver and brain. While, increased blood glucose reduced with fennel, valerian and lemon balm at normal levels but paroxetine caused to hyperglycemic effect. Furthermore, increased blood and organ lipit reduced with fennel, valerian, lemon balm and paroxetine. All of agents caused hypolipitemic effect. In conclusion, according to findings of this investigation, used herbs in experiments are effective on stress because this herbs reduced blood and organ lipit and glucose levels.

Keywords: *Stress, herbs, Paroxetine, glucose, lipit.*

1. GİRİŞ

Çağın hastalığı olarak adlandırılan stres, insan vücudunda homeostazı bozarak birçok hastalığa sebep olmaktadır [1]. Stresli durumlarda, bu durumla başa çıkabilmek için, stres hormonları olarak bilinen böbreküstü bezinin adrenal korteks ve adrenal medulla hormonlarının salınımı artmaktadır [2, 3]. Uzun süreli stres sonucunda, bu hormonların kandaki seviyelerinin sürekli yükseklerde seyretmesi, 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, 4]. Yine uzun süreli ve ağır streslere

maruz kalan insanlarda, beynin hipokampus bölgesinin küçüldüğü, midede gastrik ülserlerin olduğu da bilinmektedir [5, 6]. Stres, bağışıklık sistemini de etkilemekte, kronik stresle birlikte artan kortizol, t-lenfositlerin ve dolayısıyla immun sistemin etkinliğini azaltmaktadır [7, 8]. Ayrıca uzun süreli stresin kadında ve erkekte üreme sistemine zarar verebileceği yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur [9]. Stresin yaşlanma ve yara iyileşmesi üzerine de olumsuz etkileri bulunmaktadır. Strese bağlı olarak kanda kortizol miktarının artması yaşlılığı hızlandırmakta, sitokinlerin azalmasına sebep olarak da yara iyileşmesini geciktirmektedir.

Stresin en önemli etkilerinden biri de, kan glikozunu artırarak hiperglisemiye neden olmasıdır. Yapılmış olan birçok çalışmada, kan glikozu artışı bir stres belirteci olarak kullanılmaktadır [10, 11, 12, 13, 14]. Yine kan glikoz seviyesinin artması, çevre dokulardan kana su geçişini arttırmakta, bu da hipertansiyona neden olabilmektedir.

Bu gibi sebeplerle stresin mekanizmasının anlaşılması ve strese bağlı hastalıkların tedavisi için çok sayıda araştırma yapılmış ve yapılmaktadır. Bu araştırmalar sonucunda elde edilen sentetik ilaçların tedavi etme özelliklerinin yanı sıra ilaç türüne bağlı olarak çok sayıda yan etkilere de rastlanmaktadır. Ayrıca sentetik ilaçların maliyeti ve satışı da çok pahalı olduğundan birçok hasta bu durumdan mağdur olmaktadır.

Kimyasal ilaçların hem pahalı hem de yan etkilerinin fazla oluşundan dolayı araştırmacılar, etnofarmakolojik ve fitoterapik çalışmalarla, bitkilerden ilaç elde etmeye yönelmişlerdir.

Yapılan literatür taramalarında, halk arasında strese karşı yaygın olarak kullanılan rezene, kedi otu ve oğul otu bitkilerinin stres üzerine etkilerine dair az bilimsel çalışmaya rastlanmıştır.

Bu nedenlerden dolayı, bu çalışmada, paroksetin, rezene (*Foeniculum vulgare*), kedi otu (*Valeriana officinalis*) ve oğul otu (*Melissa officinalis*)'nun, açlık ve kafein stresine maruz bırakılmış hayvanların kan, karaciğer ve beyin glikoz ve toplam lipid seviyelerine etkileri araştırılmıştır.

2. MATERYAL VE METOT

2.1. Materyal

2.1.1. Hayvan materyali

Bu çalışmada, 60 adet yaklaşık 2'şer aylık ve ortalama 22gr ağırlığında olan *Mus musculus* türünden albino dişi fareler denek olarak kullanılmıştır. Bu hayvanlar Dumlupınar Üniversitesi Biyodeny Ünitesinden temin edilmiştir. Bütün hayvanlar paslanmaz çelik kafeslerde 12 saat aydınlık/12 saat karanlık koşullarında tutulmuş, pelet yem ve çeşme suyu ile beslenmişlerdir. Çalışmada 2'si kontrol ve 4'ü deneme olmak üzere 6 grup oluşturulmuştur: 1) Stresiz kontrol grubu, 2)Stresli kontrol grubu, 3)Rezene grubu, 4)Kedi otu grubu, 5)Oğul otu grubu, 6)Paroksetin grubu.

2.1.2. Denemede kullanılan ilaç ve bitkiler

Çalışmada paroksetin kaynağı olarak oral antidepresan olan Paxil (GlaxoSmithKline) kullanılmıştır. Deneylerde kullanılan bitkiler ise Kütahya Saman Pazarı'ndaki bir attardan kuru olarak satın alınmıştır.

2.1.3. Analizlerde kullanılan kimyasal maddeler

Bu çalışmada kullanılan toplam glikoz ve toplam lipid tayin kitleri Spinreact S.A. (Ctra. Santa Coloma) firmasından satın alınmıştır.

2.2. Metot

2.2.1. Bitki özütlerinin ve ilacın hazırlanması ve hayvanlara verilmesi

Bitki özütlerinin hazırlanması için rezene tohumları, oğul otu yaprakları ve kedi otu kökü ayrı ayrı öğütücüde öğütülerek toz haline getirilmiştir. Özüt için 100ml %99'luk etil alkol ile 10gr öğütülmüş bitki karıştırılmıştır(15). Farelere verilecek olan 20mg'lık Paxil tabletleri ise 100ml saf suda çözülerek hazırlanmıştır.

Hazırlanan ilaç ve bitki özütleri, stres periyodunun bitiminden sonra, stresli farelere, 40 gün boyunca, sabah yem verildikten yarım saat sonra ağız yoluyla 0,1'er ml verilmiştir [16].

2.2.2. Stres oluşturma metodu

Açlık stresi, sabah 09.00 ile akşam 19.30 arasında uygulanmıştır [17]. Bu uygulamada farelere sadece yem verilmemiştir. Fakat su ihtiyaçları karşılanmıştır. Ayrıca akşam saat 19.30-20.00 saatleri arasında canlı ağırlıklarına göre 20mg/kg kafein içeren 0,1ml/gün kahve ağız yoluyla verilerek stresin dozajı artırılmıştır [18].

2.2.3. Organların homojenizasyonu

Fareler denemeler sonunda önce eter ile bayıltılıp servikal dislokasyon ile öldürüldükten sonra disekte edilerek beyin ve karaciğerleri çıkarılmıştır. Çıkarılan organlar homojenizatör ile homojenize edilmiştir [19].

2.2.4. Kan, karaciğer ve beyinde glikoz ve lipit tayini

Tayinler için gerekli kan, farelerin kuyruk veninden alınmıştır. Kan, karaciğer ve beyinde glikoz ve lipit tayini enzimatik olarak spektrofotometrik metotla yapılmıştır.

2.2.5. İstatistik hesaplamalar

Araştırma sonuçlarının istatistik hesapları SPSS istatistik programı kullanılarak yapılmıştır. Kontrol ve deney grupları arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark olup olmadığı Tukey HSD testi kullanılarak yapılmıştır. Gruplar arası istatistiki anlamlılık derecesi $p<0.001$ olarak alınmıştır.

3. BULGULAR

Araştırmanın detaylı toplam glikoz ve canlı ağırlık sonuçları Çizelge 1'de verilmiştir.

Stres uygulaması sonunda, stressiz kontrol grubu ile kıyaslandığında bütün gruplardaki farelerde kan, karaciğer ve beyin glikozunun önemli derecede yükseldiği, ortalama canlı ağırlık miktarının düştüğü gözlenmiştir ($p<0,001$). Stresli hayvanlara rezene verilmesi ile kan ve beyin glikozu düşerken karaciğer glikozu yükselmiştir ($p<0,001$). Oğul otu ve kedi otu uygulaması, yükselmiş kan, karaciğer ve beyin glikozunu normal seviyelere indirmiştir ($p<0,001$). Paroksetin ise kan ve karaciğer glikozunu önemli derecede yükseltirken beyin glikozunu düşürmüştür ($p<0,001$). Deneme gruplarının hepsinde stres ile düşmüş olan ortalama canlı ağırlık miktarı normale dönmüştür.

Çizelge 1. Stresli fareler (*Mus musculus*)'de, rezene (*Foeniculum vulgare*), oğul otu (*Melissa officinalis*), kedi otu (*Valeriana officinalis*) ve paroksetinin kan, karaciğer ve beyin toplam glikoz seviyelerine etkilerinin karşılaştırılması.

Parametreler*	Kontrol Grupları		Deneme Grupları			
	Stressiz	Stresli	Rezene	Oğul Otu	Kedi Otu	Paroksetin
Canlı ağırlık (gr)	27,19±0,71 ^a	17,34±0,91 ^b	24,80±0,31 ^a	24,35±0,30 ^a	22,93±0,52 ^a	25,95±0,55 ^b
Kan glikoz (mg/dl)	174,84±0,36 ^a	361,38±1,87 ^b	100,08±0,97 ^a	108,24±0,83 ^a	113,12±0,40 ^a	779,60±5,18 ^c
Karaciğer glikoz (mg/dl)	112,80±1,10 ^a	262,26±3,92 ^b	342,84±3,60 ^c	118,32±3,07 ^a	152,04±2,45 ^a	348,60±3,40 ^c
Beyin glikoz (mg/dl)	16,67±0,42 ^a	33,83±0,21 ^b	9,07±0,32 ^a	7,08±0,69 ^a	7,38±0,76 ^a	8,22±0,82 ^a

Sonuçlar, ortalama ± SEM (Standart error mean) şeklinde verilmiştir.

* : İstatistiki önem dereceleri. Yatay düzlemde aynı harfler ile gösterilen rakamlar istatistiksel olarak birbirlerinden farklı değildirler (p>0.05) ve aynı şekilde farklı harfler ile gösterilen rakamlar ise birbirleri ile istatistiksel olarak önemli derecede farklıdır (p<0.001).

Detaylı toplam lipid sonuçları Çizelge 2'de verilmiştir.

Stres uygulaması ile bütün gruplarda, stressiz kontrol grubuna kıyasla, kan, karaciğer ve beyin lipid miktarı önemli derecede yükselmiştir (p<0,001). Uygulanan bütün etkenler, kontrolle kıyaslandığında kan ve organlardaki lipid miktarını istatistiksel olarak önemli oranda düşürmüşlerdir (p<0,001).

Çizelge 2. Stresli fareler (*Mus musculus*)'de, rezene (*Foeniculum vulgare*), oğul otu (*Melissa officinalis*), kedi otu (*Valeriana officinalis*) ve paroksetinin kan, karaciğer ve beyin toplam lipid seviyelerine etkilerinin karşılaştırılması.

Parametreler*	Kontrol Grupları		Deneme Grupları			
	Stressiz	Stresli	Rezene	Oğul Otu	Kedi Otu	Paroksetin
Kan lipid (mg/dl)	229,58±4,14 ^a	739±33,50 ^b	83,25±1,92 ^c	143,63±3,92 ^a	120,37±3,89 ^a	138,00±4,18 ^a
Karaciğer lipid (mg/dl)	145,00±2,61 ^a	802,91±24,02 ^b	37,07±1,49 ^c	106,88±1,68 ^a	104,87±4,40 ^a	62,43±3,35 ^c
Beyin lipid (mg/dl)	44,24±0,61 ^a	202,25±9,45 ^b	26,43±1,88 ^a	25,60±2,12 ^a	30,61±2,27 ^a	34,26±2,55 ^a

Sonuçlar, ortalama ± SEM (Standart error mean) şeklinde verilmiştir.

* : İstatistiki önem dereceleri. Yatay düzlemde aynı harfler ile gösterilen rakamlar istatistiksel olarak birbirlerinden farklı değildirler (p>0.05) ve aynı şekilde farklı harfler ile gösterilen rakamlar ise birbirleri ile istatistiksel olarak önemli derecede farklıdır (p<0.001).

4. TARTIŞMA VE SONUÇ

4.1. Toplam Glikoz Sonuçları

Açlık ve kafein stresine tabi tutulmuş farelerde, kan glikoz ortalaması önemli oranda artmıştır. Zaten stresin hiperglisemik etkiye sahip olduğu bilinmektedir [1, 20, 21, 22,]. Bu etkinin sebebi, stres ile stres hormonlarından kortizol ve katekolaminlerin kandaki seviyelerinin sürekli yükseklerde seyretmesiyle pankreas hücrelerinin zarar görmesine neden olmalarıdır [23]. Bu da, insülin salgısının azalmasına ve kan glikozunun artmasına neden olmaktadır.

Stresli farelerde karaciğer glikoz seviyesinin de önemli derecede arttığı görülmüştür. Yapılan çalışmalarda, stresin karaciğerde glikoneojenezi arttırdığı ortaya konmuştur [21,24]. Ricart-Jané ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, stres esnasında karaciğer glikojen miktarının düştüğü görülmüştür [4]. Yani karaciğerde stres esnasında glikojenden glikoza doğru bir dönüşüm gerçekleşmektedir. Symte ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise, stres ile artan kan glikoz seviyesinin hipotalamik noradrenalin aktivitesini önemli oranda inhibe ettiği bulunmuştur. Noradrenalin nöronal aktivitesinin inhibe olması sonucunda karaciğer glikoz üretimi uyarılmaktadır [25].

Yine bu çalışma sonuçlarına göre, stres ile beyin glikoz miktarının da yükseldiği tespit edilmiştir. Kuil ve Korf'un yaptığı çalışma ile immobilizasyon stresine maruz bırakılan sıçanların ekstraselüler hipokampus glikoz seviyesinin arttığı ortaya konmuştur [119]. Bunun nedeni, stres ile enerji ihtiyacının ve buna bağlı olarak glikoneojenezin artmasıyla, glikoz miktarının yükselmesidir.

Bu araştırmaya göre, rezene, stresli hayvanlardaki yükselmiş kan ve beyin glikozunu normal seviyesine düşürürken, karaciğer glikozunun daha da yükselmesine sebep olmuştur. Abdul-Ghani ve Amin'in yaptığı çalışmada rezenenin tansiyonu düşürücü etkisi ortaya konmuştur [27]. Rezene, bu hipotansif etkisini kan glikoz konsantrasyonunu düşürerek yapabilir.

Çalışma sonuçlarına göre, kedi otu yükselmiş kan, karaciğer ve beyin glikozunu normal seviyelere düşürmüştür. Kedi otu bitkisi sedatif, uyku getirici ve psikomotor aktiviteyi iyileştirici ve anksiyete semptomlarının tedavisinde anksiyolitik özelliklere sahiptir [15,28,29,30,31]. Bu çalışmada da, kedi otunun yükselmiş kan glikozunu normal seviyesine düşürmüş olması, stres üzerine etkili olabileceğini göstermektedir. Kedi otunun beyin glikozunu düşürmesinin sebebi ise, uyku getirici özelliğinden dolayı beynin işlevlerini yavaşlatması ve beynin enerji ihtiyacını azaltarak glikoz kullanımını aza indirmesidir.

Oğul otu bitkisi de, stres sonucu yükselmiş kan, karaciğer ve beyin glikoz seviyesini normal değerlere düşürmüştür. Oğul otu bitkisinin kaybedilmiş mental fonksiyonları yeniden kazandırıcı ve Alzheimer hastalığı gibi yaşa bağlı nörodejeneratif hastalıkları iyileştirici fonksiyonları bulunmaktadır [32]. Yine kedi otuna benzer şekilde, uyku getirmeye yardımcı özellikleri de mevcuttur [30]. Bu çalışma bulguları ile oğul otunun stres üzerine olumlu bir etkiye sahip olduğu da ortaya konmuştur.

Bu çalışma sonuçlarına göre, paroksetin stres ile yükselmiş kan ve karaciğer glikozunun daha da yükselmesine sebep olurken beyin glikoz seviyesini düşürmüştür. Çalışmada paroksetin kaynağı olarak kullanılan Paxil'in yan tesirleri arasında, nadiren diabetes mellitusa sebep olduğu bildirilmektedir. Yine Paxil, bu ilacı kullananlarda ağız kuruluğu yapmaktadır. Bu da kan glikoz seviyesinin yükselmesinin bir göstergesidir. Çünkü hiperglisemi durumunda dokulardan kana su çekildiğinden ağız kuruluğu görülmektedir.

4.2. Toplam Lipit Sonuçları

Bu çalışmaya göre, stres kan toplam lipit seviyesini önemli derecede arttırmıştır. Yapılan birçok çalışmada, stres, kan lipitlerini yükseltmesi sebebiyle koroner risk faktörü olarak gösterilmiştir. Abdal ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, maymunlarda, psikososyal stres ile endotelial hasar meydana geldiği için ateroskleroz görülmüştür [33]. Yine, iş stresinin kan lipidini ve trigliserit miktarını yükselttiği ve hipertansiyona sebep olduğu bulunmuştur [34,35]. Doornen ve Blokland'in yaptığı çalışmada, kronik stresin, kan lipidini

arttırmasının sebebi, stresle birlikte kanda adrenalin ve kortizol miktarının artışına bağlanmıştır [36]. Yapılan bazı çalışmalar da göstermiştir ki, mental stres ile plazma adrenalin, noradrenalin ve kortizol miktarını artırmasına bağlı olarak, toplam kolesterol, trigliserit, LDL miktarını yükseltmekte, HDL miktarını düşürmektedir [37,38]. Bunun sebebi, stres esnasında, acil enerji ihtiyacı olduğundan, kanda miktarları artan katekolaminler, lipitlerin kana geçişini kolaylaştırmakta ve enerji artan lipit ve glikozdan sağlanmaktadır. Aşırı stres durumlarında ani kalp krizlerinin sebebi de budur. Kanda katekolaminlerin seviyesinin atması, serbest yağ asitlerinin dolaşıma girmesini kolaylaştırdığı için miyokard enfarktüslerine sebep olabilmektedir.

Çalışma sonuçlarına göre, stres ile karaciğer glikoz seviyesi de önemli derecede artmıştır. Puvaldorpirod ve Thaxton'un yaptığı çalışmada, stres hormonlarından adrenokortikotropik hormonun verilmesi, tavukların karaciğer lipit miktarını artırmıştır [10]. Stres hormonları kanda olduğu gibi karaciğerde de lipit hareketliliğini kolaylaştırmaktadır. Diğer bir çalışmada da, aniden soğuk stresine maruz bırakılan balıklarda, karaciğer glikoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6PDH) enzim aktivitesinin arttığı gözlenmiştir [39]. G6PDH enzimi, pentoz fosfat yolu (PPP)'nin ana enzimlerindenidir. PPP'de lipogenez için gerekli olan NADPH üretimi olmaktadır. Artan G6PDH ile PPP'nin artması, dolaylı olarak, NADPH üretimi ile lipit üretimini arttırmaktadır.

Bu araştırmaya göre, rezene, kedi otu, oğul otu ve paroksetin, stres ile artmış olan kan, karaciğer ve beyin lipit konsantrasyonunu önemli derecede düşürmüşlerdir.

4.3. Canlı Ağırlık Sonuçları

Bu çalışmada hayvanlar açlık stresine tabi tutuldukları için ortalama canlı ağırlıkta önemli miktarda düşme görülmüştür.

Yapılan başka bir çalışma sonucuna göre, ad-libitum olarak beslenmelerine rağmen, tutsaklık stresine maruz bırakılan sıçanlarda hipofaji (az yem yeme)'ye bağlı olarak bir kilo kaybı gözlenmiştir [40]. Yani açlığın dışında, stres de kilo kaybına neden olmaktadır.

Bununla birlikte stres sonrasındaki tedavi döneminde, hayvanların ad libitum olarak beslenmeleriyle canlı ağırlık ortalaması stressiz kontroldekine yakın değerlere ulaşmıştır.

Sonuç olarak, çalışmada kullanılan bitkiler, kan ve organlardaki yükselmiş glikoz ve lipit seviyesini düşürdükleri için stres üzerine etkilidirler. Fakat paroksetin ile ilgili daha fazla çalışma yapılmasına ihtiyaç bulunmaktadır.

KAYNAKÇA

- [1] B.H. Natelson, "Stress, hormones and disease", *Physiology&Behaviour* , 82, 139-143 (2004).
- [2] H.M. Praag, "Can stress cause depression?", *Progress in Neuro-Psychopharmacology&Biological Psychiatry*, 28, 891-907 (2004).
- [3] T. Takahashi, K. Ikeda, M. Ishikawa, T. Tsukasaki, D. Nakama, S. Tanida, T. Kameda, "Social stress-induced cortisol elevation acutely impairs social memory in humans", *Neuroscience Letters*, 363, 125-130 (2004).
- [4] D. Ricart-Jané, V. Rodríguez-Sureda, A. Benavides, J. Peinado-Onsurbe, M.D. López-Tejero, M. Llobera, "Immobilization stress alters intermediate metabolism and circulating lipoproteins in rat", *Metabolism*, 51(7), 925-931 (2002).
- [5] H. Suzuki, J.H. Rhim, "Effect of samgyetang feeding on plazma lipits, glucose, glycosylated hemoglobin and stress-induced gastric ulcers in mice", *Nutrition Research*, 20(4), 575-584 (2000).
- [6] E. Vermetten, M. Vythilingam, S.M. Southwick, D.S. Charney, J.D. Bremner, "Long-term treatment with paroxetine increases verbal declarative memory and hippocampal volume in posttraumatic stress disorder", *Biological Psychiatry*, 54, 693-702 (2003).

- [7] P.R. Gnosh, A. Sahv, B.R. Maiti, "Leucocyte responses to fighting in the adult male bandicoot rat", *Acta Anatomica* , 115, 263-265 (1983).
- [8] D.M. Silberman, M.R. Wald, A.M. Genaro, "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 (2003).
- [9] S.N. Kalantaridou, A. Makrigiannakis, E. Zoumakis, G.P. Chrousos, "Stress and the female reproductive system", *Journal of Reproductive Immunology* 62, 61-68 (2004).
- [10] S. Puvadolpirod, J.P. Thaxton, "Model of physiological stress in chickens 2. Dosimetry of adrenocorticotropin", *Poultry Science* , 79(3), 370-376 (2000).
- [11] F.S. Dhabhar, B.S. McEwen, R.L. Spencer, "Adaptation on prolonged or repeated stress-comparison between rat strains showing intrinsic differences in reactivity to acute stress", *Neuroendocrinology*, 65, 360-368 (1997).
- [12] 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.
- [13] E.C. Urbinati, J.S. Abrev, A. Cleber, M.A.L. Para, "Loading and transport stress of juvenile matrinxã (*Brycon cephalus*, Characidae) at various densities", *Aquaculture*, 229, 389-400 (2004).
- [14] I. Zuri, A. Cottreich, J.Terkel, "Social stress in neighboring and encountering blind mole-rats (*Spalax ehrenbergi*)", *Physiology&Behaviour* , 64(5), 611-620 (1998).
- [15] S. Fernández, C. Wasowski, A.C. Paladini, M. Marder, "Sedative and sleep-enhancing properties of linarin, a flavonoid-isolated from *Valeriana officinalis*", *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 77(2), 399-404 (2004).
- [16] A.M. Gardier, D.J. David, G. Jego, C. Przybylski, C. Jacquot, S. Durier, B. Gruwez, E. Douvier, P. Beauverie, N. Poisson, R. Hen, M. Bourin, "Effects of chronic paroxetine treatment on dialysate serotonin in 5-HT1B receptor knockout mice", *Journal of Neurochemistry* , 86(1), 13-24 (2003).
- [17] A.M. Efendiev, B.F. Kerimov, "The effect of starvation of lipid peroxidation in synaptosomal and mitochondrial fractions of various brain structures", *Voprosy Medicins koj Himii*, 40(2), 34-37 (1994).
- [18] S. Mukhopadyay, A. Mondal, M.K. Poddar, "Chronic administration of caffeine: effect on the activities of hepatic antioxidant enzymes of Ehrlich ascites tumor-bearing mice", *Indian Journal of Experimental Biology* , 41(4), 283-289 (2003).
- [19] V. Bayazit, "Cytotoxic effect of some animal and vegetable extracts and some chemicals and adenohipophyse carcinoma, kidney adenocarcinoma and skin carcinoma cells", *Jounal of Medical Sciences* , 4(1), 1-10 (2004).
- [20] S.E. Capes, D. Hunt, K. Malmberg, H. Gerstein, "Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview", *Lancet*, 355, 773-778 (2000).
- [21] C. Holm, F. Hörbrand, M. Mayr, G. Henckel von Donnersmarck, W. Mühlbaver, "Acute hyperglycaemia following thermal injury: friend or foe?", *Resuscitation*, 60, 71-77 (2004).
- [22] P. Hager, B. Hagman, A-C. Wikström, L. Strömmer, "CRF-receptor I blockade attenuates acute posttraumatic hyperglycaemia in rats", *Journal of Surgical Research*, 119, 72-79 (2004).
- [23] J. Duk, A. Scheurink, S. Ritter, A. Steffens, "Glucose homeostasis and sympathoadrenal activity in mercaptoacetate-treated rats", *Psychology&Behavior*, 57(4), 759-764 (1995).
- [24] B.A. Mizock, "Alterations in carbohydrate metabolism during stress: A review of the literature", *American Journal of Medicine*, 98, 75-84 (1995).

- [25] G.A. Symte, H.S. Grunstein, J.E. Bradshaw, M.V. Nicholson, P.J. Compton, "Relationship between brain noradrenergic activity and blood glucose", *Nature*, 1-7, 308, 5954, 65-67 (1984).
- [26] J.H. Kuil, J. Korf, "On-line monitoring of extracellular brain glucose using microdialysis and a NADPH-linked enzymatic assay", *Journal of Neurochemistry*, 57(2), 648-654 (1991).
- [27] A.S. Abdul-Ghani, R. Amin, "The vascular action of aqueous extracts of *Foeniculum vulgare* leaves", *Journal of Ethnopharmacology*, 24(2-3), 213-218 (1988).
- [28] S. Gutierrez, M.K. Ang-lee, D.J. Walker, J.P. Zacny, "Assessing subjective and psychomotor effects of the herbal medication valerian in health volunteers", *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 78(1), 57-64 (2004).
- [29] C. Stevinson, E. Ernst, "Valerian for insomnia: a systematic review of randomized clinical trials", *Sleep Medicine*, 1, 91-99 (2000).
- [30] A. Cerny, K. Schmid, "Tolerability and efficacy of valerian/lemon balm in healthy volunteers (a double blind, placebo controlled, multicentre study)", *Fitoterapia*, 70(3), 221-228 (1999).
- [31] R. Andreatini, V.A. Sartori, M.L.V. Seabra, J.R. Leitze, "Effect of valepotriates (valerian extract) in generalized anxiety disorder: A randomized placebo-controlled pilot study", *Phytotherapy Research*, 16(7), 650-654 (2002).
- [32] G. Wake, L. Court, A. Pickering, R. Lewis, R. Wilkins, E. Perry, "CNS acetylcholine receptor activity in European medicinal plants traditionally used to improve failing memory", *Journal of Ethnopharmacology*, 69(2), 105-114 (2000).
- [33] B. Ablad, J.A. Björkman, D. Gustafsson, G. Hansson, A.M. Östlund-Lindquist, K. Pettersson, "The role of sympathetic activity in atherogenesis: Effect of β -blockade", *American Heart Journal*, 116(1-2), 322-327 (1988).
- [34] R. Peter, L. Alfredsson, N. Hammar, J. Siegrist, T. Theorell, P. Westerholm, "Job strain, effort-reward imbalance and coronary risk factors-complementary job stress models in risk estimation", *International Congress Series*, 1241, 165-171 (2002).
- [35] C.T. Su, H.J. Yang, C.F. Lin, M.C. Tsai, Y.H. Shieh, W.T. Chiu, "Arterial blood pressure and blood lipids as cardiovascular risk factors and occupational stress in Taiwan", *International Journal of Cardiology*, 81(2-3), 181-187 (2001).
- [36] L.J.P. Doornen, R. Blokland, "Serum-cholesterol: sex specific psychosocial correlates during rest and stress", *Journal of Psychosomatic Research*, 31(2), 239-249 (1987).
- [37] M. Fredricson, J.A. Blumenthal, "Serum lipids, neuroendocrine and cardiovascular responses to stress in healthy type A men", *Biological Psychology*, 34(1), 45-48 (1992).
- [38] U. Lundberg, M. Fredricson, L. Wallin, B. Melin, M. Frankenhaveser, "Blood lipids as related to cardiovascular and neuroendocrine function under different conditions in healthy males and females", *Pharmacology Biochemistry and Behaviour*, 33(2), 381-386 (1989).
- [39] M.A. Tranulis, B. Christophersen, A.K. Blom, B. Borrebaek "Glucose dehydrogenase, glucose-6-phosphate dehydrogenase and hexokinase in liver of rainbow trout (*Salmo gairdneri*). Effects of starvation and temperature variations", *Comparative Biochemistry and Psychology Part B: Biochemistry and Molecular Biology*, 99(3), 786-691 (1991).
- [40] I.I. Rybkin, Y. Zhou, J. Volaufova, G.N. Smagin, D.H. Ryan, R.B.S. Haris "Effect of restrain stress on food intake and body weight is determined by time of day", *American Journal of Physiology*, 273, 1612-1622 (1997).