

Review Article / Derleme Makale

Nigella Sativa'nın (çörek otu) sağlık üzerine etkisi

The effect of Nigella Sativa (black cumin seed) on health

Sultan Bilgesu Aygün  ¹Ezgi Karataş  ¹

1 Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İzmir, Türkiye

Article info

Anahtar Kelimeler:

Antioksidan, çörek otu, oksidatif stres, Nigella Sativa, timokinon

Keywords:

Antioxidant, black seed, oxidative stress, Nigella Sativa, thymoquinone

Received: 06.05.2024

Accepted: 10.06.2024

E-ISSN: 2979-9511

DOI: 10.58625/jfng-2477

Aygün & Karataş; Nigella Sativa'nın (çörek otu) sağlık üzerine etkisi

The effect of Nigella Sativa (black cumin seed) on health

Available online at <https://jfng.toros.edu.tr>

Corresponding Author(s):

*Sultan Bilgesu Aygün, bilgesuaygun00@gmail.com

Özet

Oksidatif stres, vücutta reaktif oksijen türlerinin (ROS) birikmesi sonucunda ortaya çıkan bir durumdur. ROS, hücrelerde lipid peroksidasyonu, DNA hasarı ve protein bozulması gibi olumsuz etkilere yol açabilmektedir. Bu durum çeşitli hastalıkların oluşumuna, var olan hastalıkların prognozunda ağırlaşmaya sebep olabilmektedir. Yaşam tarzı, beslenme ve doğal antioksidanların kullanımı gibi önlemler, oksidatif stresin etkilerini azaltmada önemli olabilmektedir.

Nigella Sativa (Çörek otu) bitkisi, antik çağlardan beri çeşitli medeniyetlerde kullanılmaktadır ve sağlık üzerinde olumlu etkileri olduğuna inanılmaktadır. Bu bitkiyle ilgili yapılan araştırmalar, sağlık faydalarını destekleyebilecek kanıtlar sunmaktadır. *N. Sativa* tohumları ve yağı, oksidatif stres, hipertansiyon, epilepsi, yağlı karaciğer, astım, artrit gibi birçok hastalık üzerinde olumlu etkiler gösterebilir. Aynı zamanda anti-kanserojen, anti-diyabetik, antibakteriyel, anti-hepatotoksik, antifungal ve diğer terapötik etkilere sahip olduğu düşünülmektedir. *N. Sativa*, tek yıllık çiçekli bir bitki olup genellikle Batı Asya, Akdeniz Kuzey Denizi bölgesi ve batı-güney Avrupa'da yetişir. Çiçeklerinin renkleri beyaz, pembe, sarı veya lavantadır ve meyveleri siyah tohum içeren kapsüllerden oluşur. *N. Sativa*'nın fitokimyasal bileşimi yetiştirme koşullarına, olgunluk aşamasına ve işleme yöntemlerine bağlı olarak değişir. Timokinon, flavonoidler, alkaloidler,



tanenler gibi bileşenler *N. Sativa*'nın aktif fitokimyasal bileşenleridir. *N. Sativa*, içerdiği timokinon ve diğer fitokimyasal bileşenler aracılığıyla oksidatif stresi azaltmada etkili olabilmektedir. Timokinon, antioksidan etkileriyle serbest radikallerle etkileşime girerek ve çoklu hücrel sinyal sistemlerini modüle ederek oksidatif hasarı engellemektedir. Ayrıca, *N. Sativa*'nın anti-inflamatuar etkileri ve hücrel mekanizmaları düzenlemesi de oksidatif stresi azaltmada rol oynayabilmektedir. Bu çalışmanın amacı *N. Sativa*'nın oksidatif stres, hastalıklar ve sağlık üzerine etkisi ile ilişkili literatürdeki çalışmaları incelemektir.

Amaç

Bu çalışmanın amacı, *N. Sativa*'nın oksidatif stres, hastalıklar ve sağlık üzerindeki etkilerine ilişkin literatürü gözden geçirmektir.

Metodoloji

Literatür taraması Pubmed, ScienceDirect ve Scopus veritabanlarında '*Nigella Sativa*', 'Timokinon', 'Antoksidan', 'Antidiyabetik', 'Antidislipidemik', 'Antiinflammatuar' kelimeleri kullanılarak yapılmıştır. Dahil edilme kriterleri, yayın dilinin İngilizce olması, çalışmanın amacının *Nigella Sativa*'nın sağlığa etkisi ile ilgili olması ve tam metnin erişilebilir olmasıdır.

Literatür İncelemesi

N. Sativa ve TQ, çoklu hücrel sinyal sistemlerini modüle eder. Böylece enzimatik antioksidanların ve enzimatik olmayan antioksidanların ekspresyonunu artırır, çeşitli oksidatif belirteçleri azaltır ve antioksidan aktivite gösterir. Son sistematik inceleme ve meta-analiz çalışmaları da *N. Sativa*'nın antioksidan etkisini kanıtlamaktadır.

Kronik kan şekeri yükselmesinin, reaktif oksijen türlerinin (ROS) aşırı üretimi yoluyla oksidatif stresi teşvik ettiği bildirilmiştir. Aşırı ROS seviyeleri, insülin direncinde ve β hücre işlev bozukluğunda artışa neden olarak diyabetik komplikasyonların ilerlemesine katkıda bulunur. *N. Sativa*'nın antiinflammatuar etkileri ile yüksek kan şekeri seviyelerinin neden olduğu komplikasyon ve hastalık riskini azalttığı düşünülmektedir. Diyabetik yaralı sıçanlarda yapılan bir çalışmada, *N. Sativa* esansiyel yağının, GPx, SOD ve CAT aktivitelerini ve GSH seviyesini artırarak yara iyileşme süreciyle ilişkili antioksidan kapasitesini arttırdığı bulunmuştur. Başka bir çalışmada, 1 yıl boyunca 2g/gün *N. Sativa* takviyesi verilen bireylerde açlık kan şekeri, glikolize hemoglobin (HbA1c) ve insülin direncinde anlamlı bir azalma ve TAC, SOD ve glutatyon seviyelerinde anlamlı bir artış bulunmuştur.

N. Sativa geleneksel tıpta hiperlipidemi de dahil olmak üzere çeşitli hastalıkların tedavisi ve önlenmesi

için kullanılmıştır. *N. Sativa* tohum ekstraktlarının hiperlipidemik sıçanların diyetine eklenmesinin, yüksek yoğunluklu lipoprotein (LDL) seviyelerini düşürerek hiperlipidemik koşulları iyileştirdiği bulunmuştur. Başka bir çalışmada, 6 ay boyunca statinlerle (10-20 mg) kombinasyon halinde 500mg/gün *N. Sativa* alımının stabil koroner arter hastalığı olan hastalarda trigliseritler, LDL, HDL ve toplam kolesterol seviyeleri üzerinde önemli bir olumlu etkisi olduğu bulunmuştur.

N. Sativa'nın sedef hastalığı, sistemik lupus eritematozus, romatoid artrit ve Behçet hastalığı gibi otoimmün hastalıkların prognozunda antiinflammatuar etki göstererek etkili olduğu düşünülmektedir. Bu konuda yapılan çalışmalar incelendiğinde bazı inflamasyon belirteçlerin azalmasına karşın bazılarında etkisinin olmadığı gözlemlenmiştir. *N. Sativa*'nın bu konudaki etkileri net değildir.

Sonuçlar ve Tartışma

Sonuç olarak, geleneksel tıbbın günümüz teknolojisi ve bilgisi ışığında yeniden ortaya çıktığını görüyoruz. Antik çağlardan beri kullanılan *N. Sativa* birçok farklı toplumun ve geleneksel tıbbın bir parçası olmuştur. Günümüz koşullarında *N. Sativa* gibi bitkiler, ilaçların daha az erişilebilir ve yüksek fiyatı, rahatsızlıkların artması, beslenme ile sağlık arasındaki ilişkinin yaygınlaşması gibi birçok nedenden dolayı sıklıkla kullanılmaktadır. *N. Sativa*, oksidatif stres dolayısıyla oksidatif stresin neden olduğu veya etkilediği bozukluklar üzerinde olumlu hatta terapötik bir etkiye sahip olabilir. Bununla birlikte, daha ileri klinik çalışmalar ve insan denemelerine, doz ve toksisite konusunda daha net sonuçlara ihtiyaç vardır.

Extended Abstract

Background

The *Nigella Sativa* plant has been used in various civilizations since ancient times and is believed to have positive health effects. Research on this plant provides evidence to support its health benefits. *Nigella Sativa* seeds and oil may have positive effects on many diseases such as oxidative stress, hypertension, epilepsy, fatty liver, asthma, arthritis. It is also thought to have anti-carcinogenic, anti-diabetic, antibacterial, anti-hepatotoxic, antifungal and other therapeutic effects. *N. sativa* is an annual flowering herb that grows mainly in Western Asia, the Mediterranean North Sea region and western-southern Europe. The flowers are white, pink, yellow or lavender in color and the fruits are capsules containing black

seeds. The phytochemical composition of *N. sativa* varies depending on growing conditions, stage of maturity and processing methods. Components such as thymoquinone, flavonoids, alkaloids, tannins are the active phytochemical constituents of *N. Sativa* may be effective in reducing oxidative stress through its thymoquinone and other phytochemical components. *N. Sativa* may be effective in reducing oxidative stress through its thymoquinone and other phytochemical components. Thymoquinone inhibits oxidative damage by interacting with free radicals and modulating multiple cellular signaling systems through its antioxidant effects. Moreover, the anti-inflammatory effects of *Nigella Sativa* and its regulation of cellular mechanisms may also play a role in reducing oxidative stress.

Purpose

The aim of this study was to review the literature on the effects of *N. sativa* on oxidative stress, diseases and health.

Methodology

The literature search was performed in Pubmed, ScienceDirect and Scopus databases using the words "*Nigella Sativa*", "Thymoquinone", "Antioxidant", "Antidiabetic", "Antidyslipidemic", "Antiinflammatory". The inclusion criteria were that the language of publication was English, the purpose of the study was related to the effect of *Nigella Sativa* on health, and the full text was accessible.

Literature Review

N. Sativa and TQ modulate multiple cellular signaling systems. Thus, it increases the expression of enzymatic antioxidants and non-enzymatic antioxidants, decreases various oxidative markers and shows antioxidant activity. Recent systemic review and meta-analysis studies also prove the antioxidant effect of *N. Sativa*.

Chronic elevation of blood glucose has been reported to promote oxidative stress through overproduction of reactive oxygen species (ROS). Excessive ROS levels lead to an increase in insulin resistance and β -cell dysfunction, contributing to the progression of diabetic complications. *N. Sativa* is thought to reduce the risk of complications and diseases caused by elevated blood glucose levels with its anti-inflammatory effects. In a study in diabetic injured rats, *N. Sativa* essential oil was found to increase the antioxidant capacity associated with the wound healing process by increasing GPx, SOD and CAT activities and GSH level. In another study, a significant decrease in fasting blood glucose, glycosylated hemoglobin (HbA1c) and insulin resistance, and a significant increase in TAC,

SOD and glutathione levels were found in individuals given 2g/day *N. Sativa* supplementation for 1 year.

N. Sativa is used in traditional medicine for the treatment and prevention of various diseases, including hyperlipidemia. Supplementation of *N. Sativa* seed extracts into the diet of hyperlipidemic rats was found to improve hyperlipidemic conditions by raising the level of high-density lipoprotein (HDL) and lowering total cholesterol, triglycerides and low-density lipoprotein (LDL) levels. Another study found that intake of 500 mg/day of *N. Sativa* in combination with statins (10-20 mg) for 6 months had a significant positive effect on triglycerides, LDL, HDL and total cholesterol levels in patients with stable coronary artery disease.

N. Sativa is thought to be effective in the prognosis of autoimmune diseases such as psoriasis, systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis and Behçet's disease by showing anti-inflammatory effect. When the studies on this subject were examined, it was observed that while some of the inflammation markers decreased, there was no effect in some others. The effects of *N. Sativa* on this issue are not clear.

Results and Conclusions

As a result, we see that traditional medicine is being re-exposed in the light of today's technology and knowledge. *N. Sativa*, which has been used since ancient times, has been a part of both religions, many different societies and traditional medicine. In today's conditions, herbs such as *N. Sativa* are frequently used again due to many reasons such as the less accessible and high price of medicines, the increase in ailments, and the popularization of the relationship between nutrition and health. It is thought that *N. Sativa* may have a positive and even therapeutic effect on oxidative stress and therefore on disorders caused or affected by oxidative stress. However, further clinical studies, human trials and clearer results on dose and toxicity are needed.

GİRİŞ

Bitkilerin şifalı etkilerinden ve sağlıklı beslenme ile ortalama yaşam beklentisi arasında yakın bir bağlantı olmasından dolayı son yıllarda, 'nutrasötikler' veya 'fonksiyonel gıdalar' kavramları sağlık bilincine sahip bireyler arasında popüler hale gelmiştir. Bu kavramlar

aynı zamanda diyetisyenlerin, gıda bilimcilerinin, doktorların yanı sıra gıda ve ilaç endüstrilerinin de dikkatini çekmiştir. Fonksiyonel gıdalar için küresel pazar genişledikçe, gelecek vaat eden bu alanı keşfetmek için kapsamlı araştırmalar artarak devam etmektedir.

Çörek otu (*N. Sativa*), Ranunculaceae familyasından ve Plantae krallığından yıllık çiçekli bir bitkidir. Çoğunlukla Batı Asya, Batı ve güney Avrupa, Akdeniz ve Kuzey Denizi bölgesinde yetişmektedir. Çiçeklerinin rengi; beyaz, pembe, sarı, açık mavi veya lavantadır ve 6-10 yapraktan oluşmaktadır. Bitkinin meyvesi, acı ve aromatik bir tada sahiptir ve içerisinde çokça siyah tohum taşıyan hacimli ve balon benzeri bir kapsülden oluşmaktadır (1).

Çörek otunun fitokimyasal bileşimi pek çok bitkide de olduğu gibi; yetiştirme bölgelerine, olgunluk aşamasına, işleme yöntemlerine ve izolasyon tekniklerine bağlı olarak değişmektedir. Genel olarak *N. Sativa* kg başına; 84 g lif, 216 g protein, 249 g serbest azot özü, 406 g yağ, 15,4 mg tiamin, 18 mg bakır, 57 mg niasin, 0,16 mg folik asit, 45 g kül, 38 g nem, 60 mg çinko, 105 mg demir, 527 mg fosfor, 1860 mg kalsiyum içermektedir (2). Çörek otu tohumlarında sabit yağ oranı yaklaşık %28,36'dır ve bunun %12,5'ini linolenik, oleik ve palmitik asit oluşturur, kalan yağ asitleri ise araşidonik ve eikosadienoik asit gibi çeşitli doymamış yağ asitleridir. Buna karşılık, doymuş yağ asitleri miristik, stearik ve palmitik asittir (3). Tohum yağının diğer bileşenleri ise sitronelil asetat, kolesterol, karvon, kampesterol, a-spinasterol, stigmalar terol, p-simen, β-sitosterol, palmitoleik, oleik, sitronellol, nigellondur ve limonendir (4). Bu çalışmanın amacı *N. Sativa*'nın oksidatif stres, hastalıklar ve sağlık üzerine etkisi ile ilişkili literatürdeki çalışmaları incelemektir.

Sağlık Üzerine Etkileri

N. Sativa, antik çağlardan beri dünyanın çeşitli medeniyetlerinde kullanılmaktadır. Çeşitli hastalıkları tedavi etme ve insan vücudundaki doğal iyileşme sürecini düzenleme potansiyeline sahip olduğu için "mucize tedavi" olarak önerilmektedir (5). Hint tıbbi kültürüne göre antelmintik, sarılık, aralıklı ateş, idrar söktürücü,

felç, emmenagog, cilt hastalıkları ve dispepsi gibi rahatsızlıklarda kullanılabilir (1,6). Geleneksel tıpta ise hastalar tarafından öksürükleri bastırmak, böbrek taşlarını parçalamak ve çocuk felcini tedavi etmek için kullanılmıştır (1,7). Timokinon (TQ), flavonoidler, alkaloidler ve tanenler, *N. Sativa*'nın aktif bileşenleridir (8,9). *N. Sativa*, ayrıca tanenler, terpenler, alkaloidler, glikozitler, saponinler ve steroidleri de içermektedir (10). *N. Sativa*'nın uçucu yağları daha büyük miktarlarda TQ içermektedir. Timokinon, yapısındaki Nigellon adı verilen bir karbonil polimer ile antiviral, antimikrobiyal, antitümör, antioksidasyon, antiinflamatuvar, kan glukozu regülasyonu, kas gevşemesi gibi terapötik işlevler göstermektedir (11-14). Bu sayede *N. Sativa* tohumları ve yağının; oksidatif stres, hipertansiyon hiperlipidemi, diyabet, yağlı karaciğer, inflamatuvar hastalıklar, astım, nörolojik hastalıklar, kanser üzerinde de etkisi olabileceği ve terapötik ajan vaadi veren bir bitki olabileceği düşünülmektedir. (15-20).

Antioksidan Etki

N. Sativa ve TQ, Nükleer faktör eritroid 2 (Nrf2), Nükleer faktör kappa B (NF-kB), Toll benzeri reseptör (TLR), Sirtuin 1 (SIRT1), Adenozin monofostaf ile aktive edilmiş protein kinaz (AMPK)-SIRT1- peroksizom proliferatör-aktive edici reseptör gamma koaktivator 1 alfa (PGC-1α), peroksizom proliferatör aktive edici reseptör (PPAR) ve Fosfotidilinositol 3-kinaz (PI3K) / Protein kinaz (Akt) gibi çoklu hücrel sinyal sistemlerini modüle eder. Böylece enzimatik antioksidanlar ile enzimatik olmayan antioksidanların ekspresyonunu artırır, çeşitli oksidatif belirteçler azalır ve antioksidan aktivite gösterir (19). Sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışmada, beş hafta boyunca kurşun asetat (2000 ppm) ile kontamine içme suyuna maruz kalan yetişkin erkek sıçanlara TQ (5 mg/kg/gün) verilmesiyle katalaz (CAT), glutatyon redüktaz (GR), glutatyon peroksidaz (GPx) ve süperoksit dismutaz (SOD) aktiviteleri indüklenerek toksik etkilerin iyileştiği ve karaciğerde glutatyon (GSH) düzeyini arttığı belirlenmiştir (21). Benzer şekilde sıçanlarda yapılan bir diğer çalışmada TQ (50mg / kg / gün) verilmesinin malondialdehit (MDA) düzeylerini düşürerek ve SOD enzim

düzeylerini yükselterek diyabetes mellitusun (DM) neden olduğu kardiyovasküler hastalık (KVH) riskini azalttığı bulunmuştur (22). Son yıllarda yapılan sistemik derleme ve meta analiz çalışmaları da *N. Sativa*'nın antioksidan etkisini kanıtlar niteliktedir. Mohit ve ark.'nın yaptığı 12 randomize kontrollü çalışmayı barındıran meta analize göre *N. Sativa* takviyesi C-reaktif protein (CRP) ve MDA konsantrasyonlarını önemli ölçüde azaltırken toplam antioksidan kapasiteyi (TAC) arttırmıştır fakat tümör nekroz faktörü alfada (TNF- α) herhangi bir etki gözlemlenmemiştir (23). Montazeri ve ark.'nın yaptığı 10 randomize kontrollü çalışmayı içeren meta analizde, *N. Sativa* tohumu ve tohum yağı uygulamasının serum yüksek hassasiyetli CRP (hs-CRP), TNF- α ve MDA düzeylerini önemli ölçüde azalttığı ve SOD ve TAC düzeylerini önemli ölçüde artırdığı belirlenmiştir (24). Benzer şekilde 11 randomize kontrollü çalışmayı içeren bir diğer meta analiz, *N. Sativa*'nın TAC ve SOD düzeylerinde hafif bir artışa neden olduğunu ve TNF- α düzeyinde önemli bir azalmaya yol açtığını göstermiştir. Bunun aksine, hs-CRP, interlökin 6 (IL-6) ve MDA düzeylerinde anlamlı bir etki görülmemiştir (25).

Östrojen serbest radikallere doğrudan etki ederek koruyucu işlev görmektedir (26). Postmenopozal dönemde östrojen yoksunluğu nedeniyle oksidatif stres artabilmektedir (27). Menopozlu 30 kadın üzerinde yapılan çalışmada, 2 ay boyunca katılımcılara kahvaltıda sonra 1 gr/gün *N. Sativa* (kapsülü) verilmiştir. Takviyeden önce ve sonra toplanan kan örnekleri karşılaştırıldığında, katılımcıların serum GSH düzeylerinde belirgin bir artış ve oksidatif stresin azaldığı görülmüştür (28). Mostafa ve ark.'nın yaptığı benzer bir çalışmada 2 ay boyunca 30 sağlıklı menopoz sonrası kadına sarımsakla birlikte 3 g/gün *N. Sativa* uygulanmış ve kan örnekleri alınarak takviyeden önce ve sonraki MDA, SDO ve GPx düzeyleri kıyaslanmıştır. Elde edilen sonuçlara göre sarımsakla birlikte 3 g /gün *N. Sativa* tüketiminin, MDA düzeylerini önemli ölçüde azalttığı ve SDO ve GPx düzeylerini önemli ölçüde artırdığı bulunmuştur (29).

Antidiyabetik Etki

Kan glukozunun kronik olarak yükselmesinin, reaktif oksijen türlerinin (ROS) aşırı üretimi yoluyla oksidatif stresi teşvik ettiği bildirilmiştir. Aşırı ROS düzeyleri insülin direncinde ve β -hücre disfonksiyonunda artışa neden olarak diyabetik komplikasyonların ilerlemesine katkıda bulunur. *N. Sativa*'nın antiinflamatuvar etkileri ile kan glukozunun yükselmesini yol açtığı komplikasyon ve hastalık risklerini azaltacağı düşünülmektedir (30). Diyabetik yaralı sıçanlarda yapılan bir çalışmada, *N. Sativa* esansiyel yağı, GPx, SOD ve CAT aktivitelerini ve GSH düzeyini artırarak yara iyileşme süreci ile ilişkilendirilen antioksidan kapasiteyi arttırdığı belirlenmiştir (31). Hadi ve ark.'nın 43 Tip 2 DM hastada yaptıkları çalışmada, müdahale grubuna 2 ay boyunca 1g/gün *N. Sativa* takviyesi uygulanmış, kontrol grubuna plasebo verilmiştir. *N. Sativa* takviyesi uygulanan grubu serum MDA düzeylerinde belirgin bir iyileşme olduğu belirlenmiştir (32). Bir diğer çalışmada 114 Tip 2 DM hasta dahil edilmiştir. Müdahale grubuna 1 yıl boyunca 2g/gün *N. Sativa* takviyesi verilmiş kontrol grubuna plasebo verilmiştir. Müdahale grubunun açlık kan glukozu, glukozillenmiş hemoglobin (HbA1c) ve insülin direncinde önemli bir düşüş olduğu, TAC, SOD, glutatyon düzeylerinde önemli bir artış olduğu saptanmıştır (33). Benzer şekilde 72 Tip 2 DM hastada yapılan bir diğer çalışmada müdahale grubuna 12 hafta boyunca 3 g / gün *N. Sativa* takviyesi uygulanırken kontrol grubuna plasebo verilmiştir. Müdahale grubunun açlık kan glukoz ve HbA1c düzeylerinde önemli bir azalma görülmüş fakat insülin düzeyleri ve insülin direnci üzerinde bir etki bulunmamıştır. (34). Diyabetik hemodiyaliz hastalarının dahil edildiği bir çalışmada hastalara 3 ay boyunca 2g/gün *N. Sativa* yağı veya plasebo uygulanmıştır. Plasebo ile kıyaslandığında *N. Sativa* yağı serum MDA, SOD, TAC, hs-CRP, kan glukoz ve HbA1c düzeyleri üzerinde önemli derecede iyileşme sağladığı ancak insülin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik olmadığı bulunmuştur (35). Kronik böbrek hastalığına eşlik eden diyabetik nefropatisi olan hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada, *N. Sativa* tedavisinin; kan glukozu, serum kreatinin, kan

üre ve 24 saat toplam idrar protein düzeylerinde önemli bir azalmaya ve glomerüler filtrasyon hızında, 24 saat toplam idrar hacminde ve hemoglobin düzeyinde bir artışa neden olduğunu gösterilmiştir (36).

Antidislipidemik, Antihipertansif Etki

Oksidatif stres genellikle hem diyabetik hem de hiperlipidemi durumlarıyla ilişkilidir. Hipertansiyon (HT), DM, sigara ve dislipidemi Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat (NADPH) oksidaz sistemini aktive ederek süperoksit anyonlarının aşırı üretimine neden olur. Bu koşullar ayrıca endotel disfonksiyonuna ve daha fazla ROS üretimine neden olur (37). *N. Sativa* hiperlipidemi de dahil olmak üzere çeşitli hastalıkların tedavisi ve önlenmesi için geleneksel tıpta kullanılmaktadır. *N. Sativa* tohumu ekstraktlarının hiperlipidemik sıçanların diyetine takviye edilmesi, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) düzeyini yükselterek ve total kolesterol, trigliseritler ve düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) düzeylerini düşürerek hiperlipidemik koşulları iyileştirdiği belirlenmiştir (38). Başka bir çalışmada, 6 ay boyunca statin (10-20 mg) ile birlikte 500 mg / gün *N. Sativa* alımının, stabil koroner arter hastalığı olan hastalarda trigliseritler, LDL, HDL ve toplam kolesterol düzeyleri üzerinde önemli olumlu etkisi olduğu bulunmuştur (39). Ghoreyshi ve ark.'nın yaptığı çalışmada, *N. Sativa*'nın oksidatif stresi azaltarak kardiyak hasarda ve fonksiyonlarda iyileşme sağladığı bildirilmiştir (40). Hipertansiyonu olan yaşlı hastalarda yapılan bir klinik çalışmada, *N. Sativa* uygulaması (28 gün boyunca günde iki kez 300 mg *N. Sativa* tohumu özü) kan basıncında hafif fakat istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir azalma göstermiştir (41). Bu çalışmanın tersine, *N. Sativa* sızma yağı kullanan hafif-orta şiddette hipertansiyonlu hiperlipidemik hastalar üzerinde yapılan klinik bir çalışmada ise *N. Sativa*, hastaların lipit profilleri ve kan basıncı üzerinde iyileşme göstermiştir (42). Badar ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada 1 yıl boyunca 2 g / gün *N. Sativa* kullanımı sonrası Tip 2 DM'li hastalarda toplam kolesterol ve LDL'de azalmayla birlikte HDL'de belirgin bir artış saptamıştır (43). Bu çalışmaların aksine metabolik sendromlu hastalarda yapılan bir çalışmada

günlük 100 gr ekmek tüketiminin (3 g çörek otu tozu ve 3 g buğday kepeği dahil), hastalarda 2 ay sonra trigliserit, toplam kolesterol, LDL ve HDL düzeyleri üzerinde hiçbir etkisi olmadığı görülmüştür (44). Elfouly ve ark. 6 hafta boyunca atorvastatin ilacı ile birlikte 1 g / gün *N. Sativa* tohum ekstraktı takviyesinin, dislipidemili yetişkin hastaların lipit profillerinde herhangi bir etkisi olmadığını bildirmiştir (45).

Anti-Hepatik Steatoz Etki

Rashidmayvan ve ark. tarafından yapılan bir çalışmaya 44 alkolsüz yağlı karaciğer hastası dahil edilmiş 3 ay boyunca müdahale grubuna 1 g/gün *N. Sativa* yağı verilmiştir. 3 ay sonunda plasebo grubu ile kıyaslandığında açlık glukoz düzeyinde, kan lipid profillerinde ve karaciğer enzimlerinde belirgin bir azalma bulunurken serum insülin düzeyleri üzerinde herhangi bir etki gözlemlenmemiştir (46). Bunun aksine alkolsüz yağlı karaciğer hastalarına 3 ay boyunca 2 mg/gün *N. Sativa* veya plasebo verilmiştir. Plasebo ile kıyaslandığında *N. Sativa* alan grubun serum glukoz, insülin ve insülin direnci düzeylerinin azaldığı, kantitatif insülin duyarlılığı kontrol indeksinin arttığı bulunmuştur. Buna ek olarak müdahale grubunun hepatik steatoz yüzdesi anlamlı olarak azalmış fakat lipid profillerinde anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır (47).

Antiinflamatuvar Etki

Sedef hastalığı, sistemik lupus eritematozus (SLE) romatizmal artrit (RA) ve Behçet hastalığı gibi otoimmün hastalıklar bağışıklık hücrelerinin aşırı aktivasyonuna ve kronik inflamasyona yol açan çevresel ve genetik faktörlerin kombinasyonundan kaynaklanır. Bu durum T yardımcı 1 ve 2 lenfositlerinin aşırı aktivasyonuna, çeşitli sitokinlerin serbestleşmesine ve hücreler üzerinde zararlı etki yapan serbest radikallerin aşırı üretimine neden olmaktadır (48-53). *N. Sativa*'nın anti-inflamatuvar etkileri, interlökin 1 β (IL-1 β), IL-6 ve TNF- α gibi inflamatuvar sitokinlerini baskılanması, interlökin 10 (IL-10) gibi anti-inflamatuvar sitokinlerin üretimini artırması ve stimülasyon ile ilişkilendirilmiştir. Hafif ile orta şiddette romatoid artritli hastalarda *N. Sativa* yağının etkisini inceleyen çalışma, 2 ay süre ile 1 g / gün *N. Sativa* yağının uygulamasından sonra

plaseboya kıyasla CRP düzeylerinde önemli ölçüde azalma olduğu görülmüştür (54). Hadi ve ark.'nın romatoid artritli hastalarda yaptığı çalışmada, hastalara 2 ay boyunca 1 g/gün *N. Sativa* veya plasebo verilmiştir. Müdahale grubunun başlangıçtaki verileri ile kıyaslandığında serum IL-10 düzeyinin arttığı, MDA ve nitrik oksit düzeylerinin anlamlı olarak azaldığı bulunurken SOD, CAT, TAC ve TNF- α düzeylerinde değişme olmadığı belirlenmiştir (55). Romatoid artiritte olduğu gibi Behçet hastalarında da *N. Sativa*'nın etkileri belirgin değildir. *N. Sativa*'nın Behçet hastalığı üzerindeki etkilerini inceleyen bir çalışmada 2 ay boyunca müdahale grubuna 1 g/gün *N. Sativa* yağı ve kontrol grubuna plasebo verilmiştir. Plasebo ile kıyaslandığında *N. Sativa* yağı kullanımının, MDA, TAC, hs-CRP, IL-10 veya TNF-a düzeylerini istatistiksel olarak önemli ölçüde değiştirmediğini göstermiştir (56). Benzer bir çalışmada Behçet hastalarına 1 yıl boyunca 1 g/gün *N. Sativa* yağı veya plasebo verilmiştir. *N. Sativa* yağı verilen grupta hastalık aktivitesi azalmasına rağmen iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. SLE hastalarında yapılan bir çalışmada SLE hastalarına *N. Sativa* ve E vitamini verilmiştir. Takviye sonrasında hastaların serum SOD ve GSH düzeylerinin dikkat çekici olarak arttığı bulunmuştur (57).

Alerjik astım, dünya çapında her yaşta yaklaşık 300 milyon insanı etkileyen her on yılda bir prevalansında %50 artış olan çok ciddi bir halk sağlığı sorunu olarak kabul edilmektedir. Alerjik inflamasyon ayrıca sıklıkla ROS'un artan üretimi ile ilişkilidir ve astım hastalarının hava yollarındaki ortam, serbest radikal aracılı reaksiyonlar için uygundur. Artan oksidatif stresin neden olduğu inflamasyonun astımlı hastaların hava yollarında meydana geldiği gösterilmiştir. Alerjik astımlı farelerde yapılan bir çalışmada TQ'nun, interlökin 4 (IL-4) ve nitrik oksit (NO) düzeylerini düşürdüğü belirlenmiştir (58). Astım hastalarında yapılan bir diğer çalışmada 1 ay boyunca 1 g/gün *N. Sativa* yağı kapsülü takviye olarak kullanılmıştır. Plaseboya kıyasla, astım semptomlarının ve eozinofil düzeylerinin önemli ölçüde iyileştiği bulunmuştur (20).

Nöroprotektif Ve Antinörotoksik Etki

N. Sativa'nın ve TQ'nun hiperlipidemi, KVH, DM, HT, otoimmün kronik inflamatuvar hastalıklar üzerinde etkisi olduğu gibi benzer antioksidan mekanizmaları indükleyerek nörotoksisiteyi önleyeceği ve nöroprotetif etki göstereceği bu sayede nörolojik hastalıklar üzerinde etkili olabileceği düşünülmektedir. Alzheimerlı hayvan modelleri üzerinde yapılan çalışmalarda TQ'nun hücre içi antioksidan düzeylerini arttırarak ve ROS oluşumu, hücre ölümü ve apoptozu inhibe ederek nöronları nörotoksiteden koruduğu bildirilmiştir (59,60). Parkinsonlu sıçanlarda yapılan bir diğer çalışmada TQ'nun, Parkinson hastalığının motor defektlerini önlediği ve nöron koruyucu özellik gösterdiği bulunmuştur (61). Benzer şekilde parkinsonlu sıçanlarda yapılan bir diğer çalışmada *N. Sativa* uygulamasının glutatyon ve toplam protein düzeylerini arttırdığı ve hastalık üzerinde terapötik bir etkiye sahip olduğu belirlenmiştir (62). İnatçı epilepsi hastalarında 1 aylık süre ile antiepileptik ilaçlarla birlikte 40-80 mg / kg / gün *N. Sativa* yağı takviyesi, serum TAC düzeylerinde klinik olarak anlamlı bir iyileşmeye yol açarken serum MDA düzeylerinde anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir. (63).

Antikanserojenik Etki

N. Sativa ve TQ kanser proliferasyonu, apoptoz, hücre döngüsü düzenlemesi, karsinogenez, anjiyogenez ve metastazda rol oynayan çeşitli hücresel yolların düzenlenmesinde rol oynamaktadır (64). *N. Sativa* ve TQ'nun kanser karşıtı işlevlerini çoğunluğu hücre redoks sistemleriyle ilgili olmakla beraber büyüme faktörü sinyal sistemlerine doğrudan etki ederek hücre çoğalmasını, metastazı ve tümör büyümesini engelleyebileceği öne sürülmüştür. *N. Sativa* ve TQ'nun akciğer, kan, deri, kolon, hepatik, prostat, meme ve böbrek gibi farklı kanser türlerinde antikanserojenik etki gösterdiği belirtilmiştir (65). Fakat bu çalışmaların büyük çoğunluğu hayvan modellerinde veya in vitro olarak yürütülmüştür. Farelerde yapılan bir çalışmada TQ'nun tümör büyümesini inhibe ettiği ve meme kanseri hücresinde metastatik süreci azalttığı belirlenmiştir (66). Bir başka çalışmada *N. Sativa*'nın insan kolorektal

adenokarsinom hücrelerinde apoptoz ve nekrozu indükleyerek doza ve zamana bağlı bir şekilde hücre canlılığı baskıladığı bulunmuştur (67). N-Nitrosodietilamin (NDEA) ile tedavi edilen sıçanlarda, TQ'nun antiproliferatif aktiviteler gösterdiği ve hücre döngüsünü düzenleyerek hepatik tümörigenezi inhibe ettiği saptanmıştır (68). Monokrotalin ile tedavi edilen akciğer kanserli sıçanlara TQ verilmesinin kanser apoptozisini arttırdığı ve p38 mitojenle aktive olan protein kinaz (p38MAPK)/NF- κ B sinyal yolağı aracılığıyla pulmoner arter yeniden şekillenmesini inhibe etti görülmüştür (69).

Güvenilir Doz Aralığı

Son yıllarda, alternatif terapilere geleneksel tıbbı yönelim artmıştır. Kolay ulaşılabilir ve daha güvenilir olabileceği gibi pek çok nedenle bitkisel ilaçlar veya takviyeler ilgi çekmektedir. Dolayısıyla bu 'şifacı bitkiler'in ne şekilde ve ne kadar kullanılacağı, herhangi bir toksik etkisi olup olmadığı merak konusu olmuştur. Bir toksisite çalışmasına göre *N. Sativa* tohum ekstraktının (50 mg/kg) 5 gün boyunca sıçanlara intraperitoneal olarak uygulanması, karaciğer ve böbrek fonksiyonunun göstergesi olan çeşitli enzimlerin ve metabolitlerin aktivitelerini önemli ölçüde etkilemediği belirlenmiştir (70). *N. Sativa* tohum yağının sıçanlarda ve farelerde 10 mL/kg'a kadar olan dozlarda oral olarak uygulanmasının, 48 saat gözlem süresi boyunca herhangi bir mortalite veya açık toksisiteye neden olmadığı bulunmuştur (71). *N. Sativa*'nın sıçanlara 3 ay boyunca 10 ml/kg'lık bir dozda uygulanmasının mortalitede veya hepatik enzimlerde değişikliğe yol açmadığı görülmüştür (72). Benzer şekilde *N. Sativa* tozunun, karaciğer fonksiyonu üzerindeki toksik etkisini belirlemek için sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışmada, sıçanlar rastgele dört gruba ayrılmış [kontrol (normal diyet alan); düşük doz (0,01 g/kg/gün); normal doz (0,1 g/kg/gün) ve yüksek doz (1 g/kg/gün)] ve 28 gün boyunca *N. Sativa* takviyesi uygulanmıştır. Çalışma sonucunda alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) düzeylerinde anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır. Histopatolojik değerlendirmede ise normal ve yüksek dozlarda *N. Sativa* ile tedavi edilen grupta yağ dejenerasyonunda minimal düzeyde

fark görülmüş, enflamasyon ve nekroza rastlanmamıştır (73). Timokinonun Letal Doz50 (LD50) değerinin 2.4 g/kg (aralık olarak 1.52–3.77) olduğu bulunmuştur (Badary et al., 1998). Yüksek dozların (2 g/kg veya daha fazla) solunumda hipoaktivite ve zorluğa neden olduğu saptanmıştır. Biyokimyasal olarak, bu yüksek dozlar, plazma metabolitleri ve enzimlerindeki önemli artışlarla kanıtlandığı gibi, karaciğer, böbrek ve kalpteki GSH konsantrasyonlarının artışı ve karaciğer ve böbrek hasarlarına yol açtığı görülmüştür (74). Toksikite ölçmeyi hedefleyen çalışmalar genellikle hayvan deneyleridir. Bununla beraber, *N. Sativa*'nın farklı formları bulunmaktadır. *N. Sativa*'nın hangi formda verildiği (toz, ham yağ vb.), etken maddesi olan TQ' veya *N. Sativa* olarak kullanım yolları, verilmiş şekli (oral veya intraperitoneal vb.), verilmiş süresi oldukça değişkenlik göstermektedir. Bu nedenle doz konusunda net bir sonuca varmak zordur.

Sonuç olarak; geleneksel tıbbın, günümüz teknoloji ve bilgileri ışığında yeniden göz önüne serildiğini her geçen gün görmekteyiz. Eski çağlardan beri kullanılan *N. Sativa* hem dinlerin hem birçok farklı toplumun hem de geleneksel tıbbın bir parçası olmuştur. Günümüz şartlarında ilaçların daha az ulaşılabilir ve yüksek fiyatlı olması, rahatsızlıkların artması, beslenme ve sağlık ilişkisinin popüler hale gelmesi gibi pek çok sebepten dolayı *N. Sativa* gibi bitkiler tekrar sıklıkla kullanılmaya başlanmıştır. *N. Sativa*'nın oksidatif stres ve dolayısıyla oksidatif stresin yol açtığı veya etkilediği rahatsızlıklar üzerinde olumlu ve hatta terapötik bir etkisi olabileceği düşünülmektedir. Fakat bu konuda daha fazla ileri klinik çalışmaya, insan deneylerine, doz ve toksisite konusunda daha net sonuçlara ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKÇA

- Ahmad, A., Husain, A., Mujeeb, M., Khan, S. A., Najmi, A. K., Siddique, N. A., Damanhour, Z. A., & Anwar, F. (2013). A review on therapeutic potential of *Nigella sativa*: A miracle herb. *Asian Pacific journal of tropical biomedicine*, 3(5), 337-352. [https://doi.org/10.1016/S2221-1691\(13\)60075-1](https://doi.org/10.1016/S2221-1691(13)60075-1)
- Takruri, H. R., & Dameh, M. A. (1998). Study of the nutritional value of black cumin seeds (*Nigella sativa*L). *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 76(3), 404-410. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0010\(199803\)76:3%3C404::aid-jsfa964%3E3.0.co;2-l](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0010(199803)76:3%3C404::aid-jsfa964%3E3.0.co;2-l)
- Hajhashemi, V., Ghannadi, A., & Jafarabadi, H. (2004). Black cumin seed essential oil, as a potent analgesic and antiinflammatory drug. *Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives*, 18(3), 195-199. <https://doi.org/10.1002/ptr.1390>
- Rastogi, R. P., Mehrotra, B. N., Pastogi, R. P. (1993). Compendium of Indian Medicinal plants. Central Drug Research Institute. Lucknow and Publications & Information Directorate, New Delhi, India, 2,10.
- Goreja, W. G. (2003). *Black seed. Nature's Miracle, Remedy*. Amazing Herbs Press.
- Warrier, P. K. (1993). *Indian medicinal plants: a compendium of 500 species* (Vol. 5). Orient Blackswan.
- Al-Kalaf, M. I., Ramadan, K. S. (2013). Antimicrobial and anticancer activity of *Nigella sativa* oil a review Australian. *J Basic Appl Sci Res*, 7, 505-514.
- Gali-Muhtasib, H., El-Najjar, N., & Schneider-Stock, R. (2006). The medicinal potential of black seed (*Nigella sativa*) and its components. *Advances in Phytomedicine*, 2, 133-153. [https://doi.org/10.1016/s1572-557x\(05\)02008-8](https://doi.org/10.1016/s1572-557x(05)02008-8)
- Mohsen, Z. A., Ghani, S. W., & Hussein, J. M. (2009). Study of the effect of black seed extract in some bacteria that cause urinary tract infection. *J. Kerbala Univ*, 7, 156-160.
- AL-Mousawi, A. H., Jassim, A. N., & Al-Zendi, S. K. J. (2009). The effect of hot water and ethanol extract of *Nigella sativa* in immune system of Albino Mice. *Baghdad Science Journal*, 6(2). <https://doi.org/10.21123/bsj.2009.6.2.235-243>
- Salem, M. L. (2005). Immunomodulatory and therapeutic properties of the *Nigella sativa* L. seed. *International immunopharmacology*, 5(13-14), 1749-1770. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2005.06.008>
- Nautiyal, O. H. (2019). Black seed (*Nigella sativa*) oil. *Fruit Oils: Chemistry and Functionality*, 839-857. https://doi.org/10.1007/978-3-030-12473-1_46
- Ojueromi, O. O., Oboh, G., & Ademosun, A. O. (2022). Effect of black seeds (*Nigella sativa*) on inflammatory and immunomodulatory markers in *Plasmodium berghei*-infected mice. *Journal of food biochemistry*, 46(11), e14300. <https://doi.org/10.1111/jfbc.14300>
- Janfaza, S., & Janfaza, E. (2012). The study of pharmacologic and medicinal valuation of thymoquinone of oil of *Nigella sativa* in the treatment of diseases. *Annals of Biological Research*, 3(4), 1953-1957.
- El-Dakhakhny, M., Barakat, M., Abd El-Halim, M., & Aly, S. M. (2000). Effects of *Nigella sativa* oil on gastric secretion and ethanol induced ulcer in rats. *Journal of ethnopharmacology*, 72(1-2), 299-304. [https://doi.org/10.1016/s0378-8741\(00\)00235-x](https://doi.org/10.1016/s0378-8741(00)00235-x)
- Hosseinzadeh1ABCDEF, H., Parvardeh2ABCDEF, S., Nassiri-Asl2A, M., & Mansouri2A, M. T. (2005). Intracerebroventricular administration of thymoquinone, the major constituent of *Nigella sativa* seeds, suppresses epileptic seizures in rats. *Med Sci Monit*, 11(4), 110.
- Khonche A, Gholamian M, Kianbakht S, Hussein H, Mohtashami R, Bayatpoor ME, Mirzadeh M, Mashayekh A, Hosseini MA (2018). Effectiveness of *Nigella sativa* oil on patients with non-alcoholic fatty liver: A randomized double-blind placebo-controlled trial. *Acad. J. Med. Plants*. 6(10): 307-312. <https://doi.org/10.15413/ajmp.2018.0152>
- Azizi, F., Ghorat, F., Rakhshani, M. H., & Rad, M. (2019). Comparison of the effect of topical use of *Nigella Sativa* oil and diclofenac gel on osteoarthritis pain in older people: A randomized, double-blind, clinical trial. *Journal of Herbal Medicine*, 16, 100259. <http://dx.doi.org/10.1016/j.hermed.2019.100259>
- Hannan, M. A., Rahman, M. A., Sohag, A. A. M., Uddin, M. J., Dash, R., Sikder, M. H., ... & Kim, B. (2021). Black cumin (*Nigella sativa* L.): A comprehensive review on phytochemistry, health benefits, molecular pharmacology, and safety. *Nutrients*, 13(6), 1784. <https://doi.org/10.3390/nu13061784>
- Koshak, A., Wei, L., Koshak, E., Wali, S., Alamoudi, O., Demerdash, A., ... & Heinrich, M. (2017). *Nigella sativa* supplementation improves asthma

- control and biomarkers: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Phytotherapy Research*, 31(3), 403-409. <https://doi.org/10.1002/ptr.5761>
21. Mabrouk, A. (2017). Protective effect of thymoquinone against lead-induced antioxidant defense system alteration in rat liver. *Acta Biologica Hungarica*, 68(3), 248-254. <https://doi.org/10.1556/018.68.2017.3.2>
 22. Liu, H., Liu, H. Y., Jiang, Y. N., & Li, N. (2016). Protective effect of thymoquinone improves cardiovascular function, and attenuates oxidative stress, inflammation and apoptosis by mediating the PI3K/Akt pathway in diabetic rats. *Molecular medicine reports*, 13(3), 2836-2842. <https://doi.org/10.3892/mmr.2016.4823>
 23. Mohit, M., Farrokhzad, A., Faraji, S. N., Heidarzadeh-Esfahani, N., & Kafeshani, M. (2020). Effect of Nigella sativa L. supplementation on inflammatory and oxidative stress indicators: A systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. *Complementary Therapies in Medicine*, 54, 102535. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2020.102535>
 24. Montazeri, R. S., Fatahi, S., Sohoulı, M. H., Abu-Zaid, A., Santos, H. O., Gáman, M. A., & Shidfar, F. (2021). The effect of nigella sativa on biomarkers of inflammation and oxidative stress: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Food Biochemistry*, 45(4), e13625. <https://doi.org/10.1111/jfbc.13625>
 25. Malekian, S., Ghassab-Abdollahi, N., Mirghafourvand, M., & Farshbaf-Khalili, A. (2021). The effect of Nigella sativa on oxidative stress and inflammatory biomarkers: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Complementary and Integrative Medicine*, 18(2), 235-259. <https://doi.org/10.1515/jcim-2019-0198>
 26. Baltgalvis, K. A., Greising, S. M., Warren, G. L., & Lowe, D. A. (2010). Estrogen regulates estrogen receptors and antioxidant gene expression in mouse skeletal muscle. *PloS one*, 5(4), e10164. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0010164>
 27. Sanchez-Rodriguez; M. A., Zacarias-Flores, M., Arronte-Rosales, A., Correa-Munoz, E., & Mendoz-Nunez, V. M. (2012). Menopause as a risk factor for oxidative stress. *Menopause*, 19(3), 361-367. <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e318229977d>
 28. Ibrahim, R. M., Hamdan, N. S., Ismail, M., Saini, S. M., Abd Rashid, S. N., Abd Latiff, L., & Mahmud, R. (2014). Protective effects of Nigella sativa on metabolic syndrome in menopausal women. *Advanced pharmaceutical bulletin*, 4(1), 29. <https://doi.org/10.5681/apb.2014.005>
 29. Mostafa R M, Moustafa Y M, Mirghani Z, AlKusayer G M, Moustafa K M. Antioxidant effect of garlic (*Allium sativum*) and black seeds (*Nigella sativa*) in healthy postmenopausal women. *SAGE Open Med.* 2013;1. <https://doi.org/10.1177/2050312113517501>
 30. Hallajzadeh, J., Milajerdi, A., Mobini, M., Amirani, E., Azizi, S., Nikkhah, E., ... & Mirhashemi, S. M. (2020). Effects of Nigella sativa on glycemic control, lipid profiles, and biomarkers of inflammatory and oxidative stress: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Phytotherapy Research*, 34(10), 2586-2608. <https://doi.org/10.1002/ptr.6708>
 31. Betul, A. Y., & Semin, G. (2019). Wound healing effects of Nigella sativa L. essential oil in streptozotocin induced in diabetic rats. *GSC Biological and Pharmaceutical Sciences*, 7(3). <https://doi.org/10.30574/gscbps.2019.7.3.0095>
 32. Hadi, S., Mirmiran, P., Daryabeygikhotbehsara, R., & Hadi, V. (2018). Effect of Nigella sativa oil extract on inflammatory cytokine response and oxidative stress among people with type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. <https://doi.org/10.1002/ptr.6990>
 33. Kaatabi, H., Bamosa, A. O., Badar, A., Al-Elq, A., Abou-Hozafa, B., Lebda, F., ... & Al-Almaie, S. (2015). Nigella sativa improves glycemic control and ameliorates oxidative stress in patients with type 2 diabetes mellitus: placebo controlled participant blinded clinical trial. *PloS one*, 10(2), e0113486. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0113486>
 34. Heshmati, J., Namazi, N., Memarzadeh, M. R., Taghizadeh, M., & Kolahdooz, F. (2015). Nigella sativa oil affects glucose metabolism and lipid concentrations in patients with type 2 diabetes: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Food Research International*, 70, 87-93. <http://dx.doi.org/10.1016/j.foodres.2015.01.030>
 35. Rahmani, A., Niknafs, B., Naseri, M., Nouri, M., & Tarighat-Esfanjani, A. (2022). Effect of Nigella Sativa Oil on Oxidative Stress, Inflammatory, and Glycemic Control Indices in Diabetic Hemodialysis Patients: A Randomized Double-Blind, Controlled Trial. *Evidence-based complementary and alternative medicine : eCAM*, 2022, 2753294. <https://doi.org/10.1155/2022/2753294>
 36. Ansari Z M, Nasiruddin M, Khan RA, Haque S F.

- (2017). Protective role of *Nigella sativa* in diabetic nephropathy: A randomized clinical trial. *Saudi J. Kidney Dis. Transplant*, 28(1), 9–14 <https://doi.org/10.4103/1319-2442.198093>
37. Kattoor, A. J., Pothineni, N., Palagiri, D., & Mehta, J. L. (2017). Oxidative stress in atherosclerosis. *Current Atherosclerosis Reports*, 19, 1-11. <https://doi.org/10.1007/s11883-017-0678-6>
 38. Ahmad, S. H. A. H. Z. A. D., Chughtai, A., Hussain, R. I. Z. W. A. N. A., & Iqbal, S. H. A. Z. I. A. (2017). Physiological and biochemical role of *nigella sativa* in hyperlipidemic albino rats a comparative study. *Pak. J. Med. Health Sci*, 11, 195-196.
 39. Tasawar, Z., Siraj, Z., Ahmad, N., & Lashari, M. H. (2011). The effects of *Nigella sativa* (Kalonji) on lipid profile in patients with stable coronary artery disease in Multan, Pakistan. *Pakistan journal of nutrition*, 10(2), 162-167. <https://doi.org/10.3923/pjn.2011.162.167>
 40. Ghoreyshi, M., Mahmoudabady, M., Bafadam, S., & Niazmand, S. (2020). The protective effects of pharmacologic postconditioning of hydroalcoholic extract of *Nigella sativa* on functional activities and oxidative stress injury during ischemia-reperfusion in isolated rat heart. *Cardiovascular Toxicology*, 20, 130-138. <https://doi.org/10.1007/s12012-019-09540-x>
 41. Rizka A, Setiati S, Lydia A, Dewiasty E. (2017). Effect of *Nigella sativa* Seed Extract for Hypertension in Elderly: A Double-blind, Randomized Controlled Trial. *Acta Med. Indones*. 49(4), 307–313.
 42. Hussain, N., Majid, S. A., Abbasi, M. S., Hussain, M. A., Rehman, K., Khan, M. Q., ... & Habib, T. (2017). Use of black seed (*Nigella sativa* L.) oil in the management of hypertensive and hyperlipidemic individuals of district Muzaffarabad, Azad Kashmir, Pakistan. *Applied Ecology & Environmental Research*, 15(4). http://dx.doi.org/10.15666/aeer/1504_031048
 43. Badar, A., Kaatabi, H., Bamosa, A., Al-Elq, A., Abou-Hozafa, B., Lebda, F., ... & Al-Almaie, S. (2017). Effect of *Nigella sativa* supplementation over a one-year period on lipid levels, blood pressure and heart rate in type-2 diabetic patients receiving oral hypoglycemic agents: nonrandomized clinical trial. *Annals of Saudi medicine*, 37(1), 56-63. <https://doi.org/10.5144/0256-4947.2017.56>
 44. Mohtashami, A., Mahaki, B., Azadbakht, L., & Entezari, M. H. (2016). Effects of bread with *Nigella sativa* on lipid profiles, apolipoproteins and inflammatory factor in metabolic syndrome patients. *Clinical nutrition research*, 5(2), 89-95. <https://doi.org/10.7762/cnr.2016.5.2.89>
 45. Elfouly, A. E., Ismail, M. A., Kamal, H. M., Ahmed, S. A., & Fiala, L. E. (2019). A randomized controlled trial measuring the effect of *Nigella sativa* extract on lipid profile in adult patients with dyslipidemia attending family practice clinic.". *Ismailia, Egypt: Suez Canal University Hospital*. [https://doi.org/10.1016/s0378-8741\(00\)00235-x](https://doi.org/10.1016/s0378-8741(00)00235-x)
 46. Rashidmayvan, M., Mohammadshahi, M., Seyedian, S. S., & Haghhighizadeh, M. H. (2019). The effect of *Nigella sativa* oil on serum levels of inflammatory markers, liver enzymes, lipid profile, insulin and fasting blood sugar in patients with non-alcoholic fatty liver. *Journal of diabetes & metabolic disorders*, 18, 453-459. <https://doi.org/10.1007/s40200-019-00439-6>
 47. Darand, M., Darabi, Z., Yari, Z., Hedayati, M., ShahrbaF, M. A., Khoncheh, A., ... & Hekmatdoost, A. (2019). The effects of black seed supplementation on cardiovascular risk factors in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Phytotherapy Research*, 33(9), 2369-2377. <https://doi.org/10.1002/ptr.6424>
 48. Doğan, P., Tanrikulu, G., Soyuer, Ü., & Köse, K. (1994). Oxidative enzymes of polymorphonuclear leucocytes and plasma fibrinogen, ceruloplasmin, and copper levels in Behcet's disease. *Clinical biochemistry*, 27(5), 413-418. [https://doi.org/10.1016/0009-9120\(94\)90046-9](https://doi.org/10.1016/0009-9120(94)90046-9)
 49. Sharifian, A., Farahani, S., Pasalar, P., Gharavi, M., & Aminian, O. (2005). Shift work as an oxidative stressor. *Journal of circadian rhythms*, 3(1), 1-3. <https://doi.org/10.1186/1740-3391-3-15>
 50. Mantas, C. (1999). Serum levels of Th2 cytokines IL-4 and IL-10 in Behcet's disease. *J Rheumatol*, 26, 510-512.
 51. Köse, K., Doğan, P., Asçıoğlu, M., Erkiş, K., & Asçıoğlu, Ö. (1995). Oxidative stress and antioxidant defenses in plasma of patients with Behcet's disease. *The Tohoku journal of experimental medicine*, 176(4), 239-248. <https://doi.org/10.1620/tjem.176.239>
 52. Takeno, M., Kariyone, A. I., Yamashita, N., Takiguchi, M., Mizushima, Y., Kaneoka, H., & Sakane, T. (1995). Excessive function of peripheral blood neutrophils from patients with behcet's disease and from hla-b51 transgenic mice. *Arthritis & Rheumatism*, 38(3), 426-433.

- <https://doi.org/10.1002/art.1780380321>
53. Nielsen, F., Mikkelsen, B. B., Nielsen, J. B., Andersen, H. R., & Grandjean, P. (1997). Plasma malondialdehyde as biomarker for oxidative stress: reference interval and effects of life-style factors. *Clinical chemistry*, 43(7), 1209-1214. <https://doi.org/10.1093/clinchem/43.7.1209>
 54. Kheirouri, S., Hadi, V., & Alizadeh, M. (2016). Immunomodulatory effect of Nigella sativa oil on T lymphocytes in patients with rheumatoid arthritis. *Immunological investigations*, 45(4), 271-283. <https://doi.org/10.3109/08820139.2016.1153649>
 55. Hadi, V., Kheirouri, S., Alizadeh, M., Khabbazi, A., & Hosseini, H. (2016). Effects of Nigella sativa oil extract on inflammatory cytokine response and oxidative stress status in patients with rheumatoid arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Avicenna journal of phytomedicine*, 6(1), 34.
 56. Amizadeh, S., Rashtchizadeh, N., Khabbazi, A., Ghorbanihaghjo, A., Ebrahimi, A. A., Vatankeh, A. Mahdavi A.M., & Taghizadeh, M. (2020). Effect of Nigella sativa oil extracts on inflammatory and oxidative stress markers in Behcet's disease: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Avicenna journal of phytomedicine*, 10(2), 181.
 57. Shahba, A., Esheba, N. E., Fooda, A. A., El-Dardiry, S., Wagih, A., & el-Deeb, O. (2015). Effect of nigella sativa and vitamin E on some oxidative/nitrosative biomarkers in systemic lupus erythematosus patients. *Life Sci J*, 12, 157-62.
 58. Khaldi, T., Chekchaki, N., Boumendjel, M., Taibi, F., Abdellaoui, M., Messarah, M., & Boumendjel, A. (2018). Ameliorating effects of Nigella sativa oil on aggravation of inflammation, oxidative stress and cytotoxicity induced by smokeless tobacco extract in an allergic asthma model in Wistar rats. *Allergologia et Immunopathologia*, 46(5), 472-481. <https://doi.org/10.1016/j.aller.2018.02.005>
 59. Alhibshi, A. H., Odawara, A., & Suzuki, I. (2019). Neuroprotective efficacy of thymoquinone against amyloid beta-induced neurotoxicity in human induced pluripotent stem cell-derived cholinergic neurons. *Biochemistry and biophysics reports*, 17, 122-126. <https://doi.org/10.1016/j.bbrep.2018.12.005>
 60. Ismail, N., Ismail, M., Azmi, N. H., Bakar, M. F. A., Yida, Z., Abdullah, M. A., & Basri, H. (2017). Thymoquinone-rich fraction nanoemulsion (TQRFNE) decreases A β 40 and A β 42 levels by modulating APP processing, up-regulating IDE and LRP1, and down-regulating BACE1 and RAGE in response to high fat/cholesterol diet-induced rats. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 95, 780-788. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.08.074>
 61. Ebrahimi, S. S., Oryan, S., Izadpanah, E., & Hassanzadeh, K. (2017). Thymoquinone exerts neuroprotective effect in animal model of Parkinson's disease. *Toxicology letters*, 276, 108-114. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2017.05.018>
 62. Sandhu, K. S., & Rana, A. C. (2013). Evaluation of anti parkinson's activity of Nigella sativa (kalonji) seeds in chlorpromazine induced experimental animal model. *mortality*, 22(5), 23.
 63. Shawki, M., El Wakeel, L., Shatla, R., El-Saeed, G., Ibrahim, S., & Badary, O. (2013). The clinical outcome of adjuvant therapy with black seed oil on intractable paediatric seizures: a pilot study. *Epileptic disorders*, 15, 295-301. <https://doi.org/10.1684/epd.2013.0602>
 64. Mahmoud, Y. K., & Abdelrazek, H. M. (2019). Cancer: Thymoquinone antioxidant/pro-oxidant effect as potential anticancer remedy. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 115, 108783. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.108783>
 65. Ansary, J., Giampieri, F., Forbes-Hernandez, T. Y., Regolo, L., Quinzi, D., Gracia Villar, S., Garcia Villena, E., Tutusaus Pifarre, K., Alvarez-Suarez, J.M., Battino, M., & Cianciosi, D. (2021). Nutritional value and preventive role of Nigella sativa L. and its main component thymoquinone in cancer: an evidenced-based review of preclinical and clinical studies. *Molecules*, 26(8), 2108. <https://doi.org/10.3390/molecules26082108>
 66. Khan, M. A., Tania, M., Wei, C., Mei, Z., Fu, S., Cheng, J., ... & Fu, J. (2015). Thymoquinone inhibits cancer metastasis by downregulating TWIST1 expression to reduce epithelial to mesenchymal transition. *Oncotarget*, 6(23), 19580. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.3973>
 67. Rooney, S., & Ryan, M. F. (2005). Effects of alpha-hederin and thymoquinone, constituents of Nigella sativa, on human cancer cell lines. *Anticancer research*, 25(3B), 2199-2204.
 68. Raghunandhakumar, S., Paramasivam, A., Senthilraja, S., Naveenkumar, C., Asokkumar, S., Binuclara, J., ... & Devaki, T. (2013). Thymoquinone inhibits cell proliferation through regulation of G1/S phase cell cycle transition in N-nitrosodiethylamine-induced experimental rat hepatocellular carcinoma. *Toxicology letters*, 223(1), 60-72. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2013.08.018>

69. Zhu, N., Zhao, X., Xiang, Y., Ye, S., Huang, J., Hu, W., ... & Zeng, C. (2016). Thymoquinone attenuates monocrotaline-induced pulmonary artery hypertension via inhibiting pulmonary arterial remodeling in rats. *International Journal of Cardiology*, 221, 587-596. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.06.192>
70. El Daly, E. S. (1998). Protective effect of cysteine and vitamin E, Crocus sativus and Nigella sativa extracts on cisplatin-induced toxicity in rats. *Journal de pharmacie de Belgique*, 53, 87-95.
71. Khanna, T., Zaidi, F. A., & Dandiya, P. C. (1993). CNS and analgesic studies on Nigella sativa. *Fitoterapia-milano*, 64, 407-407.
72. Zaoui, A., Cherrah, Y., Mahassini, N., Alaoui, K., Amarouch, H., & Hassar, M. (2002). Acute and chronic toxicity of Nigella sativa fixed oil. *Phytomedicine*, 9(1), 69-74. <https://doi.org/10.1078/0944-7113-00084>
73. Dollah, M. A., Parhizkar, S., Latiff, L. A., & Hassan, M. H. B. (2013). Toxicity effect of Nigella sativa on the liver function of rats. *Advanced pharmaceutical bulletin*, 3(1), 97. <https://doi.org/10.5681/apb.2013.016>
74. Badary, O. A., Al-Shabanah, O. A., Nagi, M. N., Al-Bekairi, A. M., & Elmazar, M. (1998). Acute and subchronic toxicity of thymoquinone in mice. *Drug Development Research*, 44(2-3), 56-61. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-2299\(199806/07\)44:2/3%3C56::AID-DDR2%3E3.0.CO;2-9](https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-2299(199806/07)44:2/3%3C56::AID-DDR2%3E3.0.CO;2-9)
75. Abulfadl, Y. S., El-Maraghy, N. N., Ahmed, A. E., Nofal, S., Abdel-Mottaleb, Y., & Badary, O. A. (2018). Thymoquinone alleviates the experimentally induced Alzheimer's disease inflammation by modulation of TLRs signaling. *Human & experimental toxicology*, 37(10), 1092-1104. <https://doi.org/10.1177/0960327118755256>
76. Ali, B. H., & 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. <https://doi.org/10.1002/ptr.1309>
77. Almroth, B. C., Sturve, J., Berglund, Å., & Förlin, L. (2005). Oxidative damage in eelpout (*Zoarces viviparus*), measured as protein carbonyls and TBARS, as biomarkers. *Aquatic toxicology*, 73(2), 171-180. <https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2005.03.007>
78. Beckman, K. B., & Ames, B. N. (1998). The free radical theory of aging matures. *Physiological reviews*. <https://doi.org/10.1152/physrev.1998.78.2.547>
79. Bilal, A. (2008). *Effects of different preparations of Nigella sativa (ns) on glucose and lipid metabolism in type II diabetic patients* (Doctoral dissertation, Pir Mehr Ali Shah Arid Agriculture University Rawalpindi, Pakistan). <http://142.54.178.187:9060/xmlui/handle/123456789/3022>
80. Chandrasekaran, A., Idelchik, M. D. P. S., & Melendez, J. A. (2017). Redox control of senescence and age-related disease. *Redox biology*, 11, 91-102. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2016.11.005>
81. Chehl, N., Chipitsyna, G., Gong, Q., Yeo, C. J., & Arafat, H. A. (2009). Anti-inflammatory effects of the Nigella sativa seed extract, thymoquinone, in pancreatic cancer cells. *Hpb*, 11(5), 373-381. <https://doi.org/10.1111/j.1477-2574.2009.00059.x>
82. Cheung, C. C. C., Zheng, G. J., Li, A. M. Y., Richardson, B. J., & Lam, P. K. S. (2001). Relationships between tissue concentrations of polycyclic aromatic hydrocarbons and antioxidative responses of marine mussels, *Perna viridis*. *Aquatic toxicology*, 52(3-4), 189-203. [https://doi.org/10.1016/s0166-445x\(00\)00145-4](https://doi.org/10.1016/s0166-445x(00)00145-4)
83. Dai, F., Miao, Q., Zhou, B., Yang, L., & Liu, Z. L. (2006). Protective effects of flavonols and their glycosides against free radical-induced oxidative hemolysis of red blood cells. *Life Sciences*, 78(21), 2488-2493. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2005.10.009>
84. Datau, E. A., Surachmanto, E. E., Pandelaki, K., & Langi, J. A. (2010). Efficacy of Nigella sativa on serum free testosterone and metabolic disturbances in central obese male. *Acta Medica Indonesiana*, 42(3), 130-134. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20724766/>
85. Dinakaran, S., Sridhar, S., & Eganathan, P. (2016). Chemical composition and antioxidant activities of black seed oil (*Nigella sativa* L.). *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 7(11), 4473. [http://dx.doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.7\(11\).4473-79](http://dx.doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.7(11).4473-79)
86. Duarte, T. L., & Lunec, J. (2005). When is an antioxidant not an antioxidant? A review of novel actions and reactions of vitamin C. *Free radical research*, 39(7), 671-686. <https://doi.org/10.1080/10715760500104025>
87. Effenberger, K., Breyer, S., & Schobert, R. (2010). Terpene conjugates of the Nigella sativa seed-oil constituent thymoquinone with enhanced efficacy in cancer cells. *Chemistry & biodiversity*, 7(1), 129-139. <https://doi.org/10.1002/cbdv.200900328>

88. El-Mahdy, M. A., Zhu, Q., Wang, Q. E., Wani, G., & Wani, A. A. (2005). Thymoquinone induces apoptosis through activation of caspase-8 and mitochondrial events in p53-null myeloblastic leukemia HL-60 cells. *International journal of cancer*, 117(3), 409-417. <https://doi.org/10.1002/ijc.21205>
89. El-Shanshory, M., Hablas, N. M., Aboonq, M. S., Fakhreldin, A. R., Attia, M., Arafa, W., ... & ElSayed, S. M. (2019). Nigella sativa improves anemia, enhances immunity and relieves iron overload-induced oxidative stress as a novel promising treatment in children having beta-thalassemia major. *Journal of Herbal Medicine*, 16, 100245. <https://doi.org/10.1016/j.hermed.2018.11.001>
90. Farhangi, M. A., Dehghan, P., & Tajmiri, S. (2018). Powdered black cumin seeds strongly improves serum lipids, atherogenic index of plasma and modulates anthropometric features in patients with Hashimoto's thyroiditis. *Lipids in health and disease*, 17, 1-7. <https://doi.org/10.1186/s12944-018-0704-x>
91. Flatt T. (2012). A new definition of aging?. *Frontiers in genetics*, 3, 148. <https://doi.org/10.3389/fgene.2012.00148>
92. Fox S I. Human Physiology. (2017). 16th Ed. McGraw-Hill Education, 666-670.
93. Galanello, R., & Origa, R. (2010). Beta-thalassemia. *Orphanet journal of rare diseases*, 5, 1-15. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-5-11>
94. Gharby, S., Harhar, H., Guillaume, D., Roudani, A., Boulbaroud, S., Ibrahim, M., ... & Charrouf, Z. (2015). Chemical investigation of Nigella sativa L. seed oil produced in Morocco. *Journal of the Saudi Society of Agricultural Sciences*, 14(2), 172-177. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jssas.2013.12.001>
95. Halliwell, B. (2007). Biochemistry of oxidative stress. *Biochemical society transactions*, 35(5), 1147-1150. <https://doi.org/10.1042/bst0351147>
96. Harzallah, O., Kerkeni, A., Baati, T., & Mahjoub, S. (2008). Oxidative stress: correlation with Behçet's disease duration, activity and severity. *European journal of internal medicine*, 19(7), 541-547. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2008.08.001>
97. Hayes, J. D., & Pulford, D. J. (1995). The glutathione S-transferase supergene family: regulation of GST and the contribution of the isoenzymes to cancer chemoprotection and drug resistance part I. *Critical reviews in biochemistry and molecular biology*, 30(6), 445-520. <https://doi.org/10.3109/10409239509083491>
98. Hiner, A. N., Raven, E. L., Thorneley, R. N., García-Cánovas, F., & Rodríguez-López, J. N. (2002). Mechanisms of compound I formation in heme peroxidases. *Journal of inorganic biochemistry*, 91(1), 27-34. [https://doi.org/10.1016/s0162-0134\(02\)00390-2](https://doi.org/10.1016/s0162-0134(02)00390-2)
99. Hozoori, M., Fallah Huseini, H., Kolahdooz, M., Nasri, S., & Zadeh Modarres, S. (2017). The effects of Nigella sativa L. seed oil on BMI, WC and FBS in overweight men: A randomized controlled clinical trial. *Future Natural Products*, 3(4), 35-41. <http://dx.doi.org/10.1016/j.phymed.2014.02.006>
100. Islam, M. N., Hossain, K. S., Sarker, P. P., Ferdous, J., Hannan, M. A., Rahman, M. M., ... & Uddin, M. J. (2021). Revisiting pharmacological potentials of Nigella sativa seed: A promising option for COVID-19 prevention and cure. *Phytotherapy Research*, 35(3), 1329-1344. <https://doi.org/10.1002/ptr.6895>
101. Khan, N., & Sultana, S. (2005). Inhibition of two stage renal carcinogenesis, oxidative damage and hyperproliferative response by Nigella sativa. *European Journal of Cancer Prevention*, 159-168. <https://doi.org/10.1097/00008469-200504000-00012>
102. Latiff, L. A., Parhizkar, S., Dollah, M. A., & Hassan, S. T. S. (2014). Alternative supplement for enhancement of reproductive health and metabolic profile among perimenopausal women: a novel role of Nigella sativa. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, 17(12), 980. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmc4387233/>
103. Liguori, I., Russo, G., Curcio, F., Bulli, G., Aran, L., Della-Morte, D., ... & Abete, P. (2018). Oxidative stress, aging, and diseases. *Clinical interventions in aging*, 757-772. <https://doi.org/10.2147/cia.s158513>
104. Linster, C. L., & Van Schaftingen, E. (2007). Vitamin C: Biosynthesis, recycling and degradation in mammals. *The FEBS journal*, 274(1), 1-22. <https://doi.org/10.1111/j.1742-4658.2006.05607.x>
105. MA, G. (2011). Hypolipidemic effects of Nigella sativa L. seeds oil in healthy volunteers: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial.
106. Mahdavi, R., Alizadeh, M., Namazi, N., & Farajnia, S. (2016). Changes of body composition and circulating adipokines in response to Nigella sativa oil with a calorie restricted diet in obese women. *Journal of Herbal Medicine*, 6(2), 67-72. <http://dx.doi.org/doi:10.1016/j.hermed.2016.03.003>
107. Majdalawieh, A. F., Yousef, S. M., & Abu-Yousef,

- I. A. (2021). Thymoquinone, a major constituent in *Nigella sativa* seeds, is a potential preventative and treatment option for atherosclerosis. *European Journal of Pharmacology*, 909, 174420. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2021.174420>
108. McCord, J. M., & Fridovich, I. (1969). Superoxide dismutase. An enzymic function for erythrocyte (hemocuprein). *The Journal of biological chemistry*, 244(22), 6049–6055. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(18\)63504-5](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(18)63504-5)
109. Miquel, J. (2009). An update of the oxidation-inflammation theory of aging: the involvement of the immune system in oxi-inflamm-aging. *Current pharmaceutical design*, 15(26), 3003-3026. <https://doi.org/10.2174/138161209789058110>
110. Moghimi, M., Farzaneh, V., & Bakhshabadi, H. (2018). The effect of ultrasound pretreatment on some selected physicochemical properties of black cumin (*Nigella Sativa*). *Nutrire*, 43(1), 18. <https://doi.org/10.1186/s41110-018-0077-y>
111. Mosialou, E., Ekström, G., Adang, A. E., & Morgenstern, R. (1993). Evidence that rat liver microsomal glutathione transferase is responsible for glutathione-dependent protection against lipid peroxidation. *Biochemical pharmacology*, 45(8), 1645-1651. [https://doi.org/10.1016/0006-2952\(93\)90305-g](https://doi.org/10.1016/0006-2952(93)90305-g)
112. Najim, R. A., Sharquie, K. E., & ABU-RAGHIF, A. R. (2007). Oxidative stress in patients with Behcet's disease: I correlation with severity and clinical parameters. *The Journal of dermatology*, 34(5), 308-314. <https://doi.org/10.1111/j.1346-8138.2007.00278.x>
113. Nikkhah-Bodaghi, M., Darabi, Z., Agah, S., & Hekmatdoost, A. (2019). The effects of *Nigella sativa* on quality of life, disease activity index, and some of inflammatory and oxidative stress factors in patients with ulcerative colitis. *Phytotherapy research*, 33(4), 1027-1032. <https://doi.org/10.1002/ptr.6296>
114. Okada, K., Wangpoengtrakul, C., Tanaka, T., Toyokuni, S., Uchida, K., & Osawa, T. (2001). Curcumin and especially tetrahydrocurcumin ameliorate oxidative stress-induced renal injury in mice. *The Journal of nutrition*, 131(8), 2090-2095. <https://doi.org/10.1093/jn/131.8.2090>
115. Paarakh PM. *Nigella sativa* Linn.(2010). A comprehensive review. *Indian J Nat Prod Resour*, 1,409–429.
116. Rao, M. V., Al-Marzouqi, A. H., Kaneez, F. S., Ashraf, S. S., & Adem, A. (2007). Comparative evaluation of SFE and solvent extraction methods on the yield and composition of black seeds (*Nigella sativa*). *Journal of liquid chromatography & related technologies*, 30(17), 2545-2555. <http://dx.doi.org/10.1080/10826070701540100>
117. Salomi, M. J., Nair, S. C., & Panikkar, K. R. (1991). Inhibitory effects of *Nigella sativa* and saffron (*Crocus sativus*) on chemical carcinogenesis in mice. <https://doi.org/10.1080/01635589109514142>
118. Shahid, F., Farooqui, Z., & Khan, F. (2018). Cisplatin-induced gastrointestinal toxicity: An update on possible mechanisms and on available gastroprotective strategies. *European Journal of Pharmacology*, 827, 49-57. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2018.03.009>
119. Shahid, F., Farooqui, Z., Rizwan, S., Abidi, S., Parwez, I., & Khan, F. (2017). Oral administration of *Nigella sativa* oil ameliorates the effect of cisplatin on brush border membrane enzymes, carbohydrate metabolism and antioxidant system in rat intestine. *Experimental and toxicologic pathology*, 69(5), 299-306. <https://doi.org/10.1016/j.etp.2017.02.001>
120. Sherwani, S., Rajendrasozhan, S., Khan, M. W. A., Saleem, M., Khan, M., Khan, S., ... & Othman Alqahtani, F. (2022). Pharmacological Profile of *Nigella sativa* Seeds in Combating COVID-19 through In-Vitro and Molecular Docking Studies. *Processes*, 10(7), 1346. <https://doi.org/10.3390/pr10071346>
121. Soleimannejad, K., Rahmani, A., Hatefi, M., Khataminia, M., Ahmadi, M. R. H., & Asadollahi, K. (2017). Effects of *nigella sativa* extract on markers of cerebral angiogenesis after global ischemia of brain in rats. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 26(7), 1514-1520. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.02.040>
122. Staniek, K., & Gille, L. (2010, November). Is thymoquinone an antioxidant?. In *BMC pharmacology* (Vol. 10, No. 1, pp. 1-1). BioMed Central. <https://doi.org/10.1186/1471-2210-10-S1-A9>
123. Tappel, M. E., Chaudiere, J., & Tappel, A. L. (1982). Glutathione peroxidase activities of animal tissues. *Comparative Biochemistry and Physiology Part B: Comparative Biochemistry*, 73(4), 945-949. [https://doi.org/10.1016/0305-0491\(82\)90341-8](https://doi.org/10.1016/0305-0491(82)90341-8)
124. Thabrew, M. I., Mitry, R. R., Morsy, M. A., & Hughes, R. D. (2005). Cytotoxic effects of a decoction of *Nigella sativa*, *Hemidesmus indicus* and *Smilax glabra* on human hepatoma HepG2 cells. *Life sciences*, 77(12), 1319-1330. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2005.05.011>

[org/10.1016/j.lfs.2005.01.022](https://doi.org/10.1016/j.lfs.2005.01.022)

125. Uluşu, N. N., & Tandoğan, B. (2007). Purification and kinetic properties of glutathione reductase from bovine liver. *Molecular and cellular biochemistry*, 303(1-2), 45–51. <https://doi.org/10.1007/s11010-007-9454-1>
126. Valko, M., Leibfritz, D., Moncol, J., Cronin, M. T., Mazur, M., & Telser, J. (2007). Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *The international journal of biochemistry & cell biology*, 39(1), 44-84. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2006.07.001>
127. Yi, T., Cho, S. G., Yi, Z., Pang, X., Rodriguez, M., Wang, Y., ... & Liu, M. (2008). Thymoquinone inhibits tumor angiogenesis and tumor growth through suppressing AKT and extracellular signal-regulated kinase signaling pathways. *Molecular cancer therapeutics*, 7(7), 1789-1796. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.mct-08-0124>