

# Çörek Otunun Lipit Profili ve Glikoz Regülasyonu Üzerine Etkisi

## *Effect of Nigella Sativa on Lipid Profile and Glucose Regulation*

Cemile İdiz<sup>1</sup>, Özlem Soyluk Selçukbiricik<sup>2</sup>

<sup>1</sup> İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup> İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, İstanbul, Türkiye

### ÖZET

Çörek otu binlerce yıldır pek çok hastalığın tedavisinde kullanılmakta olan bir bitkidir. Bu derlemede çörek otunun lipit profili ve glikoz regülasyonu ile ilişkisini bilimsel literatür verileri doğrultusunda incelenmesi amaçlanmıştır. Literatürde çörek otunun kan lipit düzeyleri üzerine etkinliğini değerlendiren çok sayıda çalışma mevcut olup bunların hemen hepsinde çörek otunun hipolipidemik etkisi göze çarpmaktadır. Özellikle çörek otunun trigliserit, LDL-kolesterol ve total kolesterol düzeyleri üzerine olumlu etkileri saptanırken HDL-kolesterol düzeyini genel olarak etkilemediği belirlenmiştir. Pek çok çalışmada çörek otunun, hipolipidemik etkisi gibi, hipoglisemik etkilerinin de mevcut olduğu görülmüştür. Yapılan toksisite çalışmalarında çörek otu kullanımı için geniş bir güvenlik sınırı vurgulanmakla birlikte, literatürde akut böbrek yetmezliği ve alerjik reaksiyonlara yol açabildiğini gösteren olgu sunumları da bulunmaktadır. Ayrıca çörek otunun gösterdiği olumlu etkileri hangi sistemler üzerinden gerçekleştirdiği kesinleşmemiş olup uluslararası geçerliliği olan kılavuzlarda çörek otu tedavisine yer verilmemiş olması nedeniyle özellikle çörek otu tozu, yağı ve çeşitli ekstraktlarının tedavi amaçlı kullanımının hastalara önerilmemesi gerekmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Çörek otu, lipit, glikoz, diyabet

### ABSTRACT

*Nigella sativa* is a plant which has been used for treatment of many diseases. In this compilation, we aimed to investigate the relation of the *Nigella sativa* with lipid profile and glucose regulation in light of scientific literature data. In the literature, there are various studies that evaluate effectiveness of *Nigella sativa* on blood lipid levels, and in almost all of these, hypolipidemic effect of *Nigella sativa* attracts the attention. While positive effects of *Nigella sativa* especially on triglyceride, LDL-cholesterol and total cholesterol levels have been determined, it has been suggested that generally it does not influence the HDL-cholesterol levels. In many studies, it has been observed that *Nigella sativa* has not only hypolipidemic, but also hypoglycemic effects. In toxicity studies, along with that safety margin for *Nigella sativa* use has been emphasized, there are some case reports in the literature demonstrating that it can lead to acute renal failure and allergic reactions. In addition to this, although on which systems *Nigella sativa* has positive effects have been uncertain, we are in thought of that powder, oil and various extracts of *Nigella sativa* should not be recommended to patients for therapeutic purpose due to that treatment with *Nigella sativa* has not been included in international guidelines.

**Keywords:** *Nigella sativa*, lipid, glucose, diabetes

### GİRİŞ

Çörek otu (*Nigella sativa*) “Düğün çiçeğigiller” (Ranunculacea) familyasından çiçekli bir bitkidir, siyah tohum (black seed), siyah kimyon (black cumin) veya bereket tanesi (seed of blessing) olarak da bilinmektedir (1,2). Güney Avrupa, Kuzey Afrika ve Güneybatı Asya çörek otunun anavatanı olmakla beraber Orta Doğu'nun Akdeniz Bölgesi, Hindistan, Pakistan, Suriye, Suudi Arabistan ve Türkiye gibi birçok ülkede de yetiştirilmektedir (3).

Çörek otu tohumu %33-34 karbonhidrat, %16-19.9 protein, %31-35.5 yağ, %4.5-6.5 lif, %3.7-7 kül, %5-7 nem içermektedir. Çörek otu yağında ise %44.7-56 linoleik asit, %20.7-24.6 oleik asit, %0.6-1.8 linolenik asit, %2-3 araşidik asit, %3 palmitoleik asit, %2-2.5 eikosadienoik asit, %12-14.3 palmitik asit, %2.7-3 stearik asit, %0.16 miristik asit ve %0.5 oranında steroller bulunmaktadır (4).

#### İletişim/Correspondence:

Dyt. Cemile İdiz

Millet Cad. İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Diyabet Polikliniği Fatih/İstanbul

E-posta: cemilecakkakci@mynet.com

Geliş tarihi/Received: 26.11.2015

Kabul tarihi/Accepted: 21.03.2016

Nergiz ve arkadaşlarının (5) ülkemizde yetişen çörek otlarını inceledikleri araştırmalarında ise, çörek otu tohumlarında %37.4 karbonhidrat, %20.2 protein, %32 yağ bulunduğu, yağ asidi bileşimi değerlendirildiğinde %60.8 linoleik, %21.9 oleik, %11.4 palmitik, %2.9 stearik, %1.2 miristik, eser miktarda araşidik ve %1.7 eikosadienoik asitlerinden oluştuğu saptanmıştır. Steroller açısından değerlendirildiğinde çörek otu yağında bulunan temel sterolün  $\beta$ -sitosterol (%69.4) olduğu, daha ufak miktarlarda stigmasterol (%18.6) ve kampesterol (%11.9) bulunduğu saptanmıştır (5). Çörek otu tohumunda bulunan uçucu yağın (%0.5-1.5) temel bileşenleri ise timokinon (%50'ye kadar), p-simen (%40), pinen (%15'e kadar), timohidrokinon ve ditimokinondur (2).

Çörek otu binlerce yıldır pek çok hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır ve özellikle son elli yılda bu konuda pek çok bilimsel araştırma yapılmıştır (6). Bu derleme yazıda çörek otunun lipit profili ve glikoz regülasyonu ile ilişkisini bilimsel literatür verileri doğrultusunda incelenmesi amaçlanmıştır.

### Çörek Otu ve Kan Lipit Düzeyleri

Literatürde çörek otunun kan lipit düzeyleri üzerine etkinliğini değerlendiren çok sayıda çalışma mevcut olup bunların hemen hepsinde çörek otunun hipolipidemik etkisi göze çarpmaktadır (7-9). El-Dakhakhny ve arkadaşları (7) on beş yıl önce hiperlipidemik olan spesifik bir rat türünde (Spontaneously Hypertensive Stroke Prone Rat) 4 hafta süreyle 800 mg/kg çörek otu yağı kullanımının total kolesterol (TK), LDL-kolesterol (LDL-K) ve trigliserit (TG) düzeylerinde anlamlı düzeyde azalmaya, serum HDL-kolesterol (HDL-K) düzeyinde ise anlamlı derecede artışa neden olduğunu saptamışlardır. Zaoui ve arkadaşları (8) 12 hafta süreyle çörek otu tohumu sabit yağı (1 mL/kg) verdikleri ratlarda kontrol grubuna kıyasla, serum TK ve TG düzeylerinde sırasıyla %15.5 ve %22 oranında anlamlı derecede azalma saptamışlardır (8).

Çörek otunun kolesterol düzeyleri üzerine etki mekanizmaları konusunda pek çok görüş ileri

sürülmüştür. Bu etki mekanizmalarından biri safra ile kolesterol atılımını artırabileceğidir (10). Bir diğer görüş ise çörek otunun kolesterolün yeniden üretimini engelleyebileceğidir (11). Timokinon ve timokinon açısından zengin bir fraksiyonunun HepG2 hücrelerinin içinde bulunan 3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzim A redüktaz (HMGCR) geni ve LDL-K reseptör geni üzerine etkilerini değerlendiren bir çalışmada ise olası mekanizmalar, LDL-K reseptör geninin fazla ekspresyonu vasıtasıyla LDL-K'nın hücre içine alınımının ve HMGCR geni supresyonu yoluyla kolesterol sentezinin inhibisyonu şeklinde açıklanmıştır (12).

Ülkemizde sağlıklı ratlarla (Wistar albino rat) yapılan bir çalışmada ratlar çörek otu tozu almayan, 100, 200, 400 ve 600 mg/kg/gün alanlar olarak beş gruba ayrılmış, ayrıca çörek otu alma sürelerine göre de gruplar kendi içinde üçe ayrılmıştır (1, 2 ve 4 hafta izlem). Dört hafta süreyle çörek otu alan tüm gruplarda kontrol grubuna kıyasla TK, VLDL-kolesterol (VLDL-K) ve TG düzeylerinin anlamlı düzeyde azaldığı saptanmıştır. Buna karşın aynı süreçte yalnızca 200 ve 600 mg/kg/gün çörek otu tozu alan grupların LDL-K düzeylerinde kontrol grubuna kıyasla anlamlı azalma saptanırken HDL-K düzeylerinde anlamlı fark saptanmamıştır (13).

Daha sonraki yıllarda ise çörek otunun insanlardaki lipit profilini nasıl etkilediğine dair çalışmalar yapılmaya başlanmıştır. Kaatabi ve arkadaşlarının (14) araştırmasında tip 2 diyabetli bireyler üç gruba ayrılarak 12 hafta boyunca 1, 2, ve 3 g/gün çörek otu tohumu kapsülleri verilmiştir. Günde bir gram çörek otu alan grupta 4. haftada HDL-K düzeyinde anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir. Diğer iki grupta ise başlangıca göre TK, TG ve LDL-K düzeylerinde anlamlı azalma, HDL/LDL kolesterol oranında anlamlı artış gözlenmiştir, ancak bu iki grubun birbirlerine üstünlüğü saptanmamıştır (14). Aynı tarihte Sabzghabae ve arkadaşlarının (15) total kolesterolü >200 mg/dL olan hastalara 4 hafta boyunca sadece kapsül içerisinde ezilmiş çörek otu tohumu vererek (2 g/gün) izledikleri çalışmada, TK düzeyi %4.78, LDL-K düzeyi %7.6 ve TG düzeyi %16.65 azalırken, çörek otunun HDL-K düzeyi üzerine

olumlu bir etkisi saptanmamıştır.

Farzaneh ve arkadaşları (16) ise egzersiz programına ek olarak çörek otu kullanımının lipit parametreleri üzerine etkisini değerlendirmiş, fazla kilolu ve sedanter kadınlarda sekiz hafta süreyle aerobik egzersizle birlikte 2 g/gün ezilmiş çörek otu verildiğinde, TK, TG ve LDL-K düzeylerinde anlamlı derecede azalma, HDL-K düzeyinde anlamlı düzeyde artış saptamışlardır. Destek almayan grupta ise başlangıca göre sadece TK ve LDL-K düzeylerinde anlamlı azalma sağlanmıştır (16). İbrahim ve arkadaşlarının çalışmasında (17) ise en az bir metabolik sendrom kriteri bulunan postmenopozal dönemdeki kadınlara iki ay süreyle 1 gramlık çörek otu tozu kapsülü verilmiş, 0. 4. 8 ve 12. haftalarda biyokimyasal parametreleri değerlendirilmiştir. Müdahale grubunda TK, TG ve LDL-K düzeyleri tedavi sonunda anlamlı düzeyde azalırken, HDL-K düzeyinde anlamlı artış saptanmamıştır (17). Mahdavi ve arkadaşları (18) ise düşük enerjili diyetle çörek otu yağı ilavesiyle kardiyometabolik risk etmenlerinin değişimini inceledikleri çalışmalarında sekiz hafta süreyle çörek otu yağı alan (3 g/gün) obez kadınlarda TG ve VLDL-K düzeylerindeki azalmanın plasebo grubuna kıyasla anlamlı düzeyde yüksek olduğunu saptamışlardır.

Görüldüğü üzere çörek otu ile yapılan çalışmaların çoğu çörek otu tohumu, tozu ve yağı kullanılarak yapılmıştır. Çörek otu tohumunun etanol, metanol ve heksan ekstraktlarının lipit profili üzerine etkisini değerlendiren araştırma sonuçlarında da farklılıklar göze çarpmaktadır (19-21). Diyabetik ratlara 30 gün süreyle etanol ekstraktı (300 mg/kg/gün) verilen bir çalışmada TK, LDL-K ve TG düzeylerinin anlamlı şekilde azaldığı, HDL-K düzeyinin anlamlı şekilde yükseldiği saptanmıştır (19). Yapılan bir başka çalışmada ise diyabetik tavşanlara 2 hafta süreyle yine etanol ekstraktı (100 mg/kg/gün) verilmiş, çalışma sonucunda lipit parametrelerinden yalnızca LDL-K düzeyinin anlamlı şekilde azaldığı belirlenmiştir. Aynı çalışmada metanol ekstraktının etkinliği değerlendirildiğinde LDL-K, TG ve TK düzeylerinde anlamlı azalma saptanırken HDL-K düzeyinde anlamlı fark oluşmadığı belirlenmiştir (20).

Timokinonun lipit profili üzerine etkinliğini değerlendiren çalışmalarda ise genel olarak LDL-K, TG ve TK düzeylerinin azaldığı (22,23), HDL-K düzeyinin ise anlamlı şekilde azaldığı (24) ya da anlamlı şekilde arttığı (22,23) saptanmıştır.

Kolesterol düşürücü ilaçların yerine veya bu ilaçlara ilaveten çörek otu kullanımının etkinliğini ve güvenilirliğini değerlendiren çeşitli araştırmalar yapılmıştır. Najmi ve arkadaşlarının (9) çalışmasında insülin direnci bulunan katılımcılardan 6 hafta boyunca atorvastatin ve metformine ilaveten çörek otu yağı (2.5 mL×2/gün) alan grupta yalnızca atorvastatin ve metformin alan gruba kıyasla TK ve LDL-K düzeylerindeki azalmanın anlamlı düzeyde daha fazla olduğu saptanmıştır. Buna karşın TG ve HDL-K düzeylerindeki değişim değerlendirildiğinde iki grup arasında anlamlı fark olmadığı gözlenmiştir (9). Paul ve arkadaşlarının (25) çalışmasında 16 hafta süreyle kolesterol tozu alan tavşanlar üç gruba ayrılmış, ilk grup kontrol grubu olarak kabul edilmiş, ikinci gruba 4. haftadan sonra kolesterol tozu+atorvastatin (10 mg/gün), üçüncü gruba ise yine 4. haftadan sonra kolesterol tozu+çörek otu tozu (5 g/kg/gün) verilmiştir. Çalışma sonunda lipit parametreleri değerlendirildiğinde (TK, LDL-K, TG) her iki müdahale grubundaki lipit düzeyi artışları kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır. Müdahale grupları kendi aralarında kıyaslandıklarında ise atorvastatinin TK, LDL-K ve TG düzeylerini düşürmede çörek otundan daha etkili olduğu ancak çörek otu grubunda HDL düzeyinin daha yüksek saptandığı bildirilmiştir (25). Muneera ve arkadaşları (26) hiperlipidemik ratlara 6 hafta süreyle çörek otu tohumu ya da simvastatin vermişlerdir. Her iki grubun lipit profili anlamlı şekilde düzelmiş, çörek otu tüketenlere kıyasla simvastatin alanlarda ALT düzeyi anlamlı derecede artmıştır (26).

### Çörek Otu ve Glikoz Regülasyonu

Çörek otunun kan glikoz düzeyi üzerine etkinliğini değerlendiren çok sayıda çalışma mevcut olup bunların çoğunda çörek otunun hipoglisemik etkisi göze çarpmaktadır (8,27,28). Kuveytli diyabetik bireylerin kan şekerini düşürmek amacıyla kullandıkları bitkisel bir karışımın incelendiği bir

çalışmada, bu karışımı alan diyabetik ratlarda 1. saat kan glikoz düzeyinde başlangıca göre anlamlı derecede düşme saptanmış ve bu anlamlılık 5 saat boyunca sürmüştür. Ancak karışımın içindeki maddelerin etkisi tek tek incelendiğinde çörek otu tohumu ekstresinin (10 mL/kg intragastrik yolla) normal ve diyabetik ratlarda glikoz toleransı üzerine etkisi saptanmamıştır (29). Daha sonra Al-Awadi ve arkadaşları (30) bu bitkisel karışımın kan glikoz düzeyini hangi mekanizmayla düşürdüğünü araştırmışlardır. Hepatositlerdeki glikoneogenez oranı ve karaciğer homojenatlarında temel glikoneogenik enzimlerin (piruvat karboksilaz ve fosfoenol-piruvat karboksikinaz) aktivitesi anlamlı olarak azaldığı için bitki ekstraktının hepatik glikoneogenezin azalması yoluyla antidiyabetik etki gösterebileceği düşünülmüştür (30).

Çörek otunun glikoz toleransı üzerine etkisini araştıran çalışmalar 2000'li yılların başından itibaren hız kazanmış, Zaoui ve arkadaşları (8), 12 hafta süreyle 1 mL/kg dozunda çörek otu yağı verdikleri ratlarda kontrol grubuna kıyasla serum glikoz düzeylerinde %16.5 oranında anlamlı derecede azalma saptamışlar ancak çörek otu yağının akut ve kronik toksisite açısından incelenmesi gerektiğini vurgulamışlardır. Aynı yıl yayınlanan bir diğer çalışmada çörek otu yağının diyabetik ratlarda kan glikoz düzeylerini 2. 4 ve 6. haftalarda anlamlı düzeyde düşürdüğü ancak bu hipoglisemik etkiyi insülin salınımını uyararak yapmadığı belirlenmiş olup ekstrapankreatik aktiviteler aracılığıyla gerçekleştirebileceği düşünülmüştür (27). Japonya'dan Fararh ve arkadaşları (28) ise geliştirdikleri tip 2 benzeri diyabet modelinde çörek otu yağının beta hücre işlevi üzerine uyarıcı etkisi nedeniyle serum insülin düzeyinde artışa neden olarak insülinotropik etki gösterdiğini öne sürmüşlerdir. Ülkemizden yapılan bir çalışmada da benzer sonuçlar bulunmuş, çörek otu verilen diyabetik ratlarda pankreas beta hücrelerinin kısmi rejenerasyon/proliferasyonu belirlenmiş olup, çörek otunun kısmen pankreas Langerhans adacıkları beta-hücrelerindeki iyileşme yoluyla insülin sekresyonunda bir artışa neden olarak hipoglisemik etki yarattığı düşünülmüştür (31). Bir yıl sonra Kanter ve arkadaşlarının (32) çalışmalarında çörek otunun diyabette oksidatif stresi azaltarak ve beta hücre

bütünlüğünü sağlayarak koruyucu etki gösterdiği saptanmıştır. Fararh ve arkadaşlarının (33) 2004 yılında yaptığı bir başka çalışmada çörek otu yağı verilen hamsterlerde glikoneogenik prekürsörlerden (alanin, gliserol ve laktat) hepatik glikoz üretimi, kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır ve çörek otu yağının hipoglisemik etkisinin kısmen hepatik glikoneogenezdeki azalmayla ilişkili olabileceği vurgulanmıştır.

Kanter'in çalışmasında (34) diyabetik ratlarda çörek otu ve timokinon tedavileri ile demiyelinizasyonun anlamlı derecede azaldığı saptanmış, diyabetik ratlarla yapılacak ileri düzey araştırmalarla çörek otu ve timokinonun periferik nöropati tedavisindeki etkinliğinin saptanabileceği vurgulanmıştır. Babazadeh ve arkadaşları (35) ise çörek otu ekstraktı ve timokinonun PC12 hücrelerinde serum glikoz deprivasyonundan kaynaklanan DNA hasarı üzerine koruyucu etkisi olabileceğini bildirmişlerdir. Diyabetik ratlarla yapılan başka bir çalışmada ise histopatolojik değerlendirme sonucu düşük doz çörek otu hidroalkolik ekstraktının (5 mg/kg) pankreas adacıklarının rejenerasyonu üzerine iyileştirici etkisi saptanmıştır. Gözlenen hipoglisemik etkinin  $\beta$ -hücresi iyileşmesinden kaynaklı insülin düzeyi artışına bağlı olabileceği düşünülmüştür (36).

Glikoz regülasyonunu sağlayan tıbbi tedavinin yerine veya bu tedaviye ilaveten çörek otu kullanımının etkinliğini ve güvenilirliğini değerlendiren bazı araştırmalar yapılmıştır. Kaleem ve arkadaşları (19) çörek otu tohumunun etanol ekstraktını (300 mg/kg/gün) 30 gün süreyle diyabetik ratlara vererek bu ratların biyokimyasal parametrelerini tedavi almayan ve insülin tedavisi alan ratlarla kıyaslamışlardır. Çalışma sonunda çörek otu ekstraktı grubunun kan glikozu değerleri tedavi almayan diyabetik ratlara kıyasla anlamlı derecede düşük saptanmasına karşın insülin tedavisi alan gruptan bir miktar daha yüksek bulunmuştur (19). Yapılan bir başka araştırmada ise diyabetik tavşanlar gruplandırılarak 2 hafta süreyle etanol veya metanol ekstraktı (100'er mg/kg/gün) ya da glibenklamid verilmiş, çalışma sonucunda üç müdahale grubunun glikoz düzeyleri de tedavi almayan diyabetik ratlara kıyasla

anlamli derecede düşük saptanmasına karşın hipergliseminin önlenmesinde glibenklamid tedavisinin daha etkin olduğu vurgulanmıştır (20).

Çörek otunun insanlar üzerindeki etkilerini değerlendiren araştırmalar sınırlı sayıdadır. Najmi ve arkadaşlarının (9) çalışmasında insülin direnci bulunan katılımcılardan 6 hafta boyunca atorvastatin ve metformine ilaveten çörek otu yağı (2.5 mL×2) alan grupta yalnızca atorvastatin ve metformin alan gruba kıyasla açlık kan glikozu düzeyindeki azalmanın anlamli derecede daha fazla olduğu saptanmış ve iki grup arasında postprandiyal kan glikozu düzeyindeki azalma açısından anlamli fark gözlenmemiştir. Bamosa ve arkadaşlarının (37) çalışmasında 94 tip 2 diyabetli hasta 3 gruba ayrılmış, anti diyabetik ilaçlarına ilaveten 1, 2 ve 3 gram çörek otu içeren kapsüller üç ay boyunca her gün verilmiştir. 2 g/gün dozunda çörek otu alan grubun vücut ağırlığında önemli bir değişiklik olmazken açlık kan glikoz (AKG) düzeyi, 2. saat tokluk kan glikoz düzeyi ve HbA1C düzeylerinde de anlamli derecede azalma ayrıca B-hücre işlevinde anlamli düzeyde artış saptanmıştır. 1 g/gün çörek otu alanlarda anlamli düzeyde değişiklik gözlenmezken 3 g/gün çörek otu alanların bulgularında 2 g/gün alan gruba göre bir üstünlük saptanmamıştır (37). Sabzghabae ve arkadaşlarının (15) total kolesterolü >200 mg/dL olan hastalara 4 hafta boyunca sadece ezilmış çörek otu tohumu vererek (2 g/gün) izledikleri çalışmada, çörek otunun açlık kan glikozu düzeyi üzerine olumlu bir etkisi saptanmamıştır. Ibrahim ve arkadaşlarının (17) çalışmasında ise en az bir metabolik sendrom kriteri bulunan postmenopozal dönemdeki kadınlara iki ay süreyle 1 gramlık çörek otu tozu kapsülü verilmiş, 0. 4. 8. ve 12. haftalarda biyokimyasal parametreleri değerlendirilmiştir. Müdahale grubunda açlık kan glikoz düzeyi tedavi sonunda anlamli oranda azalırken, plasebo grubunda tedavi süresi boyunca anlamli düzeyde artış gözlenmiştir (17). Kaatabi ve arkadaşları (38) daha önce yaptıkları üç aylık çalışmayı çörek otunun uzun süreli etkilerini görmek için tekrarlamışlar ve oral hipoglisemik ilaç kullanan tip 2 diyabetli bireylere bir yıl süreyle çörek otu (2 g/gün) vermişlerdir. Kontrol grubuna kıyasla müdahale grubunda AKG düzeyi ve HbA1c düzeyinde anlamli azalma saptanmıştır.

Yine müdahale grubunda tedavi süresi boyunca başlangıç değerlerine kıyasla insülin direnci düzeyi anlamli olarak düşük, β-hücre aktivitesi anlamli olarak yüksek bulunmuştur (38). Oral hipoglisemik ajan kullanan tip 2 diyabetli hastalarda çörek otu desteğinin (1 yıl) kardiyak işlevler üzerine etkisinin değerlendirildiği çalışmada çörek otu tozu kullanan grupta HbA1c düzeyinde değişiklik saptanmazken, müdahale grubunda anlamli derecede azalma görülmüştür (39).

### Çörek Otu ve Toksikite

Zaoui ve arkadaşlarının (40) çörek otu tohumu sabit yağının akut toksisitesini fareler üzerinde değerlendirdikleri araştırmalarında, LD50 değerleri oral uygulama için 28.8 mL/kg, intraperitoneal uygulama için 2.06 mL/kg olarak saptanmıştır. Aynı çalışmada ratlara 12 hafta süresince oral olarak 2 mL/kg dozunda uygulama ile kronik toksisite de incelenmiştir. Ratlarda AST, ALT, GGT düzeylerinde ayrıca kalp, karaciğer, böbrekler ve pankreasta histopatolojik değişiklikler gözlenmemiştir. Ancak kontrol grubunun değerlerine kıyasla hematokrit ve hemoglobinin düzeyleri anlamli şekilde artarken serum kolesterol, TG ve glikoz düzeyleri, lökosit ve trombosit sayısı anlamli derecede azalmıştır. Çalışmada hemoglobinin metabolizmasındaki değişikliklerin, lökosit ve trombosit sayısındaki düşüşün dikkate alınması gerektiği vurgulanmaktadır (40).

Timokinonun toksik etkisinin fareler üzerinde değerlendirildiği bir diğer çalışmada ise akut oral uygulama sonrası LD50 değeri 2.4 g/kg (1.52-3.77) olarak saptanmıştır. Yüksek doz toksisite belirtisi olarak solunum güçlüğü ve hipoaktivite gözlenmiştir. Timokinon uygulanmasından (2 ve 3 g/kg) 24 saat sonra karaciğer, böbrek ve kalp dokularındaki GSH içeriğinde anlamli azalma saptanmıştır. Plazma üre ve kreatinin düzeyleri, ALT, LDH ve CPK aktiviteleri anlamli derecede yüksek bulunmuştur. Günlük 90 mg/kg'a kadar çeşitli dozlarda 3 ay boyunca verilen miktarın ise toksik belirtiyeye neden olmadığı saptanmıştır (41). Dollah ve arkadaşlarının (42) çalışmasında 28 gün süreyle 1 g/kg'a kadar çörek otu tozu alan ratların

karaciğer enzim düzeylerinde anlamlı değişiklik saptanmamış ve karaciğer işlevi ile ilgili herhangi bir toksisite gözlenmemiştir.

Timokinon toksisitesinin insanlar üzerinde değerlendirildiği bir çalışmada solid tümörü veya hematolojik malignitesi olan erişkin hastaların 75-2600 mg/gün dozunda timokinonu tolere ettikleri saptanmış ve herhangi bir toksisite bildirilmemiştir (43).

Yirmi sekiz yaşında bir erkek hastada 1997 yılında, lokal olarak saf çörek otu yağı kullanımından sonra alerjik kontakt dermatit bildirilmiştir (44). Otuz bir yaşında bir kadın hastada 2002 yılında ise çörek otu elzem yağlarını içeren krem kullanımı sonrasında alerjik kontakt dermatit gözlenmiştir (45). Arslan ve arkadaşlarının (46) 2013 yılında ise yaptıkları olgu sunumunda 62 yaşında diyabetik bir kadın hastada çörek otu tableti kullanımıyla akut böbrek yetmezliği geliştiği belirtilmiştir.

## SONUÇ ve ÖNERİLER

Yapılan çalışmalarda genel olarak çörek otunun hipolipidemik ve hipoglisemik etkileri saptanmıştır. Özellikle çörek otunun TG, LDL-K ve TK düzeyleri üzerine olumlu etkileri saptanırken HDL-K düzeyini genel olarak etkilemediği belirlenmiştir. Yapılan toksisite çalışmalarında çörek otu kullanımı için geniş bir güvenlik sınırı olduğu vurgulanmakla birlikte, literatürde akut böbrek yetmezliği ve alerjik reaksiyonlara yol açabildiğini gösteren olgu sunumları da mevcuttur. Bununla beraber çörek otunun gösterdiği olumlu etkileri hangi sistemler üzerinden gerçekleştirdiğinin kesinleşmemesi ve ADA (American Diabetes Association-Amerikan Diyabet Birliği) kılavuzu gibi uluslararası geçerliliği olan kılavuzlarda çörek otu tedavisine yer verilmemesi nedeniyle bu konuya daha dikkatli yaklaşılmalı ve özellikle çörek otu tozu, yağı ve etkistrakları hastalara önerilmemelidir.

**Çıkar çatışması/Conflict of interest:** Yazarlar ya da yazı ile ilgili bildirilen herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

**Yazarlık katkısı/Author contributions:** Planlama ve yazım: Sema Yarman, Cemile İdiz

## KAYNAKLAR

1. Baytop T. Türkiye’de Bitkiler İle Tedavi. İstanbul, İ.Ü. Yayınları No:3255;1984.
2. Mollazadeh H, Hosseinzadeh H. The protective effect of Nigella sativa against liver injury: a review. Iran J Basic Med Sci 2014;17:958-966.
3. Ahmad A, Husain A, Mujeeb M, Khan SA, Najmi AK, Siddique NA, et al. A review on therapeutic potential of Nigella sativa: A miracle herb. Asian Pac J Trop Biomed 2013;3:337-352.
4. El-Tahir KEH, Bakeet DM. The black seed Nigella sativa L. a min for multi cure: a plea for urgent clinical evaluation of its volatile oil. J Taibah Uni Med Sci 2006;1:1-19.
5. Nergiz, C, Ötleş S. Chemical composition of Nigella sativa L. seeds. Food Chem 1993;48:259-261.
6. Agbaria R, Gabarin A, Dahan A, Ben-Shabat S. Anticancer activity of Nigella sativa (black seed) and its relationship with the thermal processing and quinone composition of the seed. Drug Des Devel Ther 2015;9:3119-3124.
7. el-Dakhakhny M, Mady NI, Halim MA. Nigella sativa L. oil protects against induced hepatotoxicity and improves serum lipid profile in rats. Arzneimittelforschung 2000;50:832-836.
8. Zaoui A, Cherrah Y, Alaoui K, Mahassine N, Amarouch H, Hassar M. Effects of Nigella sativa fixed oil on blood homeostasis in rat. J Ethnopharmacol 2002;79:23-26.
9. Najmi A, Nasiruddin M, Khan RA, Haque SF. Effect of Nigella sativa oil on various clinical and biochemical parameters of insulin resistance syndrome. Int J Diabetes Dev Ctries 2008;28:11-14.
10. Bamosa AO. Effect of oral ingestion of Nigella sativa seeds in some blood parameters. Saudi Pharm J 1997;5:126-129.
11. Bamosa AO, Ali BA, al-Hawsawi ZA. The effect of thymoquinone on blood lipids in rats. Indian J Physiol Pharmacol 2002;46:195-201.
12. 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;2:163-172.
13. Kocyigit Y, Atamer Y, Uysal E. The effect of dietary supplementation of Nigella sativa L. on serum lipid profile in rats. Saudi Med J 2009;30:893-896.
14. 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;19:155-161.
15. 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;66:198-200.
16. Farzaneh E, Nia FR, Mehrdash M, Mirmoeini FS, Jalilvand M. The Effects of 8-week Nigella sativa supplementation and aerobic training on lipid profile and VO2 max in sedentary overweight females. Int J Prev Med 2014;5:210-216.
17. Ibrahim RM, Hamdan NS, Ismail M, Saini SM, Abd Rashid SN, Abd Latiff L, et al. Protective effects of Nigella sativa on metabolic syndrome in menopausal women. Adv Pharm Bull 2014;4:29-33.

18. 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;6:2041-2048.
19. 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;44:745-748.
20. Ikram F, Hussain F. Antidiabetic efficacy of *Nigella sativa* linn. in Alloxan-induced Diabetic Rabbits. *Int Med J Malays* 2014;13:13-18.
21. Parhizkar S, Latiff LA, Rahman SA, Hanachi P, Dollah MA. Metabolic impact of *Nigella sativa* extracts on experimental menopause induced rats. *Journal of Applied Pharmaceutical Science* 2011;01:38-42.
22. Nader MA, El-Agamy DS, Suddek GM. Protective effects of propolis and thymoquinone on development of atherosclerosis in cholesterol-fed rabbits. *Arch Pharmacol Res* 2010;33:637-643.
23. Ahmad S, Beg ZH. Hypolipidemic and antioxidant activities of thymoquinone and limonene in atherogenic suspension fed rats. *Food Chem* 2013;138:1116-1124.
24. Ragheb A, Elbarbry F, Prasad K, Mohamed A, Ahmed MS, Shoker A. Attenuation of the development of hypercholesterolemic atherosclerosis by thymoquinone. *Int J Angiol* 2008;17:186-192.
25. Paul S, Paul KK, Palodhi S, Dutta S. Effect of atorvastatin and black seed (*Nigella Sativa*) in experimentally induced hypercholesterolemia in rabbits. *Pharmacologyonline* 2010;2:842-849.
26. Muneera KE, Majeed A, Naveed AK. Comparative evaluation of *Nigella sativa* (Kalonji) and simvastatin for the treatment of hyperlipidemia and in the induction of hepatotoxicity. *Pak J Pharm Sci* 2015;28:493-498.
27. El-Dakhakhny M, Mady N, Lembert N, Ammon HP. The hypoglycemic effect of *Nigella sativa* oil is mediated by extrapancreatic actions. *Planta Med* 2002;68:465-466.
28. Fararh KM, Atoji Y, Shimizu Y, Takewaki T. Insulinotropic properties of *Nigella sativa* oil in Streptozotocin plus Nicotinamide diabetic hamster. *Res Vet Sci* 2002;73:279-282.
29. Al-Awadi FM, Gumaa KA. Studies on the activity of individual plants of an antidiabetic plant mixture. *Acta Diabetol Lat* 1987;24:37-41.
30. Al-Awadi F, Fatania H, Shamte U. The effect of a plants mixture extract on liver gluconeogenesis in streptozotocin induced diabetic rats. *Diabetes Res* 1991;18:163-168.
31. Kanter M, Meral I, Yener Z, Ozbek H, Demir H. Partial regeneration/proliferation of the beta-cells in the islets of Langerhans by *Nigella sativa* L. in streptozotocin-induced diabetic rats. *Tohoku J Exp Med* 2003;201:213-219.
32. Kanter M, Coskun O, Korkmaz A, Oter S. Effects of *Nigella sativa* on oxidative stress and beta-cell damage in streptozotocin-induced diabetic rats. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol* 2004;279:685-691.
33. Fararh KM, Atoji Y, Shimizu Y, Shiina T, Nikami H, Takewaki T. Mechanisms of the hypoglycaemic and immuno potentiating effects of *Nigella sativa* L. oil in streptozotocin-induced diabetic hamsters. *Res Vet Sci* 2004;77:123-129.
34. Kanter M. Effects of *Nigella sativa* and its major constituent, thymoquinone on sciatic nerves in experimental diabetic neuropathy. *Neurochem Res* 2008;33:87-96.
35. Babazadeh B, Sadeghnia HR, Safarpour Kapurchal E, Parsaee H, Nasri S, Tayarani-Najaran Z. Protective effect of *Nigella sativa* and thymoquinone on serum/glucose deprivation-induced DNA damage in PC12 cells. *Avicenna J Phytomed* 2012;2:125-132.
36. Alimohammadi S, Hobbenaghi R, Javanbakht J, Kheradmand D, Mortezaee R, Tavakoli M, et al. Protective and antidiabetic effects of extract from *Nigella sativa* on blood glucose concentrations against streptozotocin (STZ)-induced diabetic in rats: an experimental study with histopathological evaluation. *Diagn Pathol* 2013;8:137
37. 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;54:344-354.
38. Kaatabi H, Bamosa AO, Badar A, Al-Elq A, Abou-Hzoaifa B, Lebda F, et al. *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. doi: 10.1371/journal.pone.0113486. eCollection 2015.
39. Bamosa A, Kaatabi H, Badar A, Al-Khadra A, Al Elq A, Abou-Hzoaifa B, et al. *Nigella sativa*: A potential natural protective agent against cardiac dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Family Community Med* 2015;22:88-95.
40. Zaoui A, Cherrah Y, Mahassini N, Alaoui K, Amarouch H, Hassar M. Acute and chronic toxicity of *Nigella sativa* fixed oil. *Phytomedicine* 2002;9:69-74.
41. Badary OA, Al-Shabanah OA, Nagi MN, Al-Bekairi AM, Almazar MMA. Acute and subchronic toxicity of thymoquinone in mice. *Drug Develop Res* 1998;44:56-61.
42. Dollah MA, Parhizkar S, Latiff LA, Bin Hassan MH. Toxicity effect of *nigella sativa* on the liver function of rats. *Adv Pharm Bull* 2013;3:97-102.
43. Al-Amri A, Bamosa A. Phase I safety and clinical activity study of thymoquinone in patients with advanced refractory malignant disease. *SEMJ* 2009;10:107-111.
44. Steinmann A, Scatze M, Agathos M, Brett R. Allergic contact dermatitis from black cumin (*Nigella sativa*) oil after topical use. *Contact Dermat* 1997;36:268-269.
45. Zedlitz S, Kaufmann R, Bochncke WH. Allergic contact dermatitis from black cumin (*Nigella sativa*) oil-containing ointment. *Contact Derm* 2002;46:188.
46. Arslan E, Sayin S, Demirbas S, Cakar M, Somak NG, Yesilkaya S, et al. A case study report of acute renal failure associated with *Nigella sativa* in a diabetic patient. *J Integr Med* 2013;11:64-66.