

Foeniculum Vulgare Miller (Rezene) Meyvesi Uçucu Yağının Lethal Doz 50 (LD₅₀) Düzeyi ve Sağlıklı ve Diyabetli Farelerde Hipoglisemik Etkisinin Araştırılması

Hanefi Özbek

Özet:

Amaç: Foeniculum vulgare Mill. (rezene) meyvesi uçucu yağının, lethal doz 50 düzeyinin ve sağlıklı ve diyabetli farelerde hipoglisemik etkisinin araştırılması.

Yöntem: Sağlıklı ve alloxanla diyabet oluşturulmuş farelere Foeniculum vulgare Mill. uçucu yağı ekstresi, glibenclamide (referans) ve serum fizyolojik (kontrol) oral yolla verilir; sıfırıncı, birinci, ikinci, dördüncü ve 24. saatlerde, farelerin kuyruk veninden kan alınarak açlık kan şekeri düzeyleri ölçüldü; sonuçlar tek yönlü varyans analizi ile test edildi.

Bulgular: Foeniculum vulgare Mill. ekstresinin; alloxanla diyabet oluşturulmuş farelerde serum fizyolojik grubuna göre açlık kan şekerini yalnızca 4. saatte ($p<0.05$) anlamlı derecede düşürdüğü, birinci, ikinci ve 24. saatlerde bu etkinin görülmediği ($p>0.05$); glibenclamidein, serum fizyolojik grubuna göre açlık kan şekerini birinci ($p<0.05$), ikinci, dördüncü ve 24. saattelerde anlamlı derecede düşürdüğü ($p<0.01$); glibenclamidein, Foeniculum vulgare Mill.'ye göre açlık kan şekerini birinci ($p<0,001$), ikinci ($p<0.05$), ve 24. saatlerde ($p<0.01$) anlamlı derecede düşürdüğü, dördüncü saatte ise her ikisi arasında anlamlı bir fark bulunmadığı saptandı ($p>0.05$). Sağlıklı farelerde gruplar arasında açlık kan şekeri yönünden yapılan ölçümlerde anlamlı bir fark elde edilmedi.

Sonuç: Foeniculum vulgare Mill. meyvesi uçucu yağ ekstresinin, referans ilaç olarak kullanılan glibenclamide ile aynı düzeyde olmak üzere, sadece dördüncü saatte hipoglisemik etki gösterdiği gözlemlendi. Birinci, ikinci ve 24. saatlerde ise Foeniculum vulgare Mill. ekstresi hipoglisemik etki göstermedi. Foeniculum vulgare Mill. Uçucu yağ ekstresinin LD₅₀ dozu ise 6.149 ml/kg olarak tespit edildi.

Anahtar kelimeler: Foeniculum vulgare Mill., rezene, uçucu yağ, glibenclamide, hipoglisemik etki, akut toksisite, fare

Diyabetin (diabetes mellitus) tedavisi amacıyla tıbbi bitkilerin kullanımı Ebers papirüslerinden edinilen bilgilere göre M.Ö. 1550 yıllarına kadar gitmektedir (1). Dünyanın pekçok yerinde çeşitli bitkiler, diyabetin tedavisi için geleneksel yöntemlerle kullanılmaktadır. Kullanılan bu geleneksel bitki tedavilerinin bir kısmı bilimsel çevrelerce dikkate alınmakta ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) bu alandaki çalışmaları desteklemektedir (2). Modern tıpta diyabetin tedavisinde insülin ve oral antidiyabetikler kullanılsa da özellikle gelişmekte olan ülkelere bu ilaçların sağlanması, saklanması, uygulanması, ilaçların yan etkileri gibi nedenlerden dolayı

alternatif olarak yeni, doğal veya sentetik antidiyabetik ilaç arayışlarına yönelim başlamıştır (3). Ülkemizde de çeşitli bölgelerde diyabet tedavisi için geleneksel bitki tedavilerine başvurulduğu bilinmekte (4,5) ayrıca tıbbi bitkilerin hipoglisemik etkileri üzerinde bilimsel çalışmalar yapılmaktadır (6-8). Foeniculum vulgare Mill., ülkemizde “rezene, raziyane, arapsacı, irziyan ve mayana” adları ile bilinir (9); tatlı rezene (var. dulce) ve acı rezene (var. vulgare) olmak üzere iki çeşidi bulunur (10). Bunlardan yalnızca tatlı rezene kullanılmaktadır. Rezene ülkemizin Kuzey Anadolu bölgesinde (Ordu ve Trabzon) yabani olarak bulunur (11). Tatlı rezene ise Güney ve Batı’da yetiştirilir, bazı bölgelerde rakı üretiminde anason yerine kullanılır (10). Meyveleri sabit yağ (% 10-20), uçucu yağ (% 3-7), protein (% 15-20), flavonoid, sterol, şeker ve apiol içermektedir. Uçucu yağında % 60-80 *trans*-anethol, % 5-10 fenchon, limonen, methyl chavicol, α -felandren, anisaldehyde, *cis*-anethol, anisik asit, anisketon, monoterpenler ve çeşitli alkoller içerir (9-10).

Bu çalışma, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Neuroscience Araştırma Birimi (NAB) Laboratuvarları’nda gerçekleştirilmiştir.

Yazışma Adresi: Yrd.Doç.Dr. Hanefi ÖZBEK
Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi
Farmakoloji Anabilim Dalı
Maraş Caddesi Araştırma Hastanesi
65300 VAN

Yaprağı yara iyileştirici, kökü idrar söktürücü olarak kullanılmaktadır. Tohumlarından yapılan % 2'lik infüzyonu gaz söktürücü ve süt artırıcı etkilere, ayrıca antispazmodik ve sekretolitik etkilere sahiptir (9, 12). Ayrıca rezeneye Sağlık Bakanlığı tarafından "Phyto-coff" ismi ile bitkisel ilaç olarak üretim ruhsatı verildiği bildirilmiştir (13).

Rezene bitkisinin tüm farmakolojik ve toksikolojik etkilerinin araştırılarak bu bitkiye ait farmako-toksikolojik etki profilinin ortaya konması amacıyla bir dizi çalışma planlandı. Bu bağlamda ilk olarak rezene uçucu yağının letal doz 50 (LD₅₀) düzeyinin hesaplanması ve hipoglisemik etkisinin araştırılması ile çalışmalara başlandı. Yapılan ön çalışmada *Foeniculum vulgare* Mill.'in LD₅₀ dozu ve hipoglisemik etkisi üzerine yapılmış yerli ve yabancı herhangi bir araştırmaya rastlanmadı. Rezenenin hipoglisemik etkisinin olup olmadığını bilimsel temellere dayandırmak amacıyla *Foeniculum vulgare* Mill. meyvelerinin uçucu yağ ekstresi sağlıklı farelerde ve alloksanla diyabet oluşturulmuş farelerde araştırıldı ve karşılaştırmak amacıyla standart hipoglisemik ajan olarak glibenclamide kullanıldı (14).

Gereç ve Yöntem

Bitki Materyali: *Foeniculum vulgare* Mill. meyveleri Van'daki baharatçılardan temin edildi. Referans için örnek rezene meyveleri laboratuvarında (örnek no: B-02) bulundurulmaktadır.

Bitki Materyalinin Ekstraksiyonu: Kurutulmuş meyveler elektrikli değirmende öğütülüp, Clevenger cihazına konularak kaynatıldı. Cihazda toplanan uçucu yağ tüplere alınarak saklandı ve uçucu yağ verimi % 5 olarak saptandı.

Deney Hayvanları: Çalışmada 11 haftalık, 20-25 gram ağırlıkta, erkek fareler (Mus Musculus Swiss albino) kullanıldı. Deney hayvanları "Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Neuroscience Araştırma Birimi (NAB) Deney Hayvanları Ünitesi"nden temin edildi; standart kafeslerde barındırılıp, yem ve su alımı serbest bırakıldı. Hayvanların bulunduğu oda 22 ± 2 °C'de, 12 saat karanlık-12 saat ışık ortamında tutuldu. Her çalışma öncesi hayvanlar, çalışma prosedürü gereği 18 saat aç bırakıldı. Çalışmaya başlamadan önce Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alındı (onay karar sayısı: 2001/03-03).

Akut Toksikite Çalışması: Her biri 8 adet erkek fare içeren 7 grup oluşturuldu. Kontrol grubuna sadece 0.2 ml SF (% 0,9'luk serum fizyolojik) uygulandı. Diğer gruplara ise sırayla 0.2, 0.4, 0.8, 1.6, 3.2 ve 6.4 ml/kg rezene uçucu yağı ekstresi

uygulandı. Tüm uygulamalar i.p. yolla yapıldı. 72 saat sonra çalışma gruplarındaki ölü hayvanlar sayıldı. Probit analiz metodu uygulanarak letal doz düzeyleri (LD₁, LD₁₀, LD₅₀, LD₉₀ ve LD₉₉) ölçüldü (15, 16).

Farelerde Deneysel Diyabet Oluşturulması: On sekiz saat aç bırakılan farelere 150 mg/kg alloksan, serum fizyolojik (SF) içerisinde çözülerek, periton içi yolla verildi. Bu işlem 48 saat arayla toplam 3 kez uygulandı (17). Son uygulamadan yedi gün sonra fareler 18 saat aç bırakılarak kan şekeri seviyelerine bakıldı (sıfırıncı saat), 200 mg/dL ve üzerinde açlık kan şekeri değerlerine sahip fareler diyabetli olarak kabul edilip çalışmaya alındı ve diğer fareler çalışma dışı bırakıldı.

Biyolojik Analizler: *Foeniculum vulgare* Mill. meyvesi ekstresinin diyabetli farelerde hipoglisemik etkisinin ölçümü Alloksanla diyabet oluşturulmuş fareler, kullanılarak herbirinde sekizer fare olacak şekilde üç çalışma grubuna ayrıldı. Birinci gruba serum fizyolojik (SF: 0.2 ml), ikinci gruba (referans grup) glibenclamide (3 mg/kg) ve üçüncü gruba *Foeniculum vulgare* Mill. Uçucu yağ ekstresi (5 ml/kg) oral yoldan uygulandı. Uygulamayı takiben birinci, ikinci, dördüncü ve 24. saatlerde kuyruk venlerinden kan alındı. Alınan bu kan örneklerinden "glukoz-oksidad peroksidad" metodundan hareketle üretilmiş olan şeker stripleri aracılığıyla MediSense Optium Blood Glucose System (Abbott) cihazında kan şekeri düzeylerine bakıldı.

Foeniculum vulgare Mill. meyvesi ekstresinin sağlıklı farelerde hipoglisemik etkisinin ölçümü

Sağlıklı farelerden herbirinde sekizer fare olacak şekilde üç çalışma grubu oluşturuldu. On sekiz saatlik açlığı takiben birinci gruba 0.2 ml serum fizyolojik ikinci gruba (referans grup) glibenclamide (3 mg/kg) ve üçüncü gruba 5 ml/kg *Foeniculum vulgare* Mill. Uçucu yağ ekstresi oral yoldan uygulandı. Uygulamayı takiben birinci, ikinci, dördüncü ve 24. saatlerde kuyruk venlerinden kan alındı. Alınan bu kan örneklerinden "glukoz-oksidad peroksidad metodundan" hareketle üretilmiş olan şeker stripleri aracılığıyla MediSense Optium Blood Glucose System (Abbott) cihazında kan şekeri düzeylerine bakıldı.

İstatistik Analiz: Grupların kan şekeri seviyeleri ortalama ± standart hata ortalaması (Ort ± SHO) olarak gösterildi. Verilere One-sample Kolmogorov Smirnov testi uygulanarak veriler dağılım yönünden analiz edildi. Bu test sonuçlarına göre normal dağılım gösteren verilere (p>0.05) parametrik bir test olan tek yönlü varyans analizi (ANOVA) uygulandı. Bu testte

Tablo I: Alloksan diyabetli farelerde çalışma gruplarının kan şekeri düzeyleri.

Açlık kan şekeri düzeyleri (mg/dl)					
Gruplar	0. saat	1. saat	2. saat	4. saat	24. saat
Kontrol (SF)	337,20 ± 23,45	318,40 ± 25,32	308,00 ± 34,20	225,00 ± 34,48	205,40 ± 19,38
Glibenclamide	267,33 ± 37,72	197,83 ± 47,37	150,50 ± 39,77	101,83 ± 10,66	90,16 ± 15,40
Foeniculum vulgare Mill.	252,14 ± 31,52	281,28 ± 57,99	225,14 ± 66,16	133,28 ± 35,11	167,80 ± 18,49
Sıfırıncı saate göre kan şekerinin düşme oranı (%)					
	0-1. saat	0-2. saat	0-4. saat	0-24. saat	
Kontrol (SF)	-4,79 ± 4,45	-5,81 ± 8,88	-29,40 ± 9,65	-38,08 ± 4,27	
Glibenclamide	^a -30,16 ± 4,98	^b -47,10 ± 4,96	^b -59,56 ± 3,36	^b -57,21 ± 2,97	
Foeniculum vulgare Mill.	^e 7,04 ± 6,62	^c -18,60 ± 8,43	^a -51,08 ± 5,69	^d -37,43 ± 2,93	
Varyans analizi p değerleri	P<0,001	P<0,01	P<0,01	P<0,001	

Veriler ortalama ± Standart hata ortalaması olarak gösterildi.

Post-hoc Tukey HSD testi için p değerleri: a: p<0.05 ilgili grubun kontrol grubu ile karşılaştırılması b: p<0.01 ilgili grubun kontrol grubu ile karşılaştırılması c: p<0.05 ilgili grubun glibenclamide grubu ile karşılaştırılması.d: p<0.01 ilgili grubun glibenclamide grubu ile karşılaştırılması. e: p<0.001 ilgili grubun glibenclamide grubu ile karşılaştırılması.

Tablo II: Sağlıklı farelerde çalışma gruplarının kan şekeri düzeyleri.

Açlık kan şekeri düzeyleri (mg/dl)					
Gruplar	0 h	1 h	2 h	4 h	24 h
Kontrol (SF)	91.50±12.8	72.75±7.2	60.50±4.1	61.25±4.1	54.50±3.0
Glibenclamide	68.75±01.3	59.25±4.8	59.00±3.6	53.25±2.9	49.75±2.0
Foeniculum vulgare Mill.	86.80±05.1	74.20±4.0	65.60±3.3	61.40±3.1	51.40±1.2
Sıfırıncı saate göre kan şekerinin düşme oranı (%)					
	0-1. saat	0-2. saat	0-4. saat	0-24. saat	
Kontrol (SF)	-19.04±3.6	-31.34±7.0	-30.00±9.0	-38.13±5.9	
Glibenclamide	-14.08±5.5	-14.34±4.0	-22.60±3.6	-27.66±2.3	
Foeniculum vulgare Mill.	-13.93±2.5	-22.96±4.1	-27.83±4.0	-38.58±4.3	
Varyans analizi p değerleri	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	

Veriler ortalama ± Standart hata ortalaması olarak gösterildi.

anlamli çıkan gruplar için post-hoc Tukey testi uygulandı ve p<0.05 istatistiksel olarak anlamli kabul edildi. Akut toksisite çalışması sonuçlarının (Letal Doz) değerlendirilmesinde probit analiz metodu kullanıldı (18, 19).

Bulgular

Akut toksisite çalışmasının sonuçları (letal doz düzeyleri) aşağıda verilmiştir:

LD₁: 1.032 ml/kg,
LD₁₀: 2.300 ml/kg,
LD₅₀: 6.149 ml/kg,
LD₉₀: 16.432 ml/kg,
LD₉₉: 36.623 ml/kg.

Alloksan diyabetli farelerden oluşturulmuş çalışma gruplarının farklı zamanlardaki açlık kan şekeri seviyeleri Tablo 1 ve grafik 1'de, sağlıklı farelerden oluşturulmuş çalışma gruplarının farklı zamanlardaki açlık kan şekeri seviyeleri ise Tablo 2 ve Grafik 2'de verilmiştir. Elde edilen kan şekeri değerlerinin zaman içindeki seyri dikkate alındığında, örneğin 400 mg/dL değerinin bir saat sonra 300 mg/dL'ye düşmesi ile (100 mg/dL'lik yani % 25'lik bir düşme) 200 mg/dL değerinin bir saat sonra 100 mg/dL'ye düşmesinin (yine 100 mg/dL ama % 50'lik bir düşme) aslında birbiriyle aynı seviyede bir düşme olamayacağı açıktır. Bu nedenle elde edilen verilerin sıfırıncı saatte

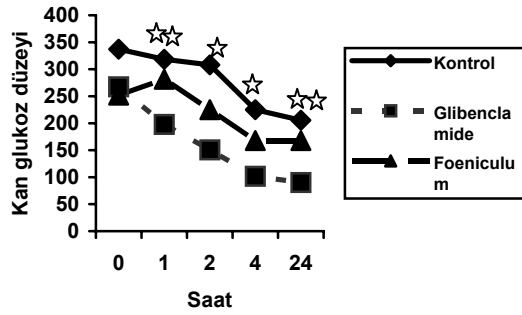
ölçülen ilk değere göre 100 üzerinden standardize edilmesi gereklidir. Bu standardizasyon işlemi için aşağıdaki formül kullanılmış olup, Tablo 1 ve Tablo 2'nin devamında bu standardize edilmiş % değerler verilmiş ve tartışma bu değerler üzerinden yapılmıştır.

Kan şekeri seviyesinin düşmesi (%) = $100 \times (\text{Kan şekeri}_n - \text{Kan şekeri}_0) / \text{Kan şekeri}_0$

Kan şekeri_n: n. yani 1., 2., 4. veya 24. saatteki kan şekeri değeri.

Kan şekeri₀: Sıfırıncı saatte ölçülen kan şekeri değeri.

Grafik 1. Alloksan diyabetli farelerde çalışma gruplarının kan şekeri düzeyleri.



☆ :p<0.01 ☆☆ :p<0.001

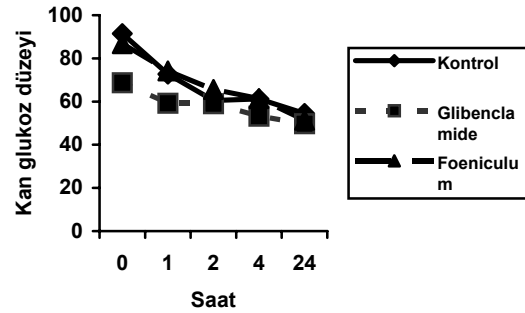
Tartışma

Ülkemizde çeşitli bölgelerde diyabet tedavisi için geleneksel bitki tedavilerine başvurulduğu bilinmekte (4,5); ayrıca tıbbi bitkilerin hipoglisemik etkileri üzerinde bilimsel çalışmalar yapılmaktadır. Akev ve arkadaşları (6) Türkiye'de (Tokat, Amasya yöreleri) halk arasında kan şekerini düşürücü olarak kullanıldığı belirtilen *Prunus mahaleb* tohumlarının (İdris ağacının kurutulmuş tohumları, mahlep tohumu) kan şekerini düşürücü etkisini tavşanlar üzerinde çalışmışlar, fakat bitki ekstresinin bu etkiye sahip olmadığını göstermişlerdir. Kavalalı ve arkadaşları (7) *Urtica pilulifera* (kara ısırgan) bitkisinin meyvelerinden elde ettikleri ekstrenin sıçanlar üzerindeki hipoglisemik etkisini araştırdıkları çalışmalarında, hazırlanan ekstrenin istatistiksel olarak anlamlı derecede hipoglisemik etki gösterdiğini ortaya koymuşlardır. Özbek ve arkadaşları Van ili ve civarında tüketilen *Rheum ribes* (uşkun) kökünün kan şekerini düşürmek amacıyla kullanıldığını gözlemişler ve normal farelerde ve alloxan'la diyabet oluşturulmuş farelerde hipoglisemik etkisini araştırarak, bitki ekstresinin fareler üzerinde hipoglisemik etkili olduğunu (8) göstermişler, ayrıca *Secale cereale*

L. (çavdar) bitkisi meyvelerinin deoksiyon ekstresinin hipoglisemik etkisi üzerinde çalışmışlardır (20).

Bu çalışmada *Foeniculum vulgare* Mill. meyvesi uçucu yağ ekstresinin sağlıklı ve diyabetli farelerde hipoglisemik etkisi araştırılmış, sonuçlar Tablo 1 ve Tablo 2'de gösterilmiştir. Tablo 1 incelendiğinde, *Foeniculum vulgare* Mill. meyvesi uçucu yağ ekstresinin kan şekeri seviyesini, alloksan diyabetli farelerde SF grubuna göre yalnızca dördüncü saatte (p<0.05) istatistiksel olarak anlamlı derecede düşürdüğü, birinci, ikinci ve 24. saatlerde SF grubu ile

Grafik 2. Sağlıklı farelerde çalışma gruplarının kan şekeri düzeyleri.



arasında anlamlı bir fark bulunmadığı görülmektedir. Glibenclamide'in ise kan şekeri seviyesini, alloksan diyabetli farelerde SF grubuna göre birinci (p<0.05), ikinci, dördüncü ve 24. saatlerde (p<0,01) anlamlı derecede düşürdüğü gözlenmektedir. Glibenclamide'in kan şekerini *Foeniculum vulgare* Mill.'ye göre birinci (p<0.001), ikinci (p<0.05) ve 24. saatlerde (p<0.01) anlamlı derecede düşürdüğü, dördüncü saatte ise aralarında anlamlı bir fark olmadığı (p>0,05) gözlenmiştir. Tablo 2 incelendiğinde; sağlıklı farelerde gruplar arasında kan şekeri yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemektedir.

Foeniculum vulgare Mill. uçucu yağ ekstresinin alloksanla diyabet oluşturulan farelerde çalışmanın yalnızca dördüncü saati sıralarında anlamlı bir hipoglisemik etki yaptığı görülmektedir. Bu etki glibenclamide ile istatistiksel olarak aynı derecede bulunmuştur. Bitki ekstresinin hipoglisemik etkisi 24. saatte ortadan kalkmakta, glibenclamide'in etkisi ise sürmektedir. Dördüncü saat ile 24. saatt arasında geçen süre içerisinde *Foeniculum vulgare* Mill. uçucu yağ ekstresinin hipoglisemik etkisinin ne kadar sürdüğü ise ayrıca araştırılabilir. Bitki

ekstresi verilen sağlıklı farelerle, SF ve glibenclamide verilen sağlıklı fareler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. *Foeniculum vulgare* Mill. uçucu yağ ekstresinin uygulamadan sonraki dördüncü saatte başlayan ve 24. saatte artık gözlenemeyen bir hipoglisemik etkiye sahip olduğu, sağlıklı fareler üzerinde ise herhangi bir hipoglisemik etkisinin bulunmadığı sonucuna varılmıştır.

Investigation of The Level of The Lethal Dose 50 (LD₅₀) and The Hypoglycemic Effect in Healthy and Diabetic Mice of *Foeniculum vulgare* Mill. Fruit Essential Oil Extract

Abstract:

Aim: Investigation of The Level of The Lethal Dose 50 and the hypoglycemic effect of *Foeniculum vulgare* Mill. fruit essential oil extract in healthy and diabetic mice.

Method: Extract of *Foeniculum vulgare* Mill., glibenclamide (as a reference group) and physiologic saline (control group) were administrated perorally to the healthy and diabetic mice induced with alloxan. Before treatment in the first, second, third, fourth and 24th hours, blood was taken from the vena coccygea of mice. Blood glucose levels were measured. Results were tested by One-way ANOVA.

Results: When compared with physiologic saline group, it was observed that *Foeniculum vulgare* Mill. extract decreased blood glucose values significantly in a diabetic mice induced with alloxan in the fourth ($p<0.05$), this effect was not observed in the first, second and 24th hour. Glibenclamide decreased blood glucose values significantly in the first ($p<0.05$), second, fourth and 24th hours ($p<0.01$). When compared with *Foeniculum vulgare* Mill., it was observed that glibenclamide decreased blood glucose values more significantly in the first ($p<0.001$), second ($p<0.05$) and 24th hours ($p<0.01$), there was not a significant difference between two groups in the fourth hour ($p>0.05$). There was not a significant difference of blood glucose values measurements among groups of healthy mice.

Conclusion: It was observed that the essential oil extract of *Foeniculum vulgare* Mill. has significantly hypoglycemic effect in the only fourth hour when compared with glibenclamide which was used as a reference agent. It was not showed that hypoglycemic effect of the extract of *Foeniculum vulgare* Mill. in the first, second or 24th hours. The lethal dose 50 of the extract of *Foeniculum vulgare* Mill was determined as 6.149 ml/kg.

Key words: *Foeniculum vulgare* Mill., essential oil, glibenclamide, hypoglycemic effect, acute toxicity, mice.

Kaynaklar

1. Pushparaj P, Tan CH, Tan BKH: Effects of Averrhoa bilimbi leaf extract on blood glucose and lipids in streptozotocin-diabetic rats. J Ethnopharmacol 72:69-76, 2000.
2. WHO Expert Committee on Diabetes mellitus, Second Report. Technical Report Series 646. WHO, Geneva, p: 61, 1980.
3. Marles RJ, Farnsworth NR: Antidiabetic plants and their active constituents. Phytomedicine 2(2):137-189, 1995.
4. Bozan B, Koşar M, Tunalier Z, Değirmenci İ, Üstüner C, Başaran A, Başer KHC: Şeker hastalığında kullanıldığı bilinen bazı bitkilerin kan aminoasit düzeylerine etkisinin yüksek basınçlı sıvı kromatografisi ile belirlenmesi. XI. BİHAT, 22-24 Mayıs 1997 Ankara, Bildiri kitabı. Ed: Coşkun M, Ankara Üniv Ecz Fak Yay No: 75: 369-378.
5. Erol MK, Tuzlacı E: Eğirdir (Isparta) yöresinin geleneksel halk ilacı olarak kullanılan bitkileri. XI. BİHAT, 22-24 Mayıs 1997 Ankara, Bildiri kitabı. Ed: Coşkun M, Ankara Üniv Ecz Fak Yay No: 75: 466-475.
6. Akev N, Can A, Sütülpınar N: Effect of Prunus mahaleb seeds on blood glucose level. IX. BİHAT, 16-19 Mayıs 1991 Eskişehir, Bildiriler. Ed: Başer KHC, Anadolu Üniv Yay No: 641: 33-39.
7. Kavalalı G, Tuncel H, Göksel S, Hatemi H: Urtica pilulifera (kara ısırğan) bitkisinin sıçanlar üzerindeki hipoglisemik etkisinin araştırılması. XII. BİHAT, 20-22 Mayıs 1998 Ankara, Abstract Book, P-90.
8. Özbek H, Ceylan E, Kara M, Özgökçe F, Koyuncu M: Rheum ribes (uşkun) kökünün normal farelerde ve alloxan'la diyabet oluşturulmuş farelerde hipoglisemik etkisi. XIV. BİHAT, 29-31 Mayıs 2002 Eskişehir, Bildiri Özetleri. Anadolu Üniv Ecz Fak Farmakognozi AD ve TBAM, Eskişehir, B-13.
9. Baytop T: Therapy with Medicinal Plants in Turkey. 2nd Edition, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 1999.
10. Akgül A: Baharat Bilimi & Teknolojisi. Birinci Baskı, Ankara, Gıda Teknolojisi Derneği Yayınları No: 15, Ankara, 1993.
11. Zeybek N: Medical Plants of Turkey (I. The North-Eastern "Pontus" of Anatolia). First Edition, İzmir, Ege Üniversitesi Matbaası, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Neşriyatı No: 8, 1960.
12. Ernst E: The Desktop Guide to Complementary and Alternative Medicine. Mosby, Toronto 2001.
13. Özçelikay G, Şar S, Asil E: 1989-1995 yılları arasında Sağlık Bakanlığı tarafından bitkisel ilaçlar için verilen ithal ve üretim ruhsatları üzerine bir çalışma. XI. BİHAT, 22-24 Mayıs 1997 Ankara, Bildiri kitabı. Ed: Coşkun M, Ankara Üniv Ecz Fak Yay No: 75: 482-490.

14. Amalraj T, Ignacimuthu S: Evaluation of the hypoglycaemic effect of Memecylon umbellatum in normal and alloxan diabetic mice. J Ethnopharmacol 62:247-250, 1998.
15. Kouadio, F., Kanko, C., Juge, M., Grimaud, N., Jean, A., Guessan, Y.T.N. and Petit, J.Y. (2000). Analgesic and antiinflammatory activities of an extract from Parkia biglobosa used in traditional medicine in the Ivory Coast. Phytother. Res. 14. 635-637.
16. Litchfield, J.T., and Wilcoxon, F.W.J. (1949). A simplified method of evaluating dose-effect experiments. J Pharmac Exp Ther 96, 99-113.
17. Rodriguez H, Perez RM, Muñoz H, Perez C, Miranda R: Inducción de diabetes en raton por medio de aloxana. Acta Med XI: 33-36, 1975.
18. Sümbülođlu K, Sümbülođlu V: Biostatistics. 8th Edition, Ankara, Hatibođlu Yayınevi, 1998.
19. Hayran M, zdemir O: Bilgisayar İstatistik ve Tıp. Ankara, Hekimler Yayın Birliđi Medikal Araştırma Birimi, Medikomat Basımevi, 1995.
20. zbek H, zgke F, Ceylan E, Taş A, Tunçtürk M: Secale cereale L. (avdar) Meyvesi Dekoksasyon Ekstresinin Sağlıklı ve Diyabetli Farelerde Hipoglisemik Etkisinin Araştırılması. Van Tıp Dergisi (yayına kabul edildi), Van, 2002.