



RESEARCH ARTICLE

Nerium oleander distilatı uygulamasının serum nitrik oksit düzeyine etkisi

Ayşe Er¹, Orhan Çorum^{1,2}, Gül Çetin³, Burak Dik¹

¹Selçuk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, 42075, Konya, ²Dicle Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, 21280, Diyarbakır, ³Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, 15030, Burdur, Türkiye
Geliş: 14.10.2014, Kabul: 19.11.2014
*aer@selcuk.edu.tr

Effect of *Nerium oleander* distillate administration on serum nitric oxide level

Eurasian J Vet Sci, 2015, 31, 2, 70-74
DOI:10.15312/EurasianJVetSci.2015210077

Öz

Amaç: Mevcut araştırmanın amacı ratlara tek doz intraperitoneal *Nerium oleander* distilatı uygulamasının serum nitrik oksit düzeyine etkisini araştırmaktır. Ayrıca distilatın tiyobarbitürik asit reaktif ürünleri, katalaz ve rutin biyokimyasal parametrelere etkisini belirlemektir.

Gereç ve Yöntem: Araştırmada 20 adet erkek Wistar albino rat kullanıldı. Kontrol (0. saat) olarak 5 adet rat ayırdıktan sonra diğerlerine 7.5 mL *Nerium oleander* distilatı intraperitoneal olarak tek seferde uygulandı. Uygulama öncesi (0. saat) ve uygulama sonrasında 2., 4. ve 8. saatlerde ratlar anesteziyeye alınarak kalplerinden kan örnekleri alındıktan sonra hayvanlar servikal dislokasyon yöntemiyle ötenazi edildi. Serum örneklerinden nitrik oksit, tiyobarbitürik asit reaktif ürünleri ve katalaz düzeyleri ELISA okuyucusunda, biyokimyasal parametreler (Kreatin kinaz-MB, kreatin kinaz, alkalin fosfat, alanin aminotransferaz, aspartat aminotransferaz, total protein, albümin, total bilirubin, kolesterol, trigliserit, yüksek dansiteli lipoprotein, düşük dansiteli lipoprotein, kreatinin, ürik asit, kan üre nitrojen) ise otoanalizörde belirlendi.

Bulgular: *Nerium oleander* distilatı uygulamasının nitrik oksit düzeyine etkisinin olmadığı ($P>0.05$), tiyobarbitürik asit reaktif ürünleri düzeylerini düşürdüğü ($P<0.05$), katalaz düzeyini ise yükselttiği ($P<0.05$) belirlendi. Ayrıca *Nerium oleander* uygulamasının total bilirubin düzeyini 2. saatte, düşük dansiteli lipoprotein ve kolesterol düzeyini 8. saatte yükselttiği ($P<0.05$) belirlendi.

Öneri: *Nerium oleander* distilatının güçlü antioksidan etkinlik göstererek oksidatif strese bağlı gelişen dejeneratif durumlarda tedaviye destek amaçlı kullanılabileceği ifade edilebilir.

Anahtar kelimeler: *Nerium oleander*, nitrik oksit, TBARS

Abstract

Aim: To investigate the effect of intraperitoneally single dose treated with *Nerium oleander* distillate in rats on the serum nitric oxide level. In addition, effect of distillate on the thiobarbituric acid reactive substances, catalase and routine biochemical parameters was determined.

Materials and Methods: Totally 20 male Wistar albino rats were used. After 5 rats were served Control (0. hour), single dose 7.5 mL *Nerium oleander* distillate was injected intraperitoneally to each rats. Before (0. hour) and after administration, blood samples were collected at 2, 4 and 8 hours from heart under anesthesia. Afterward rats were euthanized by cervical dislocation. Serum nitric oxide, thiobarbituric acid reactive substances and catalase levels were measured by ELISA reader, biochemical values (Creatine kinase-MB, creatine kinase, alkaline phosphatase, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, total protein, albumin, total bilirubin, cholesterol, triglyceride, high density lipoprotein, low density lipoprotein, creatinine, uric acid, blood urea nitrogen) were measured by autoanalyzer.

Results: *Nerium oleander* distillate did not effect ($P>0.05$) nitric oxide level and decreased ($P<0.05$) serum thiobarbituric acid reactive substances levels, whereas it increased ($P<0.05$) catalase level. In addition, *Nerium oleander* increased ($P<0.05$) total bilirubin, low density lipoprotein and cholesterol levels at 2, 8 and 8 hours, respectively.

Conclusion: It may be stated that *Nerium oleander* distillate has potent antioxidative effects and it may be used in the treatment of oxidative damage related situations.

Keywords: *Nerium oleander*, nitric oxide, TBARS



Giriş

Türkiye’de zakkum olarak bilinen *Nerium oleander* bitkisi, folklorik tedavide kullanılan bitkilerdendir. Bitki Akdeniz bölgesinde kendiliğinden yetişirken, yeşil alanlarda süs bitkisi amaçlı da yetiştirilmektedir. Bitki ile ilgili tedavi alanında yapılan araştırmalarda antikanser, antibakteriyal, antifungal, antiinflamatuvar, diüretik ve ağrı kesici etkinliği bildirilmiştir. Ancak *Nerium oleander* bitkisinin bütün parçaları kalp glikozitleri (Oleandrin, neriin, neriantin vs) içerir ve oldukça zehirlidir. Özellikle genç hayvanlarda ani ölümlere neden olabilmektedir. Zehirlenme sebebi ile ölen hayvanların etlelerinin de zehirlenmeye neden olabileceği bildirilmiştir (Baytop 1984, Erdemoglu ve ark 2003, Balabanlı ve ark 2006, Alp ve Akıncı 2009, Gupta ve Mittal 2010, Özdemir ve ark 2011). *Nerium oleander* distilatı (NOD) ile yapılan araştırmalarda ise antibakteriyal-antifungal etkisinin olmadığı (Dik ve ark 2013), MCF-7/S, MCF-7/Pac ve MCF-7/Vinc hücre hatlarında sitotoksik etkilerinin bulunmadığı (Kars ve ark 2011, Kars ve ark 2013), ratlarda OECD kurallarına göre yapılan akut oral (5.000 mg/kg distilat liyofilizatı) toksisite araştırmasında 14 gün süresince biyokimyasal ile hematolojik parametrelere etkisinin olmadığı, relatif organ ağırlıklarını etkilemediği, patolojik değişiklik ve ölümlere neden olmadığı bildirilmiştir (Dik ve ark 2012). Araştırma sonucunda ratlarda NOD’nın akut oral toksisitesinin bulunmadığı ifade edilmiştir (Dik ve ark 2012). Deneysel Tip II diyabet oluşturulan ratlara oral NOD uygulaması sonrasında açlık kan şekeri düzeyini düşürdüğü ve diyabete ilgili düzeyleri değişen diğer biyolojik belirteçlerin normal düzeylere ulaşmasında etkili olabileceği bildirilmiştir. Ayrıca diyabette oluşan mikrodolaşım kaynaklı bozuklukların önlenmesinde etkili olabileceği ve Tip II diyabette alternatif tedavi amacıyla kullanılabilmesi ifade edilmiştir (Bas ve ark 2012, Yazihan ve ark 2013). Ratlara oral NOD (1 mg/kg distilatı liyofilizatı, SID, 11 gün) uygulaması sonrasında hematolojik ve biyokimyasal parametrelere etkisinin olmadığı, organ (kalp, karaciğer, böbrek) TBARS düzeylerini etkilemediği bildirilmiştir (Dik ve ark 2014).

Endotel kaynaklı gevşetici faktör (EDRF) tanımlanırken, nitrik oksit sentetaz enziminin keşfedilmesi ile EDRF’nin nitrik oksit olduğu tespiti de yapılmıştır. Canlıda birçok dokunun yanı sıra özellikle damar endoteli ve makrofajlarda bulunan uyarılabilir nitrik oksit sentetaz, önemli fizyolojik olaylarda rol alan nitrik oksit üretimini sağlar. Damar endotelinde üretilen nitrik oksitin, damar düz kaslarında gevşemeyi sağlayarak kan akışı ve tansiyonun düzenlenmesinde rol aldığı bilinmektedir. Ayrıca trombosit agregasyonunun engellenmesi, kalp kasının kasılması ve sindirim sisteminin düzenlenmesi gibi olaylarda da rol aldığı bildirilmektedir. Nitrik oksit düzeyinin hipertansiyon, şeker hastalığı, arteroskleroz, pulmoner hipertansiyon, böbrek yetmezliği, venereal tümör, gebelik ve septik şok gibi hastalıklarda değiştiği tespit edilmiştir (Türköz ve Özerol 1997, Arıtaş ve Bedirli 1998, Kılıç ve Yıldız 1998, İnan ve ark 2005, Aydın ve ark 2009, Aydın ve ark

2010). *Nerium oleander* ve *Nerium indicum* metanol ekstraktlarının nitrik oksit oluşumunu engelleyici etkileri olabileceği bildirilmiştir (Sreena ve ark 2011, Dey ve ark 2012).

Serbest radikaller çevrelerinde paylaşılmamış elektron içeren atom veya moleküller olarak tanımlanır. Paylaşılmamış elektron içeren bu yapılar başka atom veya moleküllerce dengeleninceye kadar kararsız yapıdadır ve çevrelerindeki yapıları da kararsız yapılar şekline getirme yeteneğine sahiptir. Biyolojik sistemlerde ise en fazla oksijenden kaynaklanan serbest radikaller (süperoksit, hidroksil, singlet oksijen vs) üretilir. Canlıda sürekli üretilen serbest oksijen radikalleri, enzimatik (katalaz, glutaston peroksidaz, süperoksit dismutaz vs) veya enzimatik olmayan antioksidanlarca etkisizleştirilir. Canlıda denge şeklinde bulunan oksidan/antioksidan durumunda, fazla üretilen oksidanlar veya antioksidan yetersizliğinde dokularda radikal kaynaklı dejenerasyonlar gelişir ve bu durum lipid peroksidasyonu olarak tanımlanır. Gelişen lipid peroksidasyonunu belirlemek için biyolojik materyallerden malondialdehid (MDA) veya tiyobarbitürik asit reaktif ürünleri (TBARS) düzeyleri ölçülür ve yükselen MDA/TBARS düzeyleri lipid peroksidasyonu varlığının göstergesi olarak kabul edilir (Kusano ve Ferrari 2008, Yazar ve Traş 2002, Atabek 2012, Sachdeva ve ark 2014). Ratlara oral NOD uygulamasının doku (kalp, karaciğer ve böbrek) TBARS düzeylerini etkilemediği bildirilmesine (Dik ve ark 2014) rağmen, bitkinin kimyasal ekstraktlarının antioksidan etkinlik gösterebileceği bildirilmiştir (Devi ve ark 2012, Mohadjerani 2012).

Bu çalışmada Tip II diyabette faydalı etkileri belirlenen ve dolaşım ile ilgili bozuklukları önlemede etkili olabileceği bildirilen NOD’nın (Bas ve ark 2012), bu etkisini nitrik oksit düzeyini etkileyerek ve/veya antioksidan etkinlik göstererek ortaya koyabileceği hipoteze edildi. Mevcut araştırmanın amacı ratlara tek doz intraperitoneal NOD uygulamasının serum nitrik oksit düzeyine etkisini belirlemektir. Ayrıca TBARS, katalaz ve biyokimyasal parametrelere etkisini de araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem

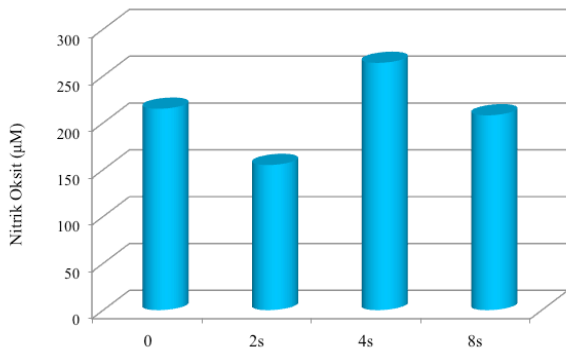
Araştırmada 20 adet erkek Wistar albino rat (2-3 ay, 250-300 g) kullanıldı. Araştırma prosedürü MAEÜ Yerel Etik kurulunca onaylandı (2014/70). Akdeniz bölgesinden toplanan bitkinin onaylanması (S. Ü. Fen Fakültesi, Biyoloji bölümü) yapıldıktan sonra yıkanarak doğrandı ve üzerine distile su ilave edilerek distilatöre kondu. Buharlaştan distilat kısmı biriktirildi (Bas ve ark 2012). Kontrol (0. saat) olarak 5 adet rat ayrıldıktan sonra diğerlerine 7.5 mL *Nerium oleander* distilatı (NOD) intraperitoneal (IP) olarak tek seferde uygulandı. Uygulama öncesi (Kontrol, 0. saat) ve uygulama sonrasında 2, 4 ve 8. saatlerde 5’er adet rat anesteziyeye (60 mg/kg ketamin, IP + 10 mg/kg ksilazin, IP) alındı. Anestezisi altındaki hayvanların kalplerinden analizler için kan örnekleri alındı



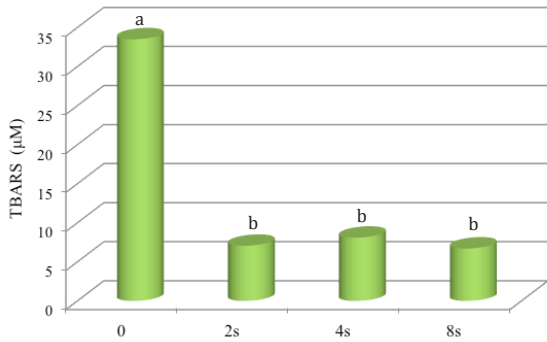


ve sonrasında servikal dislokasyon yöntemiyle ötenazi edildi. Serum nitrik oksit (Enzo Life Science, Lausen, Switzerland), TBARS (Cayman Chemical, Ann Arbor, MI, USA), katalaz (Cayman Chemical, Ann Arbor, MI, USA) düzeyleri ELISA okuyucusu (Bio-Tek Instruments Inc., MWGt Lambda Scan 200) ve biyokimyasal parametreler (kreatin kinaz-MB, kreatin kinaz, alkalin fosfataz, alanin aminotransferaz, aspartat aminotransferaz, total protein, albümin, total bilirubin, kolesterol, trigliserit, yüksek dansiteli lipoprotein, düşük dansiteli lipoprotein, kreatinin, ürik asit, kan üre nitrojen) otoanalizör (ILab-300 bioMerieux Diagnostics, Milan, Italy) ile belirlendi.

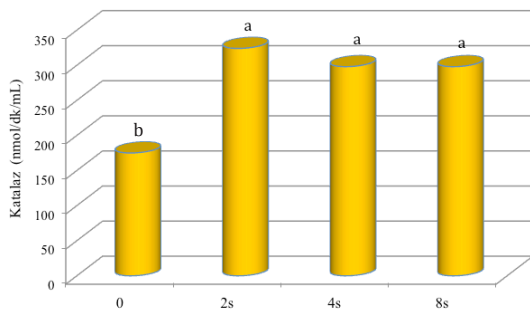
Araştırma sonuçları ANOVA ve Scheffe testi ile değerlendirildi (SPSS 19.0). $P < 0.05$ değeri istatistik açıdan önemli kabul edildi.



Grafik 1. *Nerium oleander* distilatı uygulamasının serum nitrik oksit düzeyine etkisi.



Grafik 2. *Nerium oleander* distilatı uygulamasının serum tiyobarbitürük asit reaktif ürünleri (TBARS) düzeyine etkisi.



Grafik 3. *Nerium oleander* distilatı uygulamasının serum katalaz düzeyine etkisi.

Bulgular

NOD uygulamasının nitrik oksit, TBARS ve katalaz düzeyine etkisi Grafik 1, 2 ile 3'te ve biyokimyasal parametrelere etkisi Tablo 1'de sunuldu. NOD uygulamasının serum TBARS düzeylerini düşürdüğü ($P < 0.05$), katalaz düzeyini artırdığı ($P < 0.05$) belirlenirken, serum nitrik oksit düzeyine etkisinin olmadığı ($P > 0.05$) tespit edildi. NOD uygulamasının düşük dansiteli lipoprotein ile kolesterol düzeylerini 8. saatte, total bilirubin düzeyini 2. saatte yükselttiği ($P < 0.05$) belirlendi (Tablo 1).

Tartışma

Nerium oleander (Zakkum) bitkisi tıpta alternatif tedavi amaçlı olarak kullanılmakla birlikte oldukça zehirlidir (Baytop 1984, Özdemir ve ark 2011). Ancak bitkiden elde edilen distilatın bazı hücre hatlarında sitotoksik etki göstermediği ve ratlarda zehirli olmadığı bildirilmiştir (Kars ve ark 2011, Dik ve ark 2012). Diğer yandan distilatın özellikle deneysel Tip II diyabette oldukça faydalı etkilerinin olduğu ifade edilmiştir (Bas ve ark 2012, Yazihan ve ark 2013).

Mevcut çalışmada NOD uygulamasının serum nitrik oksit düzeyini etkilemediği belirlendi ($P > 0.05$, Grafik 1). Nitrik oksit düzeyinin bazı metabolik ve enfeksiyöz hastalıklarda (Hipertansiyon, şeker hastalığı, arteroskleroz, septik şok vs) değiştiği bilinmektedir (Türköz ve Özerol 1997, Kılıç ve Yıldız 1998, İnan ve ark 2005). Mevcut çalışmada, NOD uygulamasının damarlarda gevşemeyi sağlayan, kan basıncını düzenleyen ve yarı ömrü birkaç saniye olan (Kılıç ve Yıldız 1998) serum nitrik oksit düzeyine etkisinin olmaması, deneysel Tip II diyabet gibi metabolik hastalıkta gösterdiği olumlu etkilerin farklı mekanizma/lardan kaynaklanabileceğini göstermektedir.

Mevcut çalışmada NOD uygulaması sonrasında 2. saatte sonra serum TBARS düzeyinde belirgin düşme ($P < 0.05$) gözlemlendi (Grafik 2). *Nerium oleander* kimyasal ekstraktının ratlarda MDA düzeyini düşürdüğü (Singhal ve Gupta 2012), *Nerium oleander* ile *Nerium indicum* kimyasal ekstraktlarının doza bağlı olarak güçlü antioksidan etkinlik gösterebileceği ve antioksidan etkinliği ile bazı oksidatif dejeneratif hastalıklarda (Diyabet, artrit, kanser vs) faydalı etkileri bulunabileceği bildirilmiştir (Sreena ve ark 2011, Devi ve ark 2012, Dey ve ark 2012, Mohadjerani 2012). Ancak, ratlara oral NOD (1 mg/kg, SID, 11 gün) uygulamasının kalp, karaciğer ve böbrek TBARS düzeylerini etkilemediği de belirtilmiştir (Dik ve ark 2014). Araştırma sonuçları birlikte değerlendirildiğinde, NOD'nin antioksidan etkisinin uygulama yolu, dozu ve analiz edilen biyolojik materyal ile ilişkili olabileceğini göstermektedir. Ayrıca NOD'nin deney hayvanlarında zehirli etkilerinin olmaması, kimyasal ekstraktlarına kıyasla çalışmalarda avantaj olarak değerlendirilebilir.

Tablo 1. *Nerium oleander* distilatı uygulamasının serum biyokimyasal parametreler üzerine etkisi (mean±SE).

Parametreler	0. saat	2. saat	4. saat	8. saat
CK-MB (U/L)	293±40.8	387±33.4	285±35.0	256±43.6
CK (U/L)	227±33.4	485±48.9	231±47.9	454±154
ALP (U/L)	136±16.0	122±10.0	144±13.1	197±29.0
ALT (U/L)	92.0±13.8	123±28.8	158±23.2	184±62.9
AST (U/L)	187±37.7	263±54.3	191±55.4	253±24.3
Total protein (g/dL)	6.54±0.16	5.96±0.26	6.41±0.47	6.84±0.55
Albümin (g/dL)	3.74±0.17	3.63±0.16	3.38±0.28	3.89±0.19
TBil (mg/dL)	0.09±0.02 ^b	0.24±0.01 ^a	0.09±0.01 ^b	0.11±0.02 ^b
Kolesterol (mg/dL)	57.8±4.53 ^b	58.2±3.21 ^b	67.6±4.83 ^b	84.8±1.46 ^a
Trigliserit (mg/dL)	56.6±7.03	55.2±5.13	53.6±3.44	48.8±5.87
HDL (mg/dL)	51.6±3.75	51.2±3.92	55.4±3.84	60.4±2.18
LDL (mg/dL)	11.6±0.93 ^b	12.0±0.71 ^b	17.6±2.04 ^b	27.2±1.74 ^a
Kreatinin (mg/dL)	0.50±0.03	0.45±0.03	0.48±0.04	0.53±0.03
Ürik asit (mg/dL)	2.11±0.24	3.02±0.66	2.37±0.25	2.28±0.51
BUN (mg/dL)	22.5±1.29	28.6±0.71	27.1±2.46	27.1±3.30

CK-MB: Kreatin kinaz-MB; CK: Kreatin kinaz; ALP: Alkalen fosfataz; ALT: Alanin aminotransferaz; AST: Aspartat aminotransferaz; TBil: Total bilirubin, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein; LDL: Düşük dansiteli lipoprotein; BUN: Kan üre nitrojen. ^{a, b}: Aynı satırdaki farklı harfler istatistiki açıdan önemlidir (P<0.05).

Katalaz biyolojik sistemlerde oluşan hidrojen peroksiti su ile oksijene parçalayarak antioksidan etkinlik göstermektedir (Yazar ve Traş 2002). Mevcut araştırmada NOD uygulamasının serum katalaz düzeyini yükselttiği (P<0.05) belirlendi (Grafik 3). Düzeyi artıran hidrojen peroksitin katalaz düzeyini artırması yanında TBARS düzeyini de artırması gerektiği düşünüldüğünde, yükselen katalaz düzeyinin hidrojen peroksit konsantrasyonunu nötralize etmek için yükselmediği, doğrudan miktarının artışı ile ilgili olabileceği kanaatini oluşturmaktadır. Bu durumda doğrudan enzim sentezinin NOD tarafından uyarılması veya NOD içinde bulunan katalazın ratlara uygulama sonrasında seruma geçmesi ile açıklanabilir. Yapılan araştırmalarda zakkumun yapısında katalaz bulunduğu belirlenmiştir (Ghorbanli ve ark 2007, Vinayagam ve Sudha 2011).

Mevcut araştırmada NOD uygulamasının 8. saatte düşük dansiteli lipoprotein ile kolesterol, 2. saatte total bilirubin düzeyinde yükselmeye (P<0.05) neden olduğu ve diğer biyokimyasal parametrelere ise etkisinin olmadığı belirlendi (P>0.05, Tablo 1). Doymamış bir steroid alkolü olan kolesterol, safra asitleri ile steroid hormonların prokürsörü olarak görev yapar ve karaciğerde sentezlenir. Safra kanalı hastalıklarında yüksek düzeylere ulaşabilmektedir (Turgut 2000). Mevcut araştırmada total bilirubin düzeyindeki geçici artış (P<0.05, 2. saat, Tablo 1) da dikkate alındığında, NOD uygulamasının safra kanalında geçici hasara neden olabileceği ve sonucunda serum kolesterol ve kolesterol düzeyi ile yakın ilişkisi olan düşük dansiteli lipoprotein düzeylerinde artışa neden olabileceği ifade edilebilir. Mevcut araştırma sonucundan farklı olarak ratlara oral NOD uygulaması sonrasında düşük

dansiteli lipoprotein ile kolesterolü de içeren biyokimyasal ve hematolojik parametrelerde değişiklikler gözlenmediği ve akut oral toksisitesinin bulunmadığı bildirilmiştir (Bas ve ark 2012, Dik ve ark 2012, Dik ve ark 2014). Araştırmalar arasındaki fark uygulanan NOD'nın dozu ve uygulama yolu arasındaki değişiklikten kaynaklanabilir.

Öneri

Deney hayvanlarında akut oral toksisitesi bulunmayan NOD'nın nitrik oksit sentezi üzerine etkisinin olmadığı, ancak güçlü antioksidan etkinlik göstererek oksidatif strese bağlı gelişen dejeneratif durumlarda tedaviye destek amaçlı kullanılabileceği ifade edilebilir.

Teşekkür

Araştırma özeti "The 15th International Congress of the International Society for Ethnopharmacology, 05-08 May, 2015, Petra – Jordan" kongresinde poster sunu olarak kabul edildi.

Kaynaklar

- Alp Ş, Akıncı N, 2009. Türkiye'de il belediyelerinin park ve bahçe müdürlüklerinin durum analizi. YJU J Agr Sci, 19, 39-47.
- Arıtaş Y, Bedirli A, 1998. Nitrik oksitin gastrointestinal sistemdeki rolü. T Klin J Med Sci, 18, 145-149.
- Atabek HÇ, 2012. Sigara içen bireylerde egzersiz oksidatif stresi azaltmadaki etkisi. SDÜ Sağ Ens Der, 3, 45-50.





- Aydin I, Bulbul A, Avci GE, Celik HA, 2009. Serum oxidative status and adenosine deaminase activity in dogs with transmissible venereal tumour. Bull Vet Inst Pulawy, 53, 771-774.
- Aydin I, Bulbul A, Polat ES, Yazar E, 2010. Serum antioxidant status and adenosine deaminase activity during the gestational period of sheep. Revue Med Vet, 161, 479-484.
- Balabanlı C, Albayrak S, Türk M, Yüksel O, 2006. Türkiye'de çayır meralarında bulunan bazı zararlı bitkiler ve hayvanlar üzerine etkileri. SDÜ Orman Fakültesi Dergisi, 2, 89-96.
- Bas AL, Demirci S, Yazihan N, Uney K, Ermis Kaya E, 2012. *Nerium oleander* distillate improves fat and glucose metabolism in high-fat diet-fed streptozotocin-induced diabetic rats. Int J Endocrinol, Article ID: 947187.
- Baytop T, 1984. Türkiye'de Bitkilerle Tedavi, İÜ Yayınları, No: 3255, İstanbul, Türkiye, pp:411.
- Devi VS, Umamaheswari M, Nooney K, Pratyusha J, Neeraja J, Krishna JBR, Mohan KP, 2012. Investigation of in vitro antioxidant activities of *Nerium oleander* (L.). IJMPS, 2, 1-5.
- Dey P, Chaudhuri D, Chaudhuri TP, Mandal N, 2012. Comparative assessment of the antioxidant activity and free radical scavenging potential of different parts of *Nerium indicum*. Int J Phytomed, 4, 54-69.
- Dik B, Er A, Çorum O, 2014. Doksorubisinin neden olduğu organ hasarlarında *Nerium oleander* distilatının koruyucu etkinliğinin belirlenmesi. Eurasian J Vet Sci, 30, 63-67.
- Dik B, Sayın Z, Çorum O, 2013. *Nerium oleander* distilatının antimikrobiyal etkisinin araştırılması. Eurasian J Vet Sci, 29, 150-152.
- Dik B, Uney K, Ozdemir O, Demirci S, Yazihan NA, Bas AL, 2012. Acute oral toxicity of *Nerium oleander* distillate in rats (Abstract). J Vet Pharmacol Therap, 35, 96.
- Erdemoglu N, Küpeli E, Yeşilada E, 2003. Anti-inflammatory and antinociceptive activity assessment of plants used as remedy in Turkish folk medicine. J Ethnopharmacol, 89, 123-129.
- Ghorbanli M, Bakand Z, Bakhshi Khaniki G, Bakand S, 2007. Air pollution effects on the activity of antioxidant enzymes in *Nerium oleander* and *Robinia pseudo acacia* plants in Tehran. Iran J Environ Health Sci Eng, 4, 157-162.
- Gupta V, Mittal P, 2010. Phytochemical and pharmacological potential of *Nerium oleander*: A review. IJPSR, 1, 21-27.
- İnan ÜÜ, Serteser M, Ermiş SS, Demir S, Köken T, Öztürk F, 2005. Diyabetik retinopati hastalarda serum vasküler endotelial büyüme faktörü ve nitrik oksit düzeyleri. T Oft Gaz, 35, 496-503.
- Kars MD, Gündüz U, Uney K, Baş AL, 2013. Exploring a natural MDR reversal agent: Potential of medicinal food supplement *Nerium oleander* leaf distillate. Asian Pac J Trop Biomed, 3, 644-649.
- Kars MD, Kars G, Gunduz U, Uney K, Bas AL, 2011. Effect of *Nerium oleander* distillate on MCF-7 breast cancer cell lines (Abstracts). Current Opin Biotech, 22, 126.
- Kılıç H, Yıldız L, 1998. Hastalık ve sağlıkta nitrik oksit. AÜTD, 30, 75-80.
- Kusano C, Ferrari B, 2008. Total antioxidant capacity: A biomarker in biomedical and nutritional studies. J Cell Mol Biol, 7, 1-15.
- Mohadrejani M, 2012. Antioxidant activity and total phenolic content of *Nerium Oleander* L. grown in north of Iran. IJPR, 11, 1121-1126
- Ozdemir O, Ciftci MK, Maden M, 2011. Sığırlarda zakkum zehirlenmesi. Eurasian J Vet Sci, 27, 73-76.
- Sachdeva M, Karan M, Singh T, Dhingra S, 2014. Oxidants and antioxidants in complementary and alternative medicine: A review. Spatula DD, 4, 1-16
- Singhal KG, Gupta GD, 2012. Hepatoprotective and antioxidant activity of methanolic extract of flowers of *Nerium oleander* against CCl4-induced liver injury in rats. Asian Pac J Trop Med, 5, 677-685.
- Sreena KP, Poongothai A, Sreejith K, Uthiralingam M, Annapoorani S, 2011. In vitro radical scavenging efficacy of different organic extracts of *Nerium indicum* leaves. Pharmacologyonline, 1, 155-162.
- Turgut K, 2000. Veteriner Klinik Laboratuvar Teşhis, Bahçıvanlar Yayınevi, Konya, Türkiye, pp: 416-487.
- Türköz Y, Özerol E, 1997. Nitrik oksitin etkileri ve patolojik rolleri. J Turgut Özal Med Cent, 4, 453-461.
- Vinayagam A, Sudha PN, 2011. Antioxidant activity of methanolic extracts of leaves and flowers of *Nerium indicum*. IJPSR, 2, 1548-1553.
- Yazar E, Traş B, 2002. Serbest oksijen radikalleri, antioksidan enzimler ve antibiyotikler. Türk Vet Hek Der, 14, 42-44.
- Yazihan N, Bas AL, Ermis E, Demirci S, Uney K, 2013. Increased glucose uptake and insulin binding activity of *Nerium oleander* in hepatocytes and adipocytes. Kafkas Univ Vet Fak Derg, 19, 25-30.