T.C.

SELÇUK ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

SERULEİN İLE OLUŞTURULAN AKUT PANKREATİTTE TİMOKİNONUN AKUT FAZ PROTEİNLERİ KARACİĞER ENZİMLERİ VE BAZI SİTOKİNLER ÜZERİNE ETKİLERİ

SEMİHA KANAÇ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

VETERİNERLİK FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

Danışman

Prof. Dr. ERCAN KESKİN

KONYA 2021

T.C.

SELÇUK ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

SERULEİN İLE OLUŞTURULAN AKUT PANKREATİTTE TİMOKİNONUN AKUT FAZ PROTEİNLERİ KARACİĞER ENZİMLERİ VE BAZI SİTOKİNLER ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ

SEMİHA KANAÇ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

VETERİNERLİK FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

Danışman
Prof. Dr. ERCAN KESKİN

Bu araştırma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 19202064 proje numarası ile desteklenmiştir**.**

KONYA 2021

ÖNSÖZ

İlk olarak 1889'da Fitz tarafından tanımlanan sistemik akut pankreatit yüksek serum pankreatik enzim düzeyleri, karın ağrısı ile yüksek mortalite ve morbidite oranlarına sahip inflamatuar bir hastalıktır. Birçok hastalık durumunda olduğu gibi akut pankreatitte de bitkisel ajanların gerek önleyici gerekse tedavi amaçlı kullanılması gittikçe yaygınlaşmaktadır. Bunlardan biri olan Nigella Sativa L. Ranunculacea (Düğün çiçeğigiller) ailesinden yıllık bir bitki olup ülkemizde Afyon, Burdur, Isparta'da yetiştirilmekte ve siyah tohumu "çörek otu" olarak bilinmektedir. Bu çalışmada Nigella Sativa bitkisinin en önemli biyoaktif bileşeni olan timokinonun olumlu etkilerine yönelik bildirimlerden hareketle ratlarda serulein ile oluşturulan deneysel akut pankreatitte timokinon uygulamasının bazı sitokinler, akut faz proteinleri ve karaciğer enzimleri üzerine olası etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

"Serulein ile oluşturulan akut pankreatitte timokinonun akut faz proteinleri karaciğer enzimleri ve bazı sitokinler üzerindeki etkileri" isimli çalışmayı Yüksek Lisans tez projesi olarak veren ve çalışmalarım süresince yakın desteğini gördüğüm danışman hocam Prof. Dr. Ercan KESKİN'e teşekkür ederim.

Çalışma (Proje no: 19202064) Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü'nce desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ ii
SİMGELER VE KISALTMALAR 1
ÖZET 1
SUMMARY 3
1.GİRİŞ 4
1.1.Pankreas 4
1.1.1.Pankreas Fizyolojisi 4
1.2.AKUT PANKREATİT 7
1.2.1.Akut Pankreatit'in Etyolojisi 9
1.2.2.Serulein ile Akut Pankreatit Oluşturulması 9
1.3.NİGELLA SATİVA VE TİMOKİNON 10
1.4.SİTOKİNLER 12
1.4.1.Tümör Nekroz Faktör Alfa (TNF-α) 12
1.4.2.İnterlökin 6 (IL-6) 13
1.4.3.İnterlökin 8 (IL-8) 13
1.4.4.İnterlökin-10 (IL-10) 14
1.5.AKUT FAZ PROTEİNLERİ 14
1.6.KARACİĞER ENZİMLERİ 16
1.6.1.Aminotransferazlar 17
1.6.2.Aminotransferazların Etki Mekanizmaları 18
1.6.3.Karaciğerde Timokinonun Koruyucu Etkinliği Üzerine Çalışmalar 18
2.GEREÇ VE YÖNTEM 20
3.BULGULAR 22
4.TARTIŞMA 23
5.SONUÇ VE ÖNERİLER 34
6.KAYNAKLAR 35
7.EKLER 44
8.TURNİTİN RAPORU 45
9.ÖZGEÇMİŞ 47

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACTH	:Adrenokortikotropik Hormon
ALT	:Alanin Aminotransferaz
AMP	:Adenozin Monofosfat
AP	:Akut Pankreatit
AST	:Aspartat Aminotransferaz
CGRP	:Calcitonin Gene-Related Peptide
CRP	:C-Reaktif Protein
GGT	:Gamma-Glutamil Transpeptidaz
IL	:İnterlökin
LPS	:Lipopolisakkarit
MDA	:Malondialdehit
SIRS	:Sistemik İnflamatuar Cevap Sendromu
Th	:T helper Lenfosit
TNF	:Tümör Nekroz Faktör
TNFR-1	:Tümör Nekroz Faktör Reseptör-1
VIP	:Vasoactive İntestinal Peptide

T.C
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Serulein ile Oluşturulan Akut Pankreatitte Timokinonun Akut Faz Proteinleri, Karaciğer Enzimleri ve Bazı Sitokinler Üzerindeki Etkileri

SEMİHA KANAÇ

Veterinerlik Fizyolojisi Anabilim Dalı

YÜKSEK LİSANS TEZİ/KONYA-2021

ÖZET

Çalışmada ratlarda serulein ile oluşturulan deneysel akut pankreatitte timokinon uygulamasının bazı sitokinler, akut faz proteinleri ve karaciğer enzimleri üzerine olası etkilerinin değerlendirilmesi amaçlandı. K grubundaki hayvanlara herhangi bir uygulama yapılmadı. TQ grubundaki hayvanlara 9 gün süre ile günde 20 mg/kg timokinon intraperitoneal olarak verildi. AP grubundaki hayvanlarda araştırmanın 7. gününde 50 µg/kg ve 2 saat sonra 25 µg/kg seruleinin intraperitoneal olarak uygulanmasıyla akut pankreatit oluşturuldu. AP+TQ grubundaki hayvanlara günde 20 mg/kg olmak üzere 9 gün süre ile intraperitoneal olarak timokinon uygulandı ve 7. günde timokinon uygulamasından 2 saat sonra 50 µg/kg ve 2 saat sonra 25 µg/kg seruleinin intraperitoneal olarak uygulanmasıyla akut pankreatit oluşturuldu. Alınan kan örneklerinde İnterlökin (IL)-8, Tümör Nekroz Faktör (TNF)-α, IL-6, IL-10, C-Reaktif Protein (CRP), Haptoglobin, Seruloplazmin, Aspartat Aminotransferaz (AST) ve Alanin Aminotransferaz (ALT) düzeyleri belirlendi. Çalışmada TNF-α düzeyi akut pankreatitli grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunurken ($p<0.05$), timokinon uygulanan akut pankreatitli grupta TNF-α düzeyi akut pankreatitli gruba göre anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p<0.05$). IL-8 ve IL-6 düzeyleri akut pankreatit grubunda kontrol grubuna göre yüksek bulundu ($p<0.05$). Akut pankreatitli ratlara timokinon uygulamasına bağlı olarak IL-8 ve IL-6 düzeyleri akut pankreatitli gruba göre anlamlı oranda düşük bulundu ($p<0.05$). Çalışmada akut pankreatitli grupta CRP, haptoglobin ve seruloplazmin düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksekti ($p<0.05$). Akut pankreatitli ratlara timokinon uygulamasıyla CRP ve haptoglobin düzeyleri akut pankreatitli gruba göre anlamlı oranda düşük bulunurken ($p<0.05$), seruloplazmin düzeyindeki farklılık önemli değildi. Akut pankreatitli grupta AST ve ALT düzeyleri kontrol grubuna göre önemli oranda artış gösterirken ($p<0.05$), akut pankreatitli ratlara timokinon uygulamasıyla her iki enzim düzeylerinin akut pankreatitli gruba göre anlamlı olarak düşük olduğu belirlendi ($p<0.05$). Çalışmada timokinon ön uygulaması yapılan akut pankreatitli ratlarda elde edilen bulgular timokinonun pankreatite bağlı olarak gelişen inflamasyonu hafiflettiği şeklinde değerlendirilebilir.

Anahtar Kelimeler: Serulein, Timokinon, Sitokin, Akut Faz Proteinleri, Rat

REPUBLIC of TURKEY
SELCUK UNIVERSITY
HEALTH SCIENCES INSTITUTE

Effects of Thymoquinone on Acute Phase Proteins, Liver Enzymes and Some Cytokines in Cerulein-induced Acute Pancreatitis

SEMİHA KANAÇ

Department of Veterinary Physiology

MASTER THESİS / KONYA-2021

SUMMARY

In this study, it was aimed to evaluate the possible effects of thymoquinone administration on some cytokines, acute phase proteins and liver enzymes in experimental acute pancreatitis induced with cerulein in rats. There was no application the animals in group K. Animals in TQ group were intraperitoneally given 20 mg/kg thymoquinone daily for 9 days. In the AP group animals, acute pancreatitis was induced by intraperitoneal administration of 50 µg/kg and 25 µg/kg 2 hours later of cerulein on the 7th day of the study. Animals in the AP+TQ group were intraperitoneally administered 20 mg/kg thymoquinone daily for 9 days. On the 7th day of the study, acute pancreatitis was induced by intraperitoneal administration of 50 µg/kg and 2 hours later 25 µg/kg of cerulein after 2 hours from thymoquinone administration. IL-8, TNF-α, IL-6, IL-10, CRP, Haptoglobin, Ceruloplasmin, AST and ALT levels were determined in the blood samples taken from all animals. In the study, TNF-α level was found to be significantly higher in the acute pancreatitis group compared to the control group ($p<0.05$), while TNF-α level was found to be significantly lower in the acute pancreatitis group treated with thymoquinone compared to the acute pancreatitis group ($p<0.05$). IL-8 and IL-6 levels were higher in the acute pancreatitis group compared to the control group ($p<0.05$). IL-8 and IL-6 levels were found to be significantly lower in rats with acute pancreatitis treated with thymoquinone compared to the group with acute pancreatitis ($p<0.05$). In the study, CRP, haptoglobin and ceruloplasmin levels were significantly higher in the acute pancreatitis group when compared with the control group ($p<0.05$). While thymoquinone administration to rats with acute pancreatitis resulted in a significant decrease in CRP and haptoglobin levels compared to the group with acute pancreatitis ($p<0.05$), the difference in ceruloplasmin levels was not significant. While AST and ALT levels in the acute pancreatitis group were significantly increased when compared with the control group ($p<0.05$), both enzyme levels in the acute pancreatitis group treated with thymoquinone administration were found to be significantly lower than the rats with acute pancreatitis ($p<0.05$). In the study, the findings obtained in rats with acute pancreatitis which were pre-treated with thymoquinone can be evaluated as that thymoquinone alleviates inflammation due to pancreatitis.

Keywords: Cerulein, Thymoquinone, Cytokine, Acute Phase Protein, Rats

1. GİRİŞ

1.1. Pankreas

İlk olarak M.Ö. 300'lerde Herophilus tarafından tanımlanan organ Rufus tarafından yaklaşık 400 yıl kadar sonra "pankreas" olarak isimlendirilmiştir. Wirsung 1642'de pankreas duktusunu keşfetmiştir. Graaf 1671'de pankreası bir salgı bezi olarak incelemiştir. R. Fitz 1889'da pankreatit denen bir hastalık olduğunu tespit etmiştir. Whipple, 1935 yılında ilk pankreatikoduodenektomi yapmış ve 1940 yılında geliştirilmiştir (Busnardo ve ark 1983).

1901 yılında ise ilk defa Opie, otopsi sırasında pankreatit nedeniyle ölmüş bir hastanın safra yolunda safra taşını göstermiştir. Ampulla, koledok ve Wirsung anatomisini ve bunların obstruksiyonunun pankreatite neden olduğunu göstermiştir (Opie 1901, Dimagno ve ark 1982, Creutzfeldt ve Lankisch 1985).

1.1.1. Pankreas Fizyolojisi

Pankreas ekzokrin ve endokrin fonksiyonlara sahip olan önemli bir organdır. Pankreas dokusundan bulunan asiner hücreler (%80) ekzokrin salgı yapmaktan sorumlu olup organın %98-99 gibi büyük bir bölümünü oluştururlarken, endokrin salgı yapan Langerhans adacıkları organın %1-2 gibi küçük bir bölümünü oluştururlar (Ganong 2001, Gao 2007).

Langerhans adacıklarında hormon salgılama işlevi olan 3 çeşit hücre tipi bulunur;

a. Alfa hücreleri: Adacık hücrelerinin %10-20'sini oluştururlar ve glukagon hormonu salgılarlar. Glukagon 29 amino asitten oluşan bir polippeptittir. Kan şekerindeki düşmeye bağlı olarak pankreasın Langerhans adacıklarının alfa hücrelerinden salınan glukagonun insülinin tersi etkileri söz konusudur. Hiperglisemik etkilere sahip olup 1 mg/kg dozunda kan şekerini 20 mg/dl yükseltebilmektedir. Glikoz metabolizması üzerine etkili olan bu hormonun başlıca fonksiyonu, karaciğerde glikojenoliz ve glikoneogenezi uyarmasıdır. Glukagonun bu fonksiyonları sonucunda vücuttaki organların glikoz ihtiyaçlarını sağlamak karaciğer

glikojenini yıkımlayarak kan glikoz düzeyini yükseltmeye yöneliktir (glikojenoliz). Glikojenoliz olayına adenilat siklaz aktivasyonu ve siklik AMP oluşumu yardım eder. Siklik AMP protein kinaz regülatör proteinin aktivasyonuna neden olur. Oluşan protein kinaz, fosforilaz kinazı etkinleştirerek fosforilaz B'yi fosforilaz A'ya dönüştürür. Bu enzim sayesinde glikojenden glukoz-1 fosfatlar oluşur. Defosforilasyon ile glikoz açığa çıkar. Glukagon ayrıca adipoz doku lipazını aktive ederek yağ asitlerinin dolaşımdaki miktarını artırır. Ayrıca karaciğerde trigliserid depolanmasını inhibe ederek karaciğerin kandan yağ asidlerini temizlemesini engeller.

b. Beta hücreleri: Langerhans adacıklarının %60-80'ini oluştururlar ve insülin hormonunu salgılarlar. İlk defa 1922 yılında Banting ve Best tarafından pankreastan izole edilen ve 51 amino asidli bir polipeptid olan insülin, prekürsör proinsülinden pankreasın beta hücrelerinde yapılır. Karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmaları üzerine önemli etkileri söz konusudur. İnsülinin plazma yarı ömrü 6 dakika olup 10-15 dakikada dolaşımdan temizlenir. Hedef dokulardaki reseptörlere bağlanan insülin hormonu karaciğerde ve az oranda da böbrekler de yıkılır. Hedef organlardaki hücre membranlarındaki reseptörlerine bağlanan insülin reseptörleri aktive ederek etkilerini gösterir. Yüksek karbonhidratlı bir yemek yenilmesini takiben emilen glikoz hızla insülin salgılanmasına yol açar. İnsülin, öncelikle karaciğer, kas ve yağ dokusu olmak üzere vücuttaki hemen hemen tüm dokularda glikozun hızla tutulması, depolanması ve kullanılmasına yol açar. İnsülinin en önemli etkilerinden biri yemekten sonra emilen glikozun çoğunu karaciğerde glikojen olarak depolanmasını sağlamasıdır. İnsülinin karaciğerde glikoz tutulmasına ve depolanmasına yol açan etki mekanizması birkaç basamaktan oluşmaktadır. Bunlar;

- İnsülin, fosforilazı inhibe ederek glikojen yıkımını önler,
- Glukokinaz enzim aktivasyonunun artışıyla glikoz fosforilasyonu sağlanıp, hücre dışına glikoz çıkışını önler
- Glikojen sentezini artıran Fosfofruktokinaz ve glikojen sentetaz enzimlerini stimüle eder.

c. Delta hücreleri: Adacıkların yaklaşık %10'unu oluşturur. Langerhans adacıklarının delta hücreleri 14 amino asitli bir hormon olan somatostatini salgılarlar. Besin alınımı ile ilişkili hemen tüm faktörler somatostatin salımınını uyarır. Bunlar arasında kan şekeri, amino asitler, yağ asitleri ve gastrointestinal hormonlar sayılabilir. Buna karşılık somatostatinin çeşitli inhibitor etkileri vardır. İnsülin ve gıda sekresyonunu baskılaması, mide, duodenum ve safra kesesi motilitesini yavaşlatması, gastrointestinal kanaldan sekresyon ve absorpsiyonu azaltması bunlar arasındadır. Bütün bu etkilerin sonucunda barsaktan gıda emilimi uzar ve dokuların emilen gıdaları kullanmaları gecikerek, besin maddelerinin hızla tüketimi önlenmiş olur.

Serotonin, pankreastatin, Vasoactive İntestinal Peptide (VIP), nöropeptit Y, Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP), gastrin-releasing peptit Langerhans adacıklarında üretilen diğer hormonlardır (Montero ve ark 1993).

Günde ortalama 1500-2000 ml kadar salgılanan pankreasın ekzokrin sekresyonu berrak, alkali ve izotonik özelliktedir. Pankreasın ekzokrin salgısı bikarbonat açısından zengin olup sindirim sistemi açısından önemli enzimleri içermektedir (Ganong 2001, Guyton ve Hall 2006). Nöronal olarak n. vagus ve hormonal olarak ise duodenumdan salgılanan sekretin ve kolesistokinin hormonları pankreasın ekzokrin sekresyonunun ayarlanmasını sağlarlar (Steinberg 1994, Ganong 2001). Bikarbonatça zengin olan ekzokrin sekresyonunun sulu kısmı asıl olarak pankreatik kanallar boyunca yer alan epitel hücreleri tarafından ve enzim kısmı ise asinus hücreleri tarafından salgılanmaktadır. Tubüllerden itibaren toplanan bu salgı ductus pancreaticus'a açılır ve bu kanal ductus choledochus ile birleşerek doudenumun ikinci kısmına açılan ampulla hepatopancreatica'yı oluştururlar.

Pankreasın ekzokrin fonksiyonu geleneksel olarak üç faza ayrılır:

a. Gıdayı görme ve kokusu ile tetiklenen sefalik faz, %10-20 pankreatik enzim atılımı içerir.

b. Mide fazı, mideye giren yiyecekler ve mide asiditesi ile tetiklenen, %15-20 enzim atılımı içerir.

c. Duodenumun ve proksimal jejunumun asitleştirilmesi ile tetiklenen bağırsak fazı, %60-70 yemekle uyarılan pankreatik enzim atılımını içerir (Konturek ve ark 2003).

Yukardaki olaylara bağlı olarak bikarbonat salgısı ile birlikte sindirim enzimlerinin asiner hücrelerden salınması başlatılır. Sindirim enzimleri, asinar hücreler içinde inaktif formlarında sentezlenir ve zimojen granüllerle paketlenir. Paketlenen granüller hücre yüzeyine göç ederek ve vagal stimülasyon, peptitler ve yağ asitlerine yanıt olarak içeriklerini serbest bırakarak hücre zarıyla birleşir. Amilaz, lipaz, RNaz ve DNaz dahil olmak üzere bazı enzimler aktif formlarında sentezlenirken birçoğu (tripsinojen, kimotripsinongen, prokarboksipeptidaz ve proelastaz) salındığında inaktif haldedir. Bağırsak lümeni enzimi olan enteropeptidaz, tripsinojeni aktif formu tripsine dönüştürür. Tripsin kalan sindirim enzimlerini ayırır ve aktive eder (Lee ve ark 2012, Mansbach ve Abumrad 2012). Tripsin ve kimotripsin proteinlere, karboksipolipeptidazlar peptitlere, nükleazlar ise nukleik asitlere etki ederek parçalar. Amilaz karbonhidratlara etki ederek disakkaritleri ve trisakkaritleri oluşturur. Kolesterol esteraz, lipaz ve fosfolipaz ise yağ sindiriminden sorumludur (Petersen 2008, Hegyi ve Petersen 2013).

Pankreasın ekzokrin salgısı nöronal ve hormonal mekanizmalarla kontrol edilir. Nöronal uyarılardan nervus vagus sorumludur. Hormonal mekanizmada da sekretin ve kolesistokinin asıl belirleyici olarak rol alır. Bu hormonların yanında glukagon, gastrin, pankreatik polipeptid, gibi diğer bazı hormonlarda hormonal kontrolde rol oynarlar (Hall 2013).

1.2. AKUT PANKREATİT

Akut pankreatit 1984 Marsilya klasifikasyonuna göre, akut başlayan karın ağrısı, kan ve idrarda pankreas enzimlerinin aktivite artışı ile kendini gösteren, primer nedenlerin ortadan kaldırıldığı takdirde biyolojik ve klinik düzelmenin sağlanabileceği bir pankreas inflamasyonu olarak tanımlanmıştır (Karne ve Gorelick 1999). Atlanta'da 1992 yılında düzenlenen uluslararası akut pankreatit sempozyumunda hastalık: peripankreatik dokuların ve/veya daha uzaktaki organ

sistemlerinin değişken katılımlarıyla beraber, pankreasta akut inflamatuar yanıtların oluşması durumu olarak tanımlanmıştır (Bradley 1993).

Akut pankreatit, çeşitli etiyolojik nedenlere bağlı olarak pankreas enzimlerinin (amilaz, lipaz) kendi dokusu içerisinde aktif hale gelmesi ve kendi dokusunu sindirmesine bağlı olarak kandaki pankreatik enzim düzeylerinin artması ve karın ağrısı ile kendini gösteren mortalite ve morbidite oranı yüksek yangısel bir hastalıktır (Brunicardi ve ark 2015).

Bazen tanımlanamadığı veya ölüm sonrası tanı konduğu için gerçek insidans bilinmese de akut pankreatitit insidansının 5–35/100.000 olduğu kabul edilmektedir (Vege ve ark 2007). Çoğu olguda meydana gelen akut pankreatit kendi kendini sınırlamaktayken hastaların %15-20'sinde abartılı bir inflamatuar yanıt gelişerek multiple organ yetmezliğine neden olabilirken yüksek oranda morbidite ve mortaliteye neden olabilmektedir sonuçlanabilmektedir (Mofidi ve ark 2006). Mortalitenin en büyük sebebi: İlk iki haftada gelişen sistemik yangısal yanıt sendromu (systemic inflamatory response syndrome, SIRS) ve organ yetersizliği (Mutinga ve ark 2000), iki haftadan sonra ise sepsis ve diğer komplikasyonlardır (Gloor ve ark 2001). AP bulguları arasında en sık izleneni karın ağrısıdır. Hastalığın şiddeti ile ilişkili olarak hipotansiyon, peripankreatik alanda sıvı birikimi, asit-baz dengesinde değişiklik, elektrolit bozuklukları ve sekonder enfeksiyonlara bağlı olarak sepsis gibi değişik klinik semptomlar da ortaya çıkabilmektedir (Yeo ve Cameron 1991).

Klinik olarak hafif ve ağır pankreatit olarak sınıflandırılan akut pankreatit morfolojik bakımdan ödematöz ve nekrotik olarak da ayrılmaktadır. Akut pankreatit hafif bir karın ağrısından, metabolik göstergelerin bozulması, hipotansiyon, sepsis ve ölüme kadar gidebilen çok ağır komplikasyonlar içeren klinik tablolara dönüşebilmektedir. Genellikle hafif ve orta şiddette seyreden bu hastalık çoğunlukla destek tedavileri ile iyileşebilmekte ve kendini sınırlamaktadır. Akut pankreatitli vakalarda nekroz gelişme oranı %20-30 olarak bildirilmektedir. Akut nekrotik pankreatitli hastaların %40-70'inde mortalitenin en sık nedeni olarak gösterilen sekonder enfeksiyonlar gelişmektedir (Banks 1991, Widdison ve Karanjia 1993).

1.2.1. Akut Pankreatit'in Etyolojisi

Akut pankreatitin en sık nedeni safra yolu taşları, ikinci en sık nedeni ise alkoldür. Diğer nedenler arasında, idiyopatik olabileceği gibi anatomik veya fonksiyonel bozukluklar (pankreas divizum, oddi sfinkter disfonksiyonu vb.), hipertrigliseridemi, hiperkalsemi, hiperparatiroidizm, hipotermi, otoimmün hastalıklar (sistemik lupus eritematozus vb.), enfeksiyonlar (viral, bakteriyel, parazitik, mantar), pankreas veya ampullar bölge tümörleri, bazı ilaçlar, travma veya cerrahi işlemler (ERKP veya abdominal cerrahi sonrası), vasküler bozukluklar (vaskülit vb.), konjenital anomaliler örnek verilebilir (Mitchell ve ark 2003).

1.2.2. Serulein ile Akut Pankreatit Oluşturulması

Deneysel akut pankreatitin oluşturulması ve değerlendirilmesinde en sık kullanılan metod bir sekretegog olan serulein uygulamasıdır. Bir kolesistokinin analoğu olan serulein ile hiperstimülasyon sonucu asiner hücrelerin yapısında bulunan mikrotübül ve mikroflamanların yapısı bozulmakta ve luminal eksositoz oluşamamaktadır. Zimojen granüllerin sitoplazmada toplanmaya başladığı asiner hücrelerde sindirim enzimlerinin etkinleşmesi ile pankreatit oluşmaya başlar (Steinle ve ark 1999). Serulein ile oluşturulan deneysel akut pankreatit modelinde asiner hücrelerde vakuolizasyon, lizozomlardaki hidrolazların hücreye dağılımı ve pankreatik glutatyon düzeylerinde düşüş görülmektedir. Serulein uygulamasından yaklaşık 10-15 dakika sonrasında lizozomlardaki enzimlerin yeniden dağılımı ve tripsinojen aktivasyonu meydana gelmektedir. Bu olayları 30 dakika sonra amilaz düzeylerinde artış ve 60 dakika sonra pankreatik ödem takip etmektedir (Grady ve ark 1996). Ratlarda serulein ile uyarılan akut pankreatit modelinde intraperitoneal olarak verilen seruleinin ilk dozundan 4 saat sonra serum amilaz ve lipaz seviyelerinde belirgin artış görüldüğü, lipaz aktivitesinin amilaz aktivitesine paralel olduğu bildirilmiştir. Serulein enjeksiyonundan 6 saat sonra amilaz ve lipaz aktivitelerinin maksimum değerlere ulaştığı bildirilmiştir (Ogawa ve ark 2005).

1.3. NİGELLA SATİVA VE TİMOKİNON

Nigella Sativa (çörek otu) açık mavi renkli çiçekler açan, 20-40 cm boyunda yıllık, Ranunculaceae (Düğün çiçeğigiller) familyasının bir üyesi olup siyah tohum, siyah kimyon veya bereket tanesi olarak bilinen otsu bir bitkidir. Çiçeği beş parçalı olan beyaz, açık veya koyu mavi renkli olabilen Nigella Sativa, yol kenarları ve özellikle ekin tarlaları içinde bulunur. Başta Mısır olmak üzere güney Avrupa, Balkan ülkeleri, Kuzey Afrika, Türkiye ve Hindistan'da yetiştirilmektedir. Ülkemizde ise Burdur, Isparta, Antalya, Kütahya ve Konya yörelerinde ekilmektedir (Baytop 1999). Türkiye'de 12-14 arasında Nigella türü yetişmekte olup bunlardan Nigella Sativa, Nigella Damascena ve Nigella Arvensis tohumları halk hekimliğinde ve baharat olarak kullanılmaktadır (Secmen ve ark 1986). Besin olarak kullanılan kısmı kapsül içerisinde bulunan ve bu kapsüller ezildiğinde kokusu kolaylıkla hissedilebilen acımsı lezzetli özel kokulu tanelerden oluşan tohumudur. Çörekotu tohumları uçucu ve sabit yağ, tanen, şekerler, glikozit bünyeli bir saponin ve alkaloitler ihtiva eder. Kapsül olgunlaştığı zaman açılır ve hava ile temas ederek tohumları siyahlaşır (Salem 2005).

Çörekotu yağı uzun süre kullanıldığında vücutta immün sistemi normalleştirdiği, savunma etkisini arttırdığı söylenmektedir. Doğal çörekotunun ve yağının kanser hücrelerine, bronşit, astım, şeker hastalıkları, yüksek tansiyon, bağırsak mantarları, mide ve bağırsak gazları, egzamalar, soğuk algınlıkları, grip, iktidarsızlık, hafıza kayıpları, mide ve bağırsak hastalıkları, böbrek taşları, yorgunluk, diş eti kanamaları ve diş eti hastalıkları konularında etkili olduğu, bunlar ile birlikte vücutta besin maddelerinin enerjiye dönüştürülüp yakılmasında etkili bir zayıflatma aracı olduğu da söylenmektedir. Nigella Sativa otu tohumlarının grip, farenjit, karın ağrısı, paraliz ve birçok hastalığın tedavisi için kullanıldığı da bilinmektedir (Kanter ve ark 2005).

Çörek otu tohumu ve bileşenleri ile yapılan çalışmalarda antioksidan özelliği gösterdiği, bu özelliğe sahip en önemli bileşenin de timokinon olduğu ifade edilmektedir (Ali ve Blunden 2003, Machmudah ve ark 2005). Amerika'nın Güney Carolina eyaletinde bulunan Kanser Araştırma Enstitüsü Hilton Head Island, Mısır menşeili Nigella Sativa yağının kanser tedavisi için kullanılabileceğini, ayrıca güçlü

bir immün direnç ayarlayıcısı olduğunu bildirmişlerdir. Çörek otu tohumunun karaciğer sirozu ve fibrozise karşı koruyucu antioksidan özelliği olduğu ifade edilmektedir (Kanter ve ark 2003). Bununla birlikte Nigella Sativa yağının vücutta immün sistemi regüle ettiği, tümör hücrelerinin yok edilmesinde ve hücrelere zarar veren viral etkenlerden koruyucu olarak kullanılabileceği iddia edilmektedir. Ayrıca karaciğer hasarına karşı hepatoprotektif etki gösterdiği ve güçlü bir antioksidan olduğu yönünde çalışmalar mevcuttur (Daba ve Abdel-Rahman 1998). Yine karaciğer hasarının patogenezisinde etkili olan lipit peroksidasyona karşı çörek otu tohumunun, yağının ve timokinonun etkili olduğu bildirimler arasındadır (Ali ve Blunden 2003, Demirdag ve ark 2004). Buna paralel olarak karaciğer hasarı oluşturulan sıçanlarda, çörek otu tohumunun eritrosit Malondialdehit (MDA) düzeyleri ile ALT ve AST düzeylerini düşürdüğü, antioksidan parametrelerdeki azalmaları da hafiflettiği belirtilmektedir (Kanter ve ark 2003).

Timokinon, bir monoterpen olup pek çok tedavi edici etkileri ile umut verici tıbbi bitkilerden Nigella Sativa tohumlarının majör bileşiğidir (Aggarwal ve ark 2008). Yapılan incelemeler neticesinde Nigella Sativa tohumlarının içeriğinin %38.20'sini yağ, %31.94'ünü karbonhidrat, %20.85'ini protein, %7.94'ünü lif, %4.64'ünü su oluşturur (Al-Jassir 1992).

Akut veya kronik inflamasyonun başlaması ve ilerlemesinde inflamatuvar hücreler, makrofajlar ve nötrofillerden salınan eikozanoid, sitokin gibi mediyatörler ve enzimler rol oynamaktadırlar. Yapılan çalışmalarda Nigella Sativa yağı ve bunun aktif bileşenlerinin inflamasyonun gelişimde etkili olan çeşitli sitokin ve mediyatörlerin oluşumunu inhibe ettiğini gösteren bulgular söz konusudur (Al-Ghamdi 2001, Woo ve ark 2012). Nigella Sativa yağının karbon tetraklorür ($CCl4$) ile oluşturulan hepatotoksisiteye karşı etkisinin araştırıldığı çalışmada serum K^{+} ve Ca^{+2} düzeylerindeki artış ile lipit peroksidasyonu önlediği, karaciğer enzim düzeylerindeki artışı, eritrosit, lökosit, hemoglobin ve antioksidan enzim düzeylerindeki düşüşü ve serum lipit profilini düzelttiği bildirilmektedir (Salem 2005). Karaciğer iskemi-reperfüzyon (Yildiz ve ark 2010) ve safra kanallarının ligasyonuna bağlı olarak gelişen karaciğer hasarında da koruyucu etkileri olduğu iddia edilmektedir (Coban ve ark 2010).

1.4. SİTOKİNLER

Sitokinler, insan vücudunda çeşitli hücreler tarafından sentezlenen, düşük molekül ağırlıklı, hormona benzer multi fonksiyonel polipeptidlerdir. Hastalıkların fizyopatolojisinde etkili ve terapötik potansiyele sahip olan bir protein grubudur. Bilinen sitokin sayısı yüzün üzerindedir. Sitokinler inflamatuar hücreler arası ilişkileri düzenlemek, inflamatuar yanıtı desteklemek ve hematopoezisi düzenlemek gibi pek çok fizyolojik olayda önemli rollere sahiptirler (Abu-Amara ve ark 2010). İnterlökin, adipokin, lenfokin, kemokin, koloni uyarıcı faktörler, interferonlar gibi adlar altında toplanırlar. Sitokinler değişik adlandırma ve sınıflandırma işlemleri ile tanımlanmış ve karakterize edilmişlerdir. Bu sınıflandırmada sitokinlerin aralarındaki fonksiyonel yakınlık ve benzerlikleri ile etki tarzları dikkate alınmıştır (Keen 2002). Bu yol ile sitokinler etkilerine göre 3 esas gruba ayrılmışlardır (Gruys ve ark 2005, Dilda 2012).

- Değişik hücreler bakımından negatif veya pozitif büyüme faktörleri olarak etki gösteren sitokinler: Granulosit-makrofaj koloni sitimüle edici faktör, İnterleukin (IL)-2, IL-3, IL-4, IL-7, IL-10, IL-11, IL-12.
- Proinflamatuar sitokinler: IL1α/β, IL-6, IL-8, Tümör nekrosis faktör (TNF)-α/β, makrofaj inhibe edici protein-1, İnterferon (IFN)-α/γ.
- Antiinflamatuar sitokinler: IL-1 reseptör antagonistleri, TNF-α binding protein, IL-1 binding protein, eriyebilir IL-1 reseptörleri (Gruys ve ark 2005, Dilda 2012).

1.4.1. Tümör Nekroz Faktör Alfa (TNF-α)

Tümör nekroz faktörü, sistemik inflamasyona katılan ve akut faz reaksiyonunu oluşturan bir hücre sinyal proteindir. $CD4^+$ lenfositler, doğal katil hücreleri, nötrofiller, mast hücreleri, eozinofiller ve nöronlar gibi birçok hücre tipi tarafından üretilebilmesine karşın, esas olarak aktif makrofajlarca üretilir. TNF kavramı ilk kez 1975 yılında tanımlanmıştır. Tümör nekrotize edici aktiviteye sahip olduğu ve makrofajlar tarafından salındığı düşünülen bu maddeye TNF adı verilmiştir (Carswell ve ark 1975). 1985 yılında ardışık ve işlevsel homolojiye sahip iki farklı sitokinden (makrofaj) kaynaklı olana TNF-α ve lenfosit kaynaklı

(lenfotoksin) olana TNF-β adı verilmiştir (Kelker ve ark 1985). Bu sitokinlere ilişkin tanımlanan 19 ligand ile 29 farklı reseptörden oluşan ve birçok fizyolojik işlev üstlenen TNF süper-ailesi kavramı geliştirilmiştir. Bu fizyolojik görevler arasında Pro-inflamatuar etkinlik, apoptoz, proliferasyon, morfogenetik değişiklikler ve farklılaşma sayılabilir (Aggarwal ve ark 2012).

TNF-α'nın membrana yerleşik protein (transmembran) ve çözünür sitokin olmak üzere iki formu vardır. Doku travmasında veya enfeksiyonlar sonucu oluşan inflamatuar yanıtta proinflamatuar sitokin döngüsünün başlamasına neden olur. Bu sitokinler arasında TNF-α, konakçı yanıtının oluşmasında en etkili mediatörlerden birisidir. TNF-α, inflamatuar sitokinlerin oluşumu ve akut faz proteinlerinin yapımı gibi yanıtların oluşumunda belirgin etkiye sahiptir (Sandborn ve Hanauer 1999).

1.4.2. İnterlökin 6 (IL-6)

IL-6, 21 kDa ağırlığında moleküler konfigürasyonu tam olarak bilinmeyen proinflamatuar, anti-inflamatuar ve endokrin fonksiyonları olan pleiotropik bir sitokindir (Eklund 2009). Glikoprotein yapıda olan IL-6; lenfositler, fibroblastlar ve monositleri içeren çoğu hücre tipleri tarafından üretilir. IL-6'nın B ve T lenfositlerinin aktivasyonunun başlatılması, karaciğerden akut faz proteinlerinin salınması ve hematopoezisin ayarlanması gibi görevleri söz konusudur (Borden ve Chin 1994). Bunlara ilaveten IL-6'nın koagülasyon sisteminin aktivasyonuna ve pirojen gibi olaylara neden olabileceği de bildirimler arasındadır (Dinarello 1989a). IL-6'nın TNF-α ve IL-1β'nın üretimini baskıladığı yönünde bildirimler de söz konusudur (Aderka ve ark 1989).

1.4.3. İnterlökin 8 (IL-8)

Son yıllarda lökositler ve fibroblastlar için kemotaktik etkisi olan yeni bir sitokin ailesi tanımlanmıştır. Bu kemotaktik sitokinler kemokinler olarak adlandırılmış olup (Young 1991, Wuyts ve ark 1998), IL-8 lökositler ve fibroblastların kemoatraktan aktivitesini arttıran protein ailesine bağlıdır Bu protein ailesine kemokinler denilmektedir. IL-8 monositler, nötrofiller ve NK hücreleri tarafından üretilmekte olup nötrofiller, bazofiller ve T-hücreleri için

kemoatraktandırlar. Ayrıca IL-8'in, nötrofilleri degranüle olmaları için aktive ettiği bildirilmektedir (King 1996). Akut inflamasyon, polimorfonükleer (PMN) lökositlerin damarlardan dışarı çıkması ile karakterize olup prostoglandin ve pro-inflamatuar sitokinleri sentezleyen ve salan doku makrofajları tarafından yönlendirilmektedir. IL-1β, TNF-α ve IL-8 birlikte sinerjist etkiyle yeni polimorfonükleer lökositleri dokuya yollarken prostoglandinler kan damarlarını genişletir ve ağrı oluşumuna yol açarlar (Hessle ve ark 2005).

1.4.4. İnterlökin-10 (IL-10)

IL-10, sitokin sentez inhibitor faktörü ve antiinflamatuar sitokin olarak bilinmektedir. Yardımcı Th2 lenfositler, monositler, makrofajlar, keratinosit ve B lenfositlerce üretilmektedir (Fiorentino ve ark 1989, MacNeil ve ark 1990). IL-10, transforming growth factor (TGF-ß) ile uyumlu çalışarak aktif T hücrelerinden salınan sitokinleri inhibe eder. İnsanlarda T ve B lenfositler için büyüme faktörü olarak etki gösterirken bazı tümörlerin büyümesinde ve enfeksiyöz olayların progresyonunda rolü olduğu bilinmektedir (Oppenheim ve Ruscetti 2001). IL-10'un, TNF-α, IL-1, IL-6 ve IL-8 gibi proinflamatuvar sitokinlerin üretimini inhibe ettiğine yönelik çalışmalar söz konusudur (Fiorentino ve ark 1991, Cassatella ve ark 1993).

1.5. AKUT FAZ PROTEİNLERİ

Mikroorganizma, travma ve toksikasyon gibi çeşitli nedenlerle etkilenen dokular kendi içlerinde birçok yanıtı geliştirirler. Akut faz proteinleri, akut veya kronik inflamatuar olaylar sonucunda artan proinflamatuar sitokinlerin etkisiyle en çok karaciğerden salgılanan çeşitli proteinlerdir. Akut faz proteinleri, proinflamatuar sitokinler, vasküler sistem ve yangısel hücreleri aktive ederek dolaşımdaki diğer yangısal mediatörlerin üretimini artırırlar. Proinflamatuar hücrelerin aktifleşmesi ile kas hücrelerinde yıkımlanma, ateş, negatif azot dengesi, anoreksi, HDL-kolesterol ve LDL-kolesterol düzeylerinde azalma, lökositoz, kompleman sistemi ve koagulasyon sisteminin aktivasyonu, ACTH ve glukokortikoid hormonlarında artış, Ca, Fe, Zn, vitamin A ve α-tokoferol'ün serum düzeylerinde azalma ile akut faz proteinleri olarak adlandırılan bazı proteinlerin plazma miktarlarında değişiklikler meydana gelir (Dinarello 1989b, Gruys 1994, Niewold ve ark 2003).

Bir enfeksiyonun başlangıcından birkaç saat sonra prealbumin, transferrin ve albüminin de yar aldığı ve negatif akut faz proteinleri olarak adlandırılan karaciğer tarafından sentezlenen bazı kan proteinlerinde azalma gözlenir (Niewold ve ark 2003). Bunların aksine bu süre içerisinde bazı akut faz proteinlerinde ise artış görülür. Pozitif akut faz proteinleri denilen bu maddeler arasında C-reaktif protein (CRP), fibrinojen, haptoglobin (Hp), Serum Amiloid-A (SAA), seruloplazmin (Cp), alpha 1-asid glikoprotein (AGP) yer almaktadır (Niewold ve ark 2003, Murata ve ark 2004). Karaciğerde sentezlenen bu akut faz proteinleri için temel mediatörler IL-6, IL-1 ve TNF-α gibi proinflamatuar sitokinlerdir. IL-1 ve TNF karaciğer dışı organların akut faz yanıtında da etkili olurken, IL-6 daha çok hepatik akut faz yanıtta etkilidir. İnternal veya eksternal uyarımlar sonucu vücuttaki diğer hücrelerden de salınan bu sitokinler esas olarak makrofajlardan salınırlar. TNF, lipopolisakkaridlerce stimüle edilen makrofajlardan salınan bir polipeptitken, IL-1 aktif monosit ve makrofajlar tarafından üretilir. IL-6, karaciğerdeki keratinositlerden, hipofiz bezinden, kuffer hücrelerinden ve mukoza epitellerinden de salınmaktadır. Organizmaya yönelik enfeksiyon, doku hasarı ve yangısel olaylar immun sistemi regüle eden hücreler tarafından bu sitokinlerin salınmasının uyarılmasını takiben akut faz proteinlerinin üretim ve salınımı da artmaktadır. Fiziksel ve fizyolojik zorlanımların insanlarda ve deney hayvanlarında plazma IL-6 ve akut faz protein düzeylerini artırdığı ifade edilirken, sığırlarda fiziksel strese bağlı olarak akut faz proteinlerinde artış olduğu bildirilmiştir (Nukina ve ark 2001).

İnflamasyona cevap olarak ortaya çıkan akut faz proteinlerindeki artışlar seruloplazmin gibi proteinlerde %50 oranında iken bu oranlar kompleman komponentlerinde birkaç kat, CRP ve SAA gibi proteinlerde 1000 kat kadar olabilmektedir. Klinik uygulamalarda akut faz proteinlerinin en yaygın kullanılan göstergeleri; Eritrosit Sedimantasyon Hızı, CRP, albumin ve SAA'dır. Akut faz yanıta bağlı olarak adrenokortikotropik hormon, kortizol, katekolominler, glukagon, insülin, büyüme hormonu, aldesteron, vazopressin, prolaktin hormonlarının serum konsantrasyonları artış gösterirken akut dönemde renin, tiroksin ve gonadal steroidlerin serum konsantrasyonlarında azalmalar gözlemlendiği bildirilmektedir. Akut faz yanıtta gelişen endokrinolojik değişikliklerin temel nedenleri tam anlamıyla

açıklığa kavuşturulmamış olmakla birlikte, değişikliklerin vücuttaki enerji metabolizmasının uyarılması sonucu oluştuğu düşünülmektedir (Akay 2009).

İnsanlar açısından özellikle bakteriyel enfeksiyonlarda plazma seviyesi oldukça artan CRP önemli bir akut faz proteinidir (Habif 2005). Haptoglobin ise insanlarda devamlı olarak salgılanan ve orta derecede artış gösteren bir akut faz proteinidir. Herhangi bir doku hasarı, travma ve enfeksiyona karşı akut faz yanıt ve buna ilişkin akut faz proteinlerindeki değişiklikler nonspesifik bir cevap olup organizmanın daha fazla zarar görmesini engellemeye yönelik bir olaydır. Bu etkenlere karşı üretimlerinde artış görülen akut faz proteinleri yangı doğurucu faktörleri direk olarak yok edebilmekte, doku iyileşmesi ve yenilenmesine katkı sağlamaktadır. CRP gibi bazı akut faz proteinleri yıkımlanmış hücre membranlarında bulunan fosfokolin ve nükleer kalıntılara bağlanarak organizmayı zararlı etkilerinden korurken, bazı akut faz proteinleri ise fagositik hücreler ve proteolitik enzimler tarafından oluşan kalıntıların temizlenmesi olayında görev alırlar. Bir kısım akut faz proteinlerinin görevi ise yararlı moleküllerin tekrar organizmaya kazandırmaktır. Haptoglobin bu olaya en iyi örnek olup serbest hemoglobini bağlayarak vücuttan demir kaybını önlemektedir. Serum Amiloid-A kolesterolün hepatositlere taşınması ve doku onarımında kullanılması ile fazla kolesterolün uzaklaştırılmasını sağlamaktadır. Dokularda artan serbest oksijen radikalleri seruloplazmin tarafından tutularak organizmanın daha fazla hasar görmesi engellenmiş olur. Özetle akut faz proteinlerin fonksiyonları arasında hemoglobin bağlayarak demir kaybını önlemek, serbest radikalleri temizlemek, lipidlerin oksidasyonunu önlemek, bakteriyel komponentleri bağlamak, kolesterol taşımak, komplementi aktive etmek ve mikrobiyel gelişimi önlemek sayılabilir (Gruys 1994, Petersen ve ark 2004).

1.6. KARACİĞER ENZİMLERİ

Karaciğer enzimleri denildiğinde ilk olarak, ALT (alanin aminotransferaz, eski terminoloji de SGPT), AST (aspartat aminotransferaz, eski terminoloji de SGOT), GGT (gama-glutamyl transpeptidaz) ve ALP (alkalen fosfataz) gelmektedir. Alanin aminotransferaz ve asparat aminotransferaz enzimleri hepatositlerde sentezlenirken gama-glutamly transpeptidaz ve alkalen fosfataz enzimleri safra kanalının epitel hücrelerinde sentezlenmektedir. Bu enzimler sadece karaciğer ve

safra yollarında sentezlenmelerinin yanı sıra ALT ve özellikle AST, iskelet kası ve kalp kasında, GGT böbreklerde, ALP kemikler ve barsak epitel hücrelerinde de sentezlenmektedir (Pratt ve Kaplan 2000). Detoksifikasyon, metabolizma ve savunma sisteminde özelleşmiş, çok fonksiyonlu bir organ olan karaciğerin bozukluklarını tek bir test ile belirlemek mümkün değildir. Uzun yıllarından beri inflamasyon veya nekroz sonucu gelişen hepatoselüler hasar transaminazların yüksekliği ile belirlenebilmektedir (Tarantino 2007). Hepatositlerde meydana gelen hasar hepatik hasar olarak adlandırılmakta olup akut ve kronik olarak iki grupta incelenmektedir. Akut hepatik hasar; aniden veya kısa zaman içinde ortaya çıkan tablolar için kullanılan bir terimdir. Kronik hepatik hasar ise; hepatositlerin 6 aydan daha uzun süre hasara maruz kalması ile ortaya çıkan tabloyu ifade eder (Dilek 2003).

1.6.1. Aminotransferazlar

Vücutta birçok organ ve dokuda yaygın olarak bulunan hücre içi enzimlerdir. ALT, karaciğer ve böbreklerde, az miktarda da kalp ve iskelet kasında da bulunmaktadır. AST, kalp kası, karaciğer ve iskelet kaslarında bulunmaktadır. Karaciğerdeki ALT seviyesi serumdan 3000 kat, AST aktivitesi ise yaklaşık 7000 kat daha fazladır. ALT hücre sitoplazmasında bulunurken AST hem sitoplazmada hem de mitokondrilerde bulunur. ALT'nin yarı ömrü 47±10 saat, AST'nin yarı ömrü ise 17±5 (mitokondrial AST'nin yarı ömrü daha uzundur) saattir (Lott ve Wolf 1986). AST ve ALT aktivitesi yaşa, cinsiyete, vücut kitle indeksine göre değişiklik göstermektedir. Erkekler kadınlara göre daha yüksek enzim aktivitesine sahiptirler. Yemek yenilmesinden sonra AST ve ALT düzeyleri etkilenmezken kanın hemolizinde, kas hasarlarında AST daha fazla olmak üzere aminotransferaz düzeyleri orta derecede artış gösterebilmektedir. Egzersizlerden sonra AST düzeylerinde üç kat artış olabileceği ifade edilmektedir.

Aspartat aminotransferaz (AST, eski adı ile serum glütamik oksaloasetik asit transaminaz, SGOT) ve alanin aminotransferaz (ALT, eski adı ile serum glütamik pürivik transaminaz, SGPT) α-amino grubunun aspartat ve alaninden ketoglutarik asit ve pürivik asite aktarılmasını sağlayarak sitrik asit döngüsünde önemli rol oynarlar. İki enzim de piridoksal-5-fosfatı (vitamin B6 türevi) koenzim olarak

kullanırlar. Piridoksal fosfat eksikliği ALT aktivitesini AST'den daha çok etkilemektedir (AST/ALT oranı artar). Üremide, B6 vitamin eksikliğine bağlı olarak aminotransferaz aktivitesinin düşük bulunabileceği bildirilmektedir (Giannini ve ark 2005). Aminotansferazların kaynağı normal hücre dönüşümü ve rejenerasyonudur. Her iki enzim karaciğer sinüzoidal ve retiküloendotelyal sistem hücreleri tarafından yıkılmaktadırlar. Bu nedenle safra ve idrar yolu ile atılamazlar. Safrada çok az miktarda varken idrarda bulunmazlar (Günşar 2003, Şentürk ve ark 2004).

1.6.2. Aminotransferazların Etki Mekanizmaları

Karaciğer fonksiyon testleri olarak da bilinen bu enzimler aspartat transaminaz (AST) ve alanin transaminaz (ALT)'dir. Hepatositlerde bol miktarda bulunurlar, alanin ve aspartatdaki amino gruplarını ketoglutarik asidin alfa keto grubuna taşıyarak sırası ile pirüvik asit ve oksaloasetik asit oluşumunu katalizlerler (Dufour ve ark 2000).

Hepatositlerin hücre zarı hasar gördüğünde bu enzimler kana karışır. AST ve ALT ayrıca iskelet ve kalp kasında da bulunur. Bu enzimler kas hasarı, aşırı egzersiz, polimiyozit ve hipotiroidizmde normal değerlerinin birkaç katına çıkabilirler (Saha ve Maity 2002, Nathwani ve ark 2005). Kronik karaciğer hastalıklarından hepatit C ve sirozda hepatosit hasarı apoptozis (programlanmış hücre ölümü) ile gerçekleştiğinden hasar olmasına rağmen AST ve ALT daha az sentezlenir (Haber ve ark 1995, Healey ve ark 1995). Duyarlılığı ve özgünlükleri düşük olmakla birlikte bu enzimlerin düzeylerinin belirlenmesi esas olarak karaciğer hasarının bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (Johnston 1999, Saha ve Maity 2002, Nathwani ve ark 2005).

1.6.3. Karaciğerde Timokinonun Koruyucu Etkinliği Üzerine Çalışmalar

Timokinonun, t-butil hidroperoksite (TBHP) bağlı karaciğer toksisitesinde hepatoprotektif özelliği olduğu bildirilmektedir (Daba ve Abdel-Rahman 1998). Çörek otu uçucu yağının bileşenlerinden olan timokinon karbontetraklorür toksisitesine karşı karaciğeri korumada yine çörek otu yağı bileşenlerinden olan p-simen ve α-pinen'den daha etkili olduğu belirlenmiştir (Mansour ve ark 2001).

Etanol bağımlılığı toksisitesine karşı timokinonun karaciğeri koruyucu aktivite gösterdiği ortaya konulmuştur (Al-saif 2007). Yapılan bir diğer çalışmada çörek otu bal karışımının karaciğeri koruma açısından zencefile göre daha etkili olduğu belirtilmiştir (Al-Elyani 2008). Karbon tetraklorür (CCl4) ile karaciğer hasarı oluşturulan farelerde TQ (8 mg/kg vücut ağırlığı/gün, oral)'nun karaciğer toksisitesini azalttığı ileri sürülmüştür (Al-Gharably ve ark 1997). CCl4 ile oluşturulan karaciğer hasarına karşı farelerin içme suyuna 16 mg/kg/gün verilen TQ uygulamasından 24 saat sonra yükselmiş olan serum enzimleri ve hepatik MDA düzeyinde belirgin bir azalma görüldüğü ve hepatotoksisiteyi düzelttiği ifade edilmektedir. TQ'nun neden olduğu bu olumlu etkilerin muhtemelen lipid peroksidasyona neden olan serbest oksijen radikallerinin üretiminin inhibisyonu vasıtasıyla gerçekleştiği ileri sürülmüştür (Daba ve Abdel-Rahman 1998). Yapılan bir araştırmada farelere 5 gün boyunca oral olarak TQ uygulamasının kuinon redüktaz ve glutatyon transferaz aktivitelerini belirgin olarak arttırdığı bildirilirken TQ'nun kimyasal karsinojenlere ve toksisiteye karşı profilaktik olarak kullanılabileceği ileri sürülmüştür (Nagi ve Almakki 2009).

Bu çalışmada Nigella Sativa bitkisinin en önemli biyoaktif bileşeni olan timokinonun olumlu etkilerine yönelik bildirimlerden hareketle ratlarda serulein ile oluşturulan deneysel akut pankreatitte timokinon uygulamasının bazı sitokinler, akut faz proteinleri ve karaciğer enzimleri üzerine olası etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırmada sağlıklı 32 yetişkin erkek Wistar Albino rat kullanıldı. Ratlar Selçuk Üniversitesi Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden temin edildi. Hayvanlar deneme süresi boyunca, Selçuk Üniversitesi Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde barındırıldı. Araştırma süresi boyunca ratlar için öngörülen yaşam şartları (ısı, nem ve ışık) sağlandı. Hayvanlar deneme süresince Purina marka standart rat yemi ile beslendi. Hayvanlar dört gruba ayrıldı. Bütün hayvanlar çalışma başlangıcından önce 16 saat süre ile aç bırakılırken su içmelerine izin verildi.

Grup I (K) (n=6): Herhangi bir uygulama yapılmadı.

Grup II (TQ) (n=6): Hayvanlara 9 gün süre ile günde 20 mg/kg timokinon intraperitoneal olarak verildi.

Grup III (AP) (n=10): Hayvanlarda araştırmanın 7. gününde 50 µg/kg ve 2 saat sonra 25 µg/kg seruleinin intraperitoneal olarak uygulanmasıyla akut pankreatit oluşturuldu.

Grup IV (AP+TQ) (n=10): Günde 20 mg/kg olmak üzere 9 gün süre ile intraperitoneal olarak timokinon verilen hayvanlarda araştırmanın 7. gününde timokinon uygulamasından 2 saat sonra 50 µg/kg ve 2 saat sonra 25 µg/kg seruleinin intraperitoneal olarak uygulanmasıyla akut pankreatit oluşturuldu.

Çalışmanın 9. gününün sonunda bütün gruplardaki hayvanlardan anestezi altında uygun yöntemle kalpten yeterli oranda kan alındı. Alınan kan örneklerinin plazmaları ayrılarak bunlarda IL-8, TNF-α, IL-6, IL-10, CRP, Haptoglobin, Seruloplazmin, AST ve ALT düzeyleri belirlendi. Kan alınan hayvanlar servikal dislokasyon yoluyla sakrifiye edildi.

IL-8, TNF-α, IL-6 ve IL-10 düzeyleri sandwich enzyme-linked immunosorbent ölçüm metodu ile ticari kitler (Elabscience marka ELİSA kiti) kullanılarak prospektüslere uygun olarak ELISA cihazında (Biotek ELX 800) belirlenirken Seruloplazmin ve Haptoglobin düzeyleri Abbott Architech İ8000 marka

otoanalizörde Abbott kitleri kullanılarak ve CRP, AST ve ALT düzeyleri Siemens Centaur CP marka cihazda Siemens kitleri kullanılarak belirlendi.

Çalışmada elde edilen veriler SPSS istatistik programı yardımıyla One-Way ANOVA testi ve ardından çoklu karşılaştırma testlerinden Duncan testiyle analiz edilerek grupların ortalama değerleri arasındaki farkların önem dereceleri istatistiksel yöntemlerle belirlendi.

3. BULGULAR

Çalışmada serulein ile oluşturulan akut pankreatitli ratlara timokinon uygulamasının IL-8, TNF-α, IL-6 ve IL-10 düzeyleri üzerine olan etkileri Çizelge 1'de, Haptoglobin ve Seruloplazmin düzeyleri Çizelge 2'de, CRP, AST ve ALT düzeyleri ise Çizelge 3'de verilmiştir.

Çizelge 1. Serulein ile akut pankreatit oluşturulan ratlarda timokinonun plazma TNF-α, IL-6, IL-8 ve IL-10 düzeyleri üzerine etkileri (Mean±SE).

	TNF-α (µg/ml)	IL-6 (µg/ml)	IL-8 (µg/ml)	IL-10 (µg/ml)
K	46,65±6,26^{c}	38,34±3,68^{b}	141,34±6,98^{c}	61,37±6,62^{b}
TQ	43,84±5,83^{c}	40,95±4,63^{b}	132,01±6,65^{c}	63,56±7,13^{b}
AP	113,19±5,09^{a}	67,07±4,35^{a}	329,57±20,03^{a}	78,15±4,55^{ab}
AP+TQ	79,34±5,94^{b}	51,58±4,04^{b}	268,71±24,19^{b}	81,42±4,65^{a}

$^{a-c}$Aynı sütunda farklı harfle ifade edilen ortalama değerler arasındaki farklar önemlidir ($p<0.05$)

Çizelge 2. Serulein ile akut pankreatit oluşturulan ratlarda timokinonun plazma CRP, Haptoglobin ve Seruloplazmin düzeyleri üzerine etkileri (Mean±SE).

	CRP (mg/L)	Haptoglobin (mg/dL)	Seruloplazmin (mg/L)
K	6,42±0,41^{c}	36,83±4,59^{c}	178,50±6,80^{b}
TQ	6,03±0,47^{c}	38,33±4,49^{c}	171,17±5,12^{b}
AP	19,28±0,70^{a}	82,40±5,51^{a}	253,60±9,58^{a}
AP+TQ	12,94±0,64^{b}	61,20±3,16^{b}	229,70±6,85^{a}

$^{a-c}$Aynı sütunda farklı harfle ifade edilen ortalama değerler arasındaki farklar önemlidir ($p<0.05$)

Çizelge 3. Serulein ile akut pankreatit oluşturulan ratlarda timokinonun plazma AST ve ALT düzeyleri üzerine etkileri (Mean±SE).

	CRP (mg/L)	AST (U/L)	ALT (U/L)
K	6,42±0,41^{c}	84,17±6,83^{c}	23,50±3,57^{c}
TQ	6,03±0,47^{c}	79,33±6,14^{c}	24,67±2,94^{c}
AP	19,28±0,70^{a}	146,10±4,39^{a}	51,20±2,89^{a}
AP+TQ	12,94±0,64^{b}	115,40±6,34^{b}	38,90±3,14^{b}

$^{a-c}$Aynı sütunda farklı harfle ifade edilen ortalama değerler arasındaki farklar önemlidir ($p<0.05$)

4. TARTIŞMA

Akut pankreatit sıklıkla peripankreatik dokuların ve diğer organ sistemlerinin işe karıştığı hızlı gelişen yangısal bir hastalıktır (Bhatia ve ark 2005). Hastalığın gelişimi ve ilerleyişi tam manasıyla yorumlanmamış olmakla beraber şiddetli nekrotik vakalar oldukça yüksek morbidite ve mortalite oranına sahiptir (Pandol ve ark 2007).

Akut pankreatitte, pankreatik enzimlerin erken aktivasyonu ve pankreatik asiner hücre hasarı önemli rol oynar. Asiner hücre hasarı immun sistemi aktive ederek nötrofil ve makrofajlar gibi inflamatuar hücrelerin artışı ile IL-1, IL-6, IL-1β ve TNF-α gibi proinflamatuar sitokinlerin salınımıyla sonuçlanır. Bu sitokinlerdeki artış asiner hücrelerdeki hasarı daha da şiddetlendirerek pankreasın nekrozu ile sonuçlanır (Yu ve ark 2009, Zhang ve ark 2010, Dur ve ark 2016).

Akut pankreatitte görülen sistemik inflamatuar yanıt sendromu ve çoklu organ yetmezliği sendromu pankreatitin şiddeti ile ilişkili olup lökosit aktivasyonu ve TNF-α, IL-1, IL-6, IL-8, IL-10 ve IL-18 gibi çeşitli sitokinlerin üretimlerinin artışı söz konusudur (Wereszczynska-Siemiatkowska ve ark 2002, Dugernier ve ark 2003, Wereszczynska-Siemiatkowska ve ark 2003, Štimac ve ark 2006).

TNF-α birçok hücre tarafından üretilmekle birlikte başlıca kaynağı makrofaj ve monositlerdir. Platelet aktivasyon faktörü (PAF) ile IL-1 ve IL-6 gibi sitokinlerle etkileşim halindedir. TNF-α yangısal yanıtın gelişiminde öncü bir role sahiptir (Lane ve ark 2001). Akut pankreatitte TNF reseptörlerinin artışı TNF aktivitesi ve düzeyinin artışının bir markırı olarak değerlendirilmektedir (Hanck 1996). Deneysel şartlarda akut pankreatitin TNF gen ekspresyonunu indüklediği, 1. saatte başlayan gen ekspresyonundaki artışın 6. saatte pik yaptığı ve makrofaj infiltrasyonunun anti-TNF antibadilerine karşı reaktiviteyi artırdığı gösterilmiştir (Norman ve ark 1995a). Ayrıca sitokin sekresyon çalışmaları akut pankreatitli hastalardan alınan mononükleer hücre kültürlerinde TNF üretiminin normallerle kıyaslandığında arttığını göstermiştir (McKay ve ark 1996). Deneysel çalışmalarda anti-TNF tedavisinin umut verici olduğuna ilişkin bulgular mevcuttur. Bununla ilişkili olarak rekombinant TNFR-I reseptörü kompetetif inhibitör olarak hareket ederek sitokin

düzeyleri, inflamatuar markırlar, pankreatik ödem ve ratlarda mortaliteyi azaltmıştır. İlginç olarak mortalitedeki bu azalma pankreatitin oluşturulmasından sonra verildiğinde önceden verilmesine kıyasla daha büyük olmuştur (Norman ve ark 1996). Benzer sonuçlar poliklonal TNF antibadisi kullanılarak yapılan çalışmalarda da görülmüştür (Grewal ve ark 1994, Hughes ve ark 1996). Bu tür yaklaşımların ümit verici olup olmadığının belirlenmesi bakımından deneysel pankreatitlerde TNF blokajının yapılacağı çalışmalara ihtiyaç vardır (Makhija ve Kingsnorth 2002).

Deney hayvanlarına TNF-α enjeksiyonu yapıldığında septik şoka benzer reaksiyonlara neden olan bir sendroma yol açmaktadır. Dolaşımdaki seviyesinin yükselmesi akut pankreatitte dahil olmak üzere birçok durumda şoka neden olduğundan günümüzde şokun en önemli mediatörlerinden biri olarak kabul edilmektedir. Akut pankreatitin oluşmasından sonraki 1 saat içerisinde TNF-α düzeyi hızlıca artmakta ve 6. saate kadar pik yapmaktadır. Pankreasa infiltre olan makrofajlar anti-TNF antibadileri ile güçlü bir reaksiyon göstermektedirler. Gerek serum gerekse bu dokudaki TNF konsantrasyonundaki yükselmeler yangının ve pankreatik hasarın şiddeti ile doğrudan ilişkilidir (Norman ve ark 1995b, Bhatia ve ark 2000).

Doğal olarak oluşan antiinflamatuar bir sitokin olan IL-10, Th hücrelerinin Th2 alt grup hücrelerine transdiferasyonunu modüle ederek Th2 yanıtının bir parçasını şekillendirir ve asıl olarak Th2 hücreler, monositler ve B hücreleri tarafından sentezlenirler. IL-10, Th1 proinflamatuar sitokinlerin salınımlarını azaltmaktadır (Fiorentino ve ark 1991). Deneysel çalışmalarda, IL-10'nun, inflamatuar markırların düzeyleri ve pankreatitin şiddetini düşürdüğü gösterilmiştir (Kusske ve ark 1996, Rongione ve ark 1997). Yine deneysel akut pankreatit çalışmalarında IL-10 düzeylerinin serum TNF düzeylerine paralel olarak arttığı, anti-IL-10 tedavisinin akciğer hasarını ve pankreatik asiner nekrozisi azalttığı bildirilirken mortalite oranını da % 42'den % 0'a kadar düşürdüğü belirtilmektedir (Van Laethem ve ark 1995, Van Laethem ve ark 1998). Sentetik IL-10 agonistlerinin ön uygulamasının deneysel pankreatitten kaynaklanan mortalite ve akciğer hasarını azalttığı bildirilmektedir (Osman ve ark 1998). İnsanlarda IL-10 düzeylerinin pankreatitin şiddeti ve doku hasarı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Pezzilli ve ark

(1997) sağlıklı kişilerdeki IL-10 düzeylerinin belirlenemeyecek ölçüde az olduğunu belirtirlerken akut pankreatitli hastalarda birinci günden itibaren arttığını, takip eden günlerde tedricen azaldığını ifade etmektedirler. Akut pankreatitin ilk gününde hafif derecede hasta olanlarda serum IL-10 düzeylerinin şiddetli derecede hasta olanlardan daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Bu sonuç erken dönemde etkin antiinflamatuar yanıtın hastalığın şiddetini azaltmada yardımcı olabileceğini göstermektedir. Diğer çalışmalarda IL-10 düzeylerinin pankreatitin şiddeti ile ilişkili olduğu ve IL-10 düzeyinin hastalığın şiddetinin tahmin edilmesinde markır olarak kullanılabileceğini göstermiştir (Berney ve ark 1999, Brivet ve ark 1999, Chen ve ark 1999). IL-10'un, IL-1β, TNF-α ve IL-6 gibi proinflamatuar sitokinlerin salınımını inhibe ettiği ve takip eden doku hasarını önlediği bildirilmektedir (Howard ve ark 1992, Howard ve ark 1993, Smith ve ark 1994, Van der Poll ve ark 1997). IL-10'nun global sitokin yanıtının azaltılmasında ümit verici olduğu görülürken akut pankreatitte kullanılışlı olup olmadığının belirlenmesi için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır (Makhija ve Kingsnorth 2002).

IL-6 uyaranlara karşı gelişen yanıtta monositler/makrofajlar, endotelyal hücreler ve fibroblastlar gibi immünolojik olarak aktif hücrelerin geniş bir spektrumu tarafından üretilmektedir. IL-6 aynı zamanda deneysel olarak oluşturulan pankreatitten sonra TNF-α ve IL-1β'ya yanıt olarak periasiner myofibroblastlar tarafından pankreas dokusunda da üretilmektedir (Norman ve ark 1997, Shimada ve ark 2002). Bu olay hepatositler tarafından akut faz reaktantlarının jenerasyonu ile bunların sekresyonunun ayarlanmasında başlıca yönlendirici bir uyarı olarak önemli sayılmaktadır (Geiger ve ark 1988, Castell ve ark 1989). Yüksek IL-6 düzeyleri pankreatitisin şiddetinin bir markırı olduğu gibi hastalığın seyrinin de belirlenmesine hizmet etmektedir (Leser ve ark 1991, Viedma ve ark 1992, Galloway ve Kingsnorth 1994, Kingsnorth ve ark 1995). IL-6 düzeylerinin aynı zamanda muhtemel pulmoner komplikasyonların tahminine de yardımcı olabileceği değerlendirilmektedir (Mayer ve ark 2000). Bu açıdan IL-6'nın CRP ya da β-2 mikroglobulinden daha üstün olduğu, diğer inflamatuar markırlardan 12-24 saat önce yükseldiği ifade edilmektedir (Pezzilli ve ark 1995, De Beaux ve ark 1996a, Chen ve ark 1999). Pankreatitli hastalardaki mononükleer hücrelerdeki IL-6 üretiminin sağlıklı bireylerle kıyaslandığında daha yüksek olduğu bildirilmektedir (De Beaux ve ark 1996b). IL-6

düzeylerinin belirlenmesinin bir yararı da pankreatitin şiddetinin derecelendirilmesi ile tedavi ve takip açısından risklerinin belirlenmesinde faydalı olacağı görüşü belirtilmektedir (Makhija ve Kingsnorth 2002).

IL-6 uygulaması yüksek ateşe neden olmaktadır. IL-6'nın akut faz yanıttaki önemi in vivo ve in vitro olarak hepatositlerden CRP dahil akut faz proteinlerinin sentezini stimüle ettiğine ilişkin bulgularla pekişmiştir (Geiger ve ark 1988, Castell ve ark 1989, Borrelli ve ark 1996). Akut pankreatitli hastalarda IL-6 seviyesinin yükselmesi hastalığın şiddeti ile ilişkili bulunmuştur (Leser ve ark 1991, Viedma ve ark 1992). IL-6 hastalığın şiddetinin mükemmel bir indikatörüdür ve CRP'den önce 24-48 saatte dolaşımdaki seviyesi pik yapar (Pezzilli ve ark 1998, Bhatia ve ark 2000).

IL-8 nötrofil kemoatraktan özellikleriyle güçlü bir kemokindir (Baggiolini ve ark 1989). IL-8 proinflamatuar mediatörlerce yapılan stimülasyonu takiben monosit/makrofaj, nötrofil, endotelyal hücreler, fibroblastlar, epitelyal hücreler, T hücreleri, NK hücreleri, keratinositler, kondrositler gibi geniş hücre tipleri tarafından salınır (Jeannin ve ark 1994). Çoğu kemokinlerde olduğu gibi IL-8, lökositlerin geçişlerine karşı stabil bir gradient oluşturur ve endotelyal glikokaliks içerisinde immobilize olarak tutulmalarına hizmet eden heparin bağlayıcı C-terminal alanına sahiptir (Adams ve Shaw 1994). IL-8'in birçok inflamatuar hastalıkta önemli bir mediatör olduğu bilinmektedir. Sistemik inflamatuar hastalıklarda dolaşımdaki seviyesi yükselmekte, mobidite ve mortalite de öngörü oluşmasında yarar sağlamaktadır (Hack ve ark 1992). TNF-α ve IL-1β'nın aksine IL-8 enjeksiyonu şok benzeri bir duruma neden olmaz, akut pankreatitte miktarı yükselen IL-8 nötrofil aktivasyonunun bir markırı olan nötrofil elastaz düzeyi ile bir korelasyona sahiptir (Gross ve ark 1992, Rau ve ark 1997, Bhatia ve ark 2000).

Doğal bitki ve baharatların medikal olarak kullanımı insanlığın kültür ve tarihinde önemli bir yere sahip olmuştur. Birçok bitki ve baharat bütün insan kültürlerinde geleneksel tıbbın içerisinde yer almıştır. Tarih boyunca insanlar çeşitli ot ve bitkileri hastalıkları önlemek ya da tedavi etmek amacıyla kullana gelmişlerdir (Majdalawieh ve Fayyad 2015). Bu tür bitkiler kolay elde edilmeleri besleyici olmaları ve sinerjitik etkileri ile mükemmel bir tedavi seçeneği olarak

değerlendirilmektedir (Donaldson 1998). Doğal bitkilerin özellikleri ve etkilerine dayandırılan tedavi yaklaşımları konvensiyonal tıbbın ve modern ilaçların gelişiminde önemli rol oynamıştır. İmmunomodülasyon; çeşitli hücrelerin ve/veya sıvısal immun yanıtların immunostimülasyonunu ya da immunoinhibisyonunu kapsayan bir terimdir. B,u immun sistemin sıkı bir şekilde otarşik tarzda fonksiyon görmesinden ziyade açık bütünleşik bir sistem olduğunu akla getirmektedir. Birçok bitki ve besin katkılarının immun sistemin çeşitli branşlarını ve ögelerini stimüle etmek yoluyla immunomodülatör etkiler gösterdiği ortaya koyulmuştur (Majdalawieh ve Carr 2010, Majdalawieh ve Fayyad 2015). Bazı besinsel ürünlerin, bazı moleküler ve selüler mekanizmaları tetikleyerek besinsel alerjilere ve immunomodülasyon dahil oral toleransa yol açtığı gösterilmiştir (Kaminogawa 1996). İmmunonutrition; son 10 yıl içerisinde ortaya çıkan arjinin, glutamin ve balık yağı gibi maddelerin nükleotidler halinde ya da kombine olarak çeşitli kimyasallar tarzında diyete adapte edilmesini ifade eden bir terimdir (Grimble 2001, Koretz 2002, Majdalawieh ve Fayyad 2015).

Nigella Sativa botanik olarak *Ranunculaceae* ailesine ait dikotiledon çiçekli bir bitki olup yaygın olarak siyah tohum ya da siyah kimyon olarak bilinmektedir (Ali ve Blunden 2003, Salem 2005). Orjinali Güney ve Güneybatı Asya olmasına rağmen Orta Doğu, Kuzey Afrika ve Güney Avrupa da yaygın olarak yetiştirilmektedir (Banerjee ve ark 2010, Khan ve ark 2011). Morfolojik olarak 20-90 cm boyunda tipik olarak beyaz, soluk mavi, soluk mor ve bazen de koyu mavi renklere sahip 5-10 taç yaprağı üretebilen bir bitkidir. Siyah tohum aseksüel olarak üremekte ve meyve formu kapsüllenmiş beyaz tohumlar şekillendirmektedir. Bir kez olgunlaştığı zaman kapsüllenmiş beyaz tohumlar açılarak hava ile temasta kaldığında siyah renge döner bu yüzden de adını buradan alır (Ahmad ve ark 2013). Nigella Sativa tohumları çeşitli kültürlerde geleneksel olarak besin koruyucu, besin katkısı ya da baharat olarak kullanılmaktadır. Bazı kültürlerde ise tohum ve yağı medikal yararlarından dolayı kullanılmaktadır. Nigella Sativa'nın çeşitli terapötik etkileri onun ham ya da saflaştırılmış komponentlerine atfedilmektedir. Kimyasal formülü $C_{10}H_{12}O_2$ ve molekül ağırlığı 164.2 g/mol olan Timokinon (TQ) Nigella Sativa yağı ve ekstraktlarında bulunan en önemli biyoaktif fitokimyasaldır (Woo ve ark 2012, AbuKhader 2013, Schneider-Stock ve ark 2014). Nigella Sativa ve timokinonun

medikal faydalarından bazılarının onun antihistaminik, antiinflamatör, antihipertensif, hipoglisemik, antikanser ve immun güçlendirici etkilerinden dolayı olduğu ifade edilmektedir (Ahmad ve ark 2013, Shabana ve ark 2013, Rahmani ve ark 2014, Schneider-Stock ve ark 2014). Son zamanlarda in vivo ve in vitro hastalık modellerinde timokinonun terapötik etkisini değerlendirmeye yönelik araştırmalarda bir artış görülmektedir (Majdalawieh ve Fayyad 2015).

Yangısal reaksiyonlar endojen mediatörlerin zararlı etkeni elimine etmek için gerçekleştirdikleri koruyucu biyolojik olaylardır. En yaygın yangısal mediatörler eikozanoidler, oksidanlar, sitokinler, kemokinler ve litik enzimlerdir. Çoğunlukla makrofaj ve nötrofillerden sekrete edildikleri halde hasara uğrayan dokularda da üretilirler (Lefkowitz ve ark 1999, Majdalawieh ve Ro 2010).

Siklooksijenaz, lipoksijenaz enzimleri, lökotrienler ve prostaglandinlerin biyosentezlerinde rol alan kilit faktörlerdir. Bu maddeler yangısal olaylarda rol alan kritik kimyasallardır (Williams ve ark 1999, Ryn ve ark 2000). Aslında koruyucu biyolojik bir olay olmasına rağmen, inflamasyon reaktif oksijen türlerinin üretimini de kapsayan ve özellikle doku hasarına yol açabilen yıkıcı etkilere de sahiptir. Nitrik Oksit (NO) çok reaktif bir serbest radikal olup inflamasyon ve doku hasarına götüren toksik oksidatif reaksiyonları tetikler (Majdalawieh ve Fayyad 2015). Nigella sativa yağının araşidonik asit metabolizmasında siklooksijenaz ve 5-lipoksijenaz yolunu inhibe ettiği, bunu da tromboksan B2 ve Lökotrien B4 oluşumunu inhibe ederek gerçekleştirdiği bildirilmektedir (Houghton ve ark 1995). Benzer olarak Nigella Sativa'nın eikozanoidler ve lipit peroksidayon oluşumunu inhibe ettiği ve benzer etkilerin Nigella Sativa tohumunun yağının kullanıldığı farelerde de elde edildiği bildirilmektedir (Mutabagani ve El-Mahdy 1997, Hajhashemi ve ark 2004, Majdalawieh ve Fayyad 2015).

Nigella Sativa'nın oral olarak uygulanmasının romatoit artiritli hastalarda antiinflamatuar ve antioksidan etkiler gösterdiği çeşitli bulgularla desteklenmiştir. Oral olarak 8 hafta süre ile günde 1 gr Nigella Sativa yağı uygulamasının IL-10 düzeyini yükselttiği, ekstrakt ve yağının kombinasyonunun romatoit artiritli hastalardaki inflamatuar yanıtları hafiflettiği ifade edilmektedir (Hadi ve ark 2016). Nigella Sativa ekstraktlarının doza bağlı olarak IL-6, TNF-α ve NO ekspresyonlarını

baskıladığı bildirilmektedir (Majdalawieh ve ark 2010). Bu bulguların fare makrofajlarında NO üretiminin Nigella Sativa tarafından inhibe edildiğine dair bulgularla tutarlı olduğu ifade edilmektedir (Mahmood ve ark 2003). Timokinonun antitümöral, antioksidan ve antiinflamatuar aktivitelerine ilişkin çok sayıda çalışma olmakla birlikte spesifik olarak hücresel ve humoral yanıtta modüle edici rolüne yönelik yürütülen çok az sayıda çalışma mevcuttur (Majdalawieh ve Fayyad 2015).

Timokinonun immunomodülatör ve antiinflamatuar etkileri ile ilgili olarak sinyal transdüksiyon yolları ve mekanizmalarını ortaya koymaya yönelik çeşitli çalışmalar yürütülmüştür. Glutasyon düzeyinde meydana gelen artışlar timokinonun inflamasyona bağlı bozukluklara karşı yararlı etkilerinin altında yatan bir mekanizma olarak görülmektedir. Nükleer Faktör Kappa Beta (NF-κB) inflamasyon dahil çeşitli biyolojik süreçlerde kritik olarak ilişkili bir ökaryotik transkripsiyon faktörüdür (Majdalawieh ve Ro 2010). Timokinon uygulamasının Experimental Allergic Encephalitis (EAE) indüklü ratların medulla spinalis ve beyinlerinde NF-κB sinyalini inhibe ettiği gösterilmiştir. Bu da NF-κB'nin potansiyel olarak timokinon için hedef bir molekül olduğunu düşündürmektedir (Mohamed ve ark 2005). Sonraki çalışmalarda bu bulguları desteklemiştir. Timokinonun Advanced Glikasyon End Product (AGE) indüklü NF-κB aktivasyonunu ve IL-6 ekspresyonunu baskıladığı bildirilmektedir (Sayed ve Morcos 2007). Başka bir çalışmada timokinon uygulamasının bazofil hücre hattında Lipopolisakkarit (LPS) indüklü TNF-α üretimini önemli oranda baskıladığı belirlenmiştir (El Gazzar 2007). Benzer olarak, timokinonun insan proksimal tubul hücrelerinde anjiyotensin II tarafından başlatılan NF-κB aktivasyonu ile IL-6 ekspresyonunu doza bağlı olarak inhibe ettiği gösterilmiştir (Sayed 2008). Bunlarla tutarlı olarak Chehl ve ark (2009) timokinonun doz ve zamana bağlı pankreatik duktal adenokarsinomda IL-1β, TNF-α, monosit kemoatraktan protein 1 (MCP-1) ve siklooksijenaz 2'nin ekspresyonlarını önemli oranda düşürdüğünü bildirmektedirler. Diğer taraftan LPS indüklü NF-κB ve p38-mitojen activating protein kinaz (MAPK) aktivasyonunun timokinon tarafından bloklandığı, bununda IL-1β ve TNF-α gibi proinflamatuar mediatörlerin ekspresyonunun baskılanmasına yol açtığı bildirilmektedir (Vaillancourt ve ark 2011). Timokinonun proinflamatuar sitokinler olan IL-1β, IL-6 ve TNF-α'nın serum düzeylerini düşürdüğü bildirilmektedir (Badr ve ark 2011).

Çalışmada bir proinflamatuar sitokin olan ve yangısel olaylarda anahtar rol oynayan TNF-α düzeyi akut pankreatitli grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunurken ($p<0.05$, Çizelge 1) bu farklılık yukardaki bildirimlerle tutarlı olarak beklenilen bir durumdu. Akut pankreatitli gruba timokinon uygulamasıyla birlikte TNF-α düzeyinin pankreatitli gruba göre anlamlı olarak daha düşük bulunması ($p<0.05$, Çizelge 1), timokinonun çeşitli yangısel durumlarda TNF-α düzeyindeki artışı baskıladığı yönündeki bildirimleri destekler niteliktedir. Proinflamatuar sitokinlerden olan IL-8 ve IL-6 düzeyleri akut pankreatit grubunda TNF-α düzeylerinde belirlenen değişikliklere paralel olarak artış göstermiştir ($p<0.05$, Çizelge 1). Akut pankreatitli ratlara timokinon uygulamasına bağlı olarak IL-8 düzeyi akut pankreatitli gruba göre önemli oranda düşük bulunurken ($p<0.05$, Çizelge 1), IL-6 düzeyinin akut pankreatitli gruptan farklı olmakla birlikte kontrol grubu değerlerine oldukça yaklaştığı dikkati çekti. Diğer yandan bir antiinflamatuar sitokin olan IL-10 düzeyinin akut pankreatitli grupta kontrol grubuna göre farksız olmakla birlikte artış gösterdiği belirlenirken, akut pankreatitli ratlara timokinon uygulamasına bağlı olarak bu artışın anlamlı olarak belirginleştiği belirlendi ($p<0.05$, Çizelge 1). Çalışmada proinflamatuar sitokinlerden akut pankreatitli ratlara timokinon uygulaması ile elde edilen farklılıklar timokinonun bir inflamasyon transkripsiyon faktörü olan NF-κB sinyalini inhibe ettiği, IL-1β, IL-6 ve TNF-α gibi sitokinlerin ekspresyonlarını baskıladığı yönündeki bildirimlerle uyumlu görülmektedir. Çalışmada akut pankreatitli ratlara timokinon uygulaması ile IL-10 düzeyinde kontrol grubuna göre belirlenen anlamlı artış timokinonun inflamasyona karşı proinflamatuar sitokinleri baskılayan IL-10 üretimi artırdığı yönünde değerlendirilebilir.

CRP enfeksiyöz ve nonenfeksiyöz yangının duyarlı bir indikatörüdür. Normalde serum seviyeleri göreceli olarak düşüktür. Buna karşın vücutta herhangi bir travma ya da inflamasyon yanıtı gelişmesi durumlarında CRP erken bir indikatör olarak yangının ilk evrelerinde upregüle edilir. Bu özelliği vücuttaki bir yangının tespiti amacıyla indikatör olarak sıklıkla kullanılır (Bezmarevic ve ark 2012, Wang ve ark 2019).

Bir hastalığın şiddeti hakkında spesifik ve hızlı bir şekilde bilgi edinmek için bir biyomarkır belirlemek oldukça zor bir iştir (Marshall ve ark 2003). Böyle biyomarkırların kullanımı hastalıklara terapötik yaklaşımların etkinliğini göstermesi açısından da önemlidir. Bir biyomarkırın güvenilirliğinin belirlenmesi karışık, yoğun klinik doğrulamaları gerektirir. Bu açıdan CRP yangısal durumların en iyi bilinen biyomarkırlardandır (Gabay ve Kushner 1999, Simon ve ark 2004). CRP'nin mikroorganizmaların fosfolipit yapılarına bağlandığına ve makrofajlar tarafından elimine edilmesine yardımcı olduğuna inanılır. CRP testleri yıllardır inflamatör enfeksiyöz hastalıkların seyrinin izlenmesi bakımından kullanılmaktadır (Jaye ve Waites 1997, Benzaquen ve ark 2002). Genellikle hastalığın başlangıcında (ilk 24 saat) çok duyarlı bir markır olarak değerlendirilmektedir (Benzaquen ve ark 2002). Timokinonun aynı zamanda septik farelerde akut faz reaktan proteinleri düzeltme kabiliyetine sahip olduğu gibi CRP düzeylerinin düşmesinde de etkin olduğu ifade edilmektedir (Alkharfy ve ark 2018).

CRP bir petraksin proteindir. Patojenik organizmalara karşı ilk cephe savunma sistemi olarak sınıflandırılır. Bakteri, mantar gibi mikroorganizmaların fosfokolin moleküllerine bağlanarak komplement sistemi aktive eder. Aynı zamanda fagositik hücreleri aktive ederek hasarlı dokuların iyileşmesine yardımcı olacak şekilde apoptotik hücre ve nekrotik hücrelerin ortadan kaldırılmasını sağlar. CRP'nin karaciğer tarafından üretimi IL-1β, IL-6 ve TNF gibi nonspesifik doku hasarı ile ilişkili sitokinlerce stimüle edilir (Black ve ark 2004). Çeşitli bitkisel ürünler ve onların aktif bileşenleri serum CRP düzeylerini düşürmesi ve kardiyovasküler hastalıklar ile yangısel bozukluklar üzerine potansiyel olumlu etkilerinden dolayı günümüzde kullanılmaktadır (Bian ve ark 2008, Bashir ve ark 2014). Nigella sativanın etanolik ekstraktının albino ratlarda akut inflamasyon biyomarkırı olan CRP düzeyini oldukça anlamlı olarak düşürdüğü bildirilmiştir. Arjumand ve ark (2019) ise timokinonun TLC, nötrofiller, lenfositler ve monositler gibi bütün inflamatuar hücrelerin proliferasyonunu önlediği ve yangısel durumu hafifleterek CRP düzeylerinde de düşüşe yol açtığını bildirmektedirler. Bu çalışmada 20 mg/kg timokinon uygulamasının yukardaki bildirimleri destekler nitelikte akut pankreatitli ratlarda CRP düzeyini anlamlı oranda düşürdüğü belirlendi ($p<0.05$, Çizelge 3).

Pankreas ve retroperitoneumdaki yangısal değişikliklerin bir sonucu olarak pankreatik enzimlerin sistemik sirkülasyona yayıldığı gösterilmiştir. Bu enzimler çeşitli inflamatuar mediatörler üretmek vasıtasıyla karaciğer gibi diğer organlarda da hasara sebep olmaktadırlar (Gallagher ve ark 2004, Rahimian ve ark 2017). Bu çalışmada AST ve ALT düzeylerindeki artışdan anlaşılacağı üzere serulein uygulamasının karaciğer hasarına yol açtığı belirlenirken timokinon uygulaması ile seruleine bağlı AST ve ALT gibi hepatik enzimlerin düzeylerindeki artışın önemli oranda sınırlandığı belirlendi ($p<0.05$, Çizelge 3). Çalışmada elde edilen bulgulara benzer şekilde ratlarda yapılan deneysel şiddetli akut pankreatitte hepatik hasarın bir göstergesi olarak serum AST, ALT ve total bilirubin düzeyleri ile TNF-α ve IL-6 düzeylerinin arttığı ve bu artışlara paralel olarak apoptozisle ilişkili gen ekspresyonunun upregülasyonunun anlamlı olarak yükseldiği bildirilmektedir. Hepatik hücre apoptozisindeki bu artışın şiddetli akut pankreatitin erken evrelerinde karaciğer disfonksiyonunun başlıca sebebi olabileceği de ileri sürülmüştür (Sha ve ark 2008). Çalışmada timokinon uygulaması ile karaciğer enzimlerinden AST ve ALT düzeylerinde akut pankreatit grubuna göre belirlenen önemli orandaki farklılıklar timokinonun antiinflamatuar ve antioksidan etkilerine bağlı olarak yangısel mediatörlerdeki (sitokinler vb.) baskılanmanın karaciğerdeki hasar üzerine olumlu olarak yansımasının bir sonucu olarak kabul edilebilir.

Haptoglobin daha çok in vivo hemoliz tanısında kullanılan bir akut faz proteini olup akut ve kronik inflamasyonlar, neoplastik hastalıklar, kortikosteroid tedavisi ve bilier obstrüksiyonlarda artış göstermektedir. İn vivo hemoliz, karaciğer hastalıkları, östrojen tedavisi, gebelik ve oral kontraseptif kullanımları ile serum düzeyinde düşüş görülmektedir. Haptoglobin, hemoglobinle kompleks oluşturarak damar içinde serbest kalan hemoglobinin retiküloendotelyal sistemce zengin dokular tarafından bir tür geri dönüşüme tabi tutulmasına yardımcı olur. Diğer taraftan böbrekler yoluyla hemoglobin kaybını azaltmış, fazla hemoglobine maruz kalarak böbreklerin zarar görmesini engellemiş olur. Bununla birlikte en önemli üretim kaynağı karaciğer olduğu için bu organın akut ya da kronik hastalıklarında serum seviyesi düşük bulunmaktadır. Bütün bu özelliklerinin yanında bir pozitif akut faz reaktanı olduğundan, akut ve kronik yangısal reaksiyonlarda serum konsantrasyonun yükselmesinden dolayı inflamasyonun varlığını doğrulamak amacıyla CRP gibi diğer

akut faz reaktanları ile birlikte kontrol edilmesinde yarar görülmektedir (Quaye 2008, Alayash 2011). Çalışmada deneysel akut pankreatit uygulaması ile birlikte ratların serum haptoglobin düzeyleri anlamlı oranda artış gösterirken ($p<0.05$, Çizelge 2), akut pankreatitli ratlara timokinon uygulamasına bağlı serum haptoglobin düzeyinde önemli fark bulundu ($p<0.05$, Çizelge 2). Çalışmada akut pankreatitli ratlara timokinon uygulamasına bağlı olarak haptoglobin seviyesinde belirlenen anlamlı düşüş, diğer akut faz proteinlerindeki değişikliklerle birlikte ele alındığında timokinonun akut pankreatitte görülen inflamasyon üzerine olumlu yönde etki ettiğinin bir göstergesi olarak değerlendirilmiştir.

Seruloplazmin bir akut faz reaktanı olarak karaciğerde sentezlenir. Herhangi bir enflamasyonun varlığında serum düzeylerinde artış gözlenebilir. Seruloplazmin majör bakır proteini olarak da adlandırılır. Total serum Cu^{+2} iyonlarının %95'inden fazlası bu proteine bağlı olarak taşınır. Bakır, sitokrom C oksidaz, seruloplazmin, tirozinaz, dopamin beta hidroksilaz gibi birçok metaloenzimin integral komponentidir. Seruloplazmin aynı zamanda plazma transferrinine bağlanmadan önce ferro demiri ferri demir haline oksitler. Seruloplazmin; inflamasyonlar, doku nekrozları, travmalar, bilier siroz, gebelik ve oral kontraseptif kullanımı durumlarında serum düzeyi artış göstermektedir (Dawson ve ark 1968, Reinhold 1975, Jacob 1987, Danks 1988, Aydın ve ark 1992). Çalışmada deneysel akut pankreatit oluşturulan ratların seruloplazmin düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p<0.05$, Çizelge 2). Akut pankreatitli ratlara timokinon uygulaması ile seruloplazmin düzeyinde belirlenen değişiklik akut pankreatitli ratlara göre anlamlı değildi. Çalışmada deneysel akut pankreatite bağlı olarak bir akut faz reaktanı olan seruloplazmin düzeyinde belirlenen artış beklenilen bir sonuç olmakla birlikte akut pankreatitli ratlara timokinon uygulaması ile seruloplazmin düzeyinin anlamlı olarak değişiklik göstermemesi buna yönelik değişik doz ve şartlarda uygulamaların gereğini ortaya koymuştur.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmada akut pankreatitli ratlara timokinon uygulaması ile birlikte özellikle proinflamatuar sitokin düzeylerinde, karaciğer enzimlerinden AST ve ALT düzeyleri ile akut faz reaktanlarından haptoglobin ve CRP düzeylerinde pankreatit grubuna göre belirlenen önemli farklılıklar timokinonun gerek pankreatit gerekse olası karaciğer hasarına bağlı olarak gelişen inflamasyonu hafiflettiği şeklinde değerlendirilebilir. Yukarıda bahsedilen olumlu etkilere dayanılarak çeşitli bitkisel ürünlerde olduğu gibi hastalık durumlarında veya proflaktik amaçlı olarak timokinon içeren ürünlerin kullanılmasının yararlı olacağı düşünülmektedir.

6. KAYNAKLAR

Abu-Amara M, Yang SY, Tapuria N, Fuller B, Davidson B, Seifalian A, 2010. Liver ischemia/reperfusion injury: processes in inflammatory networks—a review. Liver Transplantation, 16, 9, 1016-32.

Abukhader MM, 2013. Thymoquinone in the clinical treatment of cancer: Fact or fiction? Pharmacognosy reviews, 7, 14, 117-20.

Adams DH, Shaw S, 1994. Leucocyte-endothelial interactions and regulation of leucocyte migration. The Lancet, 343, 8901, 831-6.

Aderka D, Le J, Vilcek J, 1989. IL-6 inhibits lipopolysaccharide-induced tumor necrosis factor production in cultured human monocytes, U937 cells, and in mice. The Journal of Immunology, 143, 11, 3517-23.

Aggarwal BB, Gupta SC, Kim JH, 2012. Historical perspectives on tumor necrosis factor and its superfamily: 25 years later, a golden journey. Blood, The Journal of the American Society of Hematology, 119, 3, 651-65.

Aggarwal BB, Kunnumakkara AB, Harikumar KB, Tharakan ST, Sung B, Anand P, 2008. Potential of spice-derived phytochemicals for cancer prevention. Planta medica, 74, 13, 1560-9.

Ahmad A, Husain A, Mujeeb M, Khan SA, Najmi AK, Siddique NA, Damanhouri ZA, Anwar F, 2013. A review on therapeutic potential of Nigella sativa: A miracle herb. Asian Pacific journal of tropical biomedicine, 3, 5, 337-52.

Akay B, 2009. Sığırlarda kan akut faz proteinleri düzeyleri üzerine hemoliz, lipemi ve bilirubineminin etkileri. Yüksek Lisans Tezi, Adnan Menderes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Aydın.

Al-Elyani RA, 2008. Protective effect of honey with Nigella sativa mixture, and the ginger on the enoxaparin sodium (anticoagulant drug) hepatotoxicity of albino rats. Umm Al-Qura University Journal of Science—Medicine—Engineering, 20, 39-48.

Al-Ghamdi M, 2001. The anti-inflammatory, analgesic and antipyretic activity of Nigella sativa. Journal of ethnopharmacology, 76, 1, 45-8.

Al-Gharably N, Badary O, Nagi M, Al-Shabanah O, Al-Sawaf H, Al-Rikabi A, Al-Bekairi A, 1997. Protective effect of thymoquinone against carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity in mice. Research Communication in Pharmacology and Toxicology, 2, 41-50.

Al-Jassir MS, 1992. Chemical composition and microflora of black cumin (Nigella sativa L.) seeds growing in Saudi Arabia. Food Chemistry, 45, 4, 239-42.

Al-saif MA, 2007. Effect of Thymoquinone 011 Ethanol—Induced. J. Med. Sci, 7, 7, 1164-70.

Alayash AI, 2011. Haptoglobin: Old protein with new functions. Clinica Chimica Acta, 412, 493-498.

Ali B, Blunden G, 2003. Pharmacological and toxicological properties of Nigella sativa. Phytotherapy Research: An international journal devoted to pharmacological and toxicological evaluation of natural product derivatives, 17, 4, 299-305.

Alkharfy KM, Ahmad A, Jan BL, Raish M, 2018. Thymoquinone reduces mortality and suppresses early acute inflammatory markers of sepsis in a mouse model. Biomedicine & Pharmacotherapy, 98, 801-5.

Arjumand S, Shahzad M, Shabbir A, Yousaf MZ, 2019. Thymoquinone attenuates rheumatoid arthritis by downregulating TLR2, TLR4, TNF-α, IL-1, and NFκB expression levels. Biomedicine & Pharmacotherapy, 111, 958-63.

Aydın F, Ulusoy Ş, Mocan Z, Mocan H, Uzun Y, 1992. Copper As A Trace Element And Related Clinical Conditions. İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dergisi, 2, 3, 260-4.

Badr G, Alwasel S, Ebaid H, Mohany M, Alhazza I, 2011. Perinatal supplementation with thymoquinone improves diabetic complications and T cell immune responses in rat offspring. Cellular immunology, 267, 2, 133-40.

Baggiolini M, Walz A, Kunkel S, 1989. Neutrophil-activating peptide-1/interleukin 8, a novel cytokine that activates neutrophils. The Journal of clinical investigation, 84, 4, 1045-9.

Banerjee S, Padhye S, Azmi A, Wang Z, Philip PA, Kucuk O, Sarkar FH, Mohammad RM, 2010. Review on molecular and therapeutic potential of thymoquinone in cancer. Nutrition and cancer, 62, 7, 938-46.

Banks P, 1991. Infected necrosis: morbidity and therapeutic consequences. Hepato-gastroenterology, 38, 2, 116-9.

Bashir MU, Qureshi HJ, Mumtaz U, 2014. Effect of Nigella sativa seeds extract on Serum C-reactive protein in albino rats. Annals of King Edward Medical University, 20, 1, 35-9.

Baytop T, 1999. Türkiye'de Bitkiler ile Tedavi (Geçmişte ve Bugün), Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti., İstanbul, 344.
Benzaquen LR, Yu H, Rifai N, 2002. High sensitivity C-reactive protein: an emerging role in cardiovascular risk assessment. Critical reviews in clinical laboratory sciences, 39, 4-5, 459-97.
Berney T, Gasche Y, Robert J, Jenny A, Mensi N, Grau G, Vermeulen B, Morel P, 1999. Serum profiles of interleukin-6, interleukin-8, and interleukin-10 in patients with severe and mild acute pancreatitis. Pancreas, 18, 4, 371-7.
Bezmarevic M, Mirkovic D, Soldatovic I, Stamenkovic D, Mitrovic N, Perisic N, Marjanovic I, Mickovic S, Karanikolas M, 2012. Correlation between procalcitonin and intra-abdominal pressure and their role in prediction of the severity of acute pancreatitis. Pancreatology, 12, 4, 337-43.
Bhatia M, Brady M, Shokuhi S, Christmas S, Neoptolemos JP, Slavin J, 2000. Inflammatory mediators in acute pancreatitis. The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland, 190, 2, 117-25.
Bhatia M, Wong FL, Cao Y, Lau HY, Huang J, Puneet P, Chevali L, 2005. Pathophysiology of acute pancreatitis. Pancreatology, 5, 2-3, 132-44.
Bian G-X, Li G-G, Yang Y, Liu R-T, Ren J-P, Wen L-Q, Guo S-M, Lu Q-J, 2008. Madecassoside reduces ischemia-reperfusion injury on regional ischemia induced heart infarction in rat. Biological and Pharmaceutical Bulletin, 31, 3, 458-63.
Black S, Kushner I, Samols D, 2004. C-reactive protein. Journal of Biological Chemistry, 279, 47, 48487-90.
Borden EC, Chin P, 1994. Interleukin-6: a cytokine with potential diagnostic and therapeutic roles. The Journal of laboratory and clinical medicine, 123, 6, 824-9.
Borrelli E, Roux-Lombard P, Grau GE, Girardin E, Ricou B, Dayer J-M, Suter PM, 1996. Plasma concentrations of cytokines, their soluble receptors, and antioxidant vitamins can predict the development of multiple organ failure in patients at risk. Critical care medicine, 24, 3, 392-7.
Bradley EL, 1993. A clinically based classification system for acute pancreatitis: summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis, Atlanta, Ga, September 11 through 13, 1992. Archives of surgery, 128, 5, 586-90.
Brivet FG, Emilie D, Galanaud P, 1999. Pro-and anti-inflammatory cytokines during acute severe pancreatitis: an early and sustained response, although unpredictable of death. Critical care medicine, 27, 4, 749-55.
Brunicardi FC, Fisher WE, Andersen DK, Windsor JA, Saluja AK, 2015. Schwartz's principles of surgery, Mc Graw Hill, p. 1341-422.
Busnardo AC, DiDio LJ, Tidrick RT, Thomford NR, 1983. History of the pancreas. The American journal of surgery, 146, 5, 539-50.
Carswell E, Old LJ, Kassel R, Green S, Fiore N, Williamson B, 1975. An endotoxin-induced serum factor that causes necrosis of tumors. Proceedings of the National Academy of Sciences, 72, 9, 3666-70.
Cassatella MA, Meda L, Bonora S, Ceska M, Constantin G, 1993. Interleukin 10 (IL-10) inhibits the release of proinflammatory cytokines from human polymorphonuclear leukocytes. Evidence for an autocrine role of tumor necrosis factor and IL-1 beta in mediating the production of IL-8 triggered by lipopolysaccharide. The Journal of experimental medicine, 178, 6, 2207-11.
Castell JV, Gómez-Lechón MJ, David M, Andus T, Geiger T, Trullenque R, Fabra R, Heinrich PC, 1989. Interleukin-6 is the major regulator of acute phase protein synthesis in adult human hepatocytes. FEBS letters, 242, 2, 237-9.
Chehl N, Chipitsyna G, Gong Q, Yeo CJ, Arafat HA, 2009. Anti-inflammatory effects of the Nigella sativa seed extract, thymoquinone, in pancreatic cancer cells. Hpb, 11, 5, 373-81.
Chen C, Wang S, Lu R, Chang F, Lee S, 1999. Serum interleukin 10 and interleukin 11 in patients with acute pancreatitis. Gut, 45, 6, 895-9.
Coban S, Yildiz F, Terzi A, Al B, Aksoy N, Bitiren M, Celik H, 2010. The effects of Nigella sativa on bile duct ligation induced-liver injury in rats. Cell Biochemistry and Function: Cellular biochemistry and its modulation by active agents or disease, 28, 1, 83-8.
Creutzfeldt W, Lankisch P, 1985. Acute pancreatitis: etiology and pathogenesis. Bockus Gastroenterology. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 3971-92.
Daba MH, Abdel-Rahman MS, 1998. Hepatoprotective activity of thymoquinone in isolated rat hepatocytes. Toxicology letters, 95, 1, 23-9.
Danks D, 1988. Copper deficiency in humans. Annual review of nutrition, 8, 1, 235-57.

Dawson J, Ellis D, Newton-John H, 1968. Direct estimation of copper in serum and urine by atomic absorption spectroscopy. Clinica chimica acta, 21, 1, 33-42.
De Beaux A, Goldie A, Ross J, Carter D, Fearon K, 1996a. Serum concentrations of inflammatory mediators related to organ failure in patients with acute pancreatitis. British Journal of Surgery, 83, 3, 349-53.
De Beaux A, Ross J, Maingay J, Fearon K, Carter D, 1996b. Proinflammatory cytokine release by peripheral blood mononuclear cells from patients with acute pancreatitis. Journal of British Surgery, 83, 8, 1071-5.
Demirdag K, Bahcecioglu IH, Ozercan IH, Özden M, Yilmaz S, Kalkan A, 2004. Role of L-carnitine in the prevention of acute liver damage induced by carbon tetrachloride in rats. Journal of gastroenterology and hepatology, 19, 3, 333-8.
Dilda F, 2012. İdentification of biomarkers fort he assesment of farm ruminant health status, Universita Degli Studi di Milano Department of Veterinary Sciences and Public Health Milano, İtalya.

Dilek O, 2003. Serbest Radikaller ve Cerrahi. Serbest Radiakaller ve Antioksidanlar Araştırma Derneği III. Ulusal Kongresi, 23-30.
Dimagno EP, Shorter RG, Taylor WF, Go VLW, 1982. Relationships between pancreaticobiliary ductal anatomy and pancreatic ductal and parenchymal histology. Cancer, 49, 2, 361-8.
Dinarello CA, 1989a. The endogenous pyrogens in host-defense interactions. Hospital Practice, 24, 11, 111-28.
Dinarello CA, 1989b. Interleukin-1 and its biologically related cytokines. Advances in immunology, 44, 153-205.
Donaldson K, 1998. Introduction to the healing herbs. ORL-head and neck nursing: official journal of the Society of Otorhinolaryngology and Head-Neck Nurses, 16, 3, 9-16.
Dufour DR, Lott JA, Nolte FS, Gretch DR, Koff RS, Seeff LB, 2000. Diagnosis and monitoring of hepatic injury. I. Performance characteristics of laboratory tests. Clinical chemistry, 46, 12, 2027-49.
Dugernier TL, Laterre P-F, Wittebole X, Roeseler J, Latinne D, Reynaert MS, Pugin J, 2003. Compartmentalization of the inflammatory response during acute pancreatitis: correlation with local and systemic complications. American journal of respiratory and critical care medicine, 168, 2, 148-57.
Dur A, Kose H, Kocyigit A, Kocaman O, Ismayilova M, Sonmez F, 2016. The Anti-Inflammatory and Antioxidant Effects of Thymoquinone on Ceruleine Induced Acute Pancreatitis in Rats. Bratislavske lekarske listy, 117, 10, 614-8.
Eklund CM, 2009. Proinflammatory cytokines in CRP baseline regulation. Advances in clinical chemistry, 48, 111-36.
El Gazzar M, 2007. Thymoquinone suppressses in vitro production of IL-5 and IL-13 by mast cells in response to lipopolysaccharide stimulation. Inflammation Research, 56, 8, 345-51.
Fiorentino DF, Bond MW, Mosmann T, 1989. Two types of mouse T helper cell. IV. Th2 clones secrete a factor that inhibits cytokine production by Th1 clones. Journal of Experimental Medicine, 170, 6, 2081-95.
Fiorentino DF, Zlotnik A, Mosmann TR, Howard M, O'garra A, 1991. IL-10 inhibits cytokine production by activated macrophages. The Journal of immunology, 147, 11, 3815-22.
Fitz RH, 1889. Acute pancreatitis: a consideration of pancreatic hemorrhage, hemorrhagic, suppurative, and gangrenous pancreatitis, and of disseminated fat-necrosis. The Boston Medical and Surgical Journal, 120, 8, 181-229.
Gabay C, Kushner I, 1999. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. New England journal of medicine, 340, 6, 448-54.
Gallagher SF, Yang J, Baksh K, Haines K, Carpenter H, Epling-Burnette P, Peng Y, Norman J, Murr MM, 2004. Acute pancreatitis induces FasL gene expression and apoptosis in the liver1, 2. Journal of Surgical Research, 122, 2, 201-9.
Galloway S, Kingsnorth A, 1994. Reduction in circulating levels of CD4-positive lymphocytes in acute pancreatitis: relationship to endotoxin, interleukin 6 and disease severity. The British journal of surgery, 81, 2, 312.
Ganong W, 2001. Tıbbi Fizyoloji (Çev. Ed. Türk Fizyolojik Bilimler Derneği) 20. baskı. Ankara: Nobel tıp kitabevleri, 323-483.

Gao R, 2007. In vitro development of islets from human adult pancreatic tissues, Program of Developmental and Reproductive Biology Faculty of Medicine and Pediatric Graduate School Hospital for Children and Adolescents University of Helsinki.

Geiger T, Andus T, Klapproth J, Hirano T, Kishimoto T, Heinrich PC, 1988. Induction of rat acute-phase proteins by interleukin 6 in vivo. European journal of immunology, 18, 5, 717-21.

Giannini EG, Testa R, Savarino V, 2005. Liver enzyme alteration: a guide for clinicians. Cmaj, 172, 3, 367-79.

Gloor B, Müller C, Worni M, Martignoni M, Uhl W, Büchler M, 2001. Late mortality in patients with severe acute pancreatitis. British Journal of Surgery, 88, 7, 975-9.

Grady T, Saluja A, Kaiser A, Steer M, 1996. Edema and intrapancreatic trypsinogen activation precede glutathione depletion during caerulein pancreatitis. American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology, 271, 1, G20-G6.

Grewal HP, el Din AM, Gaber L, Kotb M, Gaber AO, 1994. Amelioration of the physiologic and biochemical changes of acute pancreatitis using an anti-TNF-α polyclonal antibody. The American journal of surgery, 167, 1, 214-9.

Grimble R, 2001. Nutritional modulation of immune function. Proceedings of the Nutrition Society, 60, 3, 389-97.

Gross V, Andreesen R, Leser HG, Ceska M, Liehl E, Lausen M, Farthmann E, Schölmerich J, 1992. lnterleukin-8 and neutrophil activation in acute pancreatitis. European journal of clinical investigation, 22, 3, 200-3.

Gruys E, 1994. Diagnostic significance of the major acute phase proteins in veterinary clinical chemistry: a review. Vet. Bull., 64, 1009-18.

Gruys E, Toussaint M, Niewold T, Koopmans S, 2005. Acute phase reaction and acute phase proteins. Journal of Zhejiang University. Science. B, 6, 11, 1045-56.

Guyton A, Hall J, 2006. Textbook of medical physiology, 11th, Elsevier Inc.**:** 961-76.

Günşar F, 2003. Karaciger enzim profilindeki değişikliklerde yaklaşımlar. Güncel Gastroenteroloji, 192–203.

Haber MM, West AB, Haber AD, Reuben A, 1995. Relationship of Aminotransferases to Liver Histological Status in Chronic Hepatitis C 1. American Journal of Gastroenterology (Springer Nature), 90, 8, 1250-7.

Habif S, 2005. İnflamatuvar yanıtta akut faz proteinleri. İzmir Atatürk Eğitim Hastanesi Tıp Dergisi, 43, 2, 55-65.

Hack CE, Hart M, Van Schijndel R, Eerenberg A, Nuijens J, Thijs L, Aarden L, 1992. Interleukin-8 in sepsis: relation to shock and inflammatory mediators. Infection and immunity, 60, 7, 2835-42.

Hadi V, Kheirouri S, Alizadeh M, Khabbazi A, Hosseini H, 2016. Effects of Nigella sativa oil extract on inflammatory cytokine response and oxidative stress status in patients with rheumatoid arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. Avicenna journal of phytomedicine, 6, 1, 34-43.

Hajhashemi V, Ghannadi A, Jafarabadi H, 2004. Black cumin seed essential oil, as a potent analgesic and antiinflammatory drug. Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives, 18, 3, 195-9.

Hall JE, 2013. Guyton ve Hall Tıbbi Fizyoloji Nobel Tıp Kitapevi Ltd. Şti, İstanbul, 881-1027.

Hanck C, 1996. Enhancement of soluble tumour necrosis factor-alpha receptors in patients with acute and chronic pancreatitis: association with clinical activity of the disease. Digestion, 57, 233.

Healey C, Chapman R, Fleming K, 1995. Liver histology in hepatitis C infection: a comparison between patients with persistently normal or abnormal transaminases. Gut, 37, 2, 274-8.

Hegyi P, Petersen OH, 2013. The exocrine pancreas: the acinar-ductal tango in physiology and pathophysiology. Reviews of Physiology, Biochemistry and Pharmacology, Vol. 165, 1-30.

Hessle CC, Andersson B, Wold AE, 2005. Gram-positive and Gram-negative bacteria elicit different patterns of pro-inflammatory cytokines in human monocytes. Cytokine, 30, 6, 311-8.

Houghton PJ, Zarka R, de las Heras B, Hoult J, 1995. Fixed oil of Nigella sativa and derived thymoquinone inhibit eicosanoid generation in leukocytes and membrane lipid peroxidation. Planta medica, 61, 01, 33-6.

Howard M, Muchamuel T, Andrade S, Menon S, 1993. Interleukin 10 protects mice from lethal endotoxemia. The Journal of experimental medicine, 177, 4, 1205-8.

Howard M, O'Garra A, Ishida H, de Waal Malefyt R, De Vries J, 1992. Biological properties of interleukin 10. Journal of clinical immunology, 12, 4, 239-47.

Hughes CB, Grewal HP, Gaber LW, Kotb M, Mann L, Gaber AO, 1996. Anti-TNFα therapy improves survival and ameliorates the pathophysiologic sequelae in acute pancreatitis in the rat. The American journal of surgery, 171, 2, 274-80.
Jacob R, 1987. Trace elements. In: Tictz N.W.(ed.) Text-book of Clinical Chemistry Philadelphia, 981-95.
Jaye DL, Waites KB, 1997. Clinical applications of C-reactive protein in pediatrics. The Pediatric infectious disease journal, 16, 8, 735-47.
Jeannin P, Delneste Y, Gosset P, Molet S, Lassalle P, Hamid Q, Tsicopoulos A, Tonnel AB, 1994. Histamine induces interleukin-8 secretion by endothelial cells. 84, 2229-33.
Johnston DE, 1999. Special considerations in interpreting liver function tests. American family physician, 59, 8, 2223.
Kaminogawa S, 1996. Food allergy, oral tolerance and immunomodulation—their molecular and cellular mechanisms. Bioscience, biotechnology, and biochemistry, 60, 11, 1749-56.
Kanter M, Coskun O, Budancamanak M, 2005. Hepatoprotective effects of Nigella sativa L and Urtica dioica L on lipid peroxidation, antioxidant enzyme systems and liver enzymes in carbon tetrachloride-treated rats. World journal of gastroenterology: WJG, 11, 42, 6684-88.
Kanter M, Meral I, Dede S, Cemek M, Ozbek H, Uygan I, Gunduz H, 2003. Effects of Nigella sativa L. and Urtica dioica L. on lipid peroxidation, antioxidant enzyme systems and some liver enzymes in CCl4-treated rats. Journal of Veterinary Medicine Series A, 50, 5, 264-8.
Karne S, Gorelick FS, 1999. Etiopathogenesis of acute pancreatitis. Surgical Clinics of North America, 79, 4, 699-710.
Keen LJ, 2002. The extent and analysis of cytokine and cytokine receptor gene polymorphism. Transplant immunology, 10, 2-3, 143-6.
Kelker HC, Oppenheim JD, Stone-Wolff D, Henriksen-DeStefano D, Aggarwal BB, Stevenson HC, Vilček J, 1985. Characterization of human tumor necrosis factor produced by peripheral blood monocytes and its separation from lymphotoxin. International journal of cancer, 36, 1, 69-73.
Khan A, Chen H, Tania M, Zhang DZ, 2011. Anticancer activities of Nigella sativa (black cumin). African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines, 8, 5S, 226-32.
King MW, 1996. The medical biochemistry page, Terre Haute Center for Medical Education.
Kingsnorth A, Galloway S, Formela L, 1995. Randomized, double-blind phase II trial of Lexipafant, a platelet-activating factor antagonist, in human acute pancreatitis. Journal of British Surgery, 82, 10, 1414-20.
Konturek SJ, Zabielski R, Konturek JW, Czarnecki J, 2003. Neuroendocrinology of the pancreas; role of brain–gut axis in pancreatic secretion. European journal of pharmacology, 481, 1, 1-14.
Koretz RL, 2002. Immunonutrition: fact, fantasy, and future. Current gastroenterology reports, 4, 4, 332-7.
Kusske AM, Rongione AJ, Ashley SW, McFadden DW, Reber HA, 1996. Interleukin-10 prevents death in lethal necrotizing pancreatitis in mice. Surgery, 120, 2, 284-9.
Lane JS, Todd KE, Gloor B, Chandler CF, Kau AW, Ashley SW, Reber HA, McFadden DW, 2001. Platelet activating factor antagonism reduces the systemic inflammatory response in a murine model of acute pancreatitis. Journal of Surgical Research, 99, 2, 365-70.
Lee MG, Ohana E, Park HW, Yang D, Muallem S, 2012. Molecular mechanism of pancreatic and salivary gland fluid and HCO3− secretion. Physiological reviews, 92, 1, 39-74.
Lefkowitz DL, Gelderman MP, Fuhrmann SR, Graham S, Starnes III JD, Lefkowitz SS, Bollen A, Moguilevsky N, 1999. Neutrophilic myeloperoxidase–macrophage interactions perpetuate chronic inflammation associated with experimental arthritis. Clinical immunology, 91, 2, 145-55.
Leser H-G, Gross V, Scheibenbogen C, Heinisch A, Salm R, Lausen M, Rückauer K, Andreesen R, Farthmann E, Schölmerich J, 1991. Elevation of serum interleukin-6 concentration precedes acute-phase response and reflects severity in acute pancreatitis. Gastroenterology, 101, 3, 782-5.
Lott J, Wolf P, 1986. Alanine and aspartate aminotransferase (ALT and AST). Clinical enzymology: a case-oriented approach. Chicago: Year Book Medical Publishers, 111-38.
Machmudah S, Shiramizu Y, Goto M, Sasaki M, Hirose T, 2005. Extraction of Nigella sativa L. using supercritical CO2: a study of antioxidant activity of the extract. Separation Science and technology, 40, 6, 1267-75.
MacNeil IA, Suda T, Moore K, Mosmann T, Zlotnik A, 1990. IL-10, a novel growth cofactor for mature and immature T cells. The Journal of Immunology, 145, 12, 4167-73.
Mahmood MS, Gilani A, Khwaja A, Rashid A, Ashfaq M, 2003. The in vitro effect of aqueous extract of Nigella sativa seeds on nitric oxide production. Phytotherapy Research: An International

Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives, 17, 8, 921-4.
Majdalawieh A, Ro H-S, 2010. Regulation of IκBα function and NF-κB signaling: AEBP1 is a novel proinflammatory mediator in macrophages. Mediators of inflammation, 2010, 823821.
Majdalawieh AF, Carr RI, 2010. In vitro investigation of the potential immunomodulatory and anti-cancer activities of black pepper (Piper nigrum) and cardamom (Elettaria cardamomum). Journal of Medicinal Food, 13, 2, 371-81.
Majdalawieh AF, Fayyad MW, 2015. Immunomodulatory and anti-inflammatory action of Nigella sativa and thymoquinone: A comprehensive review. International immunopharmacology, 28, 1, 295-304.
Majdalawieh AF, Hmaidan R, Carr RI, 2010. Nigella sativa modulates splenocyte proliferation, Th1/Th2 cytokine profile, macrophage function and NK anti-tumor activity. Journal of ethnopharmacology, 131, 2, 268-75.
Makhija R, Kingsnorth AN, 2002. Cytokine storm in acute pancreatitis. Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery, 9, 4, 401-10.
Mansbach CM, Abumrad NA, 2012. Enterocyte fatty acid handling proteins and chylomicron formation. In: Physiology of the Gastrointestinal Tract. Eds: Elsevier Inc., p. 1625-41.
Mansour MA, Ginawi O, El-Hadiyah T, El-Khatib A, Al-Shabanah O, Al-Sawaf H, 2001. Effects of volatile oil constituents of Nigella sativa on carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity in mice: evidence for antioxidant effects of thymoquinone. Research communications in molecular pathology and pharmacology, 110, 3-4, 239-52.
Marshall JC, Vincent J-L, Fink MP, Cook DJ, Rubenfeld G, Foster D, Fisher Jr CJ, Faist E, Reinhart K, 2003. Measures, markers, and mediators: toward a staging system for clinical sepsis. A report of the Fifth Toronto Sepsis Roundtable, Toronto, Ontario, Canada, October 25–26, 2000. Critical care medicine, 31, 5, 1560-7.
Mayer J, Rau B, Gansauge F, Beger H, 2000. Inflammatory mediators in human acute pancreatitis: clinical and pathophysiological implications. Gut, 47, 4, 546-52.
McKay C, Gallagher G, Brooks B, Imrie C, Baxter J, 1996. Increased monocyte cytokine production in association with systemic complications in acute pancreatitis. Journal of British Surgery, 83, 7, 919-23.
Mitchell R, Byrne M, Baillie J, 2003. Pancreatitis. The Lancet, 361, 9367, 1447-55.
Mofidi R, Duff M, Wigmore S, Madhavan K, Garden O, Parks R, 2006. Association between early systemic inflammatory response, severity of multiorgan dysfunction and death in acute pancreatitis. British journal of surgery, 93, 6, 738-44.
Mohamed A, Afridi D, Garani O, Tucci M, 2005. Thymoquinone inhibits the activation of NF-kappaB in the brain and spinal cord of experimental autoimmune encephalomyelitis. Biomedical sciences instrumentation, 41, 388-93.
Montero A, Bragado J, Alonso R, García L, Calvo J, López M, 1993. Mechanisms involved in the control of exocrine pancreatic secretion in the interdigestive state in the rabbit. Revista espanola de fisiologia, 49, 2, 93-9.
Murata H, Shimada N, Yoshioka M, 2004. Current research on acute phase proteins in veterinary diagnosis: an overview. The Veterinary Journal, 168, 1, 28-40.
Mutabagani A, El-Mahdy S, 1997. Study of the anti-inflammatory activity of Nigella sativa L and thymoquinone in rats, Saudi Pharm. J, 5, 2-3, 110-3.
Mutinga M, Rosenbluth A, Tenner SM, Odze RR, Sica GT, Banks PA, 2000. Does mortality occur early or late in acute pancreatitis? International journal of pancreatology, 28, 2, 91-5.
Nagi MN, Almakki HA, 2009. Thymoquinone supplementation induces quinone reductase and glutathione transferase in mice liver: possible role in protection against chemical carcinogenesis and toxicity. Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives, 23, 9, 1295-8.
Nathwani RA, Pais S, Reynolds TB, Kaplowitz N, 2005. Serum alanine aminotransferase in skeletal muscle diseases. Hepatology, 41, 2, 380-2.
Niewold T, Toussaint M, Gruys E, 2003. Monitoring health by acute phase proteins. Proceedings of the Fourth European Colloquium on Acute Phase Proteins, 57-67.
Norman J, Franz M, Messina J, Riker A, Fabri PJ, Rosemurgy AS, Gower Jr WR, 1995a. Interleukin-1 receptor antagonist decreases severity of experimental acute pancreatitis. Surgery, 117, 6, 648-55.

Norman JG, Fink GW, Denham W, Yang J, Carter G, Sexton C, Falkner J, Gower WR, Franz MG, 1997. Tissue-specific cytokine production during experimental acute pancreatitis (a probable mechanism for distant organ dysfunction). Digestive diseases and sciences, 42, 8, 1783-8.

Norman JG, Fink GW, Franz MG, 1995b. Acute pancreatitis induces intrapancreatic tumor necrosis factor gene expression. Archives of surgery, 130, 9, 966-70.

Norman JG, Fink GW, Messina J, Carter G, Franz MG, 1996. Timing of tumor necrosis factor antagonism is critical in determining outcome in murine lethal acute pancreatitis. Surgery, 120, 3, 515-21.

Nukina H, Sudo N, Aiba Y, Oyama N, Koga Y, Kubo C, 2001. Restraint stress elevates the plasma interleukin-6 levels in germ-free mice. Journal of Neuroimmunology, 115, 1-2, 46-52.

Ogawa T, Sugidachi A, Tanaka N, Fujimoto K, Fukushige J-i, Tani Y, Asai F, 2005. Effects of R-102444 and its active metabolite R-96544, selective 5-HT2A receptor antagonists, on experimental acute and chronic pancreatitis: Additional evidence for possible involvement of 5-HT2A receptors in the development of experimental pancreatitis. European journal of pharmacology, 521, 1-3, 156-63.

Opie EL, 1901. The etiology of acute hemorrhagic pancreatitis. Bull Johns Hopkins Hosp, 12, 182-5.

Oppenheim J, Ruscetti F, 2001. Cytokines. Parslow TG, Stities DP, Terr AI. Medical Immunology. 10th edition, McGraw-Hill Companies, 148-66.

Osman MO, Jacobsen NO, Kristensen JU, Deleuran B, Gesser B, Larsen CG, Jensen SL, 1998. IT 9302, a synthetic interleukin-10 agonist, diminishes acute lung injury in rabbits with acute necrotizing pancreatitis. Surgery, 124, 3, 584-92.

Pandol SJ, Saluja AK, Imrie CW, Banks PA, 2007. Acute pancreatitis: bench to the bedside. Gastroenterology, 133, 3, 1056. e1-. e25.

Petersen HH, Nielsen JP, Heegaard PMH, 2004. Application of acute phase protein measurements in veterinary clinical chemistry. Veterinary research, 35, 2, 163-87.

Petersen OH, 2008. Physiology of acinar cell secretion. The Pancreas: An Integrated Textbook of Basic Science, Medicine, and Surgery, 69-77.

Pezzilli R, Billi P, Miniero R, Barakat B, 1997. Serum interleukin-10 in human acute pancreatitis. Digestive diseases and sciences, 42, 7, 1469-72.

Pezzilli R, Billi P, Miniero R, Fiocchi M, Cappelletti O, Morselli-Labate AM, Barakat B, Sprovieri G, Miglioli M, 1995. Serum interleukin-6, interleukin-8, andβ 2-Microglobulin in early assessment of severity of acute pancreatitis comparison with serum C-reactive protein. Digestive diseases and sciences, 40, 11, 2341-8.

Pezzilli R, Miniero R, Cappelletti O, Barakat B, 1998. Serum interleukin 6 in the prognosis of acute biliary pancreatitis. Italian journal of gastroenterology and hepatology, 30, 3, 291-4.

Pratt DS, Kaplan MM, 2000. Evaluation of abnormal liver-enzyme results in asymptomatic patients. New England Journal of Medicine, 342, 17, 1266-71.

Quaye IK, 2008. Haptoglobin, inflammation and disease. Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, 102 (8), 735-742.

Rahimian R, Zirak MR, Seyedabadi M, Keshavarz M, Rashidian A, Kazmi S, Jafarian AH, Karimi G, Mousavizadeh K, 2017. Protective effects of tropisetron on cerulein-induced acute pancreatitis in mice. Biomedicine & Pharmacotherapy, 93, 589-95.

Rahmani AH, Alzohairy MA, Khan MA, Aly SM, 2014. Therapeutic implications of black seed and its constituent thymoquinone in the prevention of cancer through inactivation and activation of molecular pathways. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2014, 1-13.

Rau B, Steinbach G, Gansauge F, Mayer J, Grünert A, Beger H, 1997. The potential role of procalcitonin and interleukin 8 in the prediction of infected necrosis in acute pancreatitis. Gut, 41, 6, 832-40.

Reinhold JG, 1975. Trace elements—a selective survey. Clinical chemistry, 21, 4, 476-500.

Rongione AJ, Kusske A, Kwan K, Ashley SW, Reber HA, McFadden DW, 1997. Interleukin 10 reduces the severity of acute pancreatitis in rats. Gastroenterology, 112, 3, 960-7.

Rongione AJ, Kusske AM, Reber HA, Ashley SW, McFadden DW, 1997. Interleukin-10 reduces circulating levels of serum cytokines in experimental pancreatitis. Journal of Gastrointestinal surgery, 1, 2, 159-66.

Ryn Jv, Trummlitz G, Pairet M, 2000. COX-2 selectivity and inflammatory processes. Current medicinal chemistry, 7, 11, 1145-61.

Saha B, Maity C, 2002. Alteration of serum enzymes in primary hypothyroidism. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM), 40, 6, 609-11.

Salem ML, 2005. Immunomodulatory and therapeutic properties of the Nigella sativa L. seed. International immunopharmacology, 5, 13-14, 1749-70.
Sandborn WJ, Hanauer SB, 1999. Antitumor necrosis factor therapy for inflammatory bowel disease: a review of agents, pharmacology, clinical results, and safety. Inflammatory bowel diseases, 5, 2, 119-33.
Sayed AAR, 2008. Thymoquinone protects renal tubular cells against tubular injury. Cell Biochemistry and Function: Cellular biochemistry and its modulation by active agents or disease, 26, 3, 374-80.
Sayed AAR, Morcos M, 2007. Thymoquinone decreases AGE-induced NF-κB activation in proximal tubular epithelial cells. Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives, 21, 9, 898-9.
Schneider-Stock R, Fakhoury IH, Zaki AM, El-Baba CO, Gali-Muhtasib HU, 2014. Thymoquinone: fifty years of success in the battle against cancer models. Drug discovery today, 19, 1, 18-30.
Secmen O, Gemici Y, Leblebici E, Gork G, Bekat L, 1986. Tohumlu bitkiler sistematigi. Ege Univ., Fen Fak., Kitaplar serisi, 116, 27-63.
Sha H, Ma Q, Jha RK, Xu F, Wang L, Wang Z, Zhao Y, Fan F, 2008. Resveratrol ameliorates hepatic injury via the mitochondrial pathway in rats with severe acute pancreatitis. European Journal of Pharmacology, 601, 1-3, 136-42.
Shabana A, El-Menyar A, Asim M, Al-Azzeh H, Al Thani H, 2013. Cardiovascular benefits of black cumin (Nigella sativa). Cardiovascular toxicology, 13, 1, 9-21.
Shimada M, Andoh A, Hata K, Tasaki K, Araki Y, Fujiyama Y, Bamba T, 2002. IL-6 secretion by human pancreatic periacinar myofibroblasts in response to inflammatory mediators. The Journal of Immunology, 168, 2, 861-8.
Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J, 2004. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. Clinical infectious diseases, 39, 2, 206-17.
Smith SR, Terminelli C, Kenworthy-Bott L, Calzetta A, Donkin J, 1994. The cooperative effects of TNF-α and IFN-γ are determining factors in the ability of IL-10 to protect mice from lethal endotoxemia. Journal of leukocyte biology, 55, 6, 711-8.
Steinberg W, 1994. Tenner S. Acute pancreatitis. N Engl J Med, 330, 1198-210.
Steinle AU, Weidenbach H, Wagner M, Adler G, Schmid RM, 1999. NF-κB/Rel activation in cerulein pancreatitis. Gastroenterology, 116, 2, 420-30.
Štimac D, Fišic E, Milic S, Bilic-Zulle L, Peric R, 2006. Prognostic values of IL-6, IL-8, and IL-10 in acute pancreatitis. Journal of clinical gastroenterology, 40, 3, 209-12.
Şentürk H, Canbakan B, Hatemi İ, 2004. Karaciğer enzim yüksekliklerine klinik yaklaşım. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Gastroenteroloji Klinik Yaklaşım Sempozyum Dizisi, İstanbul, 38, 9-13.
Tarantino G, 2007. From bed to bench: Which attitude towards the laboratory liver tests should health care practitioners strike? World journal of gastroenterology: WJG, 13, 37, 4917-23.
Vaillancourt F, Silva P, Shi Q, Fahmi H, Fernandes JC, Benderdour M, 2011. Elucidation of molecular mechanisms underlying the protective effects of thymoquinone against rheumatoid arthritis. Journal of cellular biochemistry, 112, 1, 107-17.
Van der Poll T, Jansen PM, Montegut WJ, Braxton CC, Calvano SE, Stackpole SA, Smith SR, Swanson SW, Hack CE, Lowry SF, 1997. Effects of IL-10 on systemic inflammatory responses during sublethal primate endotoxemia. The journal of immunology, 158, 4, 1971-5.
Van Laethem J-L, Eskinazi R, Louis H, Rickaert F, Robberecht P, Devière J, 1998. Multisystemic production of interleukin 10 limits the severity of acute pancreatitis in mice. Gut, 43, 3, 408-13.
Van Laethem J-L, Marchant A, Delvaux A, Goldman M, Robberecht P, Velu T, Devière J, 1995. Interleukin 10 prevents necrosis in murine experimental acute pancreatitis. Gastroenterology, 108, 6, 1917-22.
Vege S, Yadav D, Chari S, 2007. Pancreatitis. GI Epidemiology, Talley NJ, Locke GR, Saito YA, Blackwell Publishing, Malden, MA.
Viedma J, Perez-Mateo M, Dominguez J, Carballo F, 1992. Role of interleukin-6 in acute pancreatitis. Comparison with C-reactive protein and phospholipase A. Gut, 33, 9, 1264-7.
Wang Y, Bu C, Wu K, Wang R, Wang J, 2019. Curcumin protects the pancreas from acute pancreatitis via the mitogen-activated protein kinase signaling pathway. Molecular medicine reports, 20, 4, 3027-34.

Wereszczynska-Siemiatkowska U, Dabrowski A, Siemiatkowski A, Mroczko B, Laszewicz W, Gabryelewicz A, 2003. Serum profiles of E-selectin, interleukin-10, and interleukin-6 and oxidative stress parameters in patients with acute pancreatitis and nonpancreatic acute abdominal pain. Pancreas, 26, 2, 144-52.

Wereszczynska-Siemiatkowska U, Mroczko B, Siemiatkowski A, 2002. Serum profiles of interleukin-18 in different severity forms of human acute pancreatitis. Scandinavian journal of gastroenterology, 37, 9, 1097-102.

Widdison A, Karanjia N, 1993. Pancreatic infection complicating acute pancreatitis. British journal of surgery, 80, 2, 148-54.

Williams CS, Mann M, DuBois RN, 1999. The role of cyclooxygenases in inflammation, cancer, and development. Oncogene, 18, 55, 7908-16.

Woo CC, Kumar AP, Sethi G, Tan KHB, 2012. Thymoquinone: potential cure for inflammatory disorders and cancer. Biochemical pharmacology, 83, 4, 443-51.

Wuyts A, Proost P, Van Damme J, 1998. Interleukin-8 and other CXC Chemokines. In 'The Cytokine Handbook'.(Ed. A. Thomson.) pp. 271–311, Academic Press: London.

Yeo C, Cameron J, 1991. Acute pancreatitis." Shackelford's surgery of the alimentary tract, GD Zuidema, Philadelphia, Saunders Company**:** 19-36.

Yildiz F, Coban S, Terzi A, Savas M, Bitiren M, Celik H, Aksoy N, 2010. Protective effects of Nigella sativa against ischemia-reperfusion injury of kidneys. Renal failure, 32, 1, 126-31.

Young EJ, 1991. Serologic diagnosis of human brucellosis: analysis of 214 cases by agglutination tests and review of the literature. Reviews of infectious diseases, 13, 3, 359-72.

Yu X, Li Y, He X, Li X, Din B, Gan Y, Xu M, 2009. Hyperbaric oxygen reduces inflammatory response in acute pancreatitis by inhibiting NF-κB activation. European Surgical Research, 42, 2, 130-5.

Zhang X-P, Jiang J, Yu Y-P, Cheng Q-H, Chen B, 2010. Effect of Danshen on apoptosis and NF-κB protein expression of the intestinal mucosa of rats with severe acute pancreatitis or obstructive jaundice. Hepatobiliary & pancreatic diseases international: HBPD INT, 9, 5, 537-46.

Serulein ile Oluşturulan Akut Pankreatitte Timokinonun Akut Faz Proteinleri, Karaciğer Enzimleri ve Bazı Sitokinler Üzerindeki Etkileri

Yazar Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Gönderim Tarihi: 22-Haz-2021 11:36AM (UTC+0300)
Gönderim Numarası: 1610539809
Dosya adı: Semiha_Kana.docx (75.63K)
Kelime sayısı: 9205
Karakter sayısı: 65123

Serulein ile Oluşturulan Akut Pankreatitte Timokinonun Akut Faz Proteinleri, Karaciğer Enzimleri ve Bazı Sitokinler Üzerindeki Etkileri

ORİJİNALLİK RAPORU

%19	%18	%5	%
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	acikerisim.firat.edu.tr İnternet Kaynağı	%3
2	acikerisim.selcuk.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	%2
3	adumilas.adu.edu.tr İnternet Kaynağı	%2
4	sbk2019.org İnternet Kaynağı	%1
5	dergipark.ulakbim.gov.tr İnternet Kaynağı	%1
6	www.istanbulsaglik.gov.tr İnternet Kaynağı	%1
7	adudspace.adu.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	%1
8	acikerisim.aku.edu.tr İnternet Kaynağı	%1

istanbulsaglik.gov.tr

9. ÖZGEÇMİŞ

1989 Mersin doğumluyum. Üniversite öncesi eğitimimi Mersinde tamamladım. 2007-2011 yıları arasında Isparta Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık bilimleri Fakültesi Hemşirelik bölümünü okudum. 2012-2020 yılları arasında Meram Tıp Fakültesi Hastanesinde Hemşire olarak çalıştım. 2017-2018 yarıyılında Selçuk Üniversitesi Veterinerlik Fizyoloji Ana Bilim Dalında Yüksek lisansa başladım. 2020 yılında Bodrum Devlet Hastanesinde hemşire olarak göreve başladım ve halen devam etmekteyim.