

Deneyisel Akut Pankreatit Oluşturulan Ratlarda Lipit Profil Üzerine Timokinonun Etkileri

Sevim KANAÇ^{1,a}, Deniz ULUIŞIK^{2,b,*}, Ercan KESKİN^{2,c}

¹Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi Hastanesi, Konya, Türkiye.

²Selçuk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Konya, Türkiye.

^aORCID: 0000-0002-4935-0883; ^bORCID: 0000-0003-1462-0836;

^cORCID: 0000-0003-3839-0414

Geliş Tarihi: 02.02.2022

Kabul Tarihi: 19.04.2022

Özet: Çalışmada serulein ile akut pankreatit oluşturulan ratlarda timokinonun lipit profil 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 Lipaz, Amilaz, Trigliserit, Total Kolesterol, Düşük dansiteli lipoprotein (LDL-kolesterol) ve Yüksek dansiteli lipoprotein (HDL-kolesterol) düzeyleri belirlendi. Deneyisel 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 deneyisel akut pankreatite bağlı olarak plazma trigliserit ve total kolesterol düzeylerinin kontrol grubuna göre önemli oranda yüksek olduğu belirlendi (p<0.05). Akut pankreatitli ratlarda LDL-kolesterol düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksek bulunurken (p<0.05), HDL-kolesterol düzeylerinin akut pankreatitli gruba göre anlamlı oranda düşük olduğu belirlendi (p<0.05). Sonuç olarak, plazma lipit parametreleri ve bazı enzim düzeylerindeki farklılıklar dikkate alındığında timokinonun akut pankreatit üzerine olumlu etkileri olduğu kanaatine varıldı.

Anahtar Kelimeler: Lipit profil, Rat, Serulein, Timokinon

Effects of Thymoquinone on Lipid Profile in Rats with Experimentally Acute Pancreatitis

Abstract: This study aimed to determine the possible effects of thymoquinone on lipid profile in rats with cerulein-induced acute pancreatitis. No application was made to the control group (K) during the study period of nine days. The thymoquinone group (TQ) animals were administered 20 mg/kg of thymoquinone daily for nine days. In the acute pancreatitis group (AP), acute pancreatitis was induced by intraperitoneal cerulein administration of 50 µg/kg and 2 hours later, 25 µg/kg on the seventh day of the study. Animals in the acute pancreatitis+thymoquinone group (AP+TQ) were intraperitoneally administered 20 mg/kg of thymoquinone daily for nine days. On the seventh 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, Lipase, Amylase, Triglyceride, Total Cholesterol, low-density lipoprotein (LDL-cholesterol), and high-density lipoprotein (HDL-cholesterol) levels were determined. The amylase and lipase levels of rats with acute experimental 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). The increase in plasma triglyceride and total cholesterol levels due to acute experimental pancreatitis induced with cerulein was significant compared to the control group (p<0.05). LDL-cholesterol level of rats with acute pancreatitis was found to be significantly higher than the control group (p<0.05), 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 those of the acute pancreatitis group (p<0.05). In conclusion, in light of differences in plasma lipid parameters and some enzyme levels, it was considered that thymoquinone has positive effects on acute pancreatitis.

Keywords: Cerulein, Lipid profile, Rats, Thymoquinone

Giriş

Akut pankreatit hücre içi sindirim enzimlerinin aktivasyonuna bağlı olarak pankreas dokusunun

kendi kendini sindirmesiyle karakterize bir hastalıktır. Bu enzimlerin etkinleşmesi pankreas

dokusunda çabuk gelişen bir yangıya yol açar (Crockett ve ark., 2018). Pankreas dokusundaki hücrelerin hasar görmesinde etkili olan faktörler arasında aşırı alkol tüketimi, safra yolu tıkanmaları ve viral enfeksiyonlar yer alırlar (Van Dijk ve ark., 2017). Akut nekrotize pankreatitinin mortalite oranının % 17-20 arasında olduğu bildirilmektedir (Negi ve ark., 2018). Akut pankreatit proinflamatuvar sitokinler, kemokinler ve substans P gibi mediatörlerin salınımına neden olan asiner hücre hasarıyla başlatılmaktadır (Leema ve Tamizhselvi, 2018; Velusamy ve Tamizhselvi, 2018). TNF- α akut pankreatitte doku nekrozuna neden olan başlıca faktör olarak değerlendirilmektedir (Song ve ark., 2016; Werlang ve ark., 2017; Velusamy ve Tamizhselvi, 2018; Kumar ve Tamizhselvi, 2020). Antioksidan durumun bozulması ve paroxanaz (PON)-1 gibi bazı enzimlerin salınımindaki değişikliklerin akut pankreatitte plazma lipit profilinde olumsuz değişikliklere yol açtığı bildirilmektedir (Sweiry ve Mann, 1996; Andican ve ark., 2005; Tvarijonaviciute ve ark., 2015). Deneysel akut pankreatitte PON-1 aktivitesinin ve serum HDL-kolesterol düzeyinin azaldığı ileri sürülmektedir. PON-1 aktivitesi ve HDL-kolesterol düzeyi LDL-kolesterol düzeyi ile negatif ilişkili olduğu öne sürülmektedir. Bu hastalıkta LDL-kolesterol ve MDA düzeylerinin de önemli oranda arttığı bildirimler arasındadır (Schoenberg ve ark., 1995). PON-1 aktivitesinin trigliserit düzeyi ile pozitif ilişkili olduğu ve trigliserit düzeyindeki artışın akut pankreatitin şiddetinin belirlenmesinde bir gösterge olarak değerlendirildiği bildirilmektedir (Pădureanu ve ark., 2022; Tvarijonaviciute ve ark., 2015).

Timokinon, nigella sativa (çörek otu) tohumlarından elde edilen fitokimyasal bir bileşiktir. Son zamanlardaki çalışmalar timokinonun antiülserojenik, antitümöral, nöroprotektif ve antioksidan etkiler gibi çeşitli farmakolojik aktivitelere sahip olduğu yönünde bulgular sunmaktadır (Ashraf ve ark., 2011; Nagi ve ark., 2010; Radad ve ark., 2009). Timokinonun antioksidan kapasite üzerine olan olumlu etkileri antioksidan enzimlerin aktivitesini artırmasına ve güçlü serbest radikal temizleyici özelliğine atfedilmektedir (Badary ve ark., 2003). Ayrıca timokinonun antiinflamatuvar etkisinin de antioksidan durumu düzeltmesinde katkısı olduğu ileri sürülmektedir (Abdel-Daim ve ark., 2020).

Literatürde çörek otunun kan lipit düzeyleri üzerine etkinliğini değerlendiren çalışmalar mevcut olup çörek otunun hipolipidemik etkisinden söz edilmektedir (El-Dakhkhny ve ark., 2000; Najmi ve ark., 2008; Zaoui ve ark., 2002). 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-Dakhkhny 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 kolesterolü 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 grubuna 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). Ayrıca timokinonun kan lipitlerini regüle ettiği, plazma kolesterol, glikoz ve trigliserit oranlarını azalttığı, kan basıncını düşürürken solunumu hızlandırdığı da bildirimler arasındadır (Darakhshan ve ark., 2015; Güllü ve Gülcan, 2013; Vardar ve ark., 2018).

Bu çalışmada serulein ile deneysel akut pankreatit oluşturulan ratlarda çörek otu tohumundan elde edilen timokinonun oksidatif stres markırları ve lipit parametreleri üzerine etkilerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot

Araştırmada sağlıklı 32 yetişkin erkek Wistar Albino rat kullanıldı. Bu çalışma protokolünü Selçuk Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezi Etik Kurulu (Rapor no. 2019-30) onayladı. Araştırma süresi boyunca ratlar için öngörülen yaşam şartları (ısı, nem ve ışık) sağlandı. 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 0,3 ml %10'luk DMSO'da çözödürülen 20 mg/kg timokinon (Samarghandian ve ark., 2015) (#T0795, Tokyo Chemical Industry: TCI, Japan) 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) 9 gün süre ile günde 0,3 ml %10'luk DMSO'da çözdürülen, intraperitoneal olarak 20 mg/kg 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 (60 mg/kg ketamin) uygun yöntemle kalpten yeterli oranda alınan kan örneklerinin santrifüj ile plazmaları ayrılarak bunlarda Lipaz, Amilaz, Trigliserit, Total Kolesterol, LDL-kolesterol ve HDL-kolesterol düzeyleri Siemens Centaur CP (Siemens Healthcare Diagnostics Inc., Tarrytown, NY, USA) marka cihazda Siemens kitleri kullanılarak belirlendi. Kan alma işlemi bittikten sonra hayvanlar servikal dislokasyon ile sakrifiye edildi. Çalışmada elde edilen veriler SPSS 19.0 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.

Bulgular

Çalışmada serulein ile oluşturulan akut pankreatitli ratlara timokinon uygulamasının Lipaz ve Amilaz düzeyleri Tablo 1'de, Trigliserit, Total Kolesterol, LDL-kolesterol ve HDL-kolesterol düzeyleri ise Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 1. Serulein ile oluşturulan akut pankreatitli ratlarda Lipaz ve Amilaz düzeyleri üzerine timokinonun etkileri (Mean±SE).

	Lipaz (U/L)	Amilaz (U/L)
K (n=6)	17,67±0,88 ^c	562,17±30,32 ^c
TQ (n=6)	16,83±1,08 ^c	541,83±34,71 ^c
AP (n=10)	71,30±4,07 ^a	1686,20±46,82 ^a
AP+TQ (n=10)	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)

Mevcut çalışmada amilaz ve lipaz düzeyleri deneysel akut pankreatit oluşturulan ratlarda kontrol grubu değerlerine göre anlamlı olarak artış gösterdi (p<0.05, Tablo 1). Akut pankreatit oluşturulan grupta belirlenen bu enzimlerin düzeylerindeki artışın timokinon uygulamasıyla birlikte önemli oranda azaltıldığı belirlenmiştir (p<0.05, Tablo 1). Çalışmada serulein ile oluşturulan deneysel akut pankreatite bağlı olarak plazma

trigliserit ve total kolesterol düzeylerinde kontrol grubuna göre belirlenen artış istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0.05, Tablo 2). 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, Tablo 2). Mevcut çalışmada akut pankreatit oluşturulan ratlara timokinon uygulaması ile akut pankreatitli gruba göre plazma trigliserit düzeyi istatistiksel olarak farklı değilken, plazma total kolesterol düzeyinin anlamlı oranda azaldığı belirlendi (p<0.05, Tablo 2). Akut pankreatit oluşturulan ratlara timokinon uygulamasına bağlı olarak plazma LDL-kolesterol düzeyi akut pankreatitli gruba göre önemli oranda düşük bulunurken (p<0.05, Tablo 2), HDL-kolesterol düzeyinde önemli bir farklılık belirlenmedi.

Tartışma ve Sonuç

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 inflamatuvar süreçlerle karakterize bir hastalıktır. Akut pankreatitli hastaların büyük bir çoğunluğunda 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). Son yıllarda birçok çalışmada enfeksiyöz hastalıklardan kardiyovasküler sistem hastalıklarına kadar geniş bir spektrumda nigella sativa tohumlarından elde edilen timokinonun yararlı etkiler gösterdiğine ilişkin bulgular elde edilmiştir (Shabana ve ark., 2013; Woo ve ark., 2012).

Amilaz ve lipaz enzimlerinin düzeyindeki artış akut pankreatitin bir göstergesi olarak değerlendirilmektedir (Ismail ve Bhayana, 2017). Akut pankreatitte bu sindirici enzim düzeylerindeki artış pankreatik inflamatuvar süreçlerin aktivasyonundan ve pankreatik asiner hücrelerin erken yıkım safhalarından sorumlu olarak tutulmaktadır (Ikei ve ark., 1998). Mevcut 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, Tablo 1). Bu sindirici enzimlerin inhibisyonunun akut pankreatit ve buna ilişkin organ hasarlarını azaltacağı literatürde bildirilmiştir (Bansod ve ark., 2021; Schmidt ve ark., 1992). Mevcut çalışmada akut pankreatit oluşturulan grupta belirlenen bu enzimlerin düzeylerindeki

Tablo 2. Serulein ile oluşturulan akut pankreatitli ratlarda Trigliserit, Total Kolesterol, LDL-kolesterol ve HDL-kolesterol düzeyleri üzerine timokinonun etkileri (Mean±SE).

	Trigliserit (mg/dl)	Total Kolesterol (mg/dl)	LDL-kolesterol (mg/dl)	HDL-kolesterol (mg/dl)
K (n=6)	78,33±4,81 ^b	101,17±5,72 ^b	39,83±2,89 ^b	47,50±2,79 ^a
TQ (n=6)	74,50±3,18 ^b	97,67±5,02 ^b	37,67±2,47 ^b	49,83±3,47 ^a
AP (n=10)	96,40±4,88 ^a	126,10±2,86 ^a	52,70±2,84 ^a	35,20±3,67 ^b
AP+TQ (n=10)	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)

artışın timokinon uygulamasıyla birlikte önemli oranda azaltıldığı belirlenmiştir (p<0.05, Tablo 1). Bu sonuç timokinonun seruleine bağlı akut pankreatite karşı koruyucu etkiye sahip olduğunun bir göstergesi olarak değerlendirilebilir. 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.

Çalışmada serulein ile oluşturulan deneysel akut pankreatite bağlı olarak plazma trigliserit ve total kolesterol düzeylerinde kontrol grubuna göre belirlenen artış istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0.05, Tablo 2). 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, Tablo 2). Literatürde, mevcut çalışmadaki bulgulara paralel olarak akut pankreatitli vakalarda trigliserit düzeyinin istatistiksel olarak sağlıklı bireylere göre anlamlı oranda yüksek bulunduğu bildirilmiştir (Dominguez-Munoz ve ark., 1991; Clemens ve Mahan, 2010; Okura ve ark., 2004). Akut pankreatitte trigliserit düzeyindeki artıştan iki olgunun sorumlu olabileceği ileri sürülmüştür. Bunlardan ilki pankreatitli gruplardaki tiroit stimulan 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 (Unal ve ark., 2005; Weidner ve ark., 1991). 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 (Unal ve ark., 2005; Weidner ve ark., 1991). 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. Akut pankreatitli vakalarda TLR-4 ekspresyonunun muhtemel olarak proinflamatuvar sitokin salınımının artmasında rolü olabileceği ve bunun da çoklu organ yetmezliklerinin gelişiminde etkili olabileceği bildirilmiştir (Zhang ve ark., 2010). TLR-4 ekspresyonunun stimüle edilmesinin trigliserit düzeyini artırdığı, HDL-kolesterol düzeyini ise baskıladığı rapor edilmiştir (Liao ve ark., 1999). Çalışmada akut pankreatitle birlikte HDL-kolesterol ve trigliserit düzeylerinde belirlenen değişiklikler yukardaki ifade edilen bulguları destekler niteliktedir.

Doymamış yağ asitleri, pankreatik lipazların trigliseritlerin ester bağlantılarını hidrolize ederek visceral yağların lipolizisine yol açması ile oluşurlar. Doymamış yağ asitlerindeki artışın pankreatik nekroz ve inflamatuvar yanıtta 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., 2009). Hiperlipideminin serulein ile oluşturulan akut pankreatitte protein kinaz C aktivasyonu ile ilişkili olarak hastalığı kötüleştirdiği bildirimler arasındadır (Wan ve ark., 2017; Wang ve ark., 2006).

Apolipoprotein A1 (Apo A1), HDL-kolesterolün en büyük protein komponentidir. Apo A1, aşırı kolesterolün karaciğer dışı dokulardan karaciğere

taşınması ve kolesterol homeostazisinde esansiyel bir rol oynar. Ayrıca Apo A1'in antiinflamatuvar 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.

Mevcut 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 ($p < 0.05$, Tablo 2). Akut pankreatit oluşturulan ratlara timokinon uygulamasına bağlı olarak plazma LDL-kolesterol düzeyi akut pankreatitli gruba göre önemli oranda düşük bulunurken ($p < 0.05$, Tablo 2), HDL-kolesterol düzeyinde önemli bir farklılık belirlenmedi. Nigella sativa uygulamasının plazma total lipit, trigliserit ve LDL-kolesterol düzeylerini azalttığı, buna karşılık HDL-kolesterol düzeyini ise artırdığı bildirimler arasındadır (Gholamnezhad ve ark., 2016; Qidwai ve Ashfaq, 2014). Nigella sativanın 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 nigella sativa tohumu uygulanmasıyla total kolesterol, LDL-kolesterol ve trigliserit düzeylerinin düştüğü, açlık glikoz düzeyi ile HDL-kolesterol düzeyi üzerine herhangi bir etki yapmadığı belirtilmektedir (Sabzghabae 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 sativanın 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 (Gholamnezhad ve ark., 2016; Ibrahim ve ark., 2014).

İlave olarak diyabetik ratlarda timokinon uygulamasının hipokolesterolemik etki gösterdiği bildirilirken, bunu başlıca iki mekanizma yoluyla gerçekleştirdiği ileri sürülmüştür. Bu mekanizmalardan birincisi LDL-kolesterol reseptörünün 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).

Bu çalışmada akut pankreatitli ratlara timokinon ön uygulamasının plazma lipit parametreleri üzerine olan olumlu etkileri göz önüne alındığında akut pankreatitte antihiperlipidemik etkilere sahip olduğu görüşüne varılmıştır.

Teşekkür

Bu araştırma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 19202065 proje numarası ile desteklenmiştir. Destekleri için kuruma teşekkür ederiz

Etik İzin

Bu çalışma protokolünü Selçuk Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezi Etik Kurulu (Rapor no. 2019-30) onayladı. Ayrıca yazarlar Araştırma ve Yayın Etiğine uyulduğunu beyan etmişlerdir.

Benzerlik Oranı

Makalenin benzerlik oranı %13'tür.

Çıkar Çatışması

Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: DU, EK

Tasarım: DU, EK

Denetleme/Danışmanlık: DU, EK

Veri Toplama ve/veya İşleme: SK, DU, EK

Analiz ve/veya Yorum: SK, DU, EK

Kaynak Taraması: SK, DU, EK

Makalenin Yazımı: SK, DU, EK

Eleştirel İnceleme: SK, DU, EK

Kaynaklar

- Abdel-Daim MM, Abo El-Ela FI, Alshahrani FK, Bin-Jumah M, Al-Zharani M, Almutairi B, Alyousif MS, Bungau S, Aleya L, Alkahtani S, 2020: Protective effects of thymoquinone against acrylamide-induced liver, kidney and brain oxidative damage in rats. *Environ Sci Pollut Res Int*, 27 (30), 37709-37717. doi: 10.1007/s11356-020-09516-3.
- Ahmad S, Beg ZH, 2013: Hypolipidemic and antioxidant activities of thymoquinone and limonene in atherogenic suspension fed rats. *Food Chem*, 138 (2-3), 1116-1124.
- Al-Naqeeq 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. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2011, 213628. doi: 10.1093/ecam/nea071.
- Al-Naqeeq 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.
- 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 J Gastroenterol*, 11 (15), 2340-2345. doi: 10.3748/wjg.v11.i15.2340.
- 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. *J Funct 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. *J Chromatogr Sci*, 49 (4), 321-326. doi: 10.1093/chrs/49.4.321.

- 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, Taha RA, Gamal el-Din AM, Abdel-Wahab MH, 2003: Thymoquinone is a potent superoxide anion scavenger. *Drug Chem Toxicol*, 26 (2), 87-98. doi: 10.1081/dct-120020404.
- 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. *J Clin Invest*, 77 (2), 520-527.
- Bamosa A, Ali BA, Al-Hawsawi ZA, 2002: The effect of thymoquinone on blood lipids in rats. *Indian J Physiol Pharmacol*, 46 (2), 195-201.
- Banks PA, Freeman ML, 2006: Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Practice guidelines in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*, 101 (10), 2379-2400.
- 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. *Environ Toxicol*, 36 (4), 530-539.
- 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 Appl Sci J*, 6 (8), 1053-1057.
- 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.
- Clemens DL, Mahan KJ, 2010: Alcoholic pancreatitis: Lessons from the liver. *World J Gastroenterol: WJG*, 16 (11), 1314-1320.
- Crockett SD, Wani S, Gardner TB, Falck-Ytter Y, Barkun AN, 2018: American Gastroenterological Association Institute Clinical Guidelines Committee. American Gastroenterological Association Institute Guideline on Initial Management of Acute Pancreatitis. *Gastroenterology*, 154 (4), 1096-1101. doi: 10.1053/j.gastro.2018.01.032.
- Darakhshan S, Pour AB, Colagar AH, Sisakhtnezhad S, 2015: Thymoquinone and its therapeutic potentials. *Pharmacol Res*, 95, 138-158.
- Dominguez-Munoz J, Malfertheiner P, Ditschuneit H, Blanco-Chavez J, Uhl W, Bückler M, Ditschuneit H, 1991: Hyperlipidemia in acute pancreatitis. *Int J Pancreatol*, 10 (3), 261-267.
- El-Dakhkhny M, Mady NI, Halim MA, 2000: Nigella sativa L. oil protects against induced hepatotoxicity and improves serum lipid profile in rats. *Arzneimittelforschung*, 50 (9), 832-836.
- Emancipator K, Csako G, Elin R, 1992: In vitro inactivation of bacterial endotoxin by human lipoproteins and apolipoproteins. *Infect Immun*, 60 (2), 596-601.
- 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. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 14 (1), 8-13.
- Farzaneh E, Nia FR, Mehtash 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. *Int J Prev Med*, 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. *Infect Immun*, 61 (12), 5140-5146.
- Gholamnezhad Z, Havakhah S, Boskabady MH, 2016: Preclinical and clinical effects of *Nigella sativa* and its constituent, thymoquinone: A review. *J Ethnopharmacol*, 190, 372-386.
- Güllü EB, Gülcan A, 2013: Timokinon: *Nigella Sativa*'nın biyoaktif komponenti. *Kocatepe Vet Derg*, 6 (1), 51-61.
- 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. *J Transl Med*, 12 (1), 1-7.
- Ikei S, Ogawa M, Yamaguchi 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. *J Gastroenterol Hepatol*, 13 (12), 1274-1283.
- Ismail OZ, Bhayana V, 2017: Lipase or amylase for the diagnosis of acute pancreatitis? *Clin Biochem*, 50 (18), 1275-1280.
- Kocuyigit Y, Atamer Y, Uysal E, 2009: The effect of dietary supplementation of *Nigella sativa* L. on serum lipid profile in rats. *Saudi Med J*, 30 (7), 893-896.
- Kumar MM, Tamizhselvi R, 2020: Protective effect of diallyl disulfide against cerulein-induced acute pancreatitis and associated lung injury in mice. *Int Immunopharmacol*, 80, 106136. doi: 10.1016/j.intimp.2019.106136.
- 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), 605-617.
- Leema G, Tamizhselvi R, 2018: Protective Effect of Scopoletin Against Cerulein-Induced Acute Pancreatitis and Associated Lung Injury in Mice. *Pancreas*, 47 (5), 577-585. doi: 10.1097/MPA.0000000000001034.
- 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.
- Nader MA, El-Agamy DS, Suddek GM, 2010: Protective effects of propolis and thymoquinone on development of atherosclerosis in cholesterol-fed rabbits. *Arch Pharm Res*, 33 (4), 637-643.
- Nagi MN, Almakki HA, Sayed-Ahmed MM, Al-Bekairi AM, 2010: Thymoquinone supplementation reverses acetaminophen-induced oxidative stress, nitric oxide production and energy decline in mice liver. *Food Chem Toxicol*, 48 (8-9), 2361-2365. doi: 10.1016/j.fct.2010.05.072.
- 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. *Int J Diabetes Dev Ctries*, 28 (1), 11-14.
- Negi N, Mokta J, Sharma B, Sharma R, Jhobta A, Bodh V, Ranjan A, 2018: Clinical Profile and Outcome of Acute Pancreatitis: A Hospital-Based Prospective Observational Study in Subhimalayan State. *J Assoc Phys India*, 66, 22-24.
- Okura Y, Hayashi K, Shingu T, Kajiyama G, Nakashima Y, Saku K, 2004: Diagnostic evaluation of acute pancreatitis in two patients with hypertriglyceridemia. *World J Gastroenterol: WJG*, 10 (24), 3691.
- Pădureanu V, Florescu DN, Pădureanu R, Ghenea AE, Gheonea DI, Oancea CN, 2022: Role of antioxidants and oxidative stress in the evolution of acute pancreatitis (Review). *Exp Ther Med*, 23. doi: 10.3892/etm.2022.11120.
- 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. *J Cardiovasc Pharmacol*, 46 (4), 481-486.
- 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. *Am J Pathol*, 185 (3), 808-819.
- Peng YS, Chen YC, Tian YC, Yang CW, Lien JM, Fang JT, Wu CS, Hung CF, Hwang TL, Tsai YH, 2015: Serum levels of apolipoprotein AI and high-density lipoprotein can predict organ failure in acute pancreatitis. *Crit Care*, 19 (1), 1-9.
- Qidwai W, Ashfaq T, 2014: Effect of dietary supplementation of black seed (*N. Sativa* L.) on lipid profile of patients suffering from diabetes. *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem*, 13 (1), 3-8. doi: 10.2174/18715230113129990020.
- Radad K, Moldzio R, Taha M, Rausch WD, 2009: Thymoquinone protects dopaminergic neurons against MPP+ and rotenone. *Phytother Res*, 23 (5), 696-700. doi: 10.1002/ptr.2708.
- Ragheb A, Elbarbry F, Prasad K, Mohamed A, Ahmed MS, Shoker A, 2008: Attenuation of the development of hypercholesterolemic atherosclerosis by thymoquinone. *Int J Angiol*, 17 (4), 186-192. doi: 10.1055/s-0031-1278307.
- Roberts SE, Morrison-Rees S, John A, Williams JG, Brown TH, Samuel DG, 2017: The incidence and aetiology of acute pancreatitis across Europe. *Pancreatol*, 17 (2), 155-165.
- Sabzghabae AM, Dianatkah 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.
- Samarghandian S, Azimi-Nezhad M, Mehrad-Majd H, Mirhafez SR, 2015: Thymoquinone Ameliorates Acute Renal Failure in Gentamicin-Treated Adult Male Rats. *Pharmacology*, 96 (3-4), 112-117.
- 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. *Dig Dis Sci*, 37 (9), 1426-1433.
- Schoenberg MH, Birk D, Beger HG, 1995: Oxidative stress in acute and chronic pancreatitis. *Am J Clin Nutr*, 62 (6 Suppl), 1306S-1314S. doi: 10.1093/ajcn/62.6.1306S.
- Shabana A, El-Menyar A, Asim M, Al-Azzeh H, Al Thani H, 2013: Cardiovascular benefits of black cumin (*Nigella sativa*). *Cardiovasc Toxicol*, 13 (1), 9-21.
- Song R, Yu D, Park J, 2016: Changes in gene expression of tumor necrosis factor alpha and interleukin 6 in a canine model of caerulein-induced pancreatitis. *Can J Vet Res*, 80 (3), 236-241.
- Sweiry JH, Mann GE, 1996: Role of oxidative stress in the pathogenesis of acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol*, 219, 10-15.
- Tvarijonaviciute A, García-Martínez JD, Caldin M, Martínez-Subiela S, Tecles F, Pastor J, Ceron JJ, 2015: Serum paraoxonase 1 (PON1) activity in acute pancreatitis of dogs. *J Small Anim Pract*, 56 (1), 67-71. doi: 10.1111/jsap.12297.
- Unal E, Uzun H, Kusan 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), 84-87.
- Van Dijk SM, Hallensleben NDL, van Santvoort HC, Fockens P, van Goor H, Bruno MJ, Besselink MG, ; Dutch Pancreatitis Study Group, 2017: Acute pancreatitis: recent advances through randomised trials. *Gut*, 66 (11), 2024-2032. doi: 10.1136/gutjnl-2016-313595.
- 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.
- Velusamy RK, Tamizhselvi R, 2018: Protective effect of methylsulfonylmethane in caerulein-induced acute pancreatitis and associated lung injury in mice. *J Pharm Pharmacol*, 70 (9), 1188-1199. doi: 10.1111/jphp.12946.
- 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 Health Dis*, 16 (1), 1-7.
- 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 J Gastroenterol: WJG*, 12 (18), 2908-2913.
- Wang Y, Sternfeld L, Yang F, Rodriguez JA, Ross C, Hayden MR, Carriere F, Liu G, Hofer W, Schulz I, 2009: Enhanced susceptibility to pancreatitis in severe hypertriglyceridaemic lipoprotein lipase-deficient mice and agonist-like function of pancreatic lipase in pancreatic cells. *Gut*, 58 (3), 422-430.
- 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), 176-180.
- Werlang ME, Lewis MD, Bartel MJ, 2017: Tumor Necrosis Factor Alpha Inhibitor-Induced Acute Pancreatitis. *ACG Case Rep J*, 4 (1), e103. doi: 10.14309/crj.2017.103.
- Woo CC, Kumar AP, Sethi G, Tan KHB, 2012: Thymoquinone: potential cure for inflammatory disorders and cancer. *Biochem Pharmacol*, 83 (4), 443-451.
- Zaoui A, Cherrah Y, Alaoui K, Mahassine N, Amarouch H, Hassar M, 2002: Effects of *Nigella sativa* fixed oil on blood homeostasis in rat. *J Ethnopharmacol*, 79 (1), 23-26.
- Zechner R, Kienesberger PC, Haemmerle G, Zimmermann R, Lass A, 2009: Adipose triglyceride lipase and the lipolytic catabolism of cellular fat stores. *J Lipid Res*, 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), 819-824.

*Yazışma Adresi: Deniz ULUIŞIK

Selçuk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Konya, Türkiye.

e-mail: denizfedai@selcuk.edu.tr