

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FARMAKOĞNOZİ ANABİLİM DALI
FİTOTERAPİ PROGRAMI

***Nigella sativa* L. BİTKİSİ ÜZERİNE FİTOTERAPÖTİK
ÇALIŞMALAR**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Ecz. Beyza AYHAN

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Ufuk KOCA

ANKARA
Şubat 2012

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü**

**Farmakognozi Ana Bilim Dalı Yüksek Lisans Programı
çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından
Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.**

Tez Savunma Tarihi : 14/02/2012



**İmza
Prof. Dr. Turhan Baykal
Gazi Üniversitesi
Jüri Başkanı**



**İmza
Doç. Dr. Ayşe Mine Gençler Özkan
Ankara Üniversitesi**



**İmza
Doç. Dr. Ufuk Koca Çalışkan
Gazi Üniversitesi**

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay	I
İçindekiler	II
Şekiller Dizini	VI
Tablolar Dizini	IX
Simgeler ve Kısaltmalar	X
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. BOTANİK BİLGİLER	4
2.1.1. <i>Ranunculaceae</i> Familyasının Genel Özellikleri	4
2.1.2. <i>Nigella</i> Cinsinin Genel Özellikleri	5
2.2. <i>N. sativa</i>'ya Verilen İsimler	10
2.3. Tarımı ve Ticareti	11
2.4. Kullanım	16
2.5. Kimyasal Çalışmalar	18
2.5.1. Tohum Ekstreleri Üzerinde Yapılan Kimyasal Çalışmalar	18
2.5.1.A. Fenolik Bileşikler	18
2.5.1.B. Steroitler	20
2.5.1.C. Proteinler	21
2.5.1.D. Alkaloidler	21
2.5.2. Yağ Üzerinde Yapılan Kimyasal Çalışmalar	22
2.5.2.1. Sabit Yağ	22
2.5.2.1.A. Sabit Yağın Elde Edilme Yöntemleri ve Özellikleri	22
2.5.2.1.B. Sabit Yağın Kimyasal İçeriği	24
2.5.2.2. Uçucu Yağ	27
2.5.2.2.A. Uçucu Yağın Elde Edilme Yöntemleri ve Özellikleri	27
2.5.2.2.B. Uçucu Yağın Kimyasal İçeriği	27
2.6. Çörek Otu Tohumlarının Gıda Değeri	29
2.7. Biyolojik Aktivite Çalışmaları	30
2.7.1. <i>In-vitro</i> Çalışmalar	30

2.7.1.1. Analjezik ve Anti-enflamatuvar Aktivite	30
2.7.1.2. Antikanser ve Antitümör Etki	32
2.7.1.3. Antimikrobiyal Aktivite	34
2.7.1.4. Antioksidan Aktivite	38
2.7.1.5. İmmünolojik Aktivite	39
2.7.2. <i>In-vivo</i> Çalışmalar	40
2.7.2.1. Analjezik ve Anti-enflamatuvar Aktivite	40
2.7.2.2. Antidiyabetik Aktivite	41
2.7.2.3. Antikanser ve Antitümör Etki	44
2.7.2.4. Antioksidan Aktivite	48
2.7.2.5. Antisestodal Aktivite	49
2.7.2.6. Hepatoprotektif Aktivite	50
2.7.3. Diğer Aktiviteler	52
2.8. Klinik Çalışmalar	54
2.9. Yan Etkiler ve Toksisite	56
3. GEREÇ ve YÖNTEM	59
3.1. Gereçler	59
3.1.1. Makroskobik İnceleme	59
3.1.2. Mikroskobik İnceleme	60
3.1.3. Su Miktar Tayini	60
3.1.4. Mineral Madde Analizi	60
3.2. Yöntem	60
3.2.1. Makroskobik İnceleme	61
3.2.2. Mikroskobik İnceleme	61
3.2.3. Yabancı Madde	61
3.2.4. Bütün Kül	61
3.2.5. Sabit Yağ Elde Edilmesi	62
3.2.6. Su Miktar Tayini	62
3.2.7. Mineral Madde Analizi	63
3.2.7.1. Standartların Hazırlanması	63
3.2.7.2. ICP-AES Cihazını Çalışma Koşulları	64

4. BULGULAR	65
4.1. Analiz Sonuçları	65
4.1.1. Makroskobik İnceleme	65
4.1.2. Mikroskobik İnceleme	67
4.1.3. Yabancı Madde Miktar Tayini	71
4.1.4. Kül Miktar Tayini	72
4.1.5. Sabit Yağ Elde Edilmesi	73
4.1.6. Su Miktar Tayini	75
4.1.7. Mineral Madde Analizi	75
4.2. Çörek Otu İçeren Preparatlar	82
4.2.1. Sadece Çörek Otu Tohumu veya Yağı İçeren Preparatlara Örnekler	83
4.2.1.1. BARAKA KAPSÜLLERİ	83
4.2.1.2. BARAKA ÇÖREK OTU TOHUMU YAĞI	84
4.2.1.3. BARAKA DIABsol – ÇÖREK OTU YAĞI İÇEREN YUMUŞAK JELATİN KAPSÜLLER	86
4.2.1.4. ÇÖREK OTU TOHUM TOZU KAPSÜLLERİ	87
4.2.1.5. BARAKA JUNIOR (ÇOCUK) KAPSÜLLERİ	88
4.2.1.6. BARAKA ÇÖREK OTU TOHUMU İÇEREN BALSAM	89
4.2.1.7. BARAKA ÇÖREK OTU TOHUMU KREMİ	90
4.2.1.8. BLACK SEED HERB LOOSE-WHOLE SEEDS	91
4.2.2. Çörek Otu Tohumu veya Yağını Karışım Halinde İçeren Preparatlara Örnekler	92
4.2.3. Türkiye'deki Ürünlere Örnekler	95
5. SONUÇ ve TARTIŞMA	98
6. ÖZET	103
7. SUMMARY	104
8. KAYNAKLAR	105
9. EKLER	129
9.1. Baraka Preparatlarında Kullanılan Çörek Otu Tohumu Yağıyla İlgili Klinik Denemeler	129

9.1.A. Ham Materyalde Kalite Kontrolü	129
9.1.B. Çörek Otu Tohumunun Özellikleri	129
9.1.C. Ham Materyalin Kalite Kontrol Prosedürü	130
9.1.D. Baraka Yağı ve Kapsüllerinin İmalat Metodu	130
9.1.E. Baraka Yağının Kalite Kontrolü	131
9.1.F. Baraka Çörek Otu Tohumu Yağı ve Kapsüllerinin Stabilite Çalışmaları	132
9.1.G. Stabilite Spesifikasyonları	133
9.1.H. Stabilite Analiz Yöntemleri	134
9.1.I. Toksikolojik Çalışmalar	135
10. TEŞEKKÜR	138
11. ÖZGEÇMİŞ	140

ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1. <i>N. sativa</i> bitki	3
Şekil 2. <i>N. sativa</i> bitki çizimi	6
Şekil 3. <i>N. sativa</i> 'nın Türkiye'deki dağılımı	8
Şekil 4. Timokinon	19
Şekil 5. Çörek otunun yapısında bulunan 3 yeni flavanol glikoziti	20
Şekil 6. A) Nigellisin B) Nigellidin	21
Şekil 7. Su miktar tayini deney ortamı	63
Şekil 8. Çörek otu tohumları	65
Şekil 9-10. <i>N. sativa</i> tohum boyuna kesit fotoğrafları. Parafin metodu ile kesit alınarak ksilol inceleme ortamında fotoğraflar çekilmiştir. Beyaz ok testa (tohum kabuğunu) göstermektedir, siyah dolgulu ok endosperm (besi dokusu) hücrelerini göstermektedir. Bar: 500 µm.	67
Şekil 11-12. <i>N. sativa</i> tohum enine kesit fotoğrafları. Beyaz ok testayı (tohum kabuğunu) göstermektedir, Siyah dolgulu ok endosperm (besi dokusu) hücrelerini göstermektedir. Barlar: 200 µm(üstte), 50 µm(alta).	68
Şekil 13. <i>N. sativa</i> tohum enine kesit fotoğrafları. Beyaz ok Testayı göstermektedir, siyah dolgulu ok endosperm hücrelerini göstermektedir.	69
Şekil 14: <i>N. sativa</i> tohum tozu, Sartur reaktifi ile inceleme mikroskop büyütmesi 10x10. Endosperm hücreleri, yağ damlaları ve koyu renkli testa parçaları	69
Şekil 15: <i>N. sativa</i> tohum tozu, Sartur reaktifi ile inceleme mikroskop büyütmesi 10x40. Endosperm hücreleri üzerinde yağ damlaları	70
Şekil 16. Elde edilen çörek otu yağları (Soldan sağa sırasıyla Y1, Y2, Y3,Y4 ve Y5)	74
Şekil 17. Çörek otu yağı içeren kapsüller	83

Şekil 18. Çörek otu tohumu yağı	84
Şekil 19. Çörek otu yağı içeren kapsüller (1)	86
Şekil 20. Çörek otu tohumu içeren kapsüller (2)	87
Şekil 21. Çörek otu tohumu yağı içeren çocuk kapsülleri	88
Şekil 22. Çörek otu içeren balsam	89
Şekil 23. Çörek otu tohumu içeren krem	90
Şekil 24. Çörek otu tohumu içeren kapsüller (3)	91
Şekil 25. Çörek otu ekstra besleyici kapsülleri	92
Şekil 26. Kudret narı ve çörek otu tohumu içeren kapsüller	92
Şekil 27. Çörek otu tohumu ve sarımsak yağı içeren yumuşak jelatin kapsüller	92
Şekil 28. Yılan kökü ve çörek otu içeren kapsüller	92
Şekil 29. Çörek otu yağı ve glikozamin içeren yumuşak jelatin kapsüller	93
Şekil 30. Çörek otu ve gece sefası yağı içeren yumuşak jelatin kapsüller	93
Şekil 31. Çörek otu ve hindistan cevizi yağı içeren yumuşak jelatin kapsüller	93
Şekil 32. Çörek otu ve balık yağı içeren yumuşak jelatin kapsüller	93
Şekil 33. Çörek otu tohum tozları ve köri yaprağı içeren kapsüller	93
Şekil 34. Çörek otu tohum tozları, kargagözü ve japon feneri sarmaşığı içeren kapsüller	93
Şekil 35. Çörek otu yağı, ökaliptus yağı, mentol, kafur, terpinol ve klorotimol içeren inhalasyon kapsülleri	94
Şekil 36. Aloe vera, cadı fındığı, nane yağı ve çörek otu yağı içeren akne jeli	94

Şekil 37. Çörek otu yağı, bal, arı sütü, propolis, Sibirya ginseng, zencefil kökü, anason, yeşil çay yaprağı ekstresi, meyan kökü, hurma tozu, sarımsak ve zeytinyağı içeren macun	94
Şekil 38. Çörek otu yağı, keten yağı, gece sefası yağı, zeytinyağı ve vitamin E içeren egzema-sedef tedavi yağı	94
Şekil 39. Çörek otu tohum örnekleri	95
Şekil 40. Çörek otu yağ örnekleri	96
Şekil 41. Çörek otu kahvesi	97

TABLÖLAR DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. 2005-2010 yılları dış ticaret bilgisi	12
Tablo 2. <i>N. sativa</i> uçucu yağının kimyasal yapısı	28
Tablo 3. Parametrelerin ortalama değerleri ve istatistiksel analizleri	54
Tablo 4. Çörek otu numunelerinde yabancı madde miktarları	71
Tablo 5. Çörek otu numunelerinde kül miktarları	72
Tablo 6. Çörek otu numunelerinde % sabit yağ miktarları	73
Tablo 7. Çörek otu numunelerinde su miktarları	75
Tablo 8. Sabit yağ analizi sonucunda elde edilen yağlar ve tohum numunelerinin mineral madde içerikleri	76
Tablo 9. Yapılan deneyler	100

SİMGELER ve KISALTMALAR

ACTH	: Adrenokortikotropik hormon
ALT	: Alanin amino transferaz
Amu	: Atomic Mass Unit (Atomik mass birimi)
AST	: Aspartat amino transferaz
Bcl-2 proteini	: B hücreli lenfoma-2 proteini
BP	: Benzopiran
CAT	: Katalaz
CD3+, CD4+, CD8+	: Olgun, yardımcı, supresör-sitotoksik T lenfosit
CIE	: Carregan Induced Eudema (Kareganla indüklenmiş ödem)
COX-1 ve COX-2	: Siklooksijenaz 1 ve 2
CSPG	: Cotton Seed Pellet Granuloma (Pamuk tohumlu granulom)
DMSO	: Dimetilsülfoksit
DOX	: Doksorubisin
EAC, DLA, S-180	: Kanser hücreleri
ESR	: Elektron Spin Rezonans
GGT	: Gamma Glutamil Transferaz
GK-KS	: Gaz Kromatografisi-Kütle Spektrometrisi
GLC/FID	: Gase-Liquid Chromatography/Fire Ionization Dedector (Gaz-Sıvı kromatografisi/Alev İyonizasyon Dedektörü)
GOT	: Glutamat Oksidatif Transferaz
GPT	: Glutamat Pirüvat Transferaz
GSH	: Glutasyon
GSHP _x	: Glutasyon peroksidaz
HepG ₂ , LL/2, Malt 4	: Kanserli hücre hatları
H-NMR	: Hidrojen-Nükleer Manyetik Rezonans

H-PTH	: Human Parathroid Hormon (İnsan Paratiroid Hormonu)
ISO	: International Standart Organization (Uluslararası Standart Organizasyonu)
İTK	: İnce Tabaka Kromotografisi
J82-SW620	: Kanserli hücre çizgilerinden bazıları
LDH	: Laktat dehidrogenaz
MNU	: Metilnitrozüre
MUFA	: Mono Unsaturated Fatty Acids (Tekli Doymamış Yağ Asitleri)
NO	: Nitrikoksit
OSI	: Oksidatif Stres İndeksi
P53 geni	: Tümör proteini. Hücre döngüsünü düzenleyen bir transkripsiyon faktörü
PPI	: Proton pompası inhibitörleri
PUFA	: Poly Unsaturated Fatty Acids (Çoklu Doymamış Yağ Asitleri)
S.G.O.T	: Serum Glutamat Oksaloasetat Transaminaz
S.G.P.T	: Serum Glutamat Pirüvat Transaminaz
SOD	: Süperoksitdismutaz
STZ	: Streptozosin
TAC	: Total antioxidation capacity (Toplam antioksidan kapasite)
THQ	: Timohidrokinon
TOS	: Toplam oksidatif durum
TQ	: Timokinon
WCOT	: Wall-coated open-tubular column (Eritilmiş silis kapiller kolon)
YBSK	: Yüksek Basıncılı Sıvı Kromotografisi
5-HT	: 5-Hidroksi Triptamin/Serotonin
5-HIAA	: 5-Hidroksiindol Asetik Asit

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Nigella sativa L., özellikle Akdeniz ülkelerinde kullanımı yaygın olan ve son yıllarda tohumu üzerinde deneysel verilerle desteklenen çeşitli farmakolojik etkileri keşfedilmiş tıbbi ve ticari bir bitkidir. Tohumun fitokimyasal yapısı tam olarak aydınlatılamamış olmakla beraber üzerinde yapılan çalışmalar artarak devam etmektedir. Ülkemizde genellikle çörekleri süslemek ve tat vermek amacıyla baharat olarak kullanılan bitkinin Mısır, Yunan, Roma, Hindistan tarihinde de ekspektoran, emenagog, vücut enerjisini stimule edici gibi amaçlarla kullanıldığına dair kayıtlar mevcuttur^{1,2,3}.

Tıp tarihinin en ünlü kitaplarından biri olan “El Kanun Fi’t-tıb”ın yazarı İbn-i Sina, çörek otunun metabolizmayı uyardığını, uyuşukluğu ve halsizliği engellediğini, vücut enerjisini düzenleyerek hastalıkla kaybedilen canlılığı geri getirdiğini belirtmiştir⁴.

Yaklaşık 20 yıldır yapılan ve son zamanlarda yoğunluğu artan *in-vitro* ve *in-vivo* biyolojik aktivite çalışmaları sonucunda bitkinin, özellikle tohumunun anti-enflamatuvar, antikanser, antimikrobiyal, antioksidan, immunolojik, antidiyabetik, hepatoprotektif gibi hayvan deneyleriyle kanıtlanmış birçok etkileri tespit edilmiştir.

Farmakolojik çalışmaların yanında çeşitli kromatografik yöntemlerle tohumun kimyasal yapısı gün geçtikçe aydınlatılmakta ve etkiden sorumlu yeni gruplar keşfedilmektedir.

Çalışmamız aşağıda belirtilen amaçlara yönelik planlanmış ve yürütülmüştür:

1. *N. sativa*'nın botanik özellikleri, tarihteki ve ülkemizdeki kullanımları hakkında bilgileri derlemek,
2. Bitki ve özellikle tohumun kimyasal yapısı üzerindeki çalışmaları derlemek,
3. Biyolojik aktivite ve klinik çalışmalar hakkındaki bilimsel çalışmaları derlemek,
4. Tarım ve ticareti hakkındaki bilgileri değerlendirmek,
5. Ülkemizde ve dünyada *N. sativa* içeren ürünleri araştırmak ve genel bir değerlendirmesini yapmak,
6. Farklı yerlerden temin edilen *N. sativa* tohumlarını morfolojik olarak incelemek, temin edilen tohumların varsa/içerisindeki yabancı maddeleri tespit etmek, kül, su miktar tayinleri ile birlikte mineral madde içeriğinin analizini yapmak. Ayrıca sabit yağ elde ederek farklı yerlerden elde edilen tohumların yağ verimliliklerini ve yağların mineral içeriklerini karşılaştırmak.
7. Tohumun mikroskopik özelliklerini belirlemek için ön çalışmalar yapmak,
8. Yapılan analizler sonucunda uygun bir monograf oluşturulması için ön çalışmalar yaparak bitkinin fitoterapideki önemini vurgulamaktır.

2. GENEL BİLGİLER

Bu bölüm, “Botanik Bilgiler”, “*Nigella sativa*’ya verilen İsimler”, “Tarımı ve Ticareti”, “Kullanım”, “Kimyasal Çalışmalar”, “Gıda Değeri”, “Biyolojik Aktivite Çalışmaları”, “Klinik Çalışmalar” ve “Yan Etkiler ve Toksisite” ana başlıklarını kapsamaktadır.



Şekil 1: *N. sativa* bitki

www.sigesplants.chicappa.jp

2.1. Botanik Bilgiler

N. sativa'nın sistematikteki yeri şöyledir⁵:

Alem	: <i>Plantae</i>
Alt alem	: <i>Tracheobionta</i>
Şube	: <i>Magnoliophyta</i>
Sınıf	: <i>Magnoliopsida</i>
Alt sınıf	: <i>Magnoliidae</i>
Takım	: <i>Ranunculales</i>
Familya	: <i>Ranunculaceae</i>
Cins	: <i>Nigella</i>
Tür	: <i>Nigella sativa</i> L.

Bu bölümde *Ranunculaceae* familyasının ve *Nigella* cinsinin genel özellikleri, Türkiye’de ve dünyada yaygın olarak görülen *Nigella* türlerine ait tayin anahtarı sunulmaktadır.

2.1.1. *Ranunculaceae* Familyasının Genel Özellikleri

Kuzey yarıkürenin ılıman bölgelerinde yetişen, çoğu bir veya çok yıllık otsu, nadiren çalı şeklinde veya tırmanıcı bitkilerdir⁶. Yapraklar alternan, bazen karşılıklı veya hepsi tabanda, genellikle birleşik, lamina çoğunlukla parçalı ve palmat damarlıdır. Çiçekler erdişi, aktinomorf veya zigomorf, periant tek örtü şeklinde veya kaliks ve korolla şeklinde ayrılmış, parçalar serbesttir. Genellikle nektaryum vardır. Stamen çok sayıda, sarmal dizilişli. Ginekeum nadiren 1 apokarptır. Genellikle 3 veya çok pistil bulunur. Ovaryum üst durumlu, 1 lokuluslu, 1 karpelli ve 1 ovullü. Meyve aken veya çok tohumlu folikül, nuks, bakka veya kapsül şeklinde. Kuzey ve güney yarımkürede dağılım gösteren *Ranunculaceae* familyasına ait 50 cins ve yaklaşık 1800 kadar tür bulunmaktadır. Memleketimizde 17 cins ve 234’e yakın tür yetişir⁶.

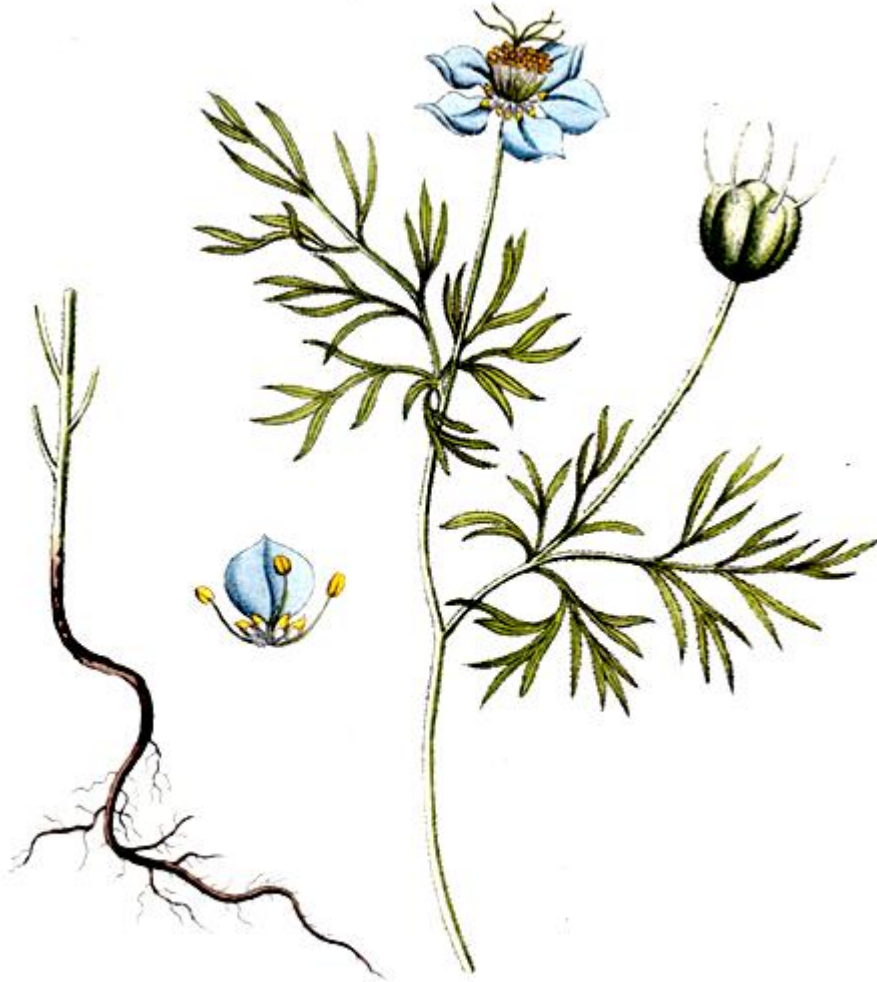
2.1.2. *Nigella* Cinsinin Genel Özellikleri

Nigella cinsi tek yıllık otsu bitkiler. Yapraklar 1-3 pinnat, üst kısımları bazen parçalı veya tam. Çiçekler aktinomorf, tek veya tabanda ince parçalı yapraklardan yapılmış bir involukrumla sarıdır. Kaliks 5, korolla 5-10 sayısında nektaryumlu, ginekeum 5 parçalı. Stilus meyve tepesinde uzun ve dışa doğru kıvrık. Meyve çok tohumlu 5 folikülün kısmen veya tamamen birleşmesiyle meydana gelmiş kapsül şeklinde⁶.

Akdeniz ülkelerinde dağılım gösteren *Nigella* cinsine ait tüm dünyada 20 tür tespit edilmiştir^{7,8}. Türkiye Florası'nın birinci ciltinde *Nigella* cinsine ait 12 tür kaydedilmiş, 13. tür olarak kaydedilen *N. assyriaca*'nın ise aslında Suriye çöllerinde bulunduğu fakat Türkiye'deki kaydının yeniden gözden geçirilerek doğrulanması gerektiği belirtilmiştir⁶. Türkiye Florası'nın 10. ciltinde ise *N. icarica* ve *N. lancifolia* endemik türler olarak belirtilmektedir⁷. Bu yayının ardından yapılan yeni çalışmalar sonucunda ise Türkiye'deki toplam *Nigella* türünün 15 olduğu tespit edilmiştir. Bunlar; *N. sativa*, *N. damascena*, *N. elata*, *N. orientalis*, *N. oxypetala*, *N. latisepta*, *N. segetalis*, *N. arvensis*, *N. fumariifolia*, *N. stellaris*, *N. nigellastrum*, *N. unguicularis*, *N. assyriaca*, *N. glandulifera* ve *N. turcica*'dır^{6,11,12}

Nigella cinsinin Türkiye'de ve dünyada yaygın olarak bilinen üç türü vardır. Konumuz olan *N. sativa*'nın kültür olarak yetiştirilmesinin yanında, ülkemizde doğal olarak en çok *N. damascena*'ya ve bunun yanında da *N. arvensis*'e rastlanmaktadır. Bu nedenle Türkiye'de en çok bilinen 3 türe ait tayin anahtarı ve genel bilgiler aşağıda verilmiştir;

Tab. 681



Nigella arvensis.
Gemeiner Schwarzkümmel.

Şekil 2: *N. arvensis* bitki çizimi¹⁷²

Tayin Anahtarı:

1. Olgun karpeller 2-14 adet, sadece abaksiyal sütur üzerinde açılır; stilus uzun, olgunlukta açılmayan; sepaller petalsi, genellikle petallerden uzun. (Subgen. *Nigella*)
2. Karpeller apekte birleşir; sepaller mavimsi.
3. Çiçekler involukrum taşımaz; kapsüller yumrucuklu.

8. sativa

3. Çiçekler involukrumlu; kapsüller pürüzsüz.

4. Aşağı dudakları kama gibi ve yuvarlak loblu petaller, kapsüller şişkin, zarımsı.

9. damascena

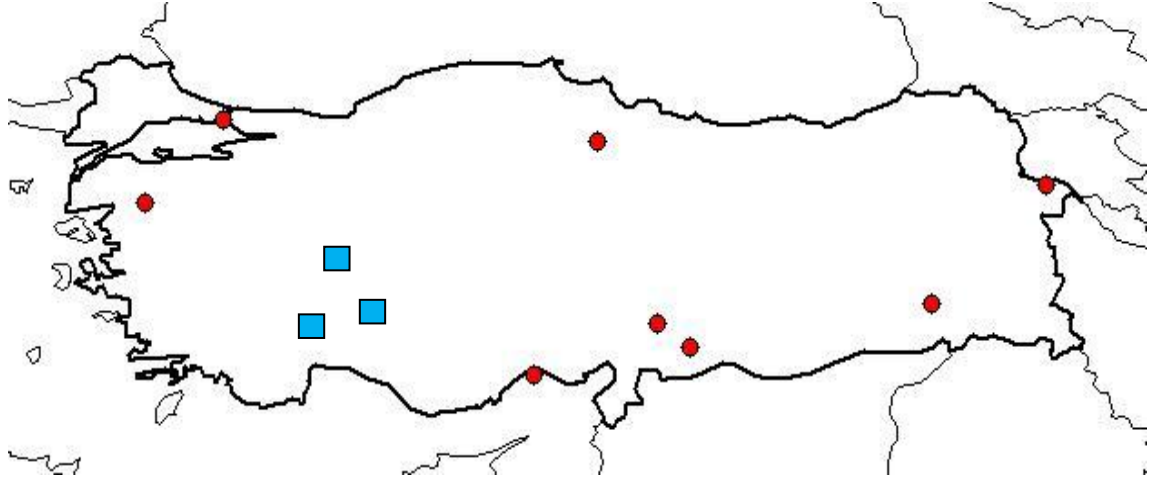
9. Stiluslar foliküllerden biraz kısıdan biraz uzuna doğru gider, dik olarak yükselmiş veya dışa doğru; folikülün eksenden uzak olan yüzü 3 damarlı, göze çarpan biçimde mukronat, sarımsı⁶.

5. arvensis

***N. sativa* L. (Mısır çörek otu):** 15-30 cm yükseklikte, az çok tüylü, bir yıllık otsu bir bitki. Yapraklar oblong-lanseolat, oldukça kısadır. Çiçek 5 parçalı, mavimtrak renkli olup involukrum taşımaz. Sepaller beyazımsı, ovat, kısa pençelidir. Çiçekleri beyazdır, ucu yeşilimsi mavi renktedir⁶.

Döllenmeden sonra kapsüller oluşmaya başlar. Meyvede karpeller apekte birleşmiştir. Kapsüller beş bölmeli olup üzerinde beş adet anten şeklinde çıkıntı bulunur. Tohumlar kapsül içerisindeki bölmelerde yukarıdan aşağı doğru dizilmişlerdir. Parmaklar arasında ovalandığında rezene ve anasonu andıran bir koku verir. Tohumları siyah renkte üç yüzeyli olup 2-3 mm büyüklüğündedir. Türkiye’de üretimi yapılan en önemli türdür¹².

N. sativa cinsi dünya üzerinde Güneydoğu Asya'da doğal olarak yetişir. Avrupa ve Kuzey Afrika'da, Mısır, Suriye, Sudan, Habeşistan, Irak, İran ve Hindistan'da kültürü yapılmaktadır⁶. Büyük talep karşısında Amerika Birleşik Devletleri'nde de üretilmeye başlanmıştır¹².



Şekil 3: *N. sativa*'nın Türkiye'deki dağılımı¹⁶⁸

Ülkemizde doğal ortamda Amasya, İçel, Gaziantep, İstanbul (Rumelikavağı-Rumelifeneri), Kocaeli (Tuzla), Kahramanmaraş, Kars (Tuzluca) ve Siirt'te görülür. (●) Afyon, Burdur, Isparta'da (■) ekimi yapılmaktadır⁶.

***Nigella damascena* (Şam çörek otu):** 20-50 cm yükseklikte, bir yıllık otsu bir bitki. Çiçek 5 parçalı, açık mavi renkli, çok parçalı involukrum taşır. Sepaller mavi, genişçe ovat, pençeli. Meyvede karpeller apekte birleşmiştir⁶. Çiçekleri parlak hoş görünümlü mavi renklidir. Tohumları üç yüzeyli olup her bir yüzey üçgene benzer¹. Yağ oranı daha az olduğu için Mısır çörek otuna göre tarımı daha az yapılmaktadır. Avrupa'da arılar için nektar ve polen kaynağı olarak, kullanılmayan arazilere ekimi yapılmaktadır¹⁰.

Çanakkale, İstanbul (Kilyos, Beylerbeyi), Tekirdağ, Zonguldak'ta (Kacaköy, Kasaplıgil) yetişir. Güney Avrupa, Kuzey Doğu Afrika, Kıbrıs, Batı Suriye, İran'da kültürü yapılmaktadır⁶.

***Nigella arvensis* (Kır çörek otu):** 10-50 cm yükseklikte, tek yıllık otsu bir bitki. Çiçekler 5 parçalı, kirli beyaz, yeşilimsi veya mavi renklidir, involukrum bulunmaz. Meyvede karpeller uç kısımda birleşik değildir. Sepaller soluk mavi grimsi veya kirli beyaz, genişçe ovat. Diğer çörek otu tiplerinden farklı olarak tohum kapsülleri haşhaş kozalağı gibi değil dar ve uzundur. Siyah ve üç yüzeyli tohumları vardır, parmaklar arasında ovalandığında Mısır çörek otu gibi kokar. Türkiye'de çok yaygın olan bir türdür kırlarda kendiliğinden yetişir^{6,12}.

Antalya (Çalbalı, Finike), Adana, Ankara, Bolu (Nallıhan), Bursa, Çanakkale (Gelibolu, Erenköy), İstanbul (Halkalı, Safraköy), Kastamonu (Tosya), Kayseri, Konya (Akşehir, Çumra, Küçükköy), Kahramanmaraş (Çardak, Göksu), Tunceli (Pertek), Elazığ, Sivas, Diyarbakır, Gaziantep, Urfa (Siverek), Aydın, Eskişehir, İzmir, Kütahya, Muğla (Marmaris, Pınarbük, Köyceğiz), İçel'de yetişir⁶.

2.2. *N. sativa*'ya Verilen İsimler

a) Türkçe isimleri:

Çörek otu, Ekilen çörek otu, Kara çörek otu, Cöcce, Cöccem, Cüccam, Cüccem, Cüccum, Cütcan (Konya), Çöreotu, Karaca, Karaca occanı (Ermenek-Konya)⁸, Karaca otu, Kara çörek, Otçam, Siyah kimyon⁵.

Yağ için ise; Çöre yağı ve Karacaot yağı isimleri kullanılmaktadır¹.

b) Yabancı dillerdeki isimleri:

Black cumin, black-caraway seeds (İngilizce)

Cheveux de Venus, nigell, poivrette (Fransızca)

Habba-tu sawda (Arapça)

Kalonji (Urdu ve Hindi)

Krishnajirika (Sanskritçe)

Kalanjira (Bangali)

Neguilla (İspanyolca)

Shonaiz (Pers)

Scharzkummel (Almanca)¹³

2.3. Tarımı ve Ticareti

Çörek otu bitkisi, zengin içerikli, çok killi olmayan toprakları sever, özellikle kumlu topraklarda ve Akdeniz ikliminde çok güzel yetiştir¹². Çörek otu tohumlarının 1000 adedi 1,8 ile 2,7 gram arasında değişmektedir, öğütüldüğü zaman kokusu keskindir. Tohumlukta safiyet derecesi yüzde 95, çimlenme gücü ise yüzde 90'dan aşağı olmamalıdır. Tohum ekildikten 1 hafta sonra çimlenir, 2 hafta sonra da çıkar¹⁴.

Bitkinin en uygun ekim zamanı çapa bitkilerinden sonradır. Ekim öncesi toprağın iyi hazırlanması ve ilk baharda olabildiğince erken ekilmesi gerekmektedir. Mibzer ile ekilirse sıra ara mesafesinin 20 cm olması ve her dekara 1.5 ile 2 kg kadar tohum kullanılması uygundur. Orta dozda bir kimyasal gübreleme veya iyi yanmış hayvan gübresi kullanılmalıdır¹⁴.

Çörek otu kapsülleri siyahlaşmaya başladığında meyveler hasat edilmeli, tane dökülmesi ihtimaline karşı hasatta geç kalınmamalı ve hasat sabahın erken saatlerinde yapılmalıdır. Hasat orak, tırpan veya biçme makineleri ile yapılabilir. Hasattan sonra demetler halinde, gevşek ve dik olarak kurumaya bırakılır. Bitki kurduğunda harman yapılır. Harmandan sonra tohumlar tekrar kurutulur. Çörek otu tohum verimi dekara ortalama 170 ila 240 kilogram civarındadır¹⁴.

30/07/2009 yılında Burdur milletvekili Ramazan Kerim Özkan'ın önergesi üzerine Anadolu Tarımsal Araştırma Enstitüsü bünyesinde çörek otu ile ilgili olarak çeşit geliştirme ve yetiştirme tekniklerinin belirlenmesi çalışmalarının 2003 yılından bu yana devam etmekte olduğu ayrıca 2010 yılında Tohumluk Tescil ve Sertifikasyon Merkezi Müdürlüğü'ne çörek otunda çeşit tescili için başvurulmasının planlandığı bildirilmiştir¹⁵.

Ülkemizdeki son 5 yıla ait ham çörek otu tohumu ithalat ve ihracat oranları aşağıdaki tabloda belirtilmiştir¹⁶. (Yıllar arasındaki ithalat ve ihracat oranlarının farklılık göstermesinin sebebi dünya ekonomisinde piyasa dengesinin sağlanması amacıyla olmaktadır).

**Tablo 1: 2005-2010 yılları dış ticaret bilgisi
(Istpoz: 91099910014 Çörek otu ezilmemiş/ öğütülmemiş)**

Yıl	Ülke Adı	İthalat		İhracat	
		kg	\$	Kg	\$
2005	A.B.D.	0	0	8553	13716
	Afganistan	22800	3420	10	104
	Almanya	0	0	11237	22886
	Avustralya	0	0	2300	3882
	Avusturya	0	0	1538	4665
	Belçika	0	0	3049	6463
	Bosna-Hersek	0	0	6500	9533
	Danimarka	0	0	100	275
	Etiyopya	13000	7820	0	0
	Fransa	0	0	1417	2947
	Güney Afrika	0	0	500	862
	Hindistan	8500	14960	0	0
	Hollanda	0	0	1845	5359
	Irak	0	0	77	444
	İngiltere	0	0	3134	7151
	İran	19500	2438	0	0
	İsveç	0	0	332	1252
	İsviçre	0	0	263	1302
	K.K.T.C.	0	0	3854	6209
	Kanada	0	0	56	202
	Norveç	0	0	108	490
	Özbekistan	76150	9519	36	420
	Romanya	0	0	150	347
	Suriye	1141075	698470	0	0
	Türkmenistan	0	0	86	318
	Toplam	1281025	736627	45145	88827
2006	A.B.D.	0	0	9429	17981
	Afganistan	63550	9533	0	0
	Almanya	0	0	9567	26602
	Avustralya	0	0	4425	7537
	Avusturya	0	0	2107	9355
	İngiltere	0	0	3342	5900
	Belçika	0	0	872	3778
	Bosna-Hersek	0	0	269	684
	Fransa	0	0	177	1191

	Hollanda	0	0	634	2606
	Irak	0	0	35	212
	İran	102290	12298	0	0
	İsveç	0	0	730	2292
	İsviçre	0	0	302	1270
	K.K.T.C.	0	0	4212	8361
	Kanada	0	0	22	116
	Kazakistan	0	0	156	501
	Norveç	0	0	458	1324
	Özbekistan	40308	5142	0	0
	Polonya	0	0	50	188
	Romanya	0	0	50	195
	Suriye	272105	186020	0	0
	Yeni Zelanda	0	0	40	116
	Toplam	478253	212993	36877	90209
2007	A.B.D.	0	0	9700	31730
	Almanya	0	0	9348	37422
	Avustralya	0	0	3000	8851
	Avusturya	0	0	2224	14163
	Belçika	0	0	1263	6392
	Ege Serbest Bölge	0	0	1000	2996
	Etiyopya	58000	53949	0	0
	Fransa	0	0	766	3337
	Gürcistan	0	0	25	106
	Hindistan	11000	44000	644	2986
	Hollanda	0	0	788	4476
	Irak	0	0	36	215
	İngiltere	0	0	1012	4246
	İran	78980	9373	0	0
	İsveç	0	0	8	122
	İsviçre	0	0	550	3306
	İtalya	0	0	35	399
	K.K.T.C.	0	0	8880	23982
	Kanada	0	0	41	223
	Kırgızistan	0	0	14	119
	Kosova	0	0	2650	7932
	Macaristan	0	0	100	366
	Makedonya	0	0	15	130
	Norveç	0	0	108	760
	Singapur	0	0	2000	6681
	Suriye	1468730	1088009	0	0
	Türkmenistan	0	0	25	127
	Ürdün	0	0	17	120
	Yunanistan	0	0	500	1442
	Toplam	1616710	1195331	44749	162629
2008	A.B.D.	0	0	10331	29856
	Almanya	0	0	7842	33617
	Avustralya	0	0	2937	9408

	Avusturya	0	0	1056	7231
	Azerbeycan	0	0	3019	6484
	Bursa S.Bölge	0	0	28	179
	Danimarka	0	0	268	1258
	Etiyopya	45000	84181	24	484
	Fransa	0	0	388	3435
	Hindistan	111776	145112	0	0
	Hollanda	0	0	541	2966
	Irak	20	273	222	1631
	İngiltere	0	0	1514	6561
	İran	64300	8039	0	0
	İsveç	0	0	250	772
	İsviçre	0	0	742	4690
	K.K.T.C.	0	0	4802	17286
	Kanada	0	0	124	905
	Kazakistan	0	0	150	645
	Kosova	0	0	700	1871
	Makedonya	0	0	45	457
	Norveç	0	0	1219	4664
	Singapur	0	0	250	824
	Suriye	1283905	1016584	0	0
	Türkmenistan	0	0	25	157
	Yunanistan	0	0	1250	3805
	Toplam	1505001	1254189	37727	139186
2009	A.B.D.	0	0	1036	5776
	Afganistan	22000	3300	74	475
	Almanya	0	0	9468	31025
	Avustralya	0	0	12	157
	Avusturya	0	0	2338	12956
	Azerbeycan	0	0	224	1859
	Belçika	0	0	679	2732
	Bursa S.Bölge	0	0	685	2109
	Danimarka	0	0	1500	3439
	Fransa	0	0	22	123
	Hollanda	0	0	855	3238
	Irak	0	0	180	980
	İngiltere	0	0	6861	20240
	İsveç	0	0	208	1501
	İsviçre	0	0	834	4480
	K.K.T.C.	0	0	4524	12477
	Kanada	0	0	92	396
	Kazakistan	0	0	100	425
	Kosova	0	0	150	402
	Kuveyt	0	0	500	1674
	Macaristan	0	0	25	111
	Makedonya	0	0	114	767
	Suriye	1035591	827691	0	0
	Türkmenistan	0	0	50	284

	Yunanistan	0	0	1000	1487
Toplam		1057591	830991	31531	109113
2010	A.B.D.	0	0	4920	13523
	Afganistan	0	0	60	193
	Almanya	0	0	6799	30673
	Arnavutluk	0	0	90	195
	Avustralya	0	0	518	1880
	Avusturya	0	0	1905	10737
	Azerbeycan	0	0	107	859
	Belçika	0	0	233	1773
	Bursa S.Bölge	0	0	500	1339
	Fransa	0	0	825	5134
	Gürcistan	0	0	50	154
	Hindistan	41968	30673	0	0
	Hollanda	0	0	1336	6616
	Irak	0	0	66	453
	İngiltere	0	0	3006	10313
	İsviçre	0	0	633	3487
	K.K.T.C.	0	0	4008	14251
	Kanada	0	0	193	719
	Kazakistan	0	0	100	292
	Kosova	0	0	1000	2742
	Macaristan	0	0	75	302
	Makedonya	0	0	188	983
	Malezya	0	0	1000	2800
	Suriye	2317504	1768498	0	0
	Tacikistan	174695	34939	0	0
	Türkmenistan	0	0	270	1340
Toplam		2534167	1834110	27882	110758

A.B.D.: Amerika Birleşik Devletleri

\$: Amerikan doları

K.K.T.C.: Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti

2.4. Kullanım

Bitkiden baharat olarak elde edilen tohumların tıbbi kullanımı eski Mısır, Yunan ve Romalılar'a dayanmaktadır. Tutankamun'un mezarında ekmeğe lezzet verici olarak kullanıldığı, yağının ise antibakteriyel olduğuna dair bilgiler olduğu belirtilmektedir. Ayrıca tohumların Asurlularca da kullanıldığına değinilmiştir¹⁷.

Peygamberimiz Hz. Muhammed Mustafa (S.A.V)'in “ Çörek otuna ayrı bir kıymet verin, zira o ölümden başka her derde şifadır” mealindeki hadis-i şerifi bitkiye İslami kültürde ayrı bir önem kazandırarak kullanımını artırmıştır¹⁸.

Bitki, geçmişten beri gelen kullanımıyla bütün dünyada ilgi çekici hale gelmeye başlamıştır. Mısır ve Orta Doğu'da çörek otu yağı kronik öksürük ve bronşiyal astımda popüler bir şekilde kullanılmaktadır³.

Tohumlar ekspektoran olarak kullanılmış, vücut enerjisini stimule ettiği ve yorgunluğu gidermeye yardımcı olduğu düşünülmüştür¹⁹.

Hindistan'da; stimulan, diyaforetik ve emanagog etkileri dikkate alınmakta, süt salgısını artırdığı için süt veren anneler tarafından tüketilmektedir².

Halk kültüründe diüretik ve karminatif kullanımları ile birlikte aşağıdaki kullanımlar da kaydedilmiştir. İç Anadolu'da tohumlar abortif olarak kullanılmakta ayrıca tohumlardan çay hazırlanmaktadır. Kaynatılan tohumlar biraz soğuduktan sonra göğüs üzerine sarılmak suretiyle soğuk algınlığında kullanılmaktadır. Akşehir civarında karın ağrısı için yetişkinlere toz haline getirilmiş tohumlar yedirilmekte, çocuklara da sabit yağından 2-3 damla verilmektedir^{20,21,23}.

Kulak ağırları için kulak içine damlatılarak kullanımı Ermenek civarında mevcuttur. Muğla yöresinde de böbrek taşı düşüren hastalarda kullanımına rastlanmaktadır²¹.

Yakın doğuda ekmek ve çörekler üzerine konularak kullanılan bir baharattır. İnfüzyonu (% 2-5) günde 2-3 bardak içilir. Nazara karşı tütsü halinde kullanılışı çok yaygındır. Saç dökülmesi ve kepeğe karşı başa sürülerek kullanılışı da bulunmaktadır¹. Anadolu'da eskiden çocuklarda bağırsak parazitlerine karşı kullanılmıştır. İdrar artırıcı olarak kullanımı da mevcuttur. Tohumları haşereleri, sürüngenleri ve zararlı hayvanları çevreden uzaklaştırmak için tütsü olarak tüketilmiştir¹.

2.5. Kimyasal Çalışmalar

N. sativa bitkisinin kök ve toprak üstü kısımlarından daha ziyade, tohum ve tohumdan elde edilen yağları tıbbi amaçlı kullanıldığı için yapılan bilimsel çalışmaların pek çoğu tohumdan elde edilen ekstreler ve sabit-uçucu yağlar üzerindedir. Kimyasal çalışmalar tohum ekstreleri ve yağ üzerinde olmak üzere iki kısımda incelenmiştir.

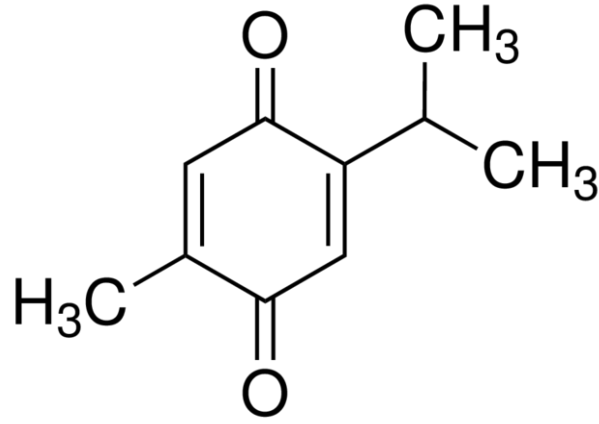
2.5.1. Tohum Ekstreleri Üzerinde Yapılan Kimyasal Çalışmalar

Tohumdan elde edilen çeşitli ekstreler üzerinde fenolik bileşikler, steroidler, proteinler ve alkaloidler tespit edilmiştir²³.

Çörek otu ve halk tababetinde kullanılan Suudi kökenli birçok bitki ekstresiyle yapılan çalışmalarda ise bu bitkilerdeki sterol, triterpen, tanen, flavonoid, kardiyotonik heterozit ve antrakınonların varlığı ortaya çıkmıştır²³.

2.5.1.A. Fenolik Bileşikler

Yapılan çalışmalarda çörek otundaki fenolik bileşikler araştırılmış, sonuçta timokinon (TQ) adı verilen bileşiğin yüksek oranda bulunduğu tespit edilmiştir²⁴. Fenol halkası taşıyan ve kinon yapısı barındıran bu bileşiğin çörek otunun gösterdiği biyolojik aktivitelerde önemli bir rolü olduğu düşünülmekte bu sebeple Gulf Standartlarında da çörek otu yağlarındaki timokinon içeriğinin %18'in altında olmaması gerektiği vurgulanmaktadır⁴⁵. Timokinon bileşiğinin kimyasal formülü aşağıda gösterilmiştir.



Şekil 4: Timokinon¹⁷³

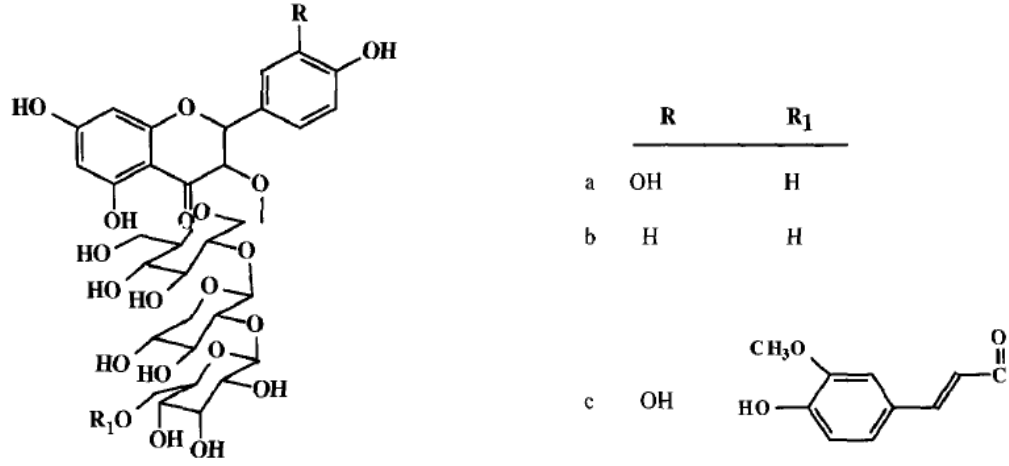
TQ, fenolik içeriğin önemli bir kısmını oluşturmaktadır²⁴. Çörek otunun içindeki timol, TQ ve ditimokinonun niteliksel yöntemlerle teşhis edilmesinde YBSK ve İTK yöntemleri kullanılmaktadır^{25,26}.

TQ'un karbonil polimeri olan nigellon'un çörek otu tohumundaki varlığı uzun zamandan beri bilinmektedir²⁷.

Çörek otunun içindeki diğer fenolik bileşikler de izole edilerek gösterilmiş, 3 yeni flavanol triglikozitinin yapısı aydınlığa kavuşturulmuştur²⁸;

- a) kuersetin 3-O- β -glukopiranozil(1 $\rightarrow$ 2)-O- β -galaktopiranozil (1 $\rightarrow$ 2)-O- β -glukopiranozit.
- b) kampferol 3-O- β -glukopiranozil (1 $\rightarrow$ 2)-O- β -galaktopiranozil (1 $\rightarrow$ 2)-O- β -glukopiranozit
- c) kuersetin 3-O-(6-feruloil- β -glukopiranozil) (1 $\rightarrow$ 2)-O- β -galaktopiranozil (1 $\rightarrow$ 2)-O- β -glukopiranozit.

Yapısı açığa çıkarılan bileşikler aşağıda gösterilmektedir.



Şekil 5: Çörek otunun yapısında bulunan 3 yeni flavanol glikoziti²⁸

2.5.1.B. Steroitler

Çörek otu yağındaki steroller izole edilmiş ve gümüşnitrat-silikajel İTK, GSK (%3 OV-17) ve buna paralel olarak GK-KS (78 eV, 25m, glan WCOT SE-54, izotermal 200°C, bölünme oranı 1:10) teknikleri kullanılarak tayin edilmişlerdir. Steroller ya serbest veya stearyl esterler ve açılınmış stearyl glikozitler olarak bulunmuşlardır. Bunlar kolesterol, kampesterol, kampestanol, stigmasterol, sitositerol, Δ^5 -avenosterol, Δ^7 -stigmasterol, Δ^7 -avenosterol, lotenol, obtusifoliol, 24-metilofenol, sikloökalenol, gramisterol, 24-etilofenol, sitrostadienol, tarakserol, β -amyirin, butkrospermol, sikloartenol, 24-metilsikloartenol'dür^{29,30}.

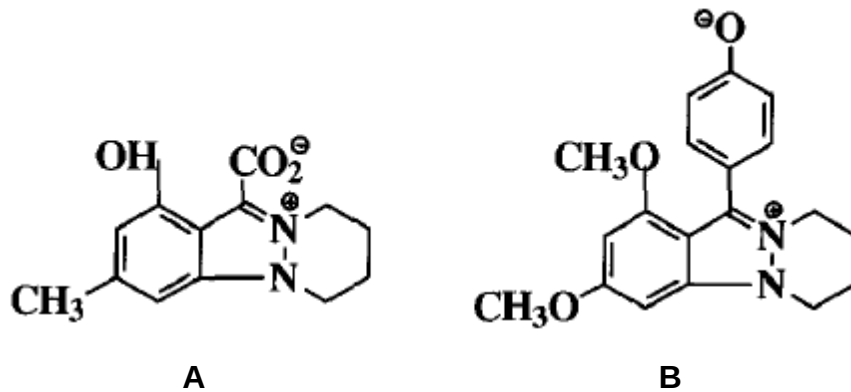
Sterollerden δ -sitosterol en belirgin formdur, Tunus ve İran kökenli tohumlarda toplam sterol oranının sırasıyla %44 ve %54'ünü oluşturmaktadır. Bunu %6.57-2.92 ile stigmasterol izler^{31,32}.

2.5.1.C. Proteinler

Yapılan bir çalışmada çörek otu, mısır ve bakla içerisindeki aminoasit oranları belirlenmiştir. Buna göre *Nigella* ekstresindeki aminoasit oranları; glutamik asit %22.40, aspartik asit %10.05, arjinin %9.18, lösin %6.92, glisin %6.86, pirolin %6.07, valin %5.10, alanin %4.21, fenilalanin %4.00, isolösin %3.98, treonin %3.95, lizin %3.91, serin %3.80, tirozin %3.35, histidin %2.83, metionin %1.45, sistin %1.17 ve triptofan %0.77 olarak bulunmuştur. Bu sonuçlara göre glutamik asit, aspartik asit, lösin, glisin ve arjinin oranlarının yüksek olduğu görülmektedir³³.

2.5.1.D. Alkaloitler

N. sativa 'da alkaloitlerin varlığı tespit edilmiş olmasına rağmen izolasyonu ve yapılarının aydınlatılması henüz tamamlanmamıştır. Pakistan'da kültürü yapılan çörek otu tohumlarından iki izokinolin ve iki indazol alkaloiti izole edilmiştir. İndazol alkaloitleri doğada oldukça nadirdir çünkü mikroorganizmalar N-N bağı yapma konusunda yetersizdirler. Çörek otunda ise indazol alkaloitlerinin nadir örneklerinden olan bileşikler bulunmaktadır. Bu bileşikler; nigellisin, nigellimin, nigellimin N-oksit ve nigellidindir^{34,35,36,37}. Şekil 6'da nigellisin ve nigellidin'in kimyasal yapıları gösterilmektedir.



Şekil 6: A) Nigellisin B) Nigellidin

2.5.2. Yağ Üzerinde Yapılan Kimyasal Çalışmalar

Bu bölümde çörek otunda bulunan sabit ve uçucu yağların elde edilmesi, özellikleri ve kimyasal içerikleri hakkında bilgiler sunulmaktadır.

2.5.2.1. Sabit Yağ

Çörek otu tohumlarındaki toplam sabit yağ oranı $> \%30$ olarak bulunmuştur³⁶⁻³⁻³⁷⁻³⁸. Çörek otu tohumlarının sıcak petrol eteri ile ekstraksiyonu sonucunda ise sabit yağ oranı $\%35 - \%42.01$ bulunmuştur⁴¹.

Tohumların ezilmesiyle elde edilen sabit yağ, yağ asitleri açısından oldukça zengindir⁴². Yağın içindeki asidite, ham tohumlarda bulunan bir enzim olan lipazın yağ asiti esterlerini parçalaması sonucu oluşmaktadır^{43,44}. Çörek otu yağının deasidifikasyon süreci süperkritik CO_2 içeren ekstraksiyonla yapıldığında ekstreyle birlikte yağ asitleri içeren nötral yağın oranı $\%94$ 'e yükselmektedir⁴².

2.5.2.1.A. Sabit Yağın Elde Edilme Yöntemleri ve Özellikleri

Çörek otu yağı iki ayrı teknikle elde edilmektedir;

a. Laboratuvarda Kullanılan Yöntem: Organik çözücüler

(petrol eteri, hekzan) ile öğütülmüş tohumdan yağın alınması ve süzildükten sonra solvanın buharlaştırılması ile yağın elde edilmesidir. Bu teknik, tohumdan daha fazla yağın elde edilmesi amacıyla uzun yıllar boyunca uygulanmıştır. Çok az miktarda bile olsa yağın içinde kalan solvan, insan sağlığı için tehdit oluşturabileceği için besin takviyesi amacıyla kullanılacak olan çörek otu yağının bu yöntemle elde edilmesi sakıncalı olabilir^{45,46,47}.

b. Endüstride Kullanılan Yöntem: Soğuk presleme tekniği ile yağın elde edilmesidir. Soğuk preslemede iki ayrı yöntem kullanılır. Birincisi geleneksel, ikincisi ise modern yöntemdir.

Geleneksel yöntemde taş değirmenleri ve tahta presler kullanılır. Öğütme ve yağın sıkılması sırasında uzun süre hava ile temas sonucu yağda oksitlenme olabilir. Böyle bir yağın tadı acımuş tereyağ tadına benzer. Oksitlenme ile zarar görmemiş çörek otu yağının ise çok hoş bir lezzeti vardır.

Modern yöntemde çörek otu tohumu hava ile temas ettirilmeden azot gazı ortamında preslenerek yağı çıkarılmakta, böylece yağın bozunması önlenmektedir^{46,47}. Bulanıklık veren maddeler çok ince gözenekli süzgeçlerden (5-20 μ) geçirilerek yağ berrak hale getirilmekte, bu sayede bir süre sonra yağın viskoz bir hal almasının önüne geçilmektedir. Modern yöntemle elde edilen çörek otu yağının üretiminden tüketimine kadar bir dizi tedbir ve analiz uygulanmaktadır. Çörek otu tohumu hasattan yağ preslemeye kadar serin ve kuru ortamda depolanmakta, presleme işlemi azot gazı ortamında hava oksijeninden korunarak yapılmaktadır. Yağ içerisinden azot gazı geçirilerek ve oksitlenmeyi önleyen katkı maddeleri eklenerek uzun süreli bir koruma sağlanmaktadır. Fıçılar veya ticari ambalajlar ışıktan korunacak ve sıcaktan etkilenmeyecek şekilde düzenlenmekte ve depolanmaktadır. Yapılan laboratuvar kontrollerinde doymamış yağ asitleri miktarı ve cinsleri ile peroksit sayısı (1 g yağ içinde bulunan oksijenin miliekivalan miktarı) tesbit edilmektedir. Peroksit sayısı ile yağın bozunma derecesi belirlenmektedir. Peroksit sayısının en yüksek değeri kg yağ başına 10 miliekivalan oksijen olarak tesbit edilmiştir⁴⁵. Yapılan tat kontrollerinde ise lezzet değişimi izlenmekte, yağa bulanıklık veren maddeler ve yağın akışkanlığı incelenmektedir^{45,46,47}.

Çörek otu yağının fiziksel ve kimyasal özellikleri Gulf Standartlarında (Körfez ülkelerinin oluşturduğu standartlar) şu şekilde belirlenmiştir⁴⁵:

- Çörek otu yağına diğer bitkisel yağlar, domuz ve diğer hayvansal ürünler, mineral yağlar katkı maddesi olarak eklenemez.
- Çörek otu yağının yoğunluğu 0,917-0,920 olmalıdır.
- Kırılma indeksi 1,4665-1,4695 olmalıdır.
- Sabunlaşma sayısı 189-195 olmalıdır.
- İyot indisi 125-135 olmalıdır.
- Yağda çözünmeyen maddeler en fazla %0,05 olmalıdır.
- Çöken maddeler %0,005'i geçmemelidir.
- Sabunlaşmayan maddeler en fazla 15 g/kg olmalıdır.
- Asit sayısı en fazla 0,6 mg KOH / g yağ olmalıdır.
- Uçucu yağlar (eterik yağlar) yağın %1,5'ünü geçmemelidir.
- Timokinon uçucu yağların en az %18'i olmalıdır.

2.5.2.1.B. Sabit Yağın Kimyasal İçeriği

Yapılan bir çalışmada çörek otunun total lipit içeriği %31.8 olarak bulunmuştur. Bunun içerisinde nötral lipitlerin üstün olduğu gözlenmektedir. Minör lipitler ise glikolipitler (monogalaktozildigliserit, digalaktozildigliserit, açilli-sterilgalaktozit ve sterilgalaktozit) ve fosfolipitlerden (fosfatidilkolin, fosfatidiletanolamin, fosfatidilinositol, kondiolipin ve fosfatidilgliserol) ibarettir^{48,49}.

2010 ve 2011 yıllarında yapılan birbirinden bağımsız iki çalışmada farklı bölgelere ait *N. sativa* tohumlarından soğuk presleme yöntemiyle elde edilen yağlardaki yağ asiti oranlarının sıralaması; linoleik asit > oleik asit > palmitik asit şeklinde çıkarak yapılan diğer çalışmaların sonuçlarını doğrulamıştır^{24,50}.

Türk orjinli çörek otu tohumlarının yağ asiti içeriği incelenmiş ve spesifik yağ asitlerini içerdiği bulunmuştur^{51,52,53}. Dihomo-linoleik asit (20:2n-6 veya 11,14-cis,cis-eikosadienoik asit, 20:2δ 11c,14c) belirgin olarak göze çarpan içeriği oluşturmaktadır^{52,53}.

Mısır orjinli çörek otu tohumu yağları trigliserit kısımlarındaki yağ asiti kompozisyonu açısından incelenmiş ve şu sonuçlar açığa çıkmıştır: linoleik (%59.6), oleik (%23.8), palmitik (%12.4) ve stearik asit (< %1). Majör triaçilgliseroller ise şöyle bulunmuştur: trilinoleoil (%24.6), oleoildilinoil (%19.6), palmitoildilinoil (%17.5), palmitoiloleoil (%12.9) ve dioleoilinoil (%9.6). Oksidatif stabilite ve peroksit değerleri ise 5 gün sonra 76 mg/kg olarak belirlenmiştir^{49,54,55}.

İran'daki *N. sativa* tohumlarından elde edilen sabit yağın analizi ile yağ asiti kompozisyonu belirlenmiştir. Buna göre; linoleik asit %55.6, oleik asit %23.4, palmitik asit %12.5, stearik asit %3.4, laurik asit %3.1, eikozadienoik asit %0.6, miristik asit %0.5 ve linolenik asit %0.4 olarak bulunmuştur⁵⁶.

Çörek otu yağının doymuş ve doymamış yağ asitleri cinsinden ortalama bileşimi Gulf Standartları'na göre şöyle olmalıdır: Linoleik asit: %35-62, oleik asit: %20-50, palmitik asit: %6-13, miristik asit: %0,1-12, stearik asit: %2-12, linolenik asit: %0,5-4, araşidonik asit: %0,0-3, behenik asit: %0,0-0,5⁴⁵.

Tunus ve İran kökenli *N. sativa* türlerinin kimyasal yapıları karşılaştırılmış, sonuç olarak; protein %26.7 ve %22.6, yağ %28.48 ve %40.35, total karbonhidrat oranı %40.0 ve %32.7 olarak bulunmuştur. Doymamış yağ asitlerinden linoleik asit oranları %50.31-49.2, oleik asit ise %25.0-23.7 olarak tespit edilmiş bununla birlikte doymuş yağ asitlerinden palmitik asit oranı %17.2-18.4 olarak bulunmuştur. Fizikokimyasal olarak karşılaştırılan değerler sırasıyla; sabunlaşma indisi: 211-217, peroksit değerleri: 5.65-4.35, iyot içerikleri 120-101 olarak belirlenmiştir. Ayrıca asitlik oranları da %22.7 ve %18.6 olarak tesbit edilmiştir³¹.

Çörek otu yağında en fazla bulunan kimyasal gruplar monoterpenler (~%46); karbonhidratlar (~%25); fenoller (~%1.7); alkoller (~%0.9) ve esterler (~%16) olarak sıralanabilir⁵⁷.

Yenilebilir bitki glikolipitleri insan beslenmesinde önemli role sahiptirler. *N. sativa* , Coriander (*Coriandrum sativum* L.) ve *Guizotia abyssinica* Coss. tohumlarının yağları silikajel kromatografisiyle ayrılmıştır. Glikolipit alt sınıfları HPLC/UV absorpsiyonuyla teşhis edilmiştir. Ayrım Zorbax-sil (5 µm) kolonlarıyla izooktan/2-propanol (1:1, v/v) solvan karışımı kullanılarak 206 nm'de yapılmıştır. Glikolipit içeriği, şeker ve sterollerini analiz etmek için alev iyonizasyon dedektörüyle birlikte (GLC/FID) gaz-sıvı kromatografisi kullanılmıştır. Sonuçta çalışılan tüm yağlardaki toplam glikolipit oranları bulunmuştur. Buna göre diglikozidialçilgliserol (DGD) ve takiben glukoserebrosit (CER) yüksek miktarda belirlenmiştir. Çörek otunun doymuş yağ asiti profilinde ise linoleik asit C18:2n-6 ve oleik asit C18:1n-9 göze çarpmaktadır⁵⁸.

2.5.2.2. Uçucu Yağ

Çörek otundaki uçucu yağ miktarı elde edilme yöntemine göre farklılık göstermektedir.

2.5.2.2.A. Uçucu Yağın Elde Edilme Yöntemleri ve Özellikleri

Hashim ve arkadaşları tarafından parçalanmış çörek otu tohumlarına buhar distilasyonu uygulanmış ve ardından elde edilen sulu fazın dietileter ile basit ekstraksiyonu sonucu organik fazın uçurulmasıyla elde edilen uçucu yağ miktarı %0.4-%0.5 h/h olarak bulunmuştur^{39,59}. Bununla birlikte daha verimli bir yöntem olan Soxhlet apareyi kullanılarak petrol eteri ile 60-80°C’de yapılan ekstraksiyonun verdiği sabit yağ oranı %35 olarak bulunmuştur. Sabit yağın üzerine yapılan buhar distilasyonunda ise daha yüksek oranda uçucu yağ elde edilmiştir. (%1.5)⁴⁰.

Çörek otu uçucu yağı soluk sarı renkli bir sıvıdır. Karakteristik, aromatik bir kokusu ve tadı vardır. Eter, kloroform, etanol gibi organik solvanlarda kolay, suda ise kısmen çözünür³⁸.

2.5.2.2.B. Uçucu Yağın Kimyasal İçeriği

Uçucu yağın temel bileşeni terpenler olmakla birlikte non terpenik bileşikler, hidrokarbonlar ve fenolik yapıli bileşikler de mevcuttur. Terpenler steroidlerin biyosentezinde bir binanın adeta bloklarını oluşturmaktadır ve bazı monoterpenler mesela; p-simen, α-pinen, (R)-limonen ve (R)-karvon uçucu yağın terpenik bileşikleri olarak bulunmuşlardır².

İran'da yetişen *N. sativa* tohumlarından elde edilen uçucu yağ üzerinde yapılan analiz sonucu açığa çıkan kimyasal yapı tablo 2'de özetlenmiştir;

Tablo 2 : *N. sativa* uçucu yağının kimyasal yapısı⁵⁶

Bileşenler	%
Nonterpenoit hidrokarbonlar	4.0
n-nonan	1.7
3-Metil nonan	0.3
1,3,5-Trimetil benzene	0.5
n-dekan	0.4
1-Metil-3-propil benzene	0.5
1-Etil-2,3-dimetil benzene	0.2
n-tetradekan	0.2
n-hekzadekan	0.2
Monoterpenoit hidrokarbonlar	26.9
α -Tuyen	2.4
α -Pinen	1.2
Sabinen	1.4
β -pinen	1.3
Mirsen	0.4
α -Fellandren	0.6
p-simen	14.8
Limonen	4.3
δ -Terpinen	0.5
Monoterpenoit ketonlar	6.0
Fenkon	1.1
Dihidrokarvon	0.3
Karvon	4.0
Timonikinon	0.6
Monoterpenoit alkoller	2.7
Terpinen-4-ol	0.7
p-simen-8-ol	0.4
Karvakrol	1.6
Seskiterpenoit hidrokarbonlar	1.0
α -Longipinen	0.3
Longifolen	0.7
Fenil propanoit bileşenler	46.1
Estragol	1.9
Anisaldehit	1.7
Trans-anetol	38.3
Mirisitisin	1.4
Dill apiol	1.8
Apiol	1.0
Toplam bileşenler	86.7

2.6. Çörek Otu Tohumlarının Gıda Değeri

Çörek otu tohumlarının içeriğinden dolayı değerli bir besin potansiyeli olduğu farklı çalışmalarla gösterilmiştir^{57,60,61,62,63}.

Bir çalışmada tohumda protein ~%22, yağ ~%38-40 ve karbonhidrat ~%32 olarak tesbit edilmiş, mineral ve vitamin içerikleri ise ; Fe 15 mg/kg⁶², Cu 18 mg/kg, Zn 60 mg/kg, P 527 mg/kg, Ca 1860 mg/kg⁶³, tiamin 15.4 mg/kg, niasin 57 mg/kg, pridoksin 5.0 mg/kg ve folik asit 160 mg/kg olarak bulunmuştur⁶³.

Çörek otunda yağda eriyen vitaminler de bulunur. Vitamin E (tokoferol), vitamin A (beta karoten), vitamin K bunların başlıcaları olup biyoaktif maddelerle birlikte şöyle sıralanabilir: Tokoferol, karoten, kampesterol, stigmasterol, lanosterol, sitosterol, Δ^5 -avenasterol, Δ^7 -avenasterol. Bunların yanında çörek otu içerisinde bulunan ozlar glikoz, ramnoz, ksiloz ve arabinozdur⁶³.

2.7. Biyolojik Aktivite Çalışmaları

Biyolojik aktivite çalışmaları *in-vitro* ve *in-vivo* olarak iki alt grupta incelenmiştir. Ayrıca *in-vitro* ve *in-vivo* çalışmalardaki alt başlıklara konulamayan aktiviteler de “Diğer Aktiviteler” başlığı altında sunulmuştur.

2.7.1. *In-vitro* Çalışmalar

Bu kısımda *in-vitro* ortamlarda yapılan aktivite çalışmaları; Analjezik ve Anti-enflamatuvar, Antikanser ve Antitümör, Antimikrobiyal, Antioksidan ve İmmünolojik Aktiviteler alt başlıklarıyla sunulmaktadır.

2.7.1.1. Analjezik ve Anti-enflamatuvar Aktivite

N. sativa’nın anti-enflamatuvar etkilerinden TQ¹⁷¹, TQ’un non-toksik karbonil polimeri olan nigellon²⁷ ve timohidrokinon’un³⁹ sorumlu olduğu ifade edilmektedir.

Yapılan çalışmalarda farelerin peritoneal mast hücrelerine *in-vitro* uygulanan nigellonun düşük konsantrasyonlarda bile etkili bir şekilde histamin salımını indükleyen maddelerden antijen 48/80 ve kalsiyumiyonofor A23187’yi inhibe ettiği görülmüştür. Bu etkinin mekanizmasında protein kinaz C’nin inhibisyonu ve intraselüler kalsiyum konsantrasyonunun azalmasının da rol aldığı düşünülmektedir. Bu sonuçlar nigellonun bronşiyal astım ve diğer allerjik durumların önlenmesi ve kontrolünde güvenilir bir bileşik olabileceğini düşündürmektedir⁶⁶.

N. sativa tohumlarının çözünebilir fraksiyonlarının farklı mitojenlerle *in-vitro* oluşturulan lenfosit cevabı ve polimorfonükleer lökosit fagositik aktivitesine stimulan etkisinin olmadığı gösterilmiştir. Bununla beraber aynı fraksiyonların zayıf allojenik hücrelere karşı lenfosit cevabı tespit edilmiştir. İnterlökin-3 ile insan lenfositlerinin stimulatör eklenerek veya eklenmeksizin zenginleştirilmesi dikkate değer bir gelişim olarak görülmüştür. Mononükleer hücrelerde periferik kandaki mitojen aktivitesi interlökin-2 sekresyonuyla etkili değildir. *N. sativa* tohumlarının çözünebilir ekstresi interlökin 1- β üretimini artırmaktadır⁶⁷.

Yapılan diğer bir çalışmada buhar distilasyonu ile çörek otu tohumundan elde edilen uçucu yağlar analjezik ve anti-enflamatuvar etkilerini tespit için araştırılmıştır. Bu çalışma için GC/MS yağ analizi yapılmış ve çörek otu yağının içinde 20 farklı bileşik tanımlanmıştır. Bunların arasında %37.3 ve %13.7 oranlarıyla p-simen ve TQ en etkili bileşikler olarak belirlenmiştir. Analjezik aktiviteyi değerlendirmek için asetik asit ve formalin testleri uygulanmış ve yüksek derecede anti-enflamatuvar etki tesbit edilmiştir⁶⁸.

TQ, allerjik astımda lökotrien biyosentezinin en önemli enzimlerinden 5-lipooksijenazı inhibe etmektedir⁶⁹.

Ditimokinon, timohidrokinon, timol ve TQ bileşiklerinin anti-enflamatuvar aktiviteleri *in-vitro* ortamda COX-1 ve COX-2 kullanılarak araştırılmıştır. Sonuçlar tüm ürünlerin en az bir COX formuna karşı indometazine kıyasla daha anlamlı inhibitör aktivitesi olduğunu göstermiştir. Bu durum ditimokinon, timohidrokinon, timol ve TQ'un *N. sativa*'nın anti-enflamatuvar aktivitesine topluca katkıda bulunduklarını göstermekte ve çalışmaların ilerletilmesiyle non-steroidal anti-enflamatuvar yeni bir ilaç geliştirilebileceğini göstermektedir⁷⁰.

N. sativa'nın alkolik ekstresinin antiülser etkisi pilor (midenin son kısmı) bağlanması ve aspirin indüklemeye yöntemleriyle oluşturulan gastrik ülser modelleri kullanılarak sıçanlarda araştırılmıştır. Antiülser aktiviteyi değerlendirmek için gastrik sekresyon miktarı, serbest asidite, total asidite ve ülser indeksi parametreleri kullanılmıştır. Sonuçlar alkolik ekstrenin kontrol grubuna göre gastrik sekresyon miktarı, serbest asidite, total asidite ve ülser indeksinde anlamlı olarak düşüş sağladığını göstermiştir⁷¹.

2.7.1.2. Antikanser ve Antitümör Etki

Çeşitli deneysel kanser modellerinde *N. sativa* yağının *in-vivo* ve *in-vitro* kullanımının etkin bir rolü olduğu bulunmuş ve bunu takiben *N. sativa* yağı ve bileşiklerinin antikanser etkileri araştırılmaya başlanmıştır. Bu konuyla ilgili yapılan *in-vitro* çalışmalardan bazıları aşağıda sıralanmıştır;

Çörek otu, prostoglandin E1 oluşumu için gerekli olan omega 3 ve omega 6 gibi %58 oranında temel yağ asitlerinin, elementlerin, vitaminlerin ve enzimlerin içinde bulunması sayesinde bağışıklık sistemini alerji ve enfeksiyonlara karşı güçlendirip dengeleyerek kronik hastalıklara karşı korumaya yardımcı olur. Bu maddeler sağlıklı hücreleri virüslerden koruyup tümör oluşumunu engeller. *N. sativa* ayrıca tümör tedavisinde kemoterapide görülen yan etkileri göstermemektedir. Kemik iliği büyüme oranını artırmakta ve tümör büyümesini de azaltarak antitümör aktivite sağlamaktadır⁷².

TQ taşıyan çörek otu preparatları *in-vitro* ortamda çeşitli tümör hücrelerine karşı önemli antineoplastik aktivite göstermişlerdir. *N. sativa*'nın etil asetat fraksiyonu çeşitli kanserli hücre hatları olan P388, Molt4, Wehi 164, LL/2, Hep G2, SW620 ve J82 üzerinde denenmiştir.

Çalışmada referans olarak 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolium bromit kullanılmıştır. *In-vitro* ortamda gerçekleştirilen kromotografik çalışmada *N. sativa*'nın etil asetat fraksiyonu Hep G2, Molt4 ve LL/2 kanserli hücre hatlarına karşı seçici bir etkinlik göstermiştir. CC-5 fraksiyonu 50 µg/ml dozda insan endotelyal hücreleri üzerinde non-toksik etki göstermiştir^{73,74,75}.

N. sativa'nın etil asetat fraksiyonu Ehrlich assit karsinomu Dalton's lenfoma ve sarcoma-180 hücrelerine karşı sırasıyla 1.5 ve 3 µg dozlarda %50 oranında sitotoksosite göstermiştir. Lenfositlere karşı da küçük bir aktivitesi bulunmuştur⁷⁴.

N. sativa tohumlarının etil asetat fraksiyonu normal insan endotelyal hücrelerinin gelişiminde önemli bir inhibisyon sergilemeksizin kanserli hücre hatlarında inhibisyon yapmaktadır⁷⁵.

N. sativa tohumunun alkolik ekstresinin ED50 değerleri J82 ve SW620 hücre duvarlarıyla karşılaştırıldığında Hep G2, LL/2 ve Molt 4 (mitoz bölünmedeki alt fazlar) hücre duvarlarına yönelik duyarlılığın daha fazla olduğu gösterilmiştir. TQ'un fibrosarkom hücreleri içindeki ³H timidin bağını 15 µmol olan IC50 dozuyla inhibe ettiği gösterilmiştir⁷⁶.

TQ'un antineoplastik aktivitesinin selüler mekanizmasının incelendiği bir çalışmada, TQ parenteral olarak verilmiş ve sitotoksitesinin hücresel mekanizması sisplatin dirençli osteosarkom, insan göğüs adenokarsinomu ve Madin-Darby Kanin hücre duvarlarına karşı test edilmiştir. Sisplatin dirençli hücreler TQ tedavisine karşı en hassas grup olmuştur. Buna karşın kanin hücre duvarları en düşük duyarlılığı göstermiştir. 25 µM TQ verilmesiyle osteosarkom hücreleri 6 haftalık tedavinin ardından apoptoza uğramıştır. Bu doz S fazındaki

(bölünme fazı) hücre sayısını azaltıp G1 (hazırlık fazı) fazındaki hücre sayısını artırmakta ve hücreleri G1 fazında tutmaktadır. Bu sonuçlar TQ verilmiş hücrelerin bir fazda tutulabildiğini ve kanser hücrelerinde apoptoz olduğunu göstermektedir. İlginç olarak, nonkanserojenik hücreler TQ'un apoptotik etkilerine karşı daha dirençlidir⁷⁷.

N. sativa'nın etanolik ekstresinin 2, 4, 6 ve 8 gün boyunca 1g/kg/gün dozda verilmesi sonucunda tedavi gruplarında, kontrol grubuna kıyasla Ehrlich assit tümörünü her geçen gün artan oranlarda inhibe ettiği, tümörlü hücre sayısını azalttığı ve tümör gelişimini durdurduğu gösterilmiştir⁷⁸.

Çörek otunun %90'lık metanolik ekstresinin etil asetat fraksiyonu *in-vitro* ortamda 2 lösemik ve 5 solit tümör hücre hattının gelişimlerinin inhibisyonunda anlamlı sonuçlar sergilemiştir⁷⁹.

2.7.1.3. Antimikrobiyal Aktivite

N. sativa uçucu yağının *P. aeruginosa* gibi gram (+) ve gram (-) bakterilerin gelişmesini önlediği tespit edilmiştir. Sabit yağın biyolojik aktivitesi fraksiyonlamadan sonra kalan fenolik kısımda görülmektedir. Yağın propilenglikoldeki fenolik kısmının solüsyonu ~10 kat antibakteriyel aktivite göstermektedir ve insanlar üzerinde non-toksik özelliğindedir. Kan basıncı, kalp veya solunum üzerine yan etkisi görülmemektedir⁸⁰.

Sabit yağın saf olarak veya etilenglikol içindeki çözeltisi *in-vitro* ortamda bazı mikroplar üzerinde son derece düşük dilüsyonlarda (1:100) bile gayet iyi antibakteriyel aktivite göstermektedir⁸¹.

Ayrıntılı, karşılaştırmalı bir çalışmada *N. sativa* uçucu ve sabit yağının 21 patojenik bakteri üzerinde ampisilin, penisilin ve streptomisin standart antibiyotiklerine karşı göreceli etkisi incelenmiştir. Yapılan çalışmada penisilin G 2.5 ünite/ml, streptomisin 10 µg/ml, uçucu ve sabit yağlar ise 0.01 mg/ml dozlarda verilmişlerdir. Sonuçlara baktığımızda tohumların antibakteriyel etkisinin belirgin bir şekilde uçucu yağ fraksiyonunda baskın çıktığı görülmektedir. Uçucu ve sabit yağlar *Escherichia coli*, *Bacillus anthracis*, *Salmonella typhi*, *Bacillus subtilis*, *Corynebacterium pyrogenes*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus vulgaris*, *Staphylococcus aureus*, *Shigella shigae*, *Klebsiella pneumoniae* türlerinin tamamına karşı etki göstermişlerdir. Yapılan gram (+) testlerde diğer standartlarla karşılaştırıldığında uçucu yağın mikroorganizmalar üzerinde oluşturduğu inhibisyon zonu daha büyük çıkmıştır. Özet olarak uçucu yağ standart antibiyotiklerin klinik etkisini gösterebilmiştir^{82,40}.

Patojenik bakteriler *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* ve insanlarda hastalığa sebep olduğu bilinen *Candida albicans* türü mikrofunguslar üzerinde *N. sativa* tohumlarının dietileterdeki ekstresiyle denemeler yapılmıştır. Tohumların eter ekstresi (25-400 µg ekstre/disk) bütün gram (+) ve gram (-) mikroorganizmalar üzerinde konsantrasyon bağımlı inhibisyon oluşturmuştur⁸³.

N. sativa 'nın metanollü sulu ekstresinin (IC₅₀;10-30 µg/ml) *Streptococcus mutans* gelişimini önlediği, bununla birlikte *S. mutans*'ın düz yüzeyli hücrelere adhezyon yaparak yaşayabilirliğini de engellediği tespit edilmiştir. Böylece bitki ekstresinin diş çürümeleri ve plaklarını önleyebildiği de kanıtlanmıştır⁸⁴.

Bütün bunlarla birlikte yapılan diğer bir çalışmada yağın antimikrobiyal rolünde içindeki diğer doğal yağ asitlerinin de tamamlayıcı etkilerinin olduğu gösterilmiştir⁸⁵.

Uçucu yağın *in-vitro* antifungal etkisi “kağıt disk-difüzyon yöntemi” kullanılarak antifungal aktiviteleri olduğu bilinen standart kimyasal maddelerden hamisin (%0.5) ve rezorsinol (%1) ile karşılaştırmalı olarak değerlendirilmiştir. Deneyde saf yağ, 1:10 dilüsyonu ve 1:1000 dilüsyonu kullanılmıştır. *A. albicans*, *A. flavus*, *A. niger*, *Curvularia lunata*, *C.oryzae*, *Microsporium gypseum*, *Penicillium chrysogenum*, *P. javenicum*, *Trichoderma viride* türlerinin tamamına karşı saf yağ ve dilüe çözeltileri son derece etkili olmuşlardır. Yağların oluşturdukları inhibisyon zonları standartlarla karşılaştırıldığında birçok mikrororganizmada daha yüksek çıkmıştır. Özetle diyebiliriz ki bu deneyin sonuçları yağın mükemmel bir antifungal aktivitesi olduğunu göstermektedir⁸¹.

Yapılan başka bir çalışmada *N. sativa* yağının antibakteriyel aktivitesinin yüksek derecede *Candida albicans* (MIC, 2,5 mg/ml)’a, ardından da *Chaetomium olivacum* (MIC, 2,5 mg/ml)’ a karşı etkili olduğu sonucuna varılmıştır. *N. sativa* yağı, ekonomik değeri olan pirinç, buğday ve pamuk gibi ürünlerin gelişmesini engelleyen bir parazit olan *C. olivacum*’a karşı değerli bir bitki koruyucu olarak değerlendirilebilir⁸⁶.

N. sativa yağının (% 0.1 w/w) gıdalar üzerinde hasar oluşturan ve tehlikeli olan bakteriler üzerinde potansiyel inhibitör etkisi olduğu gösterilmiş ve gıda korunmasında da kullanılabileceği fikri oluşmuştur⁸⁵. Yapılan diğer bir çalışmada bakterilerin gıdalar üzerinde oluşturduğu hasarlara karşı tohum ekstresinin sorbik asit ve sodyumklorit ile kombinasyonunun kullanılması incelenmiştir. Burada tohum ekstresinin minimum inhibitör konsantrasyonu yaklaşık %1,5 w/w olarak belirlenmiştir⁸⁸.

Tohumlar Fas geleneksel tıbbında özellikle öksürükleri içeren pulmoner rahatsızlıklara karşı kullanılmaktadır⁸⁹.

Yapılan bir çalışmada çörek otu tohumları elektron spin rezonans (ESR) testine tabi tutulmuş ve ESR’de timohidrokinonun yüksek orandaki varlığı tespit edilmiştir. Ayrıca çörek otu tohumlarıyla hazırlanan alkolik ekstreye bir çalışma yapılmış ve çörek otunun *Bacillus subtilis*, *Klebsiella pneumonia*, *Mycobacterium phlei* ve metisilin dirençli *Staphylococcus aureus*’a karşı etkili olduğu tespit edilmiştir. *N. sativa*’nın eter ekstraktının mantarlı deri enfeksiyonuna sebep olan *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton interdigitale*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Ephidermophyton floccosum*, *Microsporum canis* gibi türlere karşı etkili olduğu belirlenmiştir⁹⁰.

N. sativa yağının antiviral etkisi MCMV (Murine cyto megalovirus) virüsüne karşı araştırılmış, monosit sayısı, fonksiyonu ve INF- δ üretimini artırdığı gözlenmiştir. Otuzyedili *Shigella* türüne karşı yapılan testlerde (*S. deysenteriae*, *S. flexneri*, *S. sonnei* ve *S. boydii*) bütün türlere karşı etkili olduğu gösterilmiştir. Yağın minimum inhibitör konsantrasyonu 50 ve 400 μ M/ml olmuştur. Diyareye karşı da yağın potansiyel bir terapötik tedavi edici etkisi olduğu belirlenmiştir. *N. sativa*’nın metanolik ekstresinin antibakteriyel etkisi disk difüzyon yöntemiyle *S. aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* ve *Bacillus cereus*’a karşı gösterilmiştir^{91,92}.

Diğer bir araştırmada da antimikrobiyal etkiler *Candida albicans*, koagülaz pozitif *S. aureus* ve *Pseudomonas aeruginosa*’ya karşı agar dilüsyon, silindir katman ve disk difüzyon yöntemleri kullanılarak gösterilmiştir⁹³.

2.7.1.4. Antioksidan Aktivite

Yağlı besin maddelerinde ve canlı organizmada bulunan doymamış yağ asitlerinin serbest radikaller ile tepkimesi sonucu meydana gelen otooksidasyon; besin maddelerinin raf ömrünün azalmasına ve canlı organizmada erken yaşlanmaya, kanser, kalp-damar gibi birçok ölümcül hastalığın daha hızlı ilerlemesine neden olmaktadır. Günümüzde bu olumsuz etkileri azaltmak için yağlı besinlere antioksidan olarak genellikle BHA (Bütillenmişhidroksianisol), BHT (Bütillenmişhidroksitoluen) gibi fenolik yapıdaki sentetik maddeler katılmaktadır. Ancak son yıllarda, bu maddelerin kanserojenik etkiye sahip olduğu yönündeki olumsuz açıklamalar, tüketicileri daha çok doğal antioksidan katkılı ürünler kullanmaya yönlendirmiştir. Bu çalışmada, Folin-Ciocalteau (toplam fenolik içerik), DPPH (1,1-difenil-2-pikrilhidrazil radikal süpürme etkisi) ve indirgeme kapasitesi (Fe^{+3} 'ü Fe^{+2} 'ye indirgeme) gibi yöntemler kullanılarak, Samsun ve Mısır kökenli çörek otu tohumlarının metanolik ekstraktlarıyla çalışılmış ve antioksidan kapasiteleri incelenmiştir. Sonuç olarak, her iki çörek otu tohumunun da sentetik antioksidanlara kıyasla daha iyi aktivite gösterdikleri ve elde edilen sonuçların literatürle uyum içinde olduğu belirlenmiştir⁹⁴.

N. sativa yağındaki TQ oksidatif hasarları önleyici özellikler göstermektedir. *N. sativa* tohumlarının mısır yağıyla birleştirilmesiyle oluşturulan etanolik ekstre trigliseritlerin oksidatif bozulmasını yavaşlatmıştır⁹⁵.

Bu olası antioksidan etkiler eikozanoit kuşaktaki tromboksan B_2 ve lökotrien B_4 'ün inhibisyonu (ki bu siklooksijenaz ve 5-lipooksijenazın seçici inhibisyonuyla olmaktadır) ve membran lipid peroksidasyonu ile gerçekleşmektedir. Oral beslenme ile alınan TQ içeren *N. sativa* yağı veya TQ, metionin verilerek geliştirilen hiperhomosisteinemiye antioksidan bir

mekanizma sayesinde plazmadaki trigliserit, lipit peroksidasyonu ve kolesterol konsantrasyonunu düzelterek korumuştur⁹⁶.

Ham çörek otu tohumunun metanolik ekstresindeki hidroksibenzoik, şiringik ve p-kumarik asitlerin önemli antioksidan özellikleri *in-vitro* ortamda tespit edilmiştir⁹⁷.

2.7.1.5. İmmünolojik Aktivite

Test sonuçları *N. sativa* tohumlarının alkolik ekstrelerinin insanda immun yetersizliğe sebep olan proteaz virüsü üzerinde inhibitör etkisi olduğunu göstermiş ancak bu konudaki aktif sorumlu olarak nitelendirilmesi açısından yetersiz kalmıştır^{98,99,100,101}.

N. sativa protein ekstrelerinin allojenik hücrelerle veya herhangi bir stimülatör olmaksızın kültürde insan lenfositlerinden interlökin-3'ün üretimini artırdığı bildirilmiştir. *N. sativa* proteinlerinin interlökin-1b'yi artırdığı tespit edilmiştir ki, bu durum makrofajlar üzerinde de bir etkisinin olabileceğini düşündürmektedir^{67,102}.

2.7.2. *In-vivo* Çalışmalar

Bu kısımda *in-vivo* ortamlarda yapılan aktivite çalışmaları; Analjezik ve Anti-enflamatuvar, Antidiyabetik, Antikanser ve Antitümör, Antimikrobiyal, Antioksidan, Antisestodal ve Hepatoprotektif Aktiviteler alt başlıklarıyla sunulmaktadır.

2.7.2.1. Analjezik ve Anti-enflamatuvar Aktivite

Fareler üzerinde yapılan bir çalışmada sabit yağdaki TQ'un potansiyel bir anti-enflamatuvar madde olarak eikosanoit yapımını ve membran lipid peroksidasyonunu inhibe ettiği tespit edilmiştir. Ham sabit yağ, farelerin peritoneal lökositlerinde kalsiyum iyonofor ile stimule olan araşidonik asit metabolizmasında siklooksijenaz ve 5-lipooksijenaz yolağının potansiyel anti-enflamatuvar maddesi olarak davranmaktadır, fakat bu etkinin yağın içerisindeki TQ'un oluşturduğu etkiden daha yüksek olması beklenmektedir. Bu sonuçlar sabit yağın anti-enflamatuvar aktivitesinin tam olarak TQ'dan dolayı değil buna karşın tohumun yağında zaten hazır olarak varlığı bilinen C20:2 yağ asitinin sayesinde de olabileceğini göstermektedir²⁶.

Diğer bir çalışmada uçucu yağ ve TQ'un anti-enflamatuvar etkileri indometazin referans standardı kullanılarak test edilmiştir. Bunun için farelerin arka pençelerinde karregenin kullanılarak ödem (CIE=Carregenan induced eudema) ve (CSPG=Cotton Seed Pellet Granuloma) granulom oluşturulmuştur. Sonuçta CIE formlarında ve CSPG ağırlığında her grupta anlamlı bir azalma olduğu görülmüştür. Bu sonuçlar esas alınırsa uçucu yağın anti-enflamatuvar aktivite içerdiği, eikozanoitleri ve lipid peroksidasyonunu inhibe ettiği anlaşılmaktadır¹⁰³.

Yapılan başka bir çalışmada anti-enflamatuvar etki karregeninin etkisiyle pençelerinde ve hint yağı etkisiyle de kulaklarında ödem oluşturulmuş sıçanlarda değerlendirilmiştir. Bu testlerde çörek otunun önemli ölçüde analjezik etkiye sahip olduğu tespit edilmiştir. Çünkü opioit bir analjezik olan naloksan çörek otunun formalin testinde gösterdiği analjezik etkiyi geri alamamış, yeterli bir antagonizma gösterememiştir. Bu durum bize çörek otu yağının analjezik etkisinden opioit reseptörler dışındaki mekanizmaların ilgili olduğunu göstermektedir⁶⁸.

Çörek otu tohumundan elde edilen yağın 100, 200 ve 400 L/kg dozlarda ağızdan verilmesiyle karregeninin deneyinde oluşturulan ödemi kısmen kaldırması; aynı dozlarda i.p enjeksiyonla verilmesi durumunda ise ödemi tamamen yok etmesiyle anti-enflamatuvar etkisi gösterilmiştir. Çörek otu yağının kulaklarında hint yağı etkisiyle ödem oluşturulmuş sıçanlarda da aynı şekilde 10 ile 20 L/kg dozlarda her kulağa i.p enjeksiyonu ile ödemi azalttığı gözlenmiştir^{68,104}.

2.7.2.2. Antidiyabetik Aktivite

Çörek otunun arap zamkı, aloe, asa foetida ve mirha gibi droglarla ekimolar karışımlarından (h/h) oluşan kombinasyonlar diabetes mellitusu bir çare olarak denenmiş ve glikoz toleransının artmasına yardımcı olduğu görülmüştür. Bitki ekstresinin kan şekerini düşürücü etkisi hayvan deneyleriyle incelenmiş ve sonuçlar bitki ekstrelerinin diabetes mellitusun insülin verilmeksizin oluşturulacak tedavisinde terapötik madde olarak kullanılabileceğini göstermiştir^{105,106}.

N. sativa ve *Allium sativum* uçucu yağlarının hipoglisemik etkileri üzerine yapılan karşılaştırmalı bir çalışmada, alloksan indüklenerek diyabetik yapılmış fareler üzerinde çalışılmış ve hipoglisemik bir ilaç olan glipizide karşı deneme yapılmıştır. Sonuçta her iki uçucu yağ da serum

insülin düzeyini düşürmede etkili olmuşlardır. Glipizid diğer iki yağ ile birlikte verildiğinde ise hipoglisemik aktivitede anlamlı bir artış oluşmaktadır. Bu sinerjik etki *Allium sativum*la kombinasyonda, *N. sativa* ile olan kombinasyona oranla daha yüksek olmaktadır¹⁰⁷.

Çörek otu ve Mısır orjinli diğer 4 tıbbi bitkinin alloksan verilerek diyabetik yapılmış fareler üzerindeki hipoglisemik etkisi araştırılmıştır. Beş bitkiden oluşan herbal formülasyon kan glikoz seviyesini azaltmada, hipoglisemik aktivitesi iyi bilinen tıbbi bir bitki olan *Rhustyphina*'ya göre daha etkili olmuştur. Herhangi bir ilaç ya da ekstre verilmemiş deney hayvanlarının karaciğer, böbrek ve pankreas dokularının üzerinde 10 gün sonra önemli hasarlar oluşmuş buna karşın bitki ekstresiyle tedavi yapılan hayvanlarda 20 gün sonra (10 günlük tedavi periyodunun ardından geçen 10 günden sonra) dokularda patolojik bir anormallik gözlenmemiştir¹⁰⁸.

Çörek otunun adaptojen etkileri gözönünde bulundurularak diyabette de koruyucu amaçla kullanılıp kullanılamayacağı incelenmiş, bu amaçla streptozosin ile diyabet yapılmış sıçanlarda β -hücreleri hasarlanmalarına ve oksidatif strese karşı direnç araştırılmıştır. STZ pankreasın insülin üreten β -hücrelerine karşı toksik bir madde olduğundan diyabeti uyarmak amacıyla 50 mg/kg olarak tek doz halinde i.p. olarak verilmiştir. *N. sativa* ile tedaviye 0,2 ml/kg/gün dozda STZ'den 3 gün önce başlanmış ve bu enjeksiyon 4 hafta boyunca devam etmiştir. Oksidatif stresin diyabetes mellitus patogeneğinde rol oynadığı düşünüldüğünden hücresel antioksidan savunmadaki değişiklikleri değerlendirmek için antioksidan enzimlerin aktivitelerine bakılmıştır. (ör: glutatyon peroksidaz (GSHPx), süperoksitdismutaz (SOD), katalaz (CAT)). Ayrıca oksidan ve antioksidan durumlarda bir dengesizlik olup olmadığını tespit etmek için de serum NO düzeyleri, eritrosit ve pankreatik doku melondialdehit düzeyleri takip edilmiştir¹⁰⁹.

Yapılan çalışmada pankreatik β -hücreleri immünohistokimyasal yöntemlerle gözden geçirilmiş ve STZ'in lipid peroksidaz ve serum nitrik oksit konsantrasyonunda önemli ölçüde artışa sebep olduğu, antioksidan enzim aktivitesini ise azalttığı tespit edilmiştir. Birçok fareye çörek otu yağı verilerek sürdürülen bu deneyde yağın koruyucu bir etki sağladığı sonucuna varılmıştır. Çünkü çörek otu yağının lipid peroksidaz düzeyini düşürdüğü, buna karşılık antioksidan maddelerin düzeyini artırdığı tespit edilmiştir. Antioksidan maddeler, vücudu birçok dokuda tahribat oluşturan ve damar sertliği, kanser, bunama ve benzeri birçok hastalığa yol açan serbest radikallerin etkisinden korumaktadırlar. Bu bulgular göstermektedir ki çörek otuyla tedavi oksidatif stresi azaltmakta ve pankreatik β -hücre bütünlüğünü koruyarak terapötik koruyucu etki sağlamaktadır. Sonuç olarak çörek otunun β -hücrelerini oksidatif strese karşı korumak için klinik olarak faydalı olduğu anlaşılmıştır¹⁰⁹.

İnsülin bağımlı diyabetik sıçanlarda *N. sativa*'nın insan paratiroid hormonuyla (hPTH) sinerjistik etkisi gösterilmiştir. Sadece *N. sativa* veya hPTS verilerek yapılan tedaviye göre ikisinin birarada verildiği tedavide kemik kütlesi, bağlayıcılığı, biyomekaniksel davranışları ve gücü daha düzgün olmaktadır¹¹⁰.

N. sativa tohumlarının etanolik ekstresinin 30 gün boyunca (300 mg/kg vücut ağırlığı/gün) streptozosinle diyabetik yapılmış sıçanlara verilmesinin ardından kan glikoz seviyesi, lipitler, plazma insülin oranlarında düşüşler meydana gelmiş, lipit peroksidasyon ürünlerinde ve katalaz, süperoksitdismutaz gibi antioksidan enzimlerde, karaciğer ve böbrekteki glutatyon ve glutatyonperoksidaz oranlarında azalmalar olmuştur¹¹¹.

2.7.2.3. Antikanser ve Antitümör Etki

Çeşitli çalışmalarla *N. sativa* yağı ve TQ'un hayvanlarda karsinojenik süreci yavaşlattığı gösterilmiştir. *N. sativa* tohumlarının içerdiği yağ asitlerinin farelerde Ehrlich assit karsinomunu inhibe ettiği tespit edilmiştir. Bunun için 10 gün boyunca her fareye 2 mg etkin doz uygulaması yeterli olmuştur. *N. sativa* tohumlarının alkolik ekstresinin vücut ağırlığına göre 100 mg/kg'lık dozu papilloma formunun başlangıcını geciktirmiş ve fare başına papilloma sayısında anlamlı bir azalma sağlamıştır^{73,74}.

Diğer bir çalışmada subkutan 20-metilkolantren ile yumuşak doku sarkomu oluşturulduktan sonra 30 gün boyunca karın içine (i.p) *N. sativa* yağı (10 mg/kg b.w) verilen grupta tedavi yapılmayan gruba göre tümör %33.3 oranla sınırlanmıştır⁷⁴.

Ayrıca, yanaklarına kimyasal verilerek karsinogenez oluşturulmuş sıçanlar üzerinde *N. sativa* yağının koruyucu etkilere sahip olduğu da bildirilmiştir¹¹².

Başka bir çalışmada, benzo(a)piran (BP) verilerek oluşturulmuş önkarın bölgesi tümörüne karşı TQ 1 mg dozda 4 hafta boyunca ratlara verilmiş ve BP'ın oluşturduğu zararlı etkileri yüksek oranda önlediği gözlenmiştir¹¹³.

TQ, BP verilmiş önkarın bölgesi tümörünü %70 oranla ve %67 çoğullukla inhibe etmiştir. Aynı grubun yaptığı diğer bir çalışmada 20-metilkolantren verilmesinden 1 hafta önce ve 1 hafta sonra %0.01 TQ içeren su içirilen grupta fibrosarkom tümörünün oluşumu anlamlı bir şekilde inhibe edilmiştir ve tümör *N. sativa* uçucu yağı verilen grupta %43, diğer grupta ise %34 azalma göstermiştir. Ayrıca, TQ metilkolantren

indüklenmiş fibrosarkom tümörünün başlangıcının 12 haftalık bir sürede görünmesini sağlayarak geciktirmiş ve metilkolantren indüklenmiş mortalite oranını da azaltmıştır. Yukarıda belirtilen iki çalışmada belirtilen TQ'un antikanserojenik etkileri sebebiyle antioksidan ve anti-enflamatuvar etkileri birleştirilerek bir detoksifikasyon süreci geliştirilmesi mümkündür⁷⁶.

Başka bir çalışmada, *N. sativa* yağının etilasetat fraksiyonunun *in-vivo* antitümör etkisi melez farelere i.p implante edilmiş murine P 388 lösemisine ve subkutan implante edilmiş Lewis Lung karsinoma hücrelerine karşı değerlendirilmiş ve olumlu sonuçlar bulunmuştur¹¹⁴.

200 ve 400 mg/kg b.w dozlarda *N. sativa* etanolik ekstresi verilen farelerdeki yaşam ölçüm süresinin DMSO ile tedavi edilen kontrol grubuyla karşılaştırıldığında %153 oranında arttığı tespit edilmiştir. CC-5 fraksiyonundan izole edilen bir triterpen saponin olan α -hederin i.p olarak 5 ve 10 mg/kg b.w dozlarda farelerdeki tümörlere verildiğinde doz bağımlı tümör inhibisyon hızı 15 gün sonunda %50 ve %71 gibi önemli bir oranla karşımıza çıkmaktadır. Buna karşın siklofosfamid verilen grupta 15 gün sonunda tümör inhibisyon hızı %42'de kalmıştır. α -hederinin antitümör aktivitesinin temel mekanizması ise henüz aydınlatılamamıştır¹¹⁴.

Çörek otu tohumlarının koruyucu etkileri metilnitrozüre (MNU) verilerek karsinogenez oluşturulmuş melez fareler üzerinde incelenmiştir. 0.2 g çörekotu tohumu balla veya sade olarak oral yoldan verildiğinde 6 aylık bir tedavi sonunda, MNU ile indüklenen akciğer ve deri enflamatuvar reaksiyonu ve kolon karsinomu %80 oranında azalmıştır¹¹⁵.

TQ çeşitli antikanser maddelerin terapötik indeksini düzeltmekte ve tümörsüz dokuları kemoterapinin hasarlarına karşı korumaktadır. Glikoz, elektrolitler ve organik asitlerin kaybıyla birlikte, serum kreatinin ve üre düzeylerinin yükselmesi ayrıca kreatinin klerens hızının azalmasıyla karakterize Fanconi sendromuna karşı TQ fareleri korumakta ve Ehrlich assit karsinomunda antitümör aktiviteyi artırmaktadır^{113,116}.

İfosfamitle Fanconi sendromu geliştirilmiş sıçanların oral beslenmelerine içme sularıyla TQ (5 mg/kg/gün) eklendiğinde farelerdeki renal bozukluklar önemli şekilde azalmıştır. Bu durum ayrıca ifosfaminin fosfor, glikoz, serum kreatinin ve üre seviyelerinde oluşturduğu hasarı önemli ölçüde düzeltmiş, kreatinin klerens hızını da normale döndürmüştür. TQ'un bu etkili dozu son derece güvenli bulunmuştur¹¹⁷.

TQ, böbreği ifosfamid ile indüklenmiş hasarlara karşı antioksidan bir mekanizmayla korumaktadır. Farelerdeki Ehrlich assit karsinomuna karşı TQ (10 mg/kg/gün)'un ifosfaminin yanında içme suyuyla birlikte verilmesiyle ifosfaminin antitümör etkisini önemli şekilde artırdığı ksenografta gözlenmiştir. Ayrıca TQ ile ifosfaminin kombine tedavisinde farelerde daha az kilo kaybı ve ölüm görülmüştür. Bütün bu deneyler TQ'un sisplatinin antitümör aktivitesini artırdığını ve sisplatin indüklü nefrotoksisiteye^{118,119}, karbon-tetraklorür indüklü hepatotoksisiteye, lipid peroksidasyonuna¹²⁰ ve DOX indüklü kardiyotoksisiteye karşı farelerde koruyucu olduğunu göstermiştir. Bu bağlamda *N. sativa* tohum ekstresinin farelerdeki sisplatin indüklü miyelosupresyona karşı koruyucu olduğu da gösterilmiştir¹⁰¹. Ayrıca Nagi ve Mansour tarafından yapılan bir araştırmada i.p DOX (15 mg/kg) verilmesinin 5 gün öncesinde oral olarak içme suyuyla birlikte TQ (10 mg/kg/gün) vermeye başlanmış ve deneysel süreçte TQ'un farelerdeki DOX indüklü kardiyotoksisiteyi düzelttiği

gözlendi. TQ ayrıca DOX indüklü nefropati ve oksidatif strese karşı da koruyucudur¹²¹.

Deneyisel olarak da DOX'un hipoalbuminemi, hipoproteinemi yaptığı, serum üre seviyesini yükselttiği, hiperlipidemiye sebep olduğu görülmüştür. Fakat TQ tedavisiyle serum üre seviyesi, trigliserit ve total kolesterol oranı, DOX indüklü proteinüri ve albuminüri düzelmiştir¹²¹.

Kanserde kemoterapötik madde olarak kullanılan sisplatinin renal toksisite ve nefrotoksisite gibi yan etkilerinin olduğu bilinmektedir. Yapılan bu çalışmada sisplatinin bitki ekstraktlarıyla oluşturulan kombinasyonlar halinde verilmesi durumunda toksisitenin büyük oranda azaldığı görülmüştür. Kullanılan ekstraktlar adeta koruyucu madde olarak görev yapmışlardır. Bu bağlamda yapılan çalışmada sisplatin (3 mg/kg); sistein (20mg/kg), vitamin E (2 mg/rat), *Crocus sativus* stigması (50mg/kg) ve *N. sativa* tohumu (50 mg/kg)'ndan oluşturulan bir karışım sıçanlara laboratuvar ortamında verildiğinde, kandaki üre nitrojenaz ve serum kreatinin seviyelerinde azalma olmuştur. Ayrıca total serum lipitlerindeki sisplatin düzeyinin de arttığı görülmüştür. Bunlara ilaveten, sisplatinin bu karışımla verilmesi serum enzimlerinin aktivitelerindeki bazı değişiklikleri de kısmi olarak önlemiş ve normal sisplatin tedavisiyle indüklenen böbrek enzim değişikliklerinin de kısmi olarak tersine döndüğü görülmüştür¹¹⁹.

N. sativa'nın alkolik ekstresinin farelerin taşıdığı Ehrlich asit (karında sıvı toplanması) karsinomuna karşı etkili olduğu bulunmuştur. Ekstrenin (160 mg/kg) tümöre maruz bırakılmış farelerdeki hayat süresini anlamlı şekilde artırdığı gösterilmiştir. 1 ay içerisinde farelerde hayatta kalma oranı %37.5 olarak sonuçlanmış ve 2 ay sürecinde kontrol grubundaki hayvanlara oranla %25 daha fazla yaşama oranı tespit edilmiştir. Hayvanlar biyokimyasal ve sitotoksik etkiler yönünden denenmiş ve sonuçta kan glikozu, kolesterol, GOT, GPT, üre kreatinin, total protein

ve karaciğer DNA ve RNA değerleri açısından anlamlı bir değişiklik olmamıştır¹²².

2.7.2.4. Antioksidan Aktivite

Mısır yağındaki trigliseritlerin oksidatif bozulması *N. sativa* tohumlarının etanolik ekstresi tarafından önlenmiştir. Bu antioksidan aktivite t-butil hidrokinon ile karşılaştırmalı olarak bulunmuştur¹²³.

Hepatokarsinojen maddelerden olan dibütilamin ve NaNO₃'ün Swiss albino sıçanlara verilmesiyle oluşan oksidatif stres oral beslenmeyle %10 oranında *N. sativa* tozu verilmesinin ardından antagonize olmuş, GSH ve NO seviyeleri düzelmiştir¹²⁴.

Bir diğer çalışmada *N. sativa*, vitamin C, E ve Se'un, bir karsinojenik madde olan N-metil-N'-nitro-N-nitrozoguanidin (MNNG) uygulanan tavşanların tüylerindeki iz element (Zn, Cu, Mn) konsantrasyonlarına etkileri araştırılmıştır. Her biri sekizer tavşandan oluşan üç deneme ve bir kontrol grubu oluşturulmuştur. N-metil-N'-nitro-N-nitrozoguanidin (MNNG) (20 mg/kg) intraperitoneal olarak, beş ay süreyle haftada bir kez uygulanmıştır. Nitrozoguanidin uygulanmasıyla birlikte haftada iki kez, A grubuna öğütülmüş sulu *N. sativa* süspansiyonu, B grubuna Vit C ve Vit E+Se verilmiştir. C grubuna ise sadece intraperitoneal olarak nitrozoguanidin (20 mg/kg) verilmiştir. Kontrol grubu olan D grubuna ise herhangi bir işlem yapılmamıştır. Gruplardaki (A, B, C, D) tavşanların tüy örneklerinde yapılan analizler sonucunda sırasıyla, çinko konsantrasyonları (ppm); 223.38 ± 7.16 , 261.39 ± 9.13 , 190.69 ± 2.31 ve 440.11 ± 33.94 ; bakır konsantrasyonları 30.48 ± 3.94 , 65.15 ± 3.35 , 8.89 ± 1.93 ve 60.88 ± 2.34 ve manganez konsantrasyonları ise 11.70 ± 2.96 , 13.60 ± 1.63 , 3.12 ± 0.49 ve 21.13 ± 4.60 olarak saptanmıştır. Gruplar arasında Duncan testine göre, istatistiki olarak anlamlı ilişkiler

bulunmuştur. Bu sonuçlara dayanarak, t y numunelerinin, gruplar arasındaki farkları ortaya koymak açısından önemli bir materyal olduğu, *N. sativa* ve vitamin kombinasyonlarının uygulandığı deneme gruplarında t y iz element seviyelerinin daha yüksek bulunması, nitrozoguanidinin neden olduğu zararlı etkilere karşı koruyucu olarak önemli olabileceği g r lm   t r¹²⁵.

2.7.2.5. Antisestodal Aktivite

Çörek otu tohumlarının sabit yağlarının solucanlara (*Pheritima posthuma*), tenyalara (*Taenia solium*), kancalı kurtlara (*Bunostomum colombionum*) karşı oldukça iyi antiparazitik aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir. Solucan ve tenyalara karşı olan antihelmintik aktivite kimyasal bir madde olan piperizinfosfat ile de kar ıla tırılmı tır¹²⁶.

Yapılan çalışmalarda çörek otunun içerdiği total glikozitlerin etkinliği gastrointestinal sistemleri doğal ortamda çeşitli nematodlarla enfekte olmuş keçiler üzerinde denenmiştir. Heterozitlerin antisestodal etkileri 100, 150 ve 200 mg/kg (vücut ağırlığı) dozlarda enfekte keçilere 15 günlük bir peryot halinde oral yoldan verilmiş ve standart olarak da kimyasal bir madde olan nilzan (15 ml/15 kg) kullanılarak karşılaştırma yapılmıştır. *N. sativa* heterozitlerinin 150 ve 200 mg/kg dozlardaki antisestodal aktivitesi nilzanın 10 ve 15 günlük peryotlarda verilmesinden sonra karşılaştırılmıştır. Bununla birlikte düşük dozda (100 mg/kg) heterozitlerin 15 gün verilmesinden sonra etkinliğin neredeyse nilzanınki kadar olduğu görülmüştür. Böylece *N. sativa* heterozitlerinin keçilerde önemli bir antisestodal potansiyelinin olduğu belirlenmi tir¹²⁷.

2.7.2.6. Hepatoprotektif Aktivite

N. sativa yağının (0.27 g/100g vücut wt/gün) genç ve yaşlı fareler üzerine uygulanması şeklinde bir süreç izlenmiş böylece yağın yaşla birlikte karaciğer ve böbrekte gelişen fonksiyonel ve yapısal farklılıklar üzerindeki olası etkileri de belirlenmiştir. Tedavi edilen yaşlı hayvanların serum kolesterol, total lipit, GGT (gamma-glutamil transferaz), üre, ürik asit ve nükleer DNA içeriğinde düşüş görülmüştür. Sonuçlar çörek otu yağının yaşlı farelerdeki yaşlanma sürecini yavaşlattığını göstermektedir¹²⁷.

N. sativa uçucu yağının majör bileşiği olan TQ'un etkili bir sitoprotektif madde olduğu, hepatik hasar oluşturulmuş hayvan deneylerinde gösterilmiştir. Karbontetraklorür (25 µg/kg i.p) enjekte edilerek karaciğer hasarı oluşturulan Swiss albino farelerine oral olarak (8 mg/kg wt/gün) TQ 6 günlük bir peryot halinde verilmiş ve tedavi uygulanan hayvanların karaciğer profillerinde toksisitenin azaldığı görülmüştür¹²⁰.

Yapılan bir diğer çalışmada karbon tetraklorürün (CCl₄) indüklediği karaciğer fibrozisinin engellenmesinde *N. sativa*'nın rolü araştırılmıştır. Yirmiyedi erişkin wistar-albino sıçan, 3 grup halinde ayrılmıştır (kontrol, CCl₄'ün indüklediği hepatotoksisite ve hepatotoksisite + *N. sativa* tedavisi). Tedaviden sonra sıçanlar sakrifiye edilerek plazma aminotransferaz, malondialdehit (MDA) düzeylerini belirlemek, eritrosit süperoksit dismutaz (SOD) ve glutatyon peroksidaz (GSH-Px) aktivitelerini saptamak için kan örnekleri toplanmıştır. Ortalama plazma AST, ALT ve MDA düzeyleri, CCl₄'ün indüklediği hepatotoksik sıçanlarda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (p < 0.05). Ortalama eritrosit GSH-Px ve SOD düzeyleri CCl₄'ün indüklediği grupta kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı şekilde düşük bulunmuş ve bu

parametrelerin düzeylerinin *N. sativa* tedavisinden sonra anlamlı şekilde arttığı tespit edilmiştir. Sonuç olarak *N. sativa*'nın sıçanlarda CCl₄'ün indüklediği hepatotoksisitede lipid peroksidasyonunu önlemeye, antioksidan savunma sisteminin aktivitesini arttırmaya ve karaciğer hasarını önlemeye yardımcı olduğu tespit edilmiştir¹²⁸.

Vücudun herhangi bir bölgesi kansız bırakılarak iskemi oluşturulduğunda bu bölgenin tekrar kanlandırılması sırasında dokuda reperfüzyon sebebiyle ani bir hasar oluşumu meydana gelmektedir. *N. sativa*'nın bu hasara iyi gelip gelmeyeceği araştırılmış bu amaçla 30 adet sıçan 3 gruba ayrılmıştır. Karaciğer iskemisi oluşturulan grup (Grup 1), kontrol grubu (Grup 2) ve *N. sativa* tedavi grubu (Grup 3). Bütün sıçanlara 45 dakika hepatik iskemi uygulanmış ardından 60 dakika reperfüzyon yapılmıştır. Grup 2'deki ratlara sadece %0.9 NaCl i.p. olarak verilmiştir. Grup 3'teki ratlara iskemi ve reperfüzyondan önce i.p. *N. sativa* (0.2 ml/kg) verilmiştir. Kan örnekleri ve karaciğer doku örnekleri alındıktan sonra sıçanlar öldürülmüştür. AST, ALT, LDH seviyeleri tespit edilmiş, TAC, CAT, TOS, OSI ve MPO düzeyleri de belirlenmiştir. Işın mikroskopisiyle KC dokusu histopatolojik olarak değerlendirilmiştir. Sonuçta Grup 3'teki enzim seviyeleri Grup 2'dekine oranla anlamlı şekilde düşük bulunmuştur. TAC oranı Grup 2'ye kıyasla önemli oranda yüksek çıkmıştır. TOS, OSI ve MPO düzeyleri ise Grup 2'ye oranla ciddi anlamda Grup 3'te düşük çıkmıştır. Histolojik doku hasarı *N. sativa* tedavisi alan grupta kontrol grubuna göre daha az oranda belirlenmiştir. Bu sonuçlar *N. sativa* tedavisinin sıçanlarda oluşturulan hepatik iskemik reperfüzyon hasarına karşı koruyucu olduğunu göstermektedir¹²⁹.

2.7.3. Diğer Aktiviteler

Yapılan hayvan deneylerinde uçucu yağın solunum sistemini stimule ettiği ve bunun da içindeki TQ sayesinde olduğu düşünülmektedir¹³⁰.

Çörek otunun uçucu yağı, tavşanlardan izole edilen damar düz kası üzerinde denenmiştir. Yağ tavşanın aortik damarının ring yaptığı bölmede, içinde (norepinefrini uyararak kontraksiyonu sağlar) kalsiyum iyonları içeren bir çözeltide norepinefrin bağımlı kontraksiyonu inhibe etmiştir. Bu aktivite doz bağımlı ve geri dönüşümlüdür¹³¹.

Benzer diğer bir çalışmada uçucu yağ kobay trake düz kasında ve tavşan trake şeritinde histamin ve asetilkolin bağımlı kasılmalar üzerinde ayrı ayrı test edilmiştir. Bu bilgi de yağın doğrudan düz kasları gevşettiği ve kalsiyum antagonisti olduğunu doğrulamaktadır^{132,133}.

Deneylerin değerlendirmelerinde çörek otu uçucu yağının (30-120 µl/kg) ürethan ile anestezi yapılan gine domuzlarının arteriyel kan basıncı ve kalp hızı üzerinde kardiyovasküler depresan etkileri gösterilmiş ve buna TQ'un sebep olduğu düşünülmüştür¹³⁴.

İçlerinde *N. sativa*'nın da bulunduğu 12 adet tıbbi bitkinin sulu ekstraktları insanlardaki yılan ve akrep zehirlerinin inhibisyonu amacıyla incelenmiş ve *N. sativa*'nın böyle bir antidot etkisinin bulunmadığı görülmüştür, ancak önemli olan bir başka gelişme tespit edilmiştir ki o da *N. sativa*'nın kırmızı kan hücrelerinin hemolizini engellemesidir. Zehirlenmelerde hastanın kaybedilmesindeki en önemli etken olan kırmızı kan hücrelerinin yıkımının durdurulması son derece önemli bir aktivite olarak değerlendirilmelidir¹³⁵.

Aflatoksin gelişiminin önlenmesi için içlerinde *N. sativa*'nın da bulunduğu çeşitli tıbbi bitkiler farklı konsantrasyonlarda denenmişlerdir. Bu çalışmalardan birinde toz haline getirilmiş *N. sativa* tohumları (%10 konsantrasyonda) *Aspergillus flavus*'un toksik ürünü olan aflatoksin üretimini ve gelişimini %85-90 oranında inhibe etmiştir^{136,137}.

N. sativa yağı da aflatoksin gelişimini inhibe etmiş ve gittikçe artan konsantrasyonlarda inhibisyon oranı da artmıştır¹³⁸.

Anksiyolitik ilaçlar beyinde 5-HT seviyesini artırarak, 5-HIAA seviyesini de azaltarak etki göstermektedirler. Uzun süren bir çalışma sonucunda *N. sativa*'nın da 5-HT seviyesini beyinde artırdığı ve farelerde hafızayı kuvvetlendirerek öğrenmeyi desteklediği tespit edilmiştir¹³⁹.

Başka bir çalışmada, *N. sativa* yağının sulu ve metanollü ekstraktlarının sıçanlardaki anksiyete üzerine etkisi açık alan ve labirent modelleri kullanılarak araştırılmıştır. 4 hafta sonra ratların açık alan aktiviteleri ve beyinlerindeki 5-HT/Serotonin seviyelerinin arttığı görülmüştür¹⁴⁰.

2.8. Klinik Çalışmalar

Çörek otu tohumunun insan hücrel bağışıklık sisteminin CD3+, CD4+, CD8+ hücreleri ve toplam lökosit sayısına etkileri üzerine yapılan bir çalışmada yaş ortalaması 24 olan 30 gönüllü erkek kullanılmıştır. Uygulama öncesinde her bir gönüllüden EDTA'lı standart kan sayım tüplerine 2 ml venöz kan örneği alınarak Coulter Epics XL Flow Sitometri cihazında CD3+ (olgun T lenfosit), CD4+ (yardımcı T lenfosit) ve CD8+ (süpresör-sitotoksik T lenfosit) hücreleri, Coulter STKS cihazında ise toplam lökosit sayımı yapılmış ve sonuçlar kontrol amaçlı kullanılmıştır. Deneklere 4 hafta süresince her gün 30 mg/kg çörek otu tohumu oral yoldan verilmiş ve 4. hafta sonunda tekrar kan örnekleri alınarak analiz edilmiştir.

CD3+ ve total lökosit değerlerinde istatistiksel açıdan anlamlı bir artış olduğu (sırasıyla $P < 0.01$ ve $P < 0.001$), diğer parametrelerin de arttığı ancak, bu artışın anlamsız ($P > 0.05$) olduğu görülmüştür. Başlangıçtaki ve dört haftalık uygulama sonundaki CD3+, CD4+, CD8+, CD4+/CD8+ ve lökosit değerleri aşağıdaki tablo'da verilmiştir.

Tablo 3: Parametrelerin ortalama değerleri ve istatistiksel analizleri (N=30)

Parametreler	İlk		Son	P
CD3+	57.3	3.9	67.8 " 1.8	<0.01
CD4+	39.0	1.5	41.1 " 1.1	>0.05
CD8+	28.5	1.3	29.9 " 1.4	>0.05
CD4+/CD8+	1.45	0.1	1.50 " 0.1	>0.05
Lökosit	6190	121	7313 " 278	<0.001

Bu çalışmanın sonucu olarak çörek otu tohumunun insan bağışıklık sistemini güçlendirebileceği düşünülmüştür¹⁴¹.

Elkadi ve Kandil insanlar üzerinde yaptıkları bir çalışmada çörek otu tohumunun CD4+/CD8+ oranı ile Natural Killer hücre aktivitesini artırdığını tespit etmişlerdir⁹⁸.

Gönüllülerin kullanıldığı klinik bir çalışmada, günde iki kez 1 g çörek otunun oral yoldan alınmasıyla 2 hafta sonunda kan glikoz seviyelerinde azalma görülmüştür¹⁴².

Yapılan bir diğer çalışmada, 152 allerji hastasına (allerjik rinit, bronşiyal astım, atopik egzema) 40-80 mg/kg/gün dozda *N. sativa* yağı kapsül içinde verilmiştir. Daha sonra hastalar, önceden tanımlanmış ölçeğe uygun olarak, hedef semptomların yoğunluğuna göre değerlendirilmiştir. Ayrıca IgE, eizonofil sayımı, plazma ve idrarda endojen kortizol, ACTH, trigliseritler, total kolesterol, LDL ve HDL kolesterol gibi laboratuvar parametreleri de kontrol edilmiştir. Sonuçta, çörek otu tohum yağının allerjik hastalıkların tedavisinde etkili bir yardımcı olarak kullanılabileceği sonucuna varılmıştır¹⁴³.

Klinik çalışmalarda *N. sativa* tohum tozlarının hiperkolesterolemik hastalara 2 hafta boyunca oral yoldan verilmesiyle (1 g/gün) total kolesterol, trigliserit, HDL kolesterol ve LDL kolesterol seviyelerinin düştüğü görülmüştür^{144,145}.

2.9. Yan Etkiler ve Toksisite

Yapılan çalışmalarda çörek otunun rastlanmış ciddi bir yan etkisi tespit edilememiştir. Yan etkiler ancak kullanılması tavsiye edilmeyen oksidasyona uğrayarak doymamış yağ oranı azalmış ürünlerde açığa çıkabilir¹⁴⁶.

TQ ve THQ'un toksisiteleri erkek farelerde ilaçların propilenglikolle karıştırılması yardımıyla araştırılmış ve 30 erkek fareye i.p enjeksiyon yapılarak LD50 değerleri belirlenmiştir. Bu protokol kullanılarak, TQ'un (LD50: 10 mg/kg b.w) THQ'dan (LD50: 25 mg/kg b.w) daha toksik olduğu bulunmuştur¹⁴⁶.

Diğer bir çalışmada, *N. sativa* tohumlarının sulu ekstralarının erkek melez farelerde 14 günlük oral kullanımı sonucunda herhangi bir toksik semptoma neden olmadığı görülmüştür¹⁴⁷.

Sri Lanka şirketi (Bio Extracts Ltd.), tarafından geliştirilen ve içerisinde 450 mg çörek otu yağı içeren Baraka markalı kapsüller için Kolombo Üniversitesi' nin Yerli İlaçlar Enstitüsü bölümünde toksikolojik inceleme yapılmış ve bu çalışmada çörek otu yağının herhangi bir toksik etkisi olmadığı, insanların tüketimi için güvenli olduğu sonucuna varılmıştır. Ancak uçucu yağ yüksek oranda melantin ve nigillin içermektedir. Melantin yüksek dozlarda toksik olabilir ve nigillin de parolitik etkiye sahiptir bu nedenle gebelikte kullanımı tavsiye edilmemektedir. Agel ve Shaheen'in yaptığı diğer bir çalışmada da gebelikte kullanılmaması gerektiği vurgulanmaktadır¹⁴⁸.

Tohum ekstresinin 50mg/kg dozda i.p olarak sıçanlara 5 gün süreyle verilmesi sonucunda hepatik ve renal fonksiyonları etkileyen esansiyel enzim seviyelerinde ciddi bir değişiklik olmamıştır¹¹⁹.

Yapılan bir çalışmada TQ'a ait LD50 değerinin 24 mg/kg olarak bulunmasının ardından 20 mg/kg ve daha fazlası gibi yüksek dozlarda sıçanlara verilmesi sonucunda solunumda aktivite kaybı ve zorlanma görülmüştür. Biyokimyasal olarak bu durum karaciğer, böbrek ve kalpteki GSH konsantrasyonunun tükenmesi, plazma metabolitleri ve enzim seviyelerindeki düşüşle birlikte karaciğer ve böbrek hasarı oluşması sonucu olmaktadır. Farelerin içme sularına %0.03 oranında TQ katılması ve 90 gün boyunca içirilmesi sonucunda ise herhangi bir toksisite oluşmamıştır¹¹⁷.

Kapsamlı araştırmaların gösterdiğine göre *N. sativa* tohumlarının güvenliği kullanıcının tüketim süresine bağlıdır¹⁴⁹.

N. sativa yağına ait LD50 değerleri oral ve i.p olarak farelerde 28.8 ve 2.06 ml/kg b.w olarak tek dozla elde edilmektedir. Tedavi edilen hayvanlara günlük oral yoldan 10 ml/kg b.w dozda *N. sativa* yağı 12 hafta boyunca verilmiş ve tedavi edilmeyen kontrol grubuyla karşılaştırıldığında vücut ağırlığındaki düşüşün yavaşladığı tespit edilmiştir. *N. sativa* ile tedavi edilen farelerde 12 hafta sonunda hepatik enzim seviyelerinde ve histopatolojik modifikasyonlarında (kalp, karaciğer, böbrek ve pankreas) değişiklik görülmemiştir. Bununla birlikte, serum kolesterol, trigliserit ve glikoz seviyeleri, lökosit ve platelet sayıları kontrol değerleriyle karşılaştırıldığında önemli şekilde azalmış, buna karşın hematokrit ve hemoglobin değerleri önemli şekilde artmıştır. İlginç olarak, farelerde bu dozda 10 kez denenmesine rağmen toksisiteye dair bir kanıt oluşturmamıştır. Bu durum *N. sativa*'nın terapötik dozlarda kullanımının güvenli olduğu düşüncesini oluşturmaktadır¹⁴⁹.

Yapılan bir diğer çalışmada ise TQ'un iritan ve allerjik kontakt dermatit yapıcı etkisi olduğu söylenmektedir^{150,151}.

Yakın zamanlarda çörek otu tohumlarının hepatotoksik etkileri araştırılmış ve anlamlı bir histopatolojik bulguya rastlanmamıştır. Bununla birlikte, birincil sıçan hepatosit kültüründe sulu ekstrenin mutajenik etkilerinin bulunduğu gösterilmiştir¹⁵².

Normal insan periferel kanı mononükleer hücrelerinde etil ve butanol ekstraktlarının minimal sitotoksik etkileri görülmüştür. TQ sıçanların hepatosit kültürlerinde sitotoksik ve genotoksik etkileri yönünden değerlendirilmiştir. Bu yaklaşıma göre TQ'un sitotoksik ve genotoksik etkilerinin doz bağımlı olduğu gösterilmiştir. Bu durum muhtemelen TQ'un metabolik dönüşümü sonucu oksidatif stresi artırması, antioksidan enzimlerin tükenmesine katkıda bulunması sonucu hepatositlerdeki DNA'ya hasar vermesi neticesini doğurmaktadır¹⁵³.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

N. sativa'ya ait herhangi bir batı farmakopesi kaydı bulunmadığından, deneysel çalışmalar genellikle kullanılan yöntemler ve Avrupa Farmakopesi (2.6. Avrupa Farmakopesi 6.0 Monografı; 01/2008:1897, Düzeltme 6.0'daki) farmakognozik yöntemleri esas alınarak yapılmıştır.

3.1. Gereçler

Çalışmamızda gereç olarak toplam beş farklı yöreden temin edilmiş 500'er gram çörek otu tohumları kullanılmıştır. Bu numuneler ve numuneler için verilen kodlar aşağıda belirtilmiştir:

T1: Antalya yöresine ait çörek otu tohumları

T2: Aydın yöresine ait çörek otu tohumları

T3: Denizli yöresine ait çörek otu tohumları

T4: Hindistan yöresine ait çörek otu tohumları

T5: Suriye yöresine ait çörek otu tohumları

T1, T2, T3 ve T4 kodlu tohumlar Ankara'daki doğrudan üreticiden alan aktarlardan, T5 kodlu tohum ise Suriye'deki bir aktardan temin edilmiştir.

Deneysel çalışmalarda kullanılan cihazlar ve solvanlar yapılan analizlere göre sınıflandırılarak aşağıda verilmiştir.

3.1.1. Makroskobik İnceleme

Binoküler lup: Euromex Arnhem No.166788, 10X

3.1.2. Mikroskopik İnceleme

Mikroskop: Leica DM 4000B

İnceleme ortamı: Sartur ve kloralhidrat reaktifleri

3.1.3. Su Miktar Tayini

Balon

Suyun beraberinde sürüklenmesi için reaktif olarak ksilol

Kaynama taşı

Su miktar tayini apereyi (soğutucu)

3.1.4. Mineral Madde Analizi

Standart madde olarak Merck standartları (R1 ve R2 grupları) kullanılmıştır.

Cd, Cu, Fe, Mn ve Zn standartları 1000 mg/L'lik stok solüsyonlarda sulandırılarak %1 olacak şekilde HNO₃ ile uygulamalarda kullanılmıştır.

Numunelerin analizi için Varian 720 ICP-AES cihazı kullanılmıştır.

3.2. Yöntem

Numunelere ait yapılan analizler Avrupa Farmakopesi'ndeki (2.6. Avrupa Farmakopesi 6.0 Monografi; 01/2008:1897, Düzeltme 6.0'daki) farmakognozik yöntemler esas alınarak yapılmıştır. Buna göre bu kısımda; makroskopik ve mikroskopik incelemeler, yabancı madde analizi, bütün kül miktar tayini, sabit yağ elde edilmesi, su miktar tayini ve mineral madde analizi deneyleri hakkında bilgiler sunulmaktadır.

3.2.1. Makroskobik İnceleme

Aktarlardan alınan tohum örneklerinin incelemesi binoküler lup yardımıyla yapılmıştır. Tohum örnekleri büyüklükleri, yüzey özellikleri ve renkleri gibi özelliklerine bakılarak değerlendirilmiştir.

3.2.2. Mikroskobik İnceleme

Tohum örneğinden (T3) parafin metodu uygulanarak rotary mikrotomla 10µ kalınlığında kesitler alınmıştır. Ksilol içerisindeki boyanmamış kesitler Leica EZ4D mikroskop altında incelenmiş fotoğraflar dijital fotoğraf makinesi (Leica ICC 50) ile çekilmiştir. Ayrıca öğütülerek toz haline getirilmiş T3 örneği Sartur reaktifi kullanılarak 10 × 10 ve 10 × 40'lık objektif büyötmelerinde incelenmiştir.

3.2.3.Yabancı Madde

Temin edilen çörek otu tohum örneklerinin herbirinden üçer adet 10 g'lık numune tartılarak beyaz bir zemin üzerine ince bir tabaka oluşturacak şekilde yayıldı. 2X büyötmeli bir lup kullanılarak farklılık gösteren yabancı maddeler ayrıldı. Bulunan yabancı maddeler tartılarak ortalama yüzdeleri hesaplandı.

3.2.4. Bütün Kül

Her numune için üçer porselen kroze alınarak kor haline gelinceye kadar fırında 4 saat ısıtıldı. Desikatöre alınan krozeler sabit ağırlığa gelinceye kadar soğutuldu. Toz edilen numuneler darası alınan krozelere 1 g civarında tartılarak koyuldu. 105°C'lik etüvde 1 saat bekletilerek kurutulduktan sonra 600°C'lik fırında sabit tartıma gelinceye

kadar bekletildi. K  le  mi     rek otu tohumları sabit ağırlığa gelmeleri için 600  C'lik fırında 4 saat bekletildi.

3.2.5. Sabit Yağ Elde Edilmesi

Deneyimiz için beş farklı yöreye ait çörek otu tohumlarından 50'  er ve 30'ar gram tartılarak ayrı ayrı elektrikli kahve   ğ  t  c  s  nde öğütüldü ve önceden hazırlanan filtre kağıdından kartuşların i  lerine konulup, üzerleri pamukla kapatılarak Soxhelet apereylerine uygun şekilde yerleştirildi. Herbiri önceden tartılan 500ml'lik cam balonlar apereylerin altına yerleştirildi. Solvan olarak 200 ml hekzan her bir numuneye soxhelet apereyi üzerinden numuneler ıslanacak şekilde ilave edildi. Apereyler   stten soğutucuya bağlanmak suretiyle düzenek hazırlandı, ısıtıcı üzerine yerleştirilen balonların alttan ısıtılmasıyla ekstraksiyon başlatıldı. 3 saat boyunca ekstraksiyona devam edildi. Süre sonunda cam balonda toplanan, yağ içeren hekzan ekstrelerinden basınç altında 40  C'de solvanın evapore edilmesiyle (Büchi rotavapor) sabit yağlar elde edildi. Tartılarak herbir numune için ortalamalar alındı, yüzde miktarları hesaplandı.

3.2.6. Su Miktar Tayini

Onar gram tam tartılmış ve öğütülmüş numuneler 250 ml'lik kuru cam balonlara konuldu. Üzerlerine 150 ml ksilol ve kaynama taşı ilave edilerek ısıtıcı mantolar üzerine oturtuldu ve apereylere bağlandı. Distillenen azeotropik karışımlar toplama büretinde fazlara ayrılarak biriktirildi. Su miktarları değişmeyinceye kadar distilasyona devam edildi. Distilasyon tamamlandıktan sonra su ve ksilol fazları tam olarak ayrıldığında biriken su hacimleri ml cinsinden okundu ve numunelerde bulunan su miktarları yüzde ağırlık/hacim cinsinden hesaplandı.



Şekil 7: Su miktar tayini deney ortamı

3.2.7. Mineral Madde Analizi

Mineral madde analizi Sabancı Üniversitesi'ndeki Doç. Dr. Faruk Özkutlu tarafından yapılmıştır.

3.2.7.1. Standartların Hazırlanması

Tüm kimyasal analizlerde saf su kullanılmıştır. Ayrıca, çalışmada kullanılan tüm polietilen ve cam malzemeler %2-4'lük HCl ile yıkanmış, daha sonra üç kez saf sudan geçirilmiştir. Çalışmalarda standart madde olarak, Merck standartları (R1 ve R2 grupları) kullanılmıştır. Cd, Cu, Fe, Mn ve Zn standartları 1000 mg/L'lik stok solüsyonlarda sulandırılarak %1 olacak şekilde HNO₃ ile uygulamalarda kullanılmıştır.

3.2.7.2. ICP-AES Cihazının Çalışma Koşulları

ICP-AES Cihazı, numunedeki elementlerin atomlaştırılıp uyarıldığı, manyetik alanla desteklenmiş yüksek sıcaklıktaki plazma tekniğidir. Seçilen dalga boyundaki ışık detektöre gönderilir ve ışık şiddeti ölçülür. Uygulanan analiz metoduna göre incelenen minerallerin okuma dalga boyları şu şekildedir: B (249,772 nm), Ca (370,602 nm), Cd (214,439 nm), Cr (205,560 nm), Cu (324,754 nm), Fe (238,204 nm), K (766,91 nm), Mg (383,829 nm), Mn (257,610 nm), Mo (203,846 nm), Na (588,592 nm), Ni (216,555 nm), P (213,618 nm), Pb (220,353 nm), S (181,972 nm) ve Zn (213,857 nm). Hazırlanan solüsyonlardaki kadmiyum konsantrasyonları ICAP-OES (Inductively Coupled Argon Plasma-Optical Emission Spectrometer) U-5000AT+ Ultrasonic Nebulizer ile 214,438 nm/0.1 µg/kg dalga boyunda tespit edilmiştir.

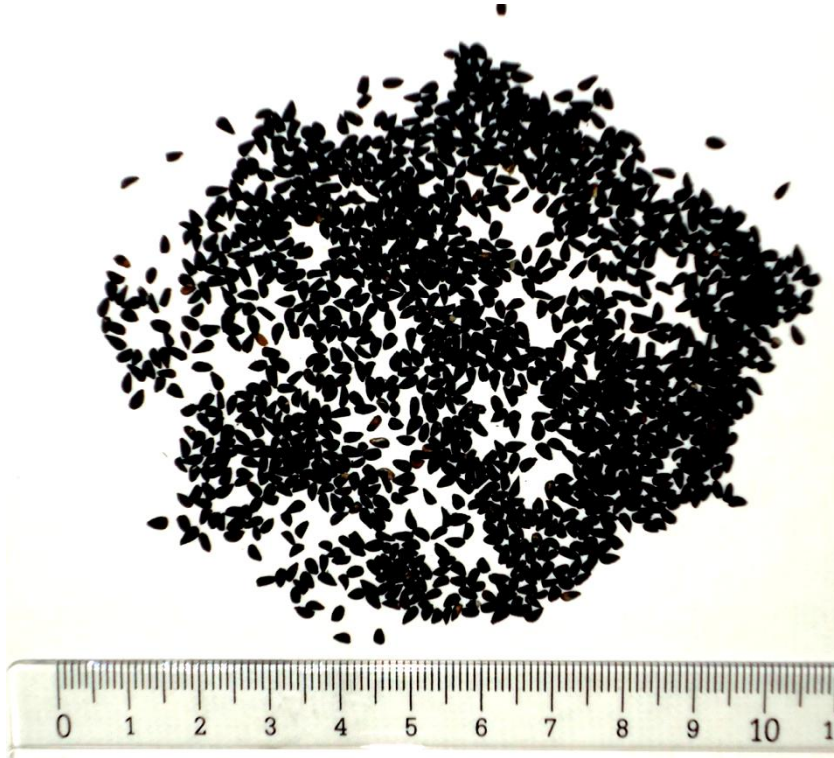
4. BULGULAR

Bu kısımda “Analizler” başlığı altında numuneler üzerinde yaptığımız analizlerin bulguları ile “Çörek Otu İçeren Preparatlar” başlığı altında ülkemizde ve dünyada bulunan çörek otu preparatlarına dair bilgiler ve değerlendirmeler sunulmaktadır.

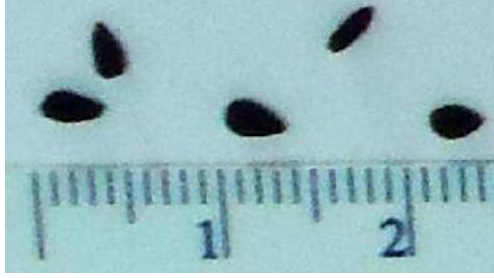
4.1. Analizler

4.1.1. Makroskobik İnceleme

Tohum numuneleri 2X büyötmeye sahip lup yardımıyla ayrı ayrı incelenmiştir. Tüm numuneler siyah renkli, uç tarafı sivri, üç yüzü bulunan üçgenimsi olup birbirine benzemekle birlikte değişik yörelerden gelen tohumların farklılıkları aşağıda ifade edilmiştir.



Şekil 8: Çörek otu tohumları



T1: 2,5-3 mm uzunluğunda, koyu renkli tohumlar.



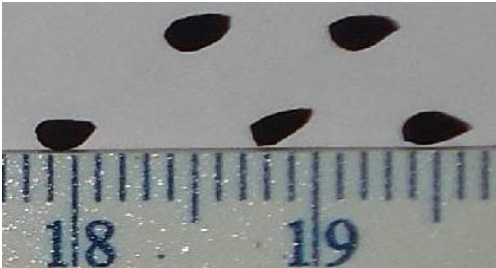
T2: 2,5-3 mm uzunluğunda T1'e göre daha mat renkli tohumlar.



T3: 3-4 mm uzunluğunda ve son derece parlak tohumlar.

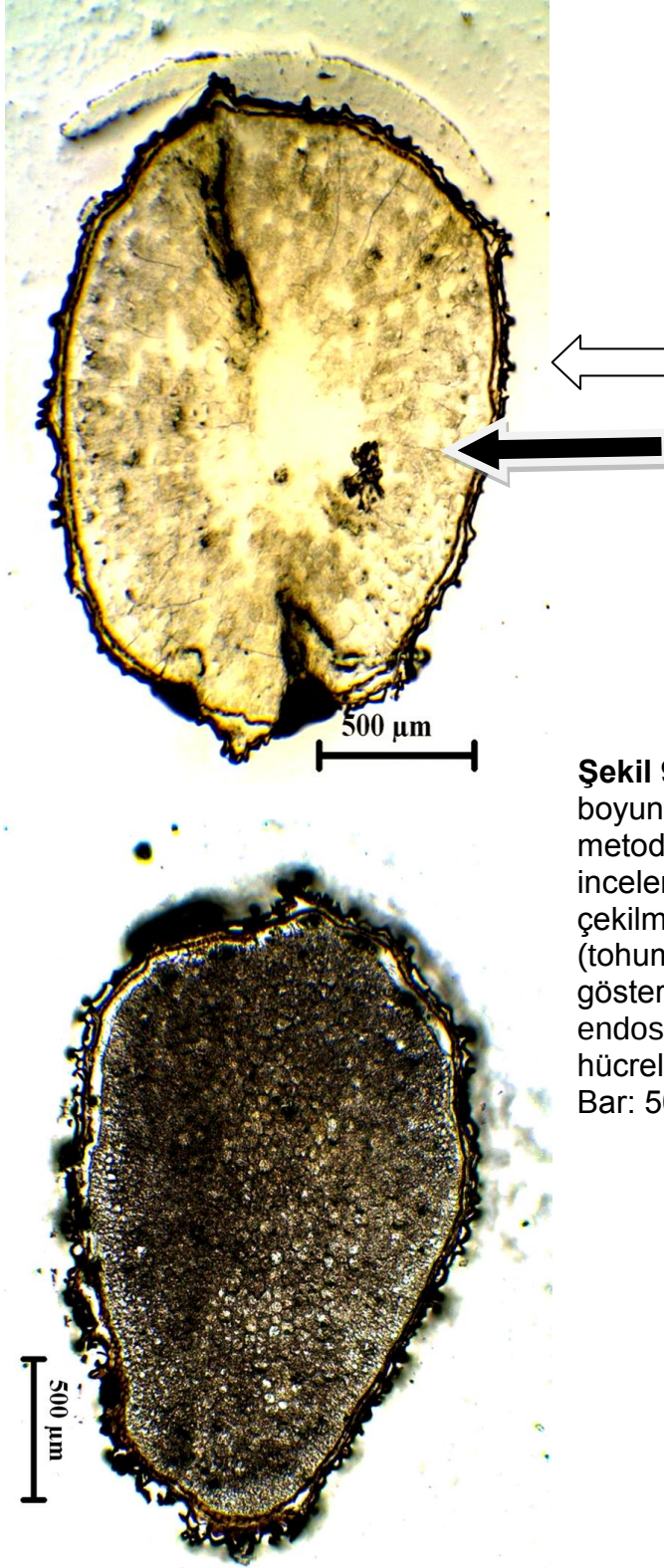


T4: 2,5-3 mm uzunluğunda T3 kadar olmasa da parlak görünümlü tohumlar.

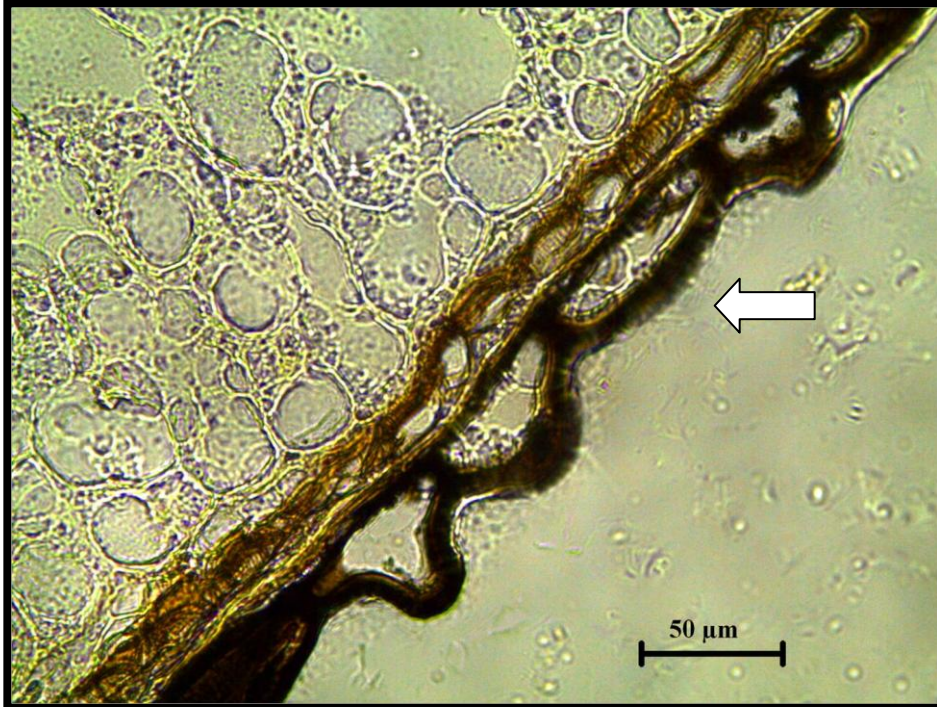
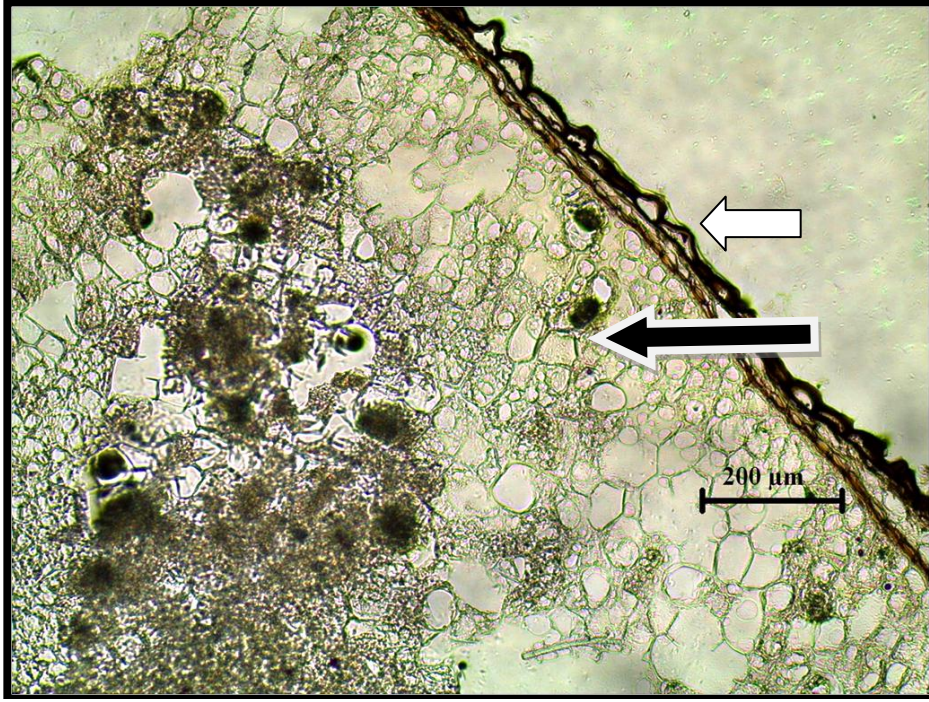


T5: 2,5-3 mm uzunluğunda mat renkli tohumlar.

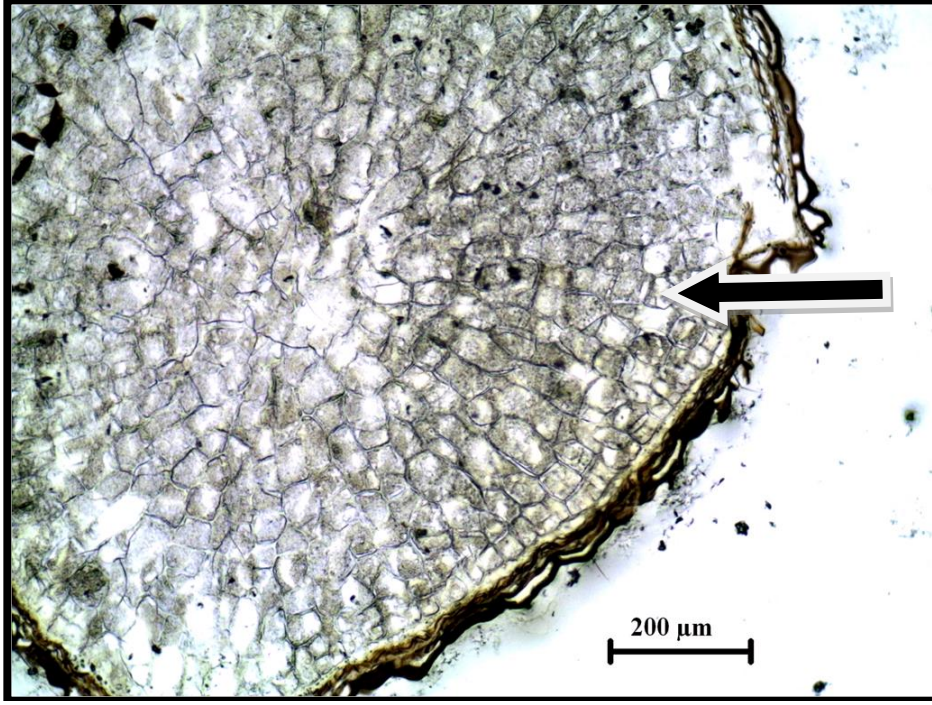
4.1.2. Mikroskopik İnceleme



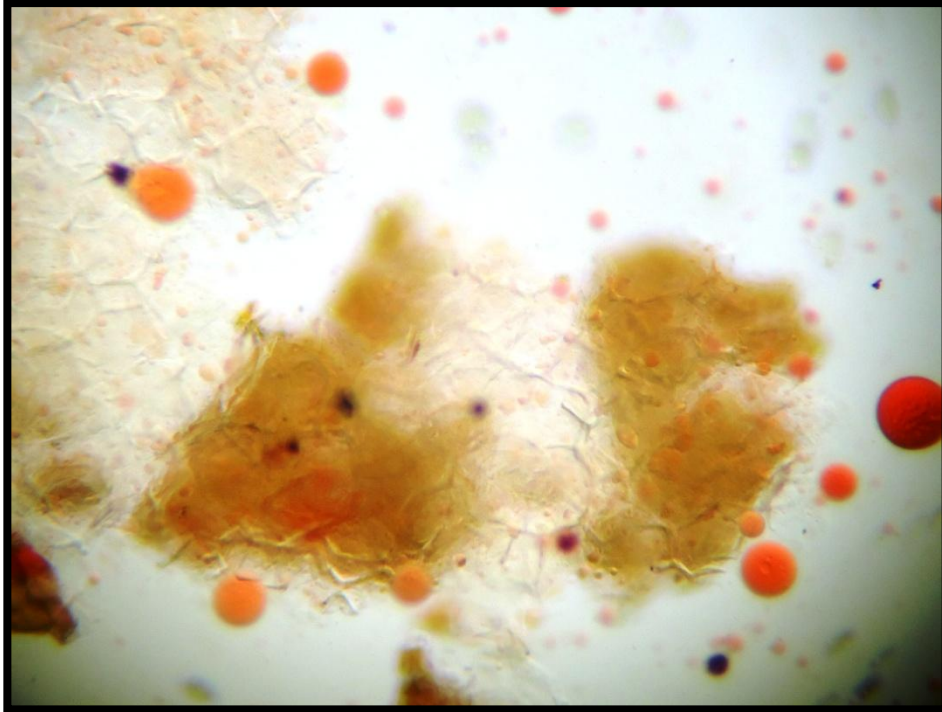
Şekil 9-10: *N. sativa* tohum boyuna kesit fotoğrafları. Parafin metodu ile kesit alınarak ksilol inceleme ortamında fotoğraflar çekilmiştir. Beyaz ok testayı (tohum kabuğunu) göstermektedir, siyah dolgulu ok endosperm (besi dokusu) hücrelerini göstermektedir. Bar: 500 µm.



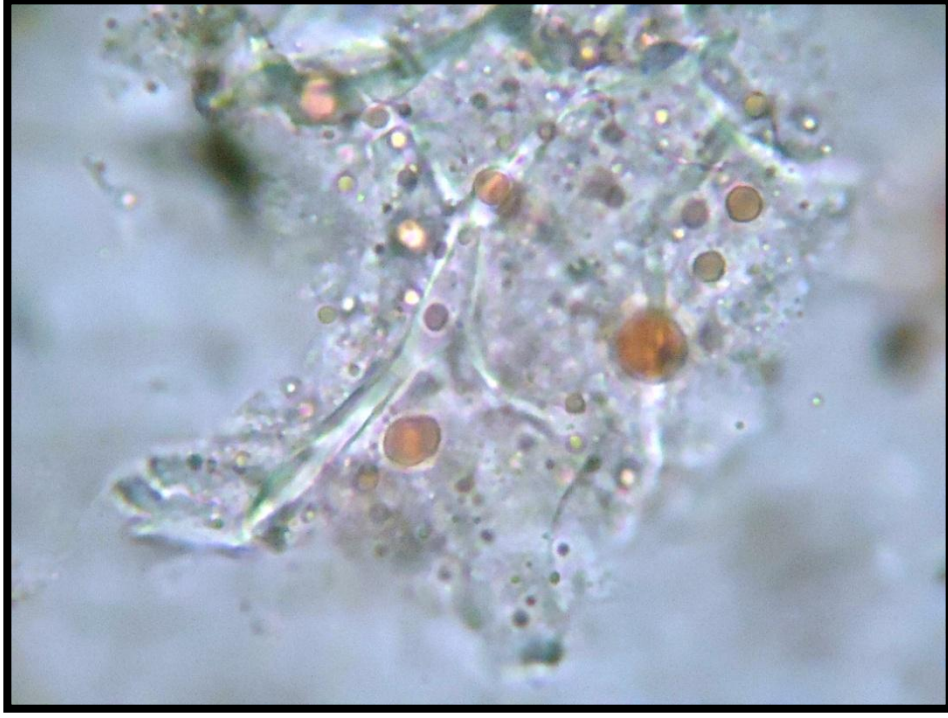
Şekil 11-12: *N. sativa* tohum enine kesit fotoğrafları. Beyaz ok testayı (tohum kabuğunu) göstermektedir, siyah dolgulu ok endosperm (besi dokusu) hücrelerini göstermektedir. Barlar: 200 μm(üstte), 50 μm(alta).



Şekil 13: *N. sativa* tohum enine kesit fotoğrafları. Beyaz ok testayı göstermektedir, siyah dolgulu ok endosperm hücrelerini göstermektedir.



Şekil 14: *N. sativa* tohum tozu, Sartur reaktifi ile inceleme, mikroskop büyütmesi 10x10. Endosperm hücreleri, yağ damlaları ve koyu renkli testa parçaları.



Şekil 15: *N. sativa* tohum tozu, Sartur reaktifi ile inceleme, mikroskop büyütmesi 10x40. Endosperm hücreleri üzerinde yağ damlaları

4.1.3. Yabancı Madde Miktar Tayini

Numunelere ait yabancı madde miktarları ve yüzdeleri aşağıdaki tabloda belirtilmiştir;

Tablo 4: Çörek otu numunelerinde yabancı madde miktarları

Numuneler	Tartım Miktarı	Yabancı Madde Miktarı (g)	Yabancı Madde Miktarı (%)	Ortalama Yabancı Madde Miktarı (%)
T1a	10,007 g	0,038 g	0,2398	0,24
T1b	10,003 g	0,034 g	0,1100	
T1c	10,007 g	0,037 g	0,3598	
T2a	10,005 g	0,021 g	0,2099	0,19
T2b	10,008 g	0,019 g	0,1898	
T2c	10,006 g	0,018 g	0,1799	
T3a	10,004 g	0,005 g	0,0050	0,01
T3b	10,007 g	0,001 g	0,0100	
T3c	10,005 g	0,000 g	0,0000	
T4a	10,005 g	0,023 g	0,2299	0,13
T4b	10,005 g	0,012 g	0,1199	
T4c	10,006 g	0,004 g	0,0400	
T5a	10,008 g	0,024 g	0,3797	0,36
T5b	10,004 g	0,011 g	0,3399	
T5c	10,005 g	0,036 g	0,3697	

Yabancı madde olarak farklı boyutlarda saplar ve yaprak parçaları görülmüştür. Yabancı madde oranı en yüksek numune %0.36 ile Suriye'ye ait olan tohumlarda çıkmıştır. Bunu sırasıyla Antalya, Aydın, Hindistan ve Denizli'den gelen tohumlar takip etmiştir.

4.1.4. Kül Miktar Tayini

Numunelere ait kül miktarları ve ortalama yüzdeleri aşağıdaki tabloda belirtilmiştir;

Tablo 5: Çörek otu numunelerinde kül miktarları

Numuneler	Kül Miktarı %	Ortalama kül miktarı %
T1a	4,0440	4,07
T1b	4.1359	
T1c	4.0440	
T2a	4.1742	4,15
T2b	4.1241	
T2c	4.1558	
T3a	3.5836	3,53
T3b	3.4700	
T3c	3,5536	
T4a	3,7500	3,68
T4b	3.9261	
T4c	3.3800	
T5a	3,8062	3,78
T5b	3,7300	
T5c	3,8062	

Kül miktarı %3.5 ile %4 arasında değişim göstermektedir. Numunelerin ortalama yüzde kül miktarları arasında ciddi bir farklılık bulunmamaktadır. Aydın'a ait tohumların kül miktarı %4.15 ile en yüksek oranı oluşturmuştur. Bunu sırasıyla Antalya, Suriye, Hindistan ve Denizli'den gelen tohumlar takip etmiştir.

4.1.5. Sabit Yağ Elde Edilmesi

Yapılan deneyler sonucunda açığa çıkan sabit yağ miktarları ve yüzdelere ait ortalama değerler aşağıdaki tabloda gösterilmiştir.

Tablo 6: Çörek otu numunelerinde % sabit yağ miktarları

Numuneler	Tartılan miktarlar (g)	% Sabit yağ içeriği
T1	50,00 g	37,03
T2	50,00 g	37,05
T3	51,00 g	42,78
T4	50,00 g	38,71
T5	50,00 g	42,12
Numuneler	Tartılan miktarlar (g)	% Sabit yağ içeriği
T1	30,02 g	28,05
T2	30,01 g	26,94
T3	30,00 g	29,45
T4	30,00 g	31,27
T5	30,01 g	28,84

Genel olarak literatürlerdeki çalışmalarda sabit yağ oranı >%30 olarak verilmektedir. Numune miktarı 30g civarında olduğunda %30'a yakın verim elde edilmekte, 50 g çörek otu tohumuyla çalıştığımızda ise elde ettiğimiz % sabit yağ içerikleri >%30 çıkarak literatürlerle uyumluluk göstermektedir. 50 g tohumla çalışıldığında en yüksek verim %42,78 ile Denizli yöresine ait çörek otu numunesine ait olurken, bunu sırasıyla Suriye, Hindistan, Antalya ve Aydın takip etmiştir. Ortalama % sabit yağ içeriği ise %39,54 oranıyla son derece verimli bulunmuştur.

Elde ettiğimiz yağları her bir tohum numunesinin sayısına göre sırasıyla Y1, Y2, Y3, Y4 ve Y5 kodlarını vererek inceledik. Buna göre elde ettiğimiz yağların makroskopik özellikleri şöyledir; en açık renkli yağ Y1 kodlu yağ olmuştur. Bunu sırasıyla Y2, Y4, Y5 ve Y3 takip etmiştir. Yağların tamamında karakteristik çörek otu yağı kokusu bulunmakla birlikte Y3 ve Y5 numunelerinde bu kokunun daha baskın olduğu görülmüştür. Yağların tamamı son derece akışkan olup aralarında bu yönden ciddi bir fark tespit edilememiştir.



Şekil 16: Elde edilen çörek otu yağları
(Soldan sağa sırasıyla Y1, Y2, Y3, Y4 ve Y5)

4.1.6. Su Miktar Tayini

Yapılan deneyler sonucunda su miktarları ve ortalama yüzdeleri aşağıdaki tabloda belirtilmiştir;

Tablo 7: Çörek otu numunelerinde su miktarları

Numuneler	Tartılan Tohumlar (g) (Ortalama)	Su Miktarları (ml) (Ortalama)	Su İçeriği (%) (Ortalama)
T1	12.0056	1.00	8.33
T2	12.0010	0.60	4.99
T3	12.0010	0.55	4.58
T4	12.0046	0.65	5.41
T5	12.0031	0.85	7.08

En yüksek su miktarı %8.33 ile T1 numunesine ait çıkmıştır. Bunu sırasıyla T5, T4, T2 ve T3 takip etmiştir.

4.1.7. Mineral Madde Analizi

Tablo 8: Tohum numunelerinin ve elde edilen sabit yağların mineral madde içerikleri

Numune	B	Ca	Cd	Cr	Cu	Fe	K	Mg	Mn	Mo	Na	Ni	P	Pb	S	Zn
T1	30,6	5625	0,0117	0,1851	15,2	72,6	8728	2608	26,7	0,69	74	4,108	6374	0,033	3029	57,12
T2	32,0	5774	0,0200	0,1227	17,3	70,7	9453	2625	29,1	0,32	103	5,821	6519	0,050	3035	58,42
T3	25,2	5075	0,0256	0,1632	18,6	70,2	6273	2727	26,6	0,33	142	4,719	6148	0,079	2937	56,22
T4	25,3	5210	0,0350	0,1878	13,6	69,6	8992	2373	26,3	0,56	67	3,989	5950	0,031	2939	53,25
T5	23,4	5250	0,0091	0,2135	13,6	76,3	8881	2374	26,7	0,90	41	6,228	5767	0,135	3052	45,28
Y1	1,0	71	0,0040	0,0152	0,3	0,8	23	7	0,5	0,16	14	0,017	47	0,078	26	0,48
Y2	0,7	140	0,0029	0,0346	0,5	14,2	83	30	2,4	0,07	14	0,016	211	0,063	191	1,19
Y3	0,5	325	0,0125	0,0096	0,3	9,5	156	40	1,0	0,07	14	0,003	545	0,048	30	1,01
Y4	0,5	139	0,0050	0,0012	0,4	3,3	132	16	1,3	0,09	15	0,005	183	0,030	27	1,38
Y5	0,4	221	0,0040	0,0006	0,3	1,0	47	42	1,2	0,09	10	0,006	298	0,062	28	0,78

Değerler mg/kg cinsinden verilmiştir.

Bu araştırmada incelenen numunelerin mineral madde konsantrasyonları açısından değerlendirilmesi minerallere göre ayrı ayrı ele alınmıştır. Tohum numunelerindeki B konsantrasyonu 32 ile 23,4 mg/kg arasında değişmiştir. En yüksek miktarda Aydın, en az miktarda ise Suriye numunesinde görülmüştür. Yağ numunelerinde de sonuçlar 1 ile 0,4 mg/kg arasında değişmiştir. En yüksek miktarda Antalya, en az miktarda ise Suriye numunesinde görülmüştür.

Hücre büyüme ve gelişim süreçlerinde, hücre zarının geçirgenliğinin düzenlenmesinde, dokuların stabilizasyonunda ve ayrıca orta lamelde görev yapan kalsiyum (Ca); bitkilerin büyüme metabolizması için mutlaka olması gereken temel bir elementtir^{154,155}. Çalışmamızda tohum numunelerindeki Ca konsantrasyonu 5075-5774 mg/kg, yağ numunelerinde ise 71-325 mg/kg arasında değişmiştir. Tohum numunelerinde Ca içeriği en fazla Aydın yöresine ait tohumlarda, en az ise Denizli yöresine ait tohumlarda görülmüştür. Yağlarda ise en fazla Denizli , en az Antalya'da çıkmıştır.

alışması yapılan tüm tohum ve yağ numunelerinde Cd konsantrasyonları düşük çıkmıştır. Çalışmamızda Cd içeriği tohumlarda 0,0091-0,0350; yağlarda ise 0,0029-0,0125 mg/kg arasında değişim göstermiştir. Tohumlarda en yüksek değer Hindistan, en düşük değer Suriye numunelerinde çıkarken; yağlarda en yüksek değer Denizli, en düşük değer Aydın numunelerinde görülmüştür. Son yıllarda dikkat çeken konulardan biri de toprakta ve buna bağlı olarak bitkilerde Cd birikimidir. Topraklarda bulunan Cd doğal yollardan çok, atmosfer yoluyla , tarım arazilerine kanalizasyon çamurunun uygulanmasıyla ve fosfatlı gübre kullnılmasıyla bitkilerde birikime yol amaktadır¹⁵⁶. Yabani bitkilerde Cd miktarının düşük olması istenilen bir durumdur ve bizim numunelerimizde de düşük çıkmıştır.

Krom (Cr) insanlarda çok önemli olan karbonhidrat mekanizması için gerekli olan bir mineraldir. Ayrıca yağ ve protein sentezinde de önemli bir mineral olan Cr kan şekerinin sabit kalmasında önemli bir role sahiptir. Yetişkin bir insanın ortalama 0,030-0,200 mg Cr alımının günlük Cr gereksinimini sağladığı bildirilmektedir¹⁵⁷. Çalışmamızda Cr içeriği tohumlarda 0,1227-0,2135; yağlarda 0,0006-0,0346 mg/kg arasında değişim göstermiştir. Tohumlarda en yüksek değer Suriye, en düşük değer Aydın numunesinde çıkarken; yağlarda en yüksek değer Aydın, en düşük değer Suriye numunesinde görülmüştür.

Bakır (Cu), bitkilerde bulunan bir plastit pigmenti olan plastosiyaninin bileşenidir. Ksilem elemanlarında lignin yapısına katılıp bazı enzimleri aktive eder¹⁵⁴. Cu elementi insan bünyesinde hemoglobin ve enzim sentezinde önemli bir rol oynar. Çalışmamızda Cu içeriği tohumlarda 13,6-18,6; yağlarda ise 0,3-0,5 mg/kg arasında değişim göstermiştir. Tohumlarda en yüksek değer Denizli, en düşük değer Hindistan ve Suriye numunelerinde çıkarken; yağlarda en yüksek değer Aydın, en düşük değer Antalya, Denizli ve Suriye numunelerinde görülmüştür.

Demir (Fe), bitkilerde klorofil sentezi için önemli bir mineral olup, sitokromların ve ferrodoksinin yapısına katılır. Bunun yanı sıra peroksidaz ve diğer bazı enzimlerin kofaktörü olarak görev yapar¹⁵⁴. Fe, kırmızı kan hücrelerinin yapımında görevlidir, eksikliğinde anemiye, fazlalığında sideroz, kalıtsal hemokromatozis oluşumuna neden olur. Çalışmamızda Fe içeriği tohumlarda 69,6-76,3; yağlarda ise 0,8-14,2 mg/kg arasında değişim göstermiştir. Tohumlarda en yüksek değer Suriye, en düşük değer Hindistan numunelerinde çıkarken; yağlarda en yüksek değer Aydın, en düşük değer Antalya numunelerinde görülmüştür.

Potasyum bitkilerde osmotik basıncı ve stomaların açılıp kapanmasını düzenler. Nişastanın sentezinde görev almasının yanısıra bazı enzimleri aktifleştirir¹⁵⁴. Çalışmamızda K içeriği tohumlarda 6273-9453; yağlarda ise 23-156 mg/kg arasında değişim göstermiştir. Tohumlarda en yüksek değer Aydın, en düşük değer Denizli numunelerinde çıkarken; yağlarda en yüksek değer Denizli, en düşük değer Antalya numunelerinde görülmüştür.

Bitkilere yeşil renk verdiği düşünülen klorofilin temel yapısını oluşturan magnezyum (Mg), birçok enzimin aktivasyonu için gerekli bir mineraldir. Bunun yanısıra protein sentezinde de yer alır¹⁵⁴. İnsan bünyesindeki Mg miktarı belli bir düzeyin altına düşerse sinir sisteminde irritasyonlar, çevresel damarlarda vazodilasyonlar ve kalp atışlarında aritmi oluşabilmektedir¹⁵⁵. Çalışmamızda Mg içeriği tohumlarda 2373-2727; yağlarda ise 7-42 mg/kg arasında değişim göstermiştir. Tohumlarda en yüksek değer Denizli, en düşük değer Hindistan numunelerinde çıkarken; yağlarda en yüksek değer Suriye, en düşük değer Antalya numunelerinde görülmüştür.

Mangan (Mn), fotosentezde önemli bir role sahip olup, elektron transferinde görev yapar¹⁵⁴. İnsan metabolizması için gerekli olan Mn minerali insanlarda eser miktarda bulunur. Bu sebeple dışarıdan alınması önem arz etmektedir¹⁵⁵. Çalışmamızda Mn içeriği tohumlarda 26,3-29,1; yağlarda ise 0,5-2,4 mg/kg arasında değişim göstermiştir. Tohumlarda en yüksek değer Aydın, en düşük değer Hindistan numunelerinde çıkarken; yağlarda en yüksek değer Aydın, en düşük değer Antalya numunelerinde görülmüştür.

Molibdenin (Mo), vücudumuzda kırmızı kan hücrelerinin oluşumunda, hemoglobin içerisine demirin depolanması sürecinde riboflavin ile birlikte çalıştığı bilinmektedir¹⁵⁵. Çalışmamızda Mo içeriği tohumlarda 0,32-0,90; yağlarda ise 0,07-0,16 mg/kg arasında değişim göstermiştir. Tohumlarda en yüksek değer Suriye, en düşük değer Aydın numunelerinde çıkarken; yağlarda en yüksek değer Antalya, en düşük değer Aydın ve Denizli numunelerinde görülmüştür. Molibden elementi bitkilerde çok düşük miktarlarda bulunmaktadır ve bizim çalışmamızda çıkan sonuçlar da bunu doğrulamaktadır.

Sodyum elementi (Na) fazlalığı bitkinin büyümesi üzerinde olumsuz bir etki yapar¹⁵⁴. Çalışmamızda Na içeriği tohumlarda 41-142; yağlarda ise 10-15 mg/kg arasında değişim göstermiştir. Tohumlarda en yüksek değer Denizli, en düşük değer Suriye numunelerinde çıkarken; yağlarda en yüksek değer Hindistan, en düşük değer Suriye numunelerinde görülmüştür.

Nikel (Ni), üreaz enziminin ürenin kullanılabilir azota dönüşümünde ve demirin absorbe edilmesinde gereklidir. Bitkiler tohumlarını çimlendirebilmek için nikel ihtiyacı duyarlar¹⁵⁴. Çalışmamızda Ni içeriği tohumlarda 3,989-6,228; yağlarda ise 0,003-0,017 mg/kg arasında değişim göstermiştir. Tohumlarda en yüksek değer Suriye, en düşük değer Hindistan numunelerinde çıkarken; yağlarda en yüksek değer Antalya, en düşük değer Denizli numunelerinde görülmüştür.

Çalışmamızda fosfor (P) içeriği tohumlarda 5767-6519; yağlarda ise 47-545 mg/kg arasında değişim göstermiştir. Tohumlarda en yüksek değer Aydın, en düşük değer Suriye numunelerinde çıkarken; yağlarda en yüksek değer Denizli, en düşük değer Antalya numunelerinde görülmüştür.

Kurşun (Pb), atmosfere metal veya bileşik olarak yayıldığından ve her zaman toksik özellik taşıdığından çevresel kirlilik yaratan en önemli ağır metaldir. İnsan vücudunda Pb miktarı ortalama 125-200 mg civarındadır¹⁵⁴. Çalışmamızda Pb içeriği tohumlarda 0,031-0,135; yağlarda ise 0,030-0,078 mg/kg arasında değişim göstermiştir. Tohumlarda en yüksek değer Suriye, en düşük değer Hindistan numunelerinde çıkarken; yağlarda en yüksek değer Antalya, en düşük değer Hindistan numunelerinde görülmüştür.

Kükürt (S), organik maddelerin yapısında bulunan bir element olup, toprakta organik ve inorganik formda bulunabilir. Bitkiler kükürtü kökleri vasıtasıyla alırlar. Kükürt, bitkilerde daha çok yukarı doğru taşınır. Bitkide proteinlerin bileşiminde bulunur, klorofil oluşumu için gereklidir, bazı vitaminlerin de bünyesinde bulunur¹⁵⁸. Çalışmamızda S içeriği tohumlarda 2937-3052; yağlarda ise 26-191 mg/kg arasında değişim göstermiştir. Tohumlarda en yüksek değer Suriye, en düşük değer Denizli numunelerinde çıkarken; yağlarda en yüksek değer Aydın, en düşük değer Antalya numunelerinde görülmüştür.

Çinko (Zn), bitkilerde polen oluşumunda önemli olup, oksin sentezinde görev alarak ribozom yapısını korur¹⁵⁴. Çinkonun insan vücudu için önemi yüksek olup 200 kadar enzimin yapısına katılmasıyla birlikte hormon ve protein sentezi esnasında görev aldığı bilinmektedir¹⁵⁵. Çalışmamızda Zn içeriği tohumlarda 45,28-58,42; yağlarda ise 0,48-1,38 mg/kg arasında değişim göstermiştir. Tohumlarda en yüksek değer Aydın, en düşük değer Suriye numunelerinde çıkarken; yağlarda en yüksek değer Hindistan, en düşük değer Antalya numunelerinde görülmüştür.

4.2. Çörek Otu İçeren Preparatlar

Çörek otunun kullanım alanları, biyolojik etkilerinin bilimsel verilerle de desteklenmesiyle hızlı bir artış göstermektedir. Bu anlamda ülkemizde ve dünyada çörek otunun tohum, yağ ve bitki ekstresini içeren değişik formülasyonlarda birçok preparat bulunmaktadır. Sabit ve uçucu yağ preparatları, ekstre, tohum ya da yağ içeren kapsüller, kozmetik alanda her türlü krem, dudak koruyucu, tonik tarzı ürünler sayabileceğimiz birkaç çeşit arasındadır.

Ülkemizde çörek otuyla ilgili çok sayıda ürün bulunmakta fakat ilaç formunda değerlendirilebilecek bir preparata rastlanmamaktadır. Yurtdışına baktığımızda da Avrupa ülkelerinde çok tanınan bir bitki olmadığından üzerinde bilimsel çalışmalar yapılarak üretilmiş preparatlar bulunmamaktadır. Asya ve Afrika ülkelerinde ise çok sayıda ürün olmasına karşın ilaç formunda değerlendirilebilecek preparatlara nadir olarak rastlanmaktadır. Bu alanda Sri Lanka'da Baraka adlı firmanın çok sayıda çörek otu içerikli ürünü bulunmaktadır. Toksikolojik çalışmaları yapılmış birkaç preparata da yine bu firmanın ürünlerinde rastlamak mümkündür. Bu ürünlerin prospektüsleri İngilizceden Türkçe'ye çevrilerek aşağıda sunulmuş, ve prospektüs içeriği dikkate alınarak bir ilaçta bulunması gereken özelliklere göre değerlendirmeler tarafımızca yapılmıştır.

4.2.1. Sadece Çörek Otu Tohumu veya Yağı İçeren Preparatlara Örnekler



Şekil 17: Çörek otu yağı içeren kapsüller

4.2.1.1. BARAKA KAPSÜLLERİ¹⁵⁹

1. BİLEŞİMİ: Her bir yumuşak jelatin kapsül 500 mg *N. sativa* yağı içermektedir.

2. ENDİKASYONLARI ve KULLANIMI: Eskiden beri kullanılan *Nigella* tohumlarının karminatif, stimulan etkileri, hazımsızlık, bağırsak şikayetlerini giderici ve laktasyonu artırıcı özellikleri vardır.

N. sativa yağının etkileri, içeriğinde yüksek oranda bulunan linoleik asit gibi doymamış yağ asitlerinden kaynaklanmaktadır. Ayrıca *N. sativa* kortizon gibi kimyasal bileşikler de içermemektedir. BARAKA kapsülleri romatik ağrıları, öksürük ve nasal tıkanıklığı azaltır, kandaki yüksek kolesterolü düşürmeye yardımcı olur. BARAKA kapsülleri peptik ülser tedavisine destektir ve immün sistemi kuvvetlendirir. Baş ağrısı ve migren tedavisinde güzel sonuçlar verir. Diabetes mellitusta ve doktorunuzun tavsiye ettiği diğer semptomlarda hastalıklardan koruyucu amaçlı ve besin desteği olarak kullanılabilir.

3. İSTENMEYEN ETKİLER ve ÖNLEMLER: *N. sativa* tohumlarının ürünlerinden olan uçucu yağ melantin, nigillin, domascen ve tannin içermektedir. Bunlardan melantin yüksek dozlarda toksiktir ve nigillin de paralitiktir. Bu nedenle yüksek dozlarda ve gebelik süresince kullanımından kaçınılmalıdır.

4. DOZAJ: Hastalığın semptomları bitene kadar her gün 1-3 yumuşak jelatin kapsül alınmalıdır.

5. PAKETLEME: Paket formlarında bir bilisterde 20 adet yumuşak jelatin kapsül bulunmaktadır.

DEĞERLENDİRME: Baraka firmasına ait bu preparat Sri Lanka'daki Sağlık Bakanlığı'nın Ayurvedik Ürünler Departmanından onay almıştır. Çörek otu farmokopelerde bulunan bir bitki olmadığından bu onayın şimdiye kadar yapılmış bilimsel çalışmaların sonuçlarına dayanarak genel bir prosedür oluşturulması sonucu verildiği söylenmektedir lakin bu onayın uluslararası bir anlamı bulunmamaktadır. Firma çörek otu yağlarına kendi bünyesinde oluşturduğu prosedür çerçevesinde toksikolojik analizler yapmaktadır. Bu durum ürünün güvenilirliğini artırsa da klinik çalışmalar yapılmadan ilaç formunda bir preparatmış gibi endikasyon, kontrendikasyon tarzı bilgilerin yazılması uygun değildir. Belirtilen kullanım şekillerinin birçoğunun hayvan deneyleriyle ispat edilmiş bilimsel dayanağı vardır ancak klinik çalışmalar bulunmadığından kesin ifadelerle kullanım şekli belirtilmesi uygun değildir, belirtilen kullanım dozlarının da bilimsel dayanakları yoktur.

4.2.1.2. BARAKA ÇÖREK OTU TOHUMU YAĞI¹⁶⁰



Şekil 18: Çörek otu tohumu yağı

GENEL SAĞLIK İÇİN: Baraka yağı dahili ve harici olarak kullanılabilir. Baraka çörek otu tohumu yağı yumuşak jelatin kapsülleri ise tamamen dahili kullanım amacıyla dizayn edilmiştir.

1. AKTİF İÇERİK: Baraka yağı (Çörek otu tohumu yağı) 100% w/w

2. ONAY: Baraka yağı Formulary Committee for Ayurvedic Medicine, Department of Ayurveda, Ministry of Health & Indigenous Medicine, Sri Lanka under Approval No. Ayu-mf-col-199 tarafından onaylanmıştır.

3. SAKLAMA KOŞULLARI: 25 °C'nin altında saklayınız, şişenin ağzını iyi kapatınız.

4. BAZI HASTALIKLARDAKİ KULLANIM METODLARI

Öksürük ve Astım İçin; 1 çay kaşığı Baraka yağını kaynayan suya ekleyin ve buharını 2 gün boyunca inhale edin. Sabahları da 1 çay kaşığı Baraka yağı için.

Burun-Boğaz Enflamasyonu ve Tonsillit İçin; Birkaç damla yağı kaynayan suya ekleyin ve buharını inhale edin. Bir çay kaşığı Baraka yağını limon suyuyla karıştırarak her gün için.

Göz Enfeksiyonu, Ağrı ve Görme Zayıflığında; Baraka yağını göz çevresine ve göz diplerine sürün. Yarım çay kaşığı Baraka yağını havuç suyuyla karıştırın ve görme zayıflığı için bu tedaviye devam edin.

Saç Dökülmesi ve Erken Beyazlama; Kafa derisini limonla 15 dakika boyunca ovalayın sonra suyla yıkayıp şampuanlayın ve iyice durulayın. Baraka yağını tüm kafa derinize sürün ve buna birkaç hafta devam edin.

Sırt Ağrısı ve Romatizmal Ağrılarda; Baraka yağını biraz ıltın ve ağrıyan bölgelere, kemiklerinize masaj yapın. Ayrıca 15 gün boyunca 1 çay kaşığı Baraka yağı için.

Baş ve Kulak Ağrısı İçin; Baraka yağını önbaş bölgesine, şakaklarınıza, kulak ve kulak arkalarınıza sürün. Yarım çay kaşığı Baraka yağına 3 gün boyunca devam edin.

Diş Ağrısı İçin; Yarım çay kaşığı Baraka yağını ılık suyla karıştırın ve ağzınızı gargara yapın. Baraka yağını ağrıyan dişinizin üzerine uygulayın.

5. KONTRENDİKASYONLARI: Baraka yağı hamilelerde doktor tavsiyesi olmadıkça kullanılmamalıdır.

6. YAN ETKİLER: Bilinen bir yan etkisi yoktur. Çörek otu tohumu günlük yemeklerde kullanılmaktadır ve Ayurvedik preparatların %70'inden fazlasının içerisinde bulunmaktadır. Eğer Baraka'nın kendisine ağır geldiğini hissedecek biri olursa veya gastrit hikayesi olan hastalar daha az sıklıkta ve düşük dozda kullanabilirler.

7. PAKETLEME: 50 ml ve 100 ml'lik şişelerde.

DEĞERLENDİRME: Baraka firmasına ait bu preparat Sri Lanka'daki Sağlık Bakanlığı'nın Ayurvedik Ürünler Departmanından onay almıştır. Çörek otu farmokopelerde bulunan bir bitki olmadığından bu onayın şimdiye kadar yapılmış bilimsel çalışmaların sonuçlarına dayanarak genel bir prosedür oluşturulması sonucu verildiği söylenmektedir lakin bu onayın uluslararası bir anlamı bulunmamaktadır. Firma çörek otu yağlarına kendi bünyesinde oluşturduğu prosedür çerçevesinde toksikolojik analizler yapmaktadır. Bu durum ürünün güvenilirliğini artırsa da klinik çalışmalar yapılmadan ilaç formunda bir preparatmış gibi endikasyon, kontrendikasyon tarzı bilgilerin yazılması uygun değildir. Belirtilen kullanım şekillerinin birçoğunun hayvan deneyleriyle ispat edilmiş bilimsel dayanağı vardır ancak klinik çalışmalar bulunmadığından kesin ifadelerle kullanım şekli belirtilmesi de uygun değildir, belirtilen kullanım dozlarının da bilimsel dayanakları yoktur.

4.2.1.3. BARAKA DIABsol – ÇÖREK OTU YAĞI İÇEREN YUMUŞAK JELATİN KAPSÜLLER¹⁶⁰



Şekil 19: Çörek otu yağı içeren kapsüller (1)

1. DOZAJ: Doktorunuzun başka bir tavsiyesi olmadığı takdirde yetişkinlerde sabahları kahvaltından sonra 2 kapsül alınmalıdır.

2. ENDİKASYONLARI: Diabetes mellitus'ta kan şekeri seviyesi kontrolünde, besin desteği olarak, vücut direncini artırmada ve immün sistemin güçlendirilmesinde, hayati önemi olan organların korunmasında, doktorunuzun önerdiği diğer semptomlarda.

3. KONTRENDİKASYONLARI: Baraka yağı hamilelerde doktor tavsiyesi olmadıkça kullanılmamalıdır.

4. İÇERİK: Her bir kapsül %70 w/w'deki çörek otu yağından 500 mg içermektedir.

5. KOMBİNE TEDAVİLERDE DİKKAT EDİLMESİ GEREKEN NOKTALAR: Aynı anda başka bir allopatik tedavi alınıyorsa doktorunuz aksini söylemedikçe çörek otunu bırakmanıza gerek yoktur. Baraka Diabsol kapsülleri diğer ilaçlarla birlikte kullanılabilir.

6. YAN ETKİLER: Bilinen bir yan etkisi yoktur. Çörek otu tohumu günlük yemeklerde kullanılmaktadır ve Ayurvedik preparatların %70'inden fazlasının içerisinde bulunmaktadır. Eğer Baraka'nın kendisine ağır geldiğini hissedecek biri olursa veya gastrit hikayesi olan hastalar daha az sıklıkta ve düşük dozda kullanabilirler.

7. ONAY: Baraka yağı Formulary Committee for Ayurvedic Medicine, Department of Ayurveda, Ministry of Health & Indigenous Medicine, Sri Lanka under Approval No. Ayu-mf-col-199 tarafından onaylanmıştır.

8. SAKLAMA KOŞULLARI: 25 °C'nin altında saklayınız, şişenin ağzını iyi kapatınız.

9. PAKETLEME: 60, 90 & 120 kapsüllük şişelerde.

DEĞERLENDİRME: Baraka firmasına ait bu preparat Sri Lanka'daki Sağlık Bakanlığı'nın Ayurvedik Ürünler Departmanından onay almıştır. Çörek otu farmokopelerde bulunan bir bitki olmadığından bu onayın şimdiye kadar yapılmış bilimsel çalışmaların sonuçlarına dayanarak genel bir prosedür oluşturulması sonucu verildiği söylenmektedir lakin bu onayın uluslararası bir anlamı bulunmamaktadır. Firma çörek otu yağlarına kendi bünyesinde oluşturduğu prosedür çerçevesinde toksikolojik analizler yapmaktadır. Bu durum ürünün güvenilirliğini artırsa da klinik çalışmalar yapılmadan ilaç formunda bir preparatmış gibi endikasyon, kontrendikasyon tarzı bilgilerin yazılması uygun değildir. Belirtilen kullanım şekillerinin birçoğunun hayvan deneyleriyle ispat edilmiş ancak klinik çalışmalar bulunmadığından kesin ifadelerle kullanım şekli belirtilmesi uygun değildir, kullanım dozlarının da bilimsel dayanakları yoktur.

4.2.1.4. ÇÖREK OTU TOHUM TOZU KAPSÜLLERİ¹⁶⁰



- 1. DOZAJ:** Doktorunuzun başka bir tavsiyesi olmadığı takdirde yetişkinlerde sabah ve akşam yemeklerden sonra 2'şer adet olmak üzere günlük 4 kapsül alınmalıdır.
- 2. ENDİKASYONLARI:** Besin desteği olarak.
- 3. KONTRENDİKASYONLARI:** Baraka yağı hamilelerde doktor tavsiyesi olmadıkça kullanılmamalıdır.
- 4. İÇERİK:** Herbir kapsül 250 mg çörek otu tohumu içerir.

Şekil 20: Çörek otu tohumu içeren kapsüller (2)

DEĞERLENDİRME: Baraka firmasına ait bu preparat Sri Lanka'daki Sağlık Bakanlığı'nın Ayurvedik Ürünler Departmanından onay almıştır. Çörek otu farmokopelerde bulunan bir bitki olmadığından bu onayın şimdiye kadar yapılmış bilimsel çalışmaların sonuçlarına dayanarak genel bir prosedür oluşturulması sonucu verildiği söylenmektedir lakin bu onayın uluslararası bir anlamı bulunmamaktadır. Firma çörek otu yağlarına kendi bünyesinde oluşturduğu prosedür çerçevesinde toksikolojik analizler yapmaktadır. Bu durum ürünün güvenilirliğini artırsa da klinik çalışmalar yapılmadan ilaç formunda bir preparatmış gibi endikasyon, kontrendikasyon tarzı bilgilerin yazılması uygun değildir. Belirtilen kullanım şekillerinin birçoğunun hayvan deneyleriyle ispat edilmiş bilimsel dayanağı vardır ancak klinik çalışmalar bulunmadığından kesin ifadelerle kullanım şekli belirtilmesi de uygun değildir, kullanım dozlarının da bilimsel dayanakları yoktur.

4.2.1.5. BARAKA JUNIOR (ÇOCUK) KAPSÜLLERİ¹⁶⁰



- 1. DOZAJ:** Doktorunuzun başka bir tavsiyesi olmadığı takdirde kahvaltıdan sonra 1 yumuşak jelatin kapsül alınmalıdır.
- 2. ENDİKASYONLARI:** Büyüme çağındaki çocuklarda besinsel destek amaçlı kullanılır. 6 yaş üstü için uygundur.

**Şekil 21: Çörek otu tohumu yağı
içeren çocuk kapsülleri**

- 3. KONTRENDİKASYONLARI:** Çörek otu tohumu yağına hassasiyeti olan çocuklarda kontrendikedir.
- 4. İÇERİK:** Her bir kapsül 150 mg çörek otu tohumu yağı içermektedir.
- 5. KULLANIM YOLU:** Oral
- 6. YAN ETKİLER:** Herhangi bir yan etkisi raporlanmamıştır.
- 7. SAKLAMA KOŞULLARI:** 25 °C'nin altında saklayınız, şişenin ağzını iyi kapatınız.
- 8. PAKETLEME:** 30 kapsüllük şişelerde.

DEĞERLENDİRME: Baraka firmasına ait bu preparat Sri Lanka'daki Sağlık Bakanlığı'nın Ayurvedik Ürünler Departmanından onay almıştır. Çörek otu farmokopelerde bulunan bir bitki olmadığından bu onayın şimdiye kadar yapılmış bilimsel çalışmaların sonuçlarına dayanarak genel bir prosedür oluşturulması sonucu verildiği söylenmektedir lakin bu onayın uluslararası bir anlamı bulunmamaktadır. Firma çörek otu yağlarına kendi bünyesinde oluşturduğu prosedür çerçevesinde toksikolojik analizler yapmaktadır. Bu durum ürünün güvenilirliğini artırsa da klinik çalışmalar yapılmadan ilaç formunda bir preparatmış gibi endikasyon, kontrendikasyon tarzı bilgilerin yazılması uygun değildir. Belirtilen kullanım şekillerinin birçoğunun hayvan deneyleriyle ispat edilmiş bilimsel dayanağı vardır ancak klinik çalışmalar bulunmadığından kesin ifadelerle kullanım şekli belirtilmesi de uygun değildir, kullanım dozlarının da bilimsel dayanakları yoktur.

4.2.1.6. BARAKA ÇÖREK OTU TOHUMU İÇEREN BALSAM¹⁶⁰



1. ENDİKASYONLARI: Soğuk algınlığı, aşırı aksırık, kontüzyon, burun irritasyonu, influenza, baş ağrısı, burkulma, eklem ağrıları, nezle, tonsilit, diş ağrısında sadece haricen kullanılabilir.

2. KULLANIM ÖNERİLERİ:

* Soğuk algınlığı, Influenza ve nazal tıkanıklıkta; Baraka balsam burun ve alın bölgesine sürülür.

Şekil 22: Çörek otu içeren balsam

- * Nezle, aşırı aksırık ve burun irritasyonunda; Burun ve kaşlara sürülerek ovulur.
- * Eklem ağrıları ve kontüzyonda; Ağrının hissedildiği bölgelere ovularak sürülür. Kuru ve hafif ısıtılmış ılık elbiseler giyilir.
- * Burkulmalarda; Etkilenmiş eklem bölgelerine zaman zaman sürülür. Eğer çok hareketli bir eklem bölgesiyse üzeri bandajla kapatılabilir.
- * Tonsilitte; Baraka balsamı boyun çevresine sürülür ve sık sık sıcak su içilir.
- * Baş ağrısında; Alın bölgesine balsam sürülür ve arada bir balsam inhalasyonu yapılır.
- * Nefes alma zorluğunda; Baraka balsam kaynayan bir miktar suya katılarak eritilir ve buharı inhale edilir.
- * Diş ağrısında; Temiz bir pamuğa bir miktar balsam sürülerek ağrıyan dişin hizasında yanağa konulur.
- * Kulak ağrısında; Balsam kulak çevresine bir pamuk yardımıyla sürülür.

3. PAKETLEME: 50g'lık paketlerde.

DEĞERLENDİRME: Baraka firmasına ait bu preparat Sri Lanka'daki Sağlık Bakanlığı'nın Ayurvedik Ürünler Departmanından onay almıştır. Çörek otu farmokopelerde bulunan bir bitki olmadığından bu onayın şimdiye kadar yapılmış bilimsel çalışmaların sonuçlarına dayanarak genel bir prosedür oluşturulması sonucu verildiği söylenmektedir lakin bu onayın uluslararası bir anlamı bulunmamaktadır. Firma, çörek otu yağlarına kendi bünyesinde oluşturduğu prosedür çerçevesinde toksikolojik analizler yapmaktadır. Bu durum ürünün güvenilirliğini artırsa da klinik çalışmalar yapılmadan ilaç formunda bir preparatmış gibi endikasyon, kontrendikasyon tarzı bilgilerin yazılması uygun değildir. Belirtilen kullanım şekillerinin birçoğunun hayvan deneyleriyle ispat edilmiş bilimsel dayanağı vardır ancak klinik çalışmalar bulunmadığından kesin ifadelerle kullanım şekli belirtilmesi de uygun değildir, kullanım dozlarının da bilimsel dayanakları yoktur.

4.2.1.7. BARAKA ÇÖREK OTU TOHUMU KREMi¹⁶⁰



1. ENDİKASYONLARI

Çörek otu kreminin antifungal, antibakteriyel, düz kasları rahatlatıcı etkileri olduğu kanıtlanmıştır. Bu bağlamda;

*Akne * Böcek ısırıkları

* Yanıklar * Kesikler

* Yaralar üzerinde haricen kullanımı uygundur.

Şekil 23: Çörek otu tohumu içeren krem

2. İÇERİK

Çörek otu yağı ve karanfil yağı içermektedir.

3. PAKETLEME

50 g'lık paketlerde.

DEĞERLENDİRME: Baraka firmasına ait bu preparat Sri Lanka'daki Sağlık Bakanlığı'nın Ayurvedik Ürünler Departmanından onay almıştır. Çörek otu farmokopelerde bulunan bir bitki olmadığından bu onayın şimdiye kadar yapılmış bilimsel çalışmaların sonuçlarına dayanarak genel bir prosedür oluşturulması sonucu verildiği söylenmektedir lakin bu onayın uluslararası bir anlamı bulunmamaktadır. Firma çörek otu yağlarına kendi bünyesinde oluşturduğu prosedür çerçevesinde toksikolojik analizler yapmaktadır. Bu durum ürünün güvenilirliğini artırsa da klinik çalışmalar yapılmadan ilaç formunda bir preparatmış gibi endikasyon, kontrendikasyon tarzı bilgilerin yazılması uygun değildir. Belirtilen kullanım şekillerininse birçoğunun hayvan deneyleriyle ispat edilmiş bilimsel dayanağı vardır ancak bu dayanaklar klinik çalışmalar bulunmadığından kesin ifadelerle kullanım şekli belirtilmesi de uygun değildir, belirtilen kullanım dozlarının da bilimsel dayanakları yoktur.

4.2.1.8. BLACK SEED HERB LOOSE-WHOLE SEEDS¹⁶¹

(Çörek otu şifalı, rahatlatıcı (bütün halinde) tohumları)



Çörek otu her zaman kuvvetli iyileştirici etkili bir bitki olmuştur. Ümmün sistemin güçlendirilmesinde, vücudun arındırılmasında, kanın temizlenmesinde, irritasyonlara karşı koruyucu ve uzun yaşamı destekleyici olarak kullanılmıştır. Günümüzde majör sağlık problemlerine bakteri, virüs, parazit veya mantar gibi mikroorganizmalar sebep olmaktadır. Klinik tedavi (allopatik ilaçlar) bireysel semptomları tedavi etmekte ve genellikle sentetik ve kimyasal maddeler, alkol ve diğer zararlı maddeleri içermektedir. Çörek otu etkili ve doğal bir tedavi sağlarken semptomlara sebep olan asıl etkenlerle savaşır.

**Şekil 24: Çörek otu tohumu
içeren kapsüller (3)**

Çörek otu dahili olarak alındığında çok zayıf veya çok kuvvetli reaksiyonlar gösteren bağışıklık sistemini regüle eder ve kronik, allerjik ve hormonal hastalıklara karşı mükemmel bir tedavi sunar. Kullanım yararları son derece fazladır. Çörek otu tohumu metabolizmayı destekler, sindirimi düzenler ve kan şekeri seviyesini düşürür. İntestinal sistemdeki solucan ve parazitleri yok eder. Bronşit ve öksürükte yatıştırıcıdır, vücut direncini artırır, menstürel periyotları düzenler, hızlı enerji sağlar, sperm sayısını artırır, sinir sistemini yatıştırır, saç gelişimini hızlandırır ve dökülmeyi yavaşlatır, deri kırıksıklıklarını önler ve çok daha fazlası...Tohumlarımız özel tarlalarda üretilir, tehlikeli kimyasallar, pestisitler ve herbisitler kültür için kullanılmaz.

KULLANIM: Bitkisel destek amaçlı olarak sabahları tam bir çay kaşığı alınmalıdır.

İÇİNDEKİLER: Çörek otu tohumu (*N. sativa*)

NOT: Bu bilgilerin FDA'da onayı yoktur. Bu ürün teşhis, tedavi ve herhangi bir hastalığı önleyici amaçla kullanılmamalıdır.

DEĞERLENDİRME: Bu preparat bir gıda takviyesi olduğundan endikasyon belirtilmesi doğru değildir. Kullanım şekillerinin bilimsel dayanakları vardır ancak ürünlere olağanüstülükler katıcı; “bu hastalıklar için çok idealdir, son derece etkilidir” ve benzeri ifadeler kullanılması doğru değildir. Ürünlerin alt kısımlarında bir not olarak “Bu bilgilerin FDA'da onayı yoktur. Bu ürün teşhis, tedavi ve herhangi bir hastalığı önleyici amaçla kullanılmamalıdır” ibaresinin bulunması doğru bir davranıştır.

4.2.2. Çörek Otu Tohumu veya Yağını Karışım Halinde İçeren Preparatlara Örnekler

Çörek otu ürünlerinin çeşitli bitki kombinasyonlarında içeren çok fazla ürün bulunmaktadır. Aşağıda bu ürünlerden bazılarının şekilleri gösterilmektedir.



Şekil25: Çörek otu ekstra besleyici kapsülleri¹⁶¹



Şekil 26: Kudret narı ve çörek otu tohumu içeren kapsüller¹⁶⁰



Şekil 27: Çörek otu tohumu ve sarımsak yağı içeren yumuşak jelatin kapsüller¹⁶⁰



Şekil 28:Yılan kökü ve çörek otu içeren kapsüller¹⁶⁰



Şekil 29: Çörek otu yağı ve glikozamin içeren yumuşak jelatin kapsüller¹⁶⁰



Şekil 30: Çörek otu ve gece sefası yağı içeren yumuşak jelatin kapsüller¹⁶⁰



Şekil 31: Çörek otu ve hindistan cevizi yağı içeren yumuşak jelatin kapsüller¹⁶⁰



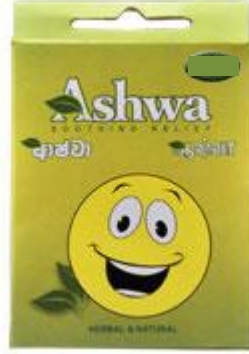
Şekil 32: Çörek otu ve balık yağı içeren yumuşak jelatin kapsüller¹⁶⁰



Şekil 33: Çörek otu tohum tozları ve köri yaprağı içeren kapsüller¹⁶⁰



Şekil 34: Çörek otu tohum tozları, kargagözü ve japon feneri sarmaşığı içeren kapsüller¹⁶⁰



Şekil 35: Çörek otu yağı, ökaliptus yağı, mentol, kafur, terpinol ve klorotimol içeren inhalasyon kapsülleri¹⁶⁰



Şekil 36: Aloe vera, cadı fındığı, nane yağı ve çörek otu yağı içeren akne jeli¹⁵⁹



Şekil 37: Çörek otu yağı, bal, arı sütü, propolis, Sibirya ginseng, zencefil kökü, anason, yeşil çay yaprağı ekstresi, meyan kökü, hurma tozu, sarımsak ve zeytinyağı içeren macun¹⁶¹



Şekil 38: Çörek otu yağı, keten yağı, gece sefası yağı, zeytinyağı ve vitamin E içeren egzema-sedef tedavi yağı¹⁶¹

4.2.3. Türkiye’deki Ürönlere Örnekler

Konunun başında da belirttiğimiz gibi ölkemizde çok fazla ürün bulunmamaktadır. Varolan birkaç çeşit aşağıda gösterilmiştir:



Şekil 39: Çörek otu tohum örnekleri¹⁶²⁻¹⁶³

Ürün Bilgisi: Ürünün içeriğinde sadece çörek otu tohumu barındırdığı belirtilmektedir.

Değerlendirme: Yukarıdaki ürünler baharat amaçlı satıldığı için Tarım Bakanlığı’ndan onay alınarak, gıda takviyesi niteliğinde piyasaya sürölmektedir. İçeriğinde endikasyon belirtilmemektedir. Tedavi edici bilgiler verilmeksizin bu şekilde onay alarak piyasaya girmesinde bir sakınca yoktur. Ancak üretim koşullarının düzenli olarak denetlenmesi gerekmektedir.



Şekil 40: Çörek otu yağ örnekleri^{164,165,166,167}

Ürünlere Dair Bilgiler: Ürünlerin içerisinde çörek otu yağı içerdikleri belirtilmektedir.

Değerlendirme: Ülkemizde soğuk pres yöntemi ve süperkritik akışkanlarla çörek otu yağları elde edilmekte ve şişelenerek satışa sunulmaktadır. Aktarlarda bir çok markaya rastlamak mümkündür. Yukarıdaki şekilde görülen ürünlerdeki çörek otu yağlarının renkleri ve kokuları birbirinden ciddi farklılıklar göstermektedir. Bu durum bu ürünlerin bir kısmında veya tamamında tağşiş olduğunu göstermektedir. Bu durum piyasada satılan yağlara yeterli kontrol ve laboratuvar denetimlerinin daha sık yapılması gerektiğini ortaya koymaktadır. Tarım Bakanlığı'ndan onay alan bu ürünlerin adeta bir ilaçmış gibi satışına engel olunmalı bir gıda takviyesi olarak satılırken de gerekli laboratuvar analizleri yapılarak tağşişin önüne geçilmelidir.



Şekil 41: Çörek otu kahvesi^{168,169}

Ürün Bilgisi: Çörek otu tohumları güzelce kavrulur ve değirmende toz haline gelinceye değin öğütölüp içersine yine kavrulmuş nohut tozu ilave edilir. Çörek otu kahvesi aynı Türk kahvesi gibi pişirilir. Pişme sıcaklığı, süresi ve su kahve oranı Türk kahvesine eşittir. Tadı Türk kahvesini arattırdığı için Türk kahvesinin yerini alamamıştır. Bununla birlikte bilinmesi gereken bir şey daha var ki çörek otu pişirildiği veya kavrulduğu zaman faydalı özelliklerinin birçoğu kaybolmaktadır. Bu şekilde faydadan çok sadece keyif verebilir.

Değerlendirme: Ürün tedavi edici bir ilaç formunda sunulmamaktadır. Ürünün içeriğinde bilimselliğe aykırı düşecek bir bilgiye rastlanmamaktadır.

5. SONUÇ ve TARTIŞMA

Çalışmamızda *N. sativa* bitkisinin botanik özellikleri, bitki için ülkemizde ve dünyada kullanılan isimler ve dağılımı, kullanım şekilleri, tohum ekstreleri ve yağlar üzerinde yapılan kimyasal çalışmalar, *N. sativa* sabit ve uçucu yağlarının elde edilme yöntemleri, özellikleri ve kimyasal içerikleri, çörek otu tohumlarının gıda değeri, *in-vitro* ve *in-vivo* ortamlarda yapılan biyolojik aktivite çalışmaları, klinik çalışmalar, yan etkiler ve toksisite, ülkemizde ve dünyada çörek otu içeren preparatlar hakkındaki bilgiler ayrıntılı bir şekilde derlenmiştir.

Literatür araştırmalarımız sonucunda *N. sativa*'nın daha çok Asya ve Afrika kıtasının iklim koşullarında iyi yetişen ve yüzyıllardır halk tababetinde kullanımı olan bir bitki olduğu anlaşılmıştır. Çörek otunun tedavi amacıyla daha çok tohumları tercih edilmekte, tohumlar doğrudan tüketilmekte veya ekstreleri, uçucu ve sabit yağları kullanılmaktadır. Çörek otu tohumlarının baharat olarak kullanımı, sahip olduğu biyolojik aktiviteleri ve düşük toksisitesi nedeniyle bütün dünyada yaygınlaşmıştır. Son derece aktif bir ticaret pazarı bulunan çörek otunun ülkemizde de ithalat ve ihracatı yapılmaktadır.

Şimdiye kadar yapılan kimyasal analizlerin sonucunda çörek otunun yapısında farklı kimyasal gruplar tespit edilmiştir. Yapıdaki fenolik bileşiklerden TQ çörek otunun içerisinde yüksek oranda bulunmakta ve bu sebeple bir çok etkiden sorumlu olduğu düşünülmektedir. Ayrıca önemli olan bir diğer nokta da tohumun yapısında doğada oldukça nadir bulunan indazol alkaloitlerinin örneklerinin bulunmasıdır. Gün geçtikçe sayısı artan çalışmalarla yapıdaki yeni bileşikler tespit edilmeye devam etmektedir. Kimyasal çalışmaların gösterdiği bir diğer önemli sonuç ise çörek otu tohumlarının doymamış yağ asitleri yönünden zengin olmasıdır. Bu durum çörek otunun insan sağlığı açısından önemini daha da artırmaktadır.

Çörek otu tohum ekstreleri ve yağları üzerine şimdiye kadar yapılmış biyolojik aktivite çalışmaları da her geçen gün artarak devam etmektedir. Bu çalışmaların sonucunda çörek otunun anti-enflamatuvar, analjezik, antioksidan, antikanser, antitümör, immunprotektif, hepatoprotektif, antiseptik, antimikrobiyal ve diğer birçok aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir.

Çörek otuna dair klinik çalışmalar da olmakla birlikte, hayvan deneyleri klinik deneylerle desteklenmeli ve ilaç olarak kullanıma sunulabilmesi adına faz çalışmaları başlatılmalıdır. Bu mucizevi bitki bilimsel formülasyonlarla desteklenerek insanlığa kazandırılmalıdır.

Çalışmamız süresince bitkiye ait batıda bir farmakope kaydının bulunmaması sebebiyle yaptığımız deneysel analizlerde genel kabul görmüş ve Avrupa Farmakopesi'ndeki farmakognozik yöntemlerden yararlandık. Bu amaçla aktarlardan temin ettiğimiz çeşitli tohum örnekleri üzerinde makroskobik ve mikroskobik incelemeler, yabancı madde ve su miktar tayini, bütün kül, sabit yağ elde edilmesi ve mineral madde analizi işlemlerini uyguladık. Analizlerimiz neticesinde açığa çıkan sonuçlar dünyada yapılan diğer çalışmalarla uyum içinde bulundu. Tohum numunelerimizde yaptığımız incelemeler sonucunda en parlak ve temiz görünümlü, ayrıca yabancı madde miktarı en az olan tohum Denizli numunesi olarak tesbit edilmiştir. Yabancı madde miktarı en yüksek olan ve en mat renkli numune ise Suriye'den gelen tohumlarda açığa çıkmıştır. 50 g numuneyle çalıştığımız deneyde farklı bölgelere ait tohumlardan elde ettiğimiz yağlar içerisinde Denizli'den gelen tohumların sabit yağ içeriği en yüksek bulunmuştur. Denizli numunesini sırasıyla Suriye, Hindistan, Antalya ve Aydın numuneleri takip etmiştir. Ortalama % sabit yağ içeriği ise %39,54 çıkmıştır. 30 g numuneyle yaptığımız sabit yağ elde etme çalışması sonucunda ise ortalama % sabit yağ içeriği %28,91 çıkmıştır. İki

çalışmada elde edilen % sabit yağ içerikleri arasındaki farktan, yağ verimliliğinde kullanılan tohum miktarının da etkisi olduğu anlaşılmaktadır.

Ortalama % kül miktarı %3,5 ile %4 arasında değişim göstermiştir. Bu oran Tunus (4,86) ve İran (4,41) orjinli çörek otu tohumlarıyla yapılan literatür çalışmalarında açığa çıkan kül miktarlarıyla uyum içindedir. Mikroskobik analizlerin sonucunda ise; tohumda daha çok testâ parçaları, yağ damlacıkları ve parenkima hücrelerine rastlanmıştır. Yapılan deneysel çalışmaların bir bölümünün sonuçları aşağıdaki tabloda gösterilmektedir.

Tablo 9: Yapılan deneyler:

Numuneler	Yabancı Madde Miktar Tayini (%)	Kül Miktar Tayini (%)	Sabit Yağ Miktarı (%)	Su Miktar Tayini (%)
T1	0,24	4,07	28,05 - 37,03	8,33
T2	0,19	4,15	26,94 - 37,05	4,99
T3	0,01	3,53	29,45 - 42,78	4,58
T4	0,13	3,68	31,27 - 38,71	5,41
T5	0,36	3,78	28,84- 42,12	7,08

Mineral madde analizi sonucunda ise genel anlamda çörek otu tohumlarının zengin bir mineral içeriğe sahip olduğu anlaşılmıştır. Tohumlarda ve sabit yağ analizi sonucunda elde ettiğimiz yağ numunelerinde B, Ca, Cd, Cr, Cu, Fe, K, Mg, Mn, Mo, Na, Ni, P, Pb, S ve Zn içeriklerine bakılmıştır. Bu elementlerin tamamı belli oranlarda tohum ve yağ numunelerinde çıkmıştır. İnsan sağlığı açısından son derece önemli olan bu minerallerin numunelerde bulunma oranlarında ise farklılıklar görülmüştür. Genel bir karşılaştırma yapacak olursak Aydın ve Suriye'ye ait tohum numunelerindeki mineral oranları diğerlerine kıyasla daha yüksek bulunmuştur. Bunu sırasıyla Denizli, Antalya ve Hindistan numuneleri takip etmiştir. Yağlarda ise Aydın'a ait tohum numunelerinden

elde edilen yağın mineral madde oranları da diğerleri ile kıyaslandığında yüksek çıkmıştır. Bunu sırasıyla Antalya, Denizli, Suriye ve Hindistan izlemiştir. Bu çalışma sonucunda tohum numunelerinin mineral madde içerikleri tohumlardan elde edilen yağların mineral madde içeriklerinden çok daha yüksek bulunmuştur. Bu durum, bir gıda takviyesi olarak tüketilmek istendiğinde, mineral madde içeriği açısından tohum olarak tüketilmesinin, yağ olarak tüketilmesinden daha yararlı olacağını göstermektedir. Numunelerde baktığımız ve belli seviyelerin üstünde olmaması gereken Cd ve Pb gibi toksik minerallerle, bitkilerin büyüme hızını olumsuz yönde etkileyen Na düzeyleri açısından bir değerlendirme yapacak olursak numunelerin bu anlamda insan sağlığı açısından bir risk oluşturmadığını söyleyebiliriz. Yaptığımız bu analizin sonuçları Tunus ve İran orijinli çörek otu tohumlarına uygulanan mineral madde analizlerinin sonuçlarıyla uyum içindedir. K oranı Aydın, Mg oranı Denizli, P oranı Antalya, Aydın ve Denizli, Cu oranı da Denizli numunelerinde Tunus ve İran kökenli tohumlardan daha yüksek çıkmıştır.

Farklı yetiştirme koşulları, çevresel faktörler, toprak özellikleri, tarımsal uygulamalar, işleme, depolama şartları, mineral içeriklerini etkileyebilmektedir. Numunelerimizdeki mineral içeriklerinin farklılıkları üzerinde bu durumların da etkisinin olması ihtimali yüksektir.

Çörek otu taşıyan preparatlar incelendiğinde Türkiye’de ve dünyada bir çok ürün olduğu tespit edilmiştir. Bu ürünler çörek otu tohum ve yağlarını ya tek başlarına ya da diğer bitkilerle karışım halinde içermektedirler. Türkiye’deki ürünlerin genellikle aktarlar ve web siteleri aracılığıyla satıldığı tespit edilmiştir. Bu tip satışlarda, ürünler hemen her yerde deva olarak sunulmaktadırlar. Ayrıca bu ürünlerin bir kısmında Tarım ve Köy İşleri Bakanlığı’nın gıda destekleri etiket yönetmeliğine aykırı olarak ambalaj üzerine kullanımla ilgili bilgiler yazılmıştır; önemli bir kısmında ise web sitelerindeki tanıtımlarda kullanımla ilgili bilgiler

verilmiştir. Bu bilgilerin çoğu, bilimsel esasa dayanmamaktadır. Ayrıca yeterli kontroller yapılmadığı için bu tip ürünlerin içerisine başka çiçek yağları karıştırılmak suretiyle tağşişe sık rastlanmaktadır. Dünyada satılan preparatlarda da aynı yanlışlıkların olduğu, birçoğunda prospektüs bilgileri verilerek ürünlere olağanüstülükler katıcı özellikler yazıldığı görülmüştür. Bazı firmalar da kendi içlerinde oluşturdukları protokollerle toksikolojik analizler yaparak sabit yağ elde etmektedirler. Çörek otu tohum ve yağlarının tüm dünyada sağlıklı bir şekilde kullanılabilmesi için bitkinin farmakopelere girmesinin ardından gerekli analizler ve klinik çalışmaların bilimsel ortamlarda yapılmasının önü açılmalıdır.

6. ÖZET

N. sativa L. geçmişi çok eski medeniyetlere dayanan, günümüzde ise genellikle Akdeniz lkelerinde kullanımı yaygın, *Ranunculaceae* familyasına ait tek yıllık otsu bir bitkidir. Son yıllarda üzerindeki çalışmaların hızla arttığı çörek otuna dair batıda henüz bir farmakope kaydı bulunmamaktadır. Ticarete yağının daha çok tercih edildiği bitkinin kimyasal yapısı son derece karmaşıktır ve henüz içindeki bileşiklerin tamamı aydınlatılamamıştır. Tohumda steroidler, terpenler, fenolik bileşikler, alkoller, esterler, nötral lipitler, yağ asitleri, proteinler, vitaminler ve mineraller bulunmaktadır. Fenolik bileşiklerden TQ oranı yüksek olup biyolojik etkilerden sorumlu olduğu dşnlmekle birlikte yapılan çalışmalar çörek otunun bir bütün halinde daha etkili olduğunu, kendi içinde adeta bir sinerji oluşturduğunu ortaya koymaktadır. *N. sativa* zerine *in-vivo* ve *in-vitro* ortamlarda birçok biyolojik aktivite çalışması yapılmış, bunların sonucunda deneysel verilerle desteklenen anti-enflamatuvar, analjezik, antioksidan, antikanser, antitümör, immunprotektif, hepatoprotektif, antisestodal, antimikrobiyal ve diğer birçok aktivite tesbit edilmiştir. Ayrıca yapılan çalışmalarda çörek otunun toksisitesinin düşüklüğü ve yan etkilerinin azlığı da bitkiye olan ilgiyi artıran diğer bir unsur olarak karşımıza çıkmaktadır.

Çalışmamızın deneysel kısmında farklı yerlerden temin edilen çörek otu tohum numuneleri üzerinde makroskopik ve mikroskopik incelemeler, yabancı madde, su ve kl miktar tayinleri, sabit yağ elde edilmesi ve mineral madde analizi yapılmıştır. Bu çalışmaların sonuçları literatürlerle uyum içinde bulunmuştur.

Sonuç olarak bitkiye gereken değerin verilerek ilaç formunda kullanıma sunulabilmesi için gerekli şartların sağlanması ve bilinçli tüketimin nnn aılması gerektiğini söylemek mümkündür.

7. SUMMARY

N. sativa L. is a annually herbaceous plant belongs to *Ranunculaceae* family which is known old civilizations and usually uses in Mediterranean countries recently. There is no pharmacopeia for *N. sativa* which of the studies are being increased currently. Oil of the *N. sativa* is preferred rather than its seeds in trade. The chemical composition of *N. sativa* is very complicate and all of the compounds have not known yet. There are steroids, terpenes, phenolic compounds, alcohols, esters, neutral lipids, fatty acids, proteins, vitamins and minerals in the seeds. Also the thymoquinon's rate which is phenolic compounds is high and it is accountable from some biologic activities. But some trials were showed that *N. sativa* seeds are effective with all of the seed because of the synergetic interaction. There were a lot of *in-vitro* and *in-vivo* biologic activity studies and the result of these were showed anti-inflammation, analgesic, antioxidant, anticancer, adaptogen and antitumor, immune protective, hepatoprotective, antisestodal, antimicrobial and others with seeds. And we must to say that the seed's toxicity is very low.

In our study we made macroscopic and microscopic inspections, foreign materials, water and ash rates, essential oil glean from seeds and minerals analyses in this study.

Finally, necessary environment have to obtain for present a drug from the plant and need to countenance conscious consumption.

8. KAYNAKLAR

1. Baytop T. Türkiye’de Kullanılan Tıbbi Bitkiler, Türkiye’de Bitkiler ile Tedavi. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 189-90,1999.

2. Khan MA. Chemical composition and medicinal properties of *Nigella sativa* Linn. Inflammopharmacology. 1999;7(1):15-35.

3. Zawahry MR. Isolation of a new hypotensive fraction from *N. sativa* seeds. Kongr Pharm Wiss Vortr Origenatitt 1963; 23: 193-203.

4. Nasr SH. Avicenna, Ibn Sina Canon of Medicine, al-Qanun fi’l-Tibb. Volume 1. USA: Great Books of the Islamic World, Kazi Publications; 2008.

5. Çörek otunun sistematikteki yeri, Çörek otuna verilen isimler, Çörek otunun dağılımı 19 Aralık 2011. URL: http://turkherb.ibu.edu.tr/index.php?sayfa=1&tax_id=148.

6. Davis PH 1965. *Nigella* L., pp. 98-105. In: Davis PH (ed.), Flora of Turkey and the East Aegean Islands, vol.1. Edinburgh University Press, Edinburgh.

7. Davis PH 1988. *Nigella* L., pp. 13-14. In: Davis PH (ed.), Flora of Turkey and the East Aegean Islands, vol.10. Edinburgh University Press, Edinburgh.

8. Baytop T. Bitki Adları Sözlüğü. 3. Basım. Ankara: Türk Dil Kurumu Yayınları; 2007.

9. Hegnauer R. Chemotaxonomic der Pflanzen. Birkhauser, Verlag, Basel and Stuttgart. 1973; pp. 43.

10. Bown D. Encyclopedia of herbs and their uses. Dorling Kindersley Limited, London. 2002; pp. 287-9.

11. Donmez AA, Mutlu B, et al. A new species of *Nigella* (*Ranunculaceae*) from Turkey. Botanical Journal of the Linnean Society 2004; 146: 251-5.

12. Dadandi MY, Kökdil G, İlçim A, Özbilgin B, et al. Seed macro and micro morphology of the selected *Nigella* (*Ranunculaceae*) taxa from Turkey and their systematic significance. Biologia 2009; 64/2: 261-70.

13. Çörek Otuna Verilen İsimler 24 Nisan 2010 URL: (Encyclopedia of Spices) <http://www.theepicentre.com/Spices/nigella.html>

14. Çörek Otu Tarımı, Doç. Dr. Mehmet ZENGİN, S.Ü. Ziraat Fakültesi, Toprak Bölümü 24 Ekim 2011. URL: http://www.tarimkutuphanesi.com/Corek_otu_yetistiriciligi Yrd. Doc. Dr. Mehmet ZENGİN S.U.Ziraat Fak.01591.html

15. Tarım ve Köy İşleri Bakanlığı Strateji Geliştirme Başkanlığı B.12.0.SGB.0.03-610-2964 no.lu 30/07/2009 Tarihli Soru Önergesi'ne İlişkin Çörek Otuyla İlgili Verilen Cevap

16. www.tuik.gov.tr aracılığıyla T.C. Başbakanlık İstatistik Kurumu Yayın ve Bilgi Dağıtım Daire Başkanlığı Bilgi Dağıtım Grubu yetkililerince arşivlerden derlenerek hazırlanmış B.02.1.TÜİ.0.78.01.01-622.02-65 sayılı, 171-İstatistiki Bilgi Talebi konulu resmi nitelikli bir belgedir (03.01.2011)

17. Mabberley DJ. The Plant-Book. Third Edition, p.490. Seattle: University of Washington Botanic Gardens; May 2008.

18. Kaya M. Riyazü's-Salihin Buhari Tıbb 7 Müslim Selam 88. İstanbul: Erkam Yayınları; 2001.

19. Al-Jawziyya IIQ, Al-Akili IM. Natural Healing with the Medicine of The Prophet. Philadelphia, U.S.A.: Pearl Publishing House; 1993.

20. Sezik E, Yesilada E, Honda G, Takaishi Y, Takeda Y, Tanaka T. Traditional Medicine in Turkey X. Folk Medicine in Central Anatolia, *J Ethnopharmacol.*, 2001;75, 95-115.

21. Honda G, Yesilada E, Tabata M, Sezik E, Fujita T, Takeda Y, Takaishi Y, Tanaka T, et al. Traditional Medicine in Turkey. VI. Folk Medicine in West Anatolia: Afyon, Kütahya, Denizli, Muğla, Aydın Provinces. *J Ethnopharmacol* 1996; 53: 75-87.

22. Yesilada E, Honda G, Sezik E, Tabata M, Fujita T, Tanaka T, Takeda Y, Takaishi Y, et al. Traditional Medicine in Turkey. V. Folk Medicine in the Inner Taurus Mountains. *J Ethnopharmacol* 1995; 46: 133-52.

- 23.** Al-Yahya MA. Phytochemical studies of the plants used in traditional medicine of Saudi Arabia. *Fitoterapia* 1986; 57 (3): 179-82.
- 24.** Lutterodt H, Luther M, Slavin M, Yin JJ, Parry J, Gao JM, Yu L, et al. Fatty acid profile, thymoquinone content, oxidative stability, and antioxidant properties of cold-pressed black cumin seed oils. *Food Science and Technology*, 2010; 43: 1409-13.
- 25.** Basha LIA, Rashed MS, Aboul-Enein HY, et al. TLC assay of timokinone in black seed oil (*Nigella sativa* L.) and identification of ditimokinone and thymol. *Liquid Chrom* 1995; 18:105-15.
- 26.** Houghton PJ, Zarka R, Delasheras B, Hoult JRS, et al. Fixed oil of *Nigella sativa* and derived timokinone inhibit eicosanoid generation in leukocytes and membrane lipid-peroxidation. *Planta Medica* 1995; 61: 33-36.
- 27.** Mahfouz M, El-Dakhakhny M, et al. The isolation of a crystalline active principle from *Nigella sativa*. *Pharm Sci United Arab Rep* 1966; 1: 9-19.
- 28.** Merfort I, Wray V, Barakat HH, Hussein SAM, Nawwar MAM, Willuhn G, et al. Flavanol triglycosides from seeds of *N. sativa*. *Phytochemistry* 1997; 46: 359-63.
- 29.** Menounos P, Staphylakis K, Gagiou D, et al. The sterols of *Nigella sativa* seed oil. *Phytochemistry* 1986; 25: 761-3.
- 30.** Salama RB. Sterols in the seed oil of *N. sativa*. *Planta Med* 1973; 24 (4): 375-7.

31. Cheikh-Rouhou S, Besbes S, Hentati B, Blecker C, Deroanne C, Attia H, et al. *Nigella sativa* L.:Chemical composition and physicochemical characteristics of lipid fraction. Food Chemistry 2007;101:673-81.

32. Mehta BK, Verma M, Gupta MJ, et al. Novel Lipid Constituents Identified In Seeds of *Nigella sativa* (Linn). Braz Chem Soc 2008;19 (3): 458-62.

33. Al-Gaby AMA. Amino acid composition and biological effects of supplementing broad bean and corn proteins with *N. sativa* (black cumin) cake protein Nahrung 1998; 42(5): 290-4.

34. Atta-Ur-Rahman Malik S, Ahmad S, Choudhary I, Habib-Ur-rahman, et al. Nigellimine N- oxide a new isoquinoline alkaloid from the seeds of *N. sativa*. Heterocycles 1985b; 23: 953-55.

35. Atta-Ur-Rahman Malik S, Zaman K, et al. Nigellimine a new isoquinoline alkaloid from the seeds of *N. sativa*. J. Natural Products-Lloydia 1992; 55: 676-78.

36. Atta-Ur-Rahman Malik SHeCH, Clardy J, et al. Isolation and structure determination of nigellicine, a novel alkaloid from the seeds of *N. sativa*. Tetrahedron Lett 1985a; 26: 2759-62.

37. Atta-Ur-Rahman Malik S, Hasan SS, Choudhary MINICZ, Clardy J, et al. Nigellidine a new indazole alkaloid from the seeds of *Nigella sativa*. Tetrahedron Lett 1995; 36: 1993-6.

38. Hashim EM, El-Kiey MA, et al. *Nigella sativa* seeds of Egypt. Egypt J Pharmac Sci United Arab Rep 1962; 3: 121-33.

39. El-Alfy TS, El-Fatary HM, Toama MA, et al. Isolation and structure assignment of an antimicrobial principle from the volatile oil of *N. sativa* L. seeds. Pharmazie 1975; 30: 109-11.

40. Rathee PS, Mishra SH, Kaushal R, et al. Antimicrobial activity of essential oil, fixed oil and unsaponified matter of *N. sativa* L.. Indian J Pharmac 1982; 44: 8-10.

41. Ebrahiem EE. Solvent extraction of *N. sativa* oil from black seed. Alexandria Eng J 1998; 37 (2): 35-42.

42. Turkay S, Burford MD, Sangun MK, Ekinci E, Bartle KD, Clifford AA, et al. Deacidification of black cumin seed oil by selective supercritical carbondioxide extraction. J Amer Oil Chem Soc 1996; 73: 1265-70.

43. Ustun G, Kent L, Cekin N, Civelekoglu H, et al. Investigation of the technological properties of *N. sativa* (black cumin) seed oil. J Amer Oil Chem Soc 1990; 67: 958-60.

44. Dandik L, Aksoy HA, et al. The enzymatic hydrolysis of *N. sativa* (black cumin) seed oil in situ. Turkish VIIIth National Symposium on Chemistry and Chemical Engineering. Marmara Univ. Fac. Sci. Lett., İstanbul, 1992a Sept 15-17; Vol. 4,107-10.

45. SASO 1333, GS 670 (Suudi Arabian Standardization Organization 1333, Gulf Standardization 670).

46. "Cold-pressed method" (Soğuk Pres Metodu) 27 Eylül 2011. URL: http://www.herbs2000.com/h_menu/cold_pressed.htm

47. “What is cold-pressed oil?” (Soğuk Preslenmiş Yağ Nedir ?) 27 Eylül 2011. URL:<http://www.wisegeek.com/what-is-cold-pressed-oil.htm>

48. Bhakare HA, Kulkarni AS, Khotpal RR, et al. Lipid composition of some seeds of central India. J Food Sci & Tech Mysore 1993; 30: 54-55.

49. Abdel-Ghany AY, El-Shahat NA Khallil MY, et al. Comparative studies on the chemical composition of Egyptian black cumin, Japanese radish and chinese garlic organs. Adv Food Sci 1998; 20 (3/4): 79-82.

50. Hassanein MMM, El-Shami SM, El-Mallah MH, et al. Investigation of Lipids Profiles of *Nigella*, *Lupin* and *Artichoke* Seed Oils to be Used as Healty Oils. Journal of Oleo Science, 2011; 60(3): 99-100.

51. Nergiz C, Otles S, et al. Chemical composition of *N. sativa* L. seeds. Food Chemistry 1993; 48 (3): 259-61.

52. Sener B, Kusmenoglu S, Mutlugil A, Bingol E, et al. A study with seed oil of *N. sativa*. Gazi Uni Eczacilik Fak Derg 1985;2(1):1-7.

53. Aitzetmuller K, Werner G, Ivanov SA, et al. Seed oils of *Nigella* species and closely related genera. Ocl-Oleagineux Corps Gras Lipides 1997; 4: 385-88.

54. Abdel-Aal ESM, Attia RS, et al. Characterization of black cumin (*N. sativa*) seeds 1 Chemical composition and lipids. Alexandria Sci Exch 1993a; 14 (4): 467-82.

55. Zeitoun MAM, Neff WE, et al. Fatty acid, triacylglycerol, tocopherol, sterol, phospholipid composition and oxidative stability of Egyptian *Nigella sativa* seed oil. *Ocl-Oleagineux Corps Gras Lipides* 1995; 2: 245-8.

56. Nickavar B, Majob F, Javidnia K, Amoli MAR, et al. Chemical Composition of the Fixed and Volatile Oils of *N. sativa* L., from Iran *Z Naturforsch*, received February 18/March 31,2003; 58c:629-31.

57. Aboutable EA, El-Azzouny AA, Hammerschmidt FJ, et al. Aroma volatiles of *Nigella sativa* L. seeds, *Progress in Essential Oil Research, Proceedings of The International Symposium on Essential Oils*. Brunke EJ (Edited by), de Gruyter, Berlin, Germany,1986; 44-55.

58. Ramadan MF, Mörsel JT, et al. Analysis of glycolipids from black cumin (*N. sativa* L.), coriander (*Coriandrum sativum* L.) and niger (*Guizotia abyssinica* Cass.) oilseeds. *Food Chemistry* 2003; 80:197-204.

59. Juknevičienė G, Dagyte S, Stankevičienė N, et al. Biological properties and essential oils of some spice plants grown at the Kaunas botanical garden (2. Plants, the seeds of which are used as a raw material for spicery). *Liet TSR Mokslu Akad Darb Ser C* 1977; 3: 9-16.

60. Abdel-Aal ESM, Attia RS, et al. Characterization of black cumin (*N. sativa*) seeds 2 Proteins. *Alexandria Sci Exch* 1993 (b); 14 (4): 483-96.

- 61.** Al-Gharably NM, Badary OA, Nagi MN, Al-Shabanah, OA, Al-Sawaf HA, Al- Jassir MS, et al. Chemical composition and microtota of black cumin (*Nigella sativa* L.). Food Chemistry 1992; 45: 239-42.
- 62.** Babayan VK, Koottungal D, Halaby GA, et al. Proximate analysis, fatty acid and amino acid composition of *N. sativa* L. seeds. J Food Sci 1978; 43(4): 1314-19.
- 63.** Takruri HRH, Dameh MAE, et al. Study of the nutritional value of black cumin seeds (*N. sativa* L.). J Science of Food and Agriculture 1998; 76: 404-10.
- 64.** Siong TE, Choo KS, Shahid SM, et al. Determination of iron in foods by the atomic absorption spectrophotometric and calorimetric methods. Pertanika 1989b; 12 (3): 313-22.
- 65.** Siong TE, Choo KS, Shahid SM, et al. Determination of calcium in foods by the atomic absorption spectrophotometric and titrimetric methods. Pertanika 1989a; 12(3): 303-11.
- 66.** Chakravarty N. Inhibition of histamine release from mast cells by Nigellone. Annals of Allergy 1993; 70: 237-42.
- 67.** Haq A, Abdullatif M, Lobo PI, Khabar KSA, Sheth KV, Al-Sedairy ST, et al. *Nigella sativa* effect on human lymphocytes and polymorphonuclear leukocyte phagocytic activity. Immunopharmacol 1995; 30: 147-55.

68. Hajhashemi V, Ghannadi A, Jafarabadi H, et al. Black Cumin Seed Essential Oil, as a Potent Analgesic and Antiinflammatory Drug, *Phytotherapy Research* 2004; 18: 195-9.

69. Gazzar ME, Mezayen RE, Nicolls MR, Marecki JC, Dreskin SC, Nomiya H, et al. Effect of thymoquinone on cyclooxygenase expression and prostoglandin production in a Mouse model of allergic airway inflammation. *Immunol lett* 2006; 106: 72-81.

70. Marsik P, Kokoska L, Landa P, Nepovim A, Soudek P, Vanek T, et al. *In vitro* inhibitory effects of thymol and quinones of *Nigella sativa* seeds on cyclooxygenase-1 and -2 catalyzed prostoglandin biosyntheses. *Planta med* 2005; 71 (8):739-42.

71. Raj Kapoor B, Anandan R, Jayakar B, et al. Anti-ulcer effect of *Nigella sativa* Linn. against gastric ulcers in rats. *Curr Sci* 2002; 82 (2): 25.

72. Mbarek LA, Mouse LA, Elebbadi N, Bensalah M, Gamouh A, Aboufatima R, Benharref A, Chait A, Kamal M, Dalal A, Zyad A, et al. Anti-tumor properties of blackseed (*N. sativa* L.) extracts. *Brazilian Journal of Medicine and Biological Research* 2007; 40: 839-47.

73. Salomi MJ, Nair SC, Panikkar KR, et al. Inhibitory effects of *Nigella sativa* and Saffro (*Crocus sativus*) on chemical carcinogenesis in mice. *Nutrition and Cancer - An International J* 1991;16: 67-72.

74. Salomi NJ, Nair SC, Jayawardhanan KK, Varghese CD, Panikkar KR, et al. Antitumour principles from *N. sativa* seeds. *Cancer Lett* 1992; 63: 41-46.

75. Swamy SM, Tan BK, et al. Cytotoxic and immunopotentiating effects of ethanolic extract of *N. sativa* L seeds. J Ethnopharmacol 2000; 70: 1-7.

76. Badary OA, Gamal El-Din AM, et al. Inhibitory effects of timokinone against 20-methylcholanthrene-induced fibrosarcoma tumorigenesis. Cancer Detect Prev 2001; 25: 362-8.

77. Shoieb AM, Elgayyar M, Dudrick PS, Bell JL, Tithof PK, et al. *In vitro* inhibition of growth and induction of apoptosis in cancer cell lines by timokinone. Int J Oncol 2003; 22:107-13.

78. Musa D, Dilsiz N, Gumushan H, Ulakoğlu G, Bitiren M, et al. Antitumor activity of an ethanol extract of *Nigella sativa* seeds. Bratislava 2004; 59: 735-40.

79. Iddamaldeniya SS, Wickramasinghe N, Thabrew I, Ratnathung EN, Thammitiyagodage, et al. A long-term investigation of the anti-hepatocarcinogenic potential of an indigenous medicine comprised of *Nigella sativa*, *Hemidesmus indicus* and *Smilax glabra*. J Carcinog 2006; 5 (11): 1-7.

80. Topozada H, Mazloun H, El-Dakhkhny M, et al. The antibacterial properties of *Nigella sativa* seeds. Active principle with some clinical applications. J Egypt Med Assoc 1965; 48: 187-202.

81. Agarwal R, Kharya MD, Shrivastava R, et al. Antimicrobial and anthelmintic activities of the essential oil of *N. sativa* Linn. Indian J Exp Biol 1979; 17: 1264-65.

82. Hasan CM, Ahsan M, Islam SN, et al. *In vitro* antibacterial screening of the oils of *Nigella sativa* seeds. Bangladesh J Botany 1989; 18: 171-4.

83. Hanafy MSM, Hatem ME, et al. Studies on the antimicrobial activity of *Nigella sativa* seed (black cumin). J Ethnopharmacol 1991; 34: 275-8.

84. Namba T, Tsunozuku M, Dissanayake DMRB, Pilapitiya U, Saito K, Kakiuchi N, Hattori M, et al. Studies on dental caries prevention by traditional medicines (Part VII). Screening of Ayurvedic medicines for antiplaque action. Japanese Journal of Pharmacognosy 1985; 39 (2):146-53.

85. Bourrel C, Vilrem G, Perinean E, et al. Aromatic Compounds of *Nigella sativa* L. Grains; evaluation of antibacterial and antifungal properties. Riv Ital EPPOS 4 1993; (10): 21-27.

86. Aboul Ela MA, El-Shaer, NS, Ghanem NB, et al. Antimicrobial evaluation and chromatographic analysis of some essential and fixed oils. Pharmazie 1996; 51(12): 993-94.

87. Al-Zuhair HH, El-Sayed MI, Sadek MA, et al. Hypoglycemic effect of the volatile oils of *N. sativa* and *Allium sativum* and their interactions with glipizide on alloxan diabetic rats. Bull Fac Pharm 1996; (Cairo Univ.) 34 (2): 101-04.

88. Akgul A, Kivanc M, et al. Antibacterial effects of spices, sorbic acid, and sodium chloride. Turk Tarim Ormancilik Derg 1989; 13 (1): 1-10.

89. Mouhajir F, Pedersen A, Rejdali M, Towers GHN, et al. Antimicrobial Thymohydroquinones of Moroccan *N. sativa* Seeds Detected by Electron Spin Resonance. *Pharmaceutical Biology* 1999; 37 (5): 391-5.

90. Aljabre SHM, Randhawa MA, Akhtar N, Alakloby OM, Alqurashi, Aldossary A, et al. Antidermatophyte activity of ether extract of *Nigella sativa* and its active principle, thymoquinone. *J. Ethnopharmacol* 2005; 101:116-9.

91. Zuridah H, Fairuz ARM, Zakri AHZ, Rahin MNA, et al. In vitro Antibacterial Activity of *Nigella sativa* Against *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* and *Bacillus cereus*. *Asian J Plant Sci* 2008; 7(3):331-3.

92. Aljah NA, Shamsudin MN, Zamri HF, Abdullah R, et al. Extraction of Essential Oil from Using Supercritical Carbon Dioxide: Study of Antibacterial Activity. *Am J Pharmacol Toxicol* 2008; 3(4):225-8.

93. Mashhadian NV, Rakhshandeh H, et al. Antibacterial and antifungal effects of *Nigella sativa* extracts against *S. Aureus*, *P. Aeruginosa* and *C. Albicans*. *Pak J Med Sci*, 2005; 21 (1): 47-52.

94. Kar Y, Şen N, Tekeli Y, et al. Samsun Yöresinde ve Mısır Ülkesinde Yetiştirilen Çörek otu (*N. sativa* L.) Tohumlarının Antioksidan Aktivite Yönünden İncelenmesi. *SDÜ Fen Edebiyat Fakültesi Fen Dergisi (E-Dergi)* 2007; 2(2):197-203.

95. Bassim-Atta M, Imazumi K, et al. Antioxidant activity of *nigella* (*Nigella sativa* L.) seeds extracts. *J Jpn Oil Chem Soc* 1998;47,5:475-80.

- 96.** El-Saleh SC, Al-Saghir OA, Al-Khalaf MI, et al., Thymoquinone and *Nigella sativa* oil protection against methionine-induced hyperhomocysteinemia in rats. Int J Cardiol 2004; 93:19-23.
- 97.** Mariod AA, Ibrahim RM, Ismail M, Ismail N, et al. Antioxidant activity and phenolic content of phenolic rich fractions obtained from black cumin (*Nigella sativa*) seedcake. Food Chem 2009;116:306-12.
- 98.** El-Kadi A, Kandil O, et al. The black seed (*Nigella sativa*) and immunity its effects on human T-cell subsets. Fed Proc.1987; 46: 1222-6.
- 99.** Huschart T, Mukerjee S, Lazovic G, Corbitt W, Solak C, Medenica R, et al. *N. sativa* plant extract active against cancer cell. Proceedings of the XVI International Cancer Congress, New Delhi, India, Monduzzi Editore, Bologna, Italy, 1994; 30 Oct-5 Nov, pp. 517-20.
- 100.** Hailat N, Bataineh Z, Lafi S, Raweily E, Aqel M, Al-Katib M, Hanash S, et al. Effect of *N. sativa* volatile oil on Jurkat T-cell leukemia polypeptides. Int J Pharmacog 1995; 33: 16-20.
- 101.** Nair SC, Salomi MJ, Panikkar B, Panikkar KR, et al. Modulatory effects of *Crocus sativus* and *N. sativa* extracts on cisplatin induced toxicity in mice. J. Ethnopharmacol 1991; 31: 75-83.
- 102.** Haq A, Lobo PI, Al-tufail M, Rama NR, Al-sedairy ST, et al. Immunomodulatory effect of *N. sativa* proteins fractionated by ion exchange chromatography. Int J Immunopharmacol 1999; 21: 283-95.

103. Mutabagani A, El-Mahdy SAM, et al. A study of anti-inflammatory activity of *Nigella sativa* L. and timokinone in rats. Saudi Pharm J 1997; 5 (2-3): 110-13.

104. Al-Ghamdi MS. The antinflammatory, analgesic and antipyretic activity of *N. sativa*. Journal of Ethnopharmacology 2001; 76: 45-8.

105. Al-Awadi F, Khattar M, Gumaa K, et al. On the mechanism of the hypoglycemic effect of a plant extract. Diabetologia 1985; 28: 432-4.

106. Al-Awadi F, Fatania H, Shamte U, et al. The effect of a plants mixture extract liver gluco-neogenesis in streptozotocin induced diabetic rats. Diabetes research Clinical and Experimental 1991;18:163-8.

107. Al-Zuhair HH, El-Sayed MI, Sadek MA, et al. Hypoglycemic effect of the volatile oils of *N. sativa* and *Allium sativum* and their interactions with glipizide on alloxan diabetic rats. Bull Fac Pharm (Cairo Univ.) 1996; 34 (2): 101-04.

108. Eskander EF, Won Juu H, Ibrahim KA, Abdelal W, et al. Hypoglycemic effect of a herbal formulation in alloxan induced diabetic rats. Egypt J Pharm Sci 1995; 36 (1-6): 253-70.

109. Kanter M, Coşkun Ö, Korkmaz A, Oter Ş, et al. Effects of *N. sativa* on Oxidative Stress and β -Cell Damage in Streptozocin-Induced Diabetic Rats. Anatomical Record 2004; 279A(1): 685-91.

110. Altan MF, Kanter M, Donmez S, Kartal ME, Buyukbas S, et al. Combination therapy of *Nigella sativa* and human parathyroid hormone on bone mass, biomechanical behavior and structure in streptozotocin-induced diabetic rats. *Acta Histochem* 2007;109:304-14.

111. Kaleem M, Kirmani D, Asif M, Ahmed Q, Bano B, et al. Biochemical effects of *Nigella sativa* L. seeds in diabetic rats. *Indian J Exp Biol* 2006; 44 (9): 745-8.

112. Hassan M, El-Dakhakhny M, et al. Effect of some *N. sativa* constituents on chemical carcinogenesis in hamster cheek pouch. *J Egyptian Soc Pharmacol Exp Therap* 1992; 11: 675-7.

113. Badary OA. Timokinone attenuates ifosfamide-induced Fanconi syndrome in rats and enhances its antitumor activity in mice. *J Ethnopharmacol* 1999; 1:135-42.

114. Kumara SS, Huat BT, et al. Extraction, isolation and characterisation of antitumor principle, α -hederin, from the seeds of *N. sativa*. *Planta Med* 2001; 67: 29-32.

115. Mabrouk GM, Moselhy SS, Zohny SF, Ali EM, Helal TE, Amin AA, Khalifa AA, et al. Inhibition of methylnitrosourea (MNU)-induced oxidative stress and carcinogenesis by orally administered bee honey and *Nigella* grains in Sprague Dawley rats. *J Exp Clin Cancer Res* 2003; 21: 341-6.

116. Brade WP, Seeber S, Herdrich K, et al. Comparative activity of ifosfamide and cyclophosphamide. *Cancer Chemother Pharmacol* 1986; 18: 1-9.

117. Badary OA, Al-Shabanah OA, Nagi MN, Al-Bekairi AM, Elmazar MA, et al. Acute and subchronic toxicity of timokinone in mice. *Drug Dev Res* 1998; 44: 56-61.

118. Badary OA, Nagi MN, Al-Shabanah OA, Al-Sawaf HA, Al-Sohaibani MO, Al-Bekairi AM, et al. Timokinone ameliorates the nephrotoxicity induced by cisplatin in rodents and potentiates its antitumor activity. *Can J Physiol Pharmacol* 1997; 75:1356-61.

119. El-Daly ES. Protective effect of cysteine and vitamin E, *Crocus sativa* and *Nigella sativa* extracts on cisplatin-induced toxicity in rats. *J Pharm Bel* 1998; 53 (2): 87-95.

120. Al-Gharably NM, Badary OA, Nagi MN, Al-Shabanah OA, Al-Sawaf HA, Al-Rikabi AC, Al-Bekairi AM, et al. Protective effect of timokinone against carbon tetrachloride induced hepatotoxicity in mice. *Res Commun Pharmacol Toxicol* 1997; 2: 41-50.

121. Badary OA, Abdel-Naim AB, Abdel-Wahab MH, Hamada FM, et al. The influence of timokinone on doxorubicin induced hyperlipidemic nephropathy in rats. *Toxicology* 2000;143: 219-26.

122. Abdel-Salam IM, Abdel-Wahab S, El-Aaser AA, El-Merzabani MM, et al. Biochemical and Cytotoxic effects of *N. sativa* L.. *Egypt J Biochem* 1992; 10(2): 348-55.

123. Bassim-Atta M, Imazumi K, et al. Antioxidant activity of nigella (*Nigella sativa* L.) seeds extracts. *J Jpn Oil Chem Soc* 1998; 47,5: 475-80.

124. Gendy E, Hessien M, Abdel Salamm I, Moradm MEL, Magrabym K, Ibrahimm HA, Kalifam MH, El-Aaser AA, et al. Evaluation of the Possible Antioxidant Effects of Soybean and *Nigella sativa* During Experimental Hepatocarcinogenesis by Nitrosamine Precursors Turkish J Biochem 2007; 32 (1):5-11.

125. Mert N, Ağaoğlu ZT, Gündüz H, Ertekin A, Dede S, et al. *Nigella sativa* (Çörek otu), Vitamin C, E ve Selenyumun, Nitrosoguanidin Uygulanan Tavşanların Tüylerindeki İz Element Seviyelerine Etkileri. Uludağ Üniv Tıp Fak Derg 2000; 26 (3): 87-90.

126. Agarwal R, Kharya MD, Shrivastava R, et al. Antimicrobial and anthelmintic activities of the essential oil of *N. sativa* Linn.. Indian J Exp Biol 1979; 17: 1264-65.

127. Bashandy SAE. Effect of *N. sativa* oil on liver and kidney functions of adult and senile rats. Egypt J Pharm Sci 1996; 37 (1-6): 313-27.

128. İlhan N, Seçkin D, et al. Protective effect of *N. sativa* seeds on CCl₄-induced hepatotoxicity. FÜ Sağlık Bil Derg 2005; 19(3): 175-79.

129. Yıldız F, Coban S, Terzi A, Ates M, Aksoy N, Cakir H, Ocak AR, Bitiren M, et al. *N. sativa* relieves the deleterious effect of ischemia reperfusion injury on liver. World Gastroenterol 2008 September 7;14(33): 5204-09.

130. El-Tahir KEH, Ashour MMS, Al-Harbi MM, et al. The respiratory effects of the volatile oil of the black seed (*N. sativa*) in guinea pigs elucidation of the mechanism(s) of action. General Pharmacol 1993a; 24: 1115-22.

131. Aqel MB. The relaxing effect of the volatile oil of *N. sativa* seeds on vascular smooth muscle. Dirasat-Univ Jordan Ser B 1992a; 19B(2): 91-100.

132. Aqel MB. The calcium antagonistic effect of the volatile oil of *Nigella sativa* seeds. Dirasat-Univ Jordan Ser B 1992b; 19B (1): 119-33.

133. Tanira MOM, Ali BH, Bashir AK, Wasfi IA, et al. Evaluation of the relaxant activity of some United Arab Emirates plants on intestinal smooth muscle. J Pharm Pharmacol 1996; 48 (5): 545-50.

134. El-Tahir KEH, Ashour MMS, Al-Harbi MM, et al. The cardiovascular actions of the volatile oil of the black seed (*Nigella sativa*) in rats elucidation of the mechanism of action. General Pharmacol 1993b; 24:1123-31.

135. Sallal AJ, Alkofahi A, et al. Inhibition of the hemolytic activities of snake and scorpion venoms *in vitro* with plant extracts. Biomed Lett 1996; 53(212): 211-15.

136. El-Shayeb NMA, Mabrouk SS, et al. Utilization of some edible and medicinal plants to inhibit aflatoxin formation. Nutr Rep Int 1984; 29(2): 273-82.

137. Ozcan M. Inhibitory effects of spice extracts on the growth of *Aspergillus parasiticus* NRRL2999 strain. Z Lebensm-Unters Forsch A 1998; 207(3): 253-55.

138. Abdel Alla El-Sayed AM, Hussiney HA, Yassa AI, et al. Constituents of *Nigella sativa* oil and evaluation of its inhibitory effect on growth and aflatoxin production by *Aspergillus parasiticus*. Dtsch Lebensm Rundsch 1997; 93(5): 149-52.

139. Perveen T, Abdullah A, Haider S, Sonia B, Munawar AS, Darakhshan J, et al. Long-term administration of *N. sativa* effects nociception and improves learning and memory in rats. Pak J Biochem Mol Bio 2008; 41(3):141-43.

140. Perveen T, Haider S, Kanwal S, Haleem DJ, et al. Repeated administration of *Nigella sativa* decreases 5-HT turnover and produces anxiolytic effects in rats. Pak J Pharm Sci 2009; 1.22,2:139-44.

141. Kaya MS, Kara M, Özbek H, et al. Çörek otu (*N. sativa*) tohumunun insan hücresel bağışıklık sisteminin CD3+, CD4+, CD8+ hücreleri ve toplam lökosit sayısı üzerine etkileri. Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji ve Farmakoloji Anabilim Dalları, Genel Tıp Dergisi, 2003; 13(3): 109-12.

142. Bamosa AO, Ali BA, Sowayan SA, et al. Effect of Oral Ingestion of *Nigella sativa* Seeds on Some Blood Parameters. Saudi Pharmaceutical J 1997; 9: 126-29.

143. Kalus U, Pruss A, Bystron J, Jurecka M, Smekalova A, Lichius JJ, Kieseewetter H, et al. Effect of *Nigella sativa* (Black seed) on Subjective Feeling in Patients with Allergic Diseases. *Phytother Res* 2003; 17: 1209-14.

144. Bhatti IU, Rehman FU, Khan MA, Marwat SK, et al. Effect of Prophetic Medicine Kalonji (*Nigella sativa* L.) on Lipid Profile of Human Beings: An *In vivo* Approach. *W Appl Sci J* 2009; 6 (8):1053-57.

145. Najmi ASF, Haque SF, Naseeruddin M, Khan RA, et al. Effect of *Nigella sativa* oil on various clinical and biochemical parameters of insulin resistance syndrome. *Int J Diabetes Metabol* 2008;16: 85-87.

146. Mahfouz M, El-Dakhakhny M, Gemei A, Moussa H, et al. Choleretic actions of *Nigella sativa* seeds oil. *Egyptian Pharm Bull* 1962; 44: 225-9.

147. Tennekoon K, Jeevathayaparan S, Kurukulasooriya A, Karunanayake E, et al. Possible hepatotoxicity of *Nigella sativa* seeds and *Dregea volubilis* leaves. *J Ethnopharmacol* 1991; 31: 283-9.

148. Agel M, Shaheen R, et al. Effect of volatile oil of *N. sativa* seeds on the uterine smooth muscle of rat and guinea pig. *J Ethnopharmacol* 1996; 52: 23-26.

149. Zaoui A, Cherrah Y, Mahassini N, Alaoui K, Amarouch H, Hassar M, et al. Acute and chronic toxicity of *N. sativa* fixed oil. *Phytomedicine* 2002b; 9: 69-74.

150. Steinmann A, Schatzle M, Agathos M, Breit R, et al. (1997) Allergic contact dermatitis from blackcumin (*N. sativa*) oil after topical use. Contact Dermatitis 1997; 36: 268-9.

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

152. Khader M, Eckl PM, Bresgen N, et al. Effects of aqueous extracts of medicinal plants on MNNG-treated rat hepatocytes in primer cultures. J Ethnopharmacol 2007; 112:199-202.

153. Khader M, Bresgen N, Eckl PM, et al. *In-vitro* toxicological properties of thymoquinone. Food Chem Toxicol 2009; 47 (1): 129-33.

154. Özen HÇ, Onay A. Bitki Fizyolojisi. 1. Baskı. Nobel Yayın Dağıtım; 2007.

155. Marschner H. Mineral Nutrition of Higher Plants. 2nd Ed. Academic Press; 1995.

156. Ozturk L, Eker S, Ozkutlu F, Cakmak I, et al. Effect of cadmium on growth and concentrations of cadmium, ascorbic acid and sulphydryl groups in durum wheat cultivars. Turk J Agric For 2003; 27: 161-8.

157. Kahvecioglu Ö, Kartal G, Güven A, Timur S, et al. Metallerin Çevresel Etkileri-I. İTÜ Metalurji ve Malzeme Mühendisliği Bölümü, 2003.

158. Bitkilerin S içerikleri 02 Ocak 2011. URL:
<http://www.bahce.biz/gubre/meyvedegubre.htm>.

159. Baraka Kapsülleri 20 Eylül 2010. URL:
www.malaysianmade.com/store/v1.3.8/index.php

160. Baraka  rek Otu Tohumu Yağı 25 Eylül 2010. URL:
<http://www.oubari.com/search/index.php>

161. Oil of Ibrahim for Eczema and Psoriasis
(09 Ağustos 2010-20 Aralık 2010). URL:
<http://www.blackseedherb.com/cgi-bin/item/10031>

162. Çörek otu tohumu 20 Aralık 2010 URL:
<http://www.aksuvital.com.tr/shop/default.asp?git=10&urun=2477>

163. Çörek otu tohumu 20 Aralık 2010 URL:
www.basakyyelim.com

164. Karden  rek Otu Yağı 20 Aralık 2010 URL:
<http://sifalibitkilervefaydalari.com/corek-otu-yagi-oleum-nigella.html>

165. Arifoglu  rek Otu Yağı 20 Aralık 2010 URL:
<http://www.e-arifoglu.com/pinfo.asp?pid=465>

166. Mecidefendi  rek Otu Yağı 20 Aralık 2010 URL:
http://www.hhs.com.tr/MECITEFENDI_COREKOTU_YAGI

167. Talya  rek Otu Yağı 20 Aralık 2010 URL:
<http://www.talyabitkisel.com/turkish/bitkisel-urunler/corekotu-yagi.html>

168. Çörek Otu Kahvesi 20 Aralık 2010 URL:
www.oreklen.com

169. Çörek Otu Kahvesi 20 Aralık 2010 URL:
www.ekoses.com

170. Kaskoos RA. Fatty Acid Composition of Black Cumin Oil from Iraq. Research Journal of Medicinal Plant 2011; 5(1): 85-9.

171. Canonica L, Jommi G, Scolastico C, Bonati A, et al. The pharmacologically active principle in *N. sativa*. Gazz Chim Ital 1963; 93: 1404-07.

172. Çörek otu habitat resmi ve Türkiye'deki dağılımı
25 Aralık 2011 URL: www.sigesplants.chicappa.jp

173. Timokinonun kimyasal yapısı 25 Aralık 2011. URL:
www.sigmalaldrich.com

9. EKLER

9.1. Baraka Prepratlarında Kullanılan Çörek Otu Tohumu Yağıyla İlgili Klinik Denemeler

Klinik çalışmalar Institute of Indigenous Medicine, University of Colombo, Rajagiriya, Sri Lanka tarafından yapılmıştır. Çalışmalar Baraka yağının kan şekerini ve kolesterolü kontrol altına alma ve kan yapımında etkili olduğunu göstermiştir. Diğer hastalıklar için de çeşitli çalışmalar yürütölmeye devam etmektedir.

9.1.A. Ham Materyalde Kalite Kontrolü

Öncelikle şekil olarak bitkinin 35-50 cm yükseklikte olması, yeşil saplı olması, 2-5 mm çapta olması, boğumlarının 2-5 cm uzunlukta bir olması, yapraklarının irregular loblu olması, çiçeklerinin çift cins taşıması, 3 cm çapında mavi renkte olması gibi birçok yönden inceleme yapılarak bitkiler seçilir. Yağların içeriğı incelenir ve nigellon, kampesterol, stigmasterol gibi maddeleri ne oranda içerdiği belirlenir.

9.1.B. Çörek Otu Tohumunun Özellikleri

1.Renk	Koyu siyah
2.Tat	Karakteristik, Acı
3.Kırık Tohum Yüzde Oranı	> 5%
4.Total Kül Miktarı	3%- 5%
5.HCl'de Çözünen Kül Miktarı	0.5%
6.Uçucu Yağ İçeriğı	>1.5%
7.Sabit Yağ İçeriğı	>35%
8.Pestisit Seviyesi	Sıfır (-)

9.1.C. Ham Materyalin Kalite Kontrol Prosedürü

1. Örnek analiz edilir ve gerekli spifikasyonları sağlıyorsa onaylanır, aksi takdirde geri çevrilir.
2. Ham materyalin tesliminden sonra, hazırlanan örnek ile onaylanmış örnek karşılaştırılır.
3. Eğer ham materyal örneği ile önceden onaylanmış örnek eşit özelliklerde çıkarlarsa ham materyal kabul edilir aksi takdirde geri çevrilir.

9.1.D. Baraka Yağı ve Kapsüllerinin İmalat Metodu

a) İmalat Prosedürü

1. Kurutma prosedürü ile tohumların nem seviyeleri minimum düzeye indirilir.
2. Tohumlar mekanik preslerde preslenirler kirleri ayrılır.
3. Biriktirme tanklarında ilk filtrasyonla birlikte yağ toplanır.
4. Bunun ardından yağ demir silindirlerin içine transfer edilir ve dinlendirilir.
5. Bu yağ ayrı silindirlere konularak mekanik filtrelerde preslenerek süzülür.
6. Filtrelenmiş yağ demir silindirlerde biriktirilir ve hava geçirmez koşullarda saklanır.
7. Bunun ardından yağ jelatin kapsüllere aşağıda belirtilen kapsülleme prosedürüne göre doldurulur;

- A) Jelatini oluşturacak solüsyonun hazırlanması ve karıştırılmasının ardından şişmesi sonucu jelatinin imal edilmesi,
- B) Filtrelenmiş yağın jelatin ile kaplanarak kapsüle edilmesi,
- C) Kapsüllerin yıkanması, kurutulması, kalite kontrolü ve son paketlemeye gönderilmesi.

b) Üretim Sürecindeki Kontrol Prosedürü

1. Makineler üretim süresince tohumlardan en iyi kalitedeki yağı elde edebilmek için periyodik olarak ayarlanır.
2. Yağın rengi ve kokusu üretim süresince monitörlerden gözlenir.
3. Periyodik olarak üretim süresince oluşan örnekler fiziksel parametreleri açısından test edilir.
4. Filtrelenmiş yağ bütün parametreler açısından test edilir ve kurallara uyarsa kalitesi kabul edilir.
5. Silindirlere seri no ve üretim tarihi konulur.
6. Kapsüller kırılma yönünden, deformasyon ve şekil açısından kontrol edilir.

9.1.E. Baraka Yağının Kalite Kontrolü

a) Fiziksel Özellikler

1. Refraktif İndeks	1.47
2. Göreceli Yoğunluk 30 °C	0.9183
3. Renk	Kızılca kahverengi/Altınımışı
4. Tat	Karakteristik/Acı
5. Koku	Karakteristik/Tiksindirici

b) Kimyasal Analizler

1. Sabit Yağ İçeriği (%) min

A) Oleik asit	23.50
B) Linoleik asit	57.80
C) Stearik asit	2.20

2. Uçucu Yağ İçeriği – Mevcut Uçucu Yağ Üzerinde (%)

A) p-simen min	46.40
B) Karvon	20.90
C) Sabinen	5.20

3. Mikrobiyolojik Testler

- A) Standart Katman Sayısı (her ml'de)
- B) 30°C'de maya ve kalıp sayısı
- C) Koliform sayısı (100 ml'de)
- D) *E. coli*
- E) *Salmonella* 25 g

4. Ağır Metal Testleri

A) Kurşun (Pb)	Yok
B) Kadmiyum (Cd)	Yok
C) Civa (Hg)	Yok

9.1.F.Baraka Çörek Otu Tohumu Yağı ve Kapsüllerinin Stabilite Çalışmaları

Son denetlemelerde ürünler saklama koşullarındaki ortamlarda stabilite testlerine tabi tutulurlar. Çalışmalar;

1. Normal oda sıcaklığında
2. Hızlandırılmış koşullarda yapılır.

9.1.G. Stabilit  Sesifikasyonları

1. Yerçekimi	0.916 – 0.913	
2. Refraktif İndeks	1.4712 – 1.4725	
3. Renk	Y-19.90 Y – 20.40 R-9.50 R – 10.50	
4. Doymuş Yağ İçeriği (%min)		
a) Oleik asit	23.10	
b) Linoleik asit	57.80	
c) Stearik asit	2.20	
5. Uçucu Yağ İçeriği (%)		
a) simen	46.40	
b) karvon	20.90	
c) sabinen	5.20	
6. Mikrobiyolojik Testler		
a) Standart katman sayısı (her ml'de)		sıfır
b) Maya ve kalıp sayısı (30 �C'de her ml'de)		sıfır
c) Koliform sayısı (100 ml'de)		sıfır
d) <i>E.coli</i>		yok
e) <i>Salmonella</i> 25 g		yok

9.1.H. Stabilit  Analiz Yöntemleri

1. Hayvansal & Bitkisel Yağlar ISO 6320:1983 (E)
Refraktif İndeks Belirleme
2. Renk Belirleme SLS 313
3. Hayvansal & Bitkisel Yağ ISO 5509:1978 (E)
Asitlerinin Metilesterlerinin Hazırlanması
4. Hayvansal & Bitkisel Yağlar
Yağ asitlerinin metil esterlerinin ISO 5509:1978 (E)
gaz kromatografisi ile analizi
5. Hayvansal & Bitkisel Yağlar
2- pozisyonunda yağ asitlerinin
kompozisyonunun belirlenmesi ISO 6800:1995 (E)
6. Mikrobiyolojik Koliform Testi, Fekal
(dışkıya ait) koliform ve *E.coli*
mikroorganizma SLS 516:P3 - 1982
kolonilerini sayma tekniğı SLS 516: P1 -1991

9.1.1. Toksikolojik Çalışmalar

Gereç ve Yöntemler

I) Akut Toksisite Çalışmaları

Ratların 8 haftada 150-200 g olması sağlanmıştır. İlaç verilmesinden 18 saat öncesine kadar 2 hafta boyunca yiyecek ve su verilmiştir. Hayvanlar her grupta 8 adet bulunacak şekilde 2 gruba ayrılmıştır. Birinci grup kontrol grubu olarak belirlenmiş ve sadece oral yoldan distile su verilmiştir. İkinci grup ise tedavi grubu olarak belirlenmiş ve tek doz olarak 1.07 ml/kg ilaç oral yoldan verilmiştir. Bütün ratlar fizyolojik ve davranışsal yanıtları bakımından incelenmiş ve ilk 2 saatte ve sonraki 6 saatte hiçbir toksik semptom gözlenmemiştir. 24 saat sonra hayvanların jugular venlerinden kan örnekleri toplanarak S.G.O.T ve S.G.P.T tahlilleri Reitman ve Frankle yöntemleriyle uyum içinde yapılmıştır.

II) Subakut Toksisite Çalışmaları

Aynı cinsiyetten albino ratlar alınarak 6-8 hafta içinde ortalama 120-150 g olmaları sağlanmış ve hayvanlar üç gruba bölünmüştür; kontrol grubu (N=4), tedavi grubu 1 (N=8) ve tedavi grubu 2 (N=8). Oral yoldan farklı dozlar tedavi gruplarındaki ratlara ardışık olarak 1 hafta boyunca verilmiştir. (Tedavi grubu 1=0.0010714 ml/g ve tedavi grubu 2= 0.010714 ml/g). Kontrol grubu ise aynı günlerde eşit miktarda distile su almıştır. Bütün ratlar fizyolojik ve davranış özellikleri açısından incelenmiş, yemek tüketimi ve su alımları bütün çalışma boyunca kaydedilmiştir. 8. günün sonunda ratlar 18 saat aç bırakılarak 9. günde öldürülmüşlerdir. Kan örnekleri jugular venlerinden alınarak S.G.O.T ve S.G.P.T düzeyleri çalışılmıştır.

III) LD 50 Testi

8 hafta sonunda LC.RC albino farelerinin yaklaşık 40 g olması sağlanmıştır. Bir kafes içinde tutularak yiyecek ve su verilmiş ve ortama alışmaları temin edilmiştir. Farklı grup farelere oral yoldan ekstrenin dereceli dozları verilmeden 18 saat önce su ve yemek kesilmiş ve kontrol grubundaki hayvanlara da aynı oranda oral yoldan distile su verilmiştir. Hayvanlar ilk 2 saat ve sonraki 6 saat boyunca sürekli olarak toksik semptomlar yönünden gözlenerek, 24 saat sonunda hayatta kalanların sayısı belirlenmiştir. Toksikolojik etkiler mortalite (LD 50) esas alınarak belirlenmiştir. İlacın oral yoldan verilmesiyle oluşan LD 50 değerleri Miller ve Tainter yöntemleri kullanılarak hesaplanmış ve grafiklenmiştir.

Sonuçlar

I) Akut Toksisite: Oral ilaç alımından sonra, toksik semptomlar veya akut mortalite 1,07 ml/kg dozda tedavi grubundaki ratlarda gözlenmemiştir. Hayvanların fizyolojik aktivitelerinde ve genel davranışlarında hiçbir değişiklik olmamıştır. S.G.O.T ve S.G.P.T değerlerine bakıldığında kontrol ve tedavi grubu arasında önemli bir farklılık tespit edilmemiştir. İlacın oral yoldan verilmesindeki LD 50 değeri 22.4 ml/kg olarak belirlenmiştir.

II) Subakut Toksisite: Çalışma süresince kontrol grubu ve tedavi grubundaki hayvanlardan hiçbiri ölmemiştir. Hayvanlar fizyolojik aktivite ve davranış özellikleri açısından hiçbir farklılık göstermemişlerdir. Kontrol ve tedavi gruplarındaki hayvanların vücut ağırlıklarında önemli bir farklılık oluşmamıştır. Ayrıca hayvanların başlangıçtaki ve finaldeki vücut ağırlıklarının da değişmediği gözlenmiştir.

III) Hematolojik Gözlemler: Aşağıdaki parametrelerin hiçbirinde cinsiyet farkı yoktur. Bundan dolayı ortalama değerler her iki cins için de geçerlidir. Parametreler kontrol grubuna göre değişiklik göstermemiştir. S.G.O.T ve S.G.P.T seviyelerinde ve kan kolesterol düzeylerinde kontrol grubuyla karşılaştırıldığında önemli değişikliklerin olmadığı gözlenmiştir.

Tartışma ve Sonuç

I) Akut Toksisite: S.G.O.T ve S.G.P.T kontrol ve tedavi gruplarında tek doz BARAKA çörek otu yağının 1.7 ml/kg dozda verilmesinde önemli ölçüde artmamıştır.

II) Subakut Toksisite: S.G.O.T ve S.G.P.T konsantrasyonları ardışık 7 gün boyunca *N. sativa* yağının her iki dozda verilmesinde de önemli oranda artmamıştır. En büyük doz vücut ağırlığına göre insan dozunun yaklaşık yüz katına eşit düzeydedir. Serum kolesterol seviyeleri her iki dozdaki tedavi gruplarında kontrol grubuna kıyasla önemli oranda artmamıştır. R.B.C ve W.B.C sayıları da kontrol grubuna kıyasla tedavi gruplarında önemli bir değişiklik göstermemiştir. Hazır sonuçlar BARAKA çörek otu yağının ratlarda belirtilen koşullarda ve parametrelerde hiçbir toksik etkisinin olmadığını göstermiştir. Baraka çörek otu yağının ratlardaki LD 50 değeri 22.4 ml/kg'dır ve bu durum bu yağın insan kullanımında güvenli olduğunu bizlere göstermektedir.

Bu veriler BARAKA Firması'ndan temin edilmiştir.

10. TEŞEKKÜR

Tez çalışmam süresince başta kıymetli hocamız, eczacı olmamızla gurur duymamızı sağlayan değerli örnek Prof. Dr. Ekrem Sezik'e,

Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi'ne ayrı bir dinamizim ve bilimsellik kattığına inandığım Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dekanı ve Farmakognozi Ana Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr.Turhan Baykal' a,

Hayatımda tanıdığım en kibar, anlayışlı, bilgili ve paylaşımcı, özetle onu tanımaktan gurur duyduğum ve tezimi o olmazsa asla yapamayacağıma inandığım çok kıymetli danışman hocam Doç. Dr. Ufuk Koca Çalışkan'a,

Yüksek Lisans Programı'na başladığım andan itibaren beni bilgi ve donanımlarıyla destekleyen bütün Farmakognozi Anabilim Dalı hocalarına,

Deneysel çalışmalarımızda yardımlarını esirgemeyerek bilgilerini bizimle paylaşan Ordu Üniversitesi'nden Doç. Dr. Faruk Özkutlu ve Kilis 7 Aralık Üniversitesi'nden Doç. Dr. Nazım Şekeroğlu'na, bize laboratuvarını açan, kesitlerin alınmasını sağlayan Yrd. Doç. Dr. Hatice Çölgeçen'e sonsuz teşekkürlerimizi sunarız.

Kalbimize çalışma, öğrenme ve araştırma sevgisini işleyen, bizi sevgi dolu bakışlarıyla eğiten, hayatımdaki boşluğunu asla dolduramayacağım merhum kıymetli dedem Hacı Hasan Aksoy'a ve bize kendinden yadigar bıraktığı biricik anneannem Mualla Aksoy'a,

İlerleyen yaşına rağmen insanlara sahip olduğu ilimleri öğretmek aşkında bulunan, beni maddi ve manevi olarak her zaman koruyup gözeten ve “Çörek otu” üzerine tez hazırlamama karar vermemi sağlayan merhum manevi dedem Ali Faik Yurtöven Efendi’ye,

Beni her türlü özveriyi göstererek yetiştiren, hayatımda onlardan daha fedakarını tanımadığım kıymetli annem Öğretmen İclal Enginoğlu ve Öğretmen Burhan Enginoğlu’na,

Her zaman peşinden koştuğum ve sanırım koşmaya devam edeceğim canım ablam Uzm. Dr. Betül Banu Karasu, eniştem Haz. Müs. Dai. Bşk. Gökhan Karasu ve bakışları ömre bedel biricik yeğenim Zeynep Gülşen Karasu’ya,

Ve son olarak hayatıma girdiği andan beri her şeyin çok daha güzel ve anlamlı olmasını sağlayan, desteğini benden asla esirgemeyen, sevgi dolu ve fedakar eşim, biricik hayat arkadaşım Uzm. Dr. Hüseyin Ayhan’a teşekkür ederim.

11. ÖZGEÇMİŞ

Adı: Beyza

Soyadı: Ayhan

Doğum Yeri ve Tarihi: Sivas 08.06.1985

Eğitimi:

Yüksek Lisans – Gazi Üniversitesi 2012

Lisans - Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi 2007

Lise – Ankara Milli Piyango Anadolu Lisesi 2003

Ortaokul: Ankara Milli Piyango Anadolu Lisesi 2000

İlkokul: Sivas Selçuk İlkokulu 1996

Yabancı Dili: İngilizce

2007 yılında Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi'nden mezun oldu. Fakültedeyken Fitoterapi, Farmasötik Biyoloji, Biyokimya Laboratuvar Bulguları, Sağlık Fiziği, İyi Radyofarmasi Uygulamaları, Eczane İşletmeciliği ve Hastalara İlaç Bilgi Aktarımı gibi konularda ek dersler aldı. Bunların yanı sıra Kuramsal Türk Sanat Müziği ve Masa Tenisi derslerine katılarak sosyal faaliyetlerde bulundu. Farmasötik Kimya 4 Laboratuvar Dersi sunumlarında arkadaşlarıyla beraber hazırladıkları sunum en başarılı sunum olarak derecelendirildi. 2007 yılı Kasım ayında Ankara Sincan'da “ Beyza Eczanesi” ni açarak 2011 yılı Ekim ayına kadar işletti. 2012 yılı Şubat ayından itibaren özel bir ecza deposunda mes'ul müdür olarak çalışmaya devam etmektedir. 2008 yılı baharında Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Fitoterapi Bölümü'nde dışarıdan yüksek lisans çalışma programına kabul edilerek 2012 yılında tamamladı. 2010 yılı Ocak ayında Uzm. Dr. Hüseyin Ayhan ile evlendi. Güzel sanatlara ve tarihe meraklı olan Ecz. Beyza Ayhan'ın birçok vitray, ahşap ve kumaş boyama çalışmalarının yanında küçük çaplı bir tarih, edebiyat ve tasavvuf kütüphanesi bulunmaktadır.

