

Kocatepe Vet.J (2013) 6(1): 51-61
DOI: 10.5578/kvj.5251
Kabul Tarihi : 08.04.2013

DERLEME

REVIEW

Anahtar Kelimeler
Nigella Sativa
Timokinon

Key Words
Nigella Sativa
Thymoquinone

¹Gaziantep Üniversitesi
Meslek Yüksek Okulu
Gaziantep- Türkiye

²Afyon Kocatepe Üniversitesi
Veteriner Fakültesi
Biyokimya Anabilim Dalı
Afyonkarahisar-Türkiye

*Corresponding author

Email: gulcanavci@hotmail.com
Telefon: +90 (272) 228 13 12

Timokinon: *Nigella Sativa*'nın biyoaktif komponenti

Elif BACAĞ GÜLLÜ¹ Gülcan AVCI^{2*}

ÖZET

Nigella Sativa (NS),’dan izole edilen timokinon (TQ) özellikle antioksidan, antihiperlipidemik, antidiyabetik, antiinflatuar, gastroprotektif, hepatoprotektif gibi pek çok yararlı etkilere sahiptir. Bu derlemede TQ’nun biyokimyasal ve fizyolojik özellikleri özetlenmiştir.

...

Thymoquinone: The *Bioactive Component of Nigella Sativa*

S U M M A R Y

Thymoquinone (TQ) which was isolated from *Nigella Sativa* (NS), particularly has the beneficial effects such as antioxidant, anticancerogenic, antihyperlipidemic, antidiabetic, antiinflatuar, gastroprotective, hepatoprotective. The biochemical and physiological properties of TQ was summarized in this review.

GİRİŞ

Günümüzde hayvan ve insan sağlığının korunması amacıyla kullanılan ilaçların ve kimyasal maddelerin risk oluşturması nedeniyle beşeri ve veteriner hekimlik ile gıda ve çevre alanlarında yapılan araştırmaların pek çoğu hem hastalıkların tedavisinde hem de koruyucu hekimlikte bitkisel ürünlerin kullanımını teşvik etmektedir (Dattner 2003). Çörek otu ve tohumundan elde edilen preparatlar, ülkemizde olduğu gibi Ortadoğu ve bazı Asya ülkelerinde soğuk algınlığı, çeşitli romatizma ve iltihabi hastalıklar, idrar söktürücü, astım, gaz giderici ve sarılık gibi pek çok hastalığın alternatif tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (Baytop 1984, Randhawa ve Al-Ghamdi 2002).

1. Çörek Otu

Çörek otu, *Ranunculacea* (*Düğünçiçeğigiller*) familyasının *Nigella sativa* (*NS*) türü olup, bitki çeşitliliği bakımından oldukça zengin olan ülkemizde siyah tohum, siyah kimyon veya bereket tanesi olarak bilinmektedir. Bölgenin iklimine bağlı olarak farklılık göstermekle birlikte *NS* tohumlarının yapısında, uçucu yağlar (% 0.4-0.45), sabit yağlar (% 32-40) proteinler (% 16-19.9), amino asitler, alkaloidler, tanenler, saponinler, lifler (5.5%), karbonhidratlar (% 33.9), mineraller (% 1.79-3.44), askorbik asit, tiamin, niasin, pridoksin ve folik asit bulunmaktadır. Sabit yağın yapısında doymamış yağ asitlerinden oleik asit, linoleik asit, eikozadienoik, araşidonik asit ve linolenik asit bulunurken, doymuş yağ asitlerinden ise miristik asit, palmitik asit ve stearik asit bulunmaktadır. Uçucu yağın yapısında ise nigellon, karvakrol, p-cymene, d-limonen, α ve β -pinen'in yanı sıra farmakolojik olarak aktif temel bileşenlerden başlıca timokinon, ditimokinon, timohidrokinon ve timol yer almaktadır (Randhawa ve Al-Ghamdi 2002, Baytop 1984).

Yapılan çalışmalar çörek otu tohumu ve bileşenlerinin (Resim 1, Resim 2) antikanserojenik (Kaseb ve ark., 2007), antitümöral (Badary 1999), antiülserojenik (Kanter ve ark 2005), antibakteriyel (Halawani 2009), antiinflamatuvar ve analjezik (Abdel-Fattah ve ark 2000), antioksidan (Badary ve ark 2000), hipoglisemik (Badary ve ark 1998, Badary 1999) bağışıklık sistemini güçlendirici (Salem, 2005) etkilerinin olduğunu göstermektedir.



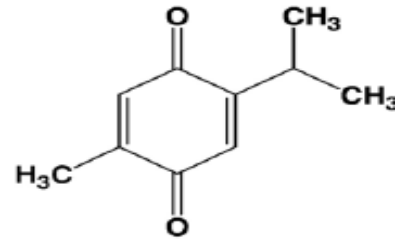
Resim 1. Çörek otu bitkisi (Anonim 2012a)
Figure 1. *Nigella Sativa* L. (Anonim 2012a)



Resim 2. Çörek otu tohumu (Anonim 2012b)
Figure 2. *Nigella Sativa* L. seed (Anonim 2012b)

2. Timokinon

Timokinon (TQ) ($C_{10}H_{12}O_2$, 2-izopropil-5-metil 1, 4-benzokinon) çörek otu uçucu yağında % 18.4-24 oranında bulunan en önemli biyoaktif bileşendir (Resim 3) (Pari ve Sankaranarayanan 2009).



Thymoquinone (TQ)

Resim 3. TQ'nun kimyasal yapısı (Pari ve Sankaranarayanan 2009)
Figure 3. Chemical structure of TQ (Pari ve Sankaranarayanan 2009)

2.1. Timokinonun Etkileri

2.1.1. Antihiperlipidemik ve Antihiperkolesterolemik Etkisi

Günümüzde besinlerde giderek artan yağ içeriğinin, vücut yağ miktarındaki artışa ve obeziteye bağlı olarak hiperleptinemik, hipertrigliseridemik ve hiperkolesterolemik etkilere sebep olduğu bilinmektedir (Kalaivanisailaja ve ark 2003, Garjani ve ark 2009). Yapılan çalışmalarda standart yemle beslenen ratlarda 80 mg/kg (Pari ve Sankaranarayanan 2009) ve 10 mg/kg (Badary ve ark., 2000) dozda peroz olarak verilen TQ'nun vücut ağırlığını etkilemediği bildirilirken, 50 mg/kg dozunda gavajla TQ verilmesi 6 hafta sonunda hem standart diyetle hem de yüksek yağ diyetinde canlı ağırlıkları önemli düzeyde düşürdüğü (Bacak Güllü 2010) bildirilmektedir. Benzer şekilde çörek otu yağının 6. haftadan itibaren canlı ağırlığını düşürdüğü ve bu düşüşün TQ'nun besin alımını azaltıcı etkisinden kaynaklanabileceği bildirilmektedir (Zaoui ve ark 2002).

Moleküler düzeyde kolesterol seviyesinin düzenlenmesi, LDL reseptör geninin ekspresyonu aracılığıyla LDL'nin hücreye alınması ve 3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzim A redüktaz (HMG-COAR) geninin baskılanmasıyla da kolesterol sentezinin azaltılması olmak üzere başlıca iki mekanizma ile gerçekleşmektedir. Yapılan çalışmalarda diyetle % 1 kolesterol ilave edilerek 8 hafta boyunca beslenen ratlarda ticari TQ'nun (20, 50, 100 mg/kg) ve çörek otu tohumlarından elde edilen zengin fraksiyonlu TQ'nun (0, 1, 1.5 g/kg) her ikisinin de canlı ağırlığını, besin alımını, plazma total kolesterol (TK) ve düşük dansiteli lipoprotein (LDL) düzeyini önemli derecede azalttığı bildirilirken (Al-Naqeep ve ark 2009, İsmail ve ark 2010) aynı zamanda LDL reseptörü mRNA ekspresyonunun arttığı buna karşın HMG-COAR'ın mRNA düzeyinin belirgin olarak baskılandığı belirtilmektedir (Al-Naqeep ve ark 2009).

Hiperkolesteroleminin, ateroskleroz, miyokardial enfarktüs ve serebral paraliz gibi hastalıkların gelişiminde bir risk faktörü olduğu bilinmektedir (Child ve Kuksis 1993). Dolaşımda yüksek dansiteli lipoproteindeki (HDL) artış dokulardaki kolesterolün azaltılmasını sağlarken LDL'deki düşüş de kardiovasküler hastalıkların gelişim riskini azaltmaktadır (Nofer ve ark 2002). TQ'nun hipokolesterolemik etkisi, antioksidan kapasitesinden ve gen metabolizmasında etkin rol almasından kaynaklanabilir ki, bu tür antioksidan bileşikler kısmen LDL'yi oksidasyona karşı koruyarak etki göstermektedir (Zaoui ve ark 2002, Al-Naqeep

ve ark 2009, İsmail ve ark 2010). Nitekim farklı günlerde ve dozlarda (0.5, 1, 2, 4, 6 ve 8 mg/kg/gün, i.p.) verilen TQ'nun 4. günden itibaren TK, HDL ve LDL düzeylerini belirgin olarak düşürdüğü belirtilmektedir (Bamosa ve ark 2002). Bacak Güllü (2010) ratlarda TQ'nun standart diyetlere ilavesi ile kontrole göre HDL ve LDL, yağlı diyetle ilavesinde ise trigliserid (TG), LDL ve çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) düzeylerini önemli ölçüde azalttığını bildirmektedir. Ayrıca tavşanlarda TQ'nun oksidatif stresi ve aterogenezi azalttığı bildirilmektedir (Ragheb ve ark., 2009). İçme suyuna TQ ilave edilmesinin, doksorubisinin (DOX) indüklediği proteinüri ve albuminüriyi belirgin olarak engellediği ve nefrotik sendromla ilişkili hiperlipidemi ve proteinüri için TQ'nun koruyucu bir bileşik olarak kullanılabileceği belirtilmektedir (Badary 2000).

2.1.2. Antioksidatif Etkisi

Ortaklanmamış elektronları nedeniyle oldukça kararsız bir yapı gösteren serbest radikallerin biyolojik yapılarda meydana getirdiği oksitleyici hasarlar, özellikle kardiyovasküler bozukluklar ve kanser gibi birçok hastalığa neden olmaktadır. Serbest radikaller elektriksel olarak yüklü olup, hücre membranı içinden geçerek vücuttaki nükleik asitler, proteinler ve enzimler ile reaksiyona girer ve yıkım oluştururlar (Salem, 2005). Çeşitli mekanizmalar ile antioksidan özellik gösteren TQ'nun süperoksit radikal anyonu ve hidroksil radikallerini içeren birçok reaktif oksijen türlerinin süpürücüsü olduğu (Badary ve ark., 2003) ve 5-hidroksieikozatetraenoik asit ile 5-lipoksijenaz sentezini inhibe ettiği bildirilmektedir (El-Dakhkhny ve ark 2002). DOX ile indüklenen nefropatide ise TQ'nun lipid peroksidasyonunu engelleyerek antioksidan özellik gösterdiği ve nefropatiyi baskıladığı bildirilmektedir (Badary ve ark 2000). TQ ve sentetik tertbutilhidrokinon (TBHQ)'un kuvvetli antioksidan ve prooksidan etkileri olduğu ve her ikisi de konsantrasyona bağlı olarak demire bağlı mikrozomal lipid peroksidasyonunu inhibe ettiği belirtilirken, TQ'nun süperoksit anyon süpürücü olarak TBHQ'dan daha aktif olduğu gösterilmiştir (Badary ve ark 2003).

Sıçanlarda yapılan çalışmada koroner, serebral ve periferel damar hastalıklarında risk oluşturan hiperhomosisteinemiye karşı TQ'nun koruma sağladığı (El-Saleh ve ark 2004) aynı zamanda TQ'nun çörek otu tohumundaki diğer bileşenlerden daha yüksek antioksidan aktivite gösterdiği bildirilmektedir (Bourgou ve ark 2010). Ratlarda N-

nitro-L-arjinin metil esterleri (L-NAME) ile nitrik oksidin kronik inhibisyonundan sonra verilen TQ'nun glutasyon (GSH) düzeyini artırırken enzimatik ve nonenzimatik sistemlerdeki süperoksit radikallerin in vitro sentezini inhibe ettiği ve bu antioksidan aktivitesi hipertansiyon ve renal hasara karşı korumada umut verici bir bileşik olduğu belirtilmektedir (Khatab ve Nagi 2007). Ratlarda civa klorür tarafından indüklenen renal oksidatif hasarın önlenmesinde TQ'nun apoptozis ve proliferatif reaksiyonları azalttığı ve TQ'nun inorganik civa intoksikasyonunun sebep olduğu akut renal yetmezliğin korunmasında klinik önemi olduğu bildirilmektedir (Fouda ve ark 2008). Streptozotosin (STZ) ile diyabet oluşturulan ratlarda kalp ve beyindeki oksidatif stres araştırılmış ve diyabetlilerde glutasyon-S-transferaz (GST), glutasyon (GSH) ve katalaz (CAT)'daki belirgin azalma ile oksidatif stresin olduğu, bu düşük düzeylerin hem çörek otu yağı hem de TQ verilmesi ile iyileştirildiği belirtilmektedir (Hamdy ve Taha 2009).

Kolon içine % 3 asetik asit enjekte ederek kolit oluşturulan ratlarda TQ'nun tam bir koruyucu etki gösterdiği, bu koruyucu etkinin kısmen antioksidan etkisinden kaynaklandığı bildirilmektedir (Mahgoub 2003). Ratlarda etanol ile indüklenen akut gastritte TQ verilmesinin ülser indeksini ile malondialdehit (MDA) seviyesini azalttığı ve GSH sentezini artırdığı belirtilmekte ve TQ'nun gastroprotektif etkinliğinin kısmen antioksidan özelliğine bağlı olduğu ortaya konmaktadır (Arslan ve ark 2005).

2.1.3. Anti-diyabetik Etkisi

Diyabet organizmadaki insülin sentezi yetersizliği yada direnciden kaynaklanmakta olup kan glikoz düzeyinin yüksekliği ile karakterize metabolik bir hastalık olarak tanımlanmaktadır. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar TQ'nun hipoglisemik (Badary ve ark 1998, Badary 1999, Hawsawi ve ark 2001, El-Mahmoudy ve ark 2005b) ve antidiyabetik (Fararh ve ark. 2005) etkiye sahip olduğunu ortaya koymaktadır. Nitekim Hawsawi ve ark (2001) ratlarda (0,5, 1, 2, 4, 6 ve 8 mg/kg) intraperitoneal yolla verilen TQ'nun glikoz düzeylerini düşürdüğünü bildirmektedir. Timokinonun insülin sekresyonu üzerindeki moleküler mekanizması henüz aydınlatılmış olmamakla birlikte, insülin sekresyonunu artırarak glikoz kullanımında artışa ve glikoneogenezi engelleyerek kan glikozunun düşmesine neden olduğu belirtilmektedir (Pari ve Sankaranarayanan 2009, Fararh ve ark 2005). Buna karşın, diyabet olmayan normal ratlara (50 mg/kg/gün, gava) TQ verilmesinin diyabetlilerdekinin aksine kontrol gruba göre plazma

insülin düzeyini azalttığı ve plazma glikoz seviyesini de artırdığı bildirilmektedir (Bacak Güllü 2010).

STZ ile diyabet oluşturulan farelerde gebelik esnasında TQ verilmesinin embriyoların maturasyonu ve büyüklüklerinde artışa neden olduğu ve serbest radikalleri azaltıp embriyo malformasyon oranlarını düşürdüğü bildirilmektedir. Böylece diyabetik dişilerin gebeliklerinde kullanılan TQ'nun yararlı olduğu ortaya konmaktadır (Al-Enazi 2007). Tek doz STZ enjeksiyonu ile diyabet oluşturulan ratlara enjeksiyondan 3 gün önce başlanarak 4 hafta boyunca 50 mg/kg/gün TQ oral verildiği çalışmada, TQ'nun yüksek olan serum glikoz seviyesini düşürdüğü, düşük olan serum insülin konsantrasyonunu ise arttırdığı bildirilmektedir. Belirlenen bu bulgular ışığında TQ'nun diyabetin neden olduğu oksidatif stresin azalmasında ve β -hücre bütünlüğünün korunmasında tedavi edici etki gösterdiği ve bunun sonucunda da TQ'nun oksidatif strese karşı β -hücrelerinin korunmasında klinik olarak kullanımının faydalı olabileceği belirtilmektedir (Kanter 2009)

TQ'nun (3 mg/kg, 3 gün) insüline bağlı diyabette (tip1) STZ'nin toksik etkisini indirgeyerek patojenik prosesi azaltmada etkili olabileceği, insüline bağlı olmayan diyabette (tip 2) ise yüksek glikoz düzeylerini normalize ederek iyileştirici etkiye sahip olabilecekleri belirtilirken, TQ'nun bu etkisi serbest radikalleri toplayıcı ve sitoprotektif özelliklerine bağlanmaktadır (El-Mahmoudy ve ark 2005a). Benzer şekilde aynı araştırmacılar, STZ'li (45 mg/kg, i.p.) ratlara TQ (3 mg/kg, i.p., 3 ve 30 günlük iki grup) vermişler, 3. ve 30. günlerde insülin düzeylerinin STZ'li grupla karşılaştırıldığında TQ ilave edilen grupta belirgin olarak yükseldiğini ve kontrol grubundaki seviyelere yaklaştığını belirtmektedirler (El-Mahmoudy ve ark 2005b)

Glikozillenmiş hemoglobin glikoz ile hemoglobin molekülünün nonenzimatik reaksiyonu sonucu oluşmaktadır ve geçmişe yönelik kan glikozunun takibinde HbA_{1c} düzeyleri klinik önem taşımaktadır (Ezenwaka ve ark 2009). Timokinonun total HbA_{1c}'yi önemli derecede düşürdüğü bildirimleri bulunmaktadır (Fararh ve ark 2005, Pari ve Sankaranarayanan 2009). Buna göre normal kontrol, 80 mg/kg TQ verilen normal fareler, diyabetik kontrol ve 20, 40 ve 80 mg/kg TQ ile muamele edilmiş diyabetik fareler üzerinde yapılan çalışmada, artan TQ miktarlarının HbA_{1c} düzeyinde düşüşe neden olduğu ve en fazla düşmenin 80 mg/kg dozda gerçekleştiği gözlenmiştir. Ayrıca TQ'nun glikoz 6-fosfataz ve fruktoz 1,6-bisfosfataz aktivitelerini düşürdüğü bildirimleri de (Pari ve

Sankaranarayanan 2009) göz önüne alındığında, TQ'nun glikozun dokularda kullanımını artırarak ve insülin salınımı aracılığıyla glikoneogenezi azaltarak etki ettiği görülmektedir.

2.1.4. Antitümoral ve Antikanserojenik Etkisi

Hücrelerinin sürekli ve kontrolsüz olarak çoğalması olarak tanımlanan kanser, hücrelerin çoğalmasını, farklılaşmasını ve hücre döngüsünü kontrol eden genlerde meydana gelen değişikliklerden kaynaklanmaktadır. Pek çok *in vivo* ve *in vitro* araştırmalar ile NS tohumlarının ve aktif bileşenlerinin antitümöral etkileri gösterilmiştir. Araştırmalar TQ'nun göğüs ve yumurtalık adenokarsinomu (Shoieb ve ark 2003), kolorektal kanser (Gali-Muhtasib ve ark 2004a), neoplastik keratinositler (Gali-Muhtasib ve ark 2004b), insan osteosarkomu (Roepke ve ark 2007), fibrosarkoma, akciğer karsinomu, prostat kanseri (Kaseb ve ark 2007) gibi pek çok kanser çeşidinde hücrelerin proliferasyonu üzerine inhibitör etki gösterdiğini ortaya koymaktadır. Timokinon ve ditimokinon, sitotoksik etkisini, hücre G1 fazında iken apoptozisi tetikleyerek durdurmaktadır. Hücre büyümesinin durdurulması ise p53'ün gen ekspresyonu ile protein ekspresyonunun artırılması ve anti-apoptotik Bcl-2 proteininin inhibe edilmesi ile sağlanmaktadır (Gali-Muhtasib ve ark 2004b).

Farelerde benzopirenin indüklediği ön mide karsinomuna ve kemik iliği hücrelerindeki kromozomal bozukluklarda TQ'nun hasarlı hücreleri ve kromozom bozukluklarının frekansını belirgin olarak azalttığı bildirilmiştir (Badary ve ark 2007). TQ'nun antiproliferatif ve proapoptik etkilerinin insan osteosarkoma hücrelerinde araştırıldığı çalışmada TQ, normal osteoblastlara karşı oldukça az toksisite göstermesi nedeniyle umut verici bir bileşik olarak değerlendirilmiştir (Roepke ve ark 2007). Ayrıca TQ'nun hepatoselüler karsinoma hücrelerini konsantrasyona bağlı olarak önemli ölçüde yavaşlattığı ve hepatoselüler karsinom tedavisi için umut verici bir antikanser bileşiği olduğu gösterilmiştir (Ahmed ve ark 2008). Yi ve ark (2008) TQ'nun insan umbilikal veni endotel hücre göçünü, invazyonunu, proliferasyonunu ve tüp şekillenmesini inhibe ettiğini tespit etmişlerdir. Bu sonuçlar TQ'nun tümör anjiyogenezisini ve tümör büyümesini inhibe ettiğini ve kanser tedavisi için potansiyel bir ilaç olarak kullanılabileceğini ortaya koymuştur. TQ'nun nükleer faktör-B'ye bağımlı antiapoptotik genleri azaltarak kemoterapatik bileşikler tarafından indüklenen pankreas hücrelerinin ölümünde etkili olduğu ve antitümöral ilaçlarla TQ'nun birlikte

kullanılmasının ise büyüme inhibisyonunu artırdığı gösterilmektedir (Banerjee ve ark 2009).

2.1.5. Sindirim Sistemine Etkisi

Erkek Wistar albino ratlarda akut alkolün neden olduğu gastrik mukozal lezyonlara karşı TQ'nun ve NS yağının gastroprotektif etkisi olduğu ve bu etkinin kısmen onların radikal süpürücü etkilerinden kaynaklanabileceği bildirilmiştir (Kanter ve ark 2005). Benzer şekilde çörek otu uçucu yağının ve TQ'nun mide mukozasındaki redoks durumunun korunmasıyla ilişkili olarak gastroprotektif etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (El-Abhar ve ark 2003).

2.1.6. İmmün Sisteme Etkisi

Doğal bağışıklık, makrofajlar, doğal katil hücreler, granülositler gibi hücreleri kapsarken, kazanılmış bağışıklık ise spesifik antikör salgılayan B hücreleri aracılı bağışıklığı ve CD4+ ve CD8+ T hücreleri aracılı hücrel bağışıklığı kapsamaktadır (Lucey ve ark 1996). Nigella sativa yağının ve TQ'nun T hücrelerine ve immün yanıtı aracılık eden öldürücü hücrelerin artışını sağladığı ve önemli immünomodülatör etki gösterdiği ifade edilmektedir (Salem 2005). İnflamasyonlu ve otoimmün hastalıklarının iyileştirilmesinde TQ'un makrofajlarda nitrik oksit (NO) üretimini azaltarak yararlı olabileceğini ortaya koymuştur. TQ, lipopolisakkarit (LPS) tarafından uyarılan makrofajların supernatantlarında nitrit üretimini azaltmış, periton makrofajlarındaki indüklenbilir nitrik oksit sentaz (iNOS) protein düzeyini de konsantrasyona bağlı olarak düşürmüştür (El-Mahmoudy ve ark 2002).

2.1.7. Analjezik ve Antiinflamatuar Etkisi

Farelerde TQ'nun ağrının erken ve geç safhalarında etkili olduğu ve ağrıyı baskıladığı bildirilmektedir (Abdel-Fattah ve ark 2000). İnflamasyon, siklooksijenaz (COX) ve lipooksijenaz (LO) olmak üzere başlıca iki enzim tarafından düzenlenmektedir. Bunlardan COX yolunda prostaglandinler (PG) sentezlenirken, LO yolunda ise lökotrienler (LT) sentezlenmektedir ki bunlar alerji ve inflamasyonda görev almaktadırlar. TQ, kalsiyum iyonofor ile uyarılan rat peritoneal lökositlerindeki araziidonik asit metabolizmasının hem COX hem de LO yollarını inhibe etmektedir. Bu yüzden COX ve LO'nun inhibisyonu, TQ'nun antiinflamatuar etkilerini düzenleyen anahtar bir faktördür (Mansour ve Tornhamre 2004). Farelerde allerjik havayolu inflamasyonu modelinde TQ'nun, akciğer eozinofili ve kadeh hücrelerinde hiperplaziye, PGD2 ve COX-2'nin inhibisyonuna neden olduğu, böylece

antiinflamatuvar etki gösterdiği belirtilmektedir (El Mezayen ve ark 2006). Ayrıca TQ'nun polimorf nükleer lökositlerden olan 5-lipooksijenazı ve 5-hidroksieikozatetraenoik asit üretimini inhibe ettiği ve TQ'nun inflamatuvar hastalıkların iyileştirilmesinde etkili olabileceği bildirilmektedir (El-Dakhkhny ve ark 2002).

Benzer bir çalışmada LPS ile indüklenen rat bazofil hücresinde TQ'nun TNF α mRNA ekspresyonunu ve protein üretimini önemli ölçüde inhibe ettiği ve NF- κ B'nin nükleer transaktivasyonunu modüle ederek proinflamatuvar yanıtları azalttığı belirtilmektedir (El Gazzar ve ark 2007). Pankreas duktal adenokarsinoma hücrelerinde TQ'nun doz ve zamana bağlı olarak COX-2, interlökin (IL)-1beta, TNF- α sentezini azalttığı ve NF- κ B'nin inhibisyonuna paralel olarak antiinflamatuvar aktiviteye sahip olduğunu belirtilmektedir (Chehl ve ark 2009).

2.1.8. Antibakteriyel, Antihelmintik ve Antifungal Etkileri

Çörek otu esansiyel yağının iki ana bileşeni olan TQ ve timohidrokinonun (THQ) Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa, Shigella flexneri, Salmonella typhimurium, Salmonella enteritidis ve Staphylococcus aureus'a karşı antibakteriyel etkinliği araştırılmıştır. S.aureus TQ'ya yüksek derecede duyarlılık gösterdiği, buna göre TQ'nun 3 μ g/ml dozunun bakteriyostatik, 6 μ g/ml dozunun ise bakterisit etki için yeterli olduğu bildirilmektedir. S.aureus'a karşı bakteriyostatik ve bakterisit etkili olabilmesi için THQ konsantrasyonlarının sırasıyla 400 μ g/ml ve 800 μ g/ml olduğu ve bu miktarların TQ'nunkinden 100 kat daha fazla olduğu belirtilmektedir. Diğer Gram-negatif bakteriler hem TQ ve THQ'ya daha az duyarlı bulunmuş olup onların minimum inhibitör konsantrasyonlarının ve minimum bakteriyel konsantrasyonlarının 200 ile 1600 μ g/ml arasında değiştiği belirlenmiştir (Halawani 2009). TQ ve THQ'nun antibiyotikler ile kombinasyonunun S. aureus'da sinerjistik etki gösterdiği bildirilmektedir (Halawani 2009). NS tohumlarının yağı ve bileşenlerinin S. aureus ve E. coli üzerinde antibakteriyel özellikleri araştırılmış ve kloramfenikolün pozitif kontrol olarak kullanıldığı çalışmada NS yağının antibakteriyel özelliğinin timokinondan kaynaklandığı belirtilmektedir (Bourgou ve ark 2010). NS tohumu dietil eter ekstraktının farelerde öldürücü olmayan derialtı stafilkok enfeksiyonunda, enfeksiyon bölgesine enjekte edildiğinde enfeksiyonu tamamen tedavi ettiği bildirilmektedir (Hanafy ve Hatem 1991).

Tropikal bir hastalık olan Şistosomiyazis ile enfekte edilen fare hücrelerinde hem çörek otu ekstraktının hem de TQ'nun Şistosomiyazis'in sebep olduğu kromozomal bozuklara karşı potansiyel koruyucu bileşikler olabileceği bildirilmektedir (Aboul-Ela, 2002).

Çörek otu tohumu ve TQ'nun eter ekstresinin antifungal aktivitesinin araştırılmasından elde edilen bulgular deri mantar enfeksiyonlarının tedavisinde halk ilacı olarak çörek otunun kullanımını desteklemiş ve antidermatofit ilaçlar için bir kaynak oluşturmuştur (Aljabre ve ark., 2005).

2.1.9. Sinir Sistemine Etkisi

Yapılan çalışmalar, kronik toluene maruz kalan ratlarda TQ ve NS verilmesinin hipokampusdaki nörodejenerasyonlarda morfolojik düzelme sağladığını ve tedavi için kullanımlarının faydalı olabileceğini bildirmektedir (Kanter 2008). Benzer şekilde nöral bozuklukların patolojilerinde TQ'nun nöroprotektif etkili bir bileşik olduğu bildirilmektedir (Al-Majed ve ark (2006)

2.1.10. Solunum Sistemine Etkisi

Akut solunum sıkıntısı sendromu (Acute respiratory distress syndrome, ARDS) ve akut akciğer yaralanmasında (ALI) tedavi yöntemlerinin çoğu hala destekleyici amaçlıdır. Bu amaçla yapılan bir çalışmada mide suyunu ile ALI/ARDS oluşturulan ratlarda, TQ'nun hem de steroidlerin akciğer dokusunu insan mide suyunun zararlı etkilerinden koruduğunu ortaya koymaktadır (Işık ve ark 2005). TQ'nun bronşiyal astım ve inflamasyon üzerinde antiinflamatuvar ve immun stimülatör etkiye sahip olduğu araştırılmış olmakla beraber, bu etkilerin mekanizmaları ve faktörleri hakkındaki bilgiler oldukça azdır. (El Gazzar ve ark 2006a). El Gazzar ve ark (2006a) ovalbumin farelere havayolu ile verilmeden önce i.p enjekte edilen TQ akciğer eozinofilinde artışa sebep olduğunu bildirmektedir. Aynı zamanda TQ, akciğer dokularında allerjenin indüklediği eozinofilik inflamasyonu ve kadeh hücrelerinden mukus üretimini belirgin olarak inhibe etmiştir. Benzer bir çalışmada TQ'nun deneysel astımda antiinflamatuvar etkiye sahip olduğu belirlenmiştir (El Gazzar ve ark 2006b).

2.1.11. Dolaşım Sistemine Etkisi

TQ'nun ratlarda doza bağlı olarak arteriyel kan basıncını ve kalp atışını azalttığı bildirilmektedir (El Tahir ve ark 1993). Kanserin çeşitli tiplerinin tedavisi için kullanılan DOX'un, kardiyomiyopati, kalp krizi

ve kardiyotoksitete gibi yan etkileri nedeniyle klinikte kullanımı kısıtlıdır. Yapılan çalışma DOX'un tek doz enjeksiyonundan 5 gün önce verilen TQ'nun (8 mg/kg/gün, p.o) ilacın antitümör aktivitesini azaltmaksızın yan etkisi olan kardiyotoksititeyi iyileştirdiğini bildirmektedir (Nagi ve Mansour 2000).

2.1.12. Boşaltım Sistemine Etkisi

Çeşitli tümörlere karşı kullanılan etkili bir kemoterapötik ilaç olarak kullanılan ancak nefrotoksite ve kemik iliği fonksiyonlarının inhibisyonu gibi yan etkileri bulunan Cisplatinin, bu olumsuz etkilerine karşı TQ'nun iyileştirici etkisi araştırılmıştır. Farelere ve ratlara Cisplatinin tek doz enjeksiyonundan 5 gün önce ve 5 gün sonra verilen TQ'nun serum üre ve kreatinin düzeyinde belirgin bir azalmaya ve kreatinin klirensi ve poliüride de belirgin bir iyileşmeye neden olduğu ortaya konmuş olup TQ'nun nefrotoksititeyi iyileştirdiği gösterilmiştir (Badary ve ark 1997). Hadjzadeh ve ark (2008) ratlarda etilen glikolün neden olduğu böbrek taşları üzerine TQ'nun etkisinin araştırdığı çalışmada TQ'nun idrarda oksalatı azalttığını ve serum kalsiyum düzeylerinin belirgin olarak yükselttiğini belirlemişlerdir. Düşük dozdaki TQ'nun böbrek taşlarının tedavisinde kullanılabileceğini bildirmişlerdir.

2.1.13. Karaciğeri Koruyucu Etkisi

Karbon tetraklorürün (CCl₄) neden olduğu hepatotoksititeye karşı TQ'nun koruyucu etki gösterdiğini ve bu etkisininin muhtemelen antioksidan aktivitesinden kaynaklandığı belirtilmektedir. Karbon tetraklorür ile karaciğer hasarı oluşturulan farelerde TQ (8 mg/kg vücut ağırlığı/gün, oral)'nun karaciğer toksisitesini azalttığı görülmüştür (Al-Gharably, 1997). Benzer şekilde Mansour (2000) farelerde TQ'nun (16 mg/kg/gün, içme suyu); yükselmiş olan serum enzimleri (ALT, AST ve LDH) ve hepatik MDA düzeyini azaltarak hepatotoksititeyi iyileştirdiği bildirilmiştir. Ayrıca TQ'nun antioksidan ve anti-inflamatuar özelliğinden dolayı alkolün indüklediği karaciğer hastalıklarının tedavisinde etkin bir bileşik olarak kullanılabileceği belirtilmektedir (Alsaif 2007). TQ'nun oral olarak verilmesinin kimyasal karsinojenlere ve toksisiteye karşı TQ'nun profilaktik bir bileşik olarak kullanılabileceği de ifade edilmektedir (Nagi ve Almakki 2009).

2.1.14. Kemikler Üzerine Etkisi

Femoral bozuklukluğu olan hayvan modellerinde TQ'nun kemik iyileşmesindeki etkilerinin değerlendirildiği çalışma sonuçları, TQ'nun önemli yaşamsal ve reproduktif organlarda belirgin bir yan etkisi olmaksızın kemik iyileşmesini arttırdığını göstermiştir (Kirui ve ark 2004). Budancamanak ve ark (2006) deneysel artritis üzerinde TQ ve Metotreksat'ın (MTX) koruyucu etkisinin araştırıldığı çalışma sonucuna göre, MTX'e benzer olarak TQ'nun romatoid artritin tedavisi için faydalı olabileceğini göstermiştir.

2.1.15. *Nigella Sativa* ve Timokinonun Toksik Özelliği

Literatürde NS tohumları ve bileşenlerinin olası toksik etkileri üzerine yapılmış pek fazla çalışma bulunmamaktadır. Zaoui ve ark (2002) yaptıkları çalışmada NS için farelerde akut toksisite LD₅₀ değerlerini tek doz, oral uygulamada 28.8 mL/kg vücut ağırlığı, yine tek doz, i.p uygulamada ise 2.06 mL/kg vücut ağırlığı olarak saptamıştır. Kronik toksisitede ratlar (12 hafta/gün,oral) NS ekstraktına tabi tutulmuş olup LD₅₀ değerlerinin 2 mL/kg vücut ağırlığı olduğu tespit edilmiştir. Deneme sonunda karaciğer enzim düzeylerinde değişim ve herhangi histopatolojik modifikasyon gözlenmediği bildirilirken, serum kolesterol, trigliserid ve glikoz düzeyleri ile lökosit ve trombosit sayısında kontrole göre belirgin bir düşüş, hematokrit ve hemoglobin düzeylerinde ise belirgin bir artış olduğu görülmüştür.

TQ'nun hücre koruyucu özellikleri farelerde akut ve subkronik oral uygulamalar ile araştırılmış olup akut verilmesinden sonra LD₅₀ değeri 2.4 g/kg olarak tespit edilmiştir. TQ (2 ve 3 g/kg) verildikten 24 saat sonra karaciğer, böbrek ve kalp dokularında GSH düzeyi azalmış, plazma üre ve kreatin konsantrasyonları, alanin aminotransferaz (ALT), laktat dehidrogenaz (LDH), ve kreatin fosfokinaz (CPK) enzim aktiviteleri önemli ölçüde arttırmıştır. Aynı çalışmada TQ subkronik olarak (% 0.01, % 0.02 ve % 0.03, içme suyu, 3 ay) verildiğinde ise toksisite belirtisi veya mortalite görülmemiştir. TQ'nun günlük ortalama alımı yaklaşık olarak 30, 60 ve 90 mg/kg/gün olmuştur. Vücuttaki organ ağırlıklarında yiyecek ve su alınımında veya idrar ve gaita çıkışında belirgin bir toksikolojik değişiklik görülmemiştir. Ayrıca doku GSH, plazma üre, kreatin ve TG, ALT, LDH ve CPK enzim aktivitelerini de etkilememiştir. Histolojik incelemede herhangi bir doku hasarı belirlenmemiştir. Ancak TQ açlık plazma glikoz düzeyinde belirgin bir azalma

meydana getirmiştir. Bulgular farelerde TQ'nun akut oral toksisitesinin düşük seviyelerde olduğunu göstermiştir. Subkronik olarak verildiğinde ise hücre içi koruyucu aktiviteye sahip olacağı belirtilmiştir (Badary ve ark., 1998).

TQ'nun çeşitli dozlarda (4, 8, 12,5, 25 ve 50 mg/kg, i.p) olarak verilmesi CCl₄'ün indüklediği biyokimyasal parametreleri değiştirmemiştir. Ancak, yüksek dozlarda verildiğinde öldürücü etki göstermiş ve LD₅₀ değeri 90.3 mg/kg olarak belirlenmiştir (Mansour ve ark 2001). TQ 8 mg/kg i.p verildiğinde toksik olarak bulunmuştur (Bamosa ve ark 2002).

TQ'nun i.p. enjeksiyonundan sonra farelerdeki LD₅₀ değeri 104.7 mg/kg (89.7-119.7 mg/kg, %95 güvenilirlik) olarak, oral verildikten sonra ise 870.9 mg/kg (647.1-1094.8 mg/kg, %95 güvenilirlik) olarak belirlenmiştir. Ratlarda ise TQ'nun i.p enjeksiyonundan sonra elde edilen LD₅₀ değeri 57.5 mg/kg (45.6-69.4 mg/kg, %95 güvenilirlikle), oral verildikten sonraki değeri ise 794.3 mg/kg (469.8-1118.8 mg/kg, %95 güvenilirlikle) olarak bulunmuştur. Bu belirlenen LD₅₀değerlerinin, TQ'nun antiinflamatuvar, antioksidan ve antikanser etkileri için kullanılan i.p dozajlarından 10-15 kez, oral dozajlarından ise 100-150 kez daha büyük olduğu tespit edilmiştir. Araştırma sonucunda, TQ'nun deney hayvanlarına özellikle oral verildiğinde oldukça güvenli bir bileşik olduğu belirtilmektedir (Al-Ali ve ark 2008).

SONUÇ

Sonuç olarak başlıca antihiperlipidemik, antidiyabetik ve antioksidan gibi pek çok özellikleri olduğu tespit edilen TQ'nun çeşitli sebeplere bağlı olarak gelişen metabolik bozuklukların tedavisinde, ilaca bağlı yan etkilerin hafifletilmesinde ve dolayısıyla koruyucu hekimlik alanında değerlendirilebileceği kanaatine varılırken aynı zamanda metabolik yollar üzerindeki etkilerinin daha iyi anlaşılabilmesi açısından da farklı doz ve süreleri içeren ilave çalışmalara gereksinim olduğu düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

- Abdel-Fattah AFM, Matsumoto K, Watanabe H. 2000.** Antinociceptive effects of *Nigella sativa* oil and its major component, thymoquinone in mice. *European Journal of Pharmacology*, 400: 89-97.
- Aboul-Ela EI. 2002.** Cytogenetic studies on *Nigella sativa* seeds extract and thymoquinone on

mouse cells infected with schistosomiasis using karyotyping. *Mutation Research*, 516: 11-17.

- Ahmed WA, Hassan SA, Galeb FM, El-Taweel MA, Abu-Bedair FA. 2008.** The in vitro promising therapeutic activity of thymoquinone on hepatocellular carcinoma (HepG2) cell line. *Global Veterinaria*, 2 (5): 233-241.
- Al-Ali A, Alkhawajah AA, Randhawa MA, Shaikh NA. 2008.** Oral and intraperitoneal LD50 of thymoquinone, an active principle of *Nigella sativa*, in mice and rats. *J Ayub Med Coll Abbottabad*, 20(2): 25-7.
- Al-Enazi MM. 2007.** Effect of thymoquinone on malformations and oxidative stress-induced diabetic mice. *Pakistan Journal of Biological Sciences*, 10(18): 3115-3119.
- Al-Gharably N, Badary O, Nagı MN, Al-Shabanah OA, Al-Sawaf HA, Al-Rikabi AC, Al-Bekari AM. 1997.** Protective effect of thymoquinone against carbontetrachloride-induced hepatotoxicity in mice. *Res Commun Pharmacol Toxicol*, 2: 41-50.
- Aljabre SHM, RandhawaMA, Akhtar, N, Alakloby OM, Alqurashi AM, Aldossary A. 2005.** Antidermatophyte activity of ether extract of *Nigella sativa* and its active principle, thymoquinone. *Journal of Ethnopharmacology*, 101: 116-119.
- Al-Majed AA, Al-Omar FA, Nagı MN. 2006.** Neuroprotective effects of thymoquinone against transient forebrain ischemia in the rat hippocampus *European Journal of Pharmacology*, 543: 40-47.
- Al-Naqeep G, Ismail M, Yazan LS. 2009.** Effects of thymoquinone rich fraction and thymoquinone on plasma lipoprotein levels and hepatic low density lipoprotein receptor and 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase genes expression. *Journal of Functional Foods*, 1(3): 298-303.
- Alsaif MA. 2007.** Effect of thymoquinone on ethanol-induced hepatotoxicity in Wistar rats. *J of Med Sci*, 7(7): 1164-1170.
- Anonim a. 2012.** Erişim: lokmanhekim.wordpress.com; Erişim tarihi; 01.05.2012.
- Anonim b.2012.** Erişim: diyet.bilgini.net; Erişim tarihi; 01.05.2012.
- Arslan S O, Gelir E, Armutçu F, Coşkun O, Gürel A, Sayan H, Çelik IL. 2005.** The

protective effect of thymoquinone on ethanol-induced acute gastric damage in the rat. *Nutrition Research*, 25: 673-680.

- Bacak G 2010.** Yağlı diyet ile beslenen sıçanlarda timokinon'un plazma leptin, karnitin, paraoksanaz, tiroid hormonları, insülin ve glikoz ile lipid profiline etkilerinin araştırılması. AKÜ, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tez no: 2010-005, Afyonkarahisar.
- Badary OA, Abdelnaim AB, Abdel-Wahap MH, Farid MA, Hamada FMA. 2000.** The influence of thymoquinone on doxorubicin-induced hyperlipidemic nephropathy in rats. *Toxicology*, 143: 219-226.
- Badary OA. 1999.** Thymoquinone attenuates ifosfamide-induced Fanconi syndrome in rats and enhances its antitumor activity in mice. *Journal of Ethnopharmacology*, 67:135-142.
- Badary OA, Abd-Allah, MF, El-Mahdy, MA, Salama, SA, Hamada, FM. 2007.** Anticlastogenic activity of thymoquinone against benzo(a)pyrene in mice. *Food and Chemical Toxicology*, 45: 88-92.
- Badary OA, Al-Shabanah OA, Nagı MN, Al-Bekarı AM, Elmazar MMA. 1998.** Acute and subchronic toxicity of thymoquinone in mice. *Drug Development Research*, 44: 56-61.
- Badary OA, Taha RA, Gamal El-Din AM, Abdel-Wahab MH 2003.** Thymoquinone is a potent superoxide anion scavenger. *Drug Chem Toxicol* 26(2): 87-98.
- Bamosa AO, Ali BA, Al-Hawsawi Z A. 2002.** The effect of thymoquinone on blood lipids in rats. *Indian J Physiol Pharmacol*, 46(2): 195-201.
- Banerjee S, Kaseb AO, Wang Z, Kong D, Mohammad M, Padhye S, Sarkar FH, Mohammad RM. 2009.** Antitumor activity of gemcitabine and oxaliplatin is augmented by thymoquinone in pancreatic cancer. *Cancer Research*. 69(13): 575-83.
- Baytop T. 1984.** Türkiye'de Bitkiler İle Tedavi. İ.Ü. Yayınları No:3255.
- Bourgou S, Pichette A, Marzouk B, Legault J. 2010** Bioactivities of black cummin essential oil and its main terpenes from Tunisia. *South African Journal of Botany*; 76 : 210-216.
- Budancamanak M, Kanter M, Demirel A, Ocakcı A, Uysal H, Karakaya C. 2006.** Protective effects of thymoquinone and methotrexate on the renal injury in collagen-induced arthritis. *Arch Toxicol*, 80: 768-776.
- Chehl N, Chipitsyna G, Gong Q, Yeo CJ, Arafat HA. 2009.** Anti-inflammatory effects of the *Nigella sativa* seed extract, thymoquinone, in pancreatic cancer cells. *HPB (Oxford)*, 1(5): 373-81.
- Child P, Kuksis A. 1983.** Critical role of ring structure in the differential uptake of cholesterol and plant sterols by membrane preparations in vitro. *J Lipid Res*. 24(9):1196-209
- Dattner AM. 2003.** From medical herbalism to phytotherapy in dermatology: back to future. *Dermatol Ther*, 16: 106-13.
- El-Abhar H S, Abdallah D M, Saleh S. 2003.** Gastroprotective activity of *Nigella sativa* oil and its constituent, thymoquinone, against gastric mucosal injury induced by ischaemia/reperfusion in rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 84: 251-258.
- El-Dakhakhny M, Madı NJ, Lembert N, Ammon HPT. 2002.** *Nigella sativa* oil, nigellone and derived thymoquinone inhibit synthesis of 5-lipoxygenase products in polymorphonuclear leukocytes from rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 81: 161-164.
- El Gazzar M, El Mezayen R, Marecki JC, Nicolls MR, Canastar A, Dreskin SC. (2006a)** Anti-inflammatory effect of thymoquinone in a mouse model of allergic lung inflammation. *International Immunopharmacology*, 6: 1135-1142.
- El Gazzar M, El Mezayen R, Nicolls MR, Marecki JC, Dreskin SC. (2006b).** Downregulation of leukotriene biosynthesis by thymoquinone attenuates airway inflammation in a mouse model of allergic asthma. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1760: 1088-1095.
- El Gazzar MA, El Mezayen R, Nicolls MR, Dreskin SC 2007.** Thymoquinone attenuates proinflammatory responses in lipopolysaccharide-activated mast cells by modulating NF-kappaB nuclear transactivation. *Biochimica et Biophysica Acta*, 177:, 556-564.
- El-Mahmoudy A, Matsuyama H, Borgan M A, Shimizu Y, El-Sayedc MG, Minamotob, N, Takewakia T. 2002.** Thymoquinone suppresses expression of inducible nitric oxide

synthase in rat macrophages. *International Immunopharmacology*, 2: 1603-1611.

- El-Mahmoudy A, Shimizu Y, Shina T, Matsuyama H, El-Sayed M, Takewaki T. (2005b).** Successful abrogation by thymoquinone against induction of diabetes mellitus with streptozotocin via nitric oxide inhibitory mechanism. *International Immunopharmacology*, 5: 195-207.
- El-Mahmoudy A, Shimizu Y, Shina T, Matsuyama H, Nikami H, Takewaki T. 2005a.** Macrophage-derived cytokine and nitric oxide profiles in type I and type II diabetes mellitus: effect of thymoquinone. *Acta Diabetol*, 42: 23-30.
- El Mezayen R, El Gazzar M, Nicolls MR, Marecki JC, Dreskin SC, Nomiyama H. 2006.** Effect of thymoquinone on cyclooxygenase expression and prostaglandin production in a mouse model of allergic airway inflammation. *Immunology Letter*, 106: 72-81.
- El-Saleh SC, Al-Sagar OA, Al-Khalaf MI. 2004.** Thymoquinone and *Nigella sativa* oil protection against methionine-induced hyperhomocysteinemia in rats *International Journal of Cardiology*, 93: 19-23.
- El Tahır KE, Ashour MM, Al-Harbi MM. 1993.** The cardiovascular actions of the volatile oil of the black seed (*Nigella sativa*) in rats: elucidation of the mechanism of action. *Gen Pharmacol*, 24(5): 1123-31.
- Ezenwaka CE, Seales D, Surujlal R, Mathura RP. 2009.** Glycated haemoglobin A1c measurement in stored whole blood sample is reliable for clinical use. *West Indian Med J*. 2009 58(1):17-20.
- Fararh, KM, Shimizu, Y, Shina, T, Nikami, H, Ghanem, MM, Takewaki, T. 2005.** Thymoquinone reduces hepatic glucose production in diabetic hamsters. *Research in Veterinary Science*, 79: 219-223.
- Fouda, AMM, Daba, MHY, Dahab, GM, Sharaf El-Din, OA. 2008.** Thymoquinone ameliorates renal oxidative damage and proliferative response induced by mercuric chloride in rats. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 103: 109-118.
- Gali-Muhtasib H, Diab-Assaf M, Boltze C, Al-Hmaira J, Hartig R, Roessner A, Schneider-Stock R. 2004a.** Thymoquinone extracted from black seed triggers apoptotic cell death in human colorectal cancer cells via a p53-dependent mechanism. *Int J Oncol*, 25(4): 857-66.
- Gali-Muhtasib HU, Abou Kheir WG, Kheir LA, Darwiche N, Crooks PA. 2004b.** Molecular pathway for thymoquinone-induced cell-cycle arrest and apoptosis in neoplastic keratinocytes. *Anticancer Drugs*, 15: 389-99.
- Garjani A, Fathiazad F, Zakheri A, Akbari NA, Azarmie Y, Fakhrjoo A, Andalib S, Maleki-Dizaji N. 2009.** The effect of total extract of *Securigera securidaca* L. seeds on serum lipid profiles, antioxidant status, and vascular function in hypercholesterolemic rats. *J Ethnopharmacol*, 126(3):525-532
- Hadjzadeh MAR, Mohammadian N, Rahmani Z, Rassouli FB. 2008.** Effect of thymoquinone on ethylene glycol-induced kidney calculi in rats. *Urol J*, 5(3):149-55.
- Halawani E. 2009.** Antibacterial activity of thymoquinone and thymohydroquinone of *Nigella sativa* L. and their interaction with some antibiotics. *Advances in Biological Research*, 3(5-6): 148-152.
- Hamdy NM, Taha R. 2009.** Effects of nigella sativa oil and thymoquinone on oxidative stress and neuropathy in streptozotocin-induced diabetic rats. *Pharmacology* 8: 127-134.
- Hanafy MS and Hatem ME. 1991.** Studies on the antimicrobial activity of *Nigella sativa* seed (black cumin). *J. Ethnopharmacol*, 34, 275-278.
- Hawsawi ZA, Ali BA, Bamosa AO. 2001.** Effect of *Nigella sativa* (Black Seed) and thymoquinone on blood glucose in albino rats. *Annals of Saudi Medicine*, 21: 242-244.
- Ismail M, Al-Naqeep G, Wei Chan K. 2010.** *Nigella sativa* thymoquinone-rich fraction greatly improves plasma antioxidant capacity and expression of antioxidant genes in hypercholesterolemic rats. *Free Radical Biology & Medicine*, 48: 664-672.
- Işık AF, Katib I, Bayram I, Hanefi Ozbek H. 2005.** A new agent for treatment of acute respiratory distress syndrome: thymoquinone. An experimental study in a rat model. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*, 28: 301-305.
- Kalaivanisarlaja J, Manju V, Nalini N. 2003.** Lipid profile in mice fed a high-fat diet after

- exogenous leptin administration. Polish J Pharmacol, 55: 763-769.
- Kanter M. 2008.** Nigella sativa and derived thymoquinone prevents hippocampal neurodegeneration after chronic toluene exposure in rats. Neurochem Res, 33: 579-588.
- Kanter M, Demir H, Karakaya C, Özbek H. 2005.** Gastroprotective activity of Nigella sativa L oil and its constituent, thymoquinone against acute alcohol-induced gastric mucosal injury in rats. World Journal of Gastroenterology 11(42): 6662-6666.
- Kaseb AO, Chinnakannu K, Chen D, Sivanandam A, Tejwani S, Menon M, Dou QP, Reddy GP. 2007.** Androgen receptor and E2F-1 targeted thymoquinone therapy for hormone-refractory prostate cancer. Cancer Res, 67: 7782-8.
- Khattab MM, Nagı MN. 2007.** Thymoquinone supplementation attenuates hypertension and renal damage in nitric oxide deficient hypertensive rats. Phytother Res, 21: 410-414.
- Kirui PK, Cameron J, Benghuzzi HA, Tucci M, Patel R, Adah F, Russell G. 2004.** Effects of sustained delivery of thymoquinone on bone healing of male rats. Biomed Sci Instrum, 40: 111-116.
- Lucey DR, Clerici M, Shearer GM. 1996.** Type 1 and type 2 cytokine dysregulation in human infectious, neoplastic, and inflammatory diseases. Clin Microbiol Rev, 9:532-62.
- Mahgoub AA. 2003.** Thymoquinone protects against experimental colitis in rats. Toxicology Letters, 143: 133-143.
- Mansour M, Tornhamre S. 2004.** Inhibition of 5-lipoxygenase and leukotriene C4 synthase in human blood cells by thymoquinone. J Enzyme Med Chem, 19: 431-6.
- Nagı MN, Almakki HA. 2009.** Thymoquinone supplementation induces quinone reductase and glutathione transferase in mice liver: possible role in protection against chemical carcinogenesis and toxicity. Phytother Res, 23: 1295-1298
- Nagı MN, Mansour MA. 2000.** Protective effect of thymoquinone against doxorubicin-induced cardiotoxicity in rats: a possible mechanism of protection. Pharmacological Research, 41(3): 283-289.
- Nofer J. 2002.** HDL and arteriosclerosis: beyond reverse cholesterol transport. Atherosclerosis, 161(1), 1-16.
- Parı L, Sankaranarayanan C. 2009.** Beneficial effects of thymoquinone on hepatic key enzymes in streptozotocin-nicotinamide induced diabetic rats. Life Sciences, 85: 830-834.
- Ragheb A, Attia A, Elbarbry F, Prasad K, Shoker A. 2009.** Attenuated combined action of cyclosporine a and hyperlipidemia on atherogenesis in rabbits by thymoquinone. eCAM, 1-9.
- Randhawa MA, Al-Ghamdi MS. 2002.** A review of the pharmaco-therapeutic effects of Nigella sativa. Pakistan J Med Res, 41(2): 77-83.
- Roepke M, Diestel A, Bajbouj K, Walluscheck D, Schonfeld P, Roessner A, Schneider-Stock R, Galı-Muhtasib H. 2007.** Lack of p53 augments thymoquinone-induced apoptosis and caspase activation in human osteosarcoma cells. Cancer Biol Ther, 6 (2): 160-9.
- Salem ML. 2005.** Immunomodulatory and immunotherapeutic properties of the Nigella sativa L. seed. International Immunopharmacology, 5(13-14): 1749-1770.
- Shoreb AM, Elgayyar M, Dudrick PS, Bell JL, Tithof PK. 2003.** In vitro inhibition of growth and induction of apoptosis in cancer cell lines by thymoquinone. Int J Oncol, 22:107-13.
- Yı T, Cho S-G, Yı Z, Pang X, Rodriguez M, Wang Y, Sethi G, Aggarwal BB, Liu M. 2008.** Thymoquinone inhibits tumor angiogenesis and tumor growth through suppressing AKT and ERK signaling pathways. Mol Cancer Ther, 7(7): 1789-1796.
- Zaoui A, Cherrah Y, Alaoui K, Mahassine N, Amarouch H, Hassar M. 2002.** Effects of Nigella sativa fixed oil on blood homeostasis in rat. Journal of Ethnopharmacology, 79: 23-26.