

BÖLÜM 6

NIGELLA SATIVA’NIN ÇEŞİTLİ HASTALIKLARDA MOLEKÜLER ETKİ MEKANİZMALARI

Dr. Tuğcan KORAK¹

Doç. Dr. Fırat AŞIR²

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.15169343>

¹Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye. Mail: tugcan.korak@kocaeli.edu.tr.

²Dicle Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye. Mail: firatasir@gmail.com.

GİRİŞ

Bitkiler ailesi çevresel dengeyi sağlama ve oksijen kaynağı olmanın yanı sıra insanların beslenmelerinde ve modern tıp için kaynak olmada önemli bir konumda yer almaktadırlar. Bitki bazlı gıdalar temel besin öğelerini karşılar, vücut sağlığını korur ve bağışıklığı arttırarak birçok rahatsızlığa karşı koruma sağlayabilirler. Son yıllarda ‘nütrasötikler’ veya ‘fonksiyonel besinler’ konsepti sağlıklı beslenme ve ortalama yaşam beklentisi arasında yakın bir ilişki olduğu için sağlık bilincine odaklı bireyler arasında popüler hale gelmiştir. Bu kavramlar aynı zamanda beslenme uzmanları, gıda bilimcileri ve hekimlerin yanı sıra ilaç endüstrisinin de dikkatini çekmiştir. Buna dayalı olarak geleneksel besinlerin içerisindeki sağlığa yarar potansiyeli olan bileşenler üzerine araştırmalar yaygınlaşmıştır. Baharatlar ve bir takım otlar gıdalarda lezzet verici ve sunum ürünü olarak bulunmalarına karşın, gıdaların vazgeçilmez bileşenleri halindedir ve biyofonksiyonel moleküller bakımından oldukça zenginlerdir (Hannan ve diğerleri, 2021).

Bu baharatlar arasında yer alan çörek otu (*Nigella sativa*, black seed, black cumin) Doğu Akdeniz, Hint Yarımadası, Güneybatı Asya, Kuzey Afrika gibi bölgelere özgü olup, Avrupa’da, Türkiye, Mısır, Suudi Arabistan ve Pakistan gibi ülkelerde yetiştirilmektedir (Gün, 2012; Hannan ve diğerleri, 2021). Çörek otu derin bir tarihsel ve mistik geçmişe sahiptir. MÖ 1300’lü yıllarda Mısır 18. hanedan firavunu Tutankamon’un mezarında çörek otuna rastlanmış olup ölümden sonraki yaşamında sağlığı dilemek amacıyla konulduğu düşünülmektedir. Ayrıca Mısır kraliçesi Kleopatra’nın sağlık ve güzellik amacıyla çörek otundan yararlandığı bilinmektedir. Tıbbın kurucusu Hipokrat’ın, bitkibiliminin kurucusu Penedius Dioskorides’in ve İbni Sina’nın çeşitli tedavilerde çörek otu kullandığı bilinmektedir. Arap/Yunan tıbbında kullanımının yanı sıra İslam dünyasında da hadislerle konu edilmesi kitlesel kullanımını tetiklemiştir (Gün, 2012). Tarihten gelen bu sinyaller ile günümüzde çörek otu üzerine yapılan bilimsel çalışmalar farmakolojik etkilerinin çoğunlukla içerisindeki yağ, etken maddesi timokinon (TQ), timodihidrokinon, karvakrol, α -hederin, nigellidin, ve nigellisin maddelerine dayandığını ileri sürmektedir.

Bunlara ek olarak içerisinde ditimokinon, p-simen ve 4-terpineol gibi aktif bileşikler, önemli yağ asitleri, amino asitler, vitamin ve mineraller de bulunmaktadır (Hannan ve diğerleri, 2021; Korak, Ergül ve Sazci, 2020). Tüm bu bileşenler antikanser, immünomodülatör, antidiyabetik, kalp koruyucu, sinir sistemi koruyucu, antimikrobiyal ve insan sağlığına olumlu diğer etkilerinin temelini oluşturmakta ve çörek otunu önemli bir besin haline getirmektedir (Şekil 1).

1. ANTİKANSER ETKİLER

Kanser ülkemizde ve dünyada milyonlarca insanın etkilendiği başlıca sağlık problemi olarak varlığını sürdürmektedir (Korak ve diğerleri, 2020). Bu sebeple modern kanser tedavilerini destekleyici yaklaşımlar ve antikanser aktiviteye sahip doğal ürünler günden güne önem kazanmaktadır. Doğadan elde edilen ve tamamlayıcı terapilerde kullanılan bu ürünler antikanser özelliklerinin yanı sıra genellikle bağıışıklığı destekleyip kemoterapi ilaçlarının yan etkilerini azaltma amacıyla kullanılmaktadırlar. Bu tarz bitkisel ürünler birçok modern ilacın temelini oluşturdukları için onlardan tamamıyla farklı olarak düşünülmemelidir. Örneğin; kanser ilaçlarının %80'i bitkilerden elde edilmekte ve onaylanan 177 anti kanser ilacının içeriğinin %70'inden fazlası doğal kaynaklara veya benzerlerine dayanmaktadır (Pappas ve Perlman, 2002; Sen ve Chakraborty, 2017). Bu bağlamda doğal etken maddeler ve özütler üzerine yapılan bilimsel çalışmalar yeni bir ilaç kaynağı keşfetme ihtimali doğurduğu için oldukça değerlidir.

Kadınlar arasında en yaygın kanser olan meme kanseri üzerinde çörek otunun etkileri hücre proliferasyonu, migrasyonu ve invazyonunu baskılama, apoptoz indüksiyonu, anjiyogenez baskılanması ve bağıışıklık sistemi uyarılması olarak karşımıza çıkmaktadır. Gen düzeyinde yapılan çalışmalar bu etkilerin görülmesinin altında yatan mekanizmaları aydınlatmayı hedeflemişler ve çörek otunun apoptoz ile alakalı genlerden Kaspaz -3, -8, -9, Bax, p53, p21, ekspresyonlarını arttırdığını, anti-apoptotik proteinler olan survivin, Bcl-xL, ve Bcl-2'nin ekspresyonlarını baskıladığını ve kanser hücrelerini hücre apoptoza yönelttiğini göstermişlerdir.

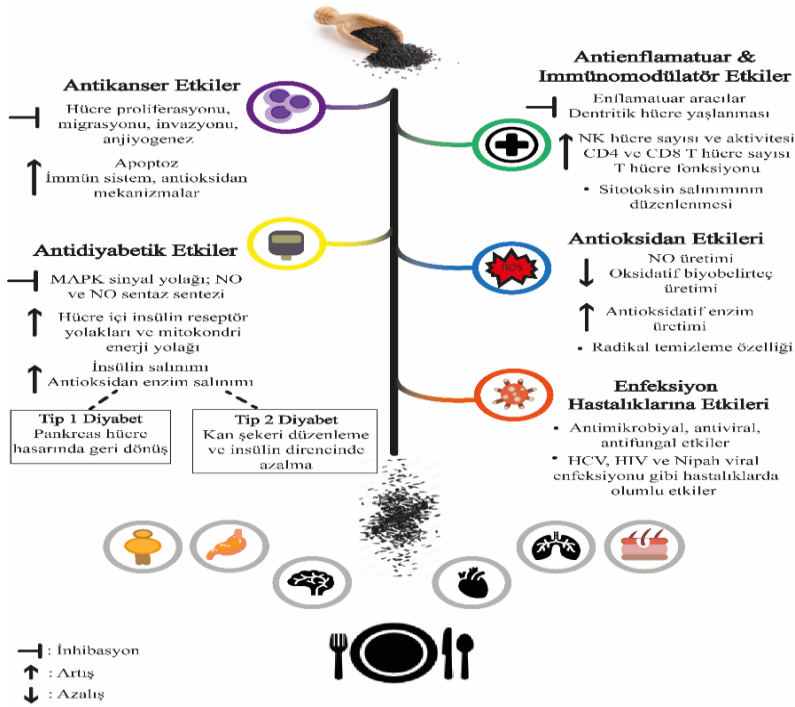
Çörek otunun migrasyon ve invazyonu engellemede peroksizom proliferatör aktive edici reseptör gama (PPAR- γ) yolağını hedeflediği ve metastazı da CXCR4, MMP9 ve VEGFR2, Ki67, COX2 ekspresyonlarını azaltarak inhibe ettiğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Bunların yanı sıra tümör belirteçlerinden MDA, laktat dehidrogenaz, alkalın fosfataz, aspartat aminotransferaz'ın azalmasında da ekisi görülmüştür (Almajali ve diğerleri, 2021; Korak ve diğerleri, 2020). Ayrıca etken madde TQ'nun triple negatif meme kanseri tümör proliferasyonunda önemli rolü olan ve PI3K/Akt, c-Myc ve siklin D1 yolaklarını düzenleyen eEF-2k'yı baskıladığı gösterilmiştir (Kabil ve diğerleri, 2018). Bunların yanı sıra meme kanserinde proliferasyon, metastaz ve doğal öldürücü hücreler üzerinde etkili 9 gen üzerinde yürütülen bir çalışmada CDK4, MYC, NF- κ B1, VEGFA, FGF1 ve ULBP1 gen ekspresyonu üzerine alkol, sulu özüt ve/veya TQ'nun anlamlı etkileri görülmüştür. N-cadherin, ULBP2 ve CD155 gen ekspresyonları üzerinde ise anlamlı etkiye sahip olmadığı bulunmuştur. Ayrıca özüt ve TQ'nun meme kanseri hücre canlılığında kontrole göre anlamlı azalma sağladığı ortaya konulmuştur (Korak, Emrence, Ekmekci, Abaci ve Ergul, 2024)

Erkekler arasında en öldürücü ürogenital tümör olan prostat kanseri üzerine yapılan çalışmalarda etken madde TQ'nun epitelyal-mezenkimal transisyon (EMT) belirteçlerinin ekspresyonunda azalmaya yol açtığı ve önemli sinyal yolağı bileşenleri olan Smad2, Smad3 ve TGF- β 'yi baskıladığı gösterilmiştir. Bununla birlikte pankreatik duktal adenokarsinom hücrelerinde çörek otu yağının apoptozu indüklediği ve proliferasyonu engellediği gösterilmiştir. Ayrıca TQ'nun pankreas hücrelerinde anormal ekspresyonu gerçekleştiğinde tümör oluşumuna sebep olabilen etkisi olan mucin 4 proteinini baskılayıcı etkisi ve IL-6 ekspresyonunu azaltarak ve ERK proteinleri, STAT3 ve AKT proteinlerini engelleyerek prostat kanseri karsinogenezini baskıladığı ortaya konmuştur. Bunun yanı sıra kemoterapi ilacı olan dosetaksel ile TQ kombine bir şekilde prostat kanser hücrelerine uygulandığında PI3K/AKT yolağını, etkisindeki molekülleri ve antiapoptotik Bcl-xL proteinini baskıladığı, BAX ve BID gibi pro-apoptotik proteinlerini indüklediği görülmüştür.

Sıçanlar üzerinde yapılan çalışmalarda TQ alımında benign prostat hiperlasisine karşı koruyucu etki gözlemlenmiştir. Sonuçlarda epitel

hiperplazide, prostat ağırlığı/vücut ağırlığı oranında, serum interlökin 6 seviyesinde azalma olduğu ortaya çıkmıştır. Ayrıca TQ uygulanan gruplarda TGF- β 1 ve VEGFA ekspresyonlarının baskılandığı gösterilmiştir (M. F. Ahmad ve diğerleri, 2021; Almajali ve diğerleri, 2021).

Yukarıda kanser üzerine araştırmaların içeriğinin anlaşılması adına meme kanseri ve prostat kanseri üzerinden yapılan çalışmalar özetlenmiştir. Karsinogenez mekanizmalarını içeren benzer odak noktaları ile akciğer kanseri, mide kanseri, kolon kanseri, deri kanseri, yumurtalık kanseri, karaciğer kanseri, rahim ağzı kanseri, lösemi, böbrek kanseri, myeloma, tiroit kanseri, baş ve boyun kanser tiplerinde de çörek otunun olumlu etkisi gösterilmiştir. Çalışmalarda in vivo veya in vitro olarak uygulanan çörek otu materyalleri genellikle etanol, metanol ve sulu özüt gibi çeşitli özütler, çörek otu yağı ve çörek otu etken etken maddesi TQ'nun farklı konsantrasyonlarıdır. Bunlara ek olarak çeşitli kanser ilaçları, diğer bitki özleri ve mikroRNA'lar ile birlikte uygulanıp etki değeri arttırılmaya çalışılmıştır. TQ ve bazı özütlerin hücrelere alınmasını kolaylaştırmak ve stabilitesini arttırmak adına bir takım çalışmalarda uygulamalar nanojeller, lipozomlar ve pluronik polimer miseller gibi nanotaşıyıcı sistemler ile gerçekleştirilmiş ve antikanser aktivitede etkili sonuçlar elde edilmiştir (M. F. Ahmad ve diğerleri, 2021; Almajali ve diğerleri, 2021; Fatfat, Fatfat ve Gali-Muhtasib, 2021; Homayoonfal, Asemi ve Yousefi, 2021; Korak ve diğerleri, 2020).



Şekil 1: Çörek otunun etkileri ve bu etkilerin dayandığı mekanizmalar. Antikanser, antiinflatuar ve immünomodülatör, antidiyabetik, antioksidan, enfeksiyon hastalıklarındaki etki mekanizmaları ve yararlı etki elde edilen diğer sistemler ve rahatsızlıklar; antiobezite, gastrik, nörolojik, kardiyolojik, solunum yolu ve dermatolojik etkiler.

2. ANTİENFLAMATUAR VE İMMÜNOMODÜLATÖR ETKİLERİ

Enflamasyon, zararlı uyarılara karşı ortaya çıkan uyarıların ortadan kaldırılması ve ardından doku onarımı yoluyla doku homeostazını korumayı amaçlayan çok önemli bir fizyolojik doku reaksiyonudur. Kronik enflamatuar yanıt, kanser de dahil olmak üzere çok sayıda hastalığın patogeneğinde önemli bir potansiyele sahiptir. Kalıcı enflamasyon ise reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumu, bozulmuş DNA onarımı ve mutasyon, proenflamatuar sitokinlerin aşırı regülasyonu ve hasarlı hücrelerde azalan apoptoz oranı yoluyla hücresel dengenin bozulmasına önemli ölçüde katkıda bulunur. Ayrıca

enflamasyon süreci immün sürveyansını ve kanser tedavisi yanıtını etkiler. Bu süreçte kanserin oluşumuna etki eden temel faktörler; nitrik oksit (NO) üretimi, aşırı lipid peroksidasyonu ve oksidatif stres oluşumu ve AP-1, NF- κ B, COX-2 genlerinin ekspresyonlarının artışıdır. Yapılan araştırmalar TQ'nun AP-1 ve NF- κ B ekspresyonunu azaltarak ileri sinyal yollarındaki IL-1 β , TNF α ve COX-2 gibi enflamatuar mediatörlerini baskıladığını ortaya koymuştur (Chehl, Chipitsyna, Gong, Yeo ve Arafat, 2009; Mahmoud ve Abdelrazek, 2019; Vaillancourt ve diğerleri, 2011). Ayrıca TQ'nun ve çörek otu yağının kanserli hücreler ile sitotoksik aktiviteleri ile savaşılan doğal öldürücü hücrelerin (NK) aktivitesini %30 arttırdığı gösterilmiştir (Mahmoud ve Abdelrazek, 2019; Salem, 2005). Çörek otu sulu özütünün ağız yoluyla bir hafta boyunca uygulandığı in vivo çalışmalarda, özütün NK hücre sayısını yaklaşık 2 katına çıkardığı ve YAC-1 tümör hedeflerine karşı sitotoksitesini arttırdığı görülmüştür. Bu şekilde çörek otu sağlıklı bireylerde doğuştan var olan doğal bağışıklığı desteklemektedir (Salem, 2005). Ek olarak hücrel enflamasyonu ve kanser hücresi çoğalmasını PPAR- γ üzerinden baskılandığı da ortaya konmuştur. Dolayısıyla kanserin önlenmesinde doğal anti-enflamatuar ve immünomodülatör etki sahibi olan çörek otu etken maddesi TQ kanser tedavi stratejilerinde umut vadeden bir etken maddedir (Mahmoud ve Abdelrazek, 2019).

NK hücrelerinin yanı sıra çörek otu aktif bileşenleri T hücreleri aracılığıyla da immünomodülatör özelliğini göstermişlerdir. Çörek otu yağının immün yanıtı düzenlemekle görevli CD4 T hücreleri ve kanser veya enfekte olmuş hücrelerin öldürülmesinde görevli CD8 T hücre oranını %55 arttırdığı gösterilmiştir. Çörek otu yağının belli bileşenleri T hücre aracılı immüniteyi uyarıcı etkiye sahipken, diğer birtakım bileşenleri B hücre aracılı (humoral) immüniteyi baskılayıcı etki göstermişlerdir. Buradan çörek otunun hücrel bağışıklık üzerindeki uyarıcı etkilerinin, bağışıklık tepkisinin doğasına bağlı olduğunu sonucu çıkarılmış olup humoral immüniteyi baskılamasının ileriki çalışmalar ile netleştirilmesi beklenmektedir. Çörek otu tarafından bağışıklığı artırmanın bir başka örneği, T hücre fonksiyonlarında yaşa bağlı düşüşü iyileştirme yeteneğidir. Beslenmeye dahil edilmesi, diyet lipidlerinin hem toplam miktarını hem de türünü değiştirerek yaşlı insanlarda bağışıklık tepkisini artırabilmektedir (Salem, 2005). Ek olarak immün sistem

ve enflamasyonda aracı rol üstlenen sitokinler üzerinde yapılan araştırmalar çörek otu çekirdeğinde bulunan bazı proteinlerin insanlarda lenfositlerden IL-1 ve IL-3 sitokinlerinin salgılanmasını arttığı göstermiştir (Haq ve diğerleri, 1995). Bağışıklık sisteminde önemli bir yer tutan, doğal bağışıklık ve edinilmiş bağışıklık arasındaki bağı oluşturan dentritik hücreler üzerine oldukça az çalışmaya rastlanmıştır, yapılan araştırmada TQ'nun LPS-indüklü dentritik hücre yaşlanmasını, hayatta kalımı ve sitokin salınımını engellediği gösterilmiştir. Bu sonuç çörek otunun bilinen antienflamatuvar etkilerine katkıda bulunmaktadır (Xuan, Shumilina, Qadri, Götz ve Lang, 2010). Tüm bu etkilerden de anlaşılabacağı üzere TQ ve çörek otu özütleri geniş bir immünofarmakolojik etkiye sahiptir ve etkileri daha net ortaya koymak adına bu alanda çalışmaların genişletilmesi gerekmektedir.

3. ANTİDİYABETİK ETKİLERİ

Diyabet (Diabetes mellitus; DM) dünya popülasyonunun %8,3'ünü etkileyen ve genel hatlarıyla kan şekerinin kronik yükselmesi olarak tanımlanabilecek bir hastalıktır. Uygun yönetilememe sonucu yükselen kan şekeri ROS üretilmesinde ana rol üstlenir ve bu da hücre hasara sebep olarak retinopati, nöropati ve kardiyak problemler gibi diyabetik komplikasyonların gelişmesine yol açabilir (M. F. Ahmad ve diğerleri, 2021; Tavakkoli, Mahdian, Razavi ve Hosseinzadeh, 2017). Diyabet Tip 1 ve Tip 2 olarak sınıflandırılır ve Tip 2 diyabet daha yaygın olarak görülür. Büyük olasılıkla bu sebeple çörek otu çalışmaları genellikle Tip 2 diyabet üzerine yoğunlaşmıştır. Tip 2 diyabet hastaları üzerinde yapılan bir çalışmada 3 ay boyunca günde 2 g çörek otu tüketimi sonrası açlık kan şekeri, plazma glukoz değeri, hemoglobin A1c değerleri ve insülin direnci düşüş gösterirken total antioksidan kapasitesinde anlamlı artışlar elde edilmiştir (Bamosa, Kaatabi, Lebdaa, Elq ve Al-Sultanb, 2010; Kaatabi ve diğerleri, 2015). Yine tip 2 diyabetli hastalar üzerinde yapılan diğer bir çalışmada günlük 1g, 2g ve 3g'lık çörek otu yemenin etkileri araştırılmış 3 ay boyunca günlük 1 g tüketimin yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL-C) miktarını arttırdığı, günlük tüketimin 2 ve 3 g olması durumunda ise total kolesterol, trigliserid, ve düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL-C) serum seviyesini anlamlı ölçüde azalttığı, HDL-C'yi de arttırdığı gösterilmiştir (Kaatabi ve diğerleri, 2015). Çörek otu

yağının ise diyabet hastalarında 20 gün boyunca günlük 1.5 ve 3 mL kullanımının glikemik hemoglobin A1c ve kan şekeri seviyelerini düşürdüğü gösterilmiştir. Çörek otunun antidiyabetik etkileri üzerine Tip 2 diyabetli hastalarda yapılan meta-analizde çörek otunun glukoz ve serum lipid profil dengesini sağladığı bulunmuştur (Yimer, Tuem, Karim, Ur-Rehman ve Anwar, 2019). Tip 2 diyabetli hastalarda ve deney hayvanlarında gerçekleşen farklı miktarlarda ve sürelerde çörek otu uygulaması yapılan diğer bir takım çalışmalarda da benzer doğrultuda sonuçlar elde etmiştir (Mathur, 2011; Tavakkoli ve diğerleri, 2017).

Diğer bir diyabet türü olan tip1 diyabet pankreas hücrelerindeki otoimmün yıkımdan dolayı insülin üretilmemesi sonucu ortaya çıkmaktadır. Sıçanlar üzerinde yapılan araştırmada 30 gün boyunca 0,2 ve 0,4 mL/kg dozlarda çörek otu yağı uygulanmış ve pankreasın histolojik incelemesi yapılmıştır. 0.2 mL/kg uygulama sonucu pankreas hücrelerinin çoğu korunmuş iken, 0,4 mL/kg doz uygulanması sonucunda pankreas kontrol grubuna benzer morfolojide görülmüştür. Bunun sonucunda da serum insülin seviyelerinde de anlamlı derecede artış elde edilmiştir (Jamal, Hmza, Omar, Adnan ve Osman, 2013). Benzer şekilde çörek otu ve çin tarçınının (Cinnamomum cassia) kombine ekstraktının Tip 1 diyabetli sıçanlara uygulanması sonucunda plazma glukoz seviyelerinin, lipid profillerinin, böbrek fonksiyonu parametrelerinin anlamlı şekilde normale döndüğünü ve pankreas hücre hasarında önemli derecede geri dönüş olduğunu göstermiştir (Kaur, Invally, Khan ve Jadhav, 2018).

Çörek otunun antidiyabetik etkisinde karşımıza çıkan mekanizmalardan birisi nitrik oksit (NO) yolağıdır. Nitrik oksit, tip 1 diyabet gelişiminde pankreas beta hücrelerinin yıkımında rol oynamaktadır. Sıçanlara TQ uygulanması sonucunda NO ve NO sentaz üretiminde rol alan p44/42 ve P38 mitojen aktive protein kinazların (MAPKs) baskılanması gerçekleşmiştir (Mathur, 2011). Çörek otunun antioksidan bileşenleri ile TQ'nun mitokondri enerji yolağını ve hücre içi insülin reseptör yolaklarını tetikleyerek insülin salınımını arttırması da bir diğer antidiyabetik etki mekanizmasıdır. Diyabet ile alakalı tüm odaklanılan antidiyabetik mekanizmalar arasında çörek otunun antioksidan enzimleri arttırma etkisi önemli ölçüde yer almaktadır. Bu artma sonucu oksidatif stresin azalması ve pankreas beta hücrelerinin

rejenerasyonunun kolaylaşması gerçekleşmekte bu da diyabetik hastalarda hiperglisemik evrenin kontrolünü kolaylaştırmaktadır. Bunun yanı sıra TQ'nun glukoneogenezi azaltması ve hepatik glukoz üretimini azaltması da şeker seviyelerinin kontrolü açısından önemli bir diğer antidiyabetik etki mekanizmasıdır (M. F. Ahmad ve diğerleri, 2021).

4. ANTİOKSİDAN ETKİLERİ

Biyolojik yapılarda gerçekleşen oksidatif hasar birçok hastalığın patofizyolojik temelini oluşturmaktadır. Oksidatif hasar, serbest radikaller (pro-oksidan) ve antioksidan araçları arasındaki dengenin bozularak oksidatif stres sonucu serbest radikal üretimindeki artış veya vücuttaki zayıf süpürme kapasitesi nedeniyle dengede pro-oksidan yönünün baskın olması ile ortaya çıkar.

Bu dengenin bozulmasında vücuda toksin alımı da etkili olabilmektedir. Elektrik yüklü ROS (O₂, OH, ve NO gibi serbest oksijen radikalleri) elementleri oldukça reaktif yapıya sahip olduğu için hücrelere saldırıp zarından geçerek nükleik asitler, proteinler, lipid ve karbonhidratlara hasar verip fonksiyonlarını değiştirebilirler. Bu sebeple ROS nötralizasyonunu sağlayan antioksidan sistemleri birçok hastalığın önüne geçmede oldukça önem taşımaktadır (Eraldemir ve Korak, 2021; Rahim ve diğerleri, 2022; Salem, 2005). Çörek otunun bir diğer potansiyel faydası da bir takım bileşenleri sayesinde antioksidan aktivesine sahip olmasıdır ve bu özelliği 35 çalışmadan fazla sayıda olan in vivo ve in vitro çalışmalar ile ortaya konmuştur (Salem, 2005). Aşağıda bu çalışmalardan bazılarına yer verilecektir.

Yapılan araştırmalar TQ'nun NO sentezi için bir parametre olan nitrit üretimini azalttığını, NO üretimini sağlayan enzim olan indüklenebilir NO sentazın gen ve protein seviyesindeki ekspresyonunu azalttığını göstermiştir. Yapısal olarak çörek otu yağında bulunan poli-doymamış yağlar, fosfolipidler ve peroksitten dolayı radikal temizleme potansiyeli olduğu gösterilmiştir (Salem, 2005). Bu potansiyeli ayrıca TQ'nun glutatyon (GSH), NADH ve NADPH ile tepkimeye girerek glutatyonil-dihidro-timokinin oluşturması ile de göstermiştir (M. F. Ahmad ve diğerleri, 2021). Menopoz sonrası 30 kadının

2 ay boyunca kombine olarak çörek otu ve sarımsak (*Allium sativum*) tüketimi sonucunda süperoksit dismutaz (SOD) ve glutatyon peroksidaz (GSH-Px) gibi antioksidatif enzim aktivitelerinde artış ve oksidatif biyobelirteç olan malondialdehid (MDA) seviyesinde düşüş görülmüştür. Sıçanlarda yapılan çalışmalar da bunu destekleyici nitelikte olup çörek otu yağının antioksidan enzimler olan glutatyon-S-transferaz (GSH-ST), glutatyon redüktaz (GR) ve GSH-Px seviyelerinde anlamlı artışa sebep olduğu gösterilmiştir. Aterojenik beslenen farelerde çörek otu metanol özütü ve yağının serbest radikallere karşı plazma toplam antioksidan gücünü %88 oranında etkili bir şekilde yenilediği görülmüştür. Benzer şekilde, çörek otu yağı ve timokinon uygulaması, gastrik mukozada karbonhidrat biyotransformasyonu ve antioksidan savunma sistemi üzerinde sisplatin kaynaklı değişikliği belirgin şekilde iyileştirmiştir (Yimer ve diğerleri, 2019). Ayrıca çörek otunun içerdiği flavanoidler gastrik mukusu olumlu etkilediği ve mukozal immün savunmayı kuvvetlendirdiği gösterilmiştir. Bunların yanı sıra, TQ'nun böbrek koruyucu etkisini antioksidan mekanizmalar aracılığıyla SSAT ve CYP3A1 gen ekspresyonunu azaltarak gösterdiği bulunmuştur. Ayrıca çörek otu özütünün antioksidan özelliğine dayalı karaciğer fibrozunu önlediği ve lipid peroksidasyonunu arttırarak karaciğer hasarına olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir. Bunların yanı sıra beyin yüksek oranlı oksidatif metabolik aksiyon barındırması ve ROS metabolitleri üretimi gibi sebeplerden dolayı oksidatif strese duyarlı bir organdır. Çörek otunun sahip olduğu antioksidan etkilerin beyin için de yararlı olabileceği ileri sürülmektedir. Ek olarak çörek otunun antioksidan etki mekanizmaları aracılığıyla kanser, astım, ensefalomiyelit, kardiyotoksisite ve bahsedildiği gibi diyabet üzerinde olumlu sonuçlar elde edilmiştir (M. F. Ahmad ve diğerleri, 2021; Salem, 2005). Sonuç olarak çörek otunun bu belirgin antioksidan aktivitesi, potansiyel yeni bir antioksidan ajan olarak sağlığın desteklenmesi için tüketilmesini destekler niteliktedir.

5. ENFEKSİYON HASTALIKLARINA ETKİSİ

Çörek otunun bağışıklık sistemi üzerine sahip olduğu olumlu etkiler sonucunda konak-parazit ilişkisine etki edebileceği düşünülmektedir. Bu mantık çerçevesinde çörek otu yağı ve aktif maddesi üzerine yapılan

araştırmalar sonucunda, çörek otunun antibakteriyel, antiviral, antifungal ve antihelmintik etkileri kapsayan antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (Salem, 2005). Genellikle hepatit C virüsünün (HCV) sebep olduğu kronik hepatit sonrasında karaciğer sirozu ve hepatosellüler karsinoma sebep olabilmektedir. HCV hastalarında çörek otu ve zencefil (*Zingiber officinale*) etanol özütü uygulanması sonucunda virüs yükünün azaldığı ve karaciğer fonksiyonlarının iyileştiği sonucu elde edilmiştir. Diğer bir çalışmada ise özütlerin karışımı 500 mg çörek otu ve zencefil karışımı içeren kapsüller bir ay boyunca günde iki kere alınması şeklinde HCV hastaları üzerinde denenmiş ve daha etkili sonuç eldesi sağlanmıştır (Abdel-Moneim, Morsy, Mahmoud, Abo-Seif ve Zanaty, 2013; Barakat, Wakeel ve Hagag, 2013). Seropozitif HIV pozitif erkekler üzerinde 6 ay boyunca günde 2 defa 10 mL olacak şekilde çörek otu karışımı uygulaması yapılmış 3 ay içerisinde virüs yükünün fark edilemeyecek seviyelere düştüğü, belirtilerin hafiflediği, CD4 miktarının arttığı ve seroreversiyon elde edilmiştir (Onifade, Jewell ve Adedeji, 2013).

Benzer şekilde sero-pozitif HIV ile enfekte olmuş kadınlar üzerinde yapılan araştırmalarda da devamlı seroreversiyon görülmüştür (Onifade, Jewell ve Okesina, 2015). Yapılan bazı klinik çalışmalarda çörek otu takviyesinin ülser ve gastrik kanser gibi hastalıklara yol açabilen *Helicobacter pylori* bakterisi üzerinde kuadriterapi ile birlikte bakterinin yok edilmesinde yararlı etkilere sahip olduğu gösterilmiştir (Dalli ve diğerleri, 2021; Tavakkoli ve diğerleri, 2017).

Bu çalışmalara ek olarak SARS-CoV-2 virüsünün sebep olduğu COVID-19 pandemik bulaşıcı hastalığı ve çörek otu üzerine çalışmalar yapılmıştır. Gıda takviyesi olarak günde iki kere 10 gün boyunca 500 mg çörek otu yağı alımının COVID-19 hastalarında daha hızlı iyileşmeye yol açtığı gösterilmiştir. Farklı gün sayısı ve doz içeren çörek otu veya yağının tüketimi sonucunda da çalışmalar genel olarak hastalığın belirtilerinde azalmalar, vitaminlerle uygulanması sonucunda COVID-19 negatife dönüş ve daha hızlı iyileşme gibi sonuçlar elde edilmiştir. Çörek otu bileşenleri tarafından inhibe edildiği düşünülen SARS-CoV-2'nün moleküler hedefleri arasında ACE-2 reseptörü, helikaz, ve RNA replikaz gibi proteinler yer almaktadır. Ayrıca TQ ile alakalı daha önceden yapılan çalışmalardan elde

edilen sonuçlar doğrultusunda TQ'nun COVID-19 enfeksiyonunu önlemede rol oynadığı potansiyel sinyal mekanizması oluşturulmuştur. Bu mekanizmada TQ'nun SARS-CoV-2 endositozu sırasında kompleks oluşumu ve replikasyonu engellediği, antioksidan savunmayı arttırdığı, ROS üretimini düşürdüğü ve immün dengeyi sağlayarak çoklu organ yetmezliği komplikasyonlarını ortadan kaldırdığı ileri sürülmüştür (A. Ahmad, Rehman, Ahmad ve Alkharfy, 2020; Imran ve diğerleri, 2022). Bunların yanı sıra, birçok viral enfeksiyonun yanı sıra, solunum hastalıklarına yol açabilen Nipah viral enfeksiyonu gibi ölümcül bir enfeksiyona karşı çörek otunun olumlu etkilerinin olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (Maideen ve diğerleri, 2024).

6. DİĞER HASTALIKLARA ETKİSİ

Yukarıda ayrıntılı olarak çalışmalar ve sonuçlarından bahsedilen hastalıkların yanı sıra çörek otu birçok hastalığa yararlı etkilere sahiptir. Biliş, hafıza ve dikkatin gelişmesi, iskemik inme üzerine olumlu etkileri, epilepsi hastalarında inme sıklığını azaltması gibi nörolojik etkileri; hipoglisemi, hipotansiyon, ve lipid profil regülasyonu ile kardiyovasküler etkileri; bronkodilatör etkiler, alerjik rinit ve astım semptomlarının iyileştirilmesi ile solunum yolu etkileri; vitiligo lezyonlarının küçülmesi, ekzama lezyonlarının hafiflemesi, çölyak hastalarında dermatitis herpetiformisin iyileşmesi gibi dermatolojik etkileri; kilo vermeye katkısı ile antiobezite etkisi; romatoid artrit hastalığı semptomlarının iyileşmesine katkısı ile romatolojik etkileri; sperm ve semen hacminin kalite parametrelerinde gelişmeye sebep olması ile infertiliteye etkileri; böbrek fonksiyon parametrelerine yararlı etkileri; anti-helikobakter pilori özelliği ve fonksiyonel dispepsi hastalarında semptomların azaltılması gibi özellikleri ile gastrik etkileri de bulunmaktadır (Azami ve Forouzanfar, 2024; Derosa, D'Angelo, Maffioli, Cucinella ve Nappi, 2024; Tavakkoli ve diğerleri, 2017; Yimer ve diğerleri, 2019).

SONUÇ

Çörek otu ve aktif bileşeni TQ üzerine in vitro, in vivo ve bir takım klinik araştırmalar olarak geniş yelpazede çalışmalar bulunmakta ve neredeyse her bir fizyolojik sistem üzerine olumlu farmakolojik etkileri

bulunmaktadır. Antioksidan, antienflamatuar ve immünomodülatör kapsamındaki mekanizmalar, çoğu hastalıklardaki yararlı etkilerin temelini oluşturan etki mekanizması olarak karşımıza çıkmaktadır. Kanser üzerine etkileri için bu yararlı mekanizmalara ek olarak antiproliferatif ve antimetastaz özellikleri de elde edilen olumlu sonuçların dayanağını oluşturmaktadır. Birçok hedef sinyal yolağı aydınlatılıp organlar üzerinde oluşturduğu yararlı etkiler gösterilmesine karşın çalışmalar halen klinik uygulamadan uzaktır.

Nanopartikül gibi sistemler ile TQ'nun biyoyararlanımını arttırıcı çalışmalar, diğer doğal bileşenlerle veya miRNA gibi biyolojik moleküllerle kombine etki ile daha verimli sonuçların eldesi, klinik öncesi çalışmalarda belirtilen toksik etkiye sahip olmama veya az toksik etki sonuçlarının klinik çalışmalarda gösterimi, farmakolojik ve toksik özelliklerin de test edilmesi ileride klinik kullanımın önünü açabilir. Ayrıca bahsedilen etki mekanizmaları ve hastalık üzerine etkileri, çörek otunun optimum sağlığı desteklemek ve kronik hastalık riskini azaltmadaki potansiyelini ortaya koymuş olup yeni bir fonksiyonel gıda formülasyonunda yer almasını destekler niteliktedir.

KAYNAKÇA

- Abdel-Moneim, A., Morsy, B. M., Mahmoud, A. M., Abo-Seif, M. A. ve Zanaty, M. I. (2013). Beneficial therapeutic effects of *Nigella sativa* and/or *Zingiber officinale* in HCV patients in Egypt. *EXCLI journal*, 12, 943–55.
- Ahmad, A., Rehman, M. U., Ahmad, P. ve Alkharfy, K. M. (2020). Covid-19 and thymoquinone: Connecting the dots. *Phytotherapy Research*, 34(11), 2786–2789. doi:10.1002/ptr.6793
- Ahmad, M. F., Ahmad, F. A., Ashraf, S. A., Saad, H. H., Wahab, S., Khan, M. I., ... Athar, M. T. (2021). An updated knowledge of Black seed (*Nigella sativa* Linn.): Review of phytochemical constituents and pharmacological properties. *Journal of Herbal Medicine*, 25, 100404. doi:10.1016/j.hermed.2020.100404
- Almajali, B., Al-Jamal, H. A. N., Taib, W. R. W., Ismail, I., Johan, M. F., Doolaanea, A. A. ve Ibrahim, W. N. (2021). Thymoquinone, as a Novel Therapeutic Candidate of Cancers. *Pharmaceuticals*, 14(4), 369. doi:10.3390/ph14040369
- Azami, S. ve Forouzanfar, F. (2024). Potential role of *Nigella Sativa* and its Constituent (Thymoquinone) in Ischemic Stroke. *Current Molecular Medicine*, 24(3), 327–334. doi:10.2174/1566524023666230410101724
- Bamosa, A. O., Kaatabi, H., Lebdaa, F. M., Elq, A.-M. A. ve Al-Sultanb, A. (2010). Effect of *Nigella sativa* seeds on the glycemic control of patients with type 2 diabetes mellitus. *Indian journal of physiology and pharmacology*, 54(4), 344–54.
- Barakat, E. M. F., Wakeel, L. M. E. ve Hagag, R. S. (2013). Effects of *Nigella sativa* on outcome of hepatitis C in Egypt. *World Journal of Gastroenterology*, 19(16), 2529–2536. doi:10.3748/wjg.v19.i16.2529
- Chehl, N., Chipitsyna, G., Gong, Q., Yeo, C. J. ve Arafat, H. A. (2009). Anti-inflammatory effects of the *Nigella sativa* seed extract, thymoquinone, in pancreatic cancer cells. *HPB*, 11(5), 373–381. doi:10.1111/j.1477-2574.2009.00059.x
- Dalli, M., Bekkouch, O., Azizi, S., Azghar, A., Gseyra, N. ve Kim, B. (2021). *Nigella sativa* L. Phytochemistry and Pharmacological Activities: A Review (2019–2021). *Biomolecules*, 12(1), 20. doi:10.3390/biom12010020
- Derosa, G., D'Angelo, A., Maffioli, P., Cucinella, L. ve Nappi, R. E. (2024). The Use of *Nigella sativa* in Cardiometabolic Diseases. *Biomedicines*, 12(2), 405. doi:10.3390/biomedicines12020405
- Eraldemir, F. C. ve Korak, T. (2021). Cancer, 3–14. doi:10.1016/b978-0-12-819547-5.00001-8

- Fatfat, Z., Fatfat, M. ve Gali-Muhtasib, H. (2021). Therapeutic potential of thymoquinone in combination therapy against cancer and cancer stem cells. *World Journal of Clinical Oncology*, 12(7), 522–543. doi:10.5306/wjco.v12.i7.522
- Gün, M. (2012). Kutsal Tohum (Nigella Sativa): Çörek Otuunun İyileştirici Etkisine İlişkin Bazı Bilgiler. *Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Lokman Hekim Tıp Tarihi Ve Folklorik Tıp Dergisi*, 2(1), 43–46.
- Hannan, Md. A., Rahman, Md. A., Sohag, A. A. M., Uddin, Md. J., Dash, R., Sikder, M. H., ... Kim, B. (2021). Black Cumin (Nigella sativa L.): A Comprehensive Review on Phytochemistry, Health Benefits, Molecular Pharmacology, and Safety. *Nutrients*, 13(6), 1784. doi:10.3390/nu13061784
- Haq, A., Abdullatif, M., Lobo, P. I., Khabar, K. S. A., Sheth, K. V. ve Al-Sedairy, S. T. (1995). Nigella sativa: effect on human lymphocytes and polymorphonuclear leukocyte phagocytic activity. *Immunopharmacology*, 30(2), 147–155. doi:10.1016/0162-3109(95)00016-m
- Homayoonfal, M., Asemi, Z. ve Yousefi, B. (2021). Targeting microRNAs with thymoquinone: a new approach for cancer therapy. *Cellular & Molecular Biology Letters*, 26(1), 43. doi:10.1186/s11658-021-00286-5
- Imran, M., Khan, S. A., Abida, Alshammari, M. K., Alkhaldi, S. M., Alshammari, F. N., ... Jomah, S. (2022). Nigella sativa L. and COVID-19: A Glance at The Anti-COVID-19 Chemical Constituents, Clinical Trials, Inventions, and Patent Literature. *Molecules*, 27(9), 2750. doi:10.3390/molecules27092750
- Jamal, A., Hmza, A., Omar, E., Adnan, A. ve Osman, M. T. (2013). Nigella sativa Oil Has Significant Repairing Ability of Damaged Pancreatic Tissue Occurs in Induced Type 1 Diabetes Mellitus. *Global Journal of Pharmacology*, 7(1), 14–19. doi:10.5829/idosi.gjp.2013.7.1.7383
- Kaatabi, H., Bamosa, A. O., Badar, A., Al-Elq, A., Abou-Hozafa, B., Lebda, F., ... Al-Almaie, S. (2015). Nigella sativa Improves Glycemic Control and Ameliorates Oxidative Stress in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: Placebo Controlled Participant Blinded Clinical Trial. *PLoS ONE*, 10(2), e0113486. doi:10.1371/journal.pone.0113486
- Kabil, N., Bayraktar, R., Kahraman, N., Mokhlis, H. A., Calin, G. A., Lopez-Berestein, G. ve Ozpolat, B. (2018). Thymoquinone inhibits cell proliferation, migration, and invasion by regulating the elongation factor 2 kinase (eEF-2K) signaling axis in triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*, 171(3), 593–605. doi:10.1007/s10549-018-4847-2
- Kaur, G., Invally, M., Khan, M. K. ve Jadhav, P. (2018). A nutraceutical combination of Cinnamomum cassia & Nigella sativa for Type 1

- diabetes mellitus. *Journal of Ayurveda and Integrative Medicine*, 9(1), 27–37. doi:10.1016/j.jaim.2017.02.005
- Korak, T., Emrence, Z., Ekmekci, S. S., Abaci, N. ve Ergul, E. (2024). Effect of *Nigella sativa* L. extract and thymoquinone on the genes responsible for cell proliferation, migration and NK cell cytotoxicity in breast cancer. *Indian Journal of Experimental Biology*, 62(5), 317–325. doi:10.56042/ijeb.v62i05.3890
- Korak, T., Ergül, E. ve Sazci, A. (2020). *Nigella sativa* and Cancer: A Review Focusing on Breast Cancer, Inhibition of Metastasis and Enhancement of Natural Killer Cell Cytotoxicity. *Current Pharmaceutical Biotechnology*, 21(12), 1176–1185. doi:10.2174/1389201021666200430120453
- Mahmoud, Y. K. ve Abdelrazek, H. M. A. (2019). Cancer: Thymoquinone antioxidant/pro-oxidant effect as potential anticancer remedy. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 115, 108783. doi:10.1016/j.biopha.2019.108783
- Maideen, N. M. P., Balasubramanian, R., Hussain, M. H. J., Mani, R., Margesan, T. ve Solaimalai, V. K. (2024). An Overview of Conventional and Black Cumin Seeds (*Nigella sativa*) Therapy in the Management of Nipah Viral Infection. *Infectious Disorders - Drug Targets*, 24(2), E251023222677. doi:10.2174/0118715265258029231017112421
- Mathur. (2011). Antidiabetic Properties of a Spice Plant *Nigella sativa*. *Journal of Endocrinology and Metabolism*. doi:10.4021/jem12e
- Onifade, A., Jewell, A. ve Adedeji, W. (2013). *Nigella Sativa* Concoction induced sustained seroreversion in HIV patient. *African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines*, 10(5). doi:10.4314/ajtcam.v10i5.18
- Onifade, A., Jewell, A. ve Okesina, A. (2015). Seronegative conversion of an HIV positive subject treated with *Nigella sativa* and honey. *African Journal of Infectious Diseases*, 9(2), 47–50. doi:10.4314/ajid.v9i2.6
- Pappas, S. ve Perlman, A. (2002). Complementary and alternative medicine: The importance of doctor-patient communication. *Medical Clinics of North America*, 86(1), 1–10. doi:10.1016/s0025-7125(03)00068-3
- Rahim, M. A., Shoukat, A., Khalid, W., Ejaz, A., Itrat, N., Majeed, I., ... AL-Farga, A. (2022). A Narrative Review on Various Oil Extraction Methods, Encapsulation Processes, Fatty Acid Profiles, Oxidative Stability, and Medicinal Properties of Black Seed (*Nigella sativa*). *Foods*, 11(18), 2826. doi:10.3390/foods11182826
- Salem, M. L. (2005). Immunomodulatory and therapeutic properties of the *Nigella sativa* L. seed. *International Immunopharmacology*, 5(13–14), 1749–1770. doi:10.1016/j.intimp.2005.06.008

- Sen, S. ve Chakraborty, R. (2017). Revival, modernization and integration of Indian traditional herbal medicine in clinical practice: Importance, challenges and future. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*, 7(2), 234–244. doi:10.1016/j.jtcme.2016.05.006
- Tavakkoli, A., Mahdian, V., Razavi, B. M. ve Hosseinzadeh, H. (2017). Review on Clinical Trials of Black Seed (*Nigella sativa*) and Its Active Constituent, Thymoquinone. *Journal of Pharmacopuncture*, 20(3), 179–193. doi:10.3831/kpi.2017.20.021
- Vaillancourt, F., Silva, P., Shi, Q., Fahmi, H., Fernandes, J. C. ve Benderdour, M. (2011). Elucidation of molecular mechanisms underlying the protective effects of thymoquinone against rheumatoid arthritis. *Journal of Cellular Biochemistry*, 112(1), 107–117. doi:10.1002/jcb.22884
- Xuan, N. T., Shumilina, E., Qadri, S. M., Götz, F. ve Lang, F. (2010). Effect of Thymoquinone on Mouse Dendritic Cells. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 25(2–3), 307–314. doi:10.1159/000276563
- Yimer, E. M., Tuem, K. B., Karim, A., Ur-Rehman, N. ve Anwar, F. (2019). *Nigella sativa* L. (Black Cumin): A Promising Natural Remedy for Wide Range of Illnesses. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine : eCAM*, 2019(1), 1528635. doi:10.1155/2019/1528635

