

KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLARA ÇÖREKOTU (NIGELLA SATİVA) İLE FİTOTERAPÖTİK YAKLAŞIM

THE PHITOTHERAPEUTICAL APPROACH WITH BLACK CUMIN (NIGELLA SATİVA) TO CARDIOVASCULAR DISEASES

Coşkun USTA¹, Asuman KAPLAN ALGIN²

¹ Prof. Dr., Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı, ANTALYA

² Dr., Akupunkturist Özel Sağlık Hizmetleri, ANTALYA; Doktora Öğrencisi, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı, ANTALYA

Özet

Genellikle Akdeniz kıyılarında yetişen ve halk arasında çörekotu olarak bilinen *Nigella sativa*, otsu bir bitkidir ve temel etken bileşeni Timokinon'dur. Fitoterapide yaygın olarak kullanılan çörekotu hem tohum ve hem de yağ olarak, soğuk algınlığı, baş ağrısı, romatizma ve daha pek çok rahatsızlığın tedavisinde binlerce yıldır kullanılmaktadır. Çörekotu'nun etken maddesi olarak bilinen timokinon'un anti-diyabetik, anti-oksidan, anti-histaminik, anti-inflamatuvar, anti-mikrobiyal, anti-tümör ve immünomodulator etkileri olduğu gösterilmiştir. Bu derlemede kardiyovasküler hastalıklarda çörekotu'nun etkileri konusu ele alınacaktır.

Anahtar Kelimeler: *Nigella sativa*, timokinon, fitoterapi, kardiyovasküler etkiler

Abstract

The main ingredient of *Nigella sativa* which usually grows on the Mediterranean coast is Thymoquinone and is a herbaceous plant that popularly known as the black cumin. Plant seeds and plant oil of black cumin as a phitotherapeutic substance are used in the treatment of colds, headaches, rheumatism and many other disorders for thousands of years. *Nigella sativa*'s and its main ingredient Thymoquinone's anti-diabetic, anti-oxidant, anti-histaminic, anti-inflammatory, anti-microbial, anti-tumor and immunomodulatory effects were investigated. In this review the effects of *Nigella sativa* on cardio-vascular diseases will be discussed.

Key Words: *Nigella sativa*, thymoquinone, phytotherapy, cardiovascular effects

Giriş

Antik çağlardan beri çeşitli bitkiler değişik rahatsızlıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Aynı şekilde günümüzde, modern dünyada da bitkilerle tedavi yapmakta ve bunun göstergesi olarak buna bağlı sanayi

yıldan yıla hızla büyümektedir (1). Gelişmekte olan ülkelerde de nüfusun büyük bir kısmı farklı temel tıbbi sorunların tedavisinde bitkisel ilaçları kullanmaktadır (2). Bunun altında yatan nedenlerin kimyasal ilaçlarla karşılaştırıldığında bitkisel tedavilerin etkili, güvenli, daha az toksik, kolayca kullanılabilir ve uy-

gun fiyatlı olması söz konusu olabilir (3). Bu nedenle tıpta bitkilerin tedavi potansiyelleri ve tıbbi kullanımları konusunda ciddi araştırmalar söz konusudur. Bu tip bitkilerin belki de en iyi örneği dini ve tarihi açıdan oldukça zengin bir geçmişe sahip mucizevî bir bitki olan çörekotudur diyebiliriz (4).

Çörekotu küçük çalı ve düğün çiçeğigiller ailesine ait çiçekli bir bitkidir. Beş ile 10 taçyaprak içeren beyaz, sarı, pembe ve mor narin çiçekleri vardır (5). Meyve bölümü içinde siyah tohumları taşıyan şişirilmiş büyük bir kapsül şeklindedir (6). Yaygın olarak Lübnan, Pakistan ve Hindistan dahil olmak üzere Ortadoğu ve Batı Asya ülkelerinde yetiştirilir (7).

Halk arasında çörekotu olarak bilinen Nigella sativa eskiden olduğu gibi günümüzde de Uzakdoğu ve bazı Asya ülkelerinde soğuk algınlığı, baş ağrısı, astım, gaz giderici, idrar söktürücü, sarılık, çeşitli romatizma ve iltihap hastalıkları gibi pek çok hastalığın tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (8). Literatüre baktığımızda çörekotunun antioksidan, anti-tümöral, antiinflamatuvar, antibakteriyel aktivitesi ve immun sistem üzerine uyarıcı etkisi üzerine oldukça yaygın çalışmaların olduğu görülmektedir (9-13).

Bilindiği üzere besinlerin içerisinde vücudumuza yararlı etken maddeler nitrosötik olarak adlandırılmaktadır. Çörekotunun biyolojik aktif bileşikleri arasında timokinon, timohidrokinon, ditimokinon yer almaktadır (14, 15). Çörekotundaki nitrosötik maddenin ise timokinon olduğu artık kabul edilmektedir. Nigella sativa tohumlarının karbonhidrat, yağ, vitamin, mineral ve dokuz esansiyel aminoasidin sekizini içeren proteinler gibi besinsel bileşenler içerdiği bilinmektedir (15-19). Çörekotu tohumu özellikle yağ asitlerinden oleik asit, linolenik asit, linoleik asit, araşidonik asit, palmitoleik asit ve stearik asitten oldukça zengindir (20, 21). Tohumlar ayrıca karaciğerde A vitaminine dönüştürülen karoten içerirler ve potasyum, fosfor, kalsiyum ve demir açısından da oldukça zengindir (22- 24).

Asya ve Orta Doğu ülkeleri geleneksel tıp sistemlerinde yaygın olarak yüzyıllardır farklı hastalıkların tedavisi için kullanılan çörekotu çok eskiden beri önemli bir ilaç olarak kabul edilmektedir ve ayrıca düzenli olarak kullanılması önerilmektedir (25-27). Dünyada

kardiyovasküler hastalıklar en başta gelen ölüm nedenidir (28). Fenolik bileşiklerin koroner kalp hastalığı ve kanserden korunmada olumlu bir etkiye sahip olduğu bilinmektedir (29, 30). Nigella tohumu yağının, zengin bir fenolik bileşik kaynağı olduğu düşünülen zeytinyağı haricinde diğer sofraya yağlarından daha yüksek fenol içeriğine sahip olması nedeniyle doğal fenolik bileşikler için potansiyel bir kaynak olduğu düşünülebilir. Dolayısıyla kardiyovasküler hastalıklarda etkileri konusunda son zamanlarda birçok çalışma söz konusudur. Bu derlemede de çörekotu'nun özellikle kardiyovasküler hastalıklardaki kullanım alanları ve olası terapötik etkileri anlatılmaktadır.

Çörekotunun lipid profili üzerine etkileri

Başta hipertansiyon olmak üzere ateroskleroz, LDL ve yüksek kolesterol kardiyovasküler hastalıkların nedenleri arasındadır ve çok hızlı bir şekilde dünya çapında artmaktadır (31). Kardiyovasküler hastalıkların en önemli nedenleri arasında bilindiği gibi lipid bozuklukları yer almaktadır (32). Bu açıdan baktığımızda, çörekotunun lipid profili üzerindeki olumlu etkileri olduğunu ve serum trigliserid ve LDL kolesterolü önemli ölçüde azalttığını gösteren çalışmalar vardır (33-36). Örneğin, kolesterolden zengin diyet ile beslenen tavşanlarda timokinonun serum lipid profili üzerindeki etkisini araştırmak için yapılan bir çalışmada, çörekotunun HDL-kolesterol konsantrasyonunu arttırırken, toplam kolesterol, LDL ve trigliserid düzeylerini anlamlı bir şekilde azalttığı gösterilmiştir (37). Benzer etkiler, diğer çalışmalarda da çörekotu'nun hem toz ve hem de sıvı formları ile elde edilmiştir (33, 36, 37, 39). Normal sıçanlarda çörekotu'nun sıvı formunun serum kolesterol düzeyini % 15.5 ve serum trigliserid düzeyini % 22 oranında azalttığı gösterilmiştir (40). İnsanlarda yapılan bir çalışmada ise kolesterolü yüksek hastalarda iki ay boyunca günlük 1 gr. çörekotu tohumunun tüketilmesinin LDL kolesterol ve trigliserid düzeyini düşürdüğünü ve HDL kolesterol düzeyini arttırdığını gösterilmesi umut vericidir (41). Benzer başka bir çalışmada da, çörekotu kullanımının kolesterol düzeyi yüksek olan hastalarda lipid profilini düzelttiği ve kalp hastalıkları konusunda önleyici olduğu sonucuna varılmıştır (42, 43). Çörekotu'nun lipid profiline etkisinin bileşenlerinden en çok timokinon, sterol ve flavanoidler üzerinden olduğu dü-

şünölmektedir (44). Oluşan bu lipid düzeyini azaltıcı etkinin kolesterol sentezini inhibe etmesi ve safra asit salgılanmasının uyarılmasına bağlı olduğu düşünülmektedir (43, 45). Ancak çörekotunun antioksidan etkisinin de bu etkiye katkıda bulunabileceğini gösteren çalışmalar da vardır (46).

Nasir ve ark. çörekotunun insanlarda serum trigliserit düzeylerini belirgin bir şekilde düzettiğini göstermişlerdir (47). Menopozdaki kadınlarda yapılan bir çalışmada çörekotunun antidiyabetik ve hipolipidemik etkilerinin var olduğu gözlenmiştir (48). Hayvanlarda yapılan çalışmalarda ise Alam ve ark. diyabetik sıçanlarda açlık kan şekeri ve trigliserit düzeylerini anlamlı olarak azaldığı ve HDL düzeylerini ise belirgin olarak arttırdığı saptanmıştır (49, 50). Hiperkolesterolemik tavşanlarda aynı şekilde çörekotunun lipid profili üzerinde olumlu etkileri gösterilmiştir (51). Yapılan çalışmalarda farelerde çörekotunun antidiyabetik etkisinde pankreasın langerhans adacıklarındaki rejenerasyonunun rol oynadığını göstermişlerdir (52, 53).

Çörekotunun antidiyabetik etkileri

Diyabet, kan şekeri düzeyinin yüksek olarak seyrettiği bir grup kronik metabolik hastalıktır. Tedavi edilmeyen diyabet özellikle kalp-damar hastalıkları ve böbrek yetmezliği gibi birçok ciddi komplikasyona yol açmaktadır (54). Pek çok araştırmacı çörekotunun antidiyabetik ve hipoglisemik aktivitesi olduğunu bildirmektedir. Diyabet patogeneğinde insülin üretim etkilerini ve pankreasın β hücrelerinde verimliliği azaltan oksidatif stresin önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Çörekotu ve bileşenlerinin oksidatif stresi azaltmaları ve böylece pankreas beta hücre bütünlüğünün korunmasını sağlamaları nedeni ile diyabete karşı etkili olduğu gösterilmiştir (55). Birçok çalışmada çörekotu tohum ve yağının pankreas β hücreleri üzerindeki koruyucu etkisi olduğu da gösterilmiştir. Diyabet oluşturulan farelerde çörekotu kullanımının diyabette görülen pankreas hücrelerindeki dejeneratif değişikliklere olumlu etkilerinin olduğu bildirilmiştir.

Yapılan birçok çalışmada çörekotunun serum insülin, süper oksit dismutaz, glukoz ve malondialdehit düzeyleri üzerinde olumlu etkisinin olduğu gösterilmiştir (56-60). Çörekotunun timokinon içeriğinin bit-

kinin antidiyabetik etkisinden sorumlu olduğu kabul edilmektedir (61- 63).

Diyabetik farelerde çörekotu'nun etken maddesi timokinon ile yapılan bir çalışmada 80 mg/kg dozunda timokinon'un tip II diyabet riskini azalttığı ve enzimlerin (ekzokinaz ve glukoz 6-fosfat dehidrogenaz) aktivitelerini düzenleyerek dokuların glukoz alımını normale çevirdiği gösterilmiştir (64). Çörekotunun insülin direnci sendromuna etkisini göstermek amacıyla 60 hastada yapılan bir çalışmada, birinci grup hastalar 6 hafta süreyle statin ve metformin alırken ikinci gruba ilave olarak 2x2,5 ml. çörekotu yağı verilmiştir. Sonuç olarak çörekotu ilave edilen grupta kolesterol ve açlık kan glukoz düzeylerinde daha belirgin bir düzelme görülmesi çörekotunun insülin direnci sendromu tedavi potansiyelini ortaya koymaktadır. Benzer bir çalışmada, klasik tedaviye ilave olarak 3 farklı (1,2,3 gr.) dozda çörekotu kullanılmış ve kan glukoz, hemoglobin A1c ve beta hücre fonksiyonları değerlendirildiğinde her üç dozda bu parametrelerde belirgin düzelme saptanmış ve optimum dozun 2 gr. olduğu gözlemlenmiştir.

Çörekotunun kan basıncı ve endotel üzerine etkileri

Çörekotu'nun kan basıncı ve kalp hızı üzerine olumlu etkileri farklı çalışmalar ile gösterilmiştir (65-69). Çörekotu izole hayvan damarlarında gevşetici etkisinin olduğunu gösteren çalışmalar vardır (70) Kadmiyum verilen sıçanlarda çörekotu kullanımının yüksek kalp hızını normale döndürmede etkili olduğu bulunmuştur (66). Başka bir çalışmada aloksan enjekte edilerek diyabet yapılan tavşanlarda timokinon kullanımının kalp atımındaki diyabet kaynaklı bozuklukları azaltmada etkili olduğu saptanmıştır (69). Hafif hipertansiyonu olan hastaların kan basıncında olumlu etkilerini araştırmak için planlanan insan çalışmalarında, çörekotu kullanımının yüksek kan basıncı üzerinde olumlu etkileri gösterilmiştir (71,72). Kan basıncını düşürücü etkisinde antioksidan, kalsiyum antagonisti ve diüretik etkisinin rol oynayabileceği ileri sürülmektedir.

Endotel fonksiyon bozukluğu pek çok sayıda kardiyovasküler hastalığın patogeneğinde rol oynar ve hiperkolesterolemi, hipertansiyon, obezite, septik

şok, diyabet ve sigara nedeniyle ortaya çıkabilir (73, 74). Bazı hayvan modellerinde çörekotu dahil değişik bitkilerin endotel fonksiyon bozukluğuna olumlu etkileri saptanmıştır.

Çörekotunun antioksidan, hipotansif, kalsiyum kanal blokajı, endotel disfonksiyonunu engelleme ve diüretik etkileri ile hipertansiyon tedavisine katkı sunan daha ucuz ve yan etkileri olmayan bir seçenek olması, ömür boyu yan etkileri olan ilaçları kullanmak zorunda olan hipertansiyon hastaları için umut vaat etmektedir (75). Son derece etkin bir yapı olan endotel vasküler homeostazı düzenlemektedir. Çok sayıda şifalı bitki ve onların izole kimyasal bileşenlerinin muhtemelen antioksidan özellikleri ile endotel üzerine olumlu etkileri gösterilmiştir. Hayvan modellerinde çörekotu'nun aktif bileşeni olan timokinonun da dahil olduğu bir grup bitkisel maddenin izole kalp üzerinde yaşa bağlı endotel hasarında olumlu gelişme sağladığı tespit edilmekte ve potansiyel tedavi edici etkilerinin arkasındaki moleküler mekanizmaları ele alınmaktadır (76).

See comment in PubMed Commons below

Son zamanlarda yapılan bir çalışmada, yaşa bağlı bozulan endotel fonksiyonunda timokinon kullanımının oksidatif stresi azaltarak ve anjiyotensin sistemini düzenlenleyerek endotel fonksiyonlarını iyileştirdiği saptanmıştır (74).

Sonuç olarak, çörekotunun kardiyovasküler hastalıkların patolojisinde rol oynayan mekanizmalar üzerine olumlu etkilerinin olabileceği görülmektedir. Özellikle endotel disfonksiyonunda rol oynayan diyabet ve lipid profili ve buna bağlı gelişen hipertansiyon gibi patolojilerde çörekotunun etkileri araştırılmakta ve ümit verici çalışmalar elde edilmektedir. Ancak bu konuda insan ve hayvanlar üzerinde daha fazla çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.

Kaynaklar

- Paarakh PM. *Nigella sativa* Linn.–A comprehensive review. *Indian J Natu Prod Res* 2010; 1: 409-429.
- Grover J, Yadav S. Pharmacological actions and potential uses of *Momordica charantia*: a review. *J Ethnopharmacol* 2004; 93: 123-132.
- Mills S, Bone K. Principles and practice of phytotherapy. *Modern herbal medicine*: Churchill Livingstone; 2000.
- Ahmad A, Husain A, Mujeeb M, Khan SA, Najmi AK, Siddique NA, et al. A review on therapeutic potential of *Nigella sativa*: A miracle herb. *Asian Pacific J Trop Biomed* 2013; 3: 337-352.
- Al-Khalaf MI, Ramadan KS. Antimicrobial and Anticancer Activity of *Nigella sativa* oil-A Review. *Aus J Basic Appl Sci* 2013; 7: 505-514.
- Ismail MYM, Therapeutic Role of Prophetic Medicine *Habbat El Baraka (Nigella sativa L.) - A Review*. *World Appl Sci J* 2009; 7: 1203-1208.
- Zohary D, Hopf M, Weiss E. Domestication of Plants in the Old World: The origin and spread of domesticated plants in Southwest Asia, Europe, and the Mediterranean Basin: Oxford University Press, 2012.
- Al-Ghamdi MS, The anti-inflammatory, analgesic and antipyretic activity of *Nigella sativa*. *J Ethnopharmacol* 2001; 76: 45– 8.
- Burtis M, Bucar F, Antioxidant activity of *Nigella sativa* essential oil. *Phytotherapy Research* 2000; 14: 323 – 328.
- Worthen DR, Grosheh OA, Crooks PA. The in vitro anti-tumor activity some crude and purified components of blackseed, *Nigella sativa* L. *Anticancer Research* 1998; 18: 1527– 1532.
- Houghton PJ, Zarka R, De La Heras B, Hoult JRS. Fixed oil of *Nigella sativa* and derived thymoquinone inhibit eicosanoid generation in leukocytes and membrane lipid peroxidation. *Planta Medica* 1995; 61: 33 – 36.
- Morsi NM. Antimicrobial effect of crude extracts of *Nigella sativa* on multiple antibiotics-resistant bacteria. *Acta Microbiologica Polonica* 2000; 49: 641 -649.
- Salem ML, Hossain MS. In vivo acute depletion of CD8 (+) T cells before murine cytomegalovirus infection upregulated innate antiviral activity of natural killer cells. *Int J Immunopharmacol* 2000; 22: 707 – 718.

14. Randhawa MA, Alghamdi MS. Anti-cancer activity of *Nigella sativa* (black seed) - A review. *Am J Chin Med* 2011; 39: 1075-1091.
15. Omar A. Ghosheh, Abdulghani A. Houdi, Peter A. Crooks, High performance liquid chromatographic analysis of the pharmacologically active quinones and related compounds in the oil of the black seed (*Nigella sativa* L.) *J Pharm Biomed Anal* 1999; 19: 757-762.
16. Al-Jassir MS. Chemical composition and microflora of black cumin (*Nigella sativa* L.) seeds growing in Saudi Arabia. *Food Chem* 1992; 45: 239- 42.
17. Bhatia IS, Bajaj KL. Tannins in black-plum (*Syzygium cumini* L.) seeds. *Biochem J* 1972; 128: 56P.
18. Chun H, Shin DH, Hong BS, Cho WD, Cho HY, Yang HC. Biochemical properties of polysaccharides from black pepper. *Biol Pharm Bull* 2002; 25: 1203- 8.
19. Correa AD, Jokl L, Carlsson R. Amino acid composition of some *Amaranthus* sp. grain proteins and of its fractions. *Arch Latinoam Nutr* 1986; 36: 466-76.
20. Nickavar B, Mojab F, Javidnia K, Amoli MR. Chemical composition of the fixed and volatile oils of *Nigella sativa* L. from Iran. *Zeitschrift Fur Naturforschung C* 2003; 58: 629-631.
21. Cheikh-Rouhou S, Besbes S, Hentati B, Blecker C, Deroanne C, Attia H. *Nigella sativa* L.: Chemical composition and physicochemical characteristics of lipid fraction. *Food Chem* 2007; 101: 673-681.
22. Al-Jassir MS. Chemical composition and microflora of black cumin (*Nigella sativa* L.) seeds growing in Saudi Arabia. *Food Chem* 1992; 45: 239- 42.
23. Al-Gaby AM. Amino acid composition and biological effects of supplementing broad bean and corn proteins with *Nigella sativa* (black cumin) cake protein. *Nahrung* 1998; 42: 290-4.
24. Cheikh-Rouhou S, Besbes S, Hentati B, Blecker C, Deroanne C, Attia H. *Nigella sativa* L. Chemical composition and physicochemical characteristics of lipid fraction. *Food Chemistry* 2007; 101: 673 - 681.
25. Randhawa MA, Alghamdi MS. Anti-cancer activity of *Nigella sativa* (black seed)—A review. *Am J Chin Med* 2011; 39: 1075-1091.
26. Nasir A, Siddiqui MY, Mohsin M. Therapeutic Use-sof Shoneez (*Nigella sativa* Linn.) Mentioned in Unani System of Medicine - A Review. *Int J Pharm Phytopharmaco Res* 2014; 4: 47-49.
27. Al-Bukhari MI, Sahih Al-Bukhari. The Collection of Authentic Sayings of Prophet Mohammad (peace be upon him), Division 71 on Medicine. 2nd ed. Ankara, Turkey: Hilal Yayınları, 1976.
28. Alwan A. Global status report on noncommunicable diseases 2010, World Health Organization, 2011.
29. Owen RW, Giacosa A, Hull WE, Haubner R, Spiegelhalder B, Bartsh H The antioxidant/anticancer potential of phenolic compounds isolated from olive oil. *Eur J Cancer* 2000; 36, 1235-1247.
30. Tuck KL, Hayball PJ. Major phenolic compounds in olive oil: metabolism and health effects. *J Nutrition Biochem* 2002; 13, 636-644.
31. Yusuf S, Reddy S, Ôunpoo S, Anand S. Global burden of cardiovascular diseases part I: general considerations, the epidemiologic transition, risk factors, and impact of urbanization. *Circulation* 2001; 104: 2746-2753.
32. Sabzghabae AM, Dianatkah M, Sarrafzadegan N, Asgary S, Ghannadi A. Clinical evaluation of *Nigella sativa* seeds for the treatment of hyperlipidemia: a randomized, placebo controlled clinical trial. *Med Arch* 2012; 66: 198-200.
33. Gilani A, Jabeen Q, Khan M. A review of medicinal uses and pharmacological activities of *Nigella sativa*. *Pak J Biol Sci* 2004; 7: 441-451.
34. El-Dakhakhny M, Mady NI, Halim MA. *Nigella sativa* L. oil protects against induced hepatotoxicity and improves serum lipid profile in rats. *Arzneimittelforschung* 2000; 50: 832-836.
35. Amarouch H, Zaoui A, Cherrah Y, Alaoui K, Mahassini N, Hassar M. Effects of *Nigella sativa* fixed oil on blood homeostasis in rat. *J Ethnopharmacol* 2002; 79: 23-26.

36. Al-Naqeep G, Al-Zubairi AS, Ismail M, Amom ZH, Esa NM. Antiatherogenic potential of *Nigella sativa* seeds and oil in diet-induced hypercholesterolemia in rabbits. *Evid Based Complement Alternat Med* 2011; Article ID 213628.
37. Nader MA, El-Agamy DS, Suddek GM. Protective effects of propolis and thymoquinone on development of atherosclerosis in cholesterol-fed rabbits. *Arch Pharmacol Res* 2010; 33: 637-643.
38. Amarouch H, Zaoui A, Cherrah Y, Alaoui K, Mahassini N, Hassar M. Effects of *Nigella sativa* fixed oil on blood homeostasis in rat. *J Ethnopharmacol* 2002; 79: 23-26.
39. Le PM, Benhaddou-Andaloussi A, Elimadi A, Settaf A, Cherrah Y, Haddad PS. The petroleum ether extract of *Nigella sativa* exerts lipid-lowering and insulin-sensitizing actions in the rat. *J Ethnopharmacol* 2004; 94: 251-259.
40. Zaoui A, Cherrah Y, Alaoui K, Mahassine N, Amarouch H, Hassar M. Effects of *Nigella sativa* fixed oil on blood homeostasis in rat. *J Ethnopharmacol* 2002; 79: 23-26.
41. Bhatti IU, Rehman FU, Khan M, Marwat S. Effect of prophetic medicine kalonji (*Nigella sativa* L.) on lipid profile of human beings. An in vivo approach. *World Appl Sci J* 2009; 6: 1053-1057.
42. Tasawar Z, Siraj Z, Ahmad N, Lashari MH. The effects of *Nigella sativa* (Kalonji) on lipid profile in patients with stable coronary artery disease in Multan, Pakistan. *Pak J Nutr* 2011; 10: 162.
43. Bamosa AO, Ali B, Sawayan S. Effect of oral ingestion of *Nigella sativa* seeds on some blood parameters. *Saudi Pharm J* 1997; 5: 126-129.
44. Ali B, Blunden G. Pharmacological and toxicological properties of *Nigella sativa*. *Phytother Res* 2003; 17: 299-305.
45. Bamosa AO, Ali BA, al-Hawsawi ZA. The effect of thymoquinone on blood lipids in rats. *Indian J Physiol Pharmacol* 2002; 46: 195-201.
46. Kanter M, Coskun O, Budancamanak M. Hepatoprotective effects of *Nigella sativa* L and *Urtica dioica* L on lipid peroxidation, antioxidant enzyme systems and liver enzymes in carbon tetrachloride treated rats. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 6684- 6688.
47. Nasir A, Siddiqui MY, Mohsin M. Efficacy of Saboos-e-Asapghol (*Plantago ovata*) and Kalonji (*Nigella sativa*) in the Management of Hypertriglyceridemia. *Int J Pharm India* 2013; 2: 560- 568.
48. Ibrahim RM, Hamdan NS, Mahmud R, Imam MU, Saini SM, Rashid SN, et al. A randomised controlled trial on hypolipidemic effects of *Nigella Sativa* seeds powder in menopausal women. *J Transl Med* 2014; 12: 82.
49. Alam S, Reddy SK, Baig A, Reddy MK, Mohiuddin M, Reddy MV, et al. Evaluation of antidiabetic and anti-lipidemic potential of kalonji sugar powder water extract in STZ induced diabetic rats. *Int J Pharm Pharm Sci* 2013; 5: 94-96.
50. Ali SA, Asghar F, Nafees M, Tayyab M. Effect of *Nigella Sativa* (Kalonji) on Serum Lipid Profile. *ANNALS* 2012; 18: 224-228.
51. Asgary S, Ghannadi A, Dashti G, Helalat A, Sahebkar A, Najafi S. *Nigella sativa* L. improves lipid profile and prevents atherosclerosis: Evidence from an experimental study on hypercholesterolemic rabbits. *J Functional Foods* 2013; 5: 228-234.
52. Sobhi W, Khettal B, Belmouhoub M, Atmani D, Duez P, Benboubetra M. Hepatotoxicity and Langerhans islets regenerative effects of polar and neutral lipids of *Nigella sativa* L. in nicotinamide/streptozotocin-induced diabetic rats. *Pteridines* 2013; 22: 97-104.
53. Jamal A, Hamza A, Omar E, Adnan A, Osman MT. *Nigella sativa* Oil Has Significant Repairing Ability of Damaged Pancreatic Tissue Occurs in Induced Type 1 Diabetes Mellitus. *Global J Pharmacol* 2013; 7: 14-19.
54. Sowers JR, Epstein M. Diabetes mellitus and associated hypertension, vascular disease, and nephropathy: an update. *Hypertension* 1995; 26: 869-879.
55. Shabana A, El-Menyar A, Asim M, Al-Azzeh H, Al Thani H. Cardiovascular benefits of black cumin (*Nigella sativa*). *Cardiovascular Toxicol* 2013; 13: 9-21.

56. Abdelmeguid NE, Fakhoury R, Kamal SM, Al Wafai RJ. Effects of *Nigella sativa* and thymoquinone on biochemical and subcellular changes in pancreatic β -cells of streptozotocin induced diabetic rats. *J Diabetes* 2010; 2: 256-266.
57. Al-Hader A, Aqel M, Hasan Z. Hypoglycemic effects of the volatile oil of *Nigella sativa* seeds. *Pharm Biol* 1993; 31: 96-100.
58. Fararh K, Atoji Y, Shimizu Y, Takewaki T. Insulinotropic properties of *Nigella sativa* oil in Streptozotocin plus Nicotinamide diabetic hamster. *Res Vet Sci* 2002; 73: 279-282
59. Kaleem M, Kirmani D, Asif M, Ahmed Q, Bano B. Biochemical effects of *Nigella sativa* L seeds in diabetic rats. *Indian J Exp Biol* 2006; 44: 745-748.
60. Alenzi F, El-Bolkiny YS, Salem M. Protective effects of *Nigella sativa* oil and thymoquinone against toxicity induced by the anti-cancer drug cyclophosphamide. *Br J Biomed Sci* 2010; 67: 20-28.
61. Hawsawi ZA, Ali BA, Bamosa AO. Effect of *Nigella sativa* (black seed) and thymoquinone on blood glucose in albino rats. *Ann Saudi Med* 2001; 21: 242-244.
62. Marles RJ, Farnsworth NR. Antidiabetic plants and their active constituents. *Phytomedicine* 1995; 2: 137-189.
63. Abu Khader MM. Thymoquinone: a promising anti-diabetic agent. *Int J Diabetes Developing Countries* 2012; 32: 65-8.
64. Pari L, Sankaranarayanan C. Beneficial effects of thymoquinone on hepatic key enzymes in streptozotocin–nicotinamide induced diabetic rats. *Life Sci* 2009; 85: 830-834.
65. Zaoui A, Cherrah Y, Lacaille-Dubois M, Settaf A, Amarouch H, Hassar M. Diuretic and hypotensive effects of *Nigella sativa* in the spontaneously hypertensive rat. *Therapie* 1999; 55: 379-82.
66. Demir H, Kanter M, Coskun O, Uz YH, Koc A, Yildiz A. Effect of black cumin (*Nigella sativa*) on heart rate, some hematological values, and pancreatic β -cell damage in cadmium-treated rats. *Biol Trace Elem Res* 2006; 110: 151-162.
67. El Tahir KE, Ashour MM, Al-Harbi MM. The cardiovascular actions of the volatile oil of the black seed (*Nigella sativa*) in rats: elucidation of the mechanism of action. *Gen Pharmacol* 1993; 24: 1123-1131.
68. Khattab MM, Nagi MN. Thymoquinone supplementation attenuates hypertension and renal damage in nitric oxide deficient hypertensive rats. *Phytother Res* 2007; 21: 410-414.
69. Meral I, Donmez N, Baydas B, Belge F, Kanter M. Effect of *Nigella sativa* L. on heart rate and some haematological values of alloxan-induced diabetic rabbits. *Scand J Lab Anim Sci* 2004; 31, 49-53.
70. Suddek GM. Thymoquinone-induced relaxation of isolated rat pulmonary artery. *J Ethnopharmacol* 2010; 127, 210-4.
71. Dehkordi FR, Kamkhah AF. Antihypertensive effect of *Nigella sativa* seed extract in patients with mild hypertension. *Fundam Clini Pharmacol* 2008; 22: 447-452.
72. Qidwai W, Hamza HB, Qureshi R, Gilani A. Effectiveness, safety, and tolerability of powdered *Nigella sativa* (kalonji) seed in capsules on serum lipid levels, blood sugar, blood pressure, and body weight in adults: results of a randomized, doubleblind controlled trial. *J Altern Complement Med* 2009; 15: 639-644.
73. Vanhoutte P, Shimokawa H, Tang E, Feletou M. Endothelial dysfunction and vascular disease. *Acta Physiologica* 2009; 196: 193-222.
74. Idris-Khodja N, Schini-Kerth V. Thymoquinone improves aging-related endothelial dysfunction in the rat mesenteric artery. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2012; 385:749-758.
75. Leong XF, Rais Mustafa M, Jaarin K. *Nigella sativa* and Its Protective Role in Oxidative Stress and Hypertension. *Evid Based Complement Alternat Med* 2013; 120732.
76. Ahmad A, Khan RM, Alkharfy KM. Effects of selected bioactive natural products on the vascular endothelium. *J Cardiovasc Pharmacol* 2013; 62:111-21.