T.C.

SELÇUK ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

SERULEİN İLE OLUŞTURULAN AKUT PANKREATİTTE TİMOKİNONUN OKSİDATİF STRES MARKIRLARI VE LİPİT PROFİLİ ÜZERİNE ETKİLERİ

SEVİM KANAÇ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

VETERİNERLİK FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Doç. Dr. DENİZ ULUIŞIK

KONYA-2021

T.C.

SELÇUK ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

SERULEİN İLE OLUŞTURULAN AKUT PANKREATİTTE TİMOKİNONUN OKSİDATİF STRES MARKIRLARI VE LİPİT PROFİLİ ÜZERİNE ETKİLERİ

SEVİM KANAÇ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

VETERİNERLİK FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Doç. Dr. DENİZ ULUIŞIK

Bu araştırma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 19202065 proje numarası ile desteklenmiştir.

KONYA-2021

ÖNSÖZ

Akut pankreatit, pankreasın kendi dokusu içerisinde üretilen çeşitli enzimlerin bazı etiyolojik etkenlere bağlı olarak inaktif halden aktif hale geçmesiyle pankreasın kendi dokularını sindirmesi sonucu ortaya çıkan inflamasyonun diğer organ ve dokularda da yayılım göstererek sistemik komplikasyonlara yol açmasıyla oluşan bir klinik tablodur. Serbest oksijen radikalleri ve sitokinlerin aşırı üretim ya da salınımlarının akut pankreatitin gelişimde önemli rol oynadıkları ifade edilmektedir. Pankreatit etiyolojisinde önde gelen etkenler arasında olan alkol kullanımı, safra taşları, enfeksiyonlar ve bazı ilaçların kullanımının pankreas dokusundaki asiner hücreleri etkilediği ve proteolitik enzimlerin aktifleşmesine neden oldukları ileri srülmektedir. Antiinflamatuar, antimikrobiyal ve antikanserojenik etkilere sahip olduğu ileri sürülen timokinon, Nigella sativa tohumundaki başlıca antioksidan özellikli fenolik bir bileşiktir. Çörek otu yağının ve timokinonun güçlü bir serbest radikal temizleyicisi olduğu ve oksidatif stresin yol açtığı doku hasarları ve DNA hasarlarına karşı etkili olduğu ileri sürülmüştür. Çalışmada akut pankreatit oluşturulan ratlarda antioksidan özellikleri nedeniyle timokinonun oksidatif stres ve kan lipit profili üzerine olası etkilerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

“Serulein ile oluşturulan akut pankreatitte timokinonun oksidatif stres markırları ve lipit profili üzerine etkileri” isimli çalışmayı Yüksek Lisans tez projesi olarak veren danışman hocam Doç. Dr. Deniz ULUIŞIK ve çalışmalarım süresince yakın desteğini gördüğüm hocam Prof. Dr. Ercan KESKİN’e teşekkür ederim.

Çalışma (Proje no: 19202065) Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü’nce desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ ii
İÇİNDEKİLER iii
SİMGELER ve KISALTMALAR iv
ÖZET v
SUMMARY vi
1.GİRİŞ 1
1.1.Pankreas Fonksiyonu 2
1.2.Akut Pankreatit Etiyolojisi 6
1.2.1.Alkolik Pankreatit (Alkolizm) 6
1.2.2.Bilier Pankreatit (Safra Taşları) 6
1.3.Akut Pankreatit Patogenezi 7
1.4.Akut Pankreatit ve Oksidatif Stres 8
1.5.SERULEİN 9
1.6.NİGELLA SATİVA ve TİMOKİNON 10
1.7.TİMOKİNON 12
1.7.1.Timokinonun Oksidatif Stres Üzerine Etkileri 14
1.7.2.Timokionun Lipit Parametleri Üzerine Etkisi 15
2. GEREÇ VE YÖNTEM 17
3. BULGULAR 19
4. TARTIŞMA 20
5. SONUÇ VE ÖNERİLER 30
6. KAYNAKLAR 31
7. EKLER 42
8. TURNİTİN RAPORU 43
9. ÖZGEÇMİŞ 45

SİMGELER ve KISALTMALAR

(GSH)	Glutatyon
(MDA)	Malondialdehit
(SOD)	Süperoksit dismutaz
(LDL)	Düşük dansiteli lipoprotein
(HDL)	Yüksek dansiteli lipoprotein
(TNF-α)	Tümör Nekrozis Faktör-α
(IL)	İnterlökin
(NO)	Nitrik oksit
(COX)	Siklooksijenaz
(VLDL)	Çok düşük dansiteli lipoprotein
(CAT)	Katalaz
(GPx)	Glutatyon peroksidaz
(iNOS)	İndüklenebilir nitrik oksit sentaz
(Nrf2)	Nükleer faktör E2-ilişkili faktör 2
(ARE)	Antioksidan cevap ögesi
(SIRS)	Sistemik inflamatuar yanıt sendromunu
(TLR-4)	Toll-like reseptör 4
(TSH)	Tiroit stimülan hormon
(Apo A1)	Apolipoprotein A1
(TBARS)	Tiyobarbitürik asit reaktif substans
(HMG-CoAR)	3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzim A redüktaz

T.C
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Serulein ile Oluşturulan Akut Pankreatitte Timokinonun Oksidatif Stres Markırları ve Lipit Profili Üzerine Etkileri

SEVİM KANAÇ

Veterinerlik Fizyolojisi Anabilim Dalı

YÜKSEK LİSANS TEZİ/KONYA-2021

ÖZET

Çalışmada serulein ile akut pankreatit oluşturulan ratlarda timokinonun oksidatif stres markırları ve lipit profili üzerine olası etkilerinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Çalışma süresi olan 9 gün boyunca kontrol grubuna (K) herhangi bir uygulama yapılmadı. Timokinon grubundaki (TQ) hayvanlara 9 gün süre ile günde 20 mg/kg timokinon intraperitoneal olarak verilirken, akut pankreatit grubundaki (AP) hayvanlarda araştırmanın 7. gününde 50 µg/kg ve 2 saat sonra 25 µg/kg seruleinin intraperitoneal olarak uygulanmasıyla akut pankreatit oluşturuldu. Akut pankreatit+timokinon grubunda ise (AP+TQ) 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 bundan 2 saat sonra 25 µg/kg seruleinin intraperitoneal olarak uygulanmasıyla akut pankreatit oluşturuldu. Bütün hayvanlardan alınan kan örneklerinde Malondialdehit (MDA), Glutatyon (GSH), Süperoksit dismutaz (SOD), Lipaz, Amilaz, Trigliserit, Total Kolesterol, Düşük dansiteli lipoprotein (LDL-kolesterol) ve Yüksek dansiteli lipoprotein (HDL-kolesterol) düzeyleri belirlendi. Çalışmada MDA düzeyinin akut pankreatitli grupta kontrol grubuna göre yüksek düzeyde olduğu belirlenirken ($p<0.05$), timokinon uygulanan akut pankreatitli ratlarda MDA düzeyi akut pankreatitli gruba göre anlamlı oranda düşük bulundu ($p<0.05$). Akut pankreatit oluşturulan ratlarda GSH ve SOD düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı oranda düşük bulunurken ($p<0.05$), timokinon uygulanan akut pankreatitli gruptaki SOD düzeyi akut pankreatit oluşturulan gruba göre önemli oranda yüksekti ($p<0.05$). Deneysel akut pankreatit oluşturulan ratlarda amilaz ve lipaz düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu belirlendi ($p<0.05$). Akut pankreatit oluşturulan grupta yüksek olan bu enzim düzeylerinin timokinon uygulanan akut pankreatitli ratlarda önemli oranda baskılandığı belirlendi ($p<0.05$). Çalışmada serulein ile oluşturulan deneysel akut pankreatite bağlı olarak plazma trigliserit düzeyinde kontrol grubuna göre belirlenen artış önemliydi ($p<0.05$). Deneysel akut pankreatit oluşturulan gruptaki total kolesterol düzeyi kontrol grubuna göre önemli oranda yüksek olduğu belirlendi ($p<0.05$). Akut pankreatitli ratlarda LDL-kolesterol düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksek bulunurken, HDL-kolesterol düzeyi ise anlamlı oranda düşüktü ($p<0.05$). Timokinon uygulanan akut pankreatitli ratların total kolesterol ve LDL-kolesterol düzeylerinin akut pankreatitli gruba göre anlamlı oranda düşük olduğu belirlendi ($p<0.05$). Sonuç olarak, lipit peroksidasyon, plazma lipit parametreleri ve bazı enzim düzeylerindeki farklılıklar dikkate alındığında timokinonun akut pankreatit üzerine olumlu etkileri olduğu kanaatine varıldı.

Anahtar Kelimeler: Serulein, Timokinon, Antioksidan, Plazma Lipit, Rat

REPUBLIC of TURKEY
SELCUK UNIVERSITY
HEALTH SCIENCES INSTITUTE

Effects of Thymoquinone on Oxidative Stress Markers and Lipid Profile in Cerulein-induced Acute Pancreatitis

SEVİM KANAÇ

Department of Veterinary Physiology

MASTER THESİS / KONYA-2021

SUMMARY

In this study, it was aimed to determine the possible effects of thymoquinone on oxidative stress markers and lipid profile in rats with cerulein induced acute pancreatitis. No application was made to the control group (K) during the study period of 9 days. The animals in thymoquinone group (TQ) were intraperitoneally given 20 mg/kg thymoquinone daily for 9 days. In the acute pancreatitis group (AP), 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 acute pancreatitis+thymoquinone group (AP+TQ) 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. In blood samples taken from all animals, malondialdehyde (MDA), glutathione (GSH), superoxide dismutase (SOD), Lipase, Amylase, Triglyceride, Total Cholesterol, low density lipoprotein (LDL-cholesterol) and high density lipoprotein (HDL-cholesterol) levels were determined. In the study, MDA level was determined to be higher in the acute pancreatitis group compared to the control group ($p<0.05$), while MDA level in rats with acute pancreatitis treated with thymoquinone was found to be significantly lower than the acute pancreatitis group ($p<0.05$). While GSH and SOD levels of rats with acute pancreatitis were found to be significantly lower than the control group ($p<0.05$), SOD levels in the group with acute pancreatitis treated with thymoquinone were significantly higher than in the group with acute pancreatitis ($p<0.05$). It was determined that amylase and lipase levels of rats with experimental acute pancreatitis were significantly higher than the control group ($p<0.05$). It was determined that these enzyme levels, which were high in the acute pancreatitis group, were significantly suppressed in rats with acute pancreatitis treated with thymoquinone ($p<0.05$). In the study, the increase in plasma triglyceride level due to experimental acute pancreatitis induced with cerulein was significant compared to the control group ($p<0.05$). Cholesterol level in the experimental acute pancreatitis group was found to be significantly higher than in the control group ($p<0.05$). LDL-cholesterol level of rats with acute pancreatitis was found to be significantly higher than the control group, while HDL-cholesterol level was significantly lower ($p<0.05$). The total cholesterol and LDL-cholesterol levels of rats with acute pancreatitis treated with thymoquinone were significantly lower than the with acute pancreatitis group ($p<0.05$). In conclusion, in the light of differences in lipid peroxidation, plasma lipid parameters and some enzyme levels, it was considered that thymoquinone has positive effects on acute pancreatitis.

Keywords: Cerulein, Thymoquinone, Antioxidant, Plasma Lipid, Rats

1. GİRİŞ

Pankreas tanımı ilk kez M.Ö. 3000'lerde yapılmış ve 400 yıl sonra ise Rufus tarafından "pankreas" olarak isimlendirilmiştir (Yeo ve Cameron 1997, Taşdoğan 2009). Akut ve kronik pankreatit tanımı 1579 tarihinde Pare tarafından ifade edilmiştir. Pankreatik gangren, akut pankreatit ve pankreatik absenin patolojik tanımlaması Ancelet tarafından 1856'da yapmıştır (Zinner ve ark 1997). Akut pankreatit ilk defa pankreatik kanala safra ve yağ asitleri enjekte edilmek suretiyle 1856 yılında Claude Bernand tarafından deneysel olarak oluşturulmuştur (Hilal 1991, Karne ve Gorelick 1999).

Çeşitli etiyolojik faktörlerin etkisiyle inaktif olması gereken pankreas enzimlerinin aktifleşerek pankreasın kendi dokusunu sindirmesi ve buna bağlı olarak vücutta lokal ve sistemik sonuçları olan bir klinik tablodur (Steer 1986, Go 1993). Serbest oksijen radikallerinin oluşumu ile sitokin üretimindeki artışların akut pankreatit patogenezinde önemli rolü olduğu belirtilmiştir (Pandel 2005). Akut pankreatit etiyolojisinde birçok etken yer almakla birlikte en önemlileri olan safra taşlarının, enfeksiyöz ajanların, alkol tüketiminin ve bazı ilaçların kullanımının pankreas asiner hücrelerini olumsuz yönde etkilediği ve proteolitik enzimlerin etkinleşmesine neden olduğu ileri sürülmektedir (Yeo ve Cameron 2001).

Akut pankreatit oluşum mekanizmasının anlaşılabilmesi için deneysel pankreatit modelleri geliştirilmiştir (Dikiciler ve Özmen 2011). Pankreatik inflamasyon esnasında salınan sitokinler kapiller permeabiliteyi, lökosit adezyonunu ve ekstravazasyonunu arttırarak sistemik komplikasyonların oluşmasına neden olurlar (Norman 1994). Bu sitokinlerin başlıcaları Tümör Nekrozis Faktör-α (TNF-α), İnterlökin (IL)-1, IL-2, IL-6, IL-8 ve IL-10'dur (Lin ve ark 1999). Akut pankreatitin ilk 6 saatinde serbest oksijen radikalleri, oksidatif stres ve lipit peroksidasyon etkili olduğu ifade edilmektedir (Nonaka ve ark 1990, Schoenberg ve ark 1990, Braganza ve ark 1995, Rau ve ark 2000, Su ve ark 2006). Deneysel çalışmalarda serbest oksijen radikallerinin akut pankreatitin başlangıcında, nötrofillerin aktivasyonunda ve inflamatuar yanıtın ortaya çıkışında etkili olduğu belirlenmiştir (Shi ve ark 2005, Genovese ve ark 2006).

Yapılan deneysel pankreatit çalışmalarında lipit peroksidasyonun son ürünü olan malondialdehit düzeyleri artarken, glutatyon ve serbest oksijen radikallerinden dokuları koruyan glutatyon peroksidaz, katalaz ve süperoksit dismutaz gibi enzimlerin azaldığı görülmüştür (Eşrefoğlu ve ark 2006, Szabolcs ve ark 2006, Wenger ve ark 2007). Sensitivitesi ve spesifitesi yüksek olmamakla birlikte serumda amilaz ve lipaz enzimlerinin ölçümü akut pankreatitin tanısında genellikle kullanılan ilk metottur (Wong ve ark 1993).

Serulein ile indüklenen pankreatit deneysel pankreatit modelleri arasında en sık tercih edilen metottur (Gorelick ve ark 1993). Bir kolesistokinin analoğu olan serulein safra kesesinde kontraksiyonlara, oddi sfinkterinde gevşemeye, safranın pankreas kanalı içine reflüsüne ve dolayısıyla pankreatite yol açan bir maddedir (Manso ve ark 1992). Serulein asiner hücrelerde birtakım bozukluklara neden olarak serbest oksijen radikallerinin daha çok üretimine yol açmaktadır (Guice ve ark 1986). Kararsız reaktif toksik oksijen metabolitleri lipit peroksidasyona ilave olarak çeşitli enzimlerin ve proteinlerin denatüre olmasına neden olurlar (Bulkley 1987). Deneysel akut pankreatitin oluşturulması amacıyla serulein intraperitoneal, intravenöz ve subkutan yolla uygulanmaktadır (Um ve ark 2003).

1.1 Pankreas Fonksiyonu

Pankreas karnın üst kısmında 1. ve 2. lumbal vertebra düzeyinde, mide ve küçük omentumun arkasında bulunur. Duodenumdan dalak hilusuna doğru oblik ve hafifçe yükselerek uzanır. İnferior vena cava, aorta, splenik ven ve sol adrenal bezin önünde yer alır. Ortalama 15-20 cm. uzunluğunda, 70-100 gr. ağırlığında, yaklaşık 3,1 cm genişliğinde ve 1-1,5 cm kalınlığındadır (Reemsten ve ark 2002, Steer 2004).

Pankreas; %80'i egzokrin ve %2'si endokrin faaliyetlerden sorumlu bir organdır (Mas 2007). Pankreasın sindirim enzimlerinin yapım ve salgılanmasından büyük oranda organın asini bölümü, pankreasın endokrin salgısından ise Langerhans adacıkları sorumludur. Pankreasın Langerhans adacıkları boyanma özellikleri ve morfolojileri farklı alfa, beta ve delta olarak adlandırılan üç hücre tipi ile gama ve enterokromafin adı verilen hücreleri de bulundurmaktadır (Öber ve İzzetoğlu 2006,

Kesler ve Demir 2008). Pankreas ağırlığının %1-2'sini oluşturan ve organın geneline dağılmış olan Langerhans adacıkları daha yoğun olarak bezin kuyruk kısmında yer almakta olup, sayı olarak 1-2 milyon kadardır (Schwartz 1999, Öber ve İzzetoğlu 2006, Kesler ve Demir 2008, Sarsılmaz 2009).

Endokrin salgı bezi yukarıda da belirtildiği gibi üç hücre tipine ayrılmıştır;

a) Beta hücreleri: Adacık hücrelerinin orta bölümünde yerleşmiş olan beta hücreleri adacıkların %60-80'ini oluşturur. Alfa hücrelerine göre büyük olan bu hücreler insülin salınımından sorumludurlar. İnsülin 51 aminoasitli bir polipeptit olup prekürsör proinsülinden yapılır. İnsülinin metabolik reaksiyonlarda birçok önemli görevi vardır. İnsülin salınımının en önemli uyaranı kan glikoz düzeyindeki artıştır. İnsülin karaciğer, kalp kası, iskelet kası ve yağ dokusu hücrelerine glikoz girişini artırmak suretiyle depolanmasını ve kan glikoz düzeyinin düşmesine neden olur (Junqueira ve ark 1998, Kierszenbaum 2006, Pawlina ve Ross 2006, Gartner ve Hiatt 2007).

b) Alfa hücreleri: Glukagon hormonu salgılayan ve adacıkların %10-20'sini oluşturan alfa hücreleri genellikle periferde yerleşmişlerdir. Glukagon 29 aminoasitten oluşan bir polipeptittir. Kan şekeri düzeyinde bir azalma olduğu zaman salınımı artan glukagon, glikojenoliz ve glukoneogenezi uyararak kan şekerini yükseltir. Kandaki glikoz düzeyide meydana gelen herhangi bir düşüş bu hücreler tarafından glukagon hormonunun salgılanmasına ve çeşitli organlarda yer alan depo halindeki glikozun yıkımını uyararak kan glikoz miktarının artmasına neden olur. Karaciğerdeki hepatik lipaz enzimini uyaran glukagon diğer yandan yağ dokudan yağ asitlerinin mobilize olmasını sağlar (Junqueira ve ark 1998, Kierszenbaum 2006, Pawlina ve Ross 2006, Gartner ve Hiatt 2007).

c) Delta hücreleri: Adacık hücrelerinin yaklaşık %10'unu oluşturan bu hücreler periferik yerleşimlidirler ve somatostatin hormonu salgılarlar. Somatostatin 14 aminoasitten oluşur. Dolaşımdaki yarı ömrü 2 dakikadır. Bağırsakta gıda emilimini uzatan ve dokuların emilen gıdaları kullanmalarını geciktiren somatostatin besin maddelerinin hızla tüketimini engellemiş olur (Guyton ve Hall 2006). Parakrin

etki ile pankreastan insulin ve glukagon salınımını önleyen somatostatin sindirim sistemindeki enteroendokrin hücrelerden gastrin salınımını, pankreasın egzokrin salgısını, gastrik pariyetal hücrelerden Hidroklorik asit (HCI) salınımını ve safra kesesi kontraksiyonunu durdurmaktadır (Junqueira ve ark 1998, Kierszenbaum 2006, Pawlina ve Ross 2006, Gartner ve Hiatt 2007).

Tükrük bezleriyle benzer yapıda olan pankreasın egzokrin bölümü bileşik tubulo-alveolar özellik gösterir. Pankreasın egzokrin salgısı bikarbonatça oldukça zengin sulu bölüm ile enzim bölümünden oluşur. Günde ortalama 1500-2000 ml kadar sekrete edilen pankreasın egzokrin salgısı berrak görünümde olup izotonik ve alkali özelliktedir (Ganong 2001, Guyton ve Hall 2006). Bu salgı yirmiden fazla sindirim enzimi içermektedir. Pankreasın egzokrin sekresyonunda plazma konsantrasyonlarıyla aynı oranda sodyum, potasyum ve magnezyum gibi katyonlar bulunur. Ayrıca salgıda bikarbonat iyonları da bulunur. Başlıca anyon ise klordur. Mideden duodenuma boşalan pankreasın egzokrin salgısında bulunan bikarbonat iyonları midenin asitli içeriğini nötralize etmektedir (Sevinç 2006). Egzokrin salgıda nöronal olarak n. vagus, hormonal olarak duodenumdan salgılanan sekretin ve kolesistokinin hormonları sorumludur (Steinberg 1994, Ganong 2001).

Pankreas kanalları boyunca yerleşmiş olan epitel hücreleri pankreasın egzokrin salgısının sulu bölümünden sorumluyken, enzim bölümü asinus hücreleri tarafından salgılanmaktadır. Tubüllerden başlayarak toplanan bu salgı duktus pankreatikus (Wirsung kanalı) denilen tek bir kanala açılır. Çoğunlukla duktus choledochus ile birleşen bu kanal ampulla hepatopankreatikayı oluşturmaktadır. Ampulla hepatopankreatika doudenumun ikinci kısmına açılmaktadır (Hole 1993, Ganong 2001, Guyton ve Hall 2006, Songur ve ark 2009). Pankreas egzokrin salgısı karbonhidrat, yağ ve proteinlerin sindirimini sağlayan enzimler içerir. Proteinleri parçalayan enzimler; tripsin, kemotripsin, karboksipolipeptidaz, ribonükleaz ve deoksiribonükeazdır. Proteolitik enzimlerden miktar olarak en fazla olanı tripsindir. Tripsinojen, bağırsak lümeninde bağırsak mukozasından salgılanan enterokinaz aracılığıyla tripsin formuna dönüşür. İnaktif formda pankreas hücrelerince sentezlenen proteolitik enzimler bağırsak kanalına geçtikten sonra aktifleşmektedirler. Tripsin ve diğer enzimlerin pankreas dokusuna zarar

vermemeleri için pankreas salgısındaki proteolitik enzimler bağırsağa dökülünceye kadar inaktif formdadırlar. Proteolitik enzimleri üreten pankreas asiner hücreleri aynı zamanda tripsin inhibitörü adı verilen ve enzimlerin aktifleşmesini inhibe eden bir maddeyi de üretirler.

Tripsin diğer proteolitik enzimleri de aktive etmektedir. Tripsin inhibitörü bu enzimlerin tümünün aktivasyonunu engeller. Çeşitli etiyolojik nedenlerle pankreas dokusu hasar görür ya da pankreas kanalları tıkandığında kendi dokusu içerisinde proteolitik enzimler çok fazla miktarda kalacağından tripsin inhibitörünün yetersizliği söz konusu olur. Sonuçta salgı içerisindeki enzimler aktif hale geçerek ve pankreasın kendi dokusunu sindirerek akut pankreatit gelişmesine yol açarlar (Guyton ve Hall 2006, Sevinç 2006).

Pankreas dokusu içerisinde enzimlerin aktifleşmesiyle akut pankreatit geliştiği şeklinde açıklanan mekanizmanın aslında yangısel hücrelerin aktifleşmesi sonucu oluşan serbest radikaller olduğu iddia edilmektedir. Lökositlerden salınan mediyatörler ve düşük molekül ağırlıklı proteinler olan sitokinler tahrip edicidirler. Normal olarak dokularda bulunmayan bu maddeler dış kaynaklı bir uyaranın hücreyi stimüle etmesiyle üretilirler. Salınan bu sitokinler, kendilerinin ve diğer bazı sitokinlerin üretimini de uyarırlar.

IL-1 ve TNF-α'nın akut pankreatitte önemli rol oynadıkları düşünülürken, IL-2, IL-6, IL-10, nitrik oksit (NO) ve serbest oksijen radikallerinin de pankreatitin ilerlemesinde rol aldıkları ifade edilmektedir. Enfeksiyon ve inflamasyona ilk cevap olarak salınan sitokinler IL-1 ve TNF-α'dır. Polimorfonükleer lökositlerden salınan sitokinler ateş, hipotansiyon, intravasküler koagulasyon, şok gibi akut pankreatitte görülen bulgulardan sorumlu tutulmaktadırlar. Vasküler endotele doğrudan etki eden bu mediatörler damar geçirgenliğini artırarak ödem ve damar içi trombüs oluşumuna neden olarak pankreas içerisindeki mikrosirkülasyonunu bozarlar. Deneysel akut pankreatit çalışmalarında adı geçen bu sitokinlerin etkinliğinin azaltılması veya oluşumlarının engellenmesi suretiyle çoklu organ bozukluklarının azaltılabildiği ve hayatta kalma sürelerinin uzatılabildiği bildirilmiştir (Formela ve ark 1995, Sevinç 2006).

1.2 Akut Pankreatit Etiyolojisi

Akut pankreatit gelişimindeki en sık rastlanan nedenler; safra taşları, alkolizm, travma ve operatif girişimlerdir. Akut pankreatit olguların %75-90'ından safra yolu hastalıkları ve kronik alkolizm sorumlu tutulmaktadır. Olguların küçük bir bölümünde ise; hiperkalsemi, hiperlipidemi, genetik yatkınlık gibi faktörlerin rol oynadığı bildirilmektedir (Cameron 1983, Bradley ve ark 1986).

1.2.1 Alkolik Pankreatit (Alkolizm)

Genel görüşe göre alkolün kronik pankreatite neden olduğu ve bu hastalarda görülen akut pankreatit ataklarının kronik pankreatit zemininde geliştiği şeklindedir. Alkolün hangi mekanizmalar ile pankreatite neden olduğu tam olarak bilinmemektedir (Vogel ve Yeo 2002, Apte ve Wilson 2003, Sayek 2004, Steer 2004, Chowdhury ve Gupta 2006). Kronik alkolizmin oluşturduğu protein tıkaçlarının pankreas kanalında tıkanmalara yol açarak pankreatite neden olduğu bildirilmektedir. Alkol tüketen insanlarda hipertrigliseridemiye rastlanırken, pankreastaki lipaz ve lipoprotein lipaz enzimleri trigliseritleri etkileyerek hücreler için toksik olabilen serbest yağ asitleri ve lizolesitin oluşumuna neden olurlar. Sonuç olarak ortaya çıkan bu ürünler pankreastaki asiner hücrelerin ve kapiller endotellerin irritasyonuna sebebiyet verirler. Alkol, süperoksit ve hidroksil radikalleri gibi serbest oksijen radikallerinin oluşmasına da neden olabilmektedir. Aşırı alkol alımı sistemik dolaşımdan bağımsız olarak pankreatik kan akımını azaltmaktadır. Pankreasın egzokrin salgısında oluşturduğu değişikliklerle pankreatik salgıda artışa, Oddi sfinkterinde spazma, kanalda çökeltilere ve asiner bölgede toksisiteye neden olduğu bildirilmektedir (McClave ve ark 1998).

1.2.2 Bilier Pankreatit (Safra Taşları)

Safra taşları ile akut pankreatit arasındaki ilişki ilk defa 1901 yılında Opie tarafından tanımlanmıştır. Safra taşlarına bağlı olarak gelişen obstrüksiyon sonucu safra reflüsü geliştiği ve akut pankreatite yol açtığı bildirilirken, safra taşlarına bağlı olarak gelişen ödem ve inflamasyonun pankreatik kanal obstrüksiyonuna yol açtığı

ve safra reflüsü olmadan da akut pankreatit geliştiği ileri sürmüştür (Opie 1901, Vogel ve Yeo 2002, Steer 2004).

Diğer bir görüşe göre pankreas kanalının safra taşları tarafından tıkanması sonucu kanal içindeki basıncın arttığı, ductus ve asinuslarda perforasyonların oluştuğu ve otodigesyonun başladığı ifade edilmektedir (Kelly 1976, Yeo ve Cameron 2001). Akut pankreatitli hastaların %90'ının gaitasında safra taşlarının belirlenmesi bu mekanizmayı desteklemektedir (Police ve ark 1984, Sevinç 2006).

1.3 Akut Pankreatit Patogenezi

Akut pankreatitin pankreas dokusunun kendi enzimleri tarafından sindirilmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Pankreas dokusu içerisinde aktif hale geçen proenzimlerin pankreasın kendi dokusunu sindirmesi güncel olarak kabul edilen bir görüştür. Aktif hale geçen enzimler doğrudan bezde hasar oluşturdukları gibi neden oldukları yangının sistemik etkileri sonucunda böbrek yetmezliği, kardiyak aritmiler, solunum güçlüğü, şok ve ölüme yol açarlar (Steer 1989).

İntraasiner seviyede tripsinojenin aktifleşmesi sonucu oluşan tripsin pankreatitin patogenezinde birçok olayı tetikleyerek interstisyel ödem, nekroz, çoklu organ yetmezliği ve şok dahil değişik tabloların ortaya çıkmasına neden olur. Aktif hale geçen kallikrein-bradikinin sistemi sonucu damar geçirgenliğinde artış, damar genişlemesi ve lökosit infiltrasyonu meydana gelir. Dolaşımdaki vazoaktif peptitlerin miktarındaki artış sonucu hipotansiyon ve şok oluşabilir. Tripsin tarafından etkinleştirilen ve proteolitik bir enzim olan elastaz, damar duvarındaki elastik liflerin parçalanmasına neden olarak ödem ve hemorajilere yol açar. Hücre duvarlarını tahrip eden ve pankreas parankiminde nekroza neden olan bir diğer olay da Fosfolipaz A'nın aktifleşmesidir. Kan dolaşıma dahil olan fosfolipaz A ve toksik etkili çeşitli hücre zarı lizolesitinleri pankreatit vakalarında 'yetişkin solunum sıkıntısı sendromuna' yol açan akciğerlerdeki surfaktan yapının zarar görmesine neden olurlar. Asiner hücreler tarafından üretilen ve etkin hale geçebilmesi için ortamda fosfolipaz A gibi safra asitlerinin bulunmasına gereksinim duyan lipaz pankreastaki yağ nekrozundan sorumludur (Schwartz 2005).

1.4 Akut Pankreatit ve Oksidatif Stres

Akut pankreatitin patogenezinde önemli rol oynayan unsurlardan biri de oksidatif strestir. Hastalığın gelişimi esnasında ortaya çıkan oksidatif hasara ilişkin değişik mekanizmalar öne sürülmüştür (Baykal 2001). Hastalığın başlangıcındaki yangısel olaylar, pankreas asiner hücrelerinde apoptozise ve serbest oksijen radikallerinin üretiminde artışa neden olmaktadır. Nitrik oksitin oksidasyonu sonucu oluşan süperoksit ve peroksinitrit, asiner hücrelerde hasara ve ölümlerine yol açarken, bu olayları önleyen bir serbest radikal temizleyicisi olan süperoksit dismutazdır. Araşidonik asidin serbest radikaller ile katalizlenmesi sonucu oluşan ve prostaglandin benzeri bileşikler olan izoprostonatlar güçlü vazokonstrüktör etki gösteren bileşiklerdir. İzoprostonatların düzeyini artıran siklooksijenaz (COX) enzim inhibitörleri, iskemi-reperfüzyon bozuklukları sonucu gelişen pankreas fonksiyonlarında kayıplara yol açarlar. Serbest radikaller miktarında meydana gelen artışlar pankreas dokusunun antioksidan kapasitesinde azalmaya neden olarak asiner hücrelerde iskemi-reperfüzyona bağlı oluşan hasarı artırmaktadır. Artan serbest oksijen radikalleri asiner hücrelere doğrudan toksik etki yapabilmektedirler. Başta en reaktif ve kısa ömürlü olan hidroksil radikali olmak üzere serbest oksijen radikalleri polisakkaritler, proteinler, nükleik asitler ve lipitler gibi önemli biyolojik yapılarla reaksiyona girerler. Malondialdehit, oksidatif stresin neden olduğu lipit peroksidasyon olayının son ürünü olup, luminal oksidatif stresin hücre sitoplazması düzeyinde bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. Hücre zarı yapısında yer alan maddelerin büyük bir bölümü doymamış yağ asitlerinden oluşmakta ve bunların serbest oksijen radikalleriyle etkileşmesi sonucu hücre ölümüne yol açan lipit peroksidasyon olayı meydana gelmektedir. Pankreasta bulunan kapillerler damarların endotel kısmına etki eden bu olay permeabilite artışına, doku ödemine ve hücrelerin ekstravazasyonuna neden olur (Brady ve ark 1999).

Kapiller damarlarda oluşan bu olay pankreasta başlayan yangının erken göstergelerinden olan mikrosirkülasyon bozukluğu ve sonrasında dolaşımdaki inflamatuar hücrelerin (monosit ve nötrofiller) migrasyonuna neden olur. Lökositler kapiller duvarına yapışarak bütün damarı tıkayabilirler ve böylece mikrosirkülasyonu bozarlar. Ayrıca toplanan bu lökositler çeşitli enzimleri (myeloperoksidaz, elastaz,

nötral ve asit proteazlar vb.), prostaglandin ve lökotrienleri salgılayarak inflamasyonun artmasına katkıda bulunurlar. Pankreasın serbest oksijen radikallerinden etkilendiğine dair deneysel çalışmalar genellikle serulein ile oluşturulan pankreatit modellerinde çalışılmıştır.

Serulein ile indüklenen pankreatitin histolojik görünümü insanlardaki akut pankreatitin erken dönemine benzerlik göstermektedir (Chan ve Leung 2007). Oksidatif stres, serbest radikal üretimi ile ortadan kaldırılması arasındaki dengenin bozulmasıyla ortaya çıkmaktadır. Bu dengenin bozulmasında bir yandan reaktif oksijen ürünlerinin oluşumundaki artış ve diğer yandan endojen koruma mekanizmalarında rol alan antioksidanların kullanımına bağlı azalma ya da yokluğu etkilidir. Oksidatif stres, antioksidan savunma kapasitesini aşan serbest oksijen radikallerinin aşırı üretimi ile kendini göstermekte ve bazı fibroproliferatif hastalıkların patogenezinde rol oynamaktadır. Bu hastalıklar arasında pulmoner fibrozis, aterosklerozis ve glomerulosklerozis bulunmaktadır (Halliwell 1993). Akut pankreatit patofizyolojisinde etkili olan oksidatif stresin alkolizme bağlı karaciğer bozuklukları ve kronik viral hepatitte de rol oynadığı bildirilmektedir (Tsai ve ark 1998). Akut pankreatit gelişiminde serbest oksijen radikallerinin oluşumu yalnızca pankreasta olmayıp karaciğer ve böbrekte de bildirilmiştir. Oksidatif stresin hastalığın başlangıç dönemlerinde meydana geldiği deneysel akut pankreatit modellerinde gösterilmiştir. Pankreas dokusundaki inflamasyonun gelişimi yanında pankreas dışı dokularda komplikasyonların meydana gelmesinde de oksidatif stres önemli bir role sahiptir (Frei 1994).

1.5 SERULEİN

Bir dekapeptit olan serulein, bir amfibi olan Hyla caerulea (Avustralya kurbağası) derisinden izole edilmiştir (Anastasi ve ark 1967, Akçakanat ve ark 1997). Serulein bir kolesistokinin pankreozimin analoğudur. İlk defa 1977 yılında Lampel ve Kern tarafından ratlarda deneysel akut interstisyel pankreatit oluşturmak için kullanılmıştır (Lampel ve Kern 1977).

İntravenöz, subkutan ve intraperitoneal olarak uygulanabilen serulein, ratlara intravenöz olarak verildiğinde pankreastaki kolesistokinin reseptörlerini stimüle ederek birkaç saat içinde pankreasta ödem oluşumuna neden olur. Histolojik olarak lökosit infiltrasyonu, asiner hücrelerde vakuolizasyon ve serum amilaz aktivitesinde artış ile kendini gösteren ödematöz pankreatit yaptığı belirtilirken, yaygın nekrozla sonuçlanan pankreatite de yol açabilmektedir (Adler ve ark 1979, Baxter ve ark 1985, Willemer ve ark 1992).

Pankreasın asiner hücrelerinde endoplazmik retikulumunda sentezlenen proteinler golgi aparatı tarafından paketlenirler. İnaktif formda olan sindirim enzimleri ve zimojenler sekresyon için hazırlanırken, lizozomal hidrolazlar ise hücre bileşenleri içinde yer alırlar. Serulein bu aşamaları bozarak her iki enzim grubunun olgunlaşmamış vakuoller içinde toplanmasına neden olmaktadır. Sindirim enzimlerinin intrasellüler aktivasyonuna lizozomal bir enzim olan katepsin B'nin tripsinojeni aktifleştirerek neden olduğu düşünülmektedir (Watanabe ve ark 1984, Saito ve ark 1987). Krinofaji denilen ve sitoplazma içinde bulunan zimojen granüllerin içeriklerini lizozomlara boşaltması olayı ile yaygın inflamasyon ve pankreatit oluşmaktadır (Steer ve Meldolesi 1987). Serulein intraperitoneal verileceği zaman 5-200 µg/kg doz aralığında ve birer saatlik arayla tekrarlayan uygulamalarla kullanılmaktadır (Strowski ve ark 1997). 20 µg/kg/saat intravenöz infüzyonla 6 saatte verilmesi akut hemorojik pankreatite neden olmaktadır. Bir saat arayla 50 µg/kg ve 4 kez intramusküler, bir saat arayla 50 µg/kg ve 2-4 kez subkutan uygulanması da akut pankreatite yol açmaktadır. İnterstisyel inflamasyon ve asiner hücre nekrozu belirgin olarak serulein uygulamasından sonraki 6 saat içinde başlamakta, 12. saatte maksimum düzeye ulaşmakta ve çoğu kez 4 gün içinde de kaybolmaktadır (Watanabe ve ark 1984, Akçakanat ve ark 1997).

1.6 NİGELLA SATİVA ve TİMOKİNON

Çeşitli hastalıkların tedavisi ve hastalıklardan korunmak amacıyla bitkisel ilaçların kullanımı gün geçtikçe artmaktadır. Bitkisel ilaçlar grubunda olan Nigella Sativa L. (Çörek otu) yüzyıllardır hastalıkların tedavisi amacıyla ve destekleyici olarak kullanılmaktadır (Salem 2005). Çörek otu, Orta Doğu ve Uzak Doğu

ülkelerinde 2.000 yılı aşkın süredir çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Bu bitki aromatik (kokulu) özellikleri ile bazı besinlerde lezzet verici olarak kullanıldığı gibi bazı besin maddelerinde (ekmek, çörek, bisküvi) süsleme amacıyla da kullanılmaktadır (Thatte ve ark 1993, Huffman 2003, Miller ve ark 2004).

Bitki çeşitliliği bakımından oldukça zengin olan ülkemizde siyah tohum, siyah kimyon veya bereket tanesi olarak bilinen çörek otu, Ranunculacea (Düğün çiçeğigiller) familyasının Nigella Sativa türüdür (Baytop 1984, Randhawa ve Al-Ghamdi 2002). Çörek otunun anavatanı Doğu Akdeniz ülkeleri, Doğu ve Güney Avrupa'dır. Bu bitkinin en yaygın olduğu ülkeler ise Kuzey Afrika, Hindistan ve Türkiye olduğu söylenebilir. Türkiye'de 12 Nigella türü yetişmektedir. Bunlardan; Nigella Sativa L., Nigella Damascena ve Nigella Arvensis'in tohumları hem geleneksel tıpta hem de baharat olarak yaygın biçimde kullanılmaktadır (Bayir ve ark 2012). Ülkemizde tarımı ve ticareti yapılan tek tür Nigella Sativa L.'dir. Bu bitki Türkiye'de özellikle Isparta, Afyon, Kütahya, Burdur ve Konya'da üretilmektedir (Baytop 1984).

Nigella Sativa L. (çörek otu) ülkemizde "ölümden başka her derde deva" olarak bilinen bir bitkidir. Diğer ülkelerde de birçok isim almıştır. Örneğin, Arapçada "bereket tohumları" anlamında "Habbah Sevde" veya "Habbat El Baraka" olarak, Çin'de "hepsi tedavi" anlamında "Hak Jung Chou" olarak anılmaktadır (Yayla 2014).

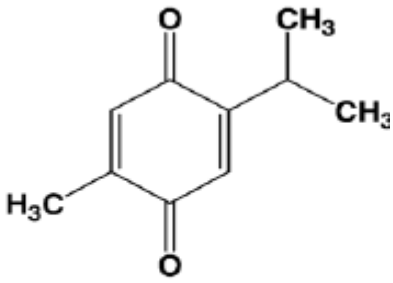
Çörek otu tohumunun kimyasal içeriği bitkinin yetiştirildiği bölgeye, hasat mevsimine, çeşidine ve iklime göre değişmektedir. Nigella Sativa tohumlarında uçucu yağlar (%0,4-0,45), sabit yağlar (%32-40), proteinler (%16-19,9), amino asitler, alkoloidler, tanenler, saponinler, lifler (%5,5), karbonhidratlar (%33,9), mineraller (%1,79-3,44), askorbik asit, tiamin, niasin, pridoksin ve folik asit bulunmaktadır. Sabit yağın yapısında doymamış yağ asitlerinden oleik asit, linoleik asit, eikosenoik, araşidonik asit ve linolenik asit bulunurken, doymuş yağ asitlerinden ise miristik asit, palmitik asit ve stearik asit bulunmaktadır. Uçucu yağın yapısında ise nigellon, karvakrol, p-cymene, d-limonen, α ve β-pinen'in yanısıra farmakolojik olarak aktif temel bileşenlerden başlıca timokinon, ditimokinon,

timohidrokinon ve timol yer almaktadır (Baytop 1984, Randhawa ve Al-Ghamdi 2002).

Çörek otu tohumu ve bileşenlerinin kanser (Kaseb ve ark 2007), tümöral durumlar (Badary 1999) ve ülser (Kanter ve ark 2005) gibi hastalıklarda olumlu etkilerinden bahsedilirken, antibakteriyel (Halawani 2009), antiinflamatuar, analjezik (Abdel-Fattah ve ark 2000), antioksidan (Badary ve ark 2000), hipoglisemik (Badary ve ark 1998, Badary 1999) ve immunostimulan (Salem 2005) etkilerinin olduğuna dair çalışmalar da söz konusudur. Çörek otunun antioksidan, antiinflamatuar, antibakteriyel, antitümöral ve immunostimulan etkilerinin oluşmasında etkili biyoaktif kimyasallar; timokinon, timohidrokinon, ditimokinon olduğu ileri sürülmektedir. Asıl aktif nutrasötik maddenin timokinon olduğu ileri sürülmektedir. Fenol halkalı olan kinon yapısındaki timokinonun çörek otunun biyolojik aktivitelerinde öncelikli role sahip olduğu, bu sebeple çörek otu tohumlarındaki timokinon içeriğinin %18'in altında olmaması gerektiği bildirilmiştir (Ayhan 2012, Gharby ve ark 2015). Son yıllarda yapılan çalışmalarda çörek otu bileşenlerinden olan timokinonun ratlarda trigliserit ve LDL-kolesterolü azaltarak hipolipidemik etki gösterdiği bildirmektedir (Bamosa ve ark 2002).

1.7 TİMOKİNON

Çörek otunun en önemli biyoaktif bileşeni olan timokinon, ($C_{10}H_{12}O_2$, 2-izopropil-5-metil 1, 4-benzokinon) bitkinin uçucu yağında %18.4-24 oranında bulunur (Şekil 1) (Pari ve Sankaranarayanan 2009). Çörek otu tohumu (Nigella sativa L.) uçucu yağının ana aktif bileşeni olarak kabul edilen timokinon, dimerik ve indirgenmiş formları olan ditimokinon ve timohidrokinon ile birlikte bulunur. Işığa karşı duyarlı olup hidrofobik bir moleküldür. Yüksek pH düzeylerinde yıkımı artarken, düşük pH düzeylerinde minimum seviyede kalmaktadır (Taborsky ve ark 2012, Güzelsoy ve ark 2018).



Şekil 1. Timokinon'nun kimyasal yapısı

Ülkemizde çörek otu olarak bilinen Nigella sativa tohumundaki başlıca antioksidan özellikli fenolik bileşen olan timokinonun antiinflamatuar, antimikrobiyal ve antikanserojenik etkilere sahip olduğu ileri sürülmektedir. Timokinonun oksidatif strese bağlı doku hasarlarını onarıcı ve dokulara zarar veren etkilere karşı koruyucu özelliklere sahip olduğu ifade edilmektedir. Çörek otu yağı ve timokinonun DNA hasarlarına karşı koruyucu etki gösterdiği ve ortamdaki serbest radikalleri temizlediğinden dolayı güçlü bir antioksidan olduğu iddia edilmektedir. Çörek otu tohumlarının antioksidan aktivite yönünden incelendiği çalışmalarda sentetik antioksidanlara göre daha yüksek aktivite gösterdiği ileri sürülmüştür. Çörek otu bitkisinin tohumları kadar dalları ve köklerinin de doğal antioksidan olarak etkili oldukları ve serbest radikal kaynaklı organ hasarlarına karşı koruyucu etki gösterdikleri bildirilmiştir. Ayrıca timokinonun kan lipitlerini regüle ettiği, plazma kolesterol, glikoz ve trigliserit oranlarını azalttığı, kan basıncını düşürürken solunumu hızlandırdığı da bildirimler arasındadır (Güllü ve Gülcan 2013, Darakhshan ve ark 2015, Vardar ve ark 2018).

Çeşitli bildirimlerin aksine timokinonun hücreye girdikten sonra biyotransformasyon sonucunda reaktif oksijen türlerini ve oksidatif stresi artırdığını, karaciğer hücrelerinde genomik hasara neden olduğunu ileri süren çalışmalar da söz konusudur (Ali ve Blunden 2003).

1.7.1 Timokinonun Oksidatif Stres Üzerine Etkileri

Oksidatif stres ve buna bağlı olarak gelişen oksidatif hasar oksidan bileşikler ve aşırı oksitleyici stresin sebep olduğu serbest radikal üretiminin artması veya vücudun bu radikalleri temizleme kabiliyetinin azalması ile meydana gelmektedir. Paylaşılmayan elektron taşıyan serbest radikaller (O_2, OH^- ve NO^-) hücre membranı içinden geçerek vücuttaki nükleik asitler, proteinler ve enzimler ile reaksiyona girerek bunların yıkımına sebep olurlar (Salem 2005).

Nigella sativa tohumunda bulunan bileşenlerin antioksidan etkiye ne ölçüde katkıda bulunduğu analiz edildiğinde hidroksil radikalini temizleme yeteneği açısından en güçlü antioksidan etkinin sırasıyla esansiyel yağı, timokinon, karvakrol, t-anethol ve 4-terpineol olduğu tespit edilmiştir (Burits ve Bucar 2000). Timokinonun çeşitli mekanizmalar ile antioksidan özellik gösterdiği, 5-hidroksieikozatetraenoik asit ve 5-lipoksijenaz üretimlerini inhibe ettiği bildirilmektedir (El-Dakhakhny ve ark 2002).

Çörekotu yağı doğal antioksidanlardan tokoferolleri ve tokotrienolleri içermektedir. Aynı zamanda serbest radikal oluşumu ve lipit oksidasyonunu önemli ölçüde önleyebilen fenolik bileşikler bakımından da zengindir. Oksidatif stabilitesini artıran en önemli fenolik bileşik timokinondur (Soleimanifar ve ark 2019).

Timokinon ve sentetik tertbutilhidroquinonun kuvvetli antioksidan ve prooksidan etkileri olduğu ve her ikisinin de demire bağlı mikrozomal lipit peroksidasyonunu inhibe ettiği belirtilirken timokinon'un süperoksit anyon temizleyici özelliği bakımından daha aktif olduğu ileri sürülmektedir (Badary ve ark 2003). Timokinonun kuvvetli bir antioksidan ve serbest radikal temizleyici etkisinden dolayı oksidatif strese bağlı organ bozukluklarında ve çevresel toksinler ve ksenobiyotiklerin neden olduğu çeşitli hastalıkların patogenezinde yararlı olabileceği ifade edilmektedir (Mansour ve Tornhamre 2004, Kanter 2008). Ayrıca timokinonun, süperoksit dismutazın aktivitesini arttırdığı ve çeşitli deneysel koşullar altında glutatyonu indükleyerek hücresel oksidatif stresi azalttığı ifade edilmektedir (Khanna ve ark 1993, Badary ve ark 1997, Badary 1999).

Ratlar üzerinde yapılan çalışmalarda ise timokinonun oksidatif hasarlara karşı önemli bir antioksidan ajan olduğu belirtilmiştir (Daba ve Abdel-Rahman 1998, Mansour ve ark 2001, Yildiz ve ark 2008). Farelerde embriyo gelişimi esnasında meydana gelebilecek oksidatif hasarlara karşı timokinonun antioksidan aktivite özelliği araştırılmış, timokinon verilen dişi farelerde embriyonun serbest radikallere karşı korunduğu ve fiziksel gelişiminde herhangi bir hasarın olmadığı görülmüştür (Al-Enazi 2007).

1.7.2 Timokionun Lipit Parametleri Üzerine Etkisi

Literatürde çörek otunun kan lipit düzeyleri üzerine etkinliğini değerlendiren çalışmalar mevcut olup çörek otunun hipolipidemik etkisinden söz edilmektedir (El-Dakhakhny ve ark 2000, Zaoui ve ark 2002, Najmi ve ark 2008). Genetik olarak hiperlipidemik bir rat türü olan Spontaneously Hypertensive Stroke Prone Ratlarda 4 hafta boyunca 800 mg/kg çörek otu yağı kullanılması sonucu total kolesterol, trigliserit ve LDL-kolesterol düzeylerinin anlamlı oranda düştüğü, serum HDL-kolesterol düzeyinin ise anlamlı derecede arttığı bildirilmiştir (El-Dakhakhny ve ark 2000). Bir diğer çalışmada çörek otunun lipit profili üzerinde olumlu etkileri olduğu, serum trigliserit ve LDL-kolesterol düzeylerini önemli ölçüde azalttığı bildirilmiştir (Al-Naqeep ve ark 2011). Nader ve ark (2010)'nın kolesterolce zengin diyet ile besledikleri tavşanlarda timokinonun HDL-kolesterol konsantrasyonunu arttırdığını, total kolesterol, LDL-kolesterol ve trigliserit düzeylerini anlamlı bir şekilde azalttığını bildirmişlerdir.

İki ay süre ile 1 g çörek otu tohumu verilen yüksek kolesterollü hastalarda LDL-kolesterol ve trigliserit düzeyinin anlamlı oranda düştüğü, HDL-kolesterol düzeyinin arttığı görülmüştür (Bhatti ve ark 2009). Benzer olarak, çörek otunun hiperkolesterolemik tavşanlarda lipit profili üzerinde olumlu etki gösterdiği ifade edilmiştir (Asgary ve ark 2013).

Yapılan bir çalışmada 4 hafta süre ile 100, 200, 400 ve 600 mg/kg/gün çörek otu tozu verilen ratların hepsinde total kolesterol, Çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL-kolesterol) ve trigliserit düzeylerinin kontrol gubuna göre anlamlı olarak

azaldığı belirlenmiştir. Bununla birlikte 200 ve 600 mg/kg/gün çörek otu tozu alan grupların LDL-kolesterol düzeylerinde anlamlı düzeyde bir azalma saptanırken HDL-kolesterol düzeylerinde fark bulunamamıştır (Kocyigit ve ark 2009).

Bu çalışmada antioksidan, antihiperlipidemik, antidiyabetik, antiinflamatuar gibi pek çok etkilere sahip olan timokinonun, serulein ile deneysel akut pankreatit oluşturulan ratlarda oksidatif stres markırları ve lipit parametreleri üzerine etkilerinin belirlenmesi 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. Kontrol grubuna (K, n=6) herhangi bir uygulama yapılmadı. Timokinon grubundaki (TQ, n=6) hayvanlara 9 gün süre ile günde 20 mg/kg timokinon intraperitoneal olarak verilirken, akut pankreatit grubundaki (AP, n=10) hayvanlarda araştırmanın 7. gününde 50 µg/kg ve 2 saat sonra 25 µg/kg seruleinin intraperitoneal olarak uygulanmasıyla akut pankreatit oluşturuldu. Akut pankreatit+timokinon grubunda ise (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 bundan 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 MDA, GSH, SOD, Lipaz, Amilaz, Trigliserit, Total Kolesterol, LDL-kolesterol ve HDL-kolesterol düzeyleri belirlendi. Kan alınan hayvanlar servikal dislokasyon yoluyla sakrifiye edildi.

MDA, GSH ve SOD düzeyleri sandwich enzyme-linked immunosorbent ölçüm metodu ile ticari kitler (Elabscience marka ELİSA kiti) kullanılarak prospektüslere uygun olarak ELISA cihazında (Biotek ELX 800) belirlenirken, Lipaz, Amilaz, Trigliserit, Total Kolesterol, LDL-kolesterol ve HDL-kolesterol 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 MDA, GSH ve SOD düzeyleri üzerine olan etkileri Çizelge 1'de, Lipaz ve Amilaz düzeyleri Çizelge 2'de, Trigliserit, Total Kolesterol, LDL-kolesterol ve HDL-kolesterol düzeyleri ise Çizelge 3'de verilmiştir.

Çizelge 1. Serulein ile akut pankreatit oluşturulan ratlarda timokinonun plazma MDA, GSH ve SOD düzeyleri üzerine etkileri (Mean±SE).

	MDA (µmol/L)	**GSH (µg/ml)**	**SOD (µg/ml)**
K	2,82±0,51^{b}	32,52±3,49^{a}	11,19±0,86^{a}
TQ	2,63±0,50^{b}	34,78±3,65^{a}	12,48±1,00^{a}
AP	4,39±0,29^{a}	21,87±2,97^{b}	7,26±0,58^{b}
AP+TQ	3,12±0,42^{b}	27,34±2,69^{ab}	9,91±0,92^{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 Lipaz ve Amilaz düzeyleri üzerine etkileri (Mean±SE).

	Lipaz (U/L)	**Amilaz (U/L)**
K	17,67±0,88^{c}	562,17±30,32^{c}
TQ	16,83±1,08^{c}	541,83±34,71^{c}
AP	71,30±4,07^{a}	1686,20±46,82^{a}
AP+TQ	49,10±3,18^{b}	974,60±42,95^{b}

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

Çizelge 3. Serulein ile oluşturulan akut pankreatitli ratlarda timokinon uygulamasının plazma Trigliserit, Total Kolesterol, LDL-kolesterol ve HDL-kolesterol düzeyleri üzerine etkileri (Mean±SE).

	Trigliserit (mg/dl)	**Total Kolesterol (mg/dl)**	**LDL-kolesterol (mg/dl)**	**HDL-kolesterol (mg/dl)**
K	78,33±4,81^{b}	101,17±5,72^{b}	39,83±2,89^{b}	47,50±2,79^{a}
TQ	74,50±3,18^{b}	97,67±5,02^{b}	37,67±2,47^{b}	49,83±3,47^{a}
AP	96,40±4,88^{a}	126,10±2,86^{a}	52,70±2,84^{a}	35,20±3,67^{b}
AP+TQ	85,20±4,90^{ab}	108,90±4,86^{b}	40,60±4,11^{b}	43,80±3,52^{ab}

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

4. TARTIŞMA

Son yıllarda akut pankreatit dünya genelinde insidansı artan bir hastalık olarak değerlendirilmektedir (Roberts ve ark 2017). Her yıl akut hospitalizasyon gerektiren gastrointestinal hastalıklar arasında yaygın olarak görülmektedir. Akut pankreatit lokal ve sistemik yangısal yanıt sendromuna neden olan inflamatuar süreçlerle karakterize bir hastalıktır. Akut pankreatitli hastaların büyük bir çoğunluğuda hastalık ılımlı bir seyir izlerken, %20'sinde orta ve şiddetli pankreatit gelişebilmektedir. Bu son grupta pankreatik doku nekrozu ve/veya çoklu organ yetmezliği görülebilmektedir (Banks ve ark 2006, Van DIjk ve ark 2017).

Normal şartlar altında vücutta meydana gelen oksidatif stres ve serbest radikal oluşumu ile lipit peroksidasyon gibi olaylar endojen antioksidan savunma sistemi tarafından önlenerek organizmanın zarar görmesinin önüne geçilir. Endojen savunma sisteminin başlıca unsurları olan süperoksit dismutaz, glutatyon ve katalaz (CAT) gibi enzimler serbest oksijen radikallerini temizleyerek hücreleri oksidatif strese karşı ve eksternal uyarılara karşı koruma özelliğine sahiptirler (Talalay ve ark 2003). Nükleer transkripsiyon faktör, nükleer faktör E2-ilişkili faktör 2 (Nrf2) antioksidan ve sitoprotektif enzimlerin birçoğunun ana regülatörleridir (Liu ve ark 2018, Pasari ve ark 2019). Bunlar çekirdekte antioksidan cevap ögesi (ARE) ile bir kompleks oluşturarak SOD, CAT ve hemoksijenaz-1 dahil antioksidan ve sitoprotektif enzimlerin gen ekspresyonlarını regüle etmektedirler (He ve ark 2009, Jung ve ark 2010). Çeşitli çalışmalar serulein ile oluşturulan akut pankreatitte Nrf2 ekspresyonunun downregüle olduğunu belirtmektedirler (Liu ve ark 2018, Pasari ve ark 2019). Oksidatif stres inflamasyon sinyalleriyle birlikte hareket ederek akut pankreatitin patogenezisine yardım etmektedir. Pankreasta gelişen oksidatif stres diğer taraftan da birçok inflamatuar hücrenin etkinleşmesi ile sitokinin salınımını artırarak pankreatik ve sistemik inflamasyonun şiddetlenmesine neden olmaktadır (Bansod ve ark 2021).

Oksidatif stres akut pankreatitin patogenezinde önemli bir role sahiptir (Schoenberg ve ark 1990, Schoenberg ve ark 1994, Tsai ve ark 1998, Schulz ve ark 1999, Andican ve ark 2005). Akut pankreatitte SOD, CAT ve glutatyon peroksidaz (GPx) enzimleri dahil antioksidan savunma sistemi tarafından temizlenemeyecek

miktarlarda serbest oksijen radikalleri üretildiği bildirilmektedir (Czakó ve ark 2000, Dziurkowska-Marek ve ark 2004).

Akut pankreatitte pankreatik proteaz enzimi ksantin dehidrojenazı parçalayarak ksantin oksidaz oluşturmaktadır (Nonaka ve ark 1989, Tsai ve ark 1998, Czakó ve ark 2000, Dziurkowska-Marek ve ark 2004). Bu enzim bir ATP yıkım ürünü olan hipoksantini ksantine ve süperoksit radikallerine dönüştürmektedir (Nonaka ve ark 1990). Serbest oksijen radikalleri lipit peroksidasyona bağlı olarak hücre membranlarındaki fosfolipitlerin zarar görmesine neden olmaktadırlar (Tsai ve ark 1998). Malondialdehit gibi kararlı toksik ayrışma ürünleri hem selüler hasarı artırarak hem de kemoatraktant rol oynayarak komplement sistem, çeşitli sitokinler ve diğer akut faz substansları gibi mediatörlerin işe karıştığı sistemik inflamatuar yanıt sendromunu (SIRS) başlatırlar (Goode ve ark 1995). SIRS'e yol açan birtakım olaylar esnasında oksidatif hasarın bir sonucu olan MDA düzeyindeki artış pankreatitin şiddetinin belirlenmesinde bir markır olarak değerlendirilmektedir (Abu-Hilal ve ark 2006).

Bu çalışmada akut pankreatitte doku hasarı ve organ yetmezliği ile doğrudan ilişkili olarak görülen MDA düzeyi serulein uygulaması ile birlikte kontrol grubuna göre önemli oranda yüksek bulundu ($p<0.05$, Çizelge 1). Çalışmada MDA düzeyinde belirlenen bu önemli artış akut pankreatitin bir göstergesi olarak kabul edilebilir düzeydeydi. MDA düzeyinde belirlenen bu değişim şiddetli akut pankreatit vakalarında MDA düzeyinin yüksek bulunduğunu bildiren çalışmalarla uyumlu görülmektedir. Lipit peroksidasyonla ilişkili olarak MDA düzeyindeki bu artış oksidatif stresin gelişimi ile de ilişkili görülmektedir (Abu-Hilal ve ark 2006).

Çalışmada akut pankreatit oluşturulan ratlarda endojen antioksidan savunma sisteminin başlıca ögelerinden olan GSH ve SOD düzeyleri anlamlı oranda düşük bulundu ($p<0.05$, Çizelge 1). Bu bulgu akut pankreatite bağlı olarak gelişen oksidatif stresin bir belirtisi olarak değerlendirildi. Süperoksit iyonları gibi potansiyel zararlı iyonlar vücudun önemli serbest radikal temizleyicilerinden biri olan SOD tarafından ortadan kaldırılırlar. Serbest oksijen radikallerinin artışına bağlı oluşan lipit peroksidayonu önleyici ve doku nekrozu üzerine koruyucu etkiye sahip olan SOD

enziminin düzeyinde meydana gelen bu azalma, enzimin tüketiminin bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (Schoenberg ve ark 1990, Cuzzocrea ve ark 2004, Abu-Hilal ve ark 2006).

Şiddetli inflamatuar bir hastalık olan akut pankreatitin patogenezisi temel alınarak güvenli ve etkili tedavi seçenekleri geliştirme gereği vardır (Jha ve ark 2009). Doğal olarak üretilen bitkisel bileşimler çeşitli hastalıkların tedavisi ve önlenmesinde bir seçenek olarak sıklıkla kullanılmaktadır. Bu ürünlerin günlük besinlerle takviye olarak alınması önerilmektedir (Kim ve ark 2015). Çeşitli çalışmalarda kurkumin, berberin, withaferin, visnagin ve borneol gibi bu bitkisel bileşimlerin akut pankreatite karşı etkili oldukları bildirilmektedir (Choi ve ark 2016, Tiruveedi ve ark 2018, Pasari ve ark 2019, Wang ve ark 2019, Bansod ve ark 2021). Timokinon antioksidan ve antiinflamatuar aktivitelerine dayanılarak çeşitli hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde ümit verici bitkisel içeriklerden biri olarak görülmektedir. Bir aromatik keton olan ve siyah kumin olarak da bilinen timokinon Nigella Sativa tohumlarından türetilen başlıca aktif bir bileşiktir. Nigella Sativa yağı ve kendisi geleneksel tıpta birçok hastalığın tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (Houghton ve ark 1995). Son yıllarda birçok çalışmada enfeksiyöz hastalıklardan kardiyovasküler sistem hastalıklarına kadar geniş bir spektrumda bu bitkinin ekstraksiyonunun yararlı etkiler gösterdiğine ilişkin bulgular elde edilmiştir (Woo ve ark 2012, Shabana ve ark 2013).

Timokinonun farmakolojik özelliklerine ilişkin olarak antioksidan ve antiinflamatuar etkilerinin önemli olduğu öne sürülmektedir (Ashraf ve ark 2011, Dur ve ark 2016). Romatoid artrit ve rat model akut pankreatitte timokinon uygulamasının antiinflamatuar ve antioksidan özellikleri ile olumlu etkilerinin olduğu bildirilirken (Tekeoglu ve ark 2007, Vaillancourt ve ark 2011, Woo ve ark 2012), MDA ve Nitrik oksit düzeylerini azalttığı, SOD, CAT ve GPx gibi enzimlerin düzeylerini artırdığı bildirimler arasındadır (Dur ve ark 2016).

Çalışmada timokinon uygulanan akut pankreatitli ratlarda MDA düzeyi akut pankreatitli gruba göre anlamlı oranda düşük bulundu ($p<0.05$, Çizelge 1). Akut pankreatitli ratlara timokinon uygulaması ile birlikte antioksidan parametrelerden

GSH düzeyi akut pankreatitli gruba göre artış göstermekle birlikte farklılık istatistiksel açıdan önemli değildi. Bununla birlikte timokinon uygulanan akut pankreatitli grubun GSH düzeyinin kontrol grubu değerleri ile de benzer olması dikkat çekiciydi. Antioksidan enzimlerden bir diğeri olan SOD düzeyi timokinon uygulanan akut pankreatitli grupta, akut pankreatit oluşturulan gruba göre önemli oranda yüksek bulundu ($p<0.05$, Çizelge 1). Çalışmada akut pankreatit üzerine timokinon ön uygulamasının özellikle MDA ve SOD düzeylerindeki olumlu değişiklikler göz önüne alındığında timokinonun antioksidan ve antiinflamatuar özelliklerini göstermesi açısından önemli olarak değerlendirilmiştir. İn vivo olarak timokinonun antioksidan aktivitelerinin ele alındığı bazı çalışmalarda hepatik GSH enzim düzeyinin anlamlı oranda yüksek bulunduğu diğer antioksidan enzimlerin serum düzeylerinde de belirgin artışlar görüldüğü bildirilmiştir (Burits ve Bucar 2000, Enomoto ve ark 2001). Bunlarla birlikte oral olarak timokinon ya da Nigella Sativa yağının ön uygulamasının lipit peroksidasyonu ve antioksidan durumu düzelttiği bildirilirken (El-Saleh ve ark 2004), iskemi uygulanan ratlarda Nigella Sativa veya timokinonun LDH, GSH ve SOD düzeylerini normalize etme yönünde etki gösterdiği, timokinonun ise Nigella Sativa yağına göre daha yüksek oranda etkili olduğu belirtilmiştir (El-Abhar ve ark 2003).

Nigella Sativa tohum ekstraktlarının eritrositleri H_2O_2'nin sebep olduğu lipit peroksidasyon, protein yıkımı, deformasyon ve ozmotik frajilite artışına karşı koruduğu belirtilirken (Suboh ve ark 2004), bu etkinin Nigella Sativa tohumunun sahip olduğu komponentlerin antioksidan niteliklerine atfedildiği ifade edilmektedir (Salem 2005). Nigella Sativa'dan elde edilen farklı altı ekstraktın ve yağının hemen hemen benzer nitelikte antioksidan etki gösterdiği bildirimler arasındadır (Burits ve Bucar 2000). Saf Nigella Sativa yağı ve onun fraksiyonlarının (nötral lipitler, glikolipitler ve fosfolipitler) in vitro olarak güçlü antioksidan aktivite gösterdiği, bu aktivitenin yapısındaki total poliansature yağ asitleri, sabunlaştırılamayan yağlar ve fosfolipitlerden kaynaklandığı ileri sürülmüştür (Ramadan ve ark 2003). Timokinonun izole hepatositleri kimyasal toksisiteye bağlı alanin aminotransferaz ve alkalen fosfataz sızmalarına karşı önemli oranda koruduğu bildirilirken (Daba ve Abdel-Rahman 1998), lipopolisakkarit uygulamasının neden olduğu NO sentezindeki

artışı hem gen ekspresyonu hem de indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS) protein sentez düzeylerini azaltmak yoluyla önlediği ifade edilmektedir (El-Mahmoudy ve ark 2002). Timokinonun polimorfnükleer lökositlerin stimülasyonu ile fitokimyasal ve biyokimyasal olarak oluşan süperoksit anyon radikallerine karşı koruyucu etki gösterdiği bunun da timokinonun güçlü peroksit radikal tutucu özelliği sayesinde olduğu bildirilmektedir (Nagi ve Mansour 2000, Salem 2005).

Amilaz ve lipaz enzimlerinin düzeyindeki artış akut pankreatitin bir göstergesi olarak değerlendirilmektedir (Ismail ve Bhayana 2017). Akut pankreatitte bu sindirici enzim düzeylerindeki artış pankreastaki inflamatuar süreçlerin aktivasyonundan ve pankreatik asiner hücrelerin erken yıkım safhalarından sorumlu olarak tutulmaktadır (Ikeı ve ark 1998). Çalışmada akut pankreatitin belirlenmesi için pankreatik biyomarkırlardan olan amilaz ve lipaz düzeyleri deneysel akut pankreatit oluşturulan ratlarda kontrol grubu değerlerine göre anlamlı olarak artış gösterdi ($p<0.05$, Çizelge 2). Bu sindirici enzimlerin inhibisyonunun akut pankreatit ve buna ilişkin organ hasarlarını azaltacağı bildirimler arasındadır (Schmidt ve ark 1992, Bansod ve ark 2021). Bu çalışmada akut pankreatit oluşturulan grupta belirlenen bu enzimlerin düzeylerindeki artışın timokinon uygulamasıyla birlikte önemli oranda önlendiği belirlendi ($p<0.05$, Çizelge 2). Bu sonuç timokinonun seruleine bağlı akut pankreatite karşı koruyucu etkiye sahip olduğunun bir göstergesi olarak değerlendirildi. Çalışmada elde edilen bu sonuçlar, timokinon uygulamasının seruleine bağlı akut pankreatitte amilaz ve lipaz enzimlerinde görülen olumsuz değişiklikleri hafifletmesi ve pankreası koruması açısından güçlü bir yardımcı olabileceği kanaatini oluşturmuştur.

Akut pankreatitin etiyopatogenezine ilişkin hipotezler farklılık göstermektedir (Wang ve ark 2009a). Akut pankreatitte pankreatik hücrelerin serbest radikalleri ortadan kaldırmasına yönelik metabolik kapasitesinin oldukça düşük olduğu ileri sürülmüştür (Clemens ve Mahan 2010). Yine de yazarların birçoğu akut pankreatitte serbest radikallerin artışının hastalığın şiddeti ve prognozunda önemli rol oynadığı konusunda görüş birliği içerisindedirler (Leung ve Chan 2009, Lee ve ark 2010, Que ve ark 2010).

Ayrıca yüksek dansiteli lipoproteinin antioksidan ve antiinflamatuar niteliklere sahip olduğu bildirilmektedir (Tribble ve ark 1995, Chen ve ark 2010, Lee ve ark 2010, Podrez 2010). Deneysel olarak oluşturulan pankreatitte düşük serum HDL-kolesterol düzeyleri ve HDL-kolesterol'ün antioksidan aktivitesinden sorumlu paraoksonaz 1 aktivitesinin düştüğü gösterilmiştir (Unal ve ark 2005). Paraoksonaz 1'in yanında HDL-kolesterol'ün makrofajlarda immun yanıta aracılık eden toll-like reseptör 4 (TLR-4)'ü baskılamasının HDL-kolesterol'ün antiinflamatuar etkilerine aracılık eden diğer bir yol olduğu ileri sürülmüştür (Yvan-Charvet ve ark 2010). Yukardaki olaylarla ilişkili olarak düşük serum HDL-kolesterol düzeyleri nedeniyle akut pankreatit vakalarında antiinflamatuar ve antioksidan aktivitenin azalmasının beklenilir bir durum olduğu ileri sürülmektedir. Bu durumunda hastalığın şiddetinin artışı ile ilişkili olabileceği bildirimler arasındadır (Bugdaci ve ark 2011).

Çalışmada serulein ile oluşturulan deneysel akut pankreatite bağlı olarak plazma trigliserit düzeyinde kontrol grubuna göre belirlenen artış istatistiksel olarak önemliydi ($p<0.05$, Çizelge 3). Plazma lipit parametrelerinden total kolesterol deneysel akut pankreatit oluşturulan grupta kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde artış gösterdi ($p<0.05$, Çizelge 3). Diğer yandan akut pankreatitle birlikte plazma LDL-kolesterol düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı oranda artarken, HDL-kolesterol düzeyi ise anlamlı oranda düşük bulundu ($p<0.05$, Çizelge 3).

Çalışmadaki bulgulara paralel olarak akut pankreatitli vakalarda trigliserit düzeyinin istatistiksel olarak sağlıklı bireylere göre anlamlı oranda yüksek bulunduğu bildirilmiştir (Dominguez-Munoz ve ark 1991, Okura ve ark 2004, Clemens ve Mahan 2010). Akut pankreatitte trigliserit düzeyindeki artıştan iki olgunun sorumlu olabileceği ileri sürülmüştür. Bunlardan ilki pankreatitli gruplardaki tiroit stimülan hormon (TSH) düzeyinin önemli oranda yüksek olduğu ve TSH'daki geçici ve minimal bir artışın (minimal tiroit disfonksiyonu) trigliserit düzeyindeki artışa yardımcı olabileceğidir. TSH düzeyindeki değişikliklerin akut pankreatit atağı süresince salınan sitokinlerin etkisine bağlı olabileceği bu olayın da sistemik olarak tiroit bezi ya da sentral sinir sistemi üzerine etkisinden kaynaklanabileceği ifade edilmektedir. İkinci olarak pankreatitli vakalarda HDL-kolesterol düzeylerinin anlamlı olarak daha düşük bulunduğu ifade edilirken, akut

pankreatit vakalarında HDL-kolesterol düzeylerinin düştüğü deneysel olarak da gösterilmiştir (Weidner ve ark 1991, Unal ve ark 2005). Düşük HDL-kolesterol düzeylerinin de lipoprotein lipaz aktivitesindeki azalmaya bağlı olarak trigliserit parçalanmasında düşüşe neden olduğu ileri sürülmüştür (Baggio ve ark 1986, Bugdaci ve ark 2011).

Yüksek serum trigliserit ve düşük serum HDL-kolesterol düzeylerinin bir diğer açıklaması olarak TLR reseptörleri ve özellikle TLR-4 ekspresyonu ileri sürülmektedir (Zhang ve ark 2010). Akut pankreatitli vakalarda TLR-4 ekspresyonunun muhtemel olarak proinflamatuar sitokin salınımının artmasında rolü olabileceği ve bunun da çoklu organ yetmezliklerinin gelişiminde etkili olabileceği bildirilmiştir (Liao ve ark 1999). TLR-4 ekspresyonunun stimüle edilmesinin trigliserit düzeyini artırdığı, HDL-kolesterol düzeyini ise baskıladığı rapor edilmiştir. Çalışmada akut pankreatitle birlikte HDL-kolesterol ve trigliserit düzeylerinde belirlenen değişiklikler yukardaki ifade edilen bulguları destekler niteliktedir.

Doymamış yağ asitleri, pankreatik lipazların viseral yağların lipolizisine yol açması ile oluşurlar. Doymamış yağ asitlerindeki artışın pankreatik nekroz ve inflamatuar yanıttan bağımsız olarak orta derecede akut pankreatitin şiddetli akut pankreatite dönüşümüne yol açabileceği bildirilmektedir (Patel ve ark 2015). Adipoz dokunun yaklaşık %90'ı trigliseritlerden oluşmaktadır. Pankreatit esnasında salınan lipazlarla bu trigliseritler hidrolize edilirler. Böylece serbest yağ asitleri miktarı yükselir (Lam ve ark 2007, Zechner ve ark 2009). Yüksek trigliserit düzeyleri ve serbest yağ asitlerinin pankreatik asiner hücrelerdeki hasarı artırdığı ve toksik etkiler bakımından yüksek bir risk faktörü olduğu ileri sürülmüştür (Wang ve ark 2009b). Hiperlipideminin serulein ile oluşturulan akut pankreatitte protein kinaz C aktivasyonu ile ilişkili olarak hastalığı kötüleştirdiği bildirimler arasındadır (Wang ve ark 2006, Wan ve ark 2017).

Apolipoprotein A1 (Apo A1), HDL-kolesterol'ün en büyük protein komponentidir. Apo A1, aşırı kolesterolün karaciğer dışı dokulardan karaciğere taşınması ve kolesterol homeostazisinde esansiyel bir rol oynar. Ayrıca Apo A1'in antiinflamatuar etkilere sahip olduğuna yönelik bildirimler söz konusudur

(Emancipator ve ark 1992, Flegel ve ark 1993). Sitokin düzeylerindeki artışların Apo A1 ve HDL-kolesterolün hepatik sentezini baskıladığı bildirilmektedir (Ettinger ve ark 1994, Peng ve ark 2015). Bu çalışmada akut pankreatitli grupta belirlenen yüksek total kolesterol düzeyinin nedeni, serulein ile oluşturulan akut pankreatit nedeniyle gelişen inflamasyon ve sitokin artışına bağlı olarak HDL-kolesterol sentezinin baskılanması ve kolesterol transportunda oluşan aksaklıklar olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmada akut pankreatit oluşturulan ratlara timokinon uygulaması ile plazma trigliserit düzeyi akut pankreatitli gruba göre bir miktar düşüş göstermekle birlikte belirlenen bu değişiklik istatistiksel olarak farklı değildi. Akut pankreatitli ratlara timokinon uygulamasıyla birlikte plazma total kolesterol düzeyinin akut pankreatitli gruba göre anlamlı oranda azaldığı belirlendi ($p<0.05$, Çizelge 3). Akut pankreatit oluşturulan ratlara timokinon uygulamasına bağlı olarak plazma LDL-kolesterol düzeyi akut pankreatitli gruba göre önemli oranda düşük bulunurken ($p<0.05$, Çizelge 3), HDL-kolesterol düzeyinde önemli bir farklılık belirlenmedi.

Yıllık olarak yetişen güney ve güneybatı Asya'da yerel bir bitki olan Nigella Sativa kök tozu ve yağı ile yapılan bir çalışmada diyabet hastalarının diyetlerine ilave olarak kullanılmasının hastalığa bağlı dislipidemiyi düzelttiği bildirilmektedir. Nigella Sativa uygulamasının plazma total lipit, trigliserit ve LDL-kolesterol düzeylerini azalttığı, buna karşılık HDL-kolesterol düzeyini ise artırdığı bildirimler arasındadır (Qidwai ve Ashfaq 2014, Gholamnezhad ve ark 2016). Nigella Sativa'nın bu olumlu etkilerinden timokinon, timol, lipaz ve tanenler yanında doymamış yağ asitlerinin de sorumlu olabileceği iddia edilmektedir (Najmi ve ark 2012). Bir diğer çalışmada hiperlipidemik hastalara Nigellla Sativa tohumu uygulanmasıyla total kolesterol, LDL-kolesterol ve trigliserit düzeylerinin düştüğü, açlık glikoz düzeyi ile HDL-kolesterol düzeyi üzerine herhangi bir etki yapmadığı belirtilmektedir (Sabzghabaee ve ark 2012).

Nigella Sativa yağı verilen metabolik sendromu olan hastalarda açlık kan glikozu ile total kolesterol ve LDL-kolesterol seviyelerinin düzeldiği belirtilmektedir. Bu bulguların Nigella Sativa'nın hiperlipidemik ve hiperglisemik

hastalarda terapötik bir ajan olarak kullanılabileceğini gösterdiği ileri sürülmüştür (Najmi ve ark 2008). Aşırı kilolu insanlara Nigella Sativa tozu uygulamasının total kolesterol, LDL-kolesterol ve trigliserit düzeylerini düşürdüğü, HDL-kolesterol düzeyini ise artırdığı bulgular arasındadır (Farzaneh ve ark 2014). Timokinonun hipolipidemik etkilerine ilişkin olarak eriyebilir lifler, steroller, flavonoidler ve poliunsature yağ asitlerinin sinerjik etki yapabileceği ileri sürülmüştür (Ibrahim ve ark 2014, Gholamnezhad ve ark 2016).

Timokinonun hayvanlarda plazma total kolesterol düzeyi üzerine düşürücü etkiye sahip olduğu ve bunun kısmen antioksidan aktivitesinden kaynaklanabileceği bildirmektedir. Bununla ilgili olarak tavşanlarda timokinon uygulamasının yüksek kolesterole bağlı hepatik oksidatif stresi hafiflettiği bildirilirken (Fouad ve Jresat 2015), ateroskleroz gelişimine karşı da koruyucu etki yaptığı ifade edilmiştir. Kolesterolce zengin diyetle beslenen tavşanlarda timokinon uygulamasının total kolesterol, LDL-kolesterol, trigliserit ve tiyobarbitürik asit reaktif substans (TBARS) düzeylerini düşürdüğü, HDL-kolesterol ve GSH düzeylerini ise kontrol grubuna göre artırdığı bildirimler arasındadır (Nader ve ark 2010). İlave olarak diyabetik ratlarda timokinon uygulamasının hipokolesterolemik etki gösterdiği bildirilirken, bunu başlıca iki mekanizma yoluyla gerçekleştirdiği ileri sürülmüştür. Bu mekanizmalardan birincisi LDL-kolesterol reseptör geninin hepatik upregülasyonu yoluyla LDL-kolesterol alımının artması, diğer mekanizma ise 3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzim A redüktaz (HMG-CoAR) geninin baskılanması ile olabileceği belirtilmektedir (Al-Naqeep ve ark 2009). Ratlarda yapılan diğer bir çalışmada, timokinonun HMG-CoAR aktivitesini azaltmak yoluyla kardiyovasküler hastalık riskini önlediği ileri sürülmüştür. Böylece timokinonun koruyucu olarak aterosklerotik problemler ve hiperlipidemide kullanılabileceği iddia edilmektedir (Ahmad ve Beg 2013). Doxorubisin ile oluşturulan hiperlipidemik nefropatili ratlarda timokinonun serum trigliserit ve total kolesterol düzeylerini düşürebildiği ve böbreklerdeki lipit peroksidasyonunu önleyebildiği bildirimler arasındadır (Badary ve ark 2000). Bütün bu sonuçlar birlikte ele alındığında timokinonun hiperlipidemi/dislipidemi tedavisi ile bunlara ilişkin komplikasyonlarda destekleyici bir rol üstlenebileceği iddia edilmiştir (Darakhshan ve ark 2015).

Nigella Sativa yağı uygulamasının ratlarda plazma lipit düzeylerini düşürücü etkiye sahip olduğu bildirilirken (Zaoui ve ark 2002), timokinon uygulamasının farelerde (Pakala ve ark 2005) ve ratlarda (Bamosa ve ark 2002) HDL-kolesterol dahil total kolesterol, trigliserit ve LDL-kolesterol düzeyleri üzerine düşürücü etkiye sahip olduğu bildirimler arasındadır (Ragheb ve ark 2008).

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Farklı doz ve ekstrakt tipleri ile alınma miktarları değişiklik göstermekle birlikte yukardaki bildirimlerle tutarlı olarak bu çalışmada akut pankreatitli ratlara timokinon ön uygulamasının antioksidan enzim düzeyleri, lipit peroksidasyon ve plazma lipit parametreleri üzerine olan olumlu etkileri göz önüne alındığında antioksidan ve antihiperlipidemik etkilere sahip olduğu görüşüne varılmıştır.

6. KAYNAKLAR

Abdel-Fattah A-FM, Matsumoto K, Watanabe H, 2000. Antinociceptive effects of Nigella sativa oil and its major component, thymoquinone, in mice. European journal of pharmacology, 400, 1, 89-97.

Abu-Hilal M, McPhail M, Marchand L, Johnson CD, 2006. Malondialdehyde and superoxide dismutase as potential markers of severity in acute pancreatitis. Jop, 7, 2, 185-192.

Adler G, Hupp T, Kern HF, 1979. Course and spontaneous regression of acute pancreatitis in the rat. Virchows Archiv A, 382, 1, 31-36.

Ahmad S, Beg ZH, 2013. Hypolipidemic and antioxidant activities of thymoquinone and limonene in atherogenic suspension fed rats. Food chemistry, 138, 2-3, 1116-1124.

Akçakanat A, Hamaloğlu E, Özenç A, 1997. Deneysel Akut Pankreatit Modelleri. Klinik Deney Cerrahi Dergisi, 5, 185-198.

Al-Enazi MM, 2007. Effect of thymoquinone on malformations and oxidative stress-induced diabetic mice. Pakistan journal of biological sciences: PJBS, 10, 18, 3115-3119.

Al-Naqeep G, Al-Zubairi AS, Ismail M, Amom ZH, Esa NM, 2011. Antiatherogenic potential of Nigella sativa seeds and oil in diet-induced hypercholesterolemia in rabbits. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2011:8.

Al-Naqeep G, Ismail M, Allaudin Z, 2009. Regulation of low-density lipoprotein receptor and 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase gene expression by thymoquinone-rich fraction and thymoquinone in HepG2 cells. Lifestyle Genomics, 2, 4-5, 163-172.

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.

Anastasi A, Erspamer V, Endean R, 1967. Isolation and structure of caerulein, an active decapeptide from the skin of Hyla caerulea. Experientia, 23, 9, 699-700.

Andican G, Gelisgen R, Unal E, Tortum OB, Dervisoglu S, Karahasanoglu T, Burçak G, 2005. Oxidative stress and nitric oxide in rats with alcohol-induced acute pancreatitis. World Journal of Gastroenterology: WJG, 11, 15, 2340.

Apte M, Wilson J, 2003. Alcohol-induced pancreatic injury. Best practice & research Clinical gastroenterology, 17, 4, 593-612.

Asgary S, Ghannadi A, Dashti G, Helalat A, Sahebkar A, Najafi S, 2013. Nigella sativa L. improves lipid profile and prevents atherosclerosis: Evidence from an experimental study on hypercholesterolemic rabbits. Journal of Functional Foods, 5, 1, 228-234.

Ashraf SS, Rao MV, Kaneez FS, Qadri S, Al-Marzouqi AH, Chandranath IS, Adem A, 2011. Nigella sativa extract as a potent antioxidant for petrochemical-induced oxidative stress. Journal of chromatographic science, 49, 4, 321-326.

Ayhan B, 2012. Nigella sativa L. Bitkisi Üzerine Fitoterapötik Çalışmalar. Gazi Üniversitesi Sağ. Bil. Enst. Farmakognozi Anabilim Dalı Fitoterapi Programı, Ankara.

Badary OA, 1999. Thymoquinone attenuates ifosfamide-induced Fanconi syndrome in rats and enhances its antitumor activity in mice. Journal of ethnopharmacology, 67, 2, 135-142.

Badary OA, Abdel-Naim AB, Abdel-Wahab MH, Hamada FM, 2000. The influence of thymoquinone on doxorubicin-induced hyperlipidemic nephropathy in rats. Toxicology, 143, 3, 219-226.

Badary OA, Al-Shabanah OA, Nagi MN, Al-Bekairi AM, Elmazar M, 1998. Acute and subchronic toxicity of thymoquinone in mice. Drug Development Research, 44, 2-3, 56-61.

Badary OA, Nagi MN, Al-Shabanah OA, Al-Sawaf HA, Al-Sohaibani MO, Al-Bekairi AM, 1997. Thymoquinone ameliorates the nephrotoxicity induced by cisplatin in rodents and potentiates its antitumor activity. Canadian journal of physiology and pharmacology, 75, 12, 1356-13561.

Badary OA, Taha RA, Gamal El-Din AM, Abdel-Wahab MH, 2003. Thymoquinone is a potent superoxide anion scavenger. Drug and chemical toxicology, 26, 2, 87-98.

Baggio G, Manzato E, Gabelli C, Fellin R, Martini S, Enzi GB, Verlato F, Baiocchi M, Sprecher D, Kashyap M, 1986. Apolipoprotein C-II deficiency syndrome. Clinical features, lipoprotein characterization, lipase activity, and correction of hypertriglyceridemia after apolipoprotein C-II administration in two affected patients. The Journal of clinical investigation, 77, 2, 520-7.

Bamosa A, Ali BA, Al-Hawsawi ZA, 2002. The effect of thymoquinone on blood lipids in rats. Indian journal of physiology and pharmacology, 46, 2, 195-201.

Banks PA, Freeman ML, Gastroenterology PPCotACo, 2006. Practice guidelines in acute pancreatitis. Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG, 101, 10, 2379-400.

Bansod S, Chilvery S, Saifi MA, Das TJ, Tag H, Godugu C, 2021. Borneol protects against cerulein-induced oxidative stress and inflammation in acute pancreatitis mice model. Environmental Toxicology, 36, 4, 530-539.

Baxter J, Jenkins S, Day D, Roberts N, Cowell D, Mackie C, Shields R, 1985. Effects of somatostatin and a long-acting somatostatin analogue on the prevention and treatment of experimentally induced acute pancreatitis in the rat. British journal of surgery, 72, 5, 382-385.

Bayir Y, Karagoz Y, Karakus E, Albayrak A, Sengul O, Can I, Yayla N, Kuskun U, Keles MS, 2012. Nigella sativa reduces tissue damage in rat ovaries subjected to torsion and detorsion: oxidative stress, proinflammatory response and histopathological evaluation. Gynecologic and obstetric investigation, 74, 1, 41-49.

Baykal Y, 2001. Pankreatik inflamasyonda oksidadif stres. Pankreatit Ed. Mas R, Ünal T, Kocabalkan F, GATA Basımevi, 34-47.

Baytop T, 1984. Türkiye'de Bitkiler ile Tedavi, İstanbul Üniv. Eczacılık Fak Yayınları. No:1039. İstanbul.

Bhatti IU, Rehman FU, Khan MA, Marwat SK, 2009. Effect of prophetic medicine Kalonji (Nigella sativa L.) on lipid profile of human beings: an in vivo approach. World Applied Sciences Journal, 6(8), 1053-1057.

Bradley E, Zeppa R, Warren W, 1986. The pancreas. Sabiston DC Text Book of Surgery. Philadelphia: WB Saunders company Igaku-Shoin/Saunders, 1170-1187.

Brady M, Christmas S, Sutton R, Neoptolemos J, Slavin J, 1999. Cytokines and acute pancreatitis. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology, 13, 2, 265-289.

Braganza JM, Scott P, Bilton D, Schofield D, Chaloner C, Shiel N, Hunt LP, Bottiglieri T, 1995. Evidence for early oxidative stress in acute pancreatitis. International journal of pancreatology, 17, 1, 69-81.

Bugdaci MS, Sokmen M, Zuhur SS, Altuntas Y, 2011. Lipid profile changes and importance of low serum α-lipoprotein fraction (high-density lipoprotein) in cases with acute pancreatitis. Pancreas, 40, 8, 1241-1244.

Bulkley G, 1987. Free radical-mediated reperfusion injury: a selective review. The British journal of cancer. Supplement, 8, 66.

Burits M, Bucar F, 2000. Antioxidant activity of Nigella sativa essential oil. Phytotherapy research, 14, 5, 323-328.

Cameron J, 1983. Acute pankreatitis. Surgery of the alimentary tract.Philadelphiea, 4, 31-61.

Chan YC, Leung PS, 2007. Acute pancreatitis: animal models and recent advances in basic research. Pancreas, 34, 1, 1-14.

Chen X, Wu Y, Liu L, Su Y, Peng Y, Jiang L, Liu X, Huang D, 2010. Relationship between high density lipoprotein antioxidant activity and carotid arterial intima-media thickness in patients with essential hypertension. Clinical and Experimental Hypertension, 32, 1, 13-20.

Choi S-B, Bae G-S, Jo I-J, Wang S, Song H-J, Park S-J, 2016. Berberine inhibits inflammatory mediators and attenuates acute pancreatitis through deactivation of JNK signaling pathways. Molecular immunology, 74, 27-38.

Chowdhury P, Gupta P, 2006. Pathophysiology of alcoholic pancreatitis: an overview. World journal of gastroenterology: WJG, 12, 46, 7421.

Clemens DL, Mahan KJ, 2010. Alcoholic pancreatitis: Lessons from the liver. World journal of gastroenterology: WJG, 16, 11, 1314-1320.

Cuzzocrea S, Genovese T, Mazzon E, Di Paola R, Muià C, Britti D, Salvemini D, 2004. Reduction in the development of cerulein-induced acute pancreatitis by treatment with M40401, a new selective superoxide dismutase mimetic. Shock, 22, 3, 254-261.

Czakó L, Takács T, Varga IS, Tiszlavicz L, Hegyi P, Matkovics B, Lonovics J, 2000. Oxidative stress in distant organs and the effects of allopurinol during experimental acute pancreatitis. International Journal of Pancreatology, 27, 3, 209-216.

Daba MH, Abdel-Rahman MS, 1998. Hepatoprotective activity of thymoquinone in isolated rat hepatocytes. Toxicology letters, 95, 1, 23-29.

Darakhshan S, Pour AB, Colagar AH, Sisakhtnezhad S, 2015. Thymoquinone and its therapeutic potentials. Pharmacological research, 95, 138-158.

Dikiciler E, Özmen M, 2011. Akut pankreatit fizyopatolojisi ve deneysel pankreatit. Türkiye Klinikleri Genel Cerrahi Özel Konular 4, 1, 5-15.

Dominguez-Munoz J, Malfertheiner P, Ditschuneit H, Blanco-Chavez J, UhL W, Bückler M, Ditschuneit H, 1991. Hyperlipidemia in acute pancreatitis. International journal of pancreatology, 10, 3, 261-267.

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, 614-618.

Dziurkowska-Marek A, Marek TA, Nowak A, Kacperek-Hartleb T, Sierka E, Nowakowska-Dulawa E, 2004. The dynamics of the oxidant-antioxidant balance in the early phase of human acute biliary pancreatitis. Pancreatology, 4, 3-4, 215-222.

El-Abhar H, Abdallah D, Saleh S, 2003. Gastroprotective activity of Nigella sativa oil and its constituent, thymoquinone, against gastric mucosal injury induced by ischaemia/reperfusion in rats. Journal of ethnopharmacology, 84, 2-3, 251-258.

El-Dakhakhny M, Madi N, Lembert N, Ammon H, 2002. Nigella sativa oil, nigellone and derived thymoquinone inhibit synthesis of 5-lipoxygenase products in polymorphonuclear leukocytes from rats. Journal of ethnopharmacology, 81, 2, 161-164.

El-Dakhakhny M, Mady NI, Halim MA, 2000. Nigella sativa L. oil protects against induced hepatotoxicity and improves serum lipid profile in rats. Arzneimittelforschung, 50, 09, 832-836.

El-Mahmoudy A, Matsuyama H, Borgan M, Shimizu Y, El-Sayed M, Minamoto N, Takewaki T, 2002. Thymoquinone suppresses expression of inducible nitric oxide synthase in rat macrophages. International immunopharmacology, 2, 11, 1603-1611.

El-Saleh SC, Al-Sagair OA, Al-Khalaf MI, 2004. Thymoquinone and Nigella sativa oil protection against methionine-induced hyperhomocysteinemia in rats. International journal of cardiology, 93, 1, 19-23.

Emancipator K, Csako G, Elin R, 1992. In vitro inactivation of bacterial endotoxin by human lipoproteins and apolipoproteins. Infection and immunity, 60, 2, 596-601.

Enomoto S, Asano R, Iwahori Y, Narui T, Okada Y, Singab ANB, Okuyama T, 2001. Hematological studies on black cumin oil from the seeds of Nigella sativa L. Biological and Pharmaceutical Bulletin, 24, 3, 307-310.

Eşrefoğlu M, Gül M, Ateş B, Selimoğlu MA, 2006. Ultrastructural clues for the protective effect of melatonin against oxidative damage in cerulein-induced pancreatitis. Journal of pineal research, 40, 1, 92-97.

Ettinger WH, Varma VK, Sorci-Thomas M, Parks JS, Sigmon RC, Smith TK, Verdery RB, 1994. Cytokines decrease apolipoprotein accumulation in medium from Hep G2 cells. Arteriosclerosis and thrombosis: a journal of vascular biology, 14, 1, 8-13.

Farzaneh E, Nia FR, Mehrtash M, Mirmoeini FS, Jalilvand M, 2014. The effects of 8-week Nigella sativa supplementation and aerobic training on lipid profile and VO2 max in sedentary overweight females. International journal of preventive medicine, 5, 2, 210.

Flegel W, Baumstark M, Weinstock C, Berg A, Northoff H, 1993. Prevention of endotoxin-induced monokine release by human low-and high-density lipoproteins and by apolipoprotein AI. Infection and immunity, 61, 12, 5140-5146.

Formela L, Galloway S, Kingsnorth A, 1995. Inflammatory mediators in acute pancreatitis. British journal of surgery, 82, 1, 6-13.

Fouad A, Jresat I, 2015. Thymoquinone therapy abrogates toxic effect of cadmium on rat testes. Andrologia, 47, 4, 417-426.

Frei B, 1994. Reactive oxygen species and antioxidant vitamins: mechanisms of action. The American journal of medicine, 97, 3, S5-S13.

Ganong WF, 2001. Tıbbi Fizyoloji (Çev. Ed. Türk Fizyolojik Bilimler Derneği) 20. baskı. Ankara: Nobel tıp kitabevleri, 323-483.

Gartner L, Hiatt J, 2007. Color textbook of histology, editors LP Gartner. JL Hiatt, third edition Saunders elsevier.

Genovese T, Mazzon E, Di Paola R, Muià C, Crisafulli C, Menegazzi M, Malleo G, Suzuki H, Cuzzocrea S, 2006. Hypericum perforatum attenuates the development of cerulein-induced acute pancreatitis in mice. Shock, 25, 2, 161-167.

Gharby S, Harhar H, Guillaume D, Roudani A, Boulbaroud S, Ibrahimi M, Ahmad M, Sultana S, Hadda TB, Chafchaouni-Moussaoui I, 2015. Chemical investigation of Nigella sativa L. seed oil produced in Morocco. Journal of the Saudi Society of Agricultural Sciences, 14, 2, 172-177.

Gholamnezhad Z, Havakhah S, Boskabady MH, 2016. Preclinical and clinical effects of Nigella sativa and its constituent, thymoquinone: A review. Journal of ethnopharmacology, 190, 372-386.

Go VLW, 1993. The pancreas: biology, pathobiology, and disease, Lippincott Williams & Wilkins, p. 581-592.

Goode HF, Cowley HC, Walker BE, Howdle PD, Webster NR, 1995. Decreased antioxidant status and increased lipid peroxidation in patients with septic shock and secondary organ dysfunction. Critical care medicine, 23, 4, 646-651.

Gorelick F, Adler G, Kern HF, 1993. Cerulein induced pancreatitis. In: VW Go, EP DİMagno, HD Gardner, E Lebenthal, HA Reber, GA Scheele, eds. The Pancreas:Biology, Pathology and Disease, New York; Raven, 2, 501-526.

Guice KS, Miller DE, Oldham KT, Townsend Jr CM, Thompson JC, 1986. Superoxide dismutase and catalase: a possible role in established pancreatitis. The American journal of surgery, 151, 1, 163-169.

Guyton A, Hall J, 2006. Textbook of medical physiology, 11th, Elsevier Inc.: 961-976.

Güllü EB, Gülcan A, 2013. Timokinon: Nigella Sativa'nın biyoaktif komponenti. Kocatepe Veteriner Dergisi, 6, 1, 51-61.

Güzelsoy P, Aydın S, Başaran N, 2018. Çörek otunun (Nigella sativa L.) aktif bileşeni timokinonun insan sağlığı üzerine olası etkileri. Journal of Literature Pharmacy Sciences, 7, 2, 118-135.

Halawani E, 2009. Antibacterial activity of thymoquinone and thymohydroquinone of Nigella sativa L. and their interaction with some antibiotics. Advances in Biological Research, 3, 5-6, 148-152.

Halliwell B, 1993. The role of oxygen radicals in human disease, with particular reference to the vascular system. Pathophysiology of Haemostasis and Thrombosis, 23, Suppl. 1, 118-126.

He X, Kan H, Cai L, Ma Q, 2009. Nrf2 is critical in defense against high glucose-induced oxidative damage in cardiomyocytes. Journal of molecular and cellular cardiology, 46, 1, 47-58.

Hilal Ü, 1991. Akut pankreatit. Pankreas Cerrahisi. İstanbul: Logos, 119-137.

Hole JW, (1993). Human anatomy and physiology . Wm. C, Brown Communications Inc. 6th ed.: 523-525.

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, 33-36.

Huffman MA, 2003. Animal self-medication and ethno-medicine: exploration and exploitation of the medicinal properties of plants. Proceedings of the Nutrition Society, 62, 2, 371-381.

Ibrahim RM, Hamdan NS, Mahmud R, Imam MU, Saini SM, Abd Rashid SN, Abd Ghafar SA, Ab Latiff L, Ismail M, 2014. A randomised controlled trial on hypolipidemic effects of Nigella Sativa seeds powder in menopausal women. Journal of translational medicine, 12, 1, 1-7.

Ikeı S, Ogawa M, Yamaguchı Y, 1998. Blood concentrations of polymorphonuclear leucocyte elastase and interleukin-6 are indicators for the occurrence of multiple organ failures at the early stage of acute pancreatitis. Journal of gastroenterology and hepatology, 13, 12, 1274-1283.

Ismail OZ, Bhayana V, 2017. Lipase or amylase for the diagnosis of acute pancreatitis? Clinical biochemistry, 50, 18, 1275-1280.

Jha RK, Ma Q, Sha H, Palikhe M, 2009. Acute pancreatitis: a literature review. Medical Science Monitor, 15, 7, RA147-RA56.

Jung KH, Hong SW, Zheng HM, Lee HS, Lee H, Lee DH, Lee SY, Hong SS, 2010. Melatonin ameliorates cerulein-induced pancreatitis by the modulation of nuclear erythroid 2-related factor 2 and nuclear factor-kappaB in rats. Journal of pineal research, 48, 3, 239-250.

Junqueira L, Carneiro J, Kelly R, (1998). Temel Histoloji, 8th, Appleton&Lange.

Kanter M, 2008. Effects of Nigella sativa and its major constituent, thymoquinone on sciatic nerves in experimental diabetic neuropathy. Neurochemical research, 33, 1, 87-96.

Kanter M, Demir H, Karakaya C, Ozbek H, 2005. Gastroprotective activity of Nigella sativa L oil and its constituent, thymoquinone against acute alcohol-induced gastric mucosal injury in rats. World Journal of Gastroenterology: WJG, 11, 42, 6662-6666.

Karne S, Gorelick FS, 1999. Etiopathogenesis of acute pancreatitis. Surgical Clinics of North America, 79, 4, 699-710.

Kaseb AO, Chinnakannu K, Chen D, Sivanandam A, Tejwani S, Menon M, Dou QP, Reddy GP-V, 2007. Androgen receptor–and E2F-1–targeted thymoquinone therapy for hormone-refractory prostate cancer. Cancer research, 67, 16, 7782-7788.

Kelly TR, 1976. Gallstone pancreatitis: pathophysiology. Surgery, 80, 4, 488-492.

Kesler O, Demir ODU, 2008. Akut pankreatit tedavisinde erken kolesistektominin yeri. Uzmanlık tezi, İstanbul Şişli Eftal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 6-16.

Khanna T, Zaidi F, Dandiya P, 1993. CNS and analgesic studies on Nigella sativa. Fıtoterapıa-Mılano, 64, 407-407.

Kierszenbaum AL, 2006. Histology and cell biology: an introduction to pathology Mosby Elsevier, Canada..

Kim D-G, Bae G-S, Choi S-B, Jo I-J, Shin J-Y, Lee S-K, Kim M-J, Kim M-J, Jeong H-W, Choi C-M, 2015. Guggulsterone attenuates cerulein-induced acute pancreatitis via inhibition of ERK and JNK activation. International immunopharmacology, 26, 1, 194-202.

Kocyigit Y, Atamer Y, Uysal E, 2009. The effect of dietary supplementation of Nigella sativa L. on serum lipid profile in rats. Saudi Medical Journal, 30, 7, 893-6.

Lam PP, Cosen Binker LI, Lugea A, Pandol SJ, Gaisano HY, 2007. Alcohol redirects CCK-mediated apical exocytosis to the acinar basolateral membrane in alcoholic pancreatitis. Traffic, 8, 5, 605-17.

Lampel M, Kern HF, 1977. Acute interstitial pancreatitis in the rat induced by excessive doses of a pancreatic secretagogue. Virchows Archiv A, 373, 2, 97-117.

Lee J-H, Park J-H, Lee S-H, Kim J-R, Cho K-H, 2010. Elevated HDL2-paraoxonase and reduced CETP activity are associated with a dramatically lower ratio of LDL-cholesterol/total cholesterol in a hypercholesterolemic and hypertriglyceridemic patient. International journal of molecular medicine, 25, 6, 945-951.

Leung PS, Chan YC, 2009. Role of oxidative stress in pancreatic inflammation. Antioxidants & redox signaling, 11, 1, 135-166.

Liao W, Rudling M, Angelin B, 1999. Endotoxin suppresses mouse hepatic low-density lipoprotein–receptor expression via a pathway independent of the toll-like receptor 4. Hepatology, 30, 5, 1252-1256.

Lin E, Lowry SF, SE. C, 1999. The systemic response to injury. In: Schwartz SI, Shires GT, Spencer FC, Husser WC(eds), Principles of surgery (7. edition). Mc Graw –Hill,USA 13-21.

Liu X, Zhu Q, Zhang M, Yin T, Xu R, Xiao W, Wu J, Deng B, Gao X, Gong W, 2018. Isoliquiritigenin ameliorates acute pancreatitis in mice via inhibition of oxidative stress and modulation of the Nrf2/HO-1 pathway. Oxidative medicine and cellular longevity, 2018. Article 7161592

Manso MA, San Roman JI, de Dios I, Garcia LJ, Lopez MA, 1992. Cerulein-induced acute pancreatitis in the rat. Digestive diseases and sciences, 37, 3, 364-368.

Mansour M, Tornhamre S, 2004. Inhibition of 5-lipoxygenase and leukotriene C4 synthase in human blood cells by thymoquinone. Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry, 19, 5, 431-436.

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, 239-252.

Mas R, 2007. Işık T. Akut pankreatit www. gata. edu. tr/dahilibilimler/ichastaliklari/egitim/aihk/33. p df (set: 14.12. 2005).

McClave SA, Spain DA, Snider HL, 1998. Nutritional management in acute and chronic pancreatitis. Gastroenterology Clinics of North America, 27, 2, 421-434.

Miller KL, Liebowitz RS, Newby LK, 2004. Complementary and alternative medicine in cardiovascular disease: a review of biologically based approaches. American heart journal, 147, 3, 401-411.

Nader MA, El-Agamy DS, Suddek GM, 2010. Protective effects of propolis and thymoquinone on development of atherosclerosis in cholesterol-fed rabbits. Archives of Pharmacal Research, 33, 4, 637-643.

Nagi MN, Mansour MA, 2000. Protective effect of thymoquinone against doxorubicin–induced cardiotoxicity in rats: A possible mechanism of protection. Pharmacological research, 41, 3, 283-289.

Najmi A, Nasiruddin M, Khan R, Haque SF, 2012. Therapeutic effect of Nigella sativa in patients of poor glycemic control. Asian J Pharm Clin Res, 5, 3, 224-228.

Najmi A, Nasiruddin M, Khan RA, Haque SF, 2008. Effect of Nigella sativa oil on various clinical and biochemical parameters of insulin resistance syndrome. International journal of diabetes in developing countries, 28, 1, 11-14.

Nonaka A, Manabe T, Kyogoku T, Tamura K, Tobe T, 1990. Changes in lipid peroxide and oxygen radical scavengers in cerulein-induced acute pancreatitis. Digestion, 47, 3, 130-137.

Nonaka A, Manabe T, Tamura K, Asano N, Imanishi K, Tobe T, 1989. Changes of xanthine oxidase, lipid peroxide and superoxide dismutase in mouse acute pancreatitis. Digestion, 43, 1-2, 41-46.

Norman J, 1994. Rapid elevation of systemic cytokines during acute pancreatitis and their origination within the pancreas. Surg Forum, 148-150.

Okura Y, Hayashi K, Shingu T, Kajiyama G, Nakashima Y, Saku K, 2004. Diagnostic evaluation of acute pancreatitis in two patients with hypertriglyceridemia. World journal of gastroenterology: WJG, 10, 24, 3691.

Opie EL, 1901. The etiology of acute hemorrhagic pancreatitis. Bull Johns Hopkins Hosp, 12, 182-185.

Öber A, İzzetoğlu GT, 2006. Histoloji. 1. baskı. Ankara: Nobel Yayın Dağıtım, 11-123.

Pakala R, Stabile E, Jang GJ, Clavijo L, Waksman R, 2005. Rapamycin attenuates atherosclerotic plaque progression in apolipoprotein E knockout mice: inhibitory effect on monocyte chemotaxis. Journal of cardiovascular pharmacology, 46, 4, 481-486.

Pandel J, 2005. Acute pancreatitits. Current Opnion in Gastenterology, 21, 533-43.

Pari L, Sankaranarayanan C, 2009. Beneficial effects of thymoquinone on hepatic key enzymes in streptozotocin–nicotinamide induced diabetic rats. Life sciences, 85, 23-26, 830-834.

Pasari LP, Khurana A, Anchi P, Saifi MA, Annaldas S, Godugu C, 2019. Visnagin attenuates acute pancreatitis via Nrf2/NFκB pathway and abrogates associated multiple organ dysfunction. Biomedicine & Pharmacotherapy, 112, 108629.

Patel K, Trivedi RN, Durgampudi C, Noel P, Cline RA, DeLany JP, Navina S, Singh VP, 2015. Lipolysis of visceral adipocyte triglyceride by pancreatic lipases converts mild acute pancreatitis to severe pancreatitis independent of necrosis and inflammation. The American journal of pathology, 185, 3, 808-19.

Pawlina W, Ross MH, 2006. Histology: a text and atlas, Lippincott Williams & Wilkins.

Peng Y-S, Chen Y-C, Tian Y-C, Yang C-W, Lien J-M, Fang J-T, Wu C-S, Hung C-F, Hwang T-L, Tsai Y-H, 2015. Serum levels of apolipoprotein AI and high-density lipoprotein can predict organ failure in acute pancreatitis. Critical Care, 19, 1, 1-9.

Podrez EA, 2010. Anti-oxidant properties of high-density lipoprotein and atherosclerosis. Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology, 37, 7, 719-25.

Police AM, Waxman K, Smolin M, Tominaga G, Landau S, Mason GR, 1984. Development of gallstone pancreatitis: the role of the common channel. Archives of Surgery, 119, 11, 1299-300.

Qidwai W, Ashfaq T, 2014. Effect of dietary supplementation of black seed (N. Sativa L.) on lipid profile of patients suffering from diabetes. Anti-Inflammatory & Anti-Allergy Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Anti-Inflammatory and Anti-Allergy Agents), 13, 1, 3-8.

Que R-s, Cao L-p, Ding G-p, Hu J-a, Mao K-j, Wang G-f, 2010. Correlation of nitric oxide and other free radicals with the severity of acute pancreatitis and complicated systemic inflammatory response syndrome. Pancreas, 39, 4, 536-40.

Ragheb A, Elbarbry F, Prasad K, Mohamed A, Ahmed MS, Shoker A, 2008. Attenuation of the development of hypercholesterolemic atherosclerosis by thymoquinone. The International journal of angiology: official publication of the International College of Angiology, Inc, 17, 4, 186-92.

Ramadan MF, Kroh LW, Mörsel J-T, 2003. Radical scavenging activity of black cumin (Nigella sativa L.), coriander (Coriandrum sativum L.), and niger (Guizotia abyssinica Cass.) crude seed oils and oil fractions. Journal of agricultural and food chemistry, 51, 24, 6961-9.

Randhawa MA, Al-Ghamdi MS, 2002. A review of the pharmaco-therapeutic effects of Nigella sativa. Pak J Med Res, 41, 2, 77-83.

Rau B, Poch B, Gansauge F, Bauer A, Nüssler AK, Nevalainen T, Schoenberg MH, Beger HG, 2000. Pathophysiologic role of oxygen free radicals in acute pancreatitis: initiating event or mediator of tissue damage? Annals of surgery, 231, 3, 352.

Reemsten B, Hines OJ, Reber H, 2002. Anatomy and Embryology of the Pancreas İn George D Zuidema ed. Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract: Fifth edition.W.B. Saunders Company, 3, 3-8.

Roberts SE, Morrison-Rees S, John A, Williams JG, Brown TH, Samuel DG, 2017. The incidence and aetiology of acute pancreatitis across Europe. Pancreatology, 17(2), 155-165.

Sabzghabaee AM, Dianatkhah M, Sarrafzadegan N, Asgary S, Ghannadi A, 2012. Clinical evaluation of Nigella sativa seeds for the treatment of hyperlipidemia: a randomized, placebo controlled clinical trial. Med Arch, 66, 3, 198-200.

Saito I, Hashimoto S, Saluja A, Steer M, Meldolesi J, 1987. Intracellular transport of pancreatic zymogens during caerulein supramaximal stimulation. American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology, 253, 4, G517-G26.

Salem ML, 2005. Immunomodulatory and therapeutic properties of the Nigella sativa L. seed. International immunopharmacology, 5, 13-14, 1749-70.

Sarsılmaz M, 2009. Anatomi, 1. baskı. Ankara: Nobel Tıp Kitabevi, p:173.

Sayek I, 2004. Temel Cerrahi 3 baskı. Ankara Güneş Kitabevi, 157, 1503-22.

Schmidt J, Lewandrowski K, Fernandez-del Castillo C, Mandavilli U, Compton C, Warshaw A, Rattner D, 1992. Histopathologic correlates of serum amylase activity in acute experimental pancreatitis. Digestive diseases and sciences, 37, 9, 1426-33.

Schoenberg M, Büchler M, Gaspar M, Stinner A, Younes M, Melzner I, Bültmann B, Beger H, 1990. Oxygen free radicals in acute pancreatitis of the rat. Gut, 31, 10, 1138-43.

Schoenberg M, Büchler M, Younes M, Kirchmayr R, Brückner U, Beger H, 1994. Effect of antioxidant treatment in rats with acute hemorrhagic pancreatitis. Digestive diseases and sciences, 39, 5, 1034-40.

Schulz H-U, Niederau C, Klonowski-Stumpe H, Halangk W, Luthen R, Lippert H, 1999. Oxidative stress in acute pancreatitis. Hepato-gastroenterology, 46, 29, 2736-50.

Schwartz, 2005. Textbook Principles of Surgery, 8 ed., 1222-96.

Schwartz SI, 1999. Principles of surgery: Pretest self-assessment and review, McGraw-Hill, Health Professions Division, p. 1496-1496.

Sevinç M, 2006. Akut pankreatit tanısında üriner tripsinojen-2 kalitatif ölçümünün değeri. Genel Cerrahi Uzmanlık Tezi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Birinci Genel Cerrahi Kliniği, İstanbul.

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.

Shi C, Andersson R, Zhao X, Wang X, 2005. Potential role of reactive oxygen species in pancreatitis-associated multiple organ dysfunction. Pancreatology, 5, 4-5, 492-500.

Soleimanifar M, Niazmand R, Jafari SM, 2019. Evaluation of oxidative stability, fatty acid profile, and antioxidant properties of black cumin seed oil and extract. Journal of Food Measurement and Characterization, 13, 1, 383-9.

Songur A, Çağlar V, Gönül Y, Özen OA, 2009. Gallbladder and Journal of Surgıcal Art /Cerrahi Sanatlar Dergisi, 2, 2, 1-8.

Steer ML, 1986. Etiology and pathophysiology of acute pancreatitis. In: Go VLW, Gardner JD, Brooks FP, Lebenthal E, DiMagno EP, Scheele GA, eds. The exocrine pancreas. New York: Raven Press, 1986:465-74.

Steer ML, 1989. Classification and pathogenesis of pancreatitis. Surgical Clinics of North America, 69, 6, 481-7.

Steer ML, 2004. Exocrine pancreas. Sabiston Textbook of surgery: the biological basis of modern surgical practice. 17th ed. Pennsylvania: Elsevier, 1671, 1643-78.

Steer ML, Meldolesi J, 1987. The cell biology of experimental pancreatitis. New England Journal of Medicine, 316, 3, 144-50.

Steinberg W, 1994. Tenner S. Acute pancreatitis. N Engl J Med, 330, 1198-210.

Strowski M, Sparmann G, Weber H, Fiedler F, Printz H, Jonas L, Goke B, Wagner A, 1997. Caerulein pancreatitis increases mRNA but reduces protein levels of rat pancreatic heat shock proteins. American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology, 273, 4, G937-G45.

Su KH, Cuthbertson C, Christophi C, 2006. Review of experimental animal models of acute pancreatitis. HPB, 8, 4, 264-86.

Suboh S, Bilto Y, Aburjai T, 2004. Protective effects of selected medicinal plants against protein degradation, lipid peroxidation and deformability loss of oxidatively stressed human erythrocytes. Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives, 18, 4, 280-4.

Szabolcs A, Reiter RJ, Letoha T, Hegyi P, Papai G, Varga I, Jarmay K, Kaszaki J, Sari R, Rakonczay Jr Z, 2006. Effect of melatonin on the severity of L-arginine-induced experimental acute pancreatitis in rats. World journal of gastroenterology: WJG, 12, 2, 251.

Taborsky J, Kunt M, Kloucek P, Lachman J, Zeleny V, Kokoska L, 2012. Identification of potential sources of thymoquinone and related compounds in Asteraceae, Cupressaceae, Lamiaceae, and Ranunculaceae families. Open Chemistry, 10, 6, 1899-906.

Talalay P, Dinkova-Kostova AT, Holtzclaw WD, 2003. Importance of phase 2 gene regulation in protection against electrophile and reactive oxygen toxicity and carcinogenesis. Advances in enzyme regulation, 43, 121-34.

Taşdoğan B, 2009. Deneysel olarak oluşturulan akut pankreatit modelinde mikofenolat mofetilin etkileri. Uzmanlık Tezi. Dr Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi. İstanbul.

Tekeoglu I, Dogan A, Ediz L, Budancamanak M, Demirel A, 2007. Effects of thymoquinone (volatile oil of black cumin) on rheumatoid arthritis in rat models. Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives, 21, 9, 895-7.

Thatte U, Rege N, Phatak S, Dahanukar S, 1993. The flip side of Ayurveda. Journal of postgraduate medicine, 39, 4, 179.

Tiruveedi VL, Bale S, Khurana A, Godugu C, 2018. Withaferin A, a novel compound of I ndian ginseng (Withania somnifera), ameliorates C erulein-induced acute pancreatitis: Possible role of oxidative stress and inflammation. Phytotherapy Research, 32, 12, 2586-96.

Tribble DL, Chu BM, Gong EL, van Venrooij F, Nichols A, 1995. HDL antioxidant effects as assessed using a nonexchangeable probe to monitor particle-specific peroxidative stress in LDL-HDL mixtures. Journal of lipid research, 36, 12, 2580-9.

Tsai K, Wang S, Chen T, Kong C-W, Chang F-Y, Lee S-D, Lu FJ, 1998. Oxidative stress: an important phenomenon with pathogenetic significance in the progression of acute pancreatitis. Gut, 42, 6, 850-5.

Um SH, Kwon YD, Kim CD, Lee HS, Jeen YT, Chun HJ, Lee SW, Choi JH, Ryu HS, Hyun JH, 2003. The role of nitric oxide in experimental cerulein induced pancreatitis. Journal of Korean medical science, 18, 4, 520.

Unal E, Uzun H, Kusaslan R, Dogan M, Genc H, Gunes P, Titiz I, 2005. Serum paraoxonase (a high-density lipoprotein-associated lipophilic antioxidant) activity and lipid profile in experimental acute pancreatitis. Pancreas, 31, 1, 84-7.

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 DIjk SM, Hallensleben ND, van Santvoort HC, Fockens P, van Goor H, Bruno MJ, Besselink MG, 2017. Acute pancreatitis: recent advances through randomised trials. Gut, 66, 11, 2024-32.

Vardar D, Mollahaliloğlu S, Öztaş D, 2018. Examining the effects of phytochemicals used in phytotherapy on public health. J Health Sci Med. 1 (4): 99, 105.

Vogel J, Yeo C, 2002. Akute pankreatitits. , WB Saunders, p. 9-25.

Wan J, He W, Zhu Y, Zhu Y, Zeng H, Liu P, Xia L, Lu N, 2017. Stratified analysis and clinical significance of elevated serum triglyceride levels in early acute pancreatitis: a retrospective study. Lipids in health and disease, 16, 1, 1-7.

Wang GJ, Gao CF, Wei D, Wang C, Ding SQ, 2009a. Acute pancreatitis: etiology and common pathogenesis. World journal of gastroenterology: WJG, 15, 12, 1427.

Wang YJ, Sun JB, Li F, Zhang SW, 2006. Hyperlipidemia intensifies cerulein-induced acute pancreatitis associated with activation of protein kinase C in rats. World Journal of Gastroenterology: WJG, 12, 18, 2908.

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.

Wang Y, Sternfeld L, Yang F, Rodriguez JA, Ross C, Hayden MR, Carriere F, Liu G, Hofer W, Schulz I, 2009b. Enhanced susceptibility to pancreatitis in severe hypertriglyceridaemic lipoprotein lipase-deficient mice and agonist-like function of pancreatic lipase in pancreatic cells. Gut, 58, 3, 422-30.

Watanabe O, Baccino F, Steer M, Meldolesi J, 1984. Supramaximal caerulein stimulation and ultrastructure of rat pancreatic acinar cell: early morphological changes during development of experimental pancreatitis. American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology, 246, 4, G457-G67.

Weidner G, Connor SL, Chesney MA, Burns JW, Connor WE, Matarazzo JD, Mendell NR, 1991. Sex differences in high density lipoprotein cholesterol among low-level alcohol consumers. Circulation, 83, 1, 176-80.

Wenger FA, Kilian M, Heukamp I, Foitzik T, Jacobi CA, Guski H, Schimke I, Müller JM, 2007. Effects of octreotide in acute hemorrhagic necrotizing pancreatitis in rats. Journal of gastroenterology and hepatology, 22, 11, 1872-6.

Willemer S, Elsässer H-P, Adler G, 1992. Hormone-induced pancreatitis. European surgical research, 24, Suppl. 1, 29-39.

Wong E, Butch A, Rosenblum J, 1993. The clinical chemistry laboratory and acute pancreatitis. Clinical chemistry, 39, 2, 234-43.

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

Yayla N, 2014. Ratlarda parasetamolle indüklenen akut karaciğer toksisitesi üzerine Nigella Sativa L. etanol ekstresinin etkilerinin araştırılması. Yüksek Lisans Tezi, Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Erzurum.

Yeo C, Cameron J, 1997. Acute pancreatitis. Sabiston DC, editor. Textbook of Surgery, WB Saunders Company.

Yeo C, Cameron J, 2001. The pancreas. In: Sabiston DC, editor. Sabiston Textbook of Surgery. 16th ed. Philadelphia: W.B. Saunders; , 116-25.

Yildiz F, Coban S, Terzi A, Ates M, Aksoy N, Cakir H, Ocak AR, Bitiren M, 2008. Nigella sativa relieves the deleterious effects of ischemia reperfusion injury on liver. World journal of gastroenterology: WJG, 14, 33, 5204.

Yvan-Charvet L, Kling J, Pagler T, Li H, Hubbard B, Fisher T, Sparrow CP, Taggart AK, Tall AR, 2010. Cholesterol efflux potential and antiinflammatory properties of high-density lipoprotein after treatment with niacin or anacetrapib. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology, 30, 7, 1430-8.

Zaoui A, Cherrah Y, Alaoui K, Mahassine N, Amarouch H, Hassar M, 2002. Effects of Nigella sativa fixed oil on blood homeostasis in rat. Journal of Ethnopharmacology, 79, 1, 23-6.

Zechner R, Kienesberger PC, Haemmerle G, Zimmermann R, Lass A, 2009. Adipose triglyceride lipase and the lipolytic catabolism of cellular fat stores. Journal of lipid research, 50, 1, 3-21.

Zhang X, Zhu C, Wu D, Jiang X, 2010. Possible role of toll-like receptor 4 in acute pancreatitis. Pancreas, 39, 6, 819-24.

Zinner M, Schwartz S, Ellis H, 1997. Maingot's Abdominal Operations. Journal of the American College of Surgeons, 3, 185, 307.

8. TURNİTİN RAPORU

Serulein ile Oluşturulan Akut Pankreatitte Timokinonun Oksidatif Stres Markırları ve Lipit Profili Üzerine Etkileri

Yazar Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Gönderim Tarihi: 22-Haz-2021 11:28AM (UTC+0300)
Gönderim Numarası: 1610537468
Dosya adı: Sevim_Kana.docx (94.06K)
Kelime sayısı: 8458
Karakter sayısı: 60332

Serulein ile Oluşturulan Akut Pankreatitte Timokinonun Oksidatif Stres Markırları ve Lipit Profili Üzerine Etkileri

ORİJİNALLİK RAPORU

%15	%13	%4	%6
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	acikerisim.selcuk.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	%2
2	www.aku.edu.tr İnternet Kaynağı	%2
3	burkonturizm.com İnternet Kaynağı	%2
4	Submitted to Selçuk Üniversitesi Öğrenci Ödevi	%1
5	acikerisim.aku.edu.tr İnternet Kaynağı	%1
6	www.yumpu.com İnternet Kaynağı	%1
7	beslenmevediyetdergisi.org İnternet Kaynağı	%1
8	Submitted to Anadolu University Öğrenci Ödevi	%1
9	docplayer.biz.tr İnternet Kaynağı	%1