

## Çörek Otu Tohumunun Kimyasal Bileşimi ve Sağlık Alanında Kullanımı

### Chemical Composition of Black Cumin Seed and Its Use in the Field of Health

Gökhan Doğukan Akarsu<sup>1</sup>, Aysun Çetin<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Msc. Doktora öğrencisi, Tıbbi Biyokimya, Erciyes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Kayseri, Türkiye

<sup>2</sup> Prof.Dr., Tıbbi Biyokimya, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kayseri, Türkiye

#### Özet

Çörek otu tohumları yüzyıllardır özellikle Akdeniz ve Ortadoğu coğrafyasında yiyeceklere baharat olarak ve hastalıklara tedavi amaçlı kullanılmaktadır. Günümüze kadar farklı çörek otu çeşitlerinde birçok aktif bileşik izole edilmiş, tanımlanmış ve rapor edilmiştir. En önemli aktif bileşikler timokinon (%30-%48), timohidrokinon, ditimokinon, p-simen (%7-%15), karvakrol (%6-%12), 4-terpineol (%2-%7), t-anetol (%1-%4), seskiterpen longifolen (%1-%8)  $\alpha$ -pinen, timol ve eser miktarda başka bileşikler de vardır. Ayrıca çörek otu tohumları suda çözünür bir pentasiklik triterpen olan alfa-hederin ve potansiyel bir antikanser ajan olan saponin içerir. Günümüzde modern tıbbın da bu bitkiye yönelmesiyle, içeriğinde bulunan bileşenler izole edilmiş, her bir bileşen üzerine yapılan çalışmalarda timokinonun canlı organizmalara etkileri araştırılmıştır. Timokinon sağlık alanında çoğunlukla antiinflamatuvar, antioksidan, antikanser, antibakteriyel, antihistaminik, hepatoprotektif, anti mikrobiyal, gastroprotektif, nöroprotektif özellikleri nedeniyle kullanılmaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Beslenme, çörek otu, sağlık

#### Absract

Black cumin seeds have been used for centuries, especially in the Mediterranean and Middle East geography, as a spice for food and for treatment of diseases. To date, many active compounds have been isolated, identified and reported in different varieties of black seed. The most important active compounds are thymoquinone (30-48%), thymohydroquinone, dithymoquinone, p-cymene (7-15%), carvacrol (6-12%), 4-terpineol (2-7%), t-anethole (1-4%), sesquiterpene longifolene (1-8%)  $\alpha$ -pinene, thymol and trace amounts of other compounds. In addition, black seed seeds contain alpha-hederine, a water-soluble pentacyclic triterpene, and saponin. The saponin is a potential anticancer agent. Nowadays, with the orientation of modern medicine to this plant, the components in its content have been isolated, and the effects of thymoquinone on living organisms have been investigated in studies on each component. Timokinon is mostly used in the healthcare field for its anti-inflammatory, antioxidant, anticancer, antibacterial, antihistamine, hepatoprotective, antimicrobial, gastroprotective and neuroprotective properties.

**Key words:** Nutrition, black cumin, health

*Kabul Tarihi: 25.Mart.2021*

#### Giriş

Şifalı bitkiler yüzyıllardır, modern tıbbın yanında çeşitli hastalıkların tedavisinde iyileştirici, önleyici yada besin takviyesi olarak kullanılmaktadır (1).

Ülkemizde ve çoğunlukla müslüman coğrafyalardaki geleneksel tıp ve gıda baharatı olarak ilk sıralarda yer alan bitkilerden birisi çörek otu'dur. Çörek otu, dünya çapında ağırlıklı olarak Ortadoğu, Akdeniz coğrafyası, Hindistan, Pakistan, Suriye, Suudi Arabistan ve Türkiye'de

de yetiştirilen bir bitkidir. Ülkemizde daha çok Konya, Burdur, Afyonkarahisar ve Isparta yöresinde yetiştirilmektedir (1,2).

N. sativa'nın tohumları ve yağları, dünya çapında çeşitli rahatsızlıkların tedavisinde yüzyıllardır yaygın olarak kullanılmaktadır. Ayrıca Unani ve Ayurveda gibi Hint geleneksel tıp sisteminde önemli bir ilaçtır (3). Dioskorides ve Hipokrat gibi hekimler tarafından da çörek otunun farkedildiği, hastalıkların tedavisinde kullanıldığı ve ayrıca lahit buluntuları arasından çörek otu tohumlarının çıktığı belirtilmektedir (4).

Ülkemizde ise çörek otu bitkisi “Ölüm dışında hiçbir hastalık yoktur ki çörek otunda onun için bir deva bulunmasın” hadisi nedeniyle, her türlü hastalığın tedavisinde kullanılabilir olacak gerek taneleri gerekse yağı mucizevi bir besin olarak görülmektedir (2,5).

Ülkemizde baharat olarak kullanılmasının yanında gıda sanayisinde ürünlere lezzet kazandırmak ve unlu mamulleri süslemek için de çörek otu tohumlarından yararlanılmaktadır. Eskiden beri Türk mutfaklarında yaygın olarak kullanılan çörek otu aromatik yada tıbbi bitki olarak kullanımının farkedilmesinden sonra tedavilere olan ilginin de artmasıyla gıda teknolojisinde ve özellikle de sağlık alanında sık kullanılan maddelerden biri haline gelmiştir (6,7).

### **Nigella Sativa Kimyasal Bileşimi**

N. sativa, ince bölünmüş yapraklara sahip, 20-90 cm boylarına kadar büyüeyen, ipliğe benzeyen doğrusal bir şekilde yaprakları olan, tek yıllık çiçekli bir bitkidir. Narin çiçeklere sahip olup beyaz, sarı, pembe, soluk mavi veya soluk mor renktedir. Her biri çok sayıda tohum içeren 3-7 birleşik folikülden oluşan meyvelere sahiptir (8,9).

Günümüze kadar farklı çörek otu çeşitlerinde birçok aktif bileşik izole edilmiş, tanımlanmış ve rapor edilmiştir. En önemli aktif bileşikler timokinon (%30-%48), timohidrokinon, ditimokinon, p-simen (%7-%15), karvakrol (%6-%12), 4-terpineol (%2-%7), t-anetol (%1-%4), seskiterpen longifolen (%1-%8)  $\alpha$ -pinen ve timol vb. Çörek otunda eser miktarda başka bileşikler de vardır. Ayrıca çörek otu tohumları suda çözünür bir pentasiklik triterpen olan alfa-hederin ve potansiyel bir antikanser ajan olan saponin içerir (10,11).

Diğer bazı bileşikler, ör. karvon, limonen, sitronellol de eser miktarda bulunmuştur. N. sativa'nın farmakolojik özelliklerinin çoğu, esas olarak, TQ'nun en bol kinin bileşenleri olduğu düşünülmektedir. N. sativa tohumları (%26,7) protein, (%28,5) yağ, (%24,9) karbonhidrat, (%8,4) ham lif ve (%4,8) oranında toplam kül içerir. Tohumlar ayrıca Cu, P, Zn ve Fe vb. gibi çeşitli vitamin ve mineralleri de içerir. Tohumlar, karaciğer tarafından A vitaminine dönüştürülen karoten içerir. Nigella sativanın kök ve sürgünün vanilik asit içerdiği bildirilmiştir (10,12).

Tohumların, doymamış yağ asitleri bakımından zengin, özellikle linoleik asit (%50-60), oleik asit (%20), eikodadienoik asit (%3) ve dihomolinoleik asit (%10) yağ içeriği bildirilmiştir. Doymuş yağ asitleri (palmitik, stearik asit) yaklaşık %30 veya daha da azdır (13,14).

Bildirilen diğer çeşitli kimyasal bileşenlerin örnekleri arasında nigellone, avenasterol-5-en, avenasterol-7-ene, campesterol, kolesterol, citrostadienol, cycloeucalenol, gramisterol, lophenol, obtusifoliol, stigmastanol, stigmasterol-7-ene,  $\beta$ -amyrin, butyro spermol, sikloartenol, 24-metilen-sikloartanol, taraxerol, tirukallol, 3 O- $[\beta$ -D-ksilopiranosil (1 $\rightarrow$ 3) - $\alpha$ -L-ramnopiranosil (1 $\rightarrow$ 2) - $\alpha$ -L-arabino-piranosil]-28-O- $[\alpha$ -ramnopiranosil (1 $\rightarrow$ 4) - $\beta$ -D-glukopiranosil (1 $\rightarrow$ 6) - $\beta$ -D-gluko-piranozil] hederagenin, uçucu yağ (%0,5-1,6), katı yağ (35,6-%41,6), oleik asit, C15 ve daha yüksek terpenoidli doymamış yağ asitlerinin esterleri, dehidrostearik ve linoleik asit esterleri, alifatik alkol,  $\beta$ -doymamış hidroksi keton, hederagenin glikozit, melantin, melantigenin, acı bileşen, tanen, reçine, protein, indirgeyici şeker, glikozidal saponin, 3-O- $[\beta$ -D-ksilopiranosil- (1  $\rightarrow$  2) - $\alpha$ -L-ramno-piranosil- (1  $\rightarrow$  2) - $\beta$ -D-glikopiranozil] -11-metoksi-16, 23-dihidroksi-28-metil-lolean-12-enoat, stigma-5, 22-dien-3- $\beta$ -D-glu ko-piranosit, sikloart-23-metil-7, 20, 22-trien-3 $\beta$ , 25-diol, nigellidin-4-O-sülfit, N. mayın A3, A4, A5, C, N. mayınlar A1, A2, B1 ve B2 bulunmaktadır (10,11,12,13,15,16).

### **Timokinonun Sağlık Alanında Kullanımı**

Çeşitli farmakolojik etkileri nedeniyle, birçok alternatif ve geleneksel tıbbi ürün, sağlığı koruma ve geliştirme, hastalıkların tedavisi ve rehabilitasyon süreçlerinde kullanılmaktadır.

Fitokimyasallar arasında timokinon, farmakolojik ve terapötik özellikleri nedeniyle sağlık alanında oldukça yaygın kullanılmaktadır. Nigella sativa tohumlarında bulunan bir fitokimyasal bileşik olan timokinonun, anti-inflamatuar, anti-oksidan, anti-mikrobiyal, anti-kanser, antidiyabetik, anti-histaminik ve anti-konvülsan etkileri nedeniyle bir çok hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır (17).

Timokinonun; kardiyovasküler bozukluklar, diyabet, üreme bozuklukları ve solunum

rahatsızlıklarında, kemik komplikasyonlarının yanı sıra fibröz tedavisinde de olumlu etkileri belirtilmektedir (18).

Cecarini ve arkadaşlarının timokinonun antioksidan, antiproliferatif ve proapoptotik aktivitesini incelediği çalışmasında, timokinonun seçici proteazom inhibisyonunu indüklediğini ve bunun kanser hücrelerinde apoptoz indüksiyonunda rol oynayabileceğini belirtmektedir (19).

Enflamatuar süreç, bir çok kanser türünün oluşumunda ve ilerlemesinde nedensel bir faktör olarak tanımlanmıştır. Bir antikanser ajan olarak TQ, hem hücresel hem de hümmoral enflamatuar yanıtları güçlü bir şekilde inhibe etmektedir (20). Bununla birlikte bir başka çalışma da timokinonun (2.5, 5 ve 10 µM) BV2 mikroglial hücrelerinde inflammatuar araçlar nitrik oksit (NO), PGE2, TNF-α ve IL-1β üretimini inhibe ederek nöroinflamasyonu önlediğini göstermiştir (21). Son zamanlarda yapılan araştırmalar, TQ'nun kanser hücresi büyümesini, proliferasyonunu, invazif göçü ve kanser ilerlemesini bastırmak için kanseri mümkün kılan farklı özellikleri modüle ettiği mekanizma hakkında bilgi sağlamıştır (22,23,24). Al Ghamdi ve ark. yaptıkları bir çalışmada timokinonun insan lösemik hücrelerinin metabolomunu değiştirdiği, anti-proliferatif ve pro-apoptotik yollarda yer alan metabolitlerini modüle ettiği, apoptoz ve epigenetik modifikasyonlarda rol oynayabileceği belirtilmektedir (25).

Beyin hücrelerinin ölümüne, hafıza kaybına ve bilişsel gerilemeye neden olan, ciddi nörodejeneratif hastalıklardan Alzheimer'ın tedavisinde timokinonun etkilerinin değerlendirildiği çalışmalarda timokinonun oksidatif stresi iyileştirerek sıçan hipokampalinde AP1-42'e karşı nöroprotektif etkisi olduğu belirtilmektedir. Ayrıca yapılan çalışmalarda timokinonun Alzheimer tedavisinde etkili bir yol olabileceği vurgulanmaktadır (26,27,28). Bununla birlikte timokinonun hayvan modellerinde depresyon benzeri davranışlara karşı etkili olabileceği belirtilmektedir (29).

Literatürde timokinonun antibakteriyel etkisinin olduğu belirtilmektedir. Yapılan bir çalışmada timokinonun, oksidatif stres ve hücre ölümüne yol açan ROS'un üretimi yoluyla antibakteriyel etkisinin olduğu ve bakteriyel hücrelere karşı seçici sitotoksitesinin bulunduğu, tek başına

veya ilaçlarla birlikte kullanılabilme potansiyelinin olduğu ifade edilmektedir (30).

Diyabet tüm dünyayı etkileyen ciddi nefropati ve retinopati gibi komplikasyonlarla sonuçlanabilecek kronik bir hastalıktır. Timokinonun antidiyabetik etkisinin değerlendirildiği Bule ve ark. (2020) metaanaliz çalışmasında timokinonun serum glukoz, serum insulin seviyesi ve beden ağırlığı üzerindeki etkisi ile önemli bir antidiyabetik etkisini ortaya konulduğu belirtilmiştir (31).

Diyabet gibi kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde de timokinonun etkisinden faydalanılmaktadır. Timokinonun miyokardiyal iskemi/reperfüzyon hasarı, iskemi ve reperfüzyona bağlı ventriküler aritmiler üzerindeki etkisinin değerlendirildiği bir çalışmada ratlarda enfarktüs boyutunun, aritmi skorlarının ve ventriküler fibrilasyon skorlarının azalttığı belirtilmiştir (32). Kardiyak hasar ve kardiyovasküler hastalık için hiperlipidemi bir risk faktörüdür. Pei ve ark. tarafından yapılan çalışmada timokinonun hiperlipidemiye bağlı kardiyak hasar için potansiyel bir terapötik ajan olarak hizmet edebileceği vurgulanmaktadır (33).

Yine kardiyovasküler hastalık ve solunum sistemi hastalıkları için risk faktörü olan sigara içmenin oluşturduğu akciğer hastalığında timokinonun etkilerinin araştırıldığı, Yetkin ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada timokinonun sigara dumanının neden olduğu iltihaplanma için iyileştirici etkileri olduğu ve uygun dozlarda uygulandığında apoptozu önleyebileceği belirtilmektedir.

Timokinon anti-psoriatik etkisinin olduğu da belirtilmektedir. Jain ve ark. yaptıkları çalışmalarında timokinon iyi bir anti-psoriatik aktivite sağladığı rapor edilmiştir. Aynı çalışmanın sonuçlarına göre; psoriatik cilt hücre çizgileri çalışmalarında, nitrik oksit ve IL-2, IL-6, IL-1β, TNF-α seviyesinde azalma olduğu saptanırken, in vivo sonuçlar fenotipik, histopatolojik özellikler ve azalmış IL-17 ve TNF-α seviyesinde iyileşme gösterdiği belirtilmiştir (35).

## Sonuç

Bu incelemeye dahil edilen ilgili literatürün gölgesinde, çörek otu yağının baskın bileşenleri olan timokinonun geniş bir olumlu etki

yelpazesine sahip olduğu görülmektedir. Thymoquinone'un bu olumlu etkileri, doğal olarak oluşan bu bileşiğin geniş bir sağlık hizmeti yelpazesine sahip bir ilaç olarak kullanılmasını gerekli kılmaktadır. Farmasötik bir madde olarak avantajlarını ve etkinliğini doğrulamak için, gerçekçi kullanımı ve insan tüketimine yönelik önerileri belirlemek amacıyla daha fazla klinik araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

## Kaynaklar

1. Ermumcu M, Karaçil Ş, Şanlıer Nevin. Black Cumin (Nigella Sativa) And Its Active Component of Thymoquinone: Effects On Health. Food and Health 2017;3(4):170-83.
2. Aslan R. Siyah Reçete: Çörek Otu (Nigella Sativa). Ayrıntı Dergisi 2019;7:74.
3. Ahmad A, Husain A, Mujeeb M, Khan SA, Najmi AK, Siddique NA, et al. A review on therapeutic potential of Nigella sativa: A miracle herb. Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine 2013;3(5):337-52.
4. Gün M. Holly Seed: Nigella Sativa. Some Knowledge Corresponding to Nigella Sativa's Therapy Ailment. Lokman Hekim Journal 2012;2(1):43-6.
5. Buhari (Tıp) 7; Müslim (Selam) 89/2215; Tirmizi (Tıp) 5/2042, 22/2071
6. Rooney S, Ryan MF. Effects of alphahederin and thymoquinone, constituents of Nigella sativa, on human cancer cell lines. Anticancer Res 2005;25:2199-204.
7. Özel A, Demirel U, Güler İ, Erden K. Farklı Sıra Aralığı ve Tohumluk Miktarlarının Çörek Otunda (Nigella sativa L.) Verim ve Bazı Tarımsal Karakterlere Etkisi. Harran Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi 2009;13(1):17-25.
8. Goreja WG. Black seed: nature's miracle remedy. "Amazing Herbs Press" İçinde. New York, 2003.
9. Warriar PK, Nambiar VPK. Ramankutty Chennai. "Indian medicinal plants-a compendium of 500 species" İçinde. Orient Longman Pvt Ltd; 2004;139-142.
10. Al-Jassir MS. Chemical composition and microflora of black cumin (Nigella sativa L.) seeds growing in Saudi Arabia. Food Chem 1992;45:239-42.
11. Atta-Ur R. Nigellidine-a new indazole alkaloid from the seed of Nigella sativa. Tetrahedron Lett 1995;36(12):1993-4.
12. Nickavar B, Mojab F, Javidnia K, Amoli MAZ. Chemical composition of the fixed and volatile oils of Nigella sativa L. from Iran. Naturforsch C J Biosci 2003;58(9-10):629-31.
13. Mehta BK, Verma M, Gupta MJ. Novel lipid constituents identified in seeds of Nigella sativa Linn. Braz Chem Soc 2008;19(3):458-62.
14. Bourgou S, Ksouri R, Bellila A, Skandrani I, Falleh H, Marzouk BCR Biol. Phenolic composition and biological activities of Tunisian Nigella sativa L. Shoots and Roots 2008;331(1):48-55.
15. Morikawa T, Xu F, Ninomiya K, Matsuda H, Yoshikawa M. N. Mines A3, A4, A5 and C, new dolabellane-type diterpene alkaloids with lipid metabolism-promoting activities from the Egyptian medicinal food black cumin. Chem Pharm Bull 2004;52(4):494-7.
16. Ali Z, Ferreira D, Carvalho P, Avery MA, Khan IA. Nigellidine-4-O-sulfite, the first sulfated indazole-type alkaloid from the seeds of Nigella sativa. J Nat Prod 2008;71(6):1111-2.
17. Khalil P, Masood S, Khalil F, Nawaf J. Preventive Role of Thymoquinone against Certain Chronic Health Issues: A Review. Int J Nutr Sci 2020;5(4):2-9.
18. Darakhshan S, Pour AB, Colagar AH, Sisakhtnezhad S. Thymoquinone and its therapeutic potentials. Pharmacological Research 2015;95:138-58.
19. Cekarini V, Quassinti L, Di Blasio A, Bonfilii L, Bramucci M, Lupidi G, et al. Effects of thymoquinone on isolated and cellular proteasomes. FEBS J 2010;277:2128-41.
20. Majdalawieh AF, Fayyad MW. Immunomodulatory and anti-inflammatory action of Nigella sativa and thymoquinone: a comprehensive review. Int Immunopharmacol 2015;28:295-304.
21. Wang Y, Gao H, Zhang W, Zhang W, Fang L. Thymoquinone inhibits lipopolysaccharide-induced inflammatory mediators in BV2 microglial cells. Int Immuno Pharmacol 2015;26(1):169-73.
22. Leri M, Scuto M, Ontario ML, Calabrese V, Calabrese EJ, Bucciattini M, et al. Healthy effects of plant polyphenols: molecular mechanisms. Int J Mol Sci 2020;21:1250.

23. Negri A, Naponelli V, Rizzi F, Bettuzzi S. Molecular targets of epigallocatechin-gallate (EGCG): a special focus on signal transduction and cancer. *Nutrients*. 2018;10:1936.
24. Vidoni C, Ferraresi A, Secomandi E, Vallino L, Dhanasekaran DN, Isidoro C. Epigenetic targeting of autophagy for cancer prevention and treatment by natural. *Semin Cancer Biol* 2019;2.
25. AlGhamdi AA, Mohammed MRS, Zamzami MA, Al-Malki AL, Qari MH, Khan MI, et al. (). Untargeted Metabolomics Identifies Key Metabolic Pathways Altered by Thymoquinone in Leukemic Cancer Cells. *Nutrients* 2020;12(6):1792.
26. Alhebshi A, Gotoh M, Suzuki I. Thymoquinone protects cultured rat primary neurons against amyloid  $\beta$ -induced neurotoxicity. *BioChem Biophys Res Commun* 2013;433(4):362–7.
27. Fariás GA, Guzmán-Martínez L, Delgado C, Maccioni RB. Nutraceuticals: a novel concept in prevention and treatment of Alzheimer's disease and related disorders. *J Alzheimers Dis* 2014;42(2):357–67.
28. Ismail N, Ismail M, Mazlan M. Thymoquinone prevents  $\beta$ -amyloid neurotoxicity in primary cultured cerebellar granule neurons. *Cell Mol Neurobiol* 2013;33(8):1159–69.
29. Hosseini M, Zakeri S, Khoshdast S. The effects of *Nigella sativa* hydro-alcoholic extract and thymoquinone on lipopolysaccharide-induced depression like behavior in rats. *J Pharm Bioallied Sci* 2012;4(3):219–25.
30. Goel S, Mishra P. Thymoquinone inhibits biofilm formation and has selective antibacterial activity due to ROS generation. *Applied Microbiology and Biotechnology* 2018;102(4):1955-67.
31. Bule M, Nikfar S, Amini M, Abdollahi M. The antidiabetic effect of thymoquinone: A systematic review and meta-analysis of animal studies. *Food Research International* 2020;127:108736.
32. Gonca E, Kurt Ç. Cardioprotective effect of Thymoquinone: A constituent of *Nigella sativa* L, against myocardial ischemia/reperfusion injury and ventricular arrhythmias in anaesthetized rats. *Pak J Pharm Sci* 2015;28:1267-73.
33. Pei ZW, Guo Y, Zhu HL, Dong M, Zhang Q, Wang, F. Thymoquinone Protects against Hyperlipidemia-Induced Cardiac Damage in Low-Density Lipoprotein Receptor-Deficient (LDL-R<sup>-/-</sup>) Mice via Its Anti-inflammatory and Antipyroptotic Effects. *Bio Med Research International* 2020:4878704.
34. Yetkin NA, Büyükoğlan H, Sönmez MF, Tutar N, Gülmez I, Yilmaz, I. The protective effects of thymoquinone on lung damage caused by cigarette smoke. *Biotechnic & Histochemistry* 2020;95(4):268-75.
35. Jain A, Pooladanda V, Bulbake U, Doppalapudi S, Rafeeqi TA, Godugu C, et al. Liposphere mediated topical delivery of thymoquinone in the treatment of psoriasis. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine* 2017;13(7):2251-62.

### **İletişim:**

Gökhan Doğukan Akarsu

Erciyes Üniversitesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Kayseri,

Tel: +90.507.2874092

E-mail: gokhan\_dogukan\_akarsu@hotmail.com