



**ÇÖREK OTU (*NİGELLA SATİVA L.*) ESANSİYEL
YAĞININ RATLARDA BAĞIRSAK KASILIMLARI
ÜZERİNE ETKİSİ**

Nubin YALÇIN

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**DANIŞMAN
DOÇ. DR. Aziz BÜLBÜL**

Tez No: 2019-030

2019-AFYONKARAHİSAR

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**ÇÖREK OTU (*NİGELLA SATİVA L.*) ESANSİYEL
YAĞININ RATLARDA BAĞIRSAK
KASILIMLARI ÜZERİNE ETKİSİ**

Nubin YALÇIN

**FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

Danışman

Doç. Dr. Aziz BÜLBÜL

**Bu tez Afyon Kocatepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu
tarafından 17. SAĞ. BİL. 14 proje numarası ile desteklenmiştir
Tez No: 2019-030**

KABUL VE ONAY

Afyon Kocatepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Veteriner Fizyoloji Programı

Çerçevesinde yürütülmüş bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından

Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi:19.06.2019



Prof. Dr. Recep ASLAN

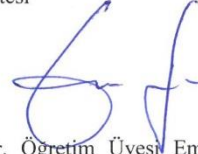
Afyon Kocatepe Üniversitesi

Jüri Başkanı



Doç. Dr. Aziz BÜLBÜL

Afyon Kocatepe Üniversitesi



Dr. Öğretim Üyesi Emre GÜR

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi

Biyokimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı Öğrencisi Nubin YALÇIN 'ın
"Çörek Otu (Nigella Sativa L.) Esansiyel Yağının Ratlarda Bağırsak Kasılmaları
Üzerine Etkisi" başlıklı tezi..... günü saat..... Lisansüstü Eğitim
Öğretim ve Sınav Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul
edilmiştir.

Prof. Dr. Esma KOZAN

Enstitü Müdürü

ÖNSÖZ

Yüksek lisans eğitimim ve tez çalışmam süresince bilgi ve yardımlarıyla beni yönlendiren değerli hocam ve tez danışmanım Doç. Dr. Aziz BÜLBÜL'e,

Yüksek lisans eğitimimin baş mimarı can dostum, güzel insan Dr. Öğrt. Üyesi Elmas ULUTAŞ'a,

Eğitimim boyunca yardımlarını esirgemeyen Fizyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi hocalarıma,

Çalıştığım süre zarfında katkılarından dolayı Prof. Dr. Vural ÖZDEMİR ve Araştırma Görevlisi Dr. Mehmet AKALAN'a,

Eğitimim süresince ilgi ve yardımlarını esirgemeyen Şube Müdürüm Dr. Berna DUMAN AYDIN'a,

Tez çalışmam süresince sürekli koltuğundan olan ve en çok mağduriyeti yaşayan mesai arkadaşım Gıda Mühendisi Ali BİNGÖL'e,

Beni bugünlere getiren ve hayatımın her alanında maddi ve manevi desteğini benden esirgemeyen anneme, babama ve kardeşlerime,

Görmeseniz bile yanınızda hissettiğiniz kişiler vardır ya işte o kişilere de,

Can-ı gönülden teşekkür ederim.

“Hiçbir insanın acı çekmediği, yatağına aç girmediği ve hastalıklardan ölmediği bir dünya dileğiyle.”

İÇİNDEKİLER DİZİNİ

KABUL VE ONAY	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
ÖNSÖZ	ii
İÇİNDEKİLER DİZİNİ	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	vii
RESİMLER TABLOLAR.....	ix
GRAFİKLER	x
1. GİRİŞ	1
1.1.Esansiyel Yağların Kullanım Alanları ve Etki Mekanizmaları.....	3
1.1.1. Antimikrobiyal etkinlik.....	3
1.1.2. Antioksidan etki.....	4
1.1.3. Yağ metabolizmasına etkisi.....	5
1.1.4. Sindirim sistemi üzerine etkisi.....	5
1.2.Çörek Otu (<i>Nigella sativa</i> L.).....	6
1.2.1. Çörek otunun kimyasal özellikleri.....	8
1.2.2. Çörek otunun terapötik etki mekanizmaları.....	10
1.2.2.1 Antioksidan etkisi.....	10
1.2.2.2. Antimikrobiyal ve yangı giderici etkisi.....	11
1.2.2.3. Antidiabetik etkisi.....	13
1.2.2.4. Antihistaminik etkisi.....	13
1.2.2.5. Antikonvülsan etkisi.....	14
1.2.2.6. Organ ve DNA hasarına karşı koruyucu etkisi.....	14
1.2.2.7. Antihipertansif etkisi.....	15
1.2.2.8. Antiastmatik etkisi.....	16

1.2.2.9. Çörek otunun diğer kullanım alanları.....	16
1.2.3. Çörek otunun yan etkisi.....	16
1.3. İnce Bağırsak Motilitesi.....	17
1.4. Çörek Otu (<i>Nigella sativa L.</i>) Farklı Ekstraktlarının Düz Kaslar Üzerine Etkisi.....	17
2. GEREÇ VE YÖNTEM.....	19
2.1. Çörek Otu (<i>Nigella sativa L.</i>) Esansiyel Yağının Elde Edilmesi.....	19
2.2. Araştırmada Kullanılan Deney Hayvanları.....	19
2.3. Rat İzole Duodenum ve Kolon Preparatlarının Hazırlanması.....	19
2.3.1. İzole duodenum ve kolon preparatlarında çörek otu esansiyel yağının etkisinin tek başına belirlenmesi.....	20
2.3.2. İzole duodenum ve kolon preparatlarında Asetilkolin etkisinin belirlenmesi.....	21
2.3.3. Asetilkolin (10^{-4} M) ile uyarılan duodenum ve kolon kasılımları üzerine çörek otu esansiyel yağının etkisinin belirlenmesi	21
2.4. Çörek Otu Esansiyel Yağının Bağırsak Geçiş Hızına Etkisinin Belirlenmesi.....	21
2.5. İstatistiksel Analiz.....	22
3. BULGULAR.....	23
3.1. Spontan Duodenum ve Kolon Kasılımları Üzerine Çörek Otu Esansiyel Yağının Etkisi.....	23
3.2. Spontan Duodenum ve Kolon Kasılımları Üzerine Asetilkolinin Etkisi.....	24
3.3. Asetilkolin (10^{-4} M) ile Oluşturulmuş Duodenum ve Kolon Kasılımları Üzerine Çörek Otu Esansiyel Yağının Etkisinin Belirlenmesi.....	26
3.4. Çörek Otu Esansiyel Yağının Mide-Bağırsak Geçiş Hızına Etkisi.....	28
4. TARTIŞMA.....	30
5. SONUÇ.....	34

ÖZET.....	35
SUMMARY.....	37
KAYNAKLAR.....	39
ÖZGEÇMİŞ.....	55



SİMGELER VE KISALTMALAR

BHA: Butilathidroksianisol

BHT: Butilathidroksitoluen

OH: Hidroksil

NO: Nitrikoksit

NOS: Nitrikoksitsentaz

ROS: Reaktif Oksijen Türleri

COX: Siklooksigenaz

LO: Lipooksigenaz

MCMV: Murinsitomegalovirus

CCl₄: Karbottetraklorür

TQ: Timokinon

O₂: Oksijen

CO₂: Karbondioksit

ÇOEY: Çörek otu esansiyel yağı

KCl: Potasyumklorür

MMC: Migrating motor kompleks

mg: Miligram

kg: Kilogram

ml: Mililitre

µg: Mikrogram

cm: Santimetre

M: Konsantrasyon

EFS: Elektriksel Alan Uyarımı

dk: Dakika

RESİMLER

Resim 1. Çörek otu bitkisi, çiçeği ve tohumu.....7

Resim 3.1.A/B: Gavajla verilen aktif kömürün bağırsak içerisindeki görüntüsü...28



TABLOLAR

Tablo 1. Bazı esansiyel yağların elde edildikleri bitkiler, önemli bileşikleri ve uçucu yağ miktarları (Şengezer ve Güngöre göre Burt 2004).....	2
Tablo 2.1. Yöntem içerisinde dokulara uygulanan deney protokolü.....	20
Tablo 3.1. Çörek otu esansiyel yağının duodenum ve kolon dokularında farklı derişimlerde kademeli derişim yanıtı.....	23
Tablo 3.2. Çörek otu esansiyel yağının duodenum ve kolon dokusunda oluşturduğu % inhibisyon.....	24
Tablo 3.3. Duodenum ve kolon doku örneklerinde Asetilkolin ($Ach\ 10^{-10}$ - $10^{-3}M$) uygulamasıyla elde edilen ortalama kasılım (g) değerleri (n=6).....	25
Tablo 3.4. Asetilkolin ile uyarılmış duodenum ve kolon düz kası üzerine (g) 1000 $\mu g/ml$ çörek otu esansiyel yağının etkisi.....	27
Tablo 3.5. Çörek otu esansiyel yağının gastrointestinal geçiş süresine etkisi. Aktif kömürün ince bağırsakta uzunluğuna göre aldığı yolun yüzdesi.....	29

GRAFİKLER

Grafik 3.1. Çörek otu esansiyel yağının duodenum ve kolon dokularında oluşturduğu % inhibisyon.....	24
Grafik 3.2. Duodenum kasılımları üzerine Asetilkolinin oluşturduğu doz-cevap eğrisi.....	26
Grafik 3.3. Kolon kasılımları üzerine Asetilkolinin oluşturduğu doz-cevap eğrisi.....	26
Grafik 3.4. Duodenum ve kolon düz kası üzerine Ach ve Ach+1000 µg/ml çörek otu esansiyel yağının etkisi.....	27



1. GİRİŞ

İlk çağlardan bu yana insanlar bitkileri; gıda, gıda maddelerinde tatlandırıcı, hayvan beslenmesi, kozmetik ve yakacak gibi çeşitli amaçlarla kullanmışlardır. Bitkiler bu kullanım alanlarının yanında insan sağlığında da koruyucu ve tedavi edici olarak kullanılıp hayatımızın vazgeçilmez bir parçası haline gelmişlerdir (Ürüşan, 2016; Selicioglu, 2018).

İnsanlar tarafından uygulanan bitkilerle tedavi yöntemleri, geçmişe dayanan yöntemlerdir. İlaç sanayisinin yeterince gelişmediği dönemlerde insanlar hastalıkları tedavi edebilmek için çeşitli metodlar geliştirip özellikle bitkilerin belirli kısımlarını hastalıkları tedavi etmek için kullanmışlardır. İlaç sanayisinin gelişmesiyle birlikte insan ve hayvan sağlığının korunması amacıyla kullanılan ilaçların ve kimyasal maddelerin aynı zamanda risk oluşturması, günümüzde beşeri ve veteriner hekimlikte hem hastalıkların tedavisinde hem de koruyucu hekimlikte bitkisel ürünlerin kullanımını gündeme getirmiştir (Bacak ve Avcı, 2013). Ayrıca farmasötik maddelerin maliyetinin yüksek olması, gelişmemiş ve gelişmekte olan ülkelerde bitkisel ürünleri bazı hastalıkların tedavisinde alternatif çözüm yolu olarak karşımıza çıkarabilmektedir (Bulca, 2014).

Esansiyel yağlar; bitkilerin tohum, çiçek, yaprak, kabuk ve köklerinden elde edilen, oda sıcaklığında genellikle sıvı formda bulunan, kolay kristalleşebilen, çoğunlukla açık sarı renkte veya renksiz karışımlardır. Elde edildikleri bitkiye özgü kokuya ve genellikle yakıcı tada sahiptirler. Oda sıcaklığında uçucu olmaları en belirgin özelliklerindendir (Sevinç, 1995; Dhifi ve ark., 2016). Suda çözünmeyip, organik çözücülerde çözündükleri için yağ olarak tanımlansalar da kimyasal yapıları sabit yağlardan farklıdır (Bayaz, 2014; Dhifi ve ark., 2016). Esansiyel yağların iki temel bileşeni bulunmaktadır. Bu bileşenler terpenler ve fenilpropen'lerdir. Terpenler, beş karbonlu izopren birimlerinin birleşme sayılarına bağlı olarak mono-, seskui-, di-, tri-terpen olarak adlandırılır. Terpenlerin daha ileri türevleri yapısındaki halka durumuna, çift bağa veya oksijene göre şekillenir (Buğdaycı ve ark., 2011; Edris, 2007).

Tablo 1. Bazı esansiyel yağların elde edildikleri bitkiler, önemli bileşikleri ve uçucu yağ miktarları (Şengezer ve Güngör'e göre Burt 2004).

Bitki adı	Elde edildiği bitki	Önemli bileşikleri	Uçucu yağ düzeyi,%
Adaçayı	<i>Salvia officinalis L.</i>	Camphor β -Pinene 1,8-Cineole γ -tujone	6 – 15 2 – 10 6 – 14 20 – 42
Ardıç	<i>Juniperus communis L.</i>	α –Pinene Sabinene Myrcene	34 28 6
Bergamot	<i>Citrus bergamia</i>	Limonene+ γ -Phellandrene γ -Terpinene Linalool	39 9 11 28
Biberiye	<i>Rosmarinus officinalis</i>	α -Pinene Bomyl acetate Camphor 1,8-Cineole	2 – 25 0 - 17 2 - 14 3 – 89
Dereotu	<i>Anethum sowa</i>	Limonene Trans- Dihydrocarvone Carvone	51 10 20 37
Karabiber	<i>Piper nigrum L.</i>	β -Pinene Sabinene Limonene Caryophyllene	10 19 18 15
Karanfil	<i>Syzygium aromaticum</i>	Eugenol Eugenyl acetate	75 – 85 8 – 15
Kekik	<i>Thymus vulgaris</i>	Thymol Carvacrol g-Terpinene β -Cymene	10 – 64 2 – 11 2 – 31 10 – 56
Melek otu	<i>Angelica archangelica L.</i>	a-Pinene d-3-Carene α -Phellandrene + myrcen	25 11 11 13
Mersin bitkisi	<i>Myrtus communis L</i>	α -Pinene 1,8-cineole Limonene Linalool	31 24 14 9
Ökalyptus	<i>Eucalyptus citriodora</i>	Citronellal Citronellol	73 15
Tarçın	<i>Cinnamomum zeylandicum</i>	Trans- cinnamaldehyde Eugenol	65 – 77 7

Esansiyel yağların bileşiminde monoterpenler ve bazı seskuiterpenler yer almaktadır. Diğer türevler uçucu olmadıkları için bu yağlara geçemezler (Sevinç ve Merdun, 1995, Caputi ve Aprea, 2011). Uçucu yağların bileşim ve miktarları bitkinin cinsine, elde edilen kısmına, üretim şekline, yetiştirildiği bölgenin coğrafi yapısı ve iklimine bağlı olarak değişiklik göstermektedir (Masotti ve ark, 2003; Baydar 2005).

Bazı esansiyel yağların elde edildiği bitkiler, önemli bileşikler ve uçucu yağ düzeyleri Tablo 1’de gösterilmektedir (Şengezer ve Güngör’e göre Burt ve ark., 2004 ve Bulbul ve ark., 2014). Esansiyel yağların içerdiği etken bileşiklere göre asiklik monoterpen türevi olanlar; *Lavandula officinalis* (Lavanta, Labiatae), *Citrus limonum* (Limon, Rutaceae), monosiklik monoterpen türevi olanlar; *Mentha piperata* (Nane, Labiatae), *Eucalyptus globulus* (Ökalyptus, Myrtaceae), bisiklik monoterpen türevi olanlar; *Pyrethrum cinerariaefolium* (Pire otu, Compositae) ve *Rosemarinus officinalis* (Biberiye-kusdili, Labiatae) üç kısma ayrılmaktadır (Bugdaycı ve ark., 2008; Gang ve ark., 2001; Blerot ve ark., 2018).

1.1. Esansiyel Yağların Kullanım Alanları ve Etki Mekanizmaları

Birçok aromatik bitki tohum, meyve, yaprak ya da köklerinde bulunan aktif bileşikler nedeniyle çeşitli alanlarda kullanılmaktadır (Edris, 2007). İçerdikleri etken maddelere göre esansiyel yağların antimikrobiyal, antioksidan, sedatif, diüretik etkileri bulunmaktadır (Javanmardi ve ark., 2003; Önenç ve Açıkgöz 2005; Santonyo ve ark., 2005).

1.1.1. Antimikrobiyal etkinlik

Kekik yağı, esansiyel yağlar içerisinde antimikrobiyal yönden en güçlü etkiye sahip yağ çeşididir. Kekik yağında bulunan timol ve karvakrol gibi aktif maddelerin yarattığı antimikrobiyal etki, *E. coli* başta olmak üzere birçok patojen mikroorganizma üzerinde etkilidir (Marino ve ark., 1999; Dorman ve Deans., 2000; Abdollahi ve ark., 2003).

Esansiyel yağların içerdiği bileşenler antimikrobiyal etkilerini fonksiyonel hidroksil grupları ve yüksek redoks potansiyellerine bağlı oluşturmaktadır (Ultee ve

ark., 2002). Bununla birlikte esansiyel yağların mikroorganizmalar üzerine etkisi, mikroorganizmanın türüne ve bitkide bulunan esansiyel yağ miktarına bağlı olarak değişmektedir (Giese 1994). Santonyo ve ark. (2005), biberiye esansiyel yağında % 80 kısmi pinen, 1,8 sineol, camphor, verbenone ve borneol'den oluşan 33 adet bileşen belirlemişlerdir. Araştırmacılar bu yağın antimikrobiyal etkisini gram pozitif (*Staphylococcus aureus* ve *Bacillus subtilis*) ve gram-negatif bakteriler (*Escherichia coli* ve *Pseudomonas aeruginosa*) ile maya (*Candida albicans*) ve mantar (*Aspergillus niger*) üzerinde incelemiş ve mikroorganizmaların hepsinin üzerinde tüm fraksiyonların etkin ancak *Staphylococcus aureus* ile *Aspergillus niger* üzerine en fazla etkiye sahip olduğunu bildirmişlerdir. Etkin maddelerden borneolün; camphor ve verbenone'den sonra en etkili antimikrobiyal olduğu, esans yağlarının tatlarının da önemli olduğu belirtilmiştir (Lee ve ark., 2004). Farag ve ark. (1989) adaçayı, biberiye, çörekotu, kimyon, karanfil ve kekik bitkilerinden elde edilen esansiyel yağların düşük düzeyde (0.25-12 mg/ml) bile kullanımlarının mikrobiyal gelişimi önlediğini, gram pozitif bakterilere oranla gram negatif bakteriler üzerinde daha etkili olduklarını, kekik ve kimyon yağlarının antimikrobiyal etkisinin daha güçlü olduğunu bildirmişlerdir.

1.1.2. Antioksidan etki

Uzun yıllar gıda ve yem endüstrisinde antioksidan olarak butilhidroksianisol (BHA) ve butilhidroksitoluen (BHT) gibi sentetik ürünler kullanılmıştır. Bu ürünlerin kanserojenik etkilerinin belirlenmesi, aromatik ve tıbbi bitkilerden elde edilen esansiyel yağ ve bitki ekstraktlarının antioksidanlara alternatif kullanımlarını gündeme getirmiştir (Bandoniene ve ark., 2002). Özellikle yapılarında bulunan fenolik terpenler, flavonoid ve fenolik asitler (Javanmardi ve ark., 2003; Önenç ve Açıkgöz 2005; Skerget ve ark., 2005), serbest radikalleri temizleme (Rice-Evans ve ark., 1995; Pekkarinan ve ark., 1999), metal iyonlarla şelat oluşturma ve tekli oksijen oluşumunu engelleme veya azaltma (Rice-Evans ve ark., 1995) yollarını kullanarak antioksidan etkinlik göstermektedir.

1.1.3. Yağ metabolizmasına etkisi

Esansiyel yağların kan kolesterol düzeyini azaltıcı etkisini, karaciğer 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A (HMG-CoA) redüktazı inhibe ederek (Middleton ve Hui 1982 ve Crowell 1999; Elson, 1995) ya da bu etkinliğini azaltarak (Lee ve ark 2004) oluşturduğu belirtilmektedir. Bu yönde yapılan çalışmada (Case ve ark., 1995) kekik esansiyel yağında bulunan timol ve karvakrolün tavuklarda serum kolesterol düzeyini düşürdüğü bildirilmiştir. Bildiricilerde yapılan diğer bir araştırmada benzer şekilde rasyona mersin esansiyel yağı ilavesinin kullanılan doza bağlı olarak kan kolesterolünü düşürdüğü görülmüştür (Bülbül ve ark., 2014).

1.1.4. Sindirim sistemi üzerine etkisi

Esansiyel yağların ve bitkisel ekstraktların, özellikle hayvan beslemede rasyonlara ilave edilmesiyle sindirimin uyarıldığı bildirilmiştir (Pradeep ve ark., 1991; Pradeep ve Geervani, 1994; Hernandez ve ark., 2004). Esansiyel yağların, sindirimde görevli enzimlerin ya da enzim aktivatörlerinin etkinliğini arttırabileceği gösterilmiştir. Özellikle safra tuzu salınımını arttırdığı ifade edilmektedir (Bhat ve ark., 1984; Bhat ve Chandrasekhara, 1987; Sambaiah ve Srinivasan, 1991). Buna karşın Lee ve ark. (2003) tarafından broylerlerde yapılan bir çalışmada; esansiyel yağların yapılarını oluşturan flavonoidlerden 100'er mg/kg timol, cinnamaldehyde ile 100 mg/kg uçucu yağ karışımının pankreastan salınan tripsin, kimotripsin, lipaz ve amilaz miktarını değiştirmediği belirlenmiştir. Hernandez ve ark. (2004) ise bitki ekstraktlarının broylerlerde besi performansı ve sindirilebilirlik üzerine etkilerinin incelendiği diğer bir çalışmada rasyonlara oregano, tarçın ve biber ekstraktı karışımının 200 ve 5000 mg/kg ilave edilmesinin 42. gün canlı ağırlığı, yem tüketimi ve yemden yararlanma oranını etkilemediği, buna karşın besin maddelerinin sindirilebilirliğini arttırdığı tespit etmişlerdir. Buna karşın karanfil esansiyel yağındaki cinnamaldehyde ve eugenol'ün sırası ile 1000 mg/kg ve 850 mg/kg düzeylerinde sıçan rasyonlarına ilave edilmesiyle proteinin yapı taşı olan alanini jejunumdan emilimini azalttığı görülmüştür (Kreydiyyeh ve ark., 2000).

Fenolik bileşiklerden olan flavonoidlerin bağırsak kasılmalarına etkileri gösterilmiştir (Di Carlo ve ark., 1993). Flavonoidlerden genistein ve quercetin

tavşan duodenum düz kasında spontan kasılımların şiddetini azalttığı, ancak frekansında herhangi bir değişikliğe neden olmadığı belirlenmiştir. Özellikle genisteinin etkisini iyon (kalsiyum ve potasyum) kanalları, quercetin ise etkisini cAMP ve proteinkinaz A'nın aracılığıyla gösterdiği ifade edilmiştir (Santos-Fagundes ve ark., 2015).

1.2. Çörek Otu (*Nigella sativa* L.)

Çörek otu geçmişten bugüne tedavide kullanılan bitkilerin en önemlilerinden bir tanesidir. Çeşitli yöntemlerle çörek otu tohumundan elde edilen ekstraktlar, yağlar ve esansiyel yağlar pek çok hastalığın tedavisi için kullanılmaktadır (Sapmaz ve ark., 2015).

Ranunculaceae (Düğünçiçeğigiller) familyasına ait çörek otunun (*Nigella sativa* L.) tarımı Kuzey Afrika, Orta Asya, Güney Avrupa (Khare, 2004) ve ülkemizde de özellikle Isparta, Konya, Afyon, Kütahya, Burdur ve Çukurova bölgelerinde yaygın olarak yapılmaktadır. Tek yıllık otsu bir bitki olan çörek otu dik gövdeli, tüylü, dallı ve seyrek yapılıdır. Bu bitkinin yaprakları almasıklı ve üç parçalı ya da düzdür (Demir ve Koşar, 2014). Çiçekleri tek tek olup, uzun saplıdır ve dalların uç kısımlarına yerleşmişlerdir. Çiçekler involukrum bulundurmaz, aktinomorf, beyaz veya açık mavi renklidir. Ülkemizde Haziran-Temmuz aylarında çiçek açar (Demir ve Koşar, 2014). Meyvesi çok tohumlu bir kapsül şeklindedir. Meyve kapsülü olgunlaşınca açılır ve tohumların rengi siyaha dönüşür. Tohumlar oval şekilli, üç köşeli, 2-3 mm büyüklüğünde taneler olup, bunlar bitkinin kullanılan en önemli kısımlarıdır (Resim 1). Bu tohumlar ovalandığında anason ve rezeneye benzer bir koku verir (Demir ve Koşar, 2014, Ahmad ve ark., 2013).

Nigella cinsinin 20 türü olmakla birlikte bunların 13 türü ülkemiz florasında bulunmaktadır. *Nigella arvensis*, *Nigella damascena* ve *Nigella sativa* insan hekimliğinde ve gıda tüketiminde baharat olarak kullanılan en önemli üç *Nigella* çeşididir (Landa ve ark., 2006). Ülkemizde ise tarımı en çok yapılan ve ticarete konu olan türü *Nigella sativa*'dır (Sarıçiçek ve Tarakçıoğlu, 2009).

Nigella kelime olarak Latince siyahımsı anlamına gelen “*nigellus*”tan türetilmiştir. Çörek otu bitkisi adını tohumlarının siyah renginden almıştır. *Nigella*

sativa bitkisi için kara çörek otu, siyah kimyon ve bereket tohumu gibi isimler kullanılmaktadır. Ayrıca ülkemizde çörek otuna; cöcce, cücem, cüccam, cütcan, karaca, karaca occanı, otcam ve ekilen çörek otu da denilmektedir (Demir ve Koşar, 2014).



Resim 1. Çörek otu bitkisi, çiçeği ve tohumu (Ahmad ve ark., 2013)

Nigella sativa bitkisi sıcak, çok killi olmayan ve besin maddeleri yönünden zengin topraklarda yetişir. Dane ağırlığı 1.9-2.5 gram arasında değişmekte olup, tohumlar ovalandığı zaman keskin bir koku yayar. Çörek otu tohumu ekildikten bir hafta sonra çimlenerek yaklaşık iki hafta içerisinde çıkar (Demir ve Koşar, 2014).

Çörek otu bitkisi çok dikkat çekici tarihsel bir geçmişe sahiptir. Bu bitki Anadolu kökenli olup, Mısır, Suriye, Hindistan, diğer Afrika ülkeleri ve Avrupa'ya yayılmıştır (Sapmaz ve ark., 2015). Yapılan çalışmalarda 18. Firavun Tutankhamon'un (M.Ö 1325) eski krallar vadisinde bulunan mezarında çörek otu tohumlarına rastlanılmıştır. Bu tohumların Tutankhamon'un ölümden sonraki yaşamında iyi ve sağlıklı bir yaşam dilemek amacıyla konulduğu düşünülmektedir. Ayrıca Kleopatra'nın sağlıklı ve güzel görünmek için çörek otu yağını kullandığı, Romalılar döneminde baharat olarak kullanıldığı ve Antik Mezopotamya'da da bulunduğu bilinmektedir (Baydar, 2005). Hipokrat (MÖ. 460-370) sindirim sistemi şikayetlerinin azaltılması ve karaciğerin güçlendirilmesi amacıyla kullanılmasını önermektedir. Ayrıca çörek otu tohumları eski Mısırlı ve Yunanlı hekimler tarafından diş ağrılarında, migrende, burun tıkanıklığında ve bağırsak kurtlarında

tedavi amaçlı kullanılmış, bunun yanı sıra adet söktürücü ve laktasyon arttırıcı olarak da reçetelendiği kaydedilmiştir (Işık ve Kartal, 2018).

Ayrıca çörek otu bitkisi, Hipokrates ve Dioscorides'in eserlerinde "Melanthion" adı altında geçmektedir. Avrupa ülkelerinde Ortaçağ'ın başlarında önem kazanan çörek otu, Alman krallarından Ludwig der Fromme ve Büyük Karl tarafından ülkelerinde çörek otu tarımına başlanmıştır. 1031 yılında İbn-i Sina'nın eserlerinde çörek otunun tedavi edici etkilerini açıklamasıyla, çörek otu önemli bir tıbbi bitki haline gelmiştir. Çörek otu, halk arasında 1750'li yıllara kadar yılan ısırıkları, kuduz ve tümörlerin tedavisi gibi birçok hastalığın tedavisinde yaygın bir şekilde kullanılmıştır. Bu ihtişamlı geçmişe rağmen batılı ülkelerde yaklaşık 200 yıl kadar unutulduktan sonra, 21. Yüzyılın başlarında tesadüfen yeniden keşfedilmiştir (Işık ve Kartal, 2018).

1.2.1. Çörek otunun kimyasal özellikleri

Çörek otunun kimyasal bileşimi üzerine diğer aromatik bitkilerde olduğu gibi bitkinin yetiştirildiği yer, hasat zamanı, bölgenin coğrafi farklılıkları ve iklim özelliklerinin etkili olduğu ifade edilmektedir. Çörek otu tohumlarının yapısında uçucu yağlar, fosfolipitler, sabit yağlar, polifenoller, fitosteroller, proteinler, lifler, karbonhidratlar, mineraller, vitaminler, organik asitler, reçine, alkaloidler, metarbin, tanenler ve saponinler gibi biyoaktif bileşenler bulunmaktadır (Hamrouni-Sellami ve ark., 2008; Özçelik ve Bayram, 2008). Çörek otunun yapısında bulunan önemli fenolik ve diğer bileşenlerin ise timokinon, ditimokinon, timol ve timohidrokinon ayrıca indazol alkaloidlerinden nigellisin, nigellimin, nigellimin N-oksit ve nigellidin olduğu ifade edilmektedir (Özçelik ve Bayram, 2008; Şeflek ve Kalkan, 2015).

Çörek otu tohumlarının yapısında karaciğerde A vitaminine dönüştürülebilen karoten ve önemli miktarda mineral elementler bulunmaktadır. Tohumlar özellikle kalsiyum, potasyum, fosfor ve demir yönünden oldukça zengindir. Bunların yanı sıra çörek otu tohumunda magnezyum, selenyum, çinko gibi mineraller ve A vitamini, B grubu vitaminleri (B1, B2, B3, B6, B9) ve C vitamini bulunmaktadır (Özçelik ve Bayram, 2008; Demir ve Koşar, 2014).

Çörek otu yağında bulunan yağ asitleri doymuş veya doymamış formlarda bulunabilir. Bu kısımlar yağ oksidatif stabilitesi ve beslenme özellikleri açısından önemlidir. Yağ asidi bileşimi, ekstraksiyon yöntemlerinden ve tohumların orijinininden etkilenebilir. Soğuk sıkım yağın toplam doymuş ve doymamış yağ asitleri, sırasıyla % 29.2 ve % 69.7 belirlenmiştir (Atta, 2003). Çörek otu tohumunda en bol bulunan doymuş yağ asitleri palmitik asit, ardından stearik ve miristik asitler iken, linoleik, oleik ve alfa linolenik asitler ana doymamış yağ asidleridir (Rajsekhar ve Kuldeep, 2011).

Çörek otu uçu yağında 32 aktif bileşik belirlenmiştir. Yaklaşık % 46.7 fenil propanoid, % 26.7 monoterpenoid hidrokarbonlar, % 26.9 monoterpenoid ketonlar, % 4.0 monoterpenoid hidrokarbonlar, % 4.0 monoterpenoid ketonlar, % 4.0 monoterpenoid hidrokarbonlar ile % 26.7'lik monoterpenoid hidrokarbonlardır (Nickavar ve ark., 2003).

Bitkinin uçucu yağının farmakolojik olarak aktif bileşenleri ise timokinon, ditimokinon, 4-terpineol, timmohidroqunon, trans-anetholeun ve timol'dur (Ghosheh ve ark., 1999; Burits ve Bucar, 2000, M., Gilani ve ark., 2004). Nigellone, timokinonun karbonil polimeridir ve *N.sativa* tohumlarından izole edilir. Bu polimer çok daha az toksiktir ancak aktif bileşeni olan timokinonun farmakolojik özelliklerinin çoğunu korur (Chakravarty, 1993). Bitkinin uçucu yağından izole edilen diğer bileşenler; alfa-pinen (% 13.75), p-cymene (% 7.1-15.5), karvakrol (% 5.8-11.6), trans-anethole (% 0.25-2.3 veya % 38.3), 4-terpineol (% 2.0-6.6), longifolin (% 1.0-8.0), limonen (% 4.3) ve carvone (% 4.0)'dur (Burits ve Bucar, 2000; Hosseinzadeh ve ark., 2004; Toma ve ark., 2010; Keyhanmanesh ve ark., 2014)

Çörek otunda, uçucu yağlar ve fenolik bileşikler gibi sağlık üzerine olumlu olan fakat eser miktarda bulunan kimyasallar da tespit edilmiştir. Çörek otu yağının, ayçiçeği, hindistan cevizi, susam, pirinç kepeği, yer fıstığı ve hardal yağlarına kıyasla polifenollerden ve tokoferollerden zengin olduğu bildirilmiştir (Janu ve ark., 2014). Bu bileşiklerin ayrıca yağ stabilitesinde rolleri vardır ve lezzet verici maddeler yanı sıra tıbbi özellikleri de bulunmaktadır (Chakravarty, 1993; Kanter ve ark., 2009; Janu ve ark., 2014).

1.2.2. Çörek otunun terapötik etki mekanizmaları

Çörek otu bitkisi, insan hekimliğinde mide-bağırsak hastalıklarının tedavisinde, astım, bronşit gibi solunum yolu hastalıklarının yanı sıra, dizanteri, hipertansiyon, enfeksiyon, obezite, kas ve eklem ağrıları dahil olmak üzere geniş bir hastalık grubunun tedavisinde özellikle Uzak Doğu halkı tarafından geleneksel bir ilaç olarak kullanılmaktadır. Egzama gibi deri hastalıklarında tedavi edici olarak kullanılması da dünya genelinde kabul edilmiştir. (Kaya, 2011; Bacak ve Avcı 2013; Kumari ve ark., 2014; Işık ve Kartal, 2018)

Yapılan farmakolojik çalışmaların sonucunda çörek otu tohumu ve bileşenlerinin antioksidan, antidiabetik, antibakteriyal, antikanserojenik, antifungal, antitümoral, antifungal, antikonvülsan, antienflamatuar, antiülserojenik, hipoglisemik ve immun sistem güçlendirici gibi etkilerinin olduğu tespit edilmiştir (Kaya 2011; Bacak ve Avcı 2013; Kumari ve ark., 2014).

1.2.2.1. Antioksidan etkisi

Çörek otu bitkisinin tohumları geleneksel tıpta antioksidan özelliklerine bağlı olarak kullanılmıştır. *Nigella sativa* L. bileşenlerinin çevresel veya enfeksiyona bağlı faktörlerce, kimyasal ajanlar ve/veya kanser ilaçlarınca oluşturulan oksidatif stresin yan etkilerini azalttığı görülmüştür (Demir ve Koşar, 2014). Serbest radikallerin neden olduğu oksidatif stres; damar sertliği, şeker, hipertansiyon, kanser, AIDS gibi birçok hastalığın patogenezinde rol oynar. Çörek otu sabit yağının ve fenolik içeriğindeki timokinonun lipozomlardaki lipid peroksidasyonunu önleyici etkisinin olduğu gösterilmiştir (Demir ve Koşar, 2014; Mariod ve ark., 2009; Kumari ve ark., 2014). Özellikle çörek otu yağının *in vitro* DPPH (2,2-difenil-1-pikrilhidrazil) ve hidroksil (OH) temizleyici özelliği olduğu, aynı zamanda nonenzimatik lipid peroksidasyon tayini ve deoksiriboz testleri ile antioksidan etkinlik gösterdiği ifade edilmiştir (Burits ve Bucar, 2000; Demir ve Koşar, 2014). Aynı araştırmacılar nonenzimatik lipid peroksidasyonu üzerinde yağın temel bileşenlerinden olan timokinon, karvakrol, 4-terpineol, t-anetol ve quersetinin etkili olduğunu tespit etmişlerdir.

Çörek otu yağının, serbest radikallerin neden olduğu beyin ve kalp anoksisi ve iskemisi, arterioskleroz, romatizma ve kanser gibi hastalıklarda lipid peroksidasyonunu azaltmada kullanılabileceği *in vivo* çalışmalarla da gösterilmiştir (Burits ve Bucar 2000; Demir ve Koşar, 2014). Yine yapılan başka bir çalışmada, sıçan beyin dokusunda radyasyon sonucu artan nitrikoksitsentaz (NOS) etkinliği sonucunda oluşan nitrikoksit (NO) ve peroksinitrit gibi nitrozatif stres parametrelerinin çörek otu yağı ve aktif bileşeni olan timokinon tarafından azaltıldığı belirlenmiştir (Demir ve Koşar, 2014).

1.2.2.2. Antimikrobiyal ve yangı giderici etkisi

İmmün sistem canlı vücudundaki hastalıklara karşı görevi olan, patojenleri ve tümörlü hücreleri yok eden bir sistemdir. Makrofajlar, doğal katil hücreler, granüllü ve granülsüz akyuvarlar, T hücreleri bağışıklığı sağlayan hücrelerdir. Çörek otu yağının ve bileşeni olan timokinonun, T hücreleri ve immün cevaba aracı olan fagositik hücrelerde artış sağladığı ve çok önemli immünmediyatör etki yaptığı belirtilmiştir (Salem, 2005; Sarıçiçek ve Tarakçıoğlu, 2009; Amin ve ark., 2016; Tjandrawinata ve ark., 2015).

Mevcut antibiyotiklere karşı gelişen direncin ciddi bir sağlık sorunu teşkil etmesi sebebiyle araştırmacılar son yıllarda dirençli izotlar üzerinde etkili olabilecek alternatif çözümler aramaya başlamışlardır. Ülkemizde ve dünyada birçok bitki çeşidi bakteri, virus, mantar ve parazitlere karşı kullanılmaktadır. Çörek otu tohumları da bu özelliklerinden dolayı pek çok çalışmada kullanılmıştır (Durukan ve Bayramoğlu, 2013). Yapılan çalışmalarda çörek otu yağının aktif bileşenleri olan p-cymene, a-pinen, limonen, timol, linalool, timokinon ve timohidrokinonun *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *L. monocytogenes*, *Shigella flexneri* ve *Pseudomonas aeruginosa* gibi birçok bakteri türüne karşı antimikrobiyal etkisi olduğu tespit edilmiştir (Knobloch ve ark., 1989). Ayrıca timokinon ve timohidrokinonun antibiyotiklerle *Staphylococcus aureus*'a karşı ortak kullanımı sonucunda, sinerjistik bir etki gösterdiği ifade edilmiştir (Çelik, 2013).

Çörek otu tohumunun *Candida albicans* gibi birçok mantar türüne karşı antifungal etkisi olduğu bilinmektedir. Farelerde, çörek otu tohumu sulu ekstresinin

antifungal etkisinin araştırıldığı bir çalışmada; farelerde *Candida albicans* ile enfekte edildikten 24 saat sonra başlayarak 3 gün devam eden çörek otu tohumu tedavisiyle mantardaki büyümenin belirgin bir şekilde inhibe edildiği görülmüştür (Khan ve ark., 2003).

Murin sitomegalovirus (MCMV), herpes virus bir hastalık olup immun yetmezliği olan hayvanlarda ölümcüldür. Yapılan çalışmalarda bu hastalık ile enfekte edilen deney fareleri çörek otu yağı ile 10. günde tedavi edildiğinde, farelerin karaciğer ve dalağında hastalık etkeninin gözlemlenmediği ve diğer belirtiler ile birlikte değerlendirildiğinde çörek otu yağının belirgin derecede antiviral etkisinin olduğu tespit edilmiştir (Salem ve Hossain, 2000).

Schistosomiyazis hastalığı, III. dünya ülkelerinde yaygın olarak görülen, etkeni *Schistosoma mansoni* olan bir hastalıktır. Bu hastalıktan korunmada her ne kadar aşılama gibi koruyucu tedavi yöntemleri uygulanmış olsa da en etkili tedavinin kemoterapi yöntemi olduğu belirtilmiştir. Schistosomiyazis ile enfekte edilen deney hayvan hücrelerinde, bu hastalığın sebep olduğu kromozomal bozukluklara karşı hem çörek otu ekstraktının hem de timokinonun koruyucu bileşikler olabileceği saptanmıştır (Aboul-Ela, 2002).

Akut ve kronik yangının başlaması ve ilerlemesinde inflamatuvar hücreler, makrofajlar, nötrofillerden salınan oksidanlar ve sitokin gibi mediyatörler ve enzimler rol oynar. Nitrik Oksit (NO) başta olmak üzere Reaktif Oksijen Türleri (ROS) doku hasarına yol açan toksik oksidatif reaksiyonları başlatırlar (Moilanen ve Vapaatalo, 1995; Salem, 2005). Ayrıca siklooksigenaz (COX) ve lipooksigenaz (LO), inflamasyonu kontrol eden diğer önemli enzimlerdir. Siklooksigenaz, araşidonik asitten prostoglandin ve tromboksan oluştururken, lipooksigenaz lökotrienlerin oluşumunu sağlar (Subhash ve ark., 2007). Prostoglandin ve lökotrienler inflamasyonun ana mediyatörleridir. Yapılan birçok çalışmada, çörek otu yağının ve yapısında bulunan aktif bileşenlerin inflamasyonu kontrol eden mediyatörlerin üretiminde inhibe edici özelliğinin bulunduğu bildirilmiştir (Al Ghamdi, 2001). Çörek otu yağı ve timokinon bu etkisini araşidonik asit metabolizmasında hem siklooksigenaz hem de 5-lipooksigenaz yollarını inhibe

ederek gösterir (Salem, 2005; Sarıççek ve Tarakçoğlu, 2009; Amin ve ark., 2016; Tjandrawinata ve ark., 2015).

Çörek otu tohumu ve yapısındaki bileşenlerin kolit, deneysel ensefalomiyelit gibi inflamatuvar hastalıklarda da etkili olduğu, artritin etkilerini hafiflettiği görölmüşür (Noor ve ark., 2015). Çörek otu tohumlarından hazırlanan sulu ekstraktın ağrı kesici, yangı giderici ve ateş düşürücü etkilerinin olduğu fare ve sıçanlarda yapılan çalışmalarla tespit edilmiştir (Al-Ghamdi, 2001; Üstün ve Ersöz, 2015).

1.2.2.3. Antidiabetik etkisi

Diabetes mellitus, canlılarda insülin üretiminin yetersizliğinden ya da insülin direncinden kaynaklanan, kan glikoz seviyesinin artışı ile karakterize olan metabolik bir hastalıktır. Çörek otundan elde edilmiş olan timokinon maddesi daha önce diabet oluşturulan deney farelerine dört hafta süreyle verilmiş ve bu süre sonunda deney farelerinin kan şeker düzeyinin önemli derecede düştüğü görölmüşür. Çörek otunun yapısındaki timokinonun karaciğerde glikojenden glikoz üretimini azaltması bu olayın mekanizmasında rol aldığı araştırmacılar tarafından ifade edilmektedir (Fararh ve ark., 2002, 2004). Yapılan diğerk çalışmalarla ise diabetik farelerde kullanılan çörek otu yağının herhangi bir yan etki oluşturmada kan şeker düzeyini düşürdüğü (El-Dakhakhny ve ark., 2002), ve bu etkisini pankreasta salınan insülin miktarının artışına bağılı olarak gerçekleştirdiği tespit edilmiştir (Rchid ve ark., 2004).

1.2.2.4. Antihistaminik etkisi

Histamin; mast ve bazofil hücrelerinden salınan, bronşial astım, atopik astım ve alerjik rinit gibi durumlarda alerjik reaksiyon oluşturan kimyasal maddelerdir. Bronşial astım tedavisinde çocuklara ve yetişkinlere verilen çörek otu yağının hastaların bir çoğunda bazı semptomları baskıladığı görölmüşür (Boskabady ve ark., 2007; Koshak ve ark., 2017).

1.2.2.5. Antikonvülsan etkisi

Yapılan araştırmalarda çörek otu yağının antikonvülsan etkisinin de olduğu tespit edilmiştir (Abdel-Fattah ve ark., 2000; Hosseinzadeh ve Parvardeh, 2004) Yapılan bir çalışmada çörek otu yağı ile iyi bir antiepileptik ilaç olan valproat'ın etkileri karşılaştırılmış, çörek otu yağının antikonvülsan etkisinin daha güçlü olduğu bulunmuştur. Çörek otu yağının antikonvülsan etkisinin fazla bulunması, ilerde tıbbi tedavilerde kullanılabileceği umudunu uyandırmıştır (Raza ve ark., 2008). Aynı zamanda timokinonun insanlardaki nöral bozuklukların patolojilerinde nöroprotektif bir etkisi olduğu tespit edilmiştir (Al-Majed, Al-Omar ve Nagi, 2006; Bacak ve Avcı, 2013).

1.2.2.6. Organ ve DNA hasarına karşı koruyucu etkisi

Genom, DNA hasarına sebep olabilecek pek çok etkene maruz kalabilir. Tüm organizmalar bu etkenlerin oluşturabileceği hasarlara karşı genetik materyallerini koruyan bir DNA onarım sistemi bulundurlar. Normal şartlarda DNA hasarı ile DNA onarım sistemi bir denge halinde olup, bu dengenin bozulmasıyla DNA'da meydana gelen hasar genetik kararsızlığa, kontrollü hücre ölümüne ve kanser gibi hastalıklara sebep olabilmektedir. Son zamanlarda DNA hasarını önlemeye yönelik birçok çalışma yapılmaktadır (Çelik, 2013). Hücre kültürü ortamında yapılan çalışmalarda çörek otu tohumu ekstraktının serbest radikalleri temizlediği ve DNA hasarını önlediği tespit edilmiştir. Ayrıca radyasyon etkisiyle oluşturulan DNA hasarına karşı da hücre ve dokularda koruyucu etkisi olduğu görülmüştür (Çelik, 2013). Aynı şekilde radyasyonla oluşturulan DNA hasarına karşı 5 gün boyunca kullanılan çörek otu tohumu yağının DNA'daki hasara karşı koruyucu etki gösterdiği görülmüştür (Rastogi ve ark., 2010).

Hücre çoğalmasını, farklılaşmasını ve hücre döngüsünü kontrol eden genlerde meydana gelen hasarlara bağlı olarak hücrelerin kontrolsüz bölünmeleri ve çoğalmaları sonucu kanser oluşur. Kanser hastalığı modern hayatın en büyük sorunlarından biri olup her yıl milyonlarca insan bu hastalığın farklı türlerinden hayatını kaybetmektedir (Khan ve ark., 2003).

Çörek otu tohumlarının ve aktif bileşenlerinin, yapılan birçok *in vivo* ve *in vitro* araştırmada antitümoral etkileri tespit edilmiştir. Araştırmalar timokinonun kolon kanseri (Gali-Muhtasib ve ark., 2004) göğüs ve yumurtalık adenokarsinomu (Shoieb ve ark., 2003), akciğer karsinomu, prostat kanseri (Kaseb ve ark., 2007) ve sıçanlarda mide karsinogenez (Badary ve ark., 1999) gibi birçok kanser türünde hücrelerin çoğalması üzerinde engelleyici etkisinin olduğu ifade edilmiştir.

Farelere uygulanan timokinon tedavisi çörek otunun antitümöral etkisini kanıtlayan en önemli çalışmalardandır. Yapılan çalışma sonucunda timokinon uygulanmış farelerde, timokinon uygulanmayan farelere oranla tümör boyutunun %1,25 oranında küçüldüğü, uygulama yapılmayan farelerde tümör boyutunun %209,8 oranında arttığı görülmüştür (Işık ve Kartal, 2018). Yapılan bu çalışma ile timokinonun tümör büyümesini engellediği hatta tümörü küçülttüğü tespit edilmiştir. Yi ve ark., (2008) tarafından yapılan bir çalışmada, çörek otunun bileşeni olan timokinonun insan umbilikal veni endotel hücre göçünü, çoğalmasını ve tüp şekillenmesini engellediği görülmüştür. Buna göre timokinonun, tümör anjiyogenezisini ve tümörün büyümesini engellediği tespit edilmiş olup, timokinonun kanser tedavisinde potansiyel bir ilaç olabileceği araştırmacılar tarafından ifade edilmektedir.

Karbontetraklorür (CCI4) ile toksisite oluşturulan bir çalışmada çörek otu yağının hepatotoksisiteye karşı etkili olduğu tespit edilmiştir. Artmış olan potasyum (K⁺) ve kalsiyum (Ca²⁺) serum düzeyleri ile karaciğer enzim düzeylerini düşürmüş; azalmış olan eritrosit, lökosit, hemoglobin ve antioksidan enzim seviyesini ise arttırmıştır. Karaciğerdeki hasarı belirgin derecede azalttığı görülmüştür (Salem, 2005). Ayrıca karaciğer iskemi-reperfüzyon hasarında (Yıldız ve ark., 2010) ve safra kanallarındaki bağlanmaya bağlı olarak gelişen karaciğer sirozunda da çörek otu yağının koruyucu etkilerinin olduğu görülmüştür (Çoban ve ark., 2010).

1.2.2.7. Antihipertansif etkisi

Hipertansiyon, dünya genelinde yaygın olarak görülen ve birçok hastalığa sebep olan bir sağlık sorunudur. Hipertansiyonu kontrol altına almak ve sebep olduğu rahatsızlıkların önüne geçmek için tıbbi ürünler önemli rol oynamaktadır.

Hipertansiyon tedavisinde çörek otu tohumunun etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, çörek otu tohumunun yapısında bulunan timokinonun hem arterial kan basıncını düşürdüğü hem de kalp ritmini azalttığı tespit edilmiştir. Bununla beraber çörek otu tohumlarının tansiyon düşürücü etkisinin kısmen idrar söktürme özelliğinden kaynaklandığı düşünülmektedir (Zaoui ve ark., 2002).

1.2.2.8. Antiastmatik etkisi

Alerjik astımın en önemli sebebi, solunum yollarının hiperaktivitesi ile alerjik inflamasyon oluşmasıdır. Bu inflamatuvar yanıt eozinofil hücreleri ile mukus sekresyonunun artması ve Th2 hücrelerinin aktivasyonu ile olur. El Gazzar ve ark. (2006) tarafından yapılan bir çalışmada çörek otu tohumunun aktif bileşeni olan timokinonun solunum yollarındaki eozinofilleri, Th2 hücrelerini ve mukus sekresyonunu inhibe ederek alerjenlerle indüklenmiş akciğer inflamasyonunu azalttığı tespit edilmiştir.

1.2.2.9. Çörek otunun diğer kullanım alanları

Çörek otu tohumu Yakın Doğuda unlu gıdalar ve yemeklerde baharat olarak kullanılır. Saç dökülmesi ve nazara karşı kullanımı oldukça yaygındır. Çörek otu tohumunun hem gıda hem de tıbbi alanda çok yönlü kullanımları vardır. Çörek otu tohumu peynir, çay ve kahveye aroma ve tat katmak için ilave edildiği gibi, konservelede de koruyucu olarak kullanılmaktadır. Ayrıca çörek otu tohumu öğütülerek salatalara serpilebilir ya da bal ile karıştırılabilmektedir (Sarıçiçek ve Tarakçıoğlu, 2009).

1.2.3. Çörek otunun yan etkisi

Çörek otunun yüksek dozlarda kullanımına bağlı olarak bir yan etkisi olduğu rapor edilmemiştir. Ancak bazen hemoglobin metabolizmasını değiştirdiği, lökosit ve trombosit oranını düşürdüğü saptanmıştır. Bunun nedeni kesin olarak bilinmemekle birlikte, çörek otunun yapısında bulunan timokinondan kaynaklandığı düşünülmektedir. (Şahin ve Yüncü, 2012)

1.3. İnce Bağırsak Motilitesi

Gastrointestinal sistemin özelleşmiş ve gelişmiş kassal bir yapısı vardır. İnce bağırsak, mide-bağırsak sistemin en uzun organıdır ve insanlarda yaklaşık 5 m'dir. İnce bağırsak, spesifik kasılma aktivitesi modellerini kullanarak alınan besinlerin emilimini gerçekleştirir (Bölükbaşı, 1989; Ganong, 1996; Noyan 2004). Bu kasılmalar yutulmuş gıdaların sindirimini ve emilimini kolaylaştıran, karıştıran ve ilerleten hareketlerdir. İnce bağırsağın bu motor fonksiyonları, bağırsakta hem dairesel hem de uzunlamasına bulunan düz kas tabakaları ile gerçekleştirilir (Otterson ve Sarr, 1993; Birol ve ark., 1997; Hatemi ve Dobrucalı, 2005).

Mide-bağırsak kasılmaları ile kimus, bağırsağın lümeninde hem bağırsağın kendi salgıları hemde sindirime yardımcı organların salgılarıyla iyice karıştırılarak enzimsel etkinlik en yüksek düzeyde sağlanmış olur. Ayrıca bu kasılmalar, lümen içerisindeki içeriğin bağırsak mukozasında bulunan epitel hücrelerin fırça kenarları ile temasını gerçekleştirerek emilime de katkıda bulunur. Sindirilemeyen ve emilmeyen maddeler ise anüsten atılır. Gastrointestinal sistemdeki tüm kasılma hareketleri bağırsak serozasında bulunan kan ve lenf akımına da fayda sağlamaktadır (Bölükbaşı, 1989, Guyten, 1987, Marieb ve Hoehn, 2004; Reece, 2008).

1.4. Çörek Otunun (*Nigella sativa* L.) Farklı Ekstraktlarının Düz Kaslar Üzerine Etkisi

N. Sativa L. ve çeşitli bileşenlerinin farklı düz kas tipleri üzerinde gevşetici etkileri mevcuttur. Yapılan çalışmalarda çörek otunun en önemli bileşeni olan timokinonun trakeal düz kas üzerinde önemli oranda gevşetici etkiye sahip olduğu tespit edilmiştir (Boskabady ve Shahabi, 1997; Boskabady ve ark., 2004). Benzer şekilde çörek otu uçucu yağının, kobaylarda bronş düz kaslarda gevşetici etkiye neden olduğu ve özellikle histamine bağlı bronkospazma karşı koruyucu rolü olduğu gösterilmiştir (Gilani ve ark., 2001).

Çörek otunun. (2, 4, 6, 8, 10 ve 14 mg/ml) hidroetanolik ekstraktının kümülatif uygulanmasıyla, hem KCl hem de fenilefrin tarafından kasılmış sıçan aort düz kasındaki gevşetici etkisi gösterilmiştir (Niazmand ve ark., 2014). Benzer etki

fenilefrin ile önceden kontrakte edilen pulmoner arterlerde de timokinon uygulanarak tespit edilmiştir (Suddek ve ark., 2010).

Çörek otu tohumu, yağı, farklı ekstraktları doğal bitkisel takviye grubunda olup, yüzyıllardır sağlığı destekleyici ve hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Çörek otu tohumu ve tohumundan elde edilen preparatlar halk hekimliğinde burun tıkanıklığı, diş ağrısı, baş ağrısı, baş dönmesi, ateş, grip, astım, bronşit, gaz giderici, idrar söktürücü, sarılık, süt arttırıcı, bağırsak kurtlarını düşürücü, romatizma, iltihabi hastalıklar ve egzema gibi birçok hastalığın tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda *Nigella sativa L.*'nin ekstraksiyonu veya yağına odaklanılmış olup, özellikle esansiyel yağı hakkında çalışmalar az miktarda bulunmaktadır. Kasılın çalışmalarında ise kalp, bronş ve *in vitro* jejunum kasılımlarına odaklanılmıştır. Özellikle esansiyel yağının *in vivo* ve kalın bağırsak kasılımları üzerine etkisine dair bir araştırmaya rastlanılmamıştır.

Bu çalışma, çörek otu esansiyel yağının ratlarda *in vitro* bağırsak kasılımları (duodenum ve kolon) üzerine etkisi ile mide-bağırsak geçiş zamanına etkisinin belirlenmesi amacıyla yapıldı.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Çörek Otu (*Nigella sativa L.*) Esansiyel Yağının Elde Edilmesi

Araştırmada kullanılan çörek otu esansiyel yağı, Afyon Kocatepe Üniversitesi, Veteriner Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı laboratuvarında bulunan Clevenger Cihazı'nda hidrodistilasyon metodu ile elde edilmiştir.

Çörek otları öncelikle blendırda toz haline getirildikten sonra 25 gram'lık porsiyonlar şeklinde 500 ml'lik cam balon içerisine alındı. Üzerine 300 mL saf su ilave edilip, 2,5 saat kaynama işlemi uygulandı. Daha sonra geri soğutucu altında hidrodistilasyon işlemi uygulanarak çörek otu uçucu yağları elde edildi. Elde edilen bu uçucu yağlar toplandığı kapiler borudan ayırma hunisine aktarıldı.

2.2. Araştırmada Kullanılan Deney Hayvanları

Bu çalışma Afyon Kocatepe Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (AKUHADYEK)'in, AKUHADYEK-242-17 referans numaralı ve 20.06.2017 tarihli izni ile yapılmıştır. Araştırmada Afyon Kocatepe Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi tarafından üretilen 250-300 gr ağırlığında 24 Wistar albino erkek rat kullanılmıştır. Ratların 6'sında *in vitro* 18'inde ise *in vivo* deneme yapılmıştır.

2.3. Rat İzole Duodenum ve Kolon Preparatlarının Hazırlanması

Araştırmada 6 rat genel anestezi altında dekapite edilerek karın bölgesi hemen açıldı. Takibinde duodenum ve kolon çıkarılarak Krebs Çözeltisi (NaCl 118; KCl 4,7; CaCl₂ 2,5; MgSO₄ 1, KH₂PO₄ 1, NaHCO₃ 25 ve glikoz 11 mM) içerisine alındı. Daha sonra dokuların etrafında bulunan mezenter ve yağ dokudan dikkatli bir şekilde temizlenerek 0,2 x 0,3 cm x 0,5 cm boyutlarında şerit şeklinde doku parçaları elde edildi. Hazırlanan bu preparatlar, 37 °C sıcaklıkta ve %95 O₂ - %5 CO₂ gaz karışımı ile sürekli havalandırılan 20 ml Krebs Çözeltisi içerisinde olacak şekilde izole organ banyosunun I, II, III ve IV numaralı olmak üzere her dört kadehindeki platin halka elektrotun alt ucuna bağlanarak dokunun halka elektrotlar arasında kalması sağlandı. Dokunun diğer ucu üst uçlarından force transducer'a bağlanıp tespit edilerek ve

izometrik düz kas hareketleri force transducer (COMMAT, Ankara, Türkiye) ve acquisition system (Biopac systems Inc., CA, USA) yardımı ile bilgisayarda görüntülenerek kaydedildi.

Başlangıçta organ banyosunun 4 kadehine tespit edilen doku parçasına 2 gram'lık bir gerim uygulandı. Ortama alışmaları için en az 1 saat süreyle ve her 15 dakikada bir değiştirmek koşulu ile Krebs Çözeltisi içerisinde bekletildi. Öncelikle normal spontan kasılımların belirlenmesi için 45 dakikalık kasım periyodu kaydedildi. Ekstraktların logaritmik olarak artan dozlarda organ banyosundaki etkileri kaydedilerek değerlendirildi. Araştırmada uygulanan deneysel prosedür Tablo 2.1 de özetlenmiştir.

Tablo 2.1: Yöntem içerisinde dokulara uygulanan deney protokolü

Uygulama	Uygulama Protokolü
İnkübasyon	1 saat inkübasyona bırakıldı
Uygulama I	0,1 µg çörek otu esansiyel yağı
Uygulama II	1 µg çörek otu esansiyel yağı
Uygulama III	10 µg çörek otu esansiyel yağı
Uygulama IV	100 µg çörek otu esansiyel yağı
Uygulama V	1000 µg çörek otu esansiyel yağı
Uygulama VI	Ach (10^{-4} M)
Uygulama VII	Ach (10^{-4} M)+1000 µg çörek otu esansiyel yağı

2.3.1. İzole duodenum ve kolon preparatlarında çörek otu esansiyel yağının etkisinin tek başına belirlenmesi

Duodenum ve kolon doku örnekleri organ banyosunda dengelendikten sonra çörek otu esansiyel yağı 0,1 – 1000 µg/ml derişim aralığında krebs solüsyonuna ilave edilerek kasım üzerine etkisi değerlendirildi. Her bir doz aralığı 3 dakika aralıklı olacak şekilde kümülatif olarak uygulandı.

2.3.2. İzole duodenum ve kolon preparatlarında Asetilkolin etkisinin belirlenmesi

Duodenum ve kolon doku örneklerine Asetilkolin 10^{-10} , 10^{-9} , 3×10^{-9} , 10^{-8} , 3×10^{-8} , 10^{-7} , 3×10^{-7} , 10^{-6} , 3×10^{-6} , 10^{-5} , 3×10^{-5} , 10^{-4} , 3×10^{-4} ve 10^{-3} M dozları sırasıyla kümülatif olmayan bir şekilde ayrı ayrı uygulandı. Uygulanan Asetilkolin dozlarına verilen cevap gözlemlendikten sonra dokular iki dakika arayla iki kez Krebs solüsyonuyla yıkandı ve 15 dakika bekletilerek doku dinlendirildi.

2.3.3. Asetilkolin (10^{-4} M) ile uyarılan duodenum ve kolon kasılımları üzerine çörek otu esansiyel yağının etkisinin belirlenmesi

İzole bağırsak segmentleri 10^{-4} M Asetilkolin ile maksimal kasılım oluşturularak takibinde çörek otu esansiyel yağının en etkili (1000 μ g / ml) dozu uygulandı. Elde edilen yanıtların % değerleri hesaplandı.

2.4. Çörek Otu Esansiyel Yağının Bağırsak Geçiş Hızına Etkisinin Belirlenmesi

Bu denemede kullanılan 18 rat, her biri 6 rattan oluşan üç gruba ayrıldı. Gruplar; kontrol grubu, çörek otu esansiyel yağı 50 mg/kg grubu (ÇOEY 50 mg/kg grubu) ve çörek otu esansiyel yağı 100 mg/kg grubu (ÇOEY 100 mg/kg grubu) olarak belirlendi. Deneme başlamadan 18 saat önce yemlikler boşaltıldı, buna karşın içme suyu *ad libitum* olarak verildi.

Kontrol grubuna 1 ml aktif kömür karışımı (FTS 20 ml + 1.5 g aktif kömür karışımı) gavajla verilirken; ÇOEY 50 mg/kg ve ÇOEY 100 mg/kg gruplarına sırasıyla 1 ml aktif kömür karışımına ilave edilmiş 50 mg/kg ve 100 mg/kg ÇOEY yine gavajla verildi. Takibinde bir saat süreyle kafeslerine bırakılan ratlar, genel anestezi altında dekapite edilerek laparotomi ile ince bağırsakları pilordan ve sekumdan klemplenerek çekıştırilmeden çıkartıldı. Uzunlamasına yerleştirilen bağırsakta ilerlemiş olan kömürün ulaştığı uzaklık tespit edilerek, bu uzaklık kömürün ulaştığı uzaklığın tüm uzunluğa oranı olarak ifade edildi (Mittelstadt ve ark., 2005).

2.5. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel yöntem olarak, her bir doku için ayrı olacak şekilde elde edilen amplitüt değerler arasında yapılan karşılaştırmalarda tek yönlü varyans analiz “ANOVA” ile t testi uygulandı. Post hoc testi olarak Tukey kullanıldı. Veriler ortalama $\pm$ standart sapma (mean $\pm$ standart deviation-SD) şeklinde ifade edildi. Analizler için 'SPSS 13.0 İstatistik Paket Programı' kullanıldı.



3.BULGULAR

3.1. Spontan Duodenum ve Kolon Kasılımları Üzerine Çörek Otu Esansiyel Yağının Etkisi

Spontan duodenum ve kolon kasılımlarının şiddeti üzerine 0,1, 0,3, 1, 3, 10, 30, 100, 300 ve 1000 µg/ml dozlarında uygulanan çörek otu esansiyel yağının etkisi Tablo 3.1’de gösterilmiştir. Buna göre duodenum ve kolon düz kaslarında çörek otu esansiyel yağının farklı derişimlerde kademeli derişim yanıtına uygun olmayan gevşemelere sebep olduğu belirlendi.

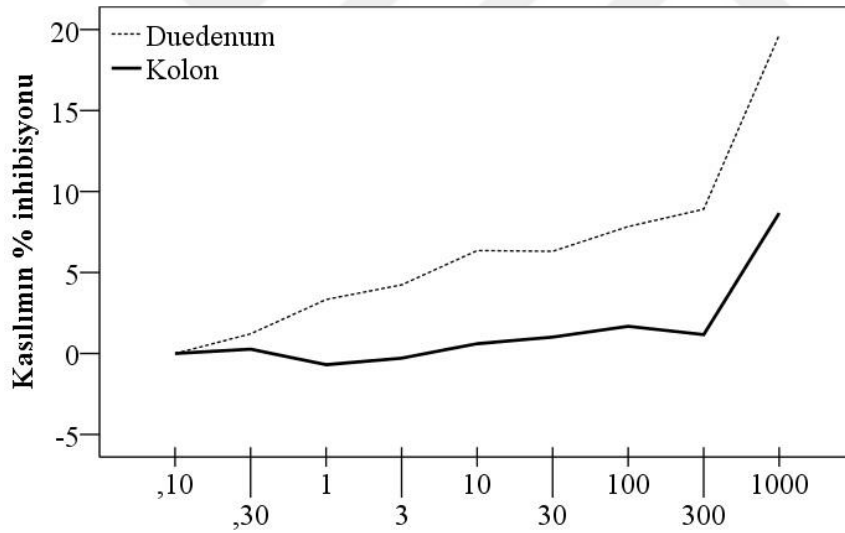
Tablo 3.1. Çörek otu esansiyel yağının duodenum ve kolon dokularında farklı derişimlerde kademeli derişim yanıtı

Çörek Otu Esansiyel Yağı Miktarı (µg/ml)	Kasılım (g)	
	Duodenum	Kolon
0,1	0,512±0,032	1,508±0,046
0,3	0,506±0,033	1,504±0,046
1	0,494±0,028	1,516±0,031
3	0,490±0,030	1,510±0,031
10	0,480±0,034	1,496±0,024
30	0,480±0,033	1,490±0,028
100	0,472±0,032	1,480±0,030
300	0,466±0,030	1,486±0,012
1000	0,410±0,024	1,372±0,012

Çörek otu esansiyel yağının duodenum ve kolon dokularında oluşturduğu % inhibisyon ise Tablo 3.2. ve Grafik 3.1.’de gösterilmiştir. Buna göre çörek otu esansiyel yağının 1000 µg/ml olan dozunun, duodenum ve kolon spontan kasılımlarını sırasıyla $19,66 \pm 3,06$; $8,66 \pm 2,90$ düzeyinde engellediği buna karşın diğer derişimlerde özellikle kolonda belirgin bir yanıt oluşturmadığı tespit edildi. Aynı zamanda Krebs solüsyonuyla dokuların yıkanması sonrası kasılımların tekrar normale döndüğü görüldü.

Tablo 3.2. Çörek otu esansiyel yağının duodenum ve kolon dokularında oluşturduğu % inhibisyon

Çörek Otu Esansiyel Yağı Miktarı ($\mu\text{g/ml}$)	İnhibisyon (%)	
	Duodenum	Kolon
0,1	0,000 $\pm$ 0,000	0,000 $\pm$ 0,000
0,3	1,214 $\pm$ 0,837	0,267 $\pm$ 0,164
1	3,334 $\pm$ 1,532	-0,693 $\pm$ 1,666
3	4,238 $\pm$ 0,839	-0,287 $\pm$ 1,606
10	6,356 $\pm$ 1,587	0,604 $\pm$ 1,631
30	6,309 $\pm$ 1,637	1,011 $\pm$ 1,799
100	7,837 $\pm$ 1,662	1,679 $\pm$ 1,886
300	8,909 $\pm$ 2,537	1,164 $\pm$ 2,404
1000	19,669 $\pm$ 3,064	8,669 $\pm$ 2,905



Grafik 3.1. Çörek otu esansiyel yağının duodenum ve kolon dokularında oluşturduğu % inhibisyon

3.2. Spontan Duodenum ve Kolon Kasılımları Üzerine Asetilkolinin Etkisi

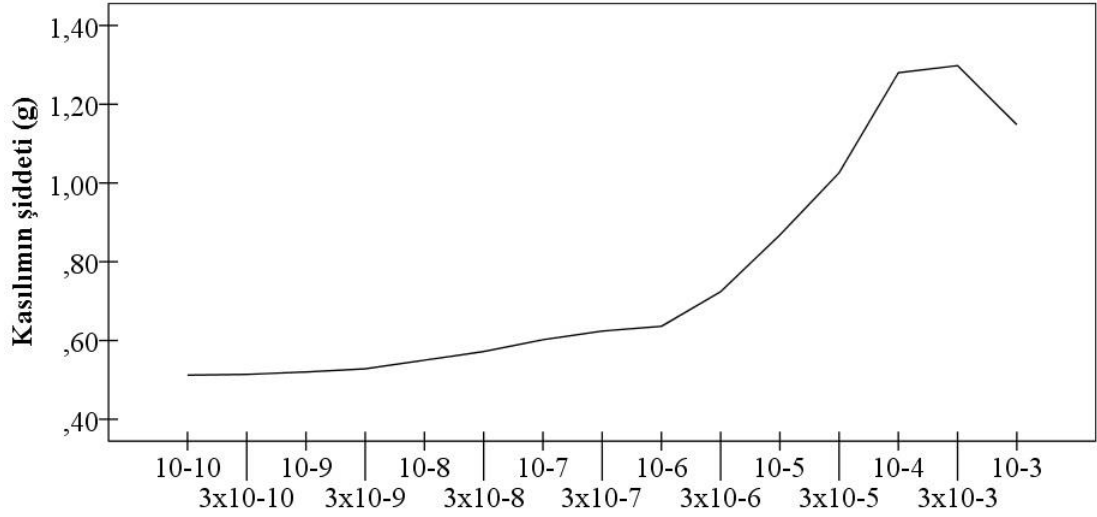
Duodenum ve kolon doku örneklerinde, spontan doku kasılımları üzerine çeşitli derişimlerde Asetilkolinin (10^{-10} , 10^{-9} , 3×10^{-9} , 10^{-8} , 3×10^{-8} , 10^{-7} , 3×10^{-7} , 10^{-6} , 3×10^{-6} , 10^{-5} , 3×10^{-5} , 10^{-4} , 3×10^{-4} ve 10^{-3} M) oluşturduğu kasılımlara ait amplitut değerler

Tablo 3.3. ve sırasıyla duodenum ve kolonda oluşturduğu etkiler Grafik 3.2. ve Grafik 3.3.'de gösterilmektedir.

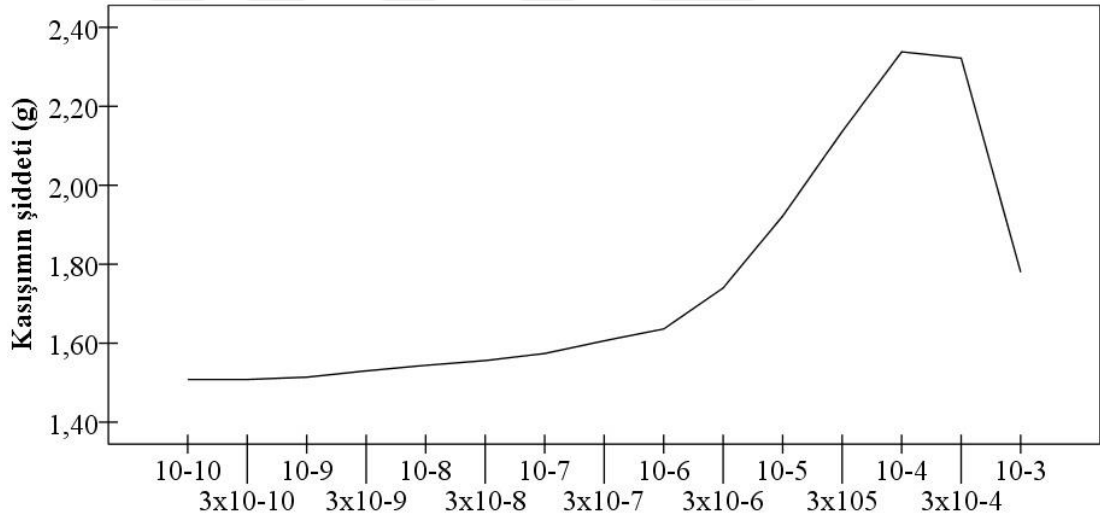
Tablo 3.3. Duodenum ve kolon doku örneklerinde Asetilkolin (Ach 10^{-10} - 10^{-3} M) uygulamasıyla elde edilen ortalama kasılım (g) değerleri (n=6)

Konsantrasyon (M)	Kasılım (g)	
	Duodenum	Kolon
Ach 10^{-10} M	0,5120±0,032	1,508±0,046
Ach 3×10^{-10} M	0,5140±0,031	1,508±0,046
Ach 10^{-9} M	0,5200±0,032	1,514±0,043
Ach 3×10^{-9} M	0,528±0,035	1,530±0,044
Ach 10^{-8} M	0,550±0,036	1,544±0,036
Ach 3×10^{-8} M	0,572±0,033	1,556±0,038
Ach 10^{-7} M	0,602±0,030	1,574±0,039
Ach 3×10^{-7} M	0,624±0,026	1,606±0,041
Ach 10^{-6} M	0,636±0,031	1,636±0,041
Ach 3×10^{-6} M	0,724±0,016	1,740±0,040
Ach 10^{-5} M	0,868±0,019	1,922±0,057
Ach 3×10^{-5} M	1,026±0,028	2,136±0,056
Ach 10^{-4} M	1,280±0,022	2,338±0,025
Ach 3×10^{-4} M	1,298±0,019	2,322±0,019
Ach 10^{-3} M	1,148±0,024	1,780±0,060

Buna göre Asetilkolinin duodenumda 3×10^{-4} M ve kolonda 10^{-4} M düzeyine kadar kasılım şiddetini arttırdığı, buna karşın daha yüksek düzeylerde alınan cevabın azaldığı gözlemlendiğinden en etkili Asetilkolin dozu olarak her iki doku da 10^{-4} M yoğunluğu olarak belirlendi.



Grafik 3.2. Duodenum kasılımları üzerine Asetilkolinin oluşturduğu doz-cevap eğrisi



Grafik 3.3. Kolon kasılımları üzerine Asetilkolinin oluşturduğu doz-cevap eğrisi

3.3. Asetilkolin (10^{-4} M) ile Oluşturulmuş Duodenum ve Kolon Kasılımları Üzerine Çörek Otu Esansiyel Yağının Etkisinin Belirlenmesi

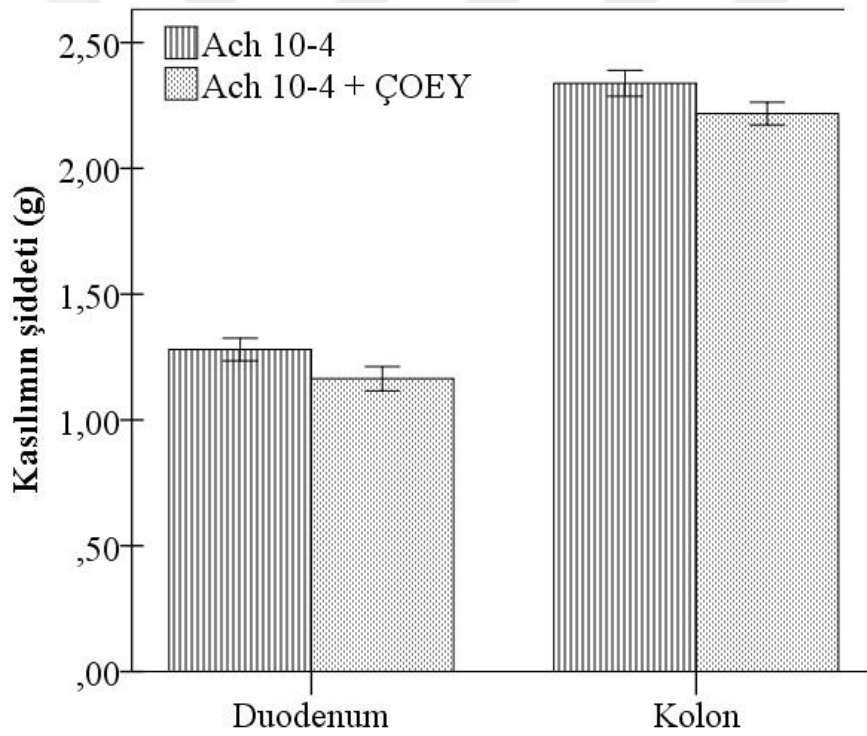
Asetilkolin ile uyarılmış duodenum ve kolon düz kası üzerine 1000 $\mu\text{g/ml}$ çörek otu esansiyel yağının etkisi Tablo 3.4. ve Grafik 3.4.' de gösterilmektedir. Duodenum ve kolonda sırasıyla 1,28 ve 2,33 g olan kasılmanın şiddeti 1,16 ve 2,21 g'a düşmüştür. Buna göre çörek otu esansiyel yağı duodenum ve kolonda Ach (10^{-4} M) ile

oluşturulan maksimal kasılımı % 8 ve % 5 düzeyinde azalttığı belirlendi. Duodenum ve kolonda meydana gelen azalmanın istatistiksel olarak önemli olduğu belirlenmiştir ($p<0.01$).

Tablo 3.4. Asetilkolin ile uyarılmış duodenum ve kolon düz kası üzerine (g) 1000 $\mu\text{g/ml}$ çörek otu esansiyel yağının etkisi

	Ak 10^{-4} M	Ak 10^{-4} M + 1000 $\mu\text{g/ml}$ çörek otu esansiyel yağı	P
Duodenum	1,28 $\pm$ 0,022	1,16 $\pm$ 0,024	0,008**
Kolon	2,33 $\pm$ 0,025	2,21 $\pm$ 0,022	0,007**

** : $p<0.01$



Grafik 3. 4. Duodenum ve kolon düz kası üzerine Ach ve Ach + 1000 $\mu\text{g/ml}$ çörek otu esansiyel yağının etkisi

3.4. Çörek Otu Esansiyel Yağının Mide-Bağırsak Geçiş Hızına Etkisi

Aktif kömürün bağırsak içindeki görüntüsü Resim 3.1. A/B’de gösterilmiştir. Gavajla aktif kömür uygulamasından 30 dakika sonra bağırsakta ilerlemiş olan kömürün ulaştığı uzaklığın tüm uzunluğa oranı Tablo 3.5.’de belirtilmektedir. Buna göre, çörek otu esansiyel yağının içeriğin bağırsaktaki ilerlemesini hızlandırarak geçiş süresini azalttığı tespit edildi ($p<0,05$).



Resim 3.1. A/B: Gavajla verilen aktif kömürün bağırsak içeriğindeki görüntüsü

Tablo 3.5. Çörek otu esansiyel yağının gastrointestinal geçiş süresine etkisi. Aktif kömürün ince bağırsakta uzunluğuna göre aldığı yolun yüzdesi

	Kontrol	ÇOEY 50 grubu	ÇOEY 100 grubu	P
Gastrointestinal geçiş süresine etkisi	44,00±4,26b	72,50±5,20a	71,00±10,40a	0,034*

*Aynı satırda farklı harfler arasında istatistiki fark belirlenmiştir ($p<0.05$).

TARTIŞMA

Çörek otu sulu süspansiyonunun prostaglandin (PG) sentezini düzenlemesi ve/veya antioksidan etkisiyle, mide-asit sekresyonunu ve kimyasal ülser oluşumunu önemli ölçüde azalttığı görülmüştür (Al-Mofleh ve ark., 2008). Benzer şekilde çörek otu esansiyel yağı ve onun en önemli fenolik bileşiklerinden olan timokinonun gastrik asit sekresyonu, serbest asitlik, toplam asitlik ve ülser indeksini azaltarak mide-bağırsak sisteminde mukoza koruyucu bir etkiye sahip olduğu belirlenmiştir (Raj Kapoor ve ark., 2002; Kanter ve ark., 2005). Çörek otu tohumu ekstraktının ve çörek otu esansiyel yağında bol miktarda bulunan timokinonun, mide mukozasında histamin salınımını önemli oranda azaltarak, müsin içeriğini ve glutasyon düzeyini arttırdığı belirlenmiştir (Kanter ve ark., 2006; Sultan ve ark., 2014). Sindirim sistemi üzerinde oluşturduğu bu etkiler ile çörek otunun mide-bağırsak sisteminde koruyucu ve sindirim düzenleyici rolünün bulunduğu ifade edilmektedir (Raj Kapoor ve ark., 2002; Kanter ve ark., 2005; Al-Mofleh ve ark., 2008; Sultan ve ark., 2014).

Kanatlılarda *Rosmarinus officinalis* L. (biberiye), *Thymus vulgaris* L. (kekik), *Myrtus communis* L. (mersin) esansiyel yağları (Bülbül ve ark., 2018), kemirgenlerde *Teucrium polium* (Mayasıl otu; Sadraei ve ark., 2003), *Pterodon polygalaeflorus* (Leonhardt ve ark., 2010) ve koyunlarda *Mentha longifolia* (Uzun yapraklı nane; Ghader ve ark., 2012) esansiyel yağlarının mide-bağırsak düz kaslarında kasılmaları engellediği bildirilmektedir. Çörek otu esansiyel yağının ise alveoller (Agarwal ve ark., 1979) ve kan damarları (Suddek, 2010) düz kaslarında gevşeme oluşturduğu belirtilmiştir. Aynı şekilde bu esansiyel yağın sıçan ve kobay uterin düz kasında oksitosinin neden olduğu kasılmaları engellediği saptanmıştır (Aqel ve ark., 1996). Bu bağlamda çörek otu esansiyel yağının mide-bağırsak sistemi üzerine diğer bir etkisinin de sindirim sistemi düz kaslarındaki kasılmaları düzenleyerek gösterebileceği bildirilmektedir (Bhat ve ark., 1984; Bhat ve Chandrasekhara, 1987; Sambaiah ve Srinivasan, 1991). Nitekim çörek otu uçucu yağın rat ileal myenterik pleksus boyunca fazik kasılmalarını (Reiter ve Brandt, 1985) ve tavşan jejunumunun kendiliğinden hareketlerini (Aqel, 1993) inhibe ederek spazm çözücü olduğu ifade edilmektedir. Bu çalışmada hem ince bağırsak (duodenum) hemde kalın bağırsak

(kolon) izole doku örneklerinde çörek otu uçucu yağının kısmen spontan kasılımların şiddetini azalttığı belirlendi. Bu bağlamda araştırma bulgusunun daha önce yapılmış olan çalışmaları (Bhat ve ark., 1984; Bhat ve Chandrasekhara, 1987; Sambaiah ve Srinivasan, 1991; Parvardeh ve Fatehi, 2007) destekler nitelikte olduğu değerlendirilmektedir.

Asetilkolin mide-bağırsak sisteminde parasempatik innervasyonun nörotransmitteri olup, farklı tipte muskarinik reseptörleri uyararak düz kas kasılımına neden olmakta ve aynı zamanda bağırsak peristaltikini arttırmaktadır (Giraldo ve ark., 1987; 1988). Kemirgenlerin sindirim kanalının farklı düz kas denemelerinde Asetilkolinin 10^{-5} – 10^{-4} M dozunun maksimal kasılıma neden olduğu belirlenmiştir (Valentino ve ark., 1979; Zholos ve Bolton, 1997). Bu çalışmada duodenum ve kolon dokusunda maksimal kasılımı oluşturan doz olarak 10^{-4} M olarak belirlenmiştir. Aynı zamanda çörek otu uçucu yağının 1000 µg/ml düzeyinin Asetilkolin ile uyarılmış (10^{-4} M) duodenum ve kolon kasılımlarının şiddetini ortadan kaldırmamakla beraber etkinliğini azalttığı belirlenmiştir.

Asetilkolin, M2 reseptörlerine bağlanarak zar depolarizasyon iyon kanallarının açılmasına neden olmaktadır (Zholos ve Bolton, 1997). Diğer reseptörlere de bağlanarak Fosfolipaz C etkinliğini arttırıp, fosfatidilinositol 4, 5-bisfosfat'ı (PIP2) hidrolize eder ve diasilgliserol (DAG) ve 1,4,5 trifosfat (IP3) oluşumu ile ikinci haber yolunu etkinleştirir. İnizitol 1,4,5- trifosfatın sakroplazmik retikulum üzerindeki IP3 kapılı Ca^{+2} kanallarını aktive etmesi Ca^{+2} 'un sitozol salınımına yol açarak kasılımı etkinleştirir (Guyten 1987; Ganong 1996). Çörek otu tohumu uçucu yağının spazmolitik etkileri, tavşan jejunumunun izole edilmiş bölümleri kullanılarak *in vitro* olarak test edilmiştir. Çörek otu uçucu yağı ve etanol ekstraktının tavşan jejunumunun spontan kasılımlarını ve ayrıca uçucu yağ, potasyum veya asetilkolin ile indüklenmiş tavşan jejunumunda oluşan kasılımları inhibe ettiği belirlenmiştir. Doza bağımlı ve dönüşümlü olan bu inhibisyonun organ banyosuna kalsiyum eklenmesinden etkilenmediği görülmüştür. Bu verilere bağlı olarak araştırmacılar, bitki tohumunun muhtemelen bir kalsiyum antagonistik

etkinliğinden dolayı antispazmolik bir etkiye sahip olabileceğini bildirmişlerdir (Aqel, 1993).

Çörek otu uçucu yağının, tavşan jejunumunda KCl ile uyarılmış kasılımları doza bağımlı olarak azalttığı görülmüştür (Aqel, 1993). Timokinonun, izole sıçan epididim vas deferens düz kasında eksojen Norepinefrin (100 μ M) ve KCl'ye (80 mM)bağlı kasılma yanıtlarını konsantrasyona bağlı bir şekilde inhibe ettiği, aynı etkinin elektriksel alan uyarımı (EFS) ile oluşturulan kasılımlarda da görüldüğü bildirilmektedir (Parvardeh ve Fatehi, 2003). Araştırmacılar bu durumun çörek otu uçucu yağının kasılımların şiddetini azaltmada potasyuma bağlı yolları kullandığını düşündüklerini ifade etmektedir (Aqel, 1993; Parvardeh ve Fatehi, 2003).

Çörek otu tohumu sulu metanolik ekstraktının izole trakeal ve ileal düz kaslarında kalsiyum kanallarını bloke ederek spazmolitik bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (Gilani ve ark., 2001). Benzer etki, izole edilmiş kobay trakeal düz kaslarında da belirlenmiştir (Boskabady, 2004). Ayrıca çörek otu sulu ekstraktının kalsiyum kanalları üzerindeki etkisi, kalsiyum içermeyen Krebs çözeltisi varlığında kalp hızı ve izole kalbin kasılması üzerindeki etkileri ile daha kesin bir şekilde incelenmiştir. Bulgular, bu bitki ekstraktının izole edilmiş gine domuzunun kalbinde kalsiyum kanallarını neredeyse tamamen inhibe ettiğini göstermiştir (Shafei ve ark., 2005). Bu bağlamda mevcut araştırma bulgusu çörek otunun kasılımlar üzerinde etkisini potasyuma benzer şekilde olasılıkla kalsiyum kanallarını da kullanabileceğini ortaya koymaktadır.

Bu çalışmada çörek otu esansiyel yağının duodenum ve kolondaki kasılımları *in vitro* olarak azalttığı belirlenmesine karşın *in vivo* olarak önemli oranda arttırdığı görülmüştür. İlaçların ya da kimyasal maddelerin güvenilirliğinin ve gastrointestinal fonksiyonlar üzerine etkilerinin incelemesinde ilk basamak olan *in vivo*, besinlerin geçiş süresinin veya geçiş hızının belirlenmesi için en yaygın yöntemdir. Kemirgenlerde sulu bir karbon çözeltisinin belirli bir sürede mide-bağırsak kanalında aldığı yolun hesaplanmasıyla belirlenmektedir (Erlwanger ve ark., 2004; Mortin, ve ark., 1997). Bu çalışmada da yapıldığı gibi karbon çözeltisi deney hayvanlarına 12-18 saatlik açlıktan sonra uygulanmaktadır. Açlık durumunda kasılım paterni Migrating Motor Kompleks (MMC; Göç eden motor kompleks) olarak ifade

edilmektedir (Sarr ve Kelly, 1981; Zenilman ve ark., 1992). Göç eden motor kompleks dört aşamaya ayrılmıştır. Faz I motor sessizlik (40 dk), Faz II spontan düzensiz motor etkinlik (50 dk), Faz III ritmik yüksek amplitütlü kasılmalar (5-10 dk) ve son olarak faz IV, faz I ile faz III arasındaki geçiş dönemidir. Faz III evresi, sıçanlarda açlık süresinin tamamı boyunca döngüsel olarak gelişmektedir (Ruckebusch ve Fioramonti, 1975; Weisbrodt, 1981; Zenilman ve ark., 1992). İzole bağırsak segmentleri vücut dışında da olsa anal yönde yayılan spontan faz III etkinliği göstermekte fakat bu faz III etkinliğinin döngüsü ana bağırsak segmentinden farklılık göstermektedir (Sarr ve Kelly, 1981). Bu bağlamda mevcut araştırma bulgusu, çörek otu esansiyel yağının Migrating Motor Kompleksinin özellikle faz III döneminde etki ederek kasılımı arttırdığını düşündürmektedir. Bununla birlikte kesin yargıya varılabilmesi için besin alımı sonrasında saatlik açlık uygulamalarıyla yeni çalışmaların yapılması önerilebilir.

5. SONUÇ

Çörek otu esansiyel yağının *in vitro* spontan duodenum ve kolon kasılımları üzerine 1-300 µg/ml düzeylerinin etki etmediği, 1000 µg/ml düzeyinin ise kasılımları kısmen engellediği belirlenmiştir.

Çörek otu esansiyel yağının spontan ve Asetilkolin ile uyarılmış kasılımlar üzerine oluşturduğu kısmi inhibisyonu muskarinik reseptörler üzerinden göstermediği, etkisini olasılıkla kalsiyum kanalları üzerinden göstermiş olabileceği öngörülmüştür.

Buna karşın; çörek otu esansiyel yağının *in vivo* duodenum ve kolon kasılımlarını açlık durumunda arttırarak mide-bağırsak kanalında besinlerin geçiş süresini azalttığı görülmüştür.

Çörek otu esansiyel yağının *in vitro* ve *in vivo* etkileri göz önünde bulundurulduğunda *in vitro* etkinlik için çok yüksek dozlarda kullanılması gerektiği, *in vivo* etkinliğin ise daha net ortaya konulması için açlık ve tokluk durumunun göz önünde bulundurularak yeni çalışmaların yapılması önerilmektedir

ÖZET

Çörek Otu (*Nigella Sativa L.*) Esansiyel Yağının Ratlarda Bağırsak Kasılımları Üzerine Etkisi

Bu çalışma, çörek otu esansiyel yağının ratlarda *in vitro* bağırsak kasılımları (duodenum ve kolon) ile mide-bağırsak geçiş zamanı üzerine etkisini belirlemek amacıyla yapıldı.

Kasılım denemesi için 6 adet Wistar Albino erkek ratın ince bağırsağı kullanıldı. Duodenum ve kolon dokusunun orta bölgesinden alınan doku parçaları etrafındaki mezenter ve yağdan dikkatli bir şekilde temizlenerek 0,1-0,3 cm x 0,5 cm boyutlarında şerit şeklinde doku parçaları elde edildi. Dokular organ banyosunda dengelendikten sonra ekstraktların 0,1–1000µg/ml derişimlerdeki etkileri değerlendirildi. Çörek otu esansiyel yağının (ÇOEY) bağırsak transit hızına etkisinin belirlenmesi amacıyla 18 rat, her biri 6 rattan oluşan üç gruba ayrıldı. Gruplar; kontrol grubu, çörek otu esansiyel yağı 50 mg/kg grubu ve çörek otu esansiyel yağı 100 mg/kg grubu olarak belirlendi. Deneme başlamadan 18 saatlik açlıktan sonra kontrol grubuna gavajla aktif kömür karışımı verilirken; ÇOEY 50 mg/kg grubu ve ÇOEY 100 mg/kg gruplarına sırasıyla aktif kömür karışımına ilave edilmiş 50 mg/kg ve 100 mg/kg ÇOEY yine gavajla verildi. Bir saat sonra laparotomi ile ince bağırsaklar pilordan ve sekumdan klemplenerek çıkarılıp, ince bağırsak motilitesi (transit indeksi) kömürün ulaştığı uzaklığın tüm uzunluğa oranı olarak ifade edildi.

Clevenger Cihazında hidrodistilasyon metodu ile elde edilen çörek otu esansiyel yağının 1000µg/ml düzeyinin spontan ve Asetilkolin ile uyarılmış duodenum ve kolon kasılımlarında kısmi bir inhibisyon oluşturduğu belirlendi. Esansiyel yağın bağırsak transit hızını dolayısı ile ince bağırsak kasılımlarını ise tersine *in vivo* arttırdığı görülmüştür.

Sonuç olarak; çörek otu esansiyel yağının *in vitro* ve *in vivo* etkilerinin farklı olduğu, *in vitro* spontan ve asetilkolin ile uyarılmış kasılımlarda oluşturduğu kısmi inhibisyonu muskarinik reseptörler üzerinden göstermediği, olasılıkla etkisini

kalsiyum kanalları üzerinden göstermiş olabileceği öngörülmüştür. Çörek otu esansiyel yağının *in vivo* ince bağırsak kasılımlarını açlık durumunda artırarak besinlerin mide-bağırsak kanalında geçiş süresini azalttığı görülmüştür. *İn vivo* etkinliğinin daha net ortaya konulması için açlık ve tokluk durumunun göz önünde bulundurularak yeni çalışmaların yapılması önerilmektedir.



SUMMARY

The effect of Black Seed (*Nigella Sativa L.*) Essential Oil on intestinal contractions

This study was carried out in order to determine the effect of black seed (*Nigella Sativa L.*) essential oil on intestinal transition time with in vitro intestinal contractions (duodenum and colon) in rats.

6 Wistar albino rats were used for the contraction trial. 0,1--0,3 cm x 0,5 cm tissue pieces was used in the experiments. The pieces were taken from the central zone of duodenum and colon after the fat and mesenteric tissues were removed. Tissues were balanced in organ bath and the effect of the extracts were evaluated at 0,1–1000 µg/ml concentration. In order to determine the effect of black seed essential oil (BSEO) on intestinal transition rate, 18 rats were divided into three groups of 6 rats each. Groups were determined as control group, 50mg/kg BSEO and 100 mg/kg BSEO.

After 18 hours of starvation, a mixture of 1 ml gum arabic and active carbon was given to the control group by gavage while 50 and 100 mg/kg BSEO, 1mL gum arabic and active carbon were given to the experiment groups again by gavage. After 1 hours, small intestine was removed after clamping from secum and pylorus by laparoscopy. The ratio of the distance reached by the coal to the whole length was denoted as transit index.

It is determined that BSEO, obtained by the hydrodistillation method of Clevenger device had partially inhibited spontaneous and acetylcholine induced duodenum and colon contractions at 1000 µg/ml concentration. Inversely, the essential oil has increased intestinal transition rate, thus increasing small intestinal contractions in vivo.

As a result, the effects of black seed essential oil are different in vitro and in vivo and it is predicted that in vitro spontaneous and partial inhibition of acetylcholine-induced contractions does not occur through muscarinic receptors but potentially through calcium channels. BSEO has been shown to decrease the transition time of

nutrients in gastrointestinal tract by increasing the contraction frequency in fasting state in vivo. In order to clarify the efficacy of in vivo activity, it is recommended to carry out new studies considering fasting and fed states.



KAYNAKLAR

1. ABDEL-FATTAH, M.A., MATSUMOTO, K., WATANABE, H. (2000). Antinociceptive effects of *Nigella sativa* oil and its major component, thymoquinone, in mice. *Eur J Pharmacol*.400: 89-97
2. ABDOLLAHI, M., SALEHNIA, A., MORTAZAVI, S.H., EBRAHIMI, M., SHAFIEE, A., FOULADIAN, F., KESHAVARZ, K., SOROURI, S., KHORASANI, R, KAZEMI, A. Antioxidant, antidiabetic, antihyperlipidemic, reproduction stimulatory properties and safety of essential oil of *Satureja Khuzestanica* in rat in vivo: a toxicopharmacological study. *Med Sci Monit.*, 9: 331–335.
3. ABOUL-ELA, E.I. (2002). Cytogenetic studies on *Nigella sativa* seeds extract and thymoquinone on mouse cells infected with schistosomiasis using karyotyping. *Mutation Research*, 516: 11-17
4. AGARWAL, R., KHARYA, M.D., SHRIVASTAVA, R. (1979). Pharmacological studies of essential oil and unsaponifiable matter of seeds of *Nigella sativa*. *Indian J Pharm Sci*, 41:248. Abst. C1.
5. AHMAD, A., HUSAIN, A., MUJEEB, M., KHAN, S.A., NAJMI, A.K., SIDDIQUE, N.A., DAMANHOUURI, Z.A., ANWAR, F. (2013). A review on therapeutic potential of *Nigella sativa*: A miracle herb. *Asian Pac J Trop Biomed*. 3:337–352.
6. AL MOFLEH, I.A., ALHAIDER, A.A., MOSSA, J.S., AL-SOHAIBANI, M.O., AL-YAHYA, M.A., RAFATULLAH, S., SHAIK, S.A. (2008). Gastroprotective effect of an aqueous suspension of black cumin *Nigella sativa* on necrotizing agents-induced gastric injury in experimental animals, *Saudi J Gastroenterol*, 14: 128-134.
7. AL-GHAMDI, M.S. (2001). The anti-inflammatory, analgesic and antipyretic activity of *Nigella sativa*. *J Ethnopharmacol*, 76: 45-48
8. AL-MAJED, A.A., AL-OMAR, F.A., NAGI, M.N. (2006). Neuroprotective effects of thymoquinone against transient forebrain ischemia in the rat hippocampus. *Eur. J. Pharmacol*, 543: 40-47.

9. AMIN, B., HOSSEINZADEH, H. (2016). Black cumin (*Nigella sativa*) and its active constituent, thymoquinone: An overview on the analgesic and antiinflammatory effects. *Planta Med.*, 82: 8–16.
10. AQEL M.B. (1993). Effect of *Nigella sativa* seeds on intestinal smooth muscles, *Int J Pharmacog*, 31: 55-60
11. AQEL, M., SHAHEEN, R. (1996). Effect of volatile oil of *Nigella sativa* seeds on the uterine smooth muscle of rat and guinea pig. *J Ethanopharmacol*, 52: 23-26.
12. ATTA, M. B. (2003). Some characteristics of nigella (*nigella sativa l.*) seed cultivated in egypt and its lipid profile. *Food Chem.*, 83: 63-68.
13. AYHAN, B. (2012). *Nigella sativa L.* bitkisi üzerine fitoterapötik çalışmalar, Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
14. BACAK, E. (2010). Yağlı diyet ile beslenen sıçanlarda timokinon'un plazma leptin, karnitin, paraoksanaz, tiroid hormonları, insülin ve glikoz ile lipid profiline etkilerinin karşılaştırılması, Doktora Tezi, Afyon Kocatepe Üniversitesi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
15. BACAK, G.E., AVCI, G. (2013). Timokinon: *Nigella sativa*'nın biyoaktif komponenti. *Kocatepe Veteriner Dergisi*, 6:51-61.
16. BADARY, O. A., AI-SHABANAH, O. A., NAGI, M. N., AI-RIKABI, A. C., ELMAZAR, M. M. A. (1999). Inhibition of benzo (a) pyrene-induced for estomach carcinogenesis in mice by thymoquinone. *Eur J Cancer Prev.*, 8: 435 - 440.
17. BANDONIENE, D., VENSKUTONIS, P.R., GRUZDIENE, D., MURKOVIC, M. (2002) Antioxidative activity of sage (*Salvia officinalis L.*), savory (*Satureja hortensis L.*) and borage (*Borago officinalis L.*) extracts in rapeseed oil. *Eur J Lipid Sci Tech*, 104: 286-292.
18. BAYAZ, M. (2014). Esansiyel yağlar: Antimikrobiyal, Antioksidan ve Antimutajenik Aktiviteleri. *Akademik Gıda*, 12: 45-53
19. BAYDAR, H. (2005). Yayla kekiği (*Origanum minutiflorum*)'nde farklı toplama zamanlarının uçucu yağ içeriği ve uçucu yağ bileşenleri üzerine etkisi. *Akdeniz Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi*, 18: 175-178.

20. BHAT, B.G., CHANDRASEKHARA, N. (1987). Effect of black pepper and piperine on bile secretion and composition in rats. *Nahrung.*, 31: 913-916.
21. BHAT, B.G., SRINIVASAN, M.R., CHANDRASEKHARA, N. (1984). Influence of curcumin and capsaicin on the composition and secretion of bile in rats. *J Food Sci Tech.*, 21: 225-227.
22. BİROL, L., AKDEMİR, N., BEDÜK, T. (1997). İç hastalıkları hemşireliği (8th ed). Hacettepe Üniversitesi basımevi, Ankara.
23. BLEROT, B., MARTINELLI, L., PRUNIER, C., SAINT-MARCOUX, D., LEGRAND, S., BONY, A., SARRABÈRE, L., GROS, F., BOYER, N., CAISSARD, J.C., BAUDINO, S., JULLIEN, F. (2018). Functional analysis of four terpene synthases in rose-scented *Pelargonium* cultivars (*pelargonium* $\times$ *hybridum*) and evolution of scent in the *pelargonium* genus. *Front Plant Sci.*, 9:1435.
24. BOSKABADY, M.H., JAVAN, H., SAJADY, M., RAKHSHANDEH, H. (2007). The possible prophylactic effect of *Nigella sativa* seed extract in asthmatic patients. *Fundam Clin Pharmacol*, 21: 559-566.
25. BOSKABADY, M.H., SHAHABI, M. (1997). Bronchodilatory and anticholinergic effects of *Nigella sativa* on isolated guinea-pig tracheal chains. *Iran J Med Sci*; 22: 127-133.
26. BOSKABADY, M.H., SHİRMOHAMMADI, B., JANDAGHI, P., KIANI, S. (2004). Possible mechanism(s) for relaxant effect of aqueous and macerated extracts from *Nigella sativa* on tracheal chains of guinea pig. *BMC Pharmacol*, 4: 3.
27. BOZKURT, E. (2012). *Nigella sativa* (Çörek Otu)'nın karbonik anhidraz enzim aktivitesi üzerinde etkisinin araştırılması. Yüksek Lisans Tezi, Dumlupınar Üniversitesi. Fen Bilimleri Enstitüsü.
28. BÖLÜKBAŞI, M.F. (1989). Fizyoloji ders kitabı (Vücut ısı ve sindirim) Ankara Üniversitesi basımevi, Ankara.
29. BUĞDAYCI, K.E., ERGÜN, A. (2011). Esansiyel yağ ve/veya probiyotığın broilerlerde performans, immun sistem ve bazı kan parametreleri üzerine etkisi. *Ankara Üniv Vet Fak Derg.*, 58: 279-284.

30. BULBUL, T., YESILBAG, D., ULUTAS, E., BIRICIK, H., GEZEN, S.S., BULBUL, A. (2014). Effect of myrtle (*Myrtus communis* L.) oil on performance, egg quality, some biochemical values and hatchability in laying quails. *Revue Méd. Vét*, 165: 280-288.
31. BULCA, S. (2014). Çörek otunun bileşenleri ve bu yağın ve diğer bazı uçucu yağların antioksidan olarak gıda teknolojisinde kullanımı. Adnan Menderes Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi, 11: 29-36.
32. BURITS, M., BUCAR, F. (2000). Antioxidant activity of *Nigella sativa* essential oil. *Phytother Res*, 14: 323-328.
33. BURT, S. (2004). Essential Oils: Their antibacterial properties and potential applications in foods-a review. *Int J Food Microbiol.*, 94: 223-253
34. BÜLBÜL, T. ÖZDEMİR, V., ULUTAŞ, E. BÜLBÜL, A. (2018) ,Broyler Tavuklarda Mersin, Biberiye ve Kekik Esansiyel Yağlarının Bağırsak Motilitesi Üzerine Etkisi, Kocatepe Veteriner Dergisi, 11: 394-401
35. CAPUTI, L., APREA, E. (2011). Use of terpenoids as natural flavouring compounds in food industry. *Recent Pat Food Nutr Agric.*, 3: 9-16.
36. CASE, G.L., HE, L., MO, M., ELSON, C.E. (1995). Induction of geranyl pyrophosphate pyrophosphatase activity by cholesterol-suppressive isoprenoids. *Lipids*, 30: 357-359.
37. CHAKRAVARTY, N. (1993). Inhibition of histamine release from mast cells by nigellone. *Ann Allergy*, 70: 237-242.
38. COBAN, S., YILDIZ, F., TERZI, A., AL, B., AKSOY, N., BITIREN, M., CELIK, H., (2010). The effects of *Nigella sativa* on bile duct ligation induced-liver injury in rats, *Cell Biochem Funct.*; 28: 83-88.
39. CROWELL, P.L. (1999). Prevention and therapy of cancer by dietary onoterpenes. *J Nutr.*, 129: 775-778.
40. ÇELİK, H. (2013). İnsan lenfosit hücre kültürü ortamında alüminyumun oluşturduğu sitotoksikite ve genotoksikiteye karşı sarımsak (*Allium sativum*) ve çörek otu tohumu (*Nigella sativa*) ekstraktlarının etkilerinin araştırılması, Doktora Tezi,

Gaziantep Üniversitesi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü.

41. DEMİR, H.N. (2014). Bazı çörek otu ve üzüm çekirdeği yağlarının kalitelerinin araştırılması, Bitirme Ödevi, Erciyes Üniversitesi Eczacılık Fakültesi.
42. DHIFI, W., BELLILI, S., JAZI, S., BAHLOUL, N., MNIF, W. (2016) Essential oils' chemical characterization and investigation of some biological activities: A Critical Review. *Medicines (Basel)*, 3: E25.
43. DI CARLO, G.I., AUTORE, G., IZZO, A.A., MAIOLINO, P., MASCOLO, N., VIOLA, P., DIURNO, M.V., CAPASSO, F. (1993). Inhibition of intestinal motility and secretion by flavonoids in mice and rats: structure-activity relationships. *J Pharm Pharmacol*, 45: 1054-1059.
44. DORMAN, H.J.D., DEANS, S.G. (2000). Antimicrobial agents from plants: antibacterial activity of plant volatile oils. *J Appl Microbiol.*, 83: 308-316.
45. DURUKAN, İ. (2013). *Nigella sativa* L. tohumlarının çoğul dirençli klinik izolatlar üzerinde antimikrobiyal etkisinin araştırılması, Yüksek Lisans Tezi, Karadeniz Teknik Üniversitesi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
46. EDRIS, A.E. (2007). Pharmaceutical and therapeutic potentials of essential oils and their individual volatile constituents: a review. *Phytother Res.*, 21: 308-323.
47. EL GAZZAR, M., EL EZAYEN, R., NICOLLS, M.R., MARECKI, J.C., DRESKIN, S.C. (2006). Downregulation of leukotriene biosynthesis by thymoquinone attenuates airway inflammation in a mouse model of allergic asthma *Biochim Biophys Acta*, 1760: 1088-1095
48. EL-DAKHAKHNY, M., MADY, N., LEMBART, N., AMMON, H.P. (2002). The hypoglycemic effect of *Nigella sativa* oil is mediated by extrapancreatic actions. *Planta Med*, 68:465-466
49. ELSON, C.E. (1995). Suppression of mevalonate pathway activities by dietary isoprenoids: protective roles in cancer and cardiovascular disease. *J Nutr.*, 125: 1666-1672
50. ERLWANGER, K. H., ELBROND, V. S., ANDERSON, N. K., UNMACK, M. A. (2004). Gastrointestinal-tract models and techniques for use in safety

pharmacology. *J Pharmacol Toxicol Methods*, 49: 187– 199.

51. FARAG, R.S., BADE, A.Z.M.A., HEWEDI, F.M., EL-BAROTY, G.S.A. (1989). Antioxidant activity of some spice essential oils on linoleic acid oxidation in aqueous media. *J Am Oil Chem Soc.*, 66: 792-799.

52. FARARH, K.M., ATOJI, Y., SHIMIZU, Y., SHIINA, T., NIKAMI, H., TAKEWAKI, T. (2004). Mechanisms of the hypoglycaemic and immunopotentiating effects of *Nigella sativa* L. oil in streptozotocin-induced diabetic hamsters. *Res Vet Sci.*, 77: 123-129.

53. FARARH, K.M., ATOJI, Y., SHIMIZU, Y., TAKEWAKI, T. (2002) Isulinotropic properties of *Nigella sativa* oil in Streptozotocin plus nicotinamide diabetic hamster. *Res Vet Sci.*, 73: 279-282.

54. GALI-MUHTASIB, H., DIAB-ASSAF, M., BOLTZE, C., AL-HMAIRA, J., HARTIG, R., ROESSNER, A., SCHNEIDER-STOCK, R. (2004). Thymoquinone extracted from black seed triggers apoptotic cell death in human colorectal cancer cells via a p53-dependent mechanism. *Int J Oncol.*, 25: 857-866

55. GANG, D.R., WANG, J., DUDAREVA, N., NAM, K.H., SIMON, J.E., LEWINSOHN, E., PICHERSKY, E. (2001). An investigation of the storage and biosynthesis of phenylpropenes in sweet basil. *Plant Physiol.*, 125: 539-55.

56. GANONG, W.F. (1996) Ganong tıbbi fizyoloji (17th ed). Barış Kitabevi, İstanbul.

57. GHADER, J.A., MASSOUD, M., BAHRAM, D.N., FARSHAD, K. (2012). Effects of mentha longifolia essential oil on ruminal and abomasal longitudinal smooth muscle in sheep. *J Essent Oil Res.*, 24: 61-69

58. GHOSHEH, O.A., HOUDI, A.A., CROOKS, P.A. (1999). High performance liquid chromatographic analysis of the pharmacologically active quinones and related compounds in the oil of the black seed (*Nigella sativa* L.). *J Pharm Biomed Anal.*, 19: 757-762.

59. GIESE, J. (1994). Spices and seasoning blends: A taste for all seasons. *Food Technol.*, 48: 87-98.

60. GILANI, A.H., AZIZ, N., KHURRAM, I.M., CHAUDHARY, K.S., IQBAL, A. (2001). Bronchodilator, spasmolytic and calcium antagonist activities of *Nigella sativa* seeds (Kalonji): a traditional herbal product with multiple medicinal uses. *J Pak Med Assoc.*, 51: 115-120.
61. GILANI, A.H., JABEEN, Q., ULLAH KHAN, M.A. (2004). A review of medicinal uses and pharmacological activities of *Nigella sativa*. *Pak J Biol Sci.*, 7: 441-451.
62. GIRALDO, E., MONFERINI, E., LADINSKY, M., HAMMER, R. (1987). Muscarinic receptor heterogeneity in kobay intestinal smooth muscle: binding studies with AFDX 116. *Eur J Pharmacol.*, 141: 475-477.
63. GIRALDO, E., VIGANO, M.A., HAMMER, R., LADINSKY, H. (1988). Characterization of muscarinic receptors in kobay ileum longitudinal smooth muscle. *Mol Pharmacol.*, 33: 617-625.
64. GUYTEN, A.C. (1987) Tıbbi Fizyoloji (1 ed) Merk Yayıncılık, İstanbul.
65. HAMROUNI-SELLAMI, I., ELYES KCHOUK, M., MARZOUK, B. (2008). Lipid and Aroma Composition of Black Cumin (*Nigella sativa* L.) Seeds from Tunisia. *J Food Biochem.*, 32: 335-352.
66. HATEMI, A.I., DOBRUCALI, A., (2005). İnce bağırsak fizyolojisi ve motilite bozuklukları. *J Surg Med Sci.*, 1: 3-11.
67. HERNANDEZ, F., MADRID, J., GARCIA, V., ORENGO, J., MEGIAS, M.D. (2004). Influence of two plant extracts on broilers performance, digestibility and digestive organ size. *Poult Sci.*, 83:169-74.
68. HOSSEINZADEH, H., PARVARDEH, S. (2004). Anticonvulsant effects of thymoquinone, the major constituent of *Nigella sativa* seeds, in mice Phytomed. *Int J Phytother Phytopharmacol.*, 11: 56-64
69. IŞIK, S. (2018). Türkiye’de yetiştirilen çörek otu (*nigella sativa* l.) tohumlarına ön uygulama (PRIMING) ve biyoteknolojik yöntemle uygulayarak standardize çörek otu yağının elde edilmesi. Doktora Tezi, Ankara Üniversitesi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü,

70. JANU, C., KUMAR, D., RESHMA, M., JAYAMURTHY, P., SUNDARESAN, A., NISHA, P. (2014). Comparative study on the total phenolic content and radical scavenging activity of common edible vegetable oils. *J Food Biochem.*, 38: 38-49.
71. JAVANMARDI, J., STUSHNOFF, C., LCKE, E., VIVANCO J.M. (2003). Antioxidant activity and total phenolic content of Iranian Acimum Accessions. *Food Chemistry*, 83: 547-550.
72. KANTER, M., AKPOLAT, M., AKTAS, C. (2009). Protective effects of the volatile oil of *nigella sativa* seeds on β -cell damage in streptozotocin-induced diabetic rats: alight and electron microscopic study. *J Mol Histol.*, 40: 379-385.
73. KANTER, M., COŞKUN, O., UYSAL, H. (2006). The antioxidative and antihistaminic effect of *Nigella sativa* and its major constituent, thymoquinone on ethanol-induced gastric mucosal damage. *Arch Toxicol.*, 80: 217-224.
74. KANTER, M., DEMİR, H., KARAKAYA, C., OZBEK, H. (2005). Gastroprotective activity of *Nigella sativa* L oil and its constituent, thymoquinone against acute alcohol-induced gastric mucosal injury in rats. *World J Gastroenterol.*, 11: 6662-6666.
75. KASEB, A.O., CHINNAKANNU, K., CHEN, D., SIVANANDAM, A., TEJWANI, S., MENON, M., DOU, Q.P., REDDY, G.P. (2007). Androgen receptor and E2F-1 targeted thymoquinone therapy for hormone-refractory prostate cancer. *Cancer Res.*, 67: 7782-8.
76. KAYA, Ş. (2011). Sıçanlarda bleomisin ile oluşturulan akciğer fibrozisi modelinde *nigella sativa* yağının inflamasyon, fibrozis ve antioksidan enzimler üzerine etkisi. Uzmanlık Tezi. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi
77. KEYHANMANESH, R., GHOLAMNEZHAD, Z., BOSKABADY, M.H. (2014). The relaxant effect of *Nigella sativa* on smooth muscles, its possible mechanisms and clinical applications. *Iran J Basic Med Sci.*, 17: 939-949
78. KHAN, M. A., ASHFAQ, M. K., ZUBERİ, H. S., MAHMOOD, M. S. and GILANI, A. H. (2003). The *in vivo* antifungal activity of the aqueous extract from *Nigella sativa* seeds. *Phytother Res.*, 17: 183-186.
79. KHARE, C. (2004). "Encyclopedia of Indian Medicinal Plants: Rational

Western therapy, Ayurvedic and other Traditional usage." Springer, Germany, ISBN, 3: 540-20033.

80. KNOBLOCH, K., PAULI, A., IBERL, B., WEIGAND, H., WEIS, N. (1989). Antibacterial and Antifungal Properties of Essential Oil Components. *J Essent Oil Res.*, 1: 119-128.

81. KOSHAK, A., KOSHAK, E., HEINRICH, M. (2017). Medicinal benefits of *Nigella sativa* in bronchial asthma: A literature review. *Saudi Pharm J.* 25: 1130-1136.

82. KREYDIYYEH, S.I., USTA J., COPTI, R. (2000). Effect of cinnamon, clove and some of their constituents on the Na⁺-K⁺-ATPase activity and alanine absorption in the rat jejunum. *Food Chem. Toxicol.*, 38: 755-762.

83. KUMARI, S., PUNDHIR, S., PRIYA, P., JEENA, G., PUNETHA, A., CHAWLA, K., FIRDOS JAFAREE, Z., MONDAL, S., YADAV, G. (2014). EssOilDB: a database of essential oils reflecting terpene composition and variability in the plant kingdom. Database (Oxford). Dec 22;2014:bau120.

84. KÜRK YALDIZ, F.C. (2018). Çörek Otu (*Nigella sativa* L.) Yağının *Caenorhabditis elegans* Üzerindeki Biyolojik Etkilerinin Araştırılması. Yüksek Lisans Tezi, Akdeniz Üniversitesi. Fen Bilimleri Enstitüsü.

85. LANDA, P., MARSÍK, P., VANEK, T., RADA, V., KOKOSKA, L. (2006). In vitro anti-microbial activity of extracts from the callus cultures of some *Nigella* species. *Biologia*, 61: 285-288.

86. LEE, K.W., EVERTS, H., BEYNEN, A.C. (2004). Essential oils in broiler nutrition. *Int J Poult Sci.*, 3: 738-752.

87. LEONHARDT, V., LEAL-CARDOSO, J.H., LAHLOU, S., ALBUQUERQUE, A.A., PORTO, R.S., CELEDÔNIO, N.R., OLIVEIRA, A.C., PEREIRA, R.F., SILVA, L.P., GARCIA-TEÓFILO, T.M., SILVA, A.P., MAGALHÃES, J., DUARTE, G.P., COELHO-DE-SOUZA, A.N. (2010). Antispasmodic effects of essential oil of *Pterodon polygalaeflorus* and its main constituent β -caryophyllene on rat isolated ileum. *Fundam Clin Pharmacol.*, 24: 749-58

88. MARIEB, E.N., HOEHN, K. (2004). Human anatomy and physiology. (7th ed) Pearson Education Inc.
89. MARINO, M., BERSANI, C., COMI, G. (1999). Antimicrobial activity of the essential oil of *Thymus vulgaris* L. measured using a bioimpedometric method. *J Food Protect.*, 62: 1017-1023.
90. MARIOD, A.A., AHMED, Y.M., MATTHAUS, B., KHALEEL, G., SIDDIG, A., GABRA, A.M., SIDDIG I. A. (2009). A comparative study of the properties of six Sudanese cucurbit seeds and seed oils. *J Am Oil Chem Soc.*, 86: 1181-1188
91. MASOTTI, V., JUTEAU, F., BESSIERE, J.M., VIANO, J. (2003). Seasonal and phenological variations of the essential oil from the narrow endemic species *Artemisia molinieri* and its biological activities. *J Agric Food Chem.*, 51: 7115-7121.
92. MIDDLETON, B., HUI, K.P. (1982). Inhibition of hepatic S-3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase and in vivo rates of lipogenesis by a mixture of pure cyclic monoterpenes. *Biochem Pharmacol.*, 31: 2897-2901.
93. MITTELSTADT S.W., HEMENWAY C.L., SPRUELL R.D. (2005). Effects of fasting on evaluation of gastrointestinal transit with charcoal meal. *J Pharmacol Toxicol Methods.*, 52: 154-58.
94. MOILANEN, E., VAPAATALO, H. (1995). Nitric oxide in inflammation and immune response. *Ann Med.*, 27: 359-67.
95. MORTIN, L. I., HORVATH, C. J., WYAND, M. S. (1997). Safety pharmacology screening: Practical problems in drug development. *Int J Toxicol.*, 16: 41-65.
96. NICKAVAR, B., MOJAB, F., JAVIDNIA, K., AMOLI, M.A.R. (2003). Chemical Composition of the Fixed and Volatile Oils of *Nigella sativa* L. From Iran. *Z Naturforsch C Bio Sci.*, 58: 629–631.
97. NIAZMAND, S., FEREIDOUNI, E., MAHMOUDABADY, M. et al. (2014). Endothelium-independent vasorelaxant effects of hydroalcoholic extract from *Nigella sativa* seed in rat aorta: the roles of Ca²⁺ and K⁺ channels. *Biomed Res Int.* 2014: 247054.

98. NOOR, N.A., FAHMY, H.M., MOHAMMED, F.F., ELSAYED, A.A., RADWAN, N.M. (2015). *Nigella sativa* ameliorates inflammation and demyelination in the experimental autoimmune encephalomyelitis-induced Wistar rats. *Int J Clin Exp Pathol.* 8: 6269-6286.
99. NOYAN, A. (2004). Yaşamda ve Hekimlikte Fizyoloji (15th ed). Metaksan Yayıncılık, Ankara.
100. OTTERSON, M.F.; SARR, M.G. (1993) Normal physiology of small intestinal motility. *Surg Clin North Am.* 73: 1173-1192.
101. ÖNENÇ, S.S., ZÜMRÜT, A. (2005). Aromatik Bitkilerin Hayvansal Ürünlerde Antioksidan Etkileri. *Hay Üret.*, 46: 50-55.
102. ÖZÇELİK, U. (2008). Çörek otunun (*nigella sativa*) pırlak kuzularda, besi performansı üzerine etkisi, Yüksek Lisans Tezi, Afyon Kocatepe Üniversitesi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
103. PARVARDEH, S., FATEHI, M. (2007). Inhibitory effects of thymoquinone, the major component of *Nigella sativa* L. seeds, on spontaneous and evoked contractions of guinea pig isolated ileum. *J Med Plants.*, 6: 29-39.
104. PARVARDEH, S., FATEHI, M. (2003). Effects of thymoquinone, the major constituent of *nigella sativa* seeds, on the contractile responses of rat vas deferens. *Pharm Biol.*, 41: 616-621.
105. PEKKARINAN, S.S., HEINONEN, I.M., HOPIA, A.I. (1999). Flavonoids quercetin, myricetin, kaempferol and (+) – catechin as antioxidants in methyl linoleate. *J Sci Food Agric.*, 79: 499-506.
106. PRADEEP, K.U., GEERVANI, P. (1994). Influence of spices on protein utilization of winged bean (*Psophocarpus tetragonolobus*) and horsegram (*Dolichos biflorus*). *Plant Food Hum Nutr.*, 46: 187-193.
107. PRADEEP, K.U., GEERVANI, P., EGGUM, B.O. (1991). Influence of spices on utilization of sorghum and chickpea protein. *Plant Food Hum. Nutr.*, 41: 269-276.
108. RAJKAPOOR, B., ANANDAN, R., JAYAKAR, B. (2002). Anti-ulcer effect of *Nigella sativa* against gastric ulcers in rats. *Current Science*, 82: 177-185.

109. RAJSEKHAR, S., KULDEEP, B. (2011). Pharmacognosy and pharmacology of *Nigella sativa*-A Review. *Int Res J Pharm.*, 2: 36-39.
110. RASTOGI, L., FERROZ, S., PANDEY, B.N., JAGTAP, A., MISHRA, K.P. (2010). Protection against radiation-induced oxidative damage by an ethanolic extract of *Nigella sativa* L. *Int J Radiat Biol.*, 86: 719-731.
111. RAZA, M., ALGHASHAM, A.A., ALORAINY, M.S., EL-HADIYAH, T.M. (2008). Potentiation of Valproate-induced Anticonvulsant Response by *Nigella sativa* Seed Constituents: The Role of GABA Receptors. *Int J Health Sci (Qassim)*. 2:15-25.
112. RCHID, H., CHEVASSUS, H., NMILA, R., GUIRAL, C., PETIT, P., CHOKAIRI, M., SAUVAIRE, Y. (2004). *Nigella sativa* seed extracts enhance glucose-induced insulin release from rat-isolated Langerhans islets. *Fundamental & Clinical Pharmacol.*, 18: 525-529.
113. REECE, W.O. (2008). Dukes veteriner fizyoloji (12nd ed) Medipres yayıncılık, Malatya.
114. REITER, M., BRANDT, W. (1985). Relaxant effects on tracheal and ileal smooth muscles of the guinea-pig. *Arzneimittelforschung*, 35: 408-414.
115. RICE-AVANS, C.A., MILLER, N.J., BOLWELL, P.G., BRAMLEY, P.M., PRIDHAM, J.B. (1995). The relative antioxidant activities of plant-derived polyphenol flavonoids. *Free Radical Research*. 22: 375-383.
116. RUCKEBUSCH, M., FIORAMONTI, J. (1975). Electrical spiking activity and propulsion in small intestine in fed and fasted rats. *Gastroenterology*, 68: 1500-1508.
117. SADRAEI, H., GHANNADI, A., MALEKSHAHI, K. (2003). Relaxant effect of essential oil of *Melissa officinalis* and citral on rat ileum contractions. *Fitoterapia*, 74: 445- 452
118. SALEM, M.L. (2005) Immunomodulatory and therapeutic properties of the *Nigella sativa* L. seed. *Int Immunopharmacol*. 5: 1749–1770.
119. SALEM, M.L., HOSSAİN, M.S. (2000). Protective effect of black seed oil from *Nigella sativa* against Murine cytomegalovirus infection, *Int J Immunopharmacol.*, 22: 729e740.

120. SAMBAIAH, K., SRINIVASAN, K. (1991). Secretion and composition of bile in rats fed diets containing spices. *J Food Sci Tech.*, 28: 35-38.
121. SANTONYO, S., CAVERO, S., JANIME, L., IBENAZ, E., SENORANS, F.J., REGLERO, G. (2005). Activity of *Rosmerinus officinalis* L. essential oil obtained via supercritical fluid extraction. *J Food Protect.*, 68: 790-795.
122. SANTOS-FAGUNDES, D., GRASA, L., GONZALO, S., VALERO, M.S., CASTRO, M., ARRUEBO, M.P., PLAZA, M.A., DIVINA-MURILLO, M. (2015). Different mechanisms of actions of genistein, quercetin on spontaneous contractions of rabbit duodenum. *Rev Esp Enferm Dig.*, 107: 413-416.
123. SAPMAZ, H.I., SARSILMAZ, M., KÖSE, E., DAĞLI, F., SAPMAZ, E., UYSAL, M., TAŞDEMİR, S. (2015). Formaldehit inhalasyonunun sıçan karaciğer dokusu üzerine zararlı etkilerinin ve çörekotu yağının muhtemel koruyucu rolünün incelenmesi. histopatolojik bir çalışma, Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 7: 11-22
124. SARAÇ, M. (2012). *Nigella sativa* sulu ekstresi ile dna hasarının önlenmesi ve dna tamir indüksiyonunun değerlendirilmesi. Yüksek Lisans Tezi, Afyon Kocatepe Üniversitesi. Fen Bilimleri Enstitüsü.
125. SARIÇİÇEK, E. (2009). Deneysel karaciğer sirozunda *nigella sativa*'nın (çörek otu) etkisi, Uzmanlık Tezi, Gaziantep Üniversitesi. Tıp Fakültesi.
126. SARR, M.G., KELLY, K.A. (1981). Myoelectric activity of the autotransplanted canine jejunoileum. *Gastroenterology*, 81: 303–310.
127. SELİCİOĞLU, M. (2018). Kırşehir ekolojik koşullarında çörek otu (*nigella* sp.) populasyonlarının bazı tarımsal ve kalite özelliklerinin belirlenmesi. Yüksek Lisans Tezi. Süleyman Demirel Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü.
128. SEVİNÇ, A., MERDUN, B. (1995). Türkiye’de yetişen uçucu yağ içeren bitkiler ve kullanım alanları. Bitirme ödevi, Ankara Üniversitesi Ziraat Fakültesi Gıda Mühendisliği Bölümü.
129. SHAFEI, M.N., BOSKABADY, M.H., PARSAEE, H. (2005). Effect of aqueous extracts from *Nigella sativa* on guinea pig isolated heart. *Ind J Exper Biol*, 43: 635-639.

130. SHOIEB, A.M., ELGAYYAR, M., DUDRICK, P.S., BELL, J.L., TITHOF, P.K. (2003). In vitro inhibition of growth and induction of apoptosis in cancer cell lines by thymoquinone. *Int J Oncol.*, 22: 107-113.
131. SKERGET, M., KOTNIK, P., HADOLIN, M., HRAS, A.R., SIMONIC, M. KNEZ, Z. (2005). Phenols, proanthocyanidins, flavones, and flavonol in some plant materials and their antioxidant activities. *Food Chemistry*, 89: 191-198.
132. SUBHASH, P.K., DAVID, S.G., DAVID, R.J., GORDON L.L. (2007). Eicosanoids in inflammation: biosynthesis, pharmacology, and therapeutic frontiers. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 7: 311-340.
133. SUDDEK, G.M. (2010). Thymoquinone-induced relaxation of isolated rat pulmonary artery. *J Ethnopharmacol*, 127:210-214.
134. SULTAN, M.T., BUTT, M.S., KARIM, R., IQBAL, S.Z., AHMAD, S., ZIA-UL-HAQ, M. ALIBERTI, L., AHMAD, A.N., DE FEO, V. (2014). Effect of *Nigella sativa* fixed and essential oils on antioxidant status, hepatic enzymes, and immunity in streptozotocin induced diabetes mellitus. *BMC Complement Altern Med*, 2014 Jun 17;14:193.
135. ŞAHİN, M. (2012). Çörek otu yağının sıçan karaciğer gelişimine etkisi. Yüksek Lisans Tezi, Gaziantep Üniversitesi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
136. ŞEFLEK, H.N. (2015). Deneysel diyabette *nigella sativa* l. (çörek otu) yağının ovaryum morfolojisi ve oksidan sistem üzerine etkisi. Yüksek Lisans Tezi, Selçuk Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
137. TJANDRAWINATA, R.R., DJUNARKO, I., FENTY, H. P., (2015). Anti-inflammation Effects of Bioactive Fraction DLBS0533 Containing *Phaleria macrocarpa* and *Nigella sativa* on Animal Model. *Int J Pharm Pharm Sci.*, 7: 408-411.
138. TOMA, C., SIMU, G.M., HANGANU, D., OLAH, N., VATA, F.M.G., HAMMAMI, C., HAMMAMI, M. (2010). Chemical composition of the tunisian *Nigella sativa*. Note I. profile on essential oil. *Farmacia Bucuresti*, 58:458-464.

139. ULTEE, A., BENNIK, H.J., MOEZELAAR, R. (2002). The phenolic hydroxyl group of carvacrol is essential for action against the food-borne pathogen, *Bacillus cereus*. *Appl Environ Microbiol.*, 3: 1561-1568.
140. ÜRÜŞAN, Z. (2016). Bazı Çörek Otu (*Nigella sativa* L., *Nigella damascena*) Genotiplerinde tarımsal ve kalite özelliklerinin belirlenmesi, Yüksek Lisans Tezi, Atatürk Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.
141. ÜSTÜN, Z. (2015). Soğuk pres çörek otu tohumu yağının fizikokimyasal özelliklerinin korunması ve katma değerli ürün tasarımı. Doktora Tezi, Selçuk Üniversitesi. Fen Bilimleri Enstitüsü.
142. VALENTINO, R.J., SMITH, C.B., WOODS, J.H. (1979). An unusual benzazocine elicits acetylcholine release in the isolated kobay ileum. *Nature*. 281: 370-372.
143. WEİSBRODT, N. W. (1981). Patterns of intestinal motility. *Annu Rev Physiol*, 43: 21– 31.
144. YI, T., CHO, S.G., YI, Z., PANG, X., RODRIGUEZ, M., WANG, Y., SETHI, G., AGGARWAL, B.B., LIU, M. (2008). Thymoquinone inhibits tumor angiogenesis and tumor growth through suppressing AKT and ERK signaling pathways. *Mol Cancer Ther.*, 7: 1789-1796.
145. YILDIZ, F., COBAN, S., TERZI, A., SAVAS, M., BITIREN, M., CELIK, H., AKSOY, N. (2010). Protective effects of *Nigella sativa* against ischemia-reperfusion injury of kidneys, *Ren Fail.*, 32: 126-131.
146. YILMAZ, S. (2018) Serviks kanser hücre hattında timokinonun sisplatin sitotoksitesine etkilerinin incelenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Hacettepe Üniversitesi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
147. ZAOUI, A., CHERRAH, Y., ALAOUI, K., MAHASSINE, N., AMAROUCHE, H., HASSAR, M. (2002). Effects of *Nigella sativa* fixed oil on blood homeostasis in rat, *J Ethnopharmacol.*, 79: 23-6.
148. ZENILMAN, M. E., PARODI, J. E., BECKER, J. M. (1992). Preservation and propagation of cyclic myoelectric activity after feeding in rat small intestine. *Am J Physiol.*, 263: G248–G253.

149. ZHOLOS, A.V., BOLTON, T.B. (1997). Muscarinic receptor subtypes controlling the cationic current in guinea-pig ileal smooth muscle. *Br J Pharmacol.*, 122: 885-893.



ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Nubin YALÇIN

Doğum Yeri: Nusaybin/MARDİN

Doğum Tarihi: 13.07.1986

Medeni Hali: Bekar

Yabancı Dili: İngilizce

Telefon: 0505 859 78 58

E-mail: nubin.yalcin@hotmail.com

Eğitim Durumu

Lise: Nusaybin Lisesi (2000-2003)

Lisans: Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi (2004-2009)

Çalıştığı Kurumlar

Mardin Savur Belediyesi (2010)

Diyarbakır Tarım ve Orman Müdürlüğü Gıda ve Yem Şube Müdürlüğü (2011-...)