



T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



**RATLARDA YÜKSEK YAĞLI DİYET İLE İNDÜKLENEN OBEZİTE
OLUŞUMU ÜZERİNE NİGELLA SATİVA'NIN ENGELLEYİCİ
ETKİSİNİN HİSTOPATOLOJİK VE BİYOKİMYASAL
OLARAK ARAŞTIRILMASI**

Vet. Hek. Maksut IŞIK
PATOLOJİ ANABİLİM DALI
(VETERİNER PROGRAMI)
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Zabit YENER

VAN-2019

T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**RATLARDA YÜKSEK YAĞLI DİYET İLE İNDÜKLENEN OBEZİTE
OLUŞUMU ÜZERİNE NİGELLA SATİVA'NIN ENGELLEYİCİ
ETKİSİNİN HİSTOPATOLOJİK VE BİYOKİMYASAL
OLARAK ARAŞTIRILMASI**

Vet. Hek. Maksut IŞIK
PATOLOJİ ANABİLİM DALI
(VETERİNER PROGRAMI)
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Zabit YENER

VAN-2019

Bu araştırma Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Başkanlığı tarafından TYL-2019-8290 (ID: 8290) nolu proje olarak desteklenmiştir.

KABUL VE ONAY

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Veteriner Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında Vet. Hek. Maksut IŞIK tarafından hazırlanan “*Ratlarda Yüksek Yağlı Diyet ile İndüklenen Obezite Oluşumu Üzerine Nigella Sativa'nın Engelleyici Etkisinin Histopatolojik ve Biyokimyasal Olarak Araştırılması*” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından YÜKSEK LİSANS olarak OY BİRLİĞİ ile kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 10/ 07/2019

Prof. Dr. Zabit YENER
Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi
Jüri Başkanı

Dr. Öğr. Üyesi Ahmet UYAR
Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi
Jüri Üyesi

Dr. Öğr. Üyesi Turan YAMAN
Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi
Jüri Üyesi

Prof. Dr. Semiha DEDE
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

ETİK BEYAN

T.C.

VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ'NE

Yüksek Lisans tezi olarak hazırlayıp sunduğum “*Ratlarda Yüksek Yağlı Diyet İle İndüklenen Obezite Oluşumu Üzerine Nigella Sativa'nın Engelleyici Etkisinin Histopatolojik ve Biyokimyasal Olarak Araştırılması*” başlıklı tezim; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan deneysel çalışma/araştırma tarafımdan yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir. Bu tezdeki bütün bilgiler akademik kurallara ve etik ilkelere uygun olarak hazırlanıp, bu kural ve ilkeler gereği, çalışmada bana ait olmayan tüm veri, düşünce ve sonuçlara atıf yapılmış ve kaynak gösterilmiştir.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Vet. Hek. Maksut IŞIK

Tarih: 01.07.2019

TEŞEKKÜR

Tez konumu belirleyen ve çalışmalarımı yönlendiren, desteğini, bilgisini, tecrübelerini benimle sürekli paylaşan ve her konuda destek olan bölüm başkanı ve aynı zamanda danışman hocam sayın Prof. Dr. Zabit YENER ve çalışmanın biyokimyasal bulgularının elde edilmesi ve değerlendirilmesi aşamasında, bilgi ve desteğini esirgemeyen sayın Dr. Öğr. Üyesi Ahmet Ufuk KÖMÜROĞLU'na teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca çalışmalarım esnasında yardımlarını esirgemeyen Anabilim Dalımız öğretim üyelerinden sayın Dr. Öğr. Üyesi Turan YAMAN'a, Araş. Gör. Ömer Faruk KELEŞ'e ve Öğr. Gör. Sefa IŞIK'a, çalışmanın doku takip ve boyama işlemlerinin gerçekleştiren Lab. Tek. Hakan BİLGİER'e teşekkürü bir borç bilirim. Desteklerini her zaman yanımda hissettiğim anneme, babama, kardeşlerime, arkadaşlarıma ve sevgili eşime en içten duygularıyla teşekkür ederim.

Çalışmama mali destek sağlayan Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi'ne teşekkürlerimi sunarım.

Vet. Hek. Maksut IŞIK

ÖZET

Işık M. Ratlarda Yüksek Yağlı Diyet ile indüklenen Obezite Oluşumu Üzerine *Nigella sativa*'nın Engelleyici Etkisinin Histopatolojik ve Biyokimyasal Olarak Araştırılması. Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Patoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi, Van, 2019. Bu çalışmada, yüksek yağlı diyetle beslenerek kilo artışı sağlanan ratlarda, *Nigella sativa*'nın (NS) obezite üzerine etkisi histopatolojik ve biyokimyasal olarak araştırıldı. Bu amaçla 32 rat, her bir grupta sekiz rat olacak şekilde; Kontrol (n:8), Obezite (n:8), Obezite+NS (n:8) ve NS (n:8) olmak üzere rastgele 4 gruba ayrıldı. Kontrol grubu, standart rat pelet yemiyle beslendi. Obezite grubu, enerji değeri yüksek yağ diyetli pelet yem ile beslendi. Obezite+NS grubu, enerji değeri yüksek diyetli pelet yem ile beslenmeye ilaveten NS ekstresi ratlara 3mg/kg/rat dozda günlük olarak orogastrik gavaj ile verildi. NS gurubu ise; standart pelet yem ile beslenmeye ilaveten NS ekstresi ratlara 3mg/kg/rat dozda günlük olarak orogastrik gavaj ile verildi. Çalışma boyunca sıçanların kilo alımı takip edildi. Deneme sonucunda nekropsi yapılan ratlardan biyokimyasal ve histopatolojik incelemeler için kan ve doku örnekleri alındı. Histopatolojik olarak obezite grubunda; karaciğerde sentrilobuler hepatositlerde farklı büyüklüklerde keskin sınırlı yağ vakuelleri ve bu hepatositlerde koagülasyon nekrozu gözlenirken, Obezite+NS ekstresi grubunda kontrol grubunda olduğu gibi karaciğerin normal histolojik görünümü izlendi. Kan serumu örneklerinde; alanin transaminaz (ALT), aspartik transaminaz (AST), alkalin fosfataz (ALP), laktat dehidrogenaz (LDH), gama glutamil transferaz (GGT), kolesterol, trigliserit, HDL kolesterol, LDL kolesterol ve açlık kan şekeri (AKŞ) aktiviteleri belirlendi. Obezite grubunda trigliserid düzeyi; kontrol, NS+obezite ve NS grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu. NS+obezite grubunda serum ALT düzeyi; kontrol ve obezite grubundan anlamlı olarak daha yüksekti. ALP, LDH, trigliserit ve AKŞ aktiviteleri kontrol grubuna göre önemli ölçüde arttığı, obezite+NS ekstresi grubunda ise kontrol grubuna oldukça yakın olduğu tespit edildi. Sonuç olarak, enerji değeri yüksek diyetli pelet yem ile beslenmeye ilaveten NS ekstresi verilen ratlarda karaciğerde yağ dejenerasyonun büyük oranda önlenildiği belirlendi.

Anahtar Kelimeler: Biyokimya, Histopatoloji, Rat, Çörek otu, Obezite.

ABSTRACT

Isık M. Histopathologic and biochemical investigation of the preventive effect of *Nigella sativa* on high fat diet-induced obesity formation in rats. Van Yüzüncü Yıl University, Health Sciences Institute, Department of Pathology Master Thesis, Van, 2019. In this study, the effect of *Nigella sativa* (NS) extract on obesity in rats fed with high-fat diet was investigated histopathologically and biochemically. For this aim, thirty-two (32) rats were randomly separated in four groups, to be eighth (8) rats in each group, control (n=8), obesity (n=8), obesity plus NS (n=8) and NS (n=8). Control group was fed with the standard rat pellet bait. Obesity group was fed high-energy value fat-diet pellet bait. Obesity plus NS extract group was fed with high energy value diet pellet bait, additionally, NS extract was daily given the dose of 3mg/kg/rat with an orogastric gavage. NS extract group was fed with standard pellet bait, additionally, NS extract was daily given the dose of 3 mg/kg/rat with an orogastric gavage. During the experiment, the weight gaining of rats was tracked. At the end of the experiment, blood and tissue samples were taken from rats done necropsy for the biochemical and histopathologic examinations. Histopathologically, fat vacuoles and coagulation necrosis were particularly observed in centrilobular hepatocytes in the obesity group rat's liver, while in the obesity plus NS group, the liver was observed normal histologic appearance like in the control group. In the blood serum samples, alanine transaminase (ALT), aspartic transaminase (AST), alkaline phosphatase (ALP), lactate dehydrogenase (LDH), gamma-glutamyl transferase (GGT), cholesterol, triglyceride, HDL cholesterol, LDL cholesterol and fasting blood sugar (AKS) activities were determined. It was noticed that ALP, LDH, and AKS activities in the obesity group was significantly increased according to the control group, while in the obesity plus NS extract group was quite similar to that of the control group. Triglyceride levels were significantly higher in obesity group compared to control, NS + obesity and NS group. Serum ALT levels in NS+obesity group were significantly higher than control and obesity group. In conclusion, it was shown that liver lipid degeneration was substantially prevented in rats fed with pellet bait with high energy value, given additional NS extract.

Keywords: Biochemistry, Histopathology, Rat, *Nigella sativa*, Obesity.

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	II
ETİK BEYAN	III
TEŞEKKÜR	IV
ÖZET	V
ABSTRACT	VI
İÇİNDEKİLER	VII
SİMGELER VE KISALTMALAR	X
ŞEKİLLER LİSTESİ	XI
TABLolar LİSTESİ	XII
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Çörek Otu	4
2.2. Çörek Otunun Geleneksel Kullanımı	4
2.3. Timokinon'un Fizikokimyasal özellikleri	5
2.4. Timokinon'un Farmakokinetik Özellikleri	5
2.5. Timokinon'un Moleküler Etki Mekanizmaları	6
2.5.1. Hücre döngüsü ve çoğalması	6
2.5.2. Apoptoz	7
2.5.3. Anjiyogenez	7
2.5.4. İnflamasyon ve oksidatif stres	7
2.5.5. Migrasyon, invazyon ve metastaz	8
2.6. Timokinon'un Farmakolojik Etkileri	8
2.6.1. Antioksidan etki	8
2.6.2. Antimikrobiyal etkisi	9
2.6.3. Antienflamatuar etkisi.....	9
2.6.4. Antikanser etkisi.....	10
2.6.5. Antifibrotik etkisi.....	10
2.6.6. Antihistaminik etkisi	11

2.6.7. Hipolipidemik etkisi.....	11
2.6.8. Hipoglisemik ve antidiyabetik etkisi.....	12
2.6.9. Kalp üzerine etkisi.....	12
2.6.10. Karaciğer üzerine etkisi.....	13
2.6.11. Böbrek üzerine etkisi	13
2.6.12. Mide bağırsak sistemi üzerine etkisi	14
2.6.13. Sinir sistemi üzerine etkisi	14
2.6.14. Üreme sistemi üzerine etkisi	15
2.6.15. Solunum yolu hastalıklarına karşı etkisi	16
2.6.16. Kemik ve eklem üzerine etkisi	16
2.7. Timokinon'un Güvenliliğinin ve Toksisitesinin Değerlendirilmesi....	17
3. GEREÇ VE YÖNTEM	21
3.1. Deney Hayvanları	21
3.2. Bitki Materyali	21
3.3. Yüksek Yağlı Diyet (YYD)	21
3.4. Grupların Oluşturulması	21
3.5. Kan Örneklerini Alınması ve Serum Örneklerinin Elde Edilmesi	22
3.6. Serum Örneklerinde Biyokimyasal Parametrelerin Ölçümü	22
3.7. Histopatolojik İnceleme	22
3.8. İstatiksel Analiz	23
4. BULGULAR	24
4.1. Biyokimyasal Bulgular	24
4.2. Biyokimya Testlerine Ait Sonuçlar	24
4.3. Makroskopik Bulgular	27
4.4. Histopatolojik Bulgular	27
4.4.1. Kontrol grup	27
4.4.2. Obezite grup	28
4.4.3. Obezite+Nigella sativa grubu	29
4.4.4. Nigella sativa grubu	30

5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	31
KAYNAKLAR	39
ÖZ GEÇMİŞ	53
EKLER	54
5.1. Ek 1. Kesin Sonuç Raporu	54
5.2. Ek 2. Tez Orjinallik Raporu	5



SİMGELER VE KISALTMALAR

ALT	: Alanin Transaminaz
AST	: Aspartat Transaminaz
CAT	: Katalaz
Cm	: Santimetre
G	: Gram
GGT	: Gamma Glutamil Transferaz
GSH	: Redükte Glutasyon
GPx	: Glutasyon Peroksidaz
HDL	: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
HL	: Hepatik Lipaz
H.E	: Hematoksilen Eozin
Kg	: Kilogram
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
LDL	: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
M	: Metre
MDA	: Malondialdehit
Mg	: Miligram
NF-κB	: Nükleer Faktör Kappa B
NS	: Nigella Sativa
OVA	: Ovalbümin
ROS	: Reaktif Oksijen Türleri
SOD	: Süperoksit Dismutaz
TG	: Trigliserit
TC	: Total Kolesterol
TLR	: Toll Benzeri Reseptör
YYD	: Yüksek Yağlı Diyet

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.	Gruplar arası glukoz değerleri.	25
Şekil 2.	AST ve ALT düzeyleri.	25
Şekil 3.	AST ve ALT düzeyleri.....	26
Şekil 6.	Kontrol grubu karaciğerin mikroskopik görünümü.....	27
Şekil 5.	Obezite grubu: Karaciğerin mikroskopik görünümü.....	28
Şekil 6.	Obezite+NS grubu karaciğerin mikroskopik görünümü.....	29
Şekil 7.	NS grubu karaciğerin mikroskopik görünümü	29



TABLO LİSTESİ

- Tablo 1.** Canlı ağırlık ortalaması değerlerinin gruplara ve günlere göre değişimi.. 24
- Tablo 2.** Bazı karaciğer fonksiyon testleri ve lipit profil değerleri 24



1. GİRİŞ

Günümüzde artan endüstrileşme ve şehirleşme nedeniyle insanların yaşam tarzındaki değişiklikler obeziteye yatkınlığı artırmıştır. Ayrıca yiyecek maddelerine kolay ulaşılması, fazla miktarlarda yağ ve şeker içeren hazır gıda tüketiminin artması, hızlı yemek yeme alışkanlığı ve fiziksel aktivitenin giderek azalması obezite artışına neden olmaktadır (Bell, 2005). Obezitenin görülme sıklığının artmasıyla birlikte insanlarda Tip 2 şeker hastalığının görülme oranları da artmıştır. Tip 2 şeker hastalarının çoğunluğu obez kişilerden oluşmaktadır (Sanchez-Pulido ve ark., 2007). Obezite sonucunda vücutta artan yağ birikimi başta karaciğer, kas dokusu ve pankreas olmak üzere çeşitli organların işlevleri bozulmakta, en önemlisi de pankreas hücrelerinde insülin üretiminde azalma meydana gelmektedir. Bu nedenle obezite, sadece insülin direnci oluşturarak değil aynı zamanda direk kan dolaşımındaki insülinin miktarının azalmasına sebep olarak ta Tip 2 şeker hastalığının ortaya çıkmasına katkıda bulunmaktadır (Unger, 1995; Durak ve ark., 2007). Yüksek yağlı diyetlerle beslenme sonucunda; hipertrigliseridemi, hiperkolesterolemi ve hiperlipidemi oluşmaktadır (Bahçeci ve ark., 1999; Ji ve ark., 2003; Kalaivanisailaja ve ark., 2003). Amerika Birleşik Devletleri'nde obezite ile ilişkili olarak yıllık üçyüzbin kişinin öldüğü belirtilmektedir (Allison ve ark., 1999).

Obezite aynı zamanda düşük dereceli de olsa bir inflamasyondur ve inflamasyon da insülin direnci riskini artırmaktadır. Ayrıca diğer bağlantılı rahatsızlıkları da artırdığı ileri sürülmektedir (Lee ve ark., 2009). Yapılan çalışmaların çoğunda, yağın kaynağı olarak adipositler olduğu iddia edilmiştir. Bu bağlamda, obez insanların kan dolaşımında TNF-alfa ve IL-6 gibi sitokinlerin seviyelerinin yüksek olması ve kilo verilmesiyle bu durumun tersine çevrilebilir olması bu durumu desteklediği ileri sürülmüştür (Kern ve ark., 2001; Visser ve ark., 2001). İntraabdominal yağlanma sonucunda adiponektin salgılanmasının bozulması, obezite bağlantılı kanser oluşumunda önemli bir role sahip olduğu kaydedilmiştir (Kelesidis ve ark., 2006; Birmingham ve ark., 2009). Yapılan çalışmalarda adiponektin seviyelerinin düşük olmasının; obezite ilişkili göğüs, prostat ve özellikle kolon kanseri riskini artırdığı ileri sürülmüştür (Mantzoros ve ark., 2005). Bunun da yüksek yağlı diyetle beslenmeye bağlı olarak leptin gibi hormonlardaki bozulan metabolik denge ile ilişkili olabileceği ifade edilmiştir (Karmiris ve ark., 2006; Koda ve ark., 2007).

Yüksek yağlı diyetle beslenme, obezite oluşturduğu gibi leptin seviyelerini de artırdığı bilinmektedir (Bahçeci ve ark., 1999; Drew, 2011). Dünyada son zamanlarda hipertansiyon, hiperkolesterolemi, hiperlipidemi, obezite ve tromboz gibi klinikopatolojik durumların önemli bir sağlık sorunu haline gelmesi nedeniyle koruyucu önlemler ve tedavilerine yönelik araştırmalar da artmıştır. Bu klinikopatolojik durumlar hem yaşam konforunu azaltmakta hem de sağlık alanında çok önemli ekonomik mali kayıplara neden olmaktadır. Bunların giderilmesi ve önlenmesi amacıyla diyet ve medikal uygulamalar (statinler) gibi yöntemler kullanılmaktadır (Erdemir, 2013). Bununla birlikte, medikal uygulamalarda kullanılan ilaçların (sibutramin, orlistat) yan etkileri nedeniyle birçok hastalıkta bitkisel uygulamalar da kullanılmaktadır (Padwal ve Majumdar, 2007). Kullanım kolaylığı, yan etkilerinin az olması ve kolay bulunabilmesi bitkisel uygulamaların kullanımını oldukça artırmıştır. Kolesterol düzeyinin ayarlanması ve zayıflamanın sağlanması amacıyla birçok bitki veya bitki ekstraktı ve bunlardan elde edilen türevler günümüzde artık yaygın olarak kullanılmaktadır (Eisenberg ve ark, 1998).

N. sativa dünya çapında yaygın olarak kullanılan bir şifalı bitkidir. Tohum ve yağı; halk hekimliğinde, çeşitli ilaç ve gıda sektörlerinde kullanımı uzun bir geçmişe sahiptir. *N. sativa* tohumları, geçmişten günümüze çeşitli hastalıkların tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. *N. sativa* üzerine in vitro ve in vivo çok sayıda çalışmalar özellikle son 10-15 yılda çeşitli araştırmacılar tarafından gerçekleştirilmiştir. Bu araştırmalar sonunda *N. sativa*'nın; antidiyabetik, antikanser, immünomodülatör, analjezik, antimikrobiyal, antiinflamatuvar, spazmolitik, bronkodilatör, antioksidan özellikleri ve karaciğer, böbrek ve mide koruyucu etkilere sahip olduğu rapor edilmiştir. Bu bitkinin terapötik özelliklerinin çoğunun, esansiyel yağının ana biyoaktif bileşeni olan timokinon'un varlığından kaynaklandığı ortaya konmuştur.

Bitkisel antioksidanlar; yan etkilerinin az olması ve ayrıca besin takviyesi olarak ta kullanılabilmesi nedeniyle son yıllarda önem kazanmışlardır. Bu kapsamda, *N. sativa* L. (çörek otu) tohumlarının uçucu asitlerinden elde edilen timokinon; yüksek antioksidan özelliklere, yüksek biyolojik etkinliğe ve düşük sistemik toksisiteye sahiptir. Timokinon'un toksik etkileri, ancak çok yüksek dozlarda uygulandığında gözlemlenebilmiştir. Bu özellikleri ile dikkate değer bilimsel ilgi çeken timokinon,

klasik terapötik ilaçlara alternatif olarak umut verici olabilmektedir. Ancak timokinon'un moleküler etki mekanizmaları ve çeşitli metabolik yollar üzerindeki etkileri tam olarak anlaşılamamıştır. Bu nedenle timokinon'un farmakolojik ve toksikolojik özelliklerinin daha kapsamlı olarak değerlendirilebilmesi ve etkilerinin daha iyi anlaşılabilmesi için daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu aşkardır.

Yapılan incelemelerde *N. sativa* ile ilgili olarak; başta karaciğerde yağ dejenerasyonu olmak üzere obezite ile ilgili klinik ve deneysel çalışmaların çok az olduğu saptanmıştır. Ayrıca bu çalışmalarda histopatolojik incelemelerin de olmadığı gözlenmiştir. Sunulan bu çalışmada, *N. sativa* ekstresinin, yüksek doymuş yağlı diyet ile indüklenen obezite üzerine koruyucu etkisinin histopatolojik ve biyokimyasal olarak araştırılması amaçlanmıştır. Yüksek yağlı diyet ile indüklenen obezitede karaciğerdeki histopatolojik değişimler ile birlikte AST ve ALT, lipid profili değerleri (HDL-kolesterol, total kolesterol, LDL kolesterol, trigliserid) ile kan glukoz düzeyi üzerine *N. sativa*'nın etkileri araştırılmıştır. *N. sativa* içinde bulunan biyoaktif maddelerin deneysel olarak çalışılmasının; farmakoloji, fitoterapi ve biyokimya alanlarındaki araştırmalarla ilgili önemli bir boşluğu dolduracaktır. Ayrıca insan beslenmesinde doğal ürünlerin etkin biçimde kullanımlarıyla ilgili bilimsel dayanaklı verilerin elde edilmesine katkıda bulunabileceği kanaatindeyiz.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Çörek Otu

Ranunculaceae (Düğün çiçeğigiller) ailesinde bulunan Çörek otu (*Nigella sativa*; NS) Güney ve Batı Asya, Kuzey Afrika, Avrupa'da ve ülkemizde özellikle Afyon, Konya Isparta ve Burdur yöresinde yetiştirilen çok yıllık bir bitki olup; 20-30 cm uzunluğunda ve çiçekli yapıdadır. (Forouzanfar ve ark., 2014; Khader ve Eckl, 2014). Doğrusal mızrak şeklindeki yapraklara sahip olan çörek otunun hassas çiçekleri genellikle beyaz, pembe, soluk mavi, mor, sarı renkli ve 5-10 petalden oluşmakta olup; bitki meyveleri kapsül şeklindedir ve 3-7 adet birleşmiş, geniş folikülden oluşmaktadır (Forouzanfar ve ark., 2014). Tohumları 0,1 cm genişlikte, 0,2 cm uzunluğunda, siyah renkli, yassı, anguler ve huni biçimindedir (Forouzanfar ve ark., 2014)

Çörek otu tohumunun yapısında bulunan aktif bileşenler; amino asitler, doymuş/ doymamış yağlar (%31-35,5), tanenler, minareler (fosfat, kalsiyum ve çinko), alkaloidler, karbonhidratlar (%33-34) ve vitaminlerdir (folik asit, tiyamin, askorbik asit ve niasin) (El-Tahir, 2006). Doymuş yağ asitleri; palmitik asit, miristik asit ve stearik asittir. Doymamış yağ asitleri ise linolenik asit, eikozadienoik asit, araşidonik asit, linoleik asit, palmitoleik asittir (El-Tahir, 2006).

Çörek otu tohumundan izole edilen çeşitli farmakolojik aktif kimyasal bileşenlerin başlıcaları; dimitokinon, timolün, timohidrokinon, timokinon olmak üzere, nigellon, p-simen, α ve β -pinen, karyakrol yer almaktadır (Gerige ve ark., 2009; Forouzanfar ve ark., 2014; Khader ve Eckl, 2014; Shafiq ve ark., 2014).

2.2. Çörek Otunun Geleneksel Kullanımı

Eski mısır ve yunan hekimleri çörek otunu; diş ağrısı ve baş dönmesini tedavi etmek, menstrüasyonu düzenlemek, anne sütünü artırmak ve bağırsak kurtlarının dökülmesini sağlamak maksadıyla kullanmışlardır (Salem, 2005). Geleneksel tıpta, Orta Doğu ve Uzak Doğu ülkelerinde ateş, astım, inflamatuvar hastalıklar, baş dönmesi, diyabet, mide-bağırsak hastalıkları, böbrek ve karaciğer hastalıkları, sinir sistemi hastalıkları ve kanser de dahil olmak üzere çeşitli hastalıkların tedavisinde

kullanılmıştır (Khader ve Eckl, 2014). Çörek otu tohumları sarılık tedavisi ve gaz giderici olarakta kullanılmaktadır (Baydar, 2005). Çörek otu tohum ve yağının antinosiseptif, antifungal, antihipertansif, antiinflamatuvar ve antihistaminik etkileri bildirilmiştir (Abdel-Fattah ve ark., 2000; Forouzanfar ve ark., 2014; Mollazadeh ve ark., 2014; Shafiq ve ark., 2014).

Araştırmalar neticesinde çörek otunun kemik iliğinde bulunan bağışıklık hücre sayısını artırdığı ve myelopoezis uyarıcı nitelikte olduğu ve aynı zamanda normal hücrelerde toksik etkisinin olmadığı gözlemlenmiştir (Medenica ve ark.,1993). Ayrıca çörek otunun farklı türdeki kanser hücrelerini öldürdüğü, tümöre karşı antikor üretkenliğini uyarıcı özellikte olduğu, makrofaj hücresi aktivasyon ve sayısının artmasına sebep olduğu gözlenmiştir (Swamy ve ark., 2000; Bourgou ve ark., 2012). Çörek otunda bulunan uçucu yağ asitlerinin sestod, mantar ve bakterilerin gelişimini engellediği gözlemlenmiştir (Rathee ve ark., 1982; Akhtar ve ark.; 1991).

Çörek otu tohumu, içinde ihtiva ettiği β -sitoserol'un kan kolesterol seviyesini düşürüp, vücut salgı aktivesini arttırdığı ve prostat büyümesini engellemede etkili olduğu ifade edilmiştir (El-Fatraty, 1975).

2.3. Timokinon'un Fizikokimyasal özellikleri

Çörek otunun farmakolojik faaliyetlerinde en önemli bileşenler timokinon ve kinindir. Çörek otunun uçucu yağının en önemli biyolojik aktif bileşeni timokinondur. Ayrıca keto, enol ve tautometrik formları da vardır. Çörek otu tohumu hidrofobik özellikte bir molekül yapısına sahiptir. Işığa yüksek hassasiyeti bulunan timokinon ışığa maruz kaldığında bozulmaya uğrar. Timokinon bazik pH'da stabilite kaybına uğrar, asidik pH'da ise bozulma minimum seviyededir (Darakhshan ve ark., 2015).

2.4. Timokinon'un Farmakokinetik Özellikleri

Timokinon hidrofobik yapısı çözünürlüğüne etki eder ve ilaç formulasyonunu sınırlandırır (Salmani ve ark., 2014). Fakat son zamanlardaki çalışmalar timokinon'un biyoyararlanım ve aktivitesi artırılmış yeni analoglarının

oluşmasını sağlamıştır (Odeh ve ark., 2000; Darakhshan ve ark., 2015; Kahila ve ark., 2017). Çörek otu tohumunun çeşitli yollardan vücuda alımı yapılabilmektedir. Bunlar oral, intravenöz ve intraperitoneal yollardır (Darakhshan ve ark., 2015).

Timokinon'un farmakokinetik etkileri tavşanlara uygulanan oral ve intravenöz uygulama ile gözlemlenmiştir. Oral olarak verildikten sonra timokinon'un tahmini hacmi 5109,46 ml/kg, klerens değeri 12,30 ml/kg/dk olarak tespit edilmiştir. İntravenöz uygulama akabinde tahmini dağılım hacmi 700,90 ml/kg, klerens değeri 7,19 ml/kg/dk olarak tespit edilmiştir. Timokinon oral tatbikten sonra absorpsiyonunun yavaş, eliminasyonunun hızlı olduğu gözlemlenmiş ve biyoyararlanım oranı takribi % 58 olarak ifade edilmiştir (Alkharfy ve ark., 2015).

Çörek otu oral yolla alınmasından itibaren karaciğer enzimleri ile metabolize olarak hidrokinona indirgendiği, daha sonra hidrokinonun konjuge olup, merkapturik asite çevrilerek idrarla uzaklaştırıldığı ifade edilmiştir (Darakhshan ve ark., 2015).

Farmakokinetik ve farmakolajik özellik açısından; timokinon-protein bağlanması tahmini yüzdesi insanda % 98,99, tavşanda % 99,19 olarak ifade edilmiştir (Alkharfy ve ark., 2015).

2.5. Timokinon'un Moleküler Etki Mekanizmaları

Timokinon'un patofizyolojik durumlara karşı etki ettiği faktörlerden bazıları; hücre döngüsü ve çoğalması, migrasyon, inflamasyon, oksidatif stres, anjiogenezis, apoptozis, invazyon ve metastazdır.

2.5.1. Hücre döngüsü ve çoğalması

Kanserli doku ve organlarda kanser hücreleri anormal ve kontrolsüz olarak çoğalarak artış göstermektedir. Bundan dolayı antikanser ilaçların anormal çoğalmaya karşı yanıtı yeterli olamamaktadır. Çörek otunun en önemli bileşeni olan timokinon doku ve organlardaki hücre çoğalması ve döngüsünü kontrol eden gen proteinlerinin aktivitesine, ekspresyonuna ve protein miktarına tesir etmektedir. Aynı zamanda

timokinon'un hücre siklusunun farklı evrelerinde kanserli hücreleri öldürdüğü tespit edilmiştir (Roepke ve ark., 2007; Darakhshan ve ark., 2015; Kaseb ve ark., 2015).

2.5.2. Apoptozis

Timokinon; apoptoz ve hücre siklusunun indüksiyon görevi ile ilişkisi bulunan p53 genine bağımlı ve bağımsız sistemleri uyarıcı etkiye sahiptir (Gali-Muhtasib ve ark. 2008; Arslan ve ark., 2017). Timokinon aynı zamanda antiapoptotik ve preapoptotik proteinleri zayıflatarak ve kaspaz yollarını tanzim ederek kanserin baskılanmasında önemli rol oynar (Gali-Muhtasib ve ark., 2008; Banerjee ve ark., 2009; Arafa el-SA ve ark., 2010; Zubair ve ark., 2013). Timokinon'un apoptotik etkisinin oksidan özelliğinden kaynaklandığı ileri sürülmüştür (El-Najjar ve ark., 2010). Timokinon konsantrasyon düzeyine bağlı olarak prooksidan veya antioksidan karakter gösterebilmektedir. Yüksek konsantrasyonda prooksidan özellik, düşük konsantrasyonda antioksidan etki göstermektedir (El-Najjar ve ark., 2010).

2.5.3. Anjiyogenezis

Angiyogenezis, tümör oluşumunda önemli role sahiptir. Çünkü besin ve oksijen temini bu yolla olmaktadır. Timokinon'un antianjiyogenetik özelliği mevcuttur. Anjiyogenezisde endotel hücre göçü önemli bir safhadır. Timokinon damar endotel büyüme faktörünün (VEGF) selektif blokörü olmasından dolayı umbilikal damar hücre göçünü, artışı, yayılmasını ve koloni oluşturmasında etkili bir biçimde engelleyici bir yapı sergilemektedir (Jafri ve ark., 2010; Dragoni ve ark., 2011). Çörek otu tohumunun in-vivo ve in-vitro çalışmalarda angiyoneze engel olduğu ve bu sebeple tümör gelişimini önleyici özellikte olduğu tespit edilmiştir (Yi ve ark., 2008; Peng ve ark., 2013).

2.5.4. İnflamasyon ve oksidatif stres

Oksidatif stres ve yangının minimize edilmesi birçok kronik hastalığı önlemede etkin bir yaklaşımdır. Hücreler, yangı ve oksidatif strese mukabil gelişmiş bir protektif mekanizmaya sahiptir. Timokinon hücrel antioksidatif özelliği artırır ve sitoprotektif proteinleri aktive eder, ayrıca ekspresyonu uyararak oksidatif stresi önlemektedir (Zafeer ve ark., 2012; El-Abhar ve ark., 2013).

2.5.5. Migrasyon, invazyon ve metastaz

Timokinon'un tümör metastaz ve invazyonunu kontrol edebildiği ifade edilmiştir (Kolli-Bouhafs ve ark., 2012; Ahmad ve ark., 2013).

2.6. Timokinon'un Farmakolojik Etkileri

2.6.1. Antioksidan etki

Biyolojik yapılarda gelişen oksitleyici zararlar, hususen kardiyovasküler sistem rahatsızlıkları ve kanser gibi bir çok hastalığın sebebidir. Bu zararın ana nedeninin serbest radikaller olduğu ifade edilmiştir. Oksidan bileşikler ve stresin neden olduğu serbest radikal üretiminin artması nedeniyle oksidatif hasar oluşur. Serbest radikaller olan O_2 , OH^- ve NO^- elektriksel olarak yüklü olduğundan, hücre membranından geçerek hücelere saldırır ve vücuttaki nükleik asit, protein ve enzimler ile reaksiyona girer ve hücre hasarına neden olur. İn-vitro çalışmalar, timokinon'un yılan ve akrep zehirlerinin hemolitik etkisini engellediği; eritrositleri lipid peroksidasyonuna, protein denaturasyonuna ve laringeal karsinoma hücrelerini, lipopolisakkarid (LPS) veya kortisol tarafından uyarılan apoptosise karşı koruduğu izlenmiştir (Salem, 2005).

Çörek otu, CCl_4 ile uyarılan toksisite sebebiyle, artan serum potasyum ve kalsiyum düzeyini azalttığı ve azalmış olan eritrosit, lökosit ve hemoglobin seviyelerini artırdığı kaydedilmiştir. Ayrıca artan karaciğer enzim seviyelerini azalttığı ve azalanan tioksidan enzim seviyelerini yükselttiği ve bu şekilde hepatotoksisiteyi azaltmış olduğu belirtilmiştir. Çörek otu ile yapılan tedavide, antioksidan düzeyini düzenleme yoluyla farelerde CCl_4 ile uyarılan karaciğer fibrozisini engellemiştir. Gentamisin ile uyarılan nefrotoksistide çörek otu yağı ile uygulanan tedavi, toksisitenin biyokimyasal ve histolojik değerlerinde doza bağımlı bir iyileşme oluşturmuş, renal korteksteki GSH konsantrasyonu ve total antioksidan seviyesinde artış gözlemlenmiştir. Bütün göstergeler, çörek otu tohumunun ham ekstre veya yağ şeklinde kullanılması antioksidan özelliğinden kaynaklandığını göstermiştir (Nagi ve ark., 1999; Meral ve ark., 2001; Meral ve Kanter, 2003; Türkdoğan ve ark., 2003; Ali, 2004).

2.6.2. Antimikrobiyal etkisi

Çörek otu tohumunun antibakteriyal, bakterisidal, antitüberküloz, antifungal ve antiparaziter etkileri tespit edilmiştir. *E.coli*, *B.subtilis* gibi bazı bakteriyal suşlara; antibakteriyal etkili, Gram-pozitif koklara bakterisidal etkili olduğu tespit edilmiştir (Chaieb ve ark., 2011; Khan ve ark., 2013). Timokinon böbrek epitel hücrelerine tutunan *Streptococcus pyogenes*'in oranını, alınan doz miktarına bağlı olarak azalttığı gözlemlenmiştir (Hull Vance ve ark., 2010). Timokinon'un *Pseudomonas aeruginosa* orginli akut bakteriyel prostatitleri de tedavi ettiği tespit edilmiştir (Rifaioğlu ve ark., 2013). Timokinon'un *Mycobacterium tuberculosis*'e mukabil antitüberküloz etkili olduğu, *Candida albicans*, *Candida tropicalis* ve patojenik dermatofit (*Microsporum canis* vb.)'e mukabil antifungal etkili olduğu ifade edilmiştir (Piras ve ark., 2013; Mahmoudvand ve ark., 2014). Çörek otunun *Schistosoma mansoni* ile enfekte olmuş farelerde kullanımında, anti paraziter etkisi gözlemlenmiştir (Aboul-Ela, 2002).

2.6.3. Antienflamatuar etkisi

Timokinon'un antienflamatuar etkisi birçok çalışmada görülmüştür (Amin ve ark., 2016). İnflamasyon, siklooksijenaz (COX) ve lipooksijenaz (LO) enzimleri tarafından tertiplenmektedir. COX yolunda prostaglandinler (PG) sentezlenirken, lipooksijenaz yolunda ise lökotrienler sentezlenmektedir. Timokinon, hem COX hemde LO yollarını baskılayarak eikozanoid üretimini güçlü bir şekilde baskılamaktadır (Mollazadeh ve ark., 2014; Darakhshan ve ark., 2015).

Timokinon'un antienflamatuar tesiri allerjik akciğer inflamasyonlu farelerde incelenmiştir. Akciğerdeki enflamatuar hücre infiltrasyonunu, Th2 sitokinleri ve akciğer eozinofilisini düşürerek, allerjik astımda pulmoner inflamasyonu geriletği ifade edilmiştir. Bundan başka, serumdaki yükselmiş immünglobulin G1 (IgG1) ve ovalbümin (OVA) spesifik IgE düzeyini düşürmüştür. Bronkoalveolar lavaj sıvısında interferon gama (IFN- γ) üretimini uyardığı ve interlökin (IL)-4, IL-5 ve IL-13 üretimini azalttığı görülmüştür. Timokinon'un LT-C4 ve LT-B4 üretimini ve 5-LO ekspresyonunu düşürerek, hava yolundaki inflamasyonu düzelttiği belirtilmiştir (El Gazzar ve ark., 2006). Timokinon uygulanmasının IgE, histamin ve sitokinlerin düzeyini düşürerek, allerjik konjüktivitte gözdeki belirtileri ciddi düzeyde hafiflettiği gözlemlenmiştir (Hayat ve ark., 2011).

2.6.4. Antikanser etkisi

Çörek otu farklı tümör hücrelerinde değişik moleküler hedefi organize etmekte ve antikanser aktivitesinde birçok kompleks mekanizma yürütmektedir. Tümörde oksidatif-nitrosatif stres ve yangı temel etmenlerdir. Timokinon antioksidan ve antienflamatuar özelliğinden dolayı oksidatif stresi inhibe etmekte ve antioksidan enzimlerin ekspresyonunu ve faaliyetini artırmakta, hem de apoptozu uyararak hücreleri tümöre karşı protektif özellik göstermektedir (Sayed-Ahmed ve ark., 2010; Woo ve ark., 2012; Zubair ve ark., 2013).

Timokinon süre ve miktara bağlı olarak sitoplazmik vakuollerin oluşumuna sebep olmaktadır. Hücreler, sitotoksik maddelerden etkilendiğinde kendilerini korumak için vakuol içindeki bu maddeleri uzaklaştırmak girişimde bulunur. Timokinon, lizozom membran geçirgenliğine ve lizozomal proteazların sızıntısına sebebiyet vererek, apoptotik hücre ölümünü uyarmaktadır (Racoma ve ark., 2013).

Çörek otunun, doksorubisin ve etoposid gibi antikanser ilaçlara dirençli olan, insan kanser hücrelerine karşı sitotoksik özellikte olduğu bildirilmiştir. Sıçanlara, % 0,01 oranında timokinon verildiğinde; benzo-(α)-pirene maruziyette oluşan mide kanserine karşı kanserin başlangıç ve ilerlemesini inhibe ettiği görülmüştür. Çörek otunun kolon kanseri tedavisinde sarf edilen bir ilaç olan 5-fluorourasil ile aynı etkide olduğu ve SW-626 kolon kanser hücre hattına karşı antikanser nitelikte olduğu ifade edilmiştir. Başka bir araştırmada, timokinon'un , normal insan intestinal FHs74Int hücrelerine sitotoksik tesir oluşturmadan, insan kolon kanser hücrelerinin büyümesini engellediği görülmüştür (Shafiq ve ark., 2014).

2.6.5. Antifibrotik etkisi

Yapılan araştırmalar, çörek otunun antifibrotik özellikte olduğunu göstermiştir. Yapılan bir araştırma neticesinde, timokinon'un sıçan karaciğer stellat hücrelerinde fosfoinositid-3 kinazı (PI3K) inhibe ederek ve toll-benzeri reseptör 4 sinyal yolağını dizayn ederek karaciğer fibrozunu düşürdüğü görülmüştür (Bai ve ark., 2013).

Yapılan bir araştırmada; timokinon, apoptozu uyarılmış, CD14ve TLR4'un ekspresyonunu düşürmüş ve kollajen-Ive PI3K ekspresyonunu ve Akt (protein kinaz

B) fosforilasyonunu inhibe etmiştir. Ayrıca, timokinon serum alanin transminaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) düzeyini azaltmıştır.

Çörek otunun, tiyoasetamidden kaynaklanan karaciğer fibrozunu ve inflamasyonunu ciddi oranda düşürdüğü gözlemlenmiştir. TLR4'un ekspresyonunu düzenlemiş, PI3K fosforilasyonunu baskılamış, LLB1-AMPK sinyal yolağını aktifleştirmiş ve ekstraseluler matriks toplanmasını düşürmüştür (Bai ve ark., 2014). Timokinon'un , katı lipit nanopartikül formüllerinin parasetamolun uyardığı karaciğer sirozunu ve fibrozunu engellediği bildirilmiştir (Singh ve ark., 2013).

2.6.6. Antihistaminik etkisi

Bazofil ve mast hücrelerinden salınan histamin; alerjik reaksiyonlarla görevli bir lokal etkili mediyatörlerdendir. Timokinon'un bazı antiinflamatuvar etkileri, histamin üretiminin ve salınımının baskılanmasına bağlıdır (Hayat ve ark., 2011). Sıçanlarda yapılan araştırmalarda timokinon'un histamin ve platelet aktive edici faktör salınımını baskılayarak, asetik asitten kaynaklanan koliti inhibe ettiği görülmüştür (Mahgoub, 2013).

2.6.7. Hipolipidemik etkisi

Yapılan araştırmalarda çörek otunun antioksidan özelliğinden dolayı tavşanlarda yüksek kolesterolü diyetle uyarılan hepatik oksidatif stresi düşürdüğü ve plazma kolesterol düzeyini azalttığı görülmüştür (Fouad ve Jresat, 2015). Timokinon'un (100 mg/kg) etanol ve yüksek yağlı diyetle beraber verildiğinde serum lipaz, amilaz ve kaspaz-1 seviyelerini belirgin düzeyde düşürdüğü ve yüksek yağlı diyet ile uyarılan patolojik gelişmelere karşı pankreası koruduğu ve diyabetik sıçanlarda kolesterolü düşürücü nitelikte olduğu gözlemlenmiştir (Al-Naqeep ve ark., 2009). Çörek otunun kolesterolü diyetle beslenen tavşanlarda ateroskleroz oluşumuna karşı koruyucu nitelikte olduğu gözlemlenmiştir. Ayrıca hiperlipidemi ve ateroskleroz oluşumunu engelleyebileceği tahmin edilmektedir (Nader ve ark., 2010). Timokinon'un , sıçanlarda hiperlipidemik nefropatiye karşı müsbet etkileri görülmüştür. Timokinon'un (10 mg/kg/gün) uygulaması neticesinde total trigliserid, total kolesterol ve böbreklerde lipit peroksidasyonunu düşürdüğü tespit edilmiştir (Badary ve ark., 2000). Yapılan araştırmalar, çörek otunun hiperlipidemi, dislipidemi ve

benzeri komplikasyonlarda tedavi edici etkisinin olduğunu göstermiştir (Darakhshan ve ark., 2015).

2.6.8. Hipoglisemik ve antidiyabetik etkisi

Yapılan bir çalışmada, çörek otunun antihiperglisemik özellikte olduğu ve gebelik diyabetinde kan glukoz düzeyini düzenlediği tespit edilmiştir. Günlük oral yolla timokinon verilerek (30 gün 50 mg/kg) streptozosinle uyarılan diyabetik hamsterlerde hızlı kan glukoz artışı ve glikozillenmiş hemoglobin düzeyini ciddi oranda düşürdüğü tespit edilmiştir. Timokinon tedavisi uygulanan hamsterlerde glukoz üretimi ciddi düzeyde düşük olduğu gözlemlenmiştir. Bunun sebebinin, glukoneojenik enzim sentezinin baskılanmasıyla, glukoneogenezi azaltarak etki ettiği ifade edilmiştir (Fararh ve ark., 2005).

Diyabet oluşturulmuş sıçanlarda, timokinon'un (80 mg/kg) ağız yoluyla 6 hafta uygulanmasının ardından yapılan incelemeler deplazma glukoz düzeyinde önemli derecede azalma ve insülin düzeyinde artma olduğu ifade edilmiştir (Pari ve Sankaranarayanan, 2009). Diyabet oluşturulan sıçanlar incelendiğinde Timokinon'un pankreas-b hücrelerinde artan doku malondialdehit (MDA) ve serum glukoz seviyesini düşürdüğü, serum insülinini ve doku SOD düzeyini yükselttiği görülmüştür (Abdelmeguid ve ark., 2010). Diyabetik farelerde ise timokinon'un (20 mg/kg/gün) açlık kan şekeri ve insülin seviyesini düşürerek glukoz toleransını düzelttiği ve karaciğerde SIRT-1 ve AMPK'a fosforilasyonunu yükselttiği görülmüştür (Karandrea ve ark., 2017).

2.6.9. Kalp üzerine etkisi

Çörek otunun kalbe etkisinin incelendiği bir araştırmada; immun sistemi inhibe edici özellikte olan ve transplantasyonda kullanılan siklosporin A uygulandığı farelerde, kalpte SOD, CAT ve GPx'in aktivitesini arttırdığı ve MDA, nitrik oksit ve protein karbonil düzeyini azalttığı görülmüş, ayrıca çörek otunun siklosporin A'dan kaynaklanan doku hasarını azalttığı gözlemlenmiştir (Ebru ve ark., 2008).

2.6.10. Karaciğer üzerine etkisi

Çörek otunun karaciğer üzerinde protektif etkisi olduğu yapılan araştırmalarda tespit edilmiştir. Timokinon'un , karaciğer dokusuna zarar veren çeşitli ajanların olumsuz etkilerini tedavi ettiği ifade edilmiştir (Daba ve Abdel-Rahman, 1998; Türkdoğan e ark., 2003; Nagi ve Almakki, 2009; Bouhlel ve ark., 2017).

Çörek otu (100 mg/kg) olarak oral yolla alındığında karbon tetrakloridin (CCl₄) hepatotoksisitesine karşı ciddi bir koruma sağladığı görülmüştür. Timokinon, nonenzimatik lipit peroksidasyonunu, karaciğer dokusunda engellemiştir ve CCl₄ ile uyarılan toksisiteye karşı koruyucu etkili olduğu görülmüştür (Nagi ve Almakki, 2009). 21 gün boyunca (5 ve 10 mg/kg/gün) intraperitoneal timokinon verilen sıçanlarda lipopolisakkarit kaynaklı karaciğer hasarını düzelttiği görülmüştür (Asgharzadeh ve ark., 2017). Timokinon intraselüler glutasyon tükenmesine engel olmuş ve hücre membran bütünlüğünü koruyup ALT ve AST'nin oranını düşürmüştür (Daba ve Abdel-Rahman, 1998). Çörek otunun oral alınımında, asetaminofen verilen farelerde asetaminofenle uyarılan hepatotoksisiteyi, nitrat/nitrit oluşumunu düşürdüğü ve nitrik oksit üretimini inhibe ettiği görülmüştür (Nagi ve Almakki, 2009). Ratlarda CCl₄ ile oluşturulan karaciğer dejenerasyonu, nekrozu ve fibrozise karşı Çörek otunun koruyucu etki gösterdiği kaydedilmiştir (Türkdoğan e ark., 2003).

2.6.11. Böbrek üzerine etkisi

Yapılan çalışmalarda çörek otunun birçok patolojik durumda, böbreği koruyucu etkisi olduğu gözlemlenmiştir. Toksik orjinli renal lezyonlarda oksidatif stresi ve inflamasyonu azaltıp koruyucu etki sağlayan timokinon'un , böbrekte önemli iyileşmeler sağladığı görülmüştür (Sayed-Ahmed ve Nagi, 2007; Bargi ve ark., 2017). Timokinon'un sıçanlarda mitokondriyal organizasyonları düzenleyip, adenosin trifosfat (ATP) üretimini fazlalaştırarak gentamisin ile uyarılan akut renal yetmezliğini engellediği ve gentamisinin oluşturduğu dejeneratif değişimleri ve nefrotoksisiteyi düşürdüğü ifade edilmiştir (Sayed-Ahmed ve Nagi, 2007). Vankomisin ile uyarılan böbrek hasarına mukabil çörek otununun; serum, kan, üre, nitrojen, kreatin ve MDA seviyelerini düşürüp böbrek dokusunda SOD ve GPx aktivitesini yükseltip protektif etki gösterdiği gözlemlenmiştir (Basarslan ve ark., 2012). Çörek otunun böbrek dokusunda SOD, CAT ve GPx'in aktivitesini artırdığı, MDA, nitrik oksit ve protein

karbonil düzeyini azaltıp siklosporin A'nın sebep olduğu böbrek hasarını azalttığı bildirilmiştir (Ebru ve ark., 2008). Timokinon'un piyelonefritte anormal SOD ve CAT aktivitesini ve MDA düzeyini düzenlediği ve böbrekleri, piyelonefritin sebep olduğu oksidatif yıkımlanmadan koruduğu ifade edilmiştir (Evirgen ve ark., 2011). Timokinon'un, fare böbreklerinde spermetrin kaynaklı epitel hücre ölümünü, renal tübüler nekroz ve glomerüler küçülmeyi engellediği gözlemlenmiştir (Ince ve ark., 2012).

2.6.12. Mide bağırsak sistemi üzerine etkisi

Timokinon'un , mide bağırsak lezyonlarına karşı koruyucu etkisi bulunduğu yapılan çalışmalarda tespit edilmiştir ve bunun mide mukozasının asit-baz dengesinin korunmasıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Timokinon sıçanlarda I/R kaynaklı mide işlev bozukluğu ile mide ülserlerinde GSH düzeyini ve SOD aktivitesini artırır, MDA seviyesini ve miyeloperoksidaz aktivitesini azaltır ve bu şekilde koruyucu etki gösterir (El-Abhar ve ark., 2013). Timokinon; gastrik I/R kaynaklı asit konsantrasyon değişikliğini, asit üretimini ve pepsin varlığını belirgin olarak düşürmüştür. Timokinon'un mide koruyucu etkisini proton pompasını (H⁺/K⁺-ATPaz) baskılayıcı özelliğine bağlı olarak göstermiştir. Timokinon, mide oksidatif hasarını azaltıp I/R ile uyarılan lipid peroksidasyonunu inhibe etmiş ve GSH ve SOD tüketimini engellemiştir. Bütün bu faaliyetler timokinon'un normal gastrik mukozal bariyerini koruduğunu göstermiştir (Magdy ve ark., 2012).

2.6.13. Sinir sistemi üzerine etkisi

Yapılan laboratuvar çalışmaları çörek otunun nörofarmakolojik özellikte olduğunu göstermiştir. Çörek otunun sıçanın birinci hipokampal ve insanda induklenmiş pluripotent kök hücrelerinden kaynaklanan nöron hücrelerinde koruyucu etkisi görülmüştür (Alhebshi ve ark., 2014). Parkinsonlu hastalarda incelenen hücre kültürlerinde, timokinon'un birincil dopaminerjik nöronlarda koruyucu özellikte olduğu bildirilmiştir (Radad ve ark., 2009).

Timokinon, streptozotosin ile uyarılan diyabetik sıçanlarda, oksidatif stres ve nöropatiyi inhibe ettiği ayrıca nörepinefrin ve dopamin seviyelerini azalttığı ve serotonin düzeyini artırdığı görülmüştür (Radad ve ark., 2014).

Alzheimer hastalığı patogeneğinde, β -amiloid (β A) peptitlerinin etkin rol aldığı düşünülmektedir. β A ile uyarılan nörotoksositeyi inhibe eden bileşikler, Alzheimer hastalığının sağaltımında potansiyel terapotik ajanlar olabileceği düşünülmektedir. Timokinon, β A ile uyarılan toksisiteye ve sinaptik fonksiyon bozukluğuna karşı protektif nitelikte olduğu, ROS üretimini inhibe ettiği ve TLR aracılıklı sinyal yolağını etkilediği gözlemlenmiştir (Alhebshi ve Gotoh, 2013; Abulfadl ve ark., 2018). Timokinon'un antikonvulzan etkileri görülmüştür (Hosseinzadeh ve Parvardeh, 2004).

Timokinon (20 mg/kg), oksidatif stresli farelerde plazma nitrit seviyesini azalttığı ve beyin GABA içeriğinin azalmasını tersine çevirmesiyle anksiyolitik özellik gösterdiği gözlemlenmiştir. Yapılan araştırmalarda timokinon'un antidepresan etkileri görülmüştür (Gilhotra ve Dhingra, 2011).

2.6.14. Üreme sistemi üzerine etkisi

Yapılan bir araştırmada *Pseudomonas aeruginosa* ile oluşturulan akut bakteriyel prostatitte (ABP), *P.aeruginosa*'nın prostat dokusunda oksidatif etkili olduğu gözlemlenmiş ve çörek otu ile yapılan tedavide biyokimyasal ve histolojik bulgulara ABP'nin gerilediği görülmüştür. Timokinon verilen ABP gruplarıyla kontrol grupları kıyaslandığında; GPx aktivitesi, SOD, nitrik oksit (NO) düzeyi ve MDA normal bulunmuştur (Rifaioğlu ve ark., 2013).

Timokinon'un antioksidan ve antinflamatuar özelliği sayesinde, kadmiyumun zararlı etkilerinden testisleri koruduğu gösterilmiştir. Timokinon, kadmiyum kaynaklı serum testesteron düşüşünü azaltmış, testis glutatyon ve SOD aktivitesini artırmıştır. Ayrıca; testis MDA, nitrik asit ve kadmiyum iyon düzeyini düşürmüştür (Fouad ve Jresat, 2015).

Timokinon'un, kurşunun uyardığı sıçan testis işlev bozukluğunu düzeltici etkileri gözlemlenmiş; steroidojenik ve spermatojenik işlev bozukluğunu önlediği tespit edilmiştir. Çörek otu, kurşunla birlikte uygulandığında düşük plazma testosteron seviyesini önemli seviyede artırdığı ve kurşun kaynaklı epididimal sperm sayısını azalttığı görülmüştür (Mabrouk ve Ben Cheikh, 2016).

2.6.15. Solunum sistemine etkisi

Yapılan bir araştırmada çörek otunun, astım ve dispnea gibi birçok solunum yolu hastalıklarına karşı terapötik nitelikte olduğu gözlemlenmiştir. Sıçanlarda akut respiratuar sendromunda kullanılan timokinon'un faydalı etkileri gözlemlenmiştir (Isik ve ark., 2005). Çörek otunun sıçanlarda bleomisin kaynaklı, pulmoner fibröz ilerlemesini yavaşlattığı, hava alveollerinde amfizemi, inflamatuvar hücre infiltrasyonunu, bronş çeperindeki lenfoid hiperplastik hücre aktivasyon ve akciğer dokusunda NF-κB'nin aktif form over ekspresyonunu engellediği ve glutasyon S-transferaz ve SOD antioksidan enzim aktivitesini normalleştirdiği gözlemlenmiştir (El-Khouly ve ark., 2012). Timokinon'un , intraperitoneal uygulama neticesinde, OVA duyarlı farelerin allerjik havayolu yangısını düşürmüştür. Bronşiyal astım, kronik hava yolu hastalığıdır ve lökötrienler astım patolojisinde etkin imflamatuvar mediyatordür. Yapılan bir araştırmada timokinon'un , lökötrien biyosentezinde ana enzim olan 5-lipoksijenaz ekspresyonunu baskılayarak LT-B4 ve LT-C4 düzeyini stabil hale getirdiği gözlemlenmiştir (El Gazzar ve ark., 2006; Hayat ve ark., 2011).

2.6.16. Kemik ve eklem üzerine etkisi

Yapılan bir çalışmada timokinon'un, kemik hastalıklarında kemik iyileşmesi, kemik metabolizması ve kemik oluşumuna olumlu etkileri gözlemlenmiştir. Timokinon'un femur defektli hayvanlarda fizyolojik yanıtları incelenmiş ve kemik iyileşmesinde sürekli verildiğinde olumlu sonuçlar verdiği incelenmiştir. Timokinon osteoklast sayısını azaltmış ve osteoblastik aktiviteyi artırmıştır (Ozdemir ve ark., 2012). Timokinon anabolik etkili olduğu ve osteoblast hücrelerinin çoğalmasını uyardığı görülmüştür. Timokinon, alkalen, osteokalsin ve osteopontin gibi osteoblastları olgunlaştırıcı genlerin ekspresyonunu uyarmıştır (Wirries ve ark., 2013). Timokinon'un güçlü antioksidan özelliği, kemik oluşumunun hızlandırılmasında etkili olduğu ifade edilmektedir. Timokinon'un , ROS üretimi ve kemik erimesine sebep olan osteoklast aktivitesini ve osteoklast prekürsörlerin farklılaşmasına sebep olan proinflamatuvar sitokinlerin düzeyini azalttığı görülmüştür (Darakhshan ve ark., 2015).

2.7. Timokinon'un Güvenliliğinin ve Toksisitesinin Değerlendirilmesi

Timokinon'un böbrek, akciğer, kalp karaciğer ve mide gibi organlarda gelişen oksidatif stres orjinli hasarları düzeltebildiği bir çok araştırmada belirtilmiştir. Timokinon'un; hipoglisemik, antikarsinojenik, analjezik, antiinflamatuvar özellikte olduğu ve bağışıklık sistemini güçlendirdiği gibi birçok olumlu etkileri ileri sürülmekte ve güvenlik noktasında bir problem oluşturmadığı ifade edilmektedir (Darakhshan ve ark., 2015).

Timokinon toksisitesi ile ilgili yapılan araştırmalarda, çok yüksek dozlarda ancak toksik etki gösterdiği gözlenmiştir. Timokinon yüksek dozlarda seçici sitotoksik etki gösterebilmektedir. Timokinon'un; insan akciğer fibroblastları, osteoblast, fare böbrek hücreleri ve Vero hücreleri gibi normal hücrelerde sitotoksikite göstermezken tümör hücrelerini çok etkili bir biçimde ortadan kaldırdığı ifade edilmiştir (Darakhshan ve ark., 2015).

Timokinon'un vücutta biyotransformasyona maruz kalması aşamasında meydana gelen ROS'ler oksidatif stresi artırmaktadır. Yüksek dozlarda timokinon'un uygulanması; antioksidan enzimleri tüketebildiği ve hepatositlerde DNA da hasar oluşmasına sebep olabileceği görülmektedir (Khader ve ark., 2009).

Çörek otu ve yağının toksik etkisinin düşük düzeyde olduğu bildirilmiştir. Uygulama yolu toksisite sonuçlarını etkilemektedir. Yüksek dozlarda timokinon'un in vivo çalışmalarda karaciğer hasarına sebep olduğu bildirilmiştir (Darakhshan ve ark., 2015; Ali ve Blunden, 2003).

Sıçanlarda timokinon'un intraperitoneal uygulamasında, sistemik dolaşıma geçmesi neticesinde akut pankreatite sebep olduğu görülmüştür (Abukhader, 2012). Sıçanlarda timokinon'un 10-100 mg/kg dozlar arasında ağız yoluyla alınımında, toksik ve letal etkiler ortaya çıkarmadığı rapor edilmiştir (Darakhshan ve ark., 2015).

Farelere 5 gün boyunca çörek otu tohumu ekstresinin (50 mg/kg) IP uygulanmasında, karaciğer ve böbrek fonksiyon biyogöstergelerini olumlu ya da olumsuz etkilemediği gösterilmiştir (El Daly, 1996). Diğer bir çalışmada, 12 haftaya kadar sıçanlarda çörek otunun sabit yağının 10 mL/kg dozda oral uygulanmasında

mortaliteye veya histopatolojik farklılıklara, ALT, AST ve GSH dâhil olmak üzere temel karaciğer enzimlerinde çok önemli değişikliklere sebep olmadığı tespit edilmiştir (Zaoui ve ark., 2002).

Gali-Muhtasib ve ark. (2008)'ının yaptıkları çalışmada, timokinon'un ardışık 20 gün gibi bir zaman uygulanmasında Balb/c farelerinde herhangi bir ölüm gerçekleşmediği ve ortalama vücut ağırlığında değişime sebep olmadığı ve farelerde gayet iyi tolere edildiği aktarılmıştır (Gali-Muhtasib ve ark., 2008).

Yapılan bir diğer çalışmada, 14 hafta süresince 200 mg/kg/gün çörek otu yağı verilen erkek sıçanların böbrek, dalak, karaciğer ve diğer organlarda patolojik farklılıklara neden olmadığı ve kan biyokimyasına etki etmediği bildirilmiştir (Salim ve Fukushima, 2003).

Sıçanlara 12 hafta süresince 2 mL/kg/gün çörek otu yağı ağız yoluyla verilerek oluşturulan kronik toksisite çalışmasında; histopatolojik modifikasyonlar, AST, GSH ve ALT dâhil karaciğer enzim düzeyinde değişiklik gözlenmemiştir. Serum trigliserid, kolesterol ve glukoz düzeyleri ve lökosit ve trombosit miktarları, kontrol değerlere kıyas ile önemli ölçüde düşük bulunmuştur. Hemogloblin ve hematokrit değerleri ise bilakis yüksek bulunmuştur. Bununla birlikte, kontrol gruptaki hayvanlara nazaran çörek otu yağı verilen gruptaki sıçanların vücut ağırlığı artışında azalma gözlenmiştir (Zaoui ve ark., 2002).

Timokinon'un dişi ve erkek sıçanlara; 20, 30 ve 40 mg/kg tek doz IP enjeksiyonunu takiben 5 gün boyunca izlenmiştir. Timokinon'un 30 ve 40 mg/kg doz uygulamasından sonra, 72 saat içinde uykusuzluk, sinirlilik, hafif karın şişmesi ve poliireksiyon gibi toksisite belirtileri meydana çıkmıştır. Çalışmanın 3. ve 4. günlerinde vücut ağırlığında yaklaşık $17,3 \pm 4,6$ gr azalma görülmüştür. Erkek sıçanların hiçbirinde bu toksisite belirtilerinin görülmediği, ancak 20 mg/kg timokinon uygulanan dişi sıçanların % 25'inde toksisite bulgusuna rastlandığı bildirilmiştir. Timokinon'un dişi ve erkek sıçanlara; 200, 300 ve 500 mg/kg olarak tek oral doz verildikten sonra 5 gün aralıksız takip edilmiştir. 48 saat sonunda ağırlık artışı, hipoaktivite, diyare, hafif karın şişkinliği ve dispne görülmüştür. Çalışmanın 5. gününde sıçanların ağırlıkları normale dönmüş ve toksisite bulguları kaybolmuştur. Bir dişi ve erkek sıçanda 500 mg/kg dozda ölüm görülmüştür (Abukhader, 2012).

Akut toksisitesi açısından timokinon'un nano emülsiyon formülasyonu erkek ve dişi sıçanlarda araştırılmıştır. 44,5 mg timokinon dahil olan preparatın, oral olarak tek doz uygulanmasında sıçanlar 14 gün boyunca incelenmiştir ve sıçanlarda sağlıklı bir durum ortaya çıkmamıştır. Mortalite veya herhangi bir toksisite belirtilmemiştir. Genel davranışlar, yiyecek ve su tüketimi, vücut ağırlığı, organ ağırlığı, histopatoloji, hematoloji ve klinik biyokimyasal olarak herhangi bir değişiklik belirtilmemiştir. 44,5 mg timokinon içeren bir timokinon'un nano emülsiyon formülasyonunun toksik riski taşımadığı kanısına varılmıştır (Tubasha ve ark., 2013).

Timokinon'un un temas allerjen olduğu bildirilmiştir. Haftada 2 kez olmak üzere toplam 4 hafta, 2,5 uL çörek otu verilen sıçanlarda; nötrofil ve splenosit oranını düşürdüğü ve periferik lenfosit ve monosit düzeyini artırdığı görülmüştür (Islam ve ark., 2004).

Saf çörek otu yağının topikal kullanımının neticesinde makülopapüler ekzama belirtisine sahip allerjik temas dermatit vakaları bildirilmiştir (Ali ve Blunden, 2004). Temas dermatit vakalarının, esansiyel yağ barındıran ve marketlerde cilt hastalıklarını onarıcı diye satılan parfüm ve kozmetiklerin kullanımı ile meydana geldiği bildirilmektedir. Bu vakalar topikal kortikosteroid kullanımı ile tedavi edilmiştir (Steinmann ve ark., 1997; Zedlitz ve ark., 2002).

Sıçanlarda fertilité üzerine toksisitesi açısından gözlenebilen herhangi bir yan etkisi olmayan doz değeri IP 15 mg/kg'dır (Abukhader ve ark., 2013). Maksimum tolere edilebilir dozu IP enjeksiyonda erkek sıçanlarda 22,5 mg/kg, dişi sıçanlarda 15 mg/kg, oral alımda ise erkek ve dişi sıçanlarda 250 mg/kg olarak bulunmuştur (Darakhshan ve ark., 2015). Yüksek dozda timokinon'un akut kullanımı (2 g/kg ve fazlası) hipoaktiviteye ve solunumda zorlanmaya neden olmuştur (Abdel-Fattah ve ark., 2000; Ali ve Blunden, 2004).

Timokinon'un , dermal ve oral maruziyetinde güvenliliği ile ilgili bilgi olmadığından gebelikte ve emzirme zamanlarında kullanımı sakıncalıdır. Yi ve ark. (2008)'ı, timokinon'un anti-anjiyogenik etkisi sebebi ile gebelikte kullanımının zararlı olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Sıçan ve kobaylarda, uterus düz kas kasılmasını doza bağımlı inhibe ettiği göstermiştir.

Timokinon'un birçok çalışmada antimikrobiyal, antiinflamatuvar ve antikanser gibi çok faydalı etkilere sahip olduğu ifade edilmektedir. Timokinon'un oksidatif hasara karşı karaciğer, böbrek, kalp, mide ve akciğer üzerinde koruyucu niteliğe sahip olabildiği gösterilmiştir. Fenolik bileşiklerin DNA hasarına mani olabildiği, DNA tamir mekanizmalarını düzenleyebildiği ve kanser oluşum aşamasını önleyebildiği iddia edilmektedir. Timokinon, antikanser etkisine sahip olması nedeni ile araştırmaların ilgi odağı olmuştur. Diğer antikanser ilaçlarla birlikte kanser tedavisinde kullanımına dair yaklaşımlar ileri sürülmektedir. Timokinon'un sitotoksitesisi ve genotoksitesisine dair pek çok olası mekanizmalar sorumlu kabul edilmiştir. Birçok çalışmada, çörek otu yağı ve timokinon'un DNA hasarlarına karşı koruyucu etki oluşturduğu bildirilmektedir. Timokinon'un serbest radikalleri ortadan kaldırarak bu radikallerin sebep olabileceği DNA hasarlarını ve böylece kanser meydana getirme riskini azaltabileceği düşünülmektedir (Güzelsoy ve ark., 2018).

Yapılan çalışmaların çoğunda Timokinon'un, birçok faydalı farmakolojik aktiviteye sahip olduğu ve toksik etkilerini ancak çok yüksek dozlarında gösterebileceği bildirilmektedir. Çörek otu tohumu ve onun yağı düşük toksisiteye sahiptir. Hayvanlarda yapılan çalışmalara göre, çörek otu tohumunun içindeki timokinon'un, gıda olarak tüketilmesinde herhangi bir sakınca olmadığı gibi oldukça güvenli olduğu da görülmektedir. Timokinon'un temas allerjen olabilme ihtimali bildirilmektedir. Oral ve dermal maruziyetinde güvenliliğine dair yetersiz bilgi olduğundan, gebelikte ve emzirme döneminde kullanılması tavsiye edilmemektedir. (Güzelsoy ve ark., 2018).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Deney Hayvanları

Bu çalışmada 200-280 gram ağırlığında 32 adet Wistar Albino ırkı 2 aylık erkek sıçan kullanıldı. Deney hayvanları, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Ünitesi'nden temin edildi. Sıçanlar, 12 saat ışık 12 saat karanlık ritminde ışıklandırılan, 22 ± 2 °C ve %60 nem bulunan odalarda, çeşme suyu ve standart pelet rat yemi ile beslendi. Yem ve su alımı tüm gruplar için serbest (ad libitum) bırakıldı. Deney hayvanları standart plastik kafeslerde barındırıldı. Ratlar çalışma başlangıcında tartıldı ve mümkün olduğunca ağırlık bakımından eşit dağılımlı olacak şekilde gruplara ayrıldı. Tartım sonucunda ağırlıkları genel ortalamanın çok altında ya da çok üstünde kalan hayvanlar gruplara dahil edilmedi.

3.2. Bitki Materyali

Nigella sativa (NS) tohumunun ekstresi kullanıldı. NS ekstresi, ratlara 3mg/kg/rat vücut ağırlığı olacak şekilde günlük orogastrik gavaj ile verildi.

3.3. Yüksek Yağlı Diyet (YYD)

Özel bir ticari yem üreticisinden temin edilen standart pelet yem öğütüldükten sonra 300g/kg oranında tereyağı eritilip yeme katılarak enerjinin %60'ı doymuş yağlardan oluşan enerji değeri yüksek (4000 kcal/kg üzeri) yağlı diyetli pelet yem haline getirildi. Ratların bir haftada ortalama yiyebileceği yemler hesap edilerek yüksek yağlı diyetler taze olarak haftalık hazırlandı (Günbatır, 2014).

3.4. Grupların Oluşturulması

Toplam 32 adet rat her grupta 8'er adet olmak üzere dört gruba ayrıldı.

- Kontrol grubu; standart rat pelet yemiyle beslendi.
- Obezite grubu; enerji değeri yüksek yağlı diyetli pelet yem ile beslendi.

- Obezite+NS grubu; enerji değeri yüksek diyetli pelet yem ile beslenmeye ilaveten NS 3mg/kg/rat vücut ağırlığı olacak şekilde günlük orogastrik gavaj ile verildi.
- NS grubu; standart pelet yem ile beslemeye ilaveten NS ekstresi 3mg/kg/rat vücut ağırlığı olacak şekilde günlük orogastrik gavaj ile verildi

Deneme süresi 8 hafta palnlandı. Tüm gruptaki ratlar denemenin 0., 15., 30., 45. ve 60. günlerinde tartılarak kilo değişimleri belirlendi. Gelişebilecek komplikasyonlar açısından tüm gruplardaki ratlar günlük takip edildi.

3.5. Kan Örneklerini Alınması ve Serum Örneklerinin Elde Edilmesi

Uygulamanın 8 hafta süre ile tamamlanmasının ardından 0,5mg/kg Ketamine hidroklorit + 0,1mg/kg dozunda Xylazine hidroklorit ile anesteziye alınan ratların intrakardiyak yoldan kanları sarı kapaklı biyokimya tüplerine alındı. 3000 *xg*'de 10 dk santrifüj edildikten sonra, elde edilen serum örnekleri yeni epandorf tüplere aktarıldı. Biyokimya ile ilgili parametreler çalışılıncaya kadar -80 °C'de saklandı.

3.6. Serum Örneklerinde Biyokimyasal Parametrelerin Ölçümü

Serum örneklerinde AST, ALT, LDH, HDL, LDL, Kolesterol, Trigliserid ve Glukoz değerlerinin ölçümü kemilüminesans immüno partikül yöntem kullanılarak Architect System Abbott Plus CI 16200 ® (AbbottDiagnostic Architect Plus CI 16200, USA) rutin biyokimya analizöründe ölçüldü.

3.7. Histopatolojik İnceleme

İki aylık deneme süresi sonunda tüm hayvanların nekropsileri yapıldı ve başta karaciğer olmak üzere iç organlarda gözlenen makroskobik bulgular kaydedildi. Karaciğerden alınan doku örnekleri %10'luk tamponlu formalinde tespit edildikten sonra parafin bloklara gömülerek mikrotomla 4µm'lik kesitler alınıp, histopatolojik inceleme için hematoksilin-eozin (HE) ile boyanarak ışık mikroskopunda incelendi. Karaciğer dokuları; inflamasyon, steatoz, balonumsu dejenerasyon ve fibrozis açısından incelendi.

3.8. İstatiksel Analiz

Sonuçlar ortalama ve standart sapma olarak verildi. Analiz için SPSS (versiyon 20) kullanıldı. Varyans analizini takiben gruplar arası farklar için Kruskal-wallis analiz yöntemi uygulanmış ve gruplar arası farklar Bonferroni post-hoc testi ile belirlendi. P değerleri 0.05'den küçük olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



4. BULGULAR

4.1. Canlı Ağırlık Değerleri

Çalışma boyunca hayvanların ağırlık ortalamasındaki değerler Tablo 1’de gösterildi. Çalışmanın başlangıcında ve 15’inci gününde ağırlık ortalamalarında gruplar arasında anlamlı farklılık görülmedi. Bununla birlikte 30. ve 45. günlerdeki ortalamalar dikkate alındığında kontrol grubu hariç, diğer gruplardaki ağırlık ortalamalarının belirgin bir şekilde arttığı saptandı. Ancak deneme sonunda obezite ve obezite+NS grupları arasında önemli bir fark görülmedi.

Tablo 1. Canlı ağırlık ortalaması değerlerinin gruplara ve günlere göre değişimi.

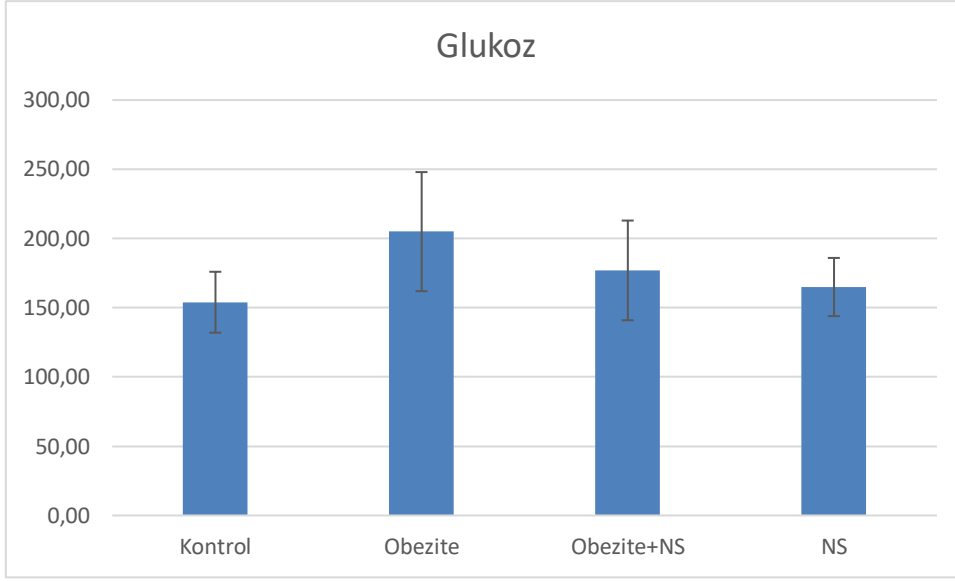
	Kontrol	Obezite	Obezite+NS	NS	P değeri (zaman)
Başlangıç	165.13±15.41	163.84±8.98	173.02±8.15	164.25±18.84	0.154
15.gün	177.57±11.41 [≠]	195.42±12.55 [≠]	208.72±12.30 [≠]	202.55±11.02 [≠]	0.067
30.gün	194.13±11.02 ^{*≠}	219.47±12.17 [≠]	218.44±12.42 [≠]	210.21±11.21 [≠]	0.008
45.gün	214.65±12.83 [≠]	222.13±13.21 ^{≠ϕ}	227.41±17.11 ^{*≠ϕ}	219.14±11.06 [≠]	0.025
60.gün	215.64±15.45 ^{≠ϕ}	252.876±18.17 ^{0≠ϕ}	239.02±19.07 ^{0≠ϕ}	229.61±12.01 ^{≠ϕ}	0.008
p değerleri (grup)	0.011	0.020	0.001	0.001	

4.2. Biyokimya Testlerine Ait Sonuçlar

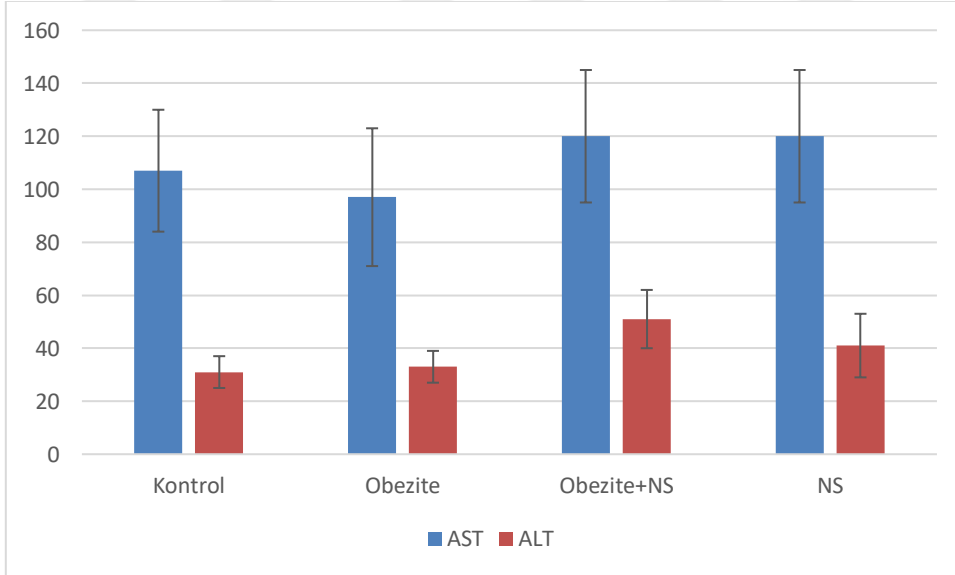
Tablo 2. Bazı karaciğer fonksiyon testleri ve lipit profil değerleri.

Parametre Adı	Kontrol	Obezite	Obezite+NS	NS
AST (U/l)	107.00±23.16 ^a	97.43±25.13 ^a	120.17±25.26 ^a	120.13±26.09 ^a
ALT (U/l)	31.50±5.39 ^a	33.29±5.96 ^a	51.67±12.16 ^b	41.13±11.55 ^{a, b}
LDH (U/l)	924.57±134.81 ^b	612.14±200.58 ^{b, c}	476.83±137.19 ^c	774.38±136.92 ^{a, b}
ALP (U/l)	253.86±55.06 ^a	311.71±92.47 ^{a, b}	333.33±58.75 ^b	265.75±46.42 ^{a, b}
Kolesterol (mg/ml)	49.43±12.28 ^a	53.43±5.50 ^a	55.67±6.65 ^a	57.88±10.57 ^a
HDL (mg/ml)	34.21±10.19 ^a	34.21±7.01 ^a	39.56±7.09 ^a	42.78±9.01 ^a
LDL (mg/ml)	2.20±1.11 ^a	2.50±2.62 ^a	1.70±1.67 ^a	6.21±3.30 ^a
Trigliserid (mg/ml)	69.83±9.98 ^a	174.17±87.60 ^b	83.17±21.62 ^a	50.00±23.13 ^a
Glukoz (mg/ml)	154.00±22.09 ^a	205.67±43.08 ^b	177.80±36.27 ^{a, b}	165.33±21.72 ^{a, b}

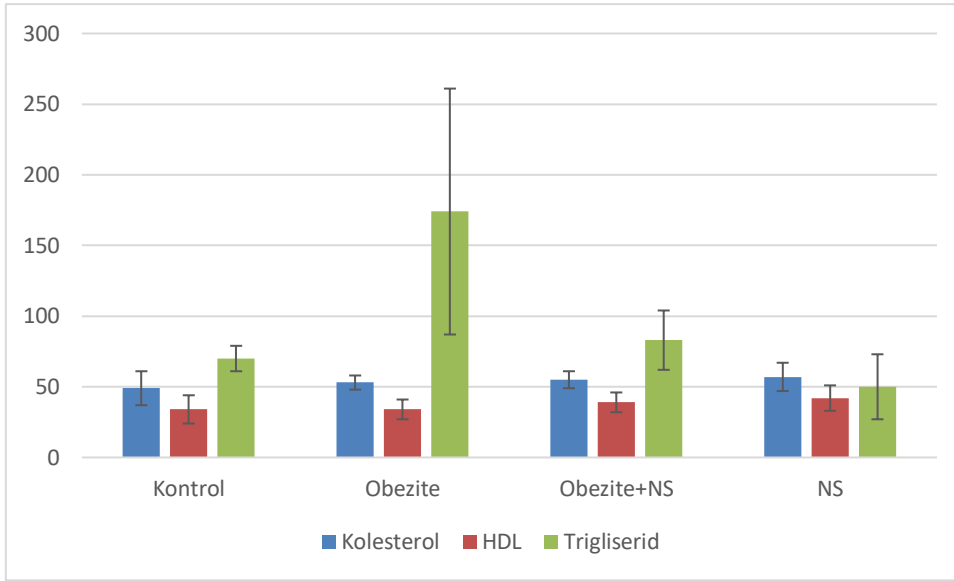
Aynı satırdaki farklı harfler istatistik anlamlılığı ifade etmektedir (p<0.05)



Şekil 1. Gruplar arası glukoz değerleri



Şekil 2. AST ve ALT düzeyleri



Şekil 3. AST ve ALT düzeyleri

Obezite grubu serum trigliserit değeri bütün gruplardan anlamlı olarak yüksek bulundu. Yüksek yağlı diyet ile birlikte NS ekstraktı grubunda serum trgliserit değeri düşerek Kontrol grubuna yaklaştı. Gruplara arasında HDL ve kolesterol değerleri bakımından anlamlı bir fark yoktu. Yüksek yağlı diyet ile birlikte NS verilen grupta serum ALT aktivitesi kontrol ve obez grubundan anlamlı olarak yüksek bulundu. NS grubu ALT aktivitesi ise kontrol ve obez gruplarından yüksek olmasına rağmen bu yükseklik anlamlı bulunmadı. Obezite+NS ve NS gruplarındaki AST aktivitesi hem obez hem de kontrol grubundan yüksek bulundu, fakat bu yükseklik anlamlı değildi. Obez grubu glukoz düzeyi Kontrol grubundan anlamlı olarak yüksekti. Obez+NS ve NS gruplarındaki glukoz düzeyi Obez grubundan düşük olmasına rağmen anlamlı bir fark yoktu. Ayrıca NS ve obezite+NS grubunun glukoz değerleri kontrol ve obezite gruplarına göre düşüktü ($p < 0.05$, tablo 1 ve şekil 6). Ancak ilginç bir şekilde obezite grubunun gukoz değerleri anlamlı olmasa da kontrol grubu değerlerine göre daha düşüktü ($p > 0.05$).

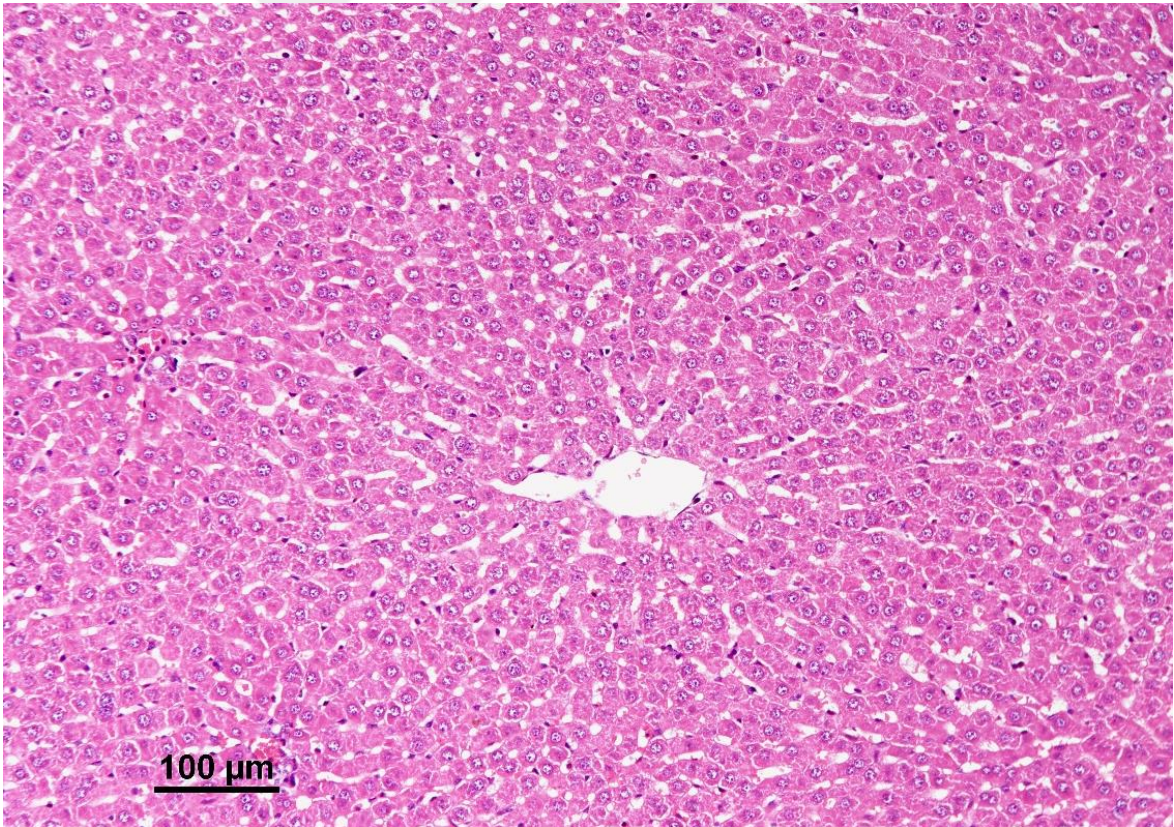
4.3. Makroskobik Bulgular

Kontrol ve çalışma gruplarında ratların nekropsilerinde makroskobik olarak organlarda herhangi bir morfolojik değişiklik gözlenmedi.

4.4. Histopatolojik Bulgular

4.4.1. Kontrol grubu

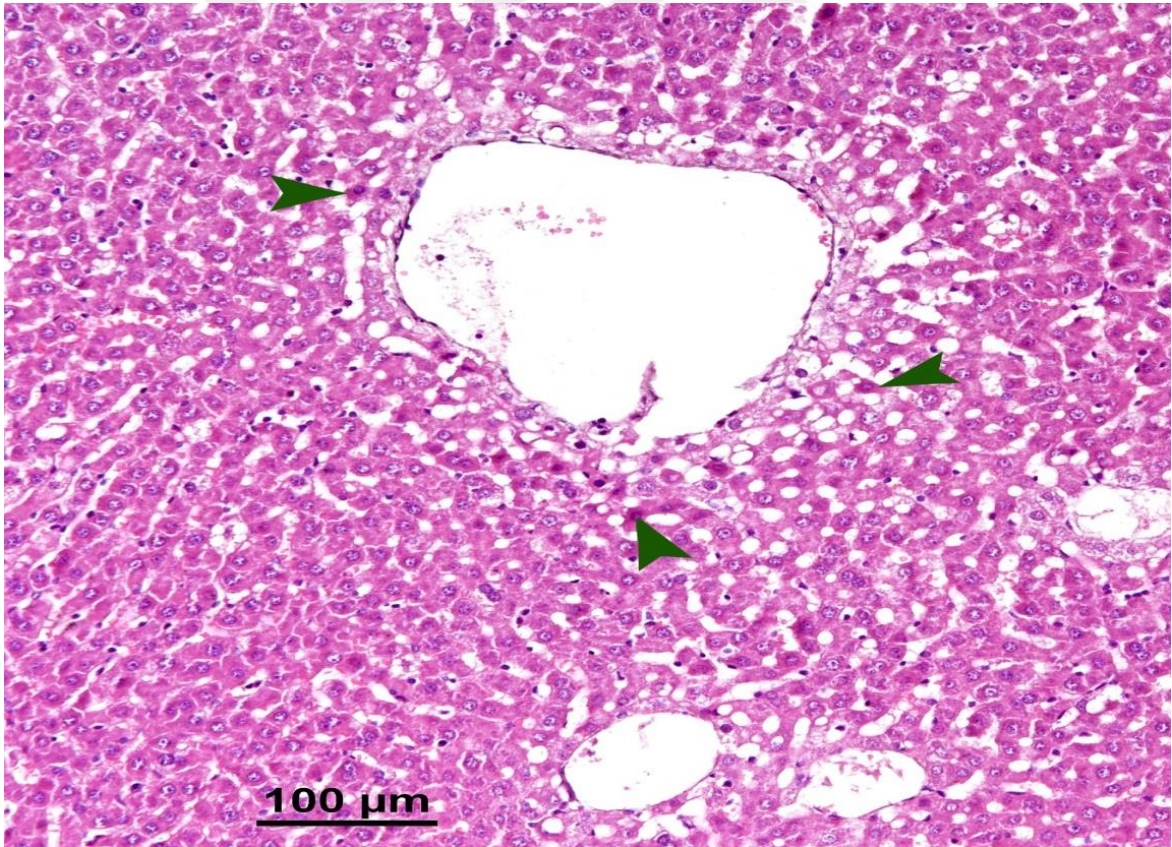
Mikroskobik olarak karaciğerin normal morfolojik yapısı saptandı. Bu gruptaki ratların karaciğerlerinde hepatositlerin ve portal alanların normal morfolojik görünümde olduğu, vena sentralis çevresinde hepatositlerin portal aralıklara doğru düzenli remark kordonları meydana getirdiği ve hepatositler arasında bulunan sinüzoidal yapının normal görünümde olduğu saptandı (Şekil 4).



Şekil 4. Kontrol grubu: Karaciğer; normal mikroskobik görünüm. H.E.

4.4.2. Obezite grubu

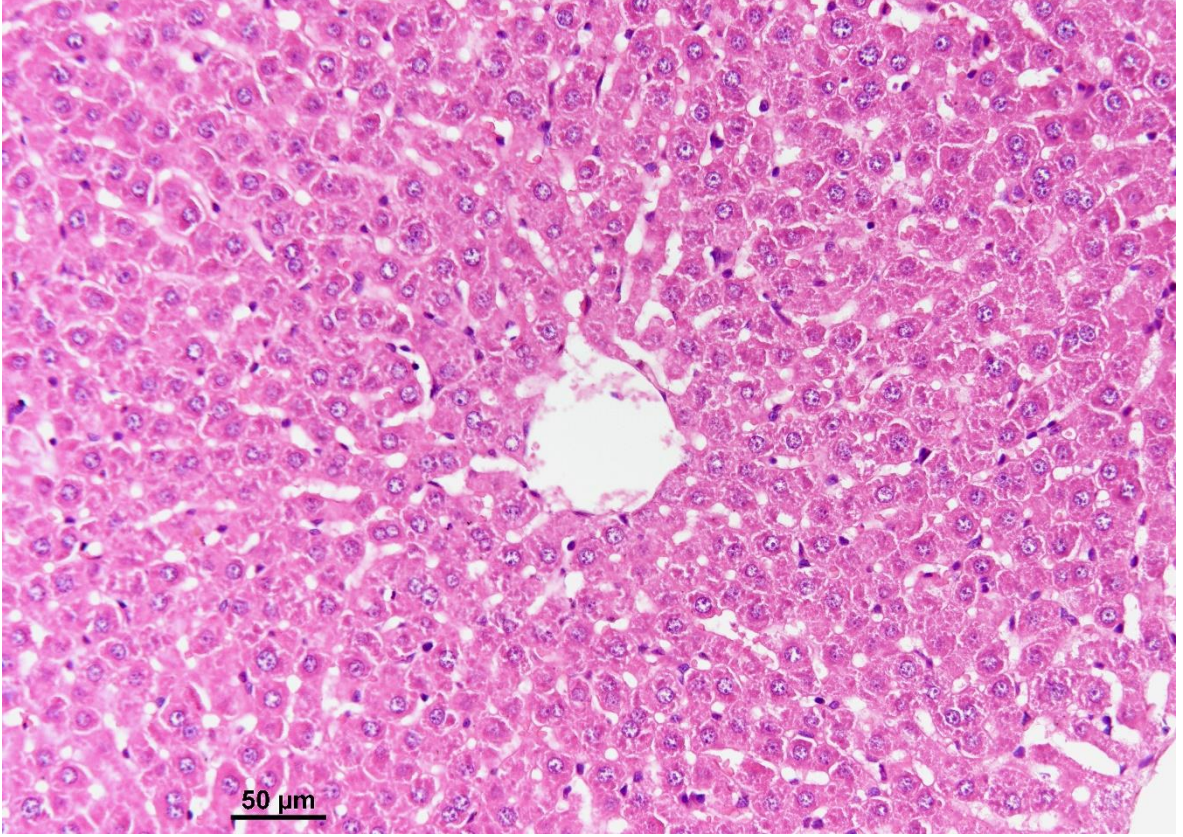
Histopatolojik olarak, obezite grubundaki bütün ratların karaciğerlerinde hemen hemen benzer histolojik değişiklikler belirlendi. Bu morfolojikal değişiklikler, lopçuklarda özellikle sentrilobüler ve intermediyer bölgelerdeki hepatositlerde daha belirgindi. Bu alanlardaki hepatositlerde, sitoplazmada değişik büyüklüklerde keskin sınırlı vakuoller gözlemlendi, özel boyamalarda bu vakuollerin lipit birikimleri olduğu anlaşıldı. Yine özellikle periasiner bölgelerdeki hepatositlerde yer yer tek tük olarak koagulasyon nekrozu gözlemlendi (Şekil 5). Bu hepatositlerin çekirdekleri genellikle küçük ve koyu boyanmıştı (piknozis) (Şekil 5). Portal aralıklarda mononükleer hücrelerin fokal infiltrasyonlarıyla karakterize yangısal reaksiyonlar belirlendi. Ancak bu alanlarda bağ doku proliferasyonu gözlenmedi. Bazı sentral venlerde hiperemi ve sinüzoidal dilatasyon belirlendi.



Şekil 5. Obezite grubu: Karaciğer; sentrilobüler hepatositlerde farklı büyüklüklerde keskin sınırlı yağ vakuolleri ve bu hepatositlerin kimisinde koagulasyon nekrozu (ok başları). H.E.

4.4.3. Obezite + NS grubu

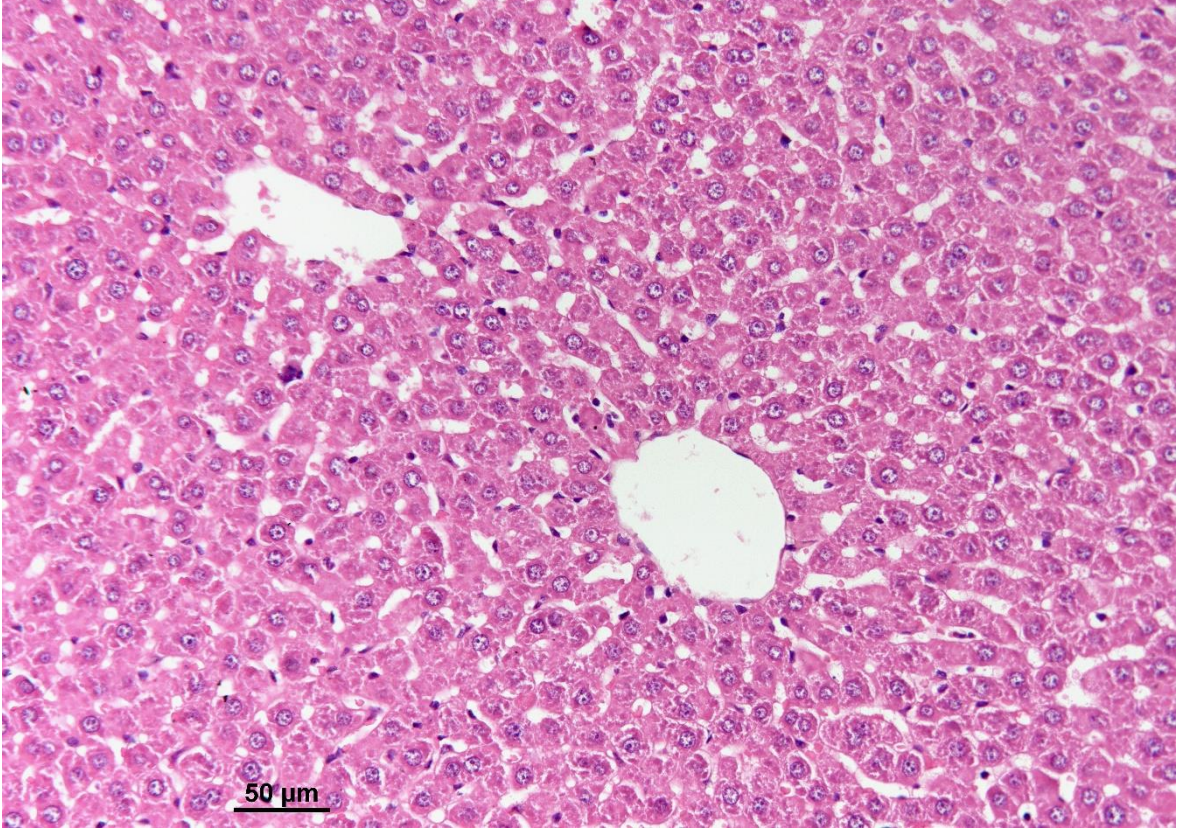
Bütün ratların karaciğerlerinde kontrol grubuyla benzer olan morfolojik görünüm belirlendi (Şekil 6).



Şekil 6. Obezite+NS grubu: Kontrol grubunda olduğu gibi karaciğerin normal histolojik görünümü izlenmekte. H.E.

4.4.4. NS grubu

Bu grupta ratların karaciğerlerinde, karaciğerin normal morfolojik görünümü saptandı (Şekil 7).



Şekil 7. NS grubu: Karaciğer; normal mikroskopik görünümü. H.E.

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Günümüzde obezite, önemli ölçüde artarak ciddi bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir (Bray ve ark., 2016). Nitekim Dünya sağlık organizasyonu verilerine göre, 1980-2014 yılları arasında obezitenin görülme oranının iki kat arttığı anlaşılmaktadır. Bugüne kadar elde edilen veriler; bazı kanser çeşitleri, karaciğer yağlanması, tip-2 diyabet ve kardiyovasküler hastalıkların daha sıklıkla görülmesinin temelinde obezitenin bulunduğu kaydedilmektedir (Jung ve Choi, 2014). Vücut ağırlığının %5-10 oranında azalması dahi, bu kronik hastalıkların gelişmesini önlemekte ve ciddi komplikasyonların oluşumunu azaltabilmektedir. Çünkü obezite, vücutta yağ birikiminden dolayı bütün organ sistemlerini etkileyebilmektedir (Khushwaha ve ark., 2019).

Obezite kısaca; vücut yağ dokusunun, bireyin sağlıklı yaşamını olumsuz etkileyecek kadar artması şeklinde tanımlanmaktadır (Çayır ve ark., 2011). Diğer bir ifadeyle, vücudun enerji alımı ve harcaması arasındaki dengesizlik olarak ta tanımlanabilir. Obezite oluşumunda genetik, fizyolojik ve davranış faktörleri gibi mültifaktöriyel etiyolojilerin etkili olduğu iyi bilinmektedir (Wilborn ve ark., 2005). Günümüzde önlenabilir bir sağlık sorunu olan obezite, Dünya sağlık örgütü verilerine göre önlenabilir 10 hastalıktan birisi olarak kabul edilmektedir. Bununla birlikte dünya nüfusunun yaklaşık olarak 1,2 milyarı aşırı kilolu, obez olanları ise üçyüz milyonunun üzerindedir (Wilborn ve ark., 2005). Obezite oluşumunda yüksek yağlı diyetle beslenmeye rağmen yetersiz hareket etmenin temel faktörler olduğu kaydedilmektedir (Dyck, 2000). Obez olgularında karaciğer en çok etkielenen organlardan biridir. Karaciğerde basit steatozisten, yağlı hepatit, parankim dejenerasyonu ve değişen karaciğer hasarının geniş morfolojik tablosu görülebilmektedir (Ananina, 2004). Karaciğerdeki inflamasyon ve fibrozise; oksidatif stres, mitokondriyal fonksiyon bozuklukları, TNF- α gibi sitokinler neden olmaktadır (Sonsuz, 2007). Deneysel bir çalışmada, ratlara %30 oranında yağ içeren bir diyet verilmiş ve sonuçta, normal diyetle beslenen ratların karaciğerlerine göre şiddetli yağ dejenerasyonu ve fibrozisin olduğu belirtilmiştir (Xu ve ark., 2009). Yine benzer bir çalışmada, yüksek yağlı diyet (%30) ile beslenen rat karaciğerlerinde; sinüzoidlerde, vena sentralislerde ve portal venlerde dilatasyon, inertisyumda mononükleer hücre infiltrasyonu ve bağ doku hücre proliferasyonu olduğu kaydedilmiştir (Altunkaynak,

2005). Yüksek yağlı diyet ve yüksek karbonhidratlı diyet ile beslenmenin rat karaciğeri üzerindeki etkisinin araştırıldığı deneysel bir çalışmada; her iki grupta da yağlanma, fibrozis ve inflamasyonun görüldüğü ancak gruplar arasında oluşan morfolojik değişiklikler bakımından anlamlı bir farklılığın bulunmadığı bildirilmiştir (Omagari ve ark., 2008).

Yapılan farklı çalışmalarda, çeşitli bitki ekstrelerinin organizmada yağ ve karbonhidrat metabolizmasının değişimini sağlayarak obezitenin kontrolünde etkili olduğu bildirilmiştir. Yeşil çay gibi içeriğinde kafein olan bitkiler uygun dozda alındıklarında, yağ metabolizmasını artırarak kilo kontrolüne yardımcı olabildiği rapor edilmiştir (Sayın, 2012). Yüksek yağlı diyet ile deneysel olarak oluşturulan yağlı karaciğer dejenerasyonunda bazı baharatların uygun dozlarda kullanıldıklarında, vücutta metabolik olayları regule ederek karaciğer yağlanmasını engelledikleri kaydedilmiştir (Sharma ve ark., 2013). Yine yüksek yağlı diyet ile beslenen hamsterlerde, kurkumin uygulamasının karaciğer trigliserit değerlerini azalttığı belirtilmiştir (Jang ve ark., 2008). Benzer bir çalışmada da Ejaz ve ark. (2009), farelerle kurkumin verilmesiyle karaciğer yağlanmasının önlenildiği gösterilmiştir. Acı kırmızı biberin aktif maddesi olan kapsaisin de, ratlarda yağlanma üzerine etkili olduğu ve obez sıçanların vücut yağ kitle indeksini azalttığı bildirilmiştir (Gram ve ark., 2005).

Beslenme alışkanlıklarını değiştirerek, fiziksel aktiviteyi artırarak, düşük kalorili diyet olarak ve antiobezite ilaçları kullanılarak obezite tedavi edilebilmektedir. Bununla birlikte tedavide sentetik ilaçlarının kullanılması bazı yan etkilere neden olması yanında uzun süre alınmasına bağlı olarak etkinliği de azalabilmektedir (Kushner, 2014). Bu gibi sebeplerden dolayı son yıllarda obezitenin alternatif tedavisinde çeşitli medikal bitkiler ve bitkisel gıdalar, halk ve araştırmacılar tarafından büyük ilgi görmeye başlamıştır (Hasani-Ranjbar ve ark., 2009). Bu medikal bitkilerden birisi de günümüzde birçok terapötik özellikleri bilimsel çalışmalarla ortaya konmuş olan NS'dir.

Ranunculacea ailesine ait olan NS yüzyıllardır, Ortadoğu ve güney Asya'da romatoid artrit, diyabet ve astım gibi çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır (Bamosa, ve ark., 2010; Boskabady, ve ark., 2010; Kaatabi, ve ark., 2012; Heshmati, ve ark., 2015; Hadi, ve ark., 2016). NS'nin glisemiyi (J. Heshmati ve Namazi, 2015; Heshmati ve ark., 2015), antioksidant durumu (Mahdavi ve ark., 2015), lipid profillerini (Daryabeygi-Khotbehsara, ve ark., 2017), immün sistem fonksiyonlarını (Hadi ve ark.,

2016) ve inflamatuvar parametreleri (Hadi ve ark., 2016; Mahdavi, ve ark., 2016) düzelttiği deneysel çalışmalarla gösterilmiştir. Son araştırmalar, NS yağında %30-40 oranında bulunan ve tıropatik etkiye sahip timokinon'un antiobezite özellikleri de tanımlanmıştır (Mahdavi ve ark., 2015). NS'nın diğer bileşikleri olan timol, timohidrokinon, ditimokinon, nigellone ve onun türevleri, alfa hederin, flavonoidler ve yağ asitleri (linoleic acid, oleic acid, and others)'de NS'nın farmakolojik özelliklerine dahil olabilir (Daryabeygi-Khotbehsara ve ark., 2017). Hayvan modelleri, NS tüketimini takiben gıda alımının azalabileceğini ve enerji harcanmasının artabileceğini göstermiştir (Zaoui ve ark., 2002; Le ve ark., 2004; Houcher ve ark., 2007). NS enerji harcanmasına dahil olan peroksizom proliferatör aktive reseptör gamma-2'yi uyarabilir (Benhaddou-Andaloussi ve ark., 2010; Woo ve ark., 2011).

Her gün 3 g NS yağı ile düşük kalorili diyet alan obez kadınlarda vücut ağırlığı 8 hafta sonra düşük kalorili diyet alanlarla karşılaştırıldığında anlamlı olarak azalmıştır (Mahdavi ve ark., 2015). Yaşam sillerinde değişiklik olmaksızın 2.5 g/gün NS tozu olan obez erkeklerde vücut ağırlığı azalmıştır (Datau ve ark., 2010). Sekiz hafta boyunca NS tozu verilen metabolik sendromlu erkeklerde ağırlığın azaldığı gösterilmiştir (Amin ve ark., 2015)

Yüksek yağlı diyetle beslenen ratlar normal diyetle beslenen ratlarla karşılaştırıldığında vücut ağırlıkları, plazma glukoz, insülin, trigliserit ve total kolesterol seviyeleri anlamlı olarak artış göstermiştir (Novelli ve ark., 2007). Yüksek yağlı diyetle beslenen ratlarda plazma lipitleri yükselmektedir. Bu tarz beslenme durumunda lipogenez upregüle olmaktadır. Bu durumda da serum HDL kolesterolü azalırken, trigliserit ve LDL kolesterol seviyesi artmaktadır (Kutoh ve ark., 2012). Bu etkinin, yağ birikiminin artması ve glukoz metabolizmasının bozulmasından kaynaklanabileceği belirtilmektedir (Khushwaha ve ark., 2019). Başka bir çalışmada da benzer şekilde, yüksek yağlı diyetle beslenen ratlarda serum trigliserit, kolesterol, LDL ve VLDL kolesterol seviyelerinin arttığı ve HDL kolesterol seviyesinin ise azaldığı rapor edilmiştir (Khushwaha ve ark., 2019).

Diyetin indüklediği obez hayvan modelleri, obezin metabolik etkilerinin benzerlikleri nedeniyle insanlardaki anti-obezite çalışmalarında güvenilir ve en popülerlerinden biri olarak düşünülmektedir. Yüksek yağlı diyetle beslenme durumunda;

gıda alımında artma, kilo alımı ve vücut yağ birikiminde artma, lipit profillerinde bozulma, antioksidant stabilitede defektler ve insülin direnç parametrelerinde artma meydana gelmektedir (El-Shiekh ve ark., 2019).

Sekiz hafta süreyle yüksek yağlı diyetle beslenen ratlarda, NS tohumununun serum lipit profillerini düzelttiği belirtilerek, NS tohumunun antilipidemik ve hipoglisemik etkiye sahip olduğu bildirilmiştir (Aboul-Mahasen ve Alshali, 2019). Dislipidemi, lipit ve/veya lipoprotein anormalliklerinin farklı bir terimidir. Bu bozukluğun ana belirtileri total kolesterol, LDL-kolesterol ve trigliserit plazma seviyelerindeki yükselme ve HDL kolesterol seviyesindeki azalmayı içerir (Asgary ve ark., 2015).

Kardiyovasküler komplikasyonların en önemli risk faktörleri olan tip-2 diyabet ve dislipidemi gibi kronik hastalıkların tedavisinde yeni ve güvenli alternatif ilaçların bulunmasına yönelik artan bir ilgi vardır (Pelegri ve ark., 2019). Deneysel çalışmalarda NS tohumlarının antidiyabetik ve lipit düşürücü etkileri ile geniş bir etki alanına sahip olduğu rapor edilmiştir (Heshmati ve Namazi, 2015). Klinik çalışmalarda, NS'nın antidiyabetik özellikleri ve metabolik sendrom üzerine tıropatik etkilerinin olduğu gözlenmiştir (Datau ve ark., 2010; Farzaneh ve ark., 2014; Kaatabi ve ark., 2015; Sabzghabae ve ark., 2012; Sahebkar ve ark., 2016). NS tohumunun antidiyabetik özelliğinin potansiyel mekanizması, insülin duyarlılığını geliştirmesidir (Le ve ark., 2004). NS tohumunun etkisi, peroksizom poliferator aktive reseptör gamma (PPAR- γ) aktivitesinin artması (Benhaddou-Andaloussi ve ark., 2010) ve adenozin monofosfat aktive protein kinaz (AMPK) aktivasyonu aracılığıyla karaciğer glukogenezisin inhibisyonunu içerir (Benhaddou-Andaloussi ve ark., 2011). Metabolik sendrom üzerine etkisi ve lipit düşürücü özellikleri PPAR- γ 'nın aktivasyonu (Benhaddou-Andaloussi ve ark., 2010), hepatik LDL reseptörlerinin artmasıyla LDL kolesterol alımında artma, kolesterol sentezinin bastırılması (Al-Naqeep ve ark., 2009) ve lipit peroksidasyonun önlenmesi aracılık edebilir (Meral ve ark., 2001).

Sağlıklı ve gönüllü 30 kadında yapılan çift kör, randomize, plesebo-kontrol çalışmasında; deneklere 4 hafta boyunca 1gr/gün NS tohumu verilmiştir. Deneyin başlangıcında her iki grupta da total kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserit değerleri arasında anlamlı farkın olmadığı saptanmıştır. Ancak, NS tohumu tedavisinden sonra serum lipit değişimleri arasında anlamlı fark gözlenmemiştir, bununla birlikte tedaviden

sonra lipit değişimleri ve lipit seviyeleri arasında anlamlı negatif korelasyon olduğu gözlenmiş ve hiperlipidemik hastalarda yararlı olabileceği önerilmiştir (Pelegri ve ark., 2019).

Streptozotosinin indüklediği diyabetik ratlar sekiz hafta NS tohumu yağı (%4) ile beslendiklerinde, serum TC, TG ve LDL kolesterol seviyelerinin düzeldiği rapor edilmiştir (Sultan ve ark., 2014). Streptozotosinin indüklediği diyabetik ratlarda yapılan çalışmalarda; NS etanol ekstratı 30 gün boyunca 300 (Kaleem ve ark., 2006) ve 100 (Ikram ve Hussain, 2014) mg/kg doz da uygulandığında lipit profillerini anlamlı olarak azalttığı rapor edilmiştir. Diyabetin dışında, yüksek yağlı diyetin indüklediği dislipidemik modellerde de NS'nın lipit düşürücü etkileri gösterilmiştir. 4 haftalık bir çalışmada, NS uçucu yağları ve tohumun metanol ekstraktlarının dislipidemi düzelttiği gösterilmiştir (Ahmad ve Beg, 2013). Yüksek kolesterolle beslenen tavşanlarda da timokinon'un lipit profil parametrelerini düzelttiği gösterilmiştir (Nader ve ark., 2010).

Aşırı yağlı diyetle beslenme durumunda; hücresel organellerde disfonksiyon, hücre hasarı ve ölümü ile sonuçlanabilecek düzeyde hücre içi lipit birikimi oluşabilir (Marra ve Svegliati-Baroni, 2018). Memelilerde yapılan son çalışmalarda diyetteki aşırı yağın kalp, beyin, pankreas, mide, kas ve karaciğeri içeren çeşitli organ ve dokularda hasarın gelişmesinde önemli rol oynadığı belirtilmiştir (Aloui ve ark., 2016; Bonda ve ark., 2016).

Sunulan çalışmada yüksek yağlı diyetle beslenen ratlarda serum trigliserit düzeyi kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Yüksek yağlı diyetle beslenip çörek otu verilen grupta serum trigliserit düzeyi yüksek yağlı diyetle beslenen gruptan anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Bütün gruplarda kolesterol ve HDL kolestrol düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Çörek otu yüksek ağlı diyetin neden olduğu serum trigliserit düzeyini düşürerek metabolik sendrom gelişmesini önleyerek katkıda bulunabilir. Trigliserit seviyesinin düşmesine NS ekstresinin bağırsak yağ absorpsiyonunu azaltarak veya karaciğerde trigliseritlerin serbest bırakılmasını önleyerek katkıda bulunmuş olabilir.

Obezitenin karaciğerde inflamsyona sebep olduğu bilinmektedir. Yüksek yağlı diyetin karaciğer fonksiyonları üzerine olan etkisini daha iyi anlamak için AST ve ALT enzim aktiviteleri ölçülmektedir (Castro ve ark., 2013). Yüksek yağlı diyetle (%10

hindistan cevizi yağı, %0.05 kolesterol) 10 hafta beslenen hamsterlarda AST ve ALT aktivitelerinin arttığı gösterilmiştir (Huang ve ark., 2015). Hem AST hem de ALT sızıntı enzimleridir ve dolaşımdaki yükselmeleri önemli hepatoselüler hasarı gösterir (Srivastava ve ark., 2007; Chapman ve Hostutler, 2013) Karaciğer enzimlerinin azalması, karaciğer hücrelerinde nekrozis ve yağ depolarının azaldığının göstergesidir (Wang ve ark., 2012).

Tavşanlarda yapılan çalışmalarda NS tohum tozunun 28 mg/kg oral yolla uygulanmasının herhangi bir zararlı etki oluşturmadığı gösterilmiştir. NS yağının ve thymoquinone'un LD50 değerinin 28.8 ml/kg ve 2.4 gr/kg olduğu bulunmuştur (Randhawa, 2008). Bir hayvan çalışmasında NS tohumunun metanol ve kloroform ekstraktlarının akut toksisitesi araştırılmıştır. Bu ekstraktlar 6, 9, 14, ve 21 g/kg dozda 7 gün boyunca uygulanmıştır. Bütün NS ekstraktlarının nontoksik olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızla uyumlu olarak, NS'nin sulu ekstraktının 6 g/kg dozda 14 gün boyunca uygulandığında alkalin fosfataz, AST, ALT plazma seviyelerinde yükselme ve histopatolojik değişimleri etkileyerek bazı hepatik yan etkilere sahip olduğu bildirilmiştir (Vahdati-Mashhadian ve ark., 2005).

NS ekstresi ile (%5 pelet yem ile karıştırarak) 6 hafta beslenen ratlarda AST ve ALT enzim seviyelerinde, kontrol grubunda artma olduğu fakat bu artmanın anlamlı olmadığı gösterilmiştir (Farrag ve ark., 2007). NS tohumu sulu ekstratı uygulanan ratlarda ALT seviyesinin anlamlı olarak yükseldiği ve anlamlı bir histopatolojik değişim olmadığı rapor edilmiştir (Tennekoon ve ark., 1991).

Sunulan çalışmada hem çörek otu grubunda hem de yüksek yağlı diyetle beslenip çörek otu verilen grubunda AST ve ALT düzeyleri obezite ve kontrol grubundan yüksek bulunmuştur. AST seviyesindeki yükeklik anlamlı değilken, yüksek yağlı diyetle beslenip çörek otu verilen grupta ALT düzeyi hem kontrol hem de yüksek yağlı diyet grubundan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p < 0.01$).

6 hafta 800 mg/kg NS tohum yağı uygulanan ratlar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında serum AST ve ALP seviyelerinde anlamlı bir değişim olmazken serum ALT seviyesi anlamlı olarak arttığı göstermiştir (Al-Suhaimi, 2012). NS uygulamasının karaciğer enzim seviyesinde görülen yükselmenin, karaciğerde anlamlı histopatolojik değişimlere neden olmadığı belirtilmiştir (Marra ve Svegliati-Baroni, 2018). 5 gün

boyunca 250 ve 500 mg/kg NS ekstre uygulamasının serum ALT ve AST seviyelerini etkilemediği gösterilmiştir. Moleküler seviyede görülen hepatoselüler hasarın NS ile beslenen gruplarda serum ALT seviyesinde artmada katkıda bulunabilir ve bu durumda dolaşımında bu enzimin artmasına katkıda bulunur (Al-Ghamdi, 2003). NS ekstraktının enzim indükleyici etkinin göz ardı edilmemesi gerektiği belirtilmiştir (Tennekoon ve ark., 1991) ve NS, tekrarlanan ve uzun süreli kullanımının güvenli olamayabileceği belirtilmiştir (Mathur ve ark., 2011). Bu sonuçlara ters olarak NS sulu ekstratını (Eskander ve ark., 1995; El-Shabrawy ve Nada, 1996) ve timokinon (Daba ve Abdel-Rahman, 1998) tüketen ratlarda serum AST seviyesinin değişmediği de bulunmuştur.

50 mg/kg NS tohum ekstraktının, sağlıklı ratlarda 5 gün boyunca uygulaması AST seviyesinde bir değişim yapmazken, 5 mg/ kg timokinon uygulaması ALT seviyesinde %40 bir artışa sebep olduğu belirtilmiştir (El-Sayed, 2011). Timokinon'un yüksek dozunun (50 mg/kg) farelerde hepatik hasara ve oksidatif strese sebep olan hepatik GSH'yı azalttığı ve hepatositlerde sitotoksik ve genotoksik aktiviteye sahip olduğu rapor edilmiştir (Khader ve ark., 2009). Ancak 12, 5 mg/kg timokinon'un güvenli olduğu (Mansour ve ark., 2001) ve oral sindirimden sonra LD50'nin 794,3 mg/kg (Al-Ali ve ark., 2008) olduğu rapor edilmiştir. Timokinon uygulanmasının sebep olduğu serum ALT aktivitesinde yükselmenin erken bir toksistenin göstergesi olabileceği ve timokinon'un toksikolojik etkisi için daha ileri araştırmaların yapılmasına ihtiyaç olduğu belirtilmiştir (El-Sayed, 2011).

Sonuç olarak NS ekstresi, serum trigliserit seviyesinde bir düşmeye neden olduğundan obezite tedavisinde kullanılabilir. Ancak karaciğer enzimlerinde patolojik bir hasara neden olmaksızın serum AST ve ALT seviyelerinde yükselmeye neden olduğundan dikkatli ve sınırlı bir şekilde kullanılması önerilebilir. NS karaciğer enzimleri üzerindeki bu etkisinin daha ileri araştırmalarla ortaya konması gerekmektedir.

Sunulan bu çalışmamızda histopatolojik olarak; ratların karaciğerlerinde kontrol gurubu ile deney gurupları arasında makroskobik bir farklılık saptanmadığı, ancak mikroskobik olarak karaciğer yağlanması baktığımızda kontrol gurubu ve NS gurubunda karaciğerin normal histolojik görünümde olduğu saptanmıştır. Yüksek yağlı diyet ile beslenen gurubun histopatolojik incelemesinde ise bütün ratların karaciğerlerinde hemen hemen benzer morfolojik değişimlerin gözlemlendiği; karaciğerin özellikle sentrilobuler hepatositlerinde farklı büyüklüklerde keskin sınırlı yağ vakuelleri olduğu görülmüştür.

Ayrıca bu sentrilobuler bölgedeki hepatositlerin kimisinde koagülasyon nekrozu izlendiği görülmüştür. Ancak yüksek yağlı diyet ile birlikte NS ile beslenen gurutta yüksek yağlı diyete rağmen NS'nın karaciğer yağlanmasını ve dejeneratif nekrotik değişiklikleri önlediği görülmüştür. Bu sonuçların, NS ile ilgili yukarıda bahsedilen çalışmaların sonuçlarıyla benzerlik gösterdiği dikkati çekmiştir.

Obezite günümüzde önemli bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Bu nedenle insanların yaşam standartları etkilenmekte ve hayat kalitesi düşmektedir. Sonuçta insanlar farklı bitkileri alternatif olarak kilo kontrolünde kullanmaya yönelmişlerdir. Fakat bitkilerin faydalı yönleri ile birlikte zararlı yönleri de bulunmaktadır. Bu nedenle bu medikal bitkiler hakkında yeteri kadar bilimsel çalışmaların yapılması gerekmektedir. Bu bağlamda NS'nın yüksek yağlı diyet ile beslenen ratlarda obezite oluşumunu engelleyici etkisinin histopatolojik ve biyokimyasal olarak araştıran çalışmaların yeterince olmadığı dikkati çekmiştir. Bu amaçla sunulan bu çalışmada, ratlarda deneysel olarak obezite indüklenerek NS'nın engelleyici etkisi biyokimyasal ve histopatolojik olarak incelenmiştir. Sonuçta biyokimyasal ve histopatolojik bulgular doğrultusunda; karaciğerde yağ dejenrasyonunu NS ekstresinin anlamlı derecede önlediği, ayrıca kan glukoz ve trigliserit seviyelerini de önemli ölçüde regüle ettiği, kısaca HDL (iyi kolesterol) olarak bilinen kolesterol düzeylerini de artırdığı gözlemlenmiştir. Bu bulgular, NS ekstresinin karaciğer koruyucu özelliğiyle birlikte kan glukoz ve lipit seviyelerini düzenleyici etkisine ilişkin olumlu sonuçlarının da bulunduğunu göstermektedir. Bu çalışmanın sonuçlarının, son yıllarda yaygınlaşan alternatif bitkisel tedavilerin daha güvenli bir şekilde uygulanabilmesine katkıda bulunabileceği kanısındayız.

KAYNAKLAR

Abdel-Fattah AM, Matsumoto K, Watanabe H. Antinociceptive effects of *Nigella sativa* oil and its major component, thymoquinone, in mice. *Eur J Pharmacol.* 2000;400(1):89-97.

Abdelmeguid NE, Fakhoury R, Kamal SM, Al Wafai RJ. Effects of *Nigella sativa* and thymoquinone on biochemical and subcellular changes in pancreatic β -cells of streptozotocin-induced diabetic rats. *J Diabetes.*2010;2(4):256-66

Aboul-Ela EI. Cytogenetic studies on *Nigella sativa* seeds extract and thymoquinone on mouse cells infected with schistosomiasis using karyotyping. *Mutat Res.* 2002;516(1-2):11-7.

Aboul-Mahasen LM, Alshali RA. The possible protective effects of virgin olive oil and *Nigella Sativa* seeds on the biochemical and histopathological changes in pancreas of hyperlipidemic rats. *Folia Morphol Warsz.* 2019

Abukhader MM. The effect of route of administration in thymoquinone toxicity in male and female rats. *Indian J Pharm Sci.* 2012;74(3):195-200.

Abulfadl YS, El-Maraghy NN, Ahmed AE, Nofal S, Abdel-Mottaleb Y, Badary OA. Thymoquinone alleviates the experimentally induced Alzheimer's disease inflammation by modulation of TLRs signaling. *Hum Exp Toxicol.* 2018;960327118755256.

Acar Ö. Sıçanlarda Siklofosfamid Nedenli Hepatotoksisitede Oksidatif Stres ve Karaciğer Hasarına Karşı Selenyumun Koruyucu Etkisi [Yüksek Lisans Tezi]. Eskişehir Osmangazi Üni.;2015.

Ahmad I, Muneer KM, Tamimi IA, Chang ME, Ata MO, Yusuf N. Thymoquinone suppresses metastasis of melanoma cells by inhibition of NLRP3 inflammasome. *Toxicol Appl Pharmacol.*2013;270(1):70-6.

Ahmad S. Beg ZH. Elucidation of mechanisms of actions of thymoquinone-enriched methanolic and volatile oil extracts from *Nigella sativa* against cardiovascular risk parameters in experimental hyperlipidemia. *Lipids Health Dis.* 2013;12, 86.

Aithal AP, Bairy LK, Seetharam RN, Kumar N. Haemostatic potential of human bone marrow-derived mesenchymal stromal cells in Wistar rats with carbon tetrachloride induced liver cirrhosis. *Stem Cell Investig.* 2018;5:21.

Akhtar MS, Riffat S. Field trial of *Saussurealappa* roots against nematodes and *Nigella sativa* seeds against cestodes in children. *J Pak Med Assoc.* 1991;41(8):185-7.

Al-Ali A, Alkhawajah AA, Randhawa MA, Shaikh NA. Oral and intraperitoneal LD50 of thymoquinone, an active principle of *Nigella sativa*, in mice and rats. *J Ayub Med Coll Abbottabad.* 2008;20(2), 25-7.

Al-Ghamdi MS. Protective effect of *Nigella sativa* seeds against carbon tetrachloride-induced liver damage. *Am J Chin Med.* 2003;31(5), 721-8.

Alhebshi AH, Gotoh M, Suzuki I. Thymoquinone protects cultured rat primary neurons against amyloid β -induced neurotoxicity. *Biochem Biophys Res Commun.* 2013;433(4): 362-7.

- Alhebshi AH, Odawara A, Gotoh M, Suzuki I. Thymoquinone protects cultured hippocampal and human induced pluripotent stem cells-derived neurons against α -synuclein-induced synapse damage. *Neurosci Lett*. 2014;570: 126-31.
- Ali BH, Blunden G. Pharmacological and toxicological properties of *Nigella sativa*. *Phytother Res*. 2003;17(4):299-305.
- Ali BH. The effect of *Nigella sativa* oil on gentamicin nephrotoxicity in rats. *Am J Chin Med*. 2004;32:49–55.
- Alkharfy KM, Ahmad A, Khan RM, Al-Shagha WM. Pharmacokinetic plasma behaviors of intravenous and oral bioavailability of thymoquinone in a rabbit model. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 2015;40(3):319-23.
- Allison DB, Fontaine KR, Manson JE, Stevens J, Van Itallie TB. Annual deaths attributable to obesity in the United States. *Jama*. 1999;27(282):1530-38.
- Al-Naqeep G, Ismail M, Allaudin Z. Regulation of low-density lipoprotein receptor and 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase gene expression by thymoquinone-rich fraction and thymoquinone in HepG2 cells. *J Nutrigenet Nutrigenomics*. 2009;2(4-5):163-72.
- Al-Naqeep G, Ismail M, Allaudin Z. Regulation of low-density lipoprotein receptor and 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase gene expression by thymoquinone-rich fraction and thymoquinone in HepG2 cells. *J Nutrigenet Nutrigenomics*. 2009;2(4-5), 163-172.
- Aloui F, Charradi K, Hichami A, Subramaniam S, Khan NA, Limam F, et al. Grape seed and skin extract reduces pancreas lipotoxicity, oxidative stress and inflammation in high fat diet fed rats. *Biomed Pharmacother*. 2016;84, 2020-8.
- Al-Suhaimi EA. Hepatoprotective and immunological functions of *Nigella sativa* seed oil against hypervitaminosis A in adult male rats. *Int J Vitam Nutr Res*. 2012;82(4), 288-97.
- Altunkaynak Z. Effects of high fat diet induced obesity on female rat livers (a histochemical study). *Eur J Gen Med*. 2005;3:100-09.
- Amin B, Hosseinzadeh H. Black cumin (*Nigella sativa*) and its active constituent, thymoquinone: an overview on the analgesic and anti-inflammatory effects. *Planta Med*. 2016;82(1-2):8-16.
- Amin F, Islam N, Anila N, Gilani AH. Clinical efficacy of the co-administration of Turmeric and Black seeds (*Kalongi*) in metabolic syndrome - a double blind randomized controlled trial - TAK-MetS trial. *Complement Ther Med*. 2015;23(2), 165-174.
- Ananina FA. Nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2004;4:1.
- Arafa el-SA, Zhu Q, Shah ZI, Wani G, Barakat BM, Racoma I, et al. Thymoquinone up-regulates PTEN expression and induces apoptosis in doxorubicin-resistant human breast cancer cells. *Mutat Res*. 2010;706(1-2):28-35.
- Arslan BA, Isik FB, Gur H, Ozen F, Catal T. Apoptotic effect of *Nigella sativa* on human lymphoma U937 cells. *Pharmacogn Mag*. 2017;13(Suppl 3):628-32.
- Asgary S, Sahebkar A, Goli-Malekabadi N. Ameliorative effects of *Nigella sativa* on dyslipidemia. *J Endocrinol Invest*. 2015;38(10), 1039-1046.

- Asgharzadeh F, Bargi R, Beheshti F, Hosseini M, Farzadnia M, Khazaei M. Thymoquinone restores liver fibrosis and improves oxidative stress status in a lipopolysaccharide-induced inflammation model in rats. *Avicenna J Phytomed.* 2017;7(6):502-10.
- Bahceci M, Tuzcu A, Akkus M, Yaldiz M, Ozbay A. The effect of high-fat diet on the development of obesity and serum leptin level in rats. *Eat Weight Disord.* 1999; 4(3):128-32.
- Bai T, Lian LH, Wu YL, Wan Y, Nan JX. Thymoquinone attenuates liver fibrosis via PI3K and TLR4 signaling pathways in activated hepatic stellate cells. *Int Immunopharmacol.* 2013;15(2):275-81.
- Bai T, Yang Y, Wu YL, Jiang S, Lee JJ, Lian LH, et al. Thymoquinone alleviates thioacetamide-induced hepatic fibrosis and inflammation by activating LKB1-AMPK signaling pathway in mice. *Int Immunopharmacol.* 2014;19(2):351-7.
- Bamosa AO, Kaatabi H, Lebdaa FM, Elq AM, Al-Sultanb A. Effect of *Nigella sativa* seeds on the glycemic control of patients with type 2 diabetes mellitus. *Indian J Physiol Pharmacol.* 2010;54(4), 344-354.
- Banerjee S, Kaseb AO, Wang Z, Kong D, Mohammad M, Padhye S, et al. Antitumor activity of gemcitabine and oxaliplatin is augmented by thymoquinone in pancreatic cancer. *Cancer Res.* 2009;69(13):5575-83.
- Bargi R, Asgharzadeh F, Beheshti F, Hosseini M, Farzadnia M, Khazaei M. Thymoquinone protects the rat kidneys against renal fibrosis. *Res Pharm Sci.* 2017;12(6):479-87.
- Basarslan F, Yilmaz N, Ates S, Ozgur T, Tutanc M, Motor VK, et al. Protective effects of thymoquinone on vancomycin-induced nephrotoxicity in rats. *Hum Exp Toxicol.* 2012;31(7):726-33.
- Baydar H. Tıbbi, aromatik ve keyf bitkileri bilim ve teknolojisi. Süleyman Demirel Üniversitesi, Ziraat Fakültesi, Yayın No:51, Isparta. 2005;157-9.
- Bell CG, Walley AJ, Froguel P. The genetics of human obesity. *Nat Rev Genet.* 2005;6:221-34.
- Benhaddou-Andaloussi A, Martineau L, Vuong T, Meddah B, Madiraju P, Settaf A, et al. The In Vivo Antidiabetic Activity of *Nigella sativa* Is Mediated through Activation of the AMPK Pathway and Increased Muscle Glut4 Content. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2011;538671.
- Benhaddou-Andaloussi A, Martineau LC, Vallerand D, Haddad Y, Afshar A, Settaf A, et al. Multiple molecular targets underlie the antidiabetic effect of *Nigella sativa* seed extract in skeletal muscle, adipocyte and liver cells. *Diabetes Obes Metab.* 2010;12(2), 148-57.
- Birmingham JM, Busik JV, Hansen-Smith FM. Novel mechanism for obesity-induced colon cancer progression. *Carcinogenesis.* 2009;30:690–97.
- Bonda TA, Szynaka B, Sokolowska M, Dziemidowicz M, Waszkiewicz E, Winnicka MM, et al. Interleukin 6 modulates PPARalpha and PGC-1alpha and is involved in high-fat diet induced cardiac lipotoxicity in mouse. *Int J Cardiol.* 2016;219, 1-8.

- Boskabady MH, Mohsenpoor N, Takaloo L. Antiasthmatic effect of *Nigella sativa* in airways of asthmatic patients. *Phytomedicine*. 2010;17(10), 707-13.
- Bouhleb A, Ben Mosbah I, Hadj Abdallah N, Ribault C, Viel R, Mannaï S, et al. Thymoquinone prevents endoplasmic reticulum stress and mitochondria-induced apoptosis in a rat model of partial hepatic warm ischemia reperfusion. *Biomed Pharmacother*. 2017;94: 964-73.
- Bourgou S, Pichette A, Marzouk B, Legault J. Antioxidant, antiinflammatory, anticancer and antibacterial activities of extracts from *Nigella sativa* (Black Cumin) plant parts. *J Food Biochem*. 2012; 36(5):539-46.
- Bray GA, Fruhbeck G, Ryan DH, Wilding JP. Management of obesity. *Lancet*. 2016;387(10031), 1947-56.
- Chaieb K, Kouidhi B, Jrah H, Mahdouani K, Bakhrouf A. Antibacterial activity of thymoquinone, an active principle of *Nigella sativa* and its potency to prevent bacterial biofilm formation. *BMC Complement Altern Med*. 2011;11:29.
- Chapman SE, Hostutler RA. A laboratory diagnostic approach to hepatobiliary disease in small animals. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. (2013);43(6), 1209-1225, v.
- Çayır A, Atak N, Köse SK. Beslenme ve diyet kliniğine başvuranlarda obezite durumu ve etkili faktörlerin belirlenmesi. *Ank Üni Tıp Fak Mec*. 2011;64(1).
- Daba MH, Abdel-Rahman MS. Hepatoprotective activity of thymoquinone in isolated rat hepatocytes. *Toxicol Lett*. 1998;95(1):23-9.
- Daba MH, Abdel-Rahman MSJTL. Hepatoprotective activity of thymoquinone in isolated rat hepatocytes. 1998;95(1), 23-9.
- Dandona P, Weinstock R, Thusu K, Abdel-Rahman E, Aljada A. Tumornecrosisfactor-alpha in sera of obese patients: fall with weight loss. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83:2907-10.
- Darakhshan S, Bidmeshki Pour A, Hosseinzadeh Colagar A, Sisakhtnezhad S. Thymoquinone and its therapeutic potentials. *Pharmacol Res*. 2015;95-96:138-58.
- Daryabeygi-Khotbehsara R, Golzarand M, Ghaffari MP, Djafarian K. *Nigella sativa* improves glucose homeostasis and serum lipids in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Complement Ther Med*. 2017;35, 6-13.
- Datau EA, Wardhana, Surachmanto EE, Pandelaki K, Langi JA, Fias. Efficacy of *Nigella sativa* on serum free testosterone and metabolic disturbances in central obese male. *Acta Med Indones*. 2010;42(3), 130-4.
- de Castro UG, dos Santos RA, Silva ME, de Lima WG, Campagnole-Santos MJ, Alzamora AC. Age-dependent effect of high-fructose and high-fat diets on lipid metabolism and lipid accumulation in liver and kidney of rats. *Lipids Health Dis*. 2013;12, 136.
- Dragoni S, Laforenza U, Bonetti E, Lodola F, Bottino C, Berra-Romani R, et al. Vascular endothelial growth factor stimulates endothelial colony forming cells proliferation and tubulogenesis by inducing oscillations in intracellular Ca²⁺ concentration. *Stem Cells*. 2011;29(11):1898-907.
- Drew JE. Molecular mechanisms linking adipokines to obesity related colon cancer: focus on leptin. *Proc Nutr Soc*. 2011;71:175-80.

- Durak MS, Akbıyık F, Demirpençe E. Obezite patogenezi. Hacettepe Tıp Dergisi. 2007;38:167-72.
- Dyck DJ. Dietary fat intake, supplements and weight loss. Can J Appl Physiol. 2000;25:495-523.
- Ebru U, Burak U, Yusuf S, Reyhan B, Arif K, Faruk TH, et al. Cardioprotective effects of *Nigella sativa* oil on cyclosporine A-induced cardiotoxicity in rats. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2008;103(6):574-80.
- Eisenberg DM, Davis RB, Ettner SL, Appel S, Wilkey S, Rompay MV, et al. Trends in alternativemedicineuse in the United States, 1990-1997: results of a follow-upnational survey. 1998;280:1569-75.
- Ejaz A, Wu D, Kwan P, Meydani M. Curcumin inhibits adipogenesis in 3T3-L1 adipocytes and angiogenesis and obesity in C57/BL mice. J. Nutr. 2009;139(5):919-25
- El Gazzar M, El Mezayen R, Marecki JC, Nicolls MR, Canastar A, Dreskin SC. Anti-inflammatory effect of thymoquinone in a mouse model of allergic lung inflammation. Int Immunopharmacol. 2006;6(7):1135-42.
- El-Abhar HS, Abdallah DM, Saleh S. Gastroprotective activity of *Nigella sativa* oil and its constituent, thymoquinone, against gastric mucosal injury induced by ischaemia/reperfusion in rats. J Ethnopharmacol. 2013;84(2-3):251-8.
- El-Fatraty HM. Isolation and structure assignment of an antimicrobial principle from the volatile oil of *Nigella sativa* L. seeds. Pharmazie. 1975;30(2):109-11.
- El-Khouly D, El-Bakly WM, Awad AS, El- Mesallamy HO, El-Demerdash E. Thymoquinone blocks lung injury and fibrosis by attenuating bleomycin-induced oxidative stress and activation of nuclear factor Kappa- B in rats. Toxicology. 2012;302(2-3):106-13.
- El-Najjar N, Chatila M, Moukadem H, Vuorela H, Ocker M, Gandesiri M, et al. Reactive oxygen species mediate thymoquinone-induced apoptosis and activate ERK and JNK signaling. Apoptosis. 2010;15(2):183-95.
- El-Sayed WM. Upregulation of chemoprotective enzymes and glutathione by *Nigella sativa* (black seed) and thymoquinone in CCl4-intoxicated rats. Int J Toxicol. 2011;30(6), 707-14.
- El-Shabrawy O, Nada SJF. Biological evaluation of multicomponent tea used as hypoglycemic in rats. 1996;67(2), 99-102.
- El-Shiekh RA, Al-Mahdy DA, Mouneir SM, Hifnawy MS, Abdel-Sattar EA. Anti-obesity effect of argel (*Solenostemma argel*) on obese rats fed a high fat diet. J Ethnopharmacol. 2019;238, 111893.
- El-Tahir KEH, Bakeet DM. The black seed *Nigella sativa* Linnaeus--a mine for multi cure: a plea for urgent clinical evaluation of its volatile oil. J Taibah University Med Sci. 2006; 1:1-19.
- Emam MA, Farouk SM, Abdo M. The ameliorative potential of probiotics and/or Silymarin on thioacetamide induced hepatotoxicity in rats: Histological and immunohistochemical study. Int. J. Morphol. 2018;36(2):661-69.

- Erdemir F. The evaluation of the relationship between obesity and male infertility, *J Clin Anal Med*. 2013;4(1):76-82.
- Eskander E, Won Jun H Ibrahim K, Abdelal WJEjops. Hypoglycemic effect of a herbal formulation in alloxan induced diabetic rats. 1995;36(1-6), 253-70.
- Evirgen O, Gökçe A, Ozturk OH, Nacar E, Onlen Y, Ozer B, et al. Effect of thymoquinone on oxidative stress in Escherichia coli-induced pyelonephritis in rats. *Curr Ther Res Clin Exp*. 2011;72(5):204-15.
- Fararh KM, Shimizu Y, Shiina T, Nikami H, Ghanem MM, Takewaki T. Thymoquinone reduces hepatic glucose production in diabetic hamsters. *Res Vet Sci*. 2005;79(3):219-23.
- Farrag AR, Mahdy KA, Abdel Rahman GH, Osfor MM. Protective effect of *Nigella sativa* seeds against lead-induced hepatorenal damage in male rats. *Pak J Biol Sci*. 2007;10(17), 2809-16.
- Farzaneh E, Nia FR, Mehrtash M, Mirmoeini FS, Jalilvand MJJjopm. The effects of 8-week *Nigella sativa* supplementation and aerobic training on lipid profile and VO₂ max in sedentary overweight females. 2014;5(2), 210.
- Forouzanfar F, Bazzaz BS, Hosseinzadeh H. Black cumin (*Nigella sativa*) and its constituent (thymoquinone): a review on antimicrobial effects. *Iran J Basic Med Sci*. 2014;17(12):929- 38.
- Fouad AA, Jresat I. Thymoquinone therapy abrogates toxic effect of cadmium on rat testes. *Andrologia*. 2015;47(4):417-26.
- Gali-Muhtasib H, Kuester D, Mawrin C, Bajbouj K, Diestel A, Ocker M, et al. Thymoquinone triggers inactivation of the stress response pathway sensor CHEK1 and contributes to apoptosis in colorectal cancer cells. *Cancer Res*. 2008;68(14):5609-18.
- Gali-Muhtasib H, Ocker M, Kuester D, Kruege S, El-Hajj Z, Diestel A, et al. Thymoquinone reduces mouse colon tumor cell invasion and inhibits tumor growth in murine colon cancer models. *J Cell Mol Med*. 2008;12(1):330-42.
- Gerige SJ, Gerige MKY, Rao M, Ramanjaneyulu. GC-MS analysis of *Nigella sativa* seeds and antimicrobial activity of its volatile oil. *Braz Arch Biol Technol*. 2009;52(5):1189-92.
- Gilhotra N, Dhingra D. Thymoquinone produced antianxiety-like effects in mice through modulation of GABA and NO levels. *Pharmacol Rep*. 2011;63(3):660-9.
- Gram DX, Hansen AJ, Deacon CF, Brand CL, Ribel U, Wilken M, et al. Sensory nerve desensitization by resiniferatoxin improves glucose tolerance and increases insulin secretion in Zucker Diabetic Fatty rats and is associated with reduced plasma activity of dipeptidyl peptidase IV. *Eur Pharmacol*. 2005;509(2-3):211-17.
- Guigas B, Naboulsi R, Villanueva GR, Taleux N, Lopez-Novoa JM, Leverve XM. The flavonoid silibinin decreases glucose-6-phosphate hydrolysis in perfused rat hepatocytes by an inhibitory effect on glucose-6-phosphatase. *Cell Physiol. Biochem*. 2007;20:925-34.
- Güzelsoy P, Aydın S, Başaran N. Potential Effects of Thymoquinone the Active Contituent of Black seed (*NiegeLLa Sativa L*) on Human Health *J Lit Pharm Sci*. 2018;7(2):118-35
- Hadi V, Kheirouri S, Alizadeh M, Khabbazi A, Hosseini H. Effects of *Nigella sativa* oil extract on inflammatory cytokine response and oxidative stress status in patients with

- rheumatoid arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Avicenna J Phytomed.* 2016;6(1), 34-43.
- Hasani-Ranjbar S, Jouyandeh Z, Abdollahi M. A systematic review of anti-obesity medicinal plants - an update. *J Diabetes Metab Disord.* 2013;12(1), 28.
- Hasani-Ranjbar S, Nayebi N, Larijani B, Abdollahi M. A systematic review of the efficacy and safety of herbal medicines used in the treatment of obesity. *World J Gastroenterol.* 2009;15(25), 3073-85.
- Hayat K, Asim MB, Nawaz M, Li M, Zhang L, Sun N. Ameliorative effect of thymoquinone on ovalbumin-induced allergic conjunctivitis in Balb/c mice. *Curr Eye Res.* 2011;36(7):591-8.
- Heshmati J, Namazi N, Memarzadeh MR, Taghizadeh M, Kolahehdooz FJFRI. Nigella sativa oil affects glucose metabolism and lipid concentrations in patients with type 2 diabetes: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. 2015;70, 87-93.
- Heshmati J, Namazi N. Effects of black seed (*Nigella sativa*) on metabolic parameters in diabetes mellitus: a systematic review. *Complement Ther Med.* 2015;23(2), 275-82.
- Hosseinzadeh H, Parvardeh S. Anticonvulsant effects of thymoquinone, the major constituent of *Nigella sativa* seeds, in mice. *Phytomedicine.* 2004;11(1):56-64.
- Houcher Z, Boudiaf K, Benboubetra M, Houcher BJP Effects of methanolic extract and commercial oil of *Nigella sativa* L. on blood glucose and antioxidant capacity in alloxan-induced diabetic rats. 2007;18(1), 8-18.
- Huang TW, Chang, CL, Kao ES, Lin JH. Effect of *Hibiscus sabdariffa* extract on high fat diet-induced obesity and liver damage in hamsters. *Food Nutr Res.* 2015;59, 29018.
- Hull Vance S, Benghuzzi H, Tucci M. Inhibition of bacterial attachment to kidney epithelial cells using thymoquinone-biomed 2010. *Biomed Sci Instrum.* 2010;46:69-74.
- Ikram F, Hussain FJA-iDRTIMJM. Antidiabetic efficacy of *Nigella sativa* linn. 2014;13(1), 13-18.
- Ince S, Kucukkurt I, Demirel HH, Turkmen R, Sever E. Thymoquinone attenuates cypermethrin induced oxidative stress in Swiss albino mice. *Pestic Biochem Physiol.* 2012;104(3): 229-35.
- Isik AF, Kati I, Bayram I, Ozbek H. A new agent for treatment of acute respiratory distress syndrome: thymoquinone. An experimental study in a rat model. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2005;28(2):301-5.
- Islam SN, Begum P, Ahsan T, Huque S, Ahsan M. Immunosuppressive and cytotoxic properties of *Nigella sativa*. *Phytother Res.* 2004;18(5):395-8.
- Işık S. Biyoteknolojik yönden önemli tıbbi bitkiler ve bitkisel ürünlerde kalitenin belirlenmesi. [Yüksek Lisans Tezi]. Ankara: Ankara Üniversitesi; 2010.
- Jafri SH, Glass J, Shi R, Zhang S, Prince M, Kleiner-Hancock H. Thymoquinone and cisplatin as a therapeutic combination in lung cancer: in vitro and in vivo. *J Exp Clin Cancer Res.* 2010;29:87.

- Jahan S, Imran S, Ahsan N. Isoniazid induced liver damage; healthy effects of Silymarin on liver histopathology against isoniazid induced liver damage in rabbits. *Professional Med J*. 2018; 25(7):1124-28.
- Jang EM, Choi MS, Jung UJ, Kim MJ, Kim HJ, Jeon SM. Fasting plasma triglyceride levels and fat oxidation predict dietary obesity in rats. *Physiol Behav*. 2003;78:767-72.
- Ji H, Friedman M. Fasting plasma triglyceride levels and fat oxidation predict dietary obesity in rats. *Physiol Behav*. 2003;78:767-72.
- Jung UJ, Choi MS. Obesity and its metabolic complications: the role of adipokines and the relationship between obesity, inflammation, insulin resistance, dyslipidemia and nonalcoholic fatty liver disease. *Int J Mol Sci*. 2014;15(4), 6184-223.
- Kaatabi H, Bamosa AO, Badar A, Al-Elq A, Abou-Hozafa B, Lebda F, Al-Almaie S. *Nigella sativa* improves glycemic control and ameliorates oxidative stress in patients with type 2 diabetes mellitus: placebo controlled participant blinded clinical trial. *PLoS One*. 2015;10(2), e0113486.
- Kaatabi H, Bamosa AO, Lebda FM, Al-Elq AH, Al-Sultan AI. Favorable impact of *Nigella sativa* seeds on lipid profile in type 2 diabetic patients. *J Family Community Med*. 2012;19(3), 155-61.
- Kahila MMH, Najy AM, Rahaie M, Mir-Derikvand M. Effect of nanoparticle treatment on expression of a key gene involved in thymoquinone biosynthetic pathway in *Nigella sativa* L. *Nat Prod Res*. 2017;27:1-5.
- Kalaivanisailaja J, Manju V, Nalini N. Lipid profile in mice fed a high-fat diet after exogenous leptin administration. *Polish J Pharmacol*. 2003;55:763-69.
- Kaleem M, Kirmani D, Asif M, Ahmed Q, Bano B. Biochemical effects of *Nigella sativa* L seeds in diabetic rats. *Indian J Exp Biol*. 2006;44(9), 745-8.
- Karandrea S, Yin H, Liang X, Slitt AL, Heart EA. Thymoquinone ameliorates diabetic phenotype in diet-induced obesity mice via activation of SIRT-1-dependent pathways. *PLoS One*. 2017;12(9):e0185374.
- Karmiris K, Koutroubakis IE, Xidakis C, PloychronakiM, Voudouri T, Kouroumalis EA. Circulating levels of leptin, adiponectin, resistin, and ghrelin in inflammatory bowel disease. *InflammBowel Dis*. 2006;12:100-05.
- Kaseb AO, Chinnakannu K, Chen D, Sivanandam A, Tejwani S, Menon M, et al. Androgen receptor and E2F-1 targeted thymoquinone therapy for hormone-refractory prostate cancer. *Cancer Res*. 2007;67(16):7782-8.
- Kelesidis I, Kelesidis T, Mantzoros CS. Adiponectin and cancer: a systematic review. *Br J Cancer*. 2006;94:1221-25.
- Kern PA, Ranganathan S, Li C, Wood L, Ranganathan G. Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2001;280:745-51.
- Khader M, Bresgen N, Eckl PM. In vitro toxicological properties of thymoquinone. *Food Chem Toxicol*. 2009;47(1):129-33.
- Khader M, Eckl PM. Thymoquinone: an emerging natural drug with a wide range of medical applications. *Iran J Basic Med Sci*. 2014;17(12):950-7.

- Khan MA, Ashfaq MK, Zuberi HS, Mahmood MS, Gilani AH. The in vivo antifungal activity of the aqueous extract from *Nigella sativa* seeds. *Phytother Res.* 2013;17(2):183-6.
- Khushwaha S, Behl T, Pandey RK, Kamboj A, Babu A, Goyal AJOM. Beneficial effect of sitagliptin on high fat diet induced obesity in wistar rats. 2019;100084.
- Koda M, Sulkowska M, Kanczuga-Koda L, Surmacz E, Sulkowski S. Overexpression of the obesity hormone leptin in human colorectal cancer. *J Clin Pathol.* 2007;60:902–6.
- Kolli-Bouhafs K, Boukhari A, Abusnina A, Velot E, Gies JP, Lugnier C, et al. Thymoquinone reduces migration and invasion of human glioblastoma cells associated with FAK, MMP-2 and MMP-9 down-regulation. *Invest New Drugs.* 2012;30(6):2121-31.
- Kushner RF. Weight loss strategies for treatment of obesity. *Prog Cardiovasc Dis.* 2014;56(4), 465-72.
- Kutoh E, Yamashita H, Jo DR, Metabolism C. Differential effects on metabolic parameters between sitagliptin and alogliptin in drug naïve subjects with type 2 diabetes. 2012;1(1), 17.
- Le PM, Benhaddou-Andaloussi A, Elimadi A, Settaf A, Cherrah Y, Haddad PS. The petroleum ether extract of *Nigella sativa* exerts lipid-lowering and insulin-sensitizing actions in the rat. *J Ethnopharmacol.* 2004;94(2-3), 251-9.
- Lee JS, Lee MK, Ha TY, Bok SH, Park HM, Jeong KS, et al. Supplementation of whole persimmon leaf improves lipid profiles and suppresses body weight gain in rats fed high-fat diet. *Food and Chemical Toxicology.* 2006;44:1875–83.
- Mabrouk A, Ben Cheikh H. Thymoquinone supplementation ameliorates lead-induced testis function impairment in adult rats. *Toxicol Ind Health.* 2016;32(6):1114-21.
- Magdy MA, Hanan el-A, Nabila el-M. Thymoquinone: novel gastroprotective mechanisms. *Eur J Pharmacol.* 2012;697(1-3):126-31.
- Mahdavi R, Namazi N, Alizadeh M, Farajnia S. Effects of *Nigella sativa* oil with a low-calorie diet on cardiometabolic risk factors in obese women: a randomized controlled clinical trial. *Food Funct.* 2015;6(6), 2041-48.
- Mahdavi R, Namazi N, Alizadeh M, Farajnia S. *Nigella sativa* oil with a calorie-restricted diet can improve biomarkers of systemic inflammation in obese women: A randomized double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Clin Lipidol.* 2016;10(5), 1203-11.
- Mahgoub AA. Thymoquinone protects against experimental colitis in rats. *Toxicol Lett.* 2003;143(2):133-43.
- Mahmoudvand H, Sepahvand A, Jahanbakhsh S, Ezatpour B, Ayatollahi Mousavi SA. Evaluation of antifungal activities of the essential oil and various extracts of *Nigella sativa* and its main component, thymoquinone against pathogenic dermatophyte strains. *J. Mycol Med.* 2014;24(4):e155-61.
- Mansour MA, Ginawi OT, El-Hadiyah T, El-Khatib AS, Al-Shabanah OA, Al-Sawaf HA. Effects of volatile oil constituents of *Nigella sativa* on carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity in mice: evidence for antioxidant effects of thymoquinone. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol.* 2001;110(3-4), 239-51.

- Mantzoros CS, Li T, Manson JE, Meigs JB, Hu FB. Circulating adiponectin levels are associated with better glycemic control, more favorable lipid profile and reduced inflammation in women with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:4542- 8.
- Marra F, Svegliati-Baroni G. Lipotoxicity and the gut-liver axis in NASH pathogenesis. *J Hepatol.* 2018;68(2), 280-95.
- Mathur ML, Gaur J, Sharma R, Haldiya KRJJoE, *Metabolism.* Antidiabetic properties of a spice plant *Nigella sativa*. 2011;1(1), 1-8.
- Medenica R, Mukerjee S, Huschart T, Koffskey J, Corbit W. *Nigella sativa* plant extract increases number and activity of immune component cell in humans. *Exp Hematol.* 1993;21(8):1186.
- Meral I, Kanter M. Effects of *Nigella sativa* L. and *Urtica dioica* L. On selected mineral status and hematological values in CCl4-treated rats. *Biol. Trace Elem. Res.* 2003;96:263–70
- Meral I, Yener Z, Kahraman T, Mert N. Effect of *Nigella sativa* on glucose concentration, lipid peroxidation, anti-oxidant defence system and liver damage in experimentally-induced diabetic rabbits. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med.* 2001;48(10), 593-9.
- Mollazadeh H, Hosseinzadeh H. The protective effect of *Nigella sativa* against liver injury: a review. *Iran J Basic Med Sci.* 2014;17(12): 958-66.
- Nader MA, el-Agamy DS, Suddek GM. Protective effects of propolis and thymoquinone on development of atherosclerosis in cholesterol- fed rabbits. *Arch Pharm Res.* 2010;33(4): 637-43.
- Nagi MN, Alam K, Badary OA, Al-Shabanah OA, Al-sawah HA, Al-Bekairi AM. Thymoquinone protects against carbon tetrachloride hepatotoxicity in mice via an antioxidant mechanism. *Bio Mol Bio Int.* 1999;47:153– 9.
- Nagi MN, Almakki HA. Thymoquinone supplementation induces quinone reductase and glutathione transferase in mice liver: possible role in protection against chemical carcinogenesis and toxicity. *Phytother Res.* 2009;23(9):1295-8.
- Namazi N, Mahdavi R, Alizadeh M, Farajnia S. Oxidative Stress Responses to *Nigella sativa* Oil Concurrent with a Low-Calorie Diet in Obese Women: A Randomized, Double-Blind Controlled Clinical Trial. *Phytother Res.* 2015;29(11), 1722-8.
- Novelli EL, Diniz YS, Galhardi, CM, Ebaid GM, Rodrigues HG, Mani F, Novelli Filho JL. Anthropometrical parameters and markers of obesity in rats. *Lab Anim.* 2007;41(1), 111-9.
- Odeh F, Ismail SI, Abu-Dahab R, Mahmoud IS, Al Bawab A. Thymoquinone in liposomes: a study of loading efficiency and biological activity towards breast cancer. *Drug Deliv.* 2012;19(8):371-7.
- Omagari K, Kato S, Tsuneyama K, Inohara C, Kuroda Y, Tsukuda H, et al. Effect of a Long-Term High-Fat Diet and Switching from a High-Fat to Low-Fat, Standard Diet on Hepatic Fat Accumulation in Sprague-Dawley Rats. *Dig Dis Sci.* 2008;53:3206-12.
- Ozdemir H, Kara MI, Erciyas K, Ozer H, Ay S. Preventive effects of thymoquinone in a rat periodontitis model: a morphometric and histopathological study. *J Periodontal Res.* 2012;47(1):74-80.

- Padwal RS, Majumdar SR. Drug treatments for obesity: orlistat, sibutramine, and rimonabant. *Lancet*. 2007;369(9555):71-7.
- Pari L, Sankaranarayanan C. Beneficial effects of thymoquinone on hepatic key enzymes in streptozotocin-nicotinamide induced diabetic rats. *Life Sci*. 2009;85(23-26):830-4.
- Pelegriin S, Galtier F, Chalancon A, Gagnol JP, Barbanel AM, Pelissier Y, Chevassus H. Effects of *Nigella sativa* seeds (black cumin) on insulin secretion and lipid profile: A pilot study in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol*. 2019.
- Peng L, Liu A, Shen Y, Xu HZ, Yang SZ, Ying XZ, et al. Antitumor and anti-angiogenesis effects of thymoquinone on osteosarcoma through the NF- κ B pathway. *Oncol Rep*. 2013;29(2):571-8.
- Piras A, Rosa A, Marongiu B, Porcedda S, Falconieri D, Dessi MA, et al. Chemical composition and in vitro bioactivity of the volatile and fixed oils of *Nigella sativa* L. extracted by supercritical carbon dioxide. *Ind Crops Prod*. 2013;46:317-23.
- Racoma IO, Meisen WH, Wang QE, Kaur B, Wani AA. Thymoquinone inhibits autophagy and induces cathepsin-mediated, caspase-independent cell death in glioblastoma cells. *PLoS One*. 2013;8(9):e72882.
- Radad K, Hassanein K, Al-Shraim M, Moldzio R, Rausch WD. Thymoquinone ameliorates lead-induced brain damage in Sprague Dawley rats. *Exp Toxicol Pathol*. 2014;66(1):13-7.
- Radad K, Moldzio R, Taha M, Rausch WD. Thymoquinone protects dopaminergic neurons against MPP⁺ and rotenone. *Phytother Res*. 2009;23(5):696-700.
- Randhawa MA. Black seed, *Nigella sativa*, deserves more attention. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2008;20(2), 1-2.
- Rathee PS, Mishra SH, Kaushal R. Antimicrobial activity essential oil, fixed oil and unsaponifiable matter of *Nigella sativa* L. *Indian J Pharma Sci*. 1982;44(1):8-10.
- Rifaioğlu MM, Nacar A, Yuksel R, Yonden Z, Karcioğlu M, Zorba OU, et al. Antioxidative and anti-inflammatory effect of thymoquinone in an acute *Pseudomonas* prostatitis rat model. *Urol Int*. 2013;91(4):474-81.
- Roepke M, Diestel A, Bajbouj K, Walluscheck D, Schonfeld P, Roessner A, et al. Lack of p53 augments thymoquinone-induced apoptosis and caspase activation in human osteosarcoma cells. *Cancer Biol Ther*. 2007;6(2):160-9.
- Sabzghabae AM., Dianatkah M, Sarrafzadegan N, Asgary S, Ghannadi A. Clinical evaluation of *Nigella sativa* seeds for the treatment of hyperlipidemia: a randomized, placebo controlled clinical trial. *Med Arch*. 2012;66(3), 198-200.
- Sahebkar A, Beccuti G, Simental-Mendia LE, Nobili V, Bo S. *Nigella sativa* (black seed) effects on plasma lipid concentrations in humans: A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Pharmacol Res*. 2016;106, 37-50.
- Salem ML. Immunomodulatory and therapeutic properties of the *Nigella sativa* L. seed. *Int Immunopharmacol*. 2005; 5 (13-14): 1749-70.
- Salim EI, Fukushima S. Chemopreventive potential of volatile oil from black cumin (*Nigella sativa* L.) seeds against rat colon carcinogenesis. *Nutr Cancer*. 2003;45(2):195-202.

- Salmani JM, Asghar S, Lv H, Zhou J. Aqueous solubility and degradation kinetics of the phytochemical anticancer thymoquinone; probing the effects of solvents, pH and light. *Molecules*. 2014;19(5):5925-39.
- Samuel J, Mohanb S, Chellappanc DK, Kalusalingamc A, Ariamuthud S. Hibiscus vitifolius (Linn.) root extracts shows potent protective action against anti-tubercular drug induced hepatotoxicity. *Journal of Ethnopharmacology*. 2012;141:396–402
- Sanchez-Pulido L, Andrade-Navarro MA. The FTO (fat mass and obesity associated) gene codes for a novel member of the non-heme dioxygenase superfamily. *BMC Biochem*. 2007;8:23.
- Sayed-Ahmed MM, Aleisa AM, Al-Rejaie SS, Al-Yahya AA, Al-Shabanah OA, Hafez MM, et al. Thymoquinone attenuates diethylnitrosamine induction of hepatic carcinogenesis through antioxidant signaling. *Oxid Med Cell Longev*. 2010;3(4):254-61.
- Sayed-Ahmed MM, Nagi MN. Thymoquinone supplementation prevents the development of gentamicin-induced acute renal toxicity in rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2007;34(5-6):399- 405.
- Shafiq H, Ahmad A, Masud T, Kalem M. Cardio- protective and anti-cancer therapeutic potential of *Nigella sativa*. *Iran J Basic Med Sci*. 2014;17(12):967-79.
- Sharma SK, Vij A S, Sharma S. Mechanisms and clinical uses of capsaicin. *European journal of pharmacology*, Volume. 2013;720(1-3):55-62.
- Singh A, Ahmad I, Akhter S, Jain GK, Iqbal Z, Talegaonkar S, et al. Nanocarrier based formulation of thymoquinone improves oral delivery: stability assessment, in vitro and in vivo studies. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2013; 102:822-32.
- Sonsuz A. Nonalkolik karaciğer yağlanması. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri.2007;58:91-8.
- Srivastava AR, Kumar S, Agarwal GG, Ranjan P. Blunt abdominal injury: serum ALT-A marker of liver injury and a guide to assessment of its severity. *Injury*. 2007;38(9), 1069-74.
- Steinmann A, Schätzle M, Agathos M, Breit R. Allergic contact dermatitis from black cumin (*Nigella sativa*) oil after topical use. *Contact Dermatitis*. 1997;36(5):268-9.
- Sultan MT, Butt MS, Karim R, Zia-Ul-Haq M, Batoool R, Ahmad S, et al. *Nigella sativa* Fixed and Essential Oil Supplementation Modulates Hyperglycemia and Allied Complications in Streptozotocin-Induced Diabetes Mellitus. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2014;826380.
- Swamy SM, Tan BK. Cytotoxic and immunopotentiating effects of ethanolic extract of *Nigella sativa* L. seeds. *J Ethnopharmacol*. 2000;70(1):1-7.
- Tanker N, Koyuncu M, Coşkun M. *Farmasötik botanik*. Ankara. Ankara Üniversitesi Basımevi 3. Baskı, Ankara Üniversitesi eczacılık fakültesi yayınları. 2007;93.
- Tanker N, Koyuncu M, Coşkun M. *Farmasötik botanik*. Ankara. Ankara Üniversitesi Basımevi, 1993;s,407-08.
- Tappia PS, Xu YJ, Dhalla N.S. Reduction of cholesterol and other cardiovascular disease risk factors by alternative therapies. *Clinical Lipidology*. 2013;8(3):345-59.

- Tennekoon KH, Jeevathayaparan S, Kurukulasooriya AP, Karunanayake EH. Possible hepatotoxicity of *Nigella sativa* seeds and *Dregea volubilis* leaves. *J Ethnopharmacol.* 1991;31(3), 283-9.
- Tubesha Z, Imam MU, Mahmud R, Ismail M. Study on potential toxicity of a thymoquinone-rich fraction nanoemulsion in Sprague Dawley Rats. *Molecules.* 2013;18(7):7460-72.
- Türkdoğan MK, Ozbek H, Yener Z, Tuncer I, Uygan I, Ceylan E. The Role of *Urtica dioica* and *Nigella sativa* in the Prevention of Carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity in Rats. *Phyto Res.* 2003;17: 942-946.
- Unger R. Lipotoxicity in the pathogenesis of obesity-dependent NIDDM. *Diabetes.* 1995;44:863-70.
- Vahdati-Mashhadian N, Rakhshandeh H, Omid A. An investigation on LD50 and subacute hepatic toxicity of *Nigella sativa* seed extracts in mice. *Pharmazie.* 2005;60(7), 544-7.
- Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Wener MH, Harris TB. Low-grade systemic inflammation in overweight children. *Pediatrics.* 2001;107(13).
- Wallace SN, Carrier DJ, Clausen EC. Extraction of nutraceuticals from milk thistle. *Applied Biochemistry and Biotechnology.* 2003;105(108):891-903.
- Wang L, Meng X, Zhang F. Raspberry ketone protects rats fed high-fat diets against nonalcoholic steatohepatitis. *J Med Food.* 2012;15(5), 495-503.
- Wilborn C, Beckham J, Campbell B, Harvey T, Galbreath M, Bounty PL, et al. Obesity: prevalence, theories, medical consequences, management, and research directions. *Journal of the International Society of Sports Nutrition.* 2005;2(2):4-31.
- Wirries A, Schubert AK, Zimmermann R, Jabari S, Ruchholtz S, El-Najjar N. Thymoquinone accelerates osteoblast differentiation and activates bone morphogenetic protein-2 and ERK pathway. *Int Immunopharmacol.* 2013;15(2):381-6.
- Woo CC, Kumar AP, Sethi G, Tan KH. Thymoquinone: potential cure for inflammatory disorders and cancer. *Biochem Pharmacol.* 2012;83(4):443-51.
- Woo CC, Loo SY, Gee V, Yap CW, Sethi G, Kumar AP, et al. Anticancer activity of thymoquinone in breast cancer cells: possible involvement of PPAR-gamma pathway. *Biochem Pharmacol.* 2011;82(5), 464-75.
- Wu YF, Fu S.L, Kao CH, Yang CW, Lin CH, Hsu MT, Tsai TF. Chemopreventive Effect of Silymarin on Liver Pathology in HBV X Protein Transgenic Mice. Published March. 2008.
- Xu JZ, Fan JG, Ding XD, Qiao L, Wang GL. Characterization of high-fat, diet induced, non-alcoholic steatohepatitis with fibrosis in rats. *Dig Dis Sci.* 2009;55(4):931-40.
- Yi T, Cho SG, Yi Z, Pang X, Rodriguez M, Wang Y, et al. Thymoquinone inhibits tumor angiogenesis and tumor growth through suppressing AKT and extracellular signal-regulated kinase signaling pathways. *Mol Cancer Ther.* 2008;7(7):1789-96.
- Zafeer MF, Waseem M, Chaudhary S, Parvez S. Cadmium-induced hepatotoxicity and its abrogation by thymoquinone. *J Biochem Mol Toxicol.* 2012;26(5):199-205.

Zaoui A, Cherrah Y, Mahassini N, Alaoui K, Amarouch H, Hassar M. Acute and chronic toxicity of *Nigella sativa* fixed oil. *Phytomedicine*. 2002;9(1):69-74.

Zedlitz S, Kaufmann R, Boehncke WH. Allergic contact dermatitis from black cumin (*Nigella sativa*) oil-containing ointment. *Contact Dermatitis*. 2002;46(3):188.

Zubair H, Khan HY, Sohail A, Azim S, Ullah MF, Ahmad A, et al. Redox cycling of endogenous copper by thymoquinone leads to ROS-mediated DNA breakage and consequent cell death: putative anticancer mechanism of antioxidants. *Cell Death Dis*. 2013;4: e660.



ÖZ GEÇMİŞ

1985 yılında Ahlat/BİTLİS'te doğdu. İlk Öğrenimini Ahlat Alpaslan İlk Okulunda, Orta öğrenimini Ahlat Çok Programlı lise İmam Hatip Bölümünde, Lise Öğrenimini Ahlat Selçuklu Lisesinde okudu. 2003 yılında kazandığı Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesinden 2009 yılında mezun oldu. 2010-2012 yıllarında Muş'un Bulanık ilçesine bağlı Gülçimen Beldesinde serbest Veteriner hekim olarak görev yaptı. 2013 yılında Van Özalp ilçesi Gıda Tarım ve Hayvancılık müdürlüğünde göreve başladı. Nisan 2018'de Van Gıda Kontrol Laboratuvar Müdürlüğüne atandı. Halen bu kurumda görevine devam etmektedir. Evli ve iki çocuk babasıdır.



EKLER

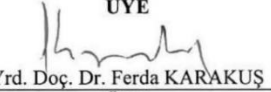
5.1. Ek 1. Kesin Sonuç Onay Belgesi

T.C.
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU

ARAŞTIRMA BAŞVURU ONAY BELGESİ

Araştırmanın Adı	Ratlarda Yüksek Yağlı Diyet İle Beslemenin Obezite Oluşumunu Önlemesi Üzerine Çörek otu Tohumu (<i>Nigella sativa Seed</i>) Ekstraktı Etkisinin Histopatolojik ve Biyokimyasal Olarak Araştırılması
Araştırmanın Yürütücüsü	Prof. Dr. Zabit YENER
Yardımcı Araştırmacılar	Yük. Lis. Öğr. Mahsut IŞIK
Kurumu	Veteriner Fakültesi
Araştırmanın Tahmini Süresi	7 Ay
Kullanılacak Hayvan Türü ve Sayısı	Sıçan 32 Adet
Destekleyecek Kuruluş (lar)	YYÜ Bilimsel Araştırma Proje Başkanlığı
Başvuru Tarihi	11.01.2017

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2017/02	Tarih:02.03.2017
	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi öğretim üyesi/elemanı Prof. Dr. Zabit YENER sorumluluğunda yürütülmesi planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Yüksek Lisans projesi gerekçe, amaç ve yöntemler dikkate alınarak ilgi başvuru belgeleri incelendi. Çalışmanın etik açıdan uygun olduğuna, projenin aşağıdaki hususlar dikkate alınarak yürütülmesine ve proje yürütücüsüne iletilmesine oy birliği/oy çokluğu ile karar verildi. 1) Projede herhangi bir değişiklik gerektiğinde kurulumuzdan onay alınması. 2) Projede çalışacağı bildirilen araştırmacılar da değişiklik olduğunda kurulumuzdan onay alınması. 3) Deney hayvanları üzerinde yapılacak girişimin başlangıç ve bitiş tarihlerinin bildirilmesi. 4) Çalışma süresinde tamamlanamaz ise ek süre talebinde bulunulması. 5) Çalışma tamamlandığında sonuç raporunun gönderilmesi.	

	BAŞKAN/CHAİR  Prof. Dr. Semiha DEDE	
ÜYE  Prof. Dr. Fazıl ŞEN	ÜYE  Prof. Dr. Siddik KESKİN	ÜYE  Prof. Dr. Suphi DENİZ
ÜYE Prof. Dr. N. Tuğba BİNGÖL	ÜYE Doç. Dr. Atilla DURMUŞ	ÜYE Doç. Dr. Abdülbaki AKSAKAL
ÜYE  Doç. Dr. Nalan ÖZDAL	ÜYE  Yrd. Doç. Dr. Özer ALKAN	ÜYE  Yrd. Doç. Dr. Ferda KARAKUŞ
ÜYE  Yrd. Doç. Dr. Canser Yılmaz DEMİR	ÜYE  Yrd. Doç. Dr. Yıldray BAŞBUĞAN	ÜYE Zir. Müh. Kenan YILDIRIMOĞLU
ÜYE Vet. Hek. İsmail Hakkı BEHÇET		

*Bu form YÜHADYEK tarafından doldurulacaktır.

5.2. Ek 2. Tez Orijinallik Raporu

	<p style="text-align: center;">T.C. VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ Sağlık Bilimleri Enstitüsü</p>	
DOKTORA TEZİ ORJİNALLİK RAPORU		

Tarih: 01/07./2019

Tez Başlığı / Konusu: Ratlarda Yüksek Yağlı Diyet ile indüklenen Obezite Oluşumu Üzerine *Nigella sativa*'nın Engelleyici Etkisinin Histopatolojik ve Biyokimyasal Olarak Araştırılması.

Yukarıda başlığı/konusu belirlenen tez çalışmamın Kapak sayfası, Giriş, Ana bölümler ve Sonuç bölümlerinden oluşan toplam 37 sayfalık kısmına ilişkin, 01/07./2019 tarihinde şahsım/tez danışmanım tarafından **Turnitin** intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtreleme uygulanarak alınmış olan orijinallik raporuna göre, tezimin benzerlik oranı % 18 (18) dir.

Uygulanan filtreler aşağıda verilmiştir:

- Kabul ve onay sayfası hariç,
- Teşekkür hariç,
- İçindekiler hariç,
- Simge ve kısaltmalar hariç,
- Gereç ve yöntemler hariç,
- Kaynakça hariç,
- Alıntılar hariç,
- Tezden çıkan yayınlar hariç,
- 7 kelimedenden daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç (Limit match size to 7 words)

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Lisansüstü Tez Orijinallik Raporu Alınması ve Kullanılmasına İlişkin Yönergeyi inceledim ve bu yönergede belirtilen azami benzerlik oranlarına göre tez çalışmamın herhangi bir intihal içermediğini; aksinin tespit edileceği muhtemel durumda doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabul ettiğimi ve yukarıda vermiş olduğum bilgilerin doğru olduğunu beyan ederim.

Gereğini bilgilerinize arz ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı
İmza
Maksut IŞIK

Öğrencinin Adı Soyadı	Maksut IŞIK
Anabilim Dalı	: Patoloji
Öğrenci No	
Programı	: <input checked="" type="checkbox"/> Yüksek Lisans <input type="checkbox"/> Doktora
DANIŞMAN ONAYI UYGUNDUR Prof. Dr. Zabit YENER	ENSTİTÜ ONAYI UYGUNDUR (Unvan, Ad Soyad, İmza)