

## Giriş

Zerdeçal, Çin ve Hindistan'da yaygın olarak yetiştirilen zingiberaceae (zencefil) ailesine ait sarıçiçekli, büyük yapraklı, rizumlu ve yumrulu çok yıllık otsu bir bitkidir (1,2). Zerdeçal; curcuma longa, turmerik, hint safranı, safran kökü, sarıboya, zerdeçöp olarakta adlandırılmaktadır (3).

Âlem:	Plantae (Bitkiler)
Bölüm:	Magnoliophyta(Kapalı tohumlular)
Sınıf:	Liliopsida(Bir çenekliler)
Alt sınıf:	Zingiberidae
Takım:	Zingiberales
Familya:	Zingiberaceae (Zencefilgiller)
Cins:	<i>Curcuma</i>
Tür:	<i>C. Longa</i>

(10)

Vatani Hindistan olmakla beraber çoğu tropik bölgelerde yetisir (4). Çin, Güney Doğu Asya ve Hindistan'da baharat, gıda koruyucu ve gıda boyası olarak yaygın olarak kullanılmaktadır. Zerdeçal ipek kumaslar ve ince derilerin boyanmasında ve kına yakmada da renklendirici olarak kullanılmaktadır (5).

## Zerdeçal

Zerdeçal çok eski bir kulture sahip bir bitkidir. Bitkinin toprak altı gövdesinin (kök gövdesi) ticareti yapılmıştır. Ögütülerek toz haline getirilmiş kök gövdeleri, Roma İmparatorluğuna ihraç edilmiştir. Zerdeçal birçok alanda renklendirici madde olarak kullanılmasının yanında Asya ülkelerinde, Antik Yunan ve Roma'da yün ve ipek boyamacılığı için de kullanılmıştır. Günümüzde yetiştiği ülkelerde tekstil elyafını boyamada da kullanılmaktadır (5).

Tıpta, iştahsızlık, öksürük, diyabetik yaralar, karaciğer bozuklukları, romatizma, sinuzit ve bilinç bozukluklarının tedavisinde kullanılan ilaçların içerisinde bu bitki yer almaktadır (2). Bitkinin toprak altındaki ana rizomları yumurta veya armut şeklindedir. Yumurta biçiminde olan esas rizom ve parmak biçiminde olan yan rizomlar meydana getirir (3). Rizomların üst yüzü sarımsı, iç yüzü ise sarı renklidir. Tadı acımsıdır. Piyasada parmak şeklinde (rizom) ve toz şeklinde bulunur. İçinde onlarca madde bulunur. Fakat aktif maddesi kurkumindir (4).

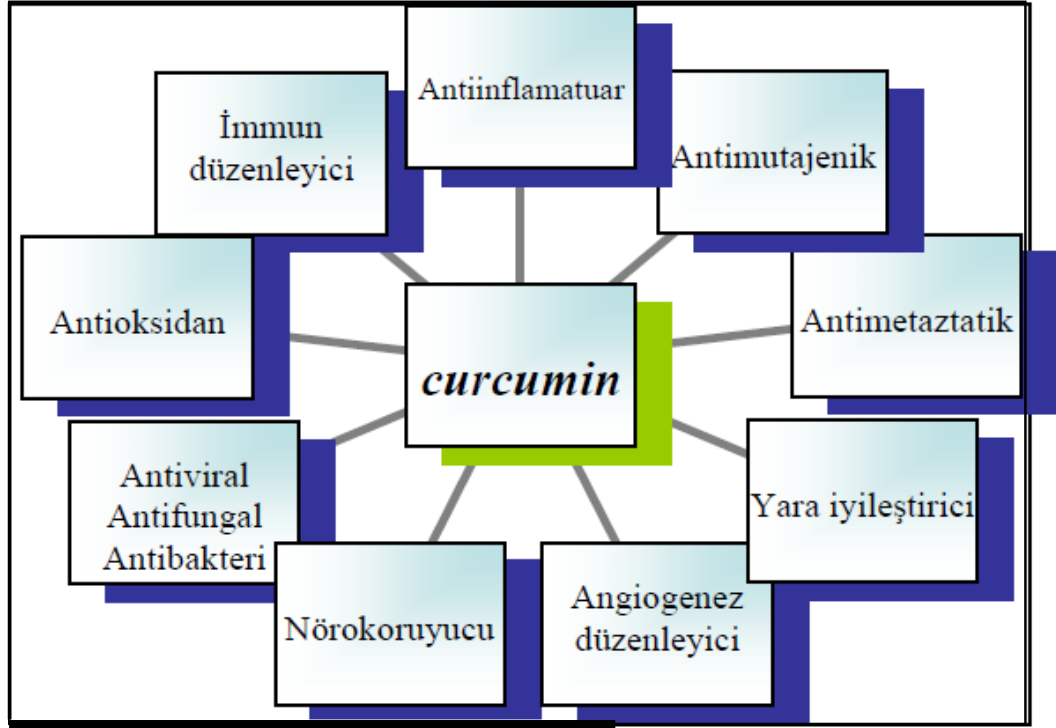
## **Zerdeçal ve Curcumin**

Turmeric (*Curcuma longa*), zencefil ailesine ait çok yıllık otsu bir bitkidir ve yaygın olarak güney ve güneydoğu tropikal Asya'da yetiştirilmektedir (8).

Zerdeçalın köklerinden elde edilen turmerik Hindistan'da yüzyıllardır yaygın olarak kullanılmaktadır. Turmeriğin aktif maddesi curcumin portakal sarısı rengi ile gıda boyası olarak kullanılmaktadır. Çok iyi bilinen ve sıklıkla kullanılan köri baharatının da ana komponentidir. Curcuminin yerel paramedikal kullanımı son yıllarda artış göstermektedir (6)

Turmeric'in aktif bileşeni olan curcumin, baharatın %2 ila %5'ini oluşturmaktadır. Curcuminden dolayı sarı renk karakterindeki Turmeric, ilk kez 1842 yılında Vogel tarafından izole edilmiştir. Curcumin neredeyse su içerisinde hiç çözünmeyen turuncu-sarı kristal gibi bir tozdur. Curcumin'in yapısının diferuloylmethan olduğunu 1910 yılında Lampe ve Milobedeska ortaya koymuşlardır(8).

Zerdeçal tozunun yaklaşık 1:30- 1:100 kadari curcumindir. 1 silme tatlı kaşığı zerdeçal 3 gramdır; ortalama 30-90 mg curcumin içerir. 200 mg/gün'lük dozlarda (yaklaşık 2-4 silme tatlı kaşığı toz) zerdeçalın (4) antiinflamatuar, antikanserojen, antiaterojenik, antikoagülen, antidoğurgan, antidiyabetik, antibakteriyel, antiprotozal, antifungal, antiviral, antifibrotik, antiveram, antiülser, hipotansif, hipokolesteremik, antiinflamatuar olduğu gösterilmiştir. Zerdeçal çok yüksek tozlarda tolere edilebiliyor. (2) Bilinen bir yan etkisi yoktur. (2,4)



Zerdeçal en etkin ve en yaygın kullanılan antioksidanlardan biridir. Solunum yolu Zerdeçal antiinflatuar ve antioksidan etkileri ile solunum yolu enfeksiyonlarında (üst solunum yolu enfeksiyonu, astım, bronşit, sinüzit) yaygın olarak kullanılan bir halk ilacıdır. Kanser Zerdeçalın aktif maddesi curcumin hem kanserin korunmasını sağlar hem de bazı kanserlerde tedavi edici olarak kullanılmıştır. Tümör hücrelerinin üremesini engeller ve toksik yan ürünlerini azaltır. (4)

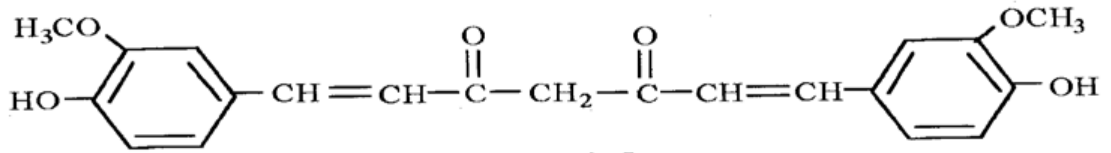
Kurkumin klinikte post-operatif inflamasyonu azaltmak için de kullanılmıştır. (2)

Curcumin, asidik ve nötral pH'da antioksidan etkisi yanında siklooksijenaz, glutatyon-S-transferaz üzerine etkileri, immün modülasyon etkisi, angienezis ve hücre-hücre adezyon etkisi vardır. Gen transkripsiyonu ve apoptozisi indükleyerek kanser hastalarında olumlu etkileri görülmüştür. Özellikle kolon ve rektum kanserindeki olumlu etkileri faz II çalışmalarında gösterilmiştir. Toksik etkileri yoktur ve çok miktarda verilebilir. Barsak ve karaciğerde curcumin glukuronid ve curcumin sülfata

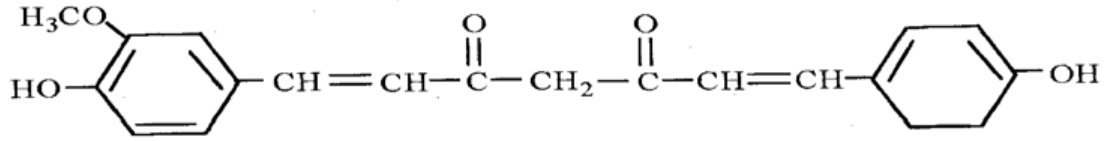
konjuge edilir yada heksahidrocurcumine indirgenir. Fakat metabolitleri aynı biyolojik aktiviteye sahip değildir (9).

## Curcumin'in Kimyasal Yapısı ve Özellikleri

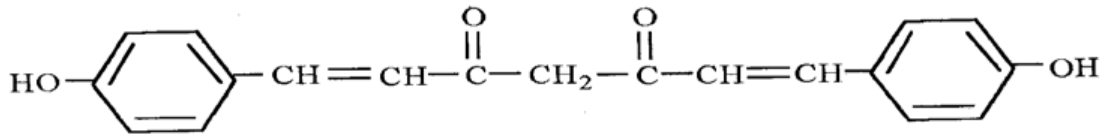
Genellikle gıdalarda renk verici olarak kullanılan zerdeçal kokusuz, ısıya dayanıklı, antioksidan bir bileşik olan tetrahidrokurkumin içerir. Kurkuminoidler (curcumin, demethoxycurcumin, bisdemethoxycurcumin) zerdeçalın ana bileşenini oluşturur. 184 0C'de eriyen kurkuminin molekül formülü C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>O<sub>6</sub> olup zerdeçalın %3-5'ini oluşturur. Aseton ve etanolde çözünebilir suda çözünemezler (11).



Curcumin I



Curcumin II ( demethoxycurcumin )



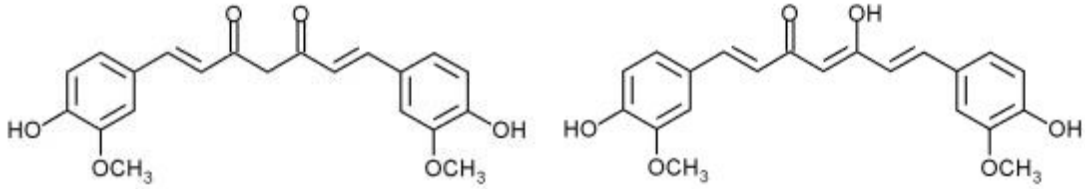
Curcumin III ( bisdemethoxycurcumin )

Zerdeçal gıdalarda peroksit oluşumunu engelleyerek muhafaza süresini artırmaktadır. Zerdeçalın lipit oksidasyonu önlemede vitamin E den daha etkili olduğu bildirilmiştir. *Curcuma longa*'dan izole edilen bileşenlerin güçlü bir antioksidan etki gösterdiği ve lipit oksidasyon üzerinde oldukça önemli olduğu saptanmıştır (12).

Zerdeçalda büyük bir oranda bulunan ve fenolik bir bileşen olan kurkuminin antioksidan özelliğini araştırmış ve çalışma sonucunda kurkuminin gıda endüstrisinde güvenle kullanılacak bir antioksidan olduğunu saptamışlardır (13).

Curcumin polifenolik bir bileşiktir ve bis- $\alpha$ ,  $\beta$ -unsature  $\beta$ -diketondur. Keto ve enol

formu bulunmaktadır (Şekil a). Keto formu asidiktir ve nötral sıvı solusyonlarda ve hücre membranlarında bulunmaktadır. pH 3-7 aralığında curcumin güçlü bir H atom donörüdür. Buna karşın pH 8'in üzerinde enol form hakimdir ve curcumin bir elektron donörü gibi hareket etmektedir ki bu fenolik antioksidanların çöpcü aktivitesi için tipik bir mekanizmadır. Curcumin bazik pH'a karşı dayanıksızdır ve 30 dakika içerisinde *trans*-6-(4'-hidroksi- 3'metoksifenil)-2-4-diokso-5-hekzanal, ferulik asit, feruloilmetan ve vanilline indirgenir. pH 7'nin üzerinde rengi sarıdan kırmızıya doğru döner. Moleküler ağırlığı 368.37 g/mol ve erime noktasıda 183 °C'dır. Curcumin suda çözünmeyen fakat aseton, DMSO ve etanolde çözünebilen bir moleküldür (17).



Curcumin keto form

Curcumin enol form,

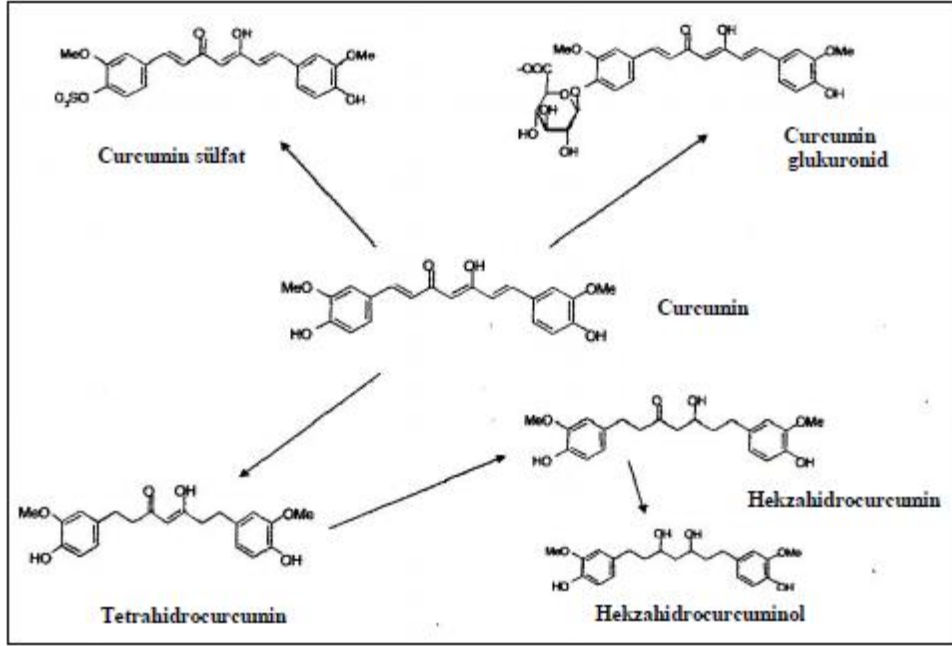
**Şekil A. Curcumin'in keto ve enol formu**

## Curcumin'in Metabolizması

Curcumin, suda çözünmez ve hücre membranının hidrofobik ceplerinde lokalize olur. Moleküler özellikleri nedeniyle hücrelere hızlıca penetre olmakta, plazma membranından kolayca geçerek sitozole girmektedir. Sitoplazmada biriken curcumin çekirdeğe geçemez. Lipofilik özelliklerinden dolayı plazma membranı, endoplazmik retikulum ve çekirdek kılıfı gibi membranöz yapıların içinde yoğunlaşmaktadır. Curcumin dolaşımında çok düşük düzeyde yer almakta veya hiç bulunmamaktadır. Curcumin bağırsaklardan emilimi sırasında renksiz ve daha az polar olan tetrahydrocurcumin adlı metabolitine dönüşmektedir. Tetrahydrocurcumin bağırsaklardan emilerek tüm dokulara dağılmakta; karaciğerde glukuronlanarak, safra yolu ile atılmaktadır. Ağızdan alınan curcuminin yaklaşık %75 i feçesle, geri kalan kısmı ise idrarla atılmaktadır. İntraperitoneal uygulamalarda da vücuttan atılımı benzer olmakla birlikte, %11'i dekonjuge olarak safra ile atılmaktadır (18).

## Curcumin'in Farmakinetik Özellikleri

Curcumin'in transformasyonu barsaklardan absorpsiyonu sırasında gerçekleşmekte ve oldukça polar renksiz transforme ürünler meydana gelmektedir (Şekil B).



Şekil B. Curcumin metabolitlerinin kimyasal yapısı

Sıçanlara oral yolla curcumin verilerek yapılan bir çalışmada, curcumin'in %60'ının emildiği ve idrar içerisinde glukuronid ve sülfat konjugatları olduğu, ayrıca curcumin'in büyük oranda gaitayla atıldığı gösterilmiştir. Daha sonraki yapılan çalışmalarda ise farelere intraperitonel olarak verilen curcumin'in (0.1 g/kg) ilk olarak dihidrocurcumin ve tetrahidrocurcumine biyotransformasyona uğradığı ve bu bileşiklerin hemen monoglukuronid konjugatları haline dönüştüğü gösterilmiştir. HPLC tekniği ile yapılan çalışmalarda, sıçanlara oral yolla verilen ve plazma içerisinde az miktarda bulunan curcumin'in yüksek oranlarda curcumin glukuronid ve curcumin sülfat, az miktarda ise heksahidrocurcumin, heksahidrocurcuminol ve heksahidrocurcumin glukuronid olabileceği gösterilmiştir (17).

Biotransformasyona uğramış olan curcuminin, stabil formunun tetrahidrocurcumin olduğu ve bu formun curcumin'in biyolojik etkileri üzerinde önemli role sahip olabileceği ayrıca curcumin'in redüksiyon ve glukuronidasyon gibi mikrosomal enzimatik reaksiyonlarla metabolik aktivite gösterebileceği bulunmuştur (7).

## Curcumin'in Antioksidan ve Antiinflamatuvar Özellikleri

Curcumin'in antioksidan özellikleri sonucu böbrek, kalp, beyin dokusu ile karaciğer iskemik hasarında oksidatif stresi ve doku hasarlanmasını azalttığı gösterilmiştir. Curcumin antioksidan etkinliğini, ksantin dehidrogenaz (XD)'ın ksantin oksidaza (XO) dönüşümünü önlemesi, lipid peroksidasyonunun oluşumunu engelleyerek ve iskemik ortamda bulunan serbest oksijen radikalini (SOR) toplayarak göstermektedir. Curcumin, katalaz, süperoksid dismutaz ve glutatyon peroksidaz enzimlerinin aktivitelerini artırarak hücre zarında bulunan lipidlerin peroksidasyonunu da azaltır. Kronik inflamasyon ve sitokinler nitrik oksit (NO) sentezini indükleyerek DNA hasarına ve kansere neden olan peroksinitrit ve nitrit oluşumuna yol açmaktadır. Yapılan pek çok çalışmada curcumin'in NO sentezini inhibe ettiği gösterilmiştir (23).

Oksidatif stresler miyokard iskemisi, serebral iskemisi – reperfüzyon hasarı, hemoraji ve şok, nöronal hücre hasarı, hipoksi ve kanserde en büyük role sahiptir. Curcuminin, Vitamin C ve E ile karşılaştırılabilir antioksidan aktivitesi mevcuttur (19). Birçok reaktif oksijen radikallerini özellikle de süperoksid anyon radikallerinin, nitrojen dioksit radikallerinin ve hidroksil radikallerinin atımını kolaylaştırır. Vasküler endotelial hücrelerde oksidanların aracı olduğu zararı azaltır. Ayrıca lipid peroksidasyonunu da birçok hayvan modelinde inhibe etmektedir (20). İskemiye bağlı hasarı fare, kedi ve tavşan modellerinde miyokard üzerinde azaltır. Karaciğer iskemik hasarında artan Serum Aspartat Transaminaz düzeyleri Curcumin ile tedavi edilmiş hayvan modellerinde azalır. Curcuminin diete eklenmesi ile nörodegeneratif hastalıklardan olan *Alzheimer hastalığından korunulmuş* olunur. Fare fokal serebral iskemisi modellerinde Curcumin belirgin nörokoruyucu etkinliği; lipid peroksidasyonunu inhibe etmesi, endogen antioksidan savunma enzimlerini artırması ve peroksinitrit (OONO<sup>-</sup>) oluşumunu azaltması ile oluşmaktadır (20).

**NO O<sub>2</sub><sup>-</sup> (Süperoksid radikali) → ONOO<sup>-</sup>**

Yüksek glikoz konsantrasyonu oksidatif stres ile birlikte lipid peroksidasyonu ve proteinlerin glikozilasyonu artmaktadır. Bu, glikozun otooksidasyonu ile ortaya çıkan aşırı oksijen radikal oluşumu, glikozile olmuş proteinler veya sitokrom P-450'e benzer aktivite ile glikoz metabolizmasında NADPH'in aşırı üretimi ile olmaktadır. Curcumin

kırmızı kan hücrelerinde proteinlerin glikolizasyonu ile lipid peroksidasyonunu yüksek glikoza maruz kalımda azaltmaktadır. Curcumin, farelerde Streptozotocin ile oluşturulmuş diabettes mellitusta serbest oksijen radikali oluşumu azaltılmıştır. Curcuminin hücrel oksidatif stres baskılamasının temeli halen net olarak bilinmemektedir. Fakat Glutatyon redüktaz veya diğer bazı antioksidatif enzimler ile oksijen radikallerini etkisizleştirme işini yüksek glikoz değerlerinde yaptığı söylenebilmektedir. Vasküler inflamasyon ve kardiovasküler hastalıklar, Diabetik popülasyonlarda morbidite ve mortalite için önemli bir etkindir.

Kolesterol ile beslenmiş tavşanlarda koruyucu etkisinin yanında (36), H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ile uygulanılmış insan renal epitelyal (LLC-PK1) hücrelerinde de hücre koruyucu etkisi gösterilmiştir (22) COX; Araşidonik Asid, Tromboksan ve Prostaglandin metabolizmasının anahtar enzimidir. 2 farklı isoforma sahiptir. *COX-1* dokuların büyük kısmında varolup evin hanımı da denilebilir. Baskılanması halinde peptik ülser veya renal kan akımında yetersizlikler oluşabilir. Farklı olarak beyin ve spinal kord dokusunda eksprese olmakta, geniş çeşitlilikteki normal dokuları ovulasyon ve hamilelikte hormonlar yolu ile, sitokinler, büyüme faktörleri, onkogenler ve tümör uyarıcılar üzerinden etkili olmaktadır. *COX-2* aşırı ekspresyonunda kolon, rektum, meme, baş-boyun, akciğer, pankreas, mide ve prostat tümörlerinde karsinogenezis gözlenebilmektedir. Curcuminin *COX-2* uyarımını baskılması in vitro şartlarda ağız ve kolon epitel hücrelerinde gösterilmiştir. Böylelikle inflamatuvar prostaglandinlerin sentezini baskılar.

Curcumin yara iyileşmesinin erken dönemlerinde Nitrik Oksit üretimini artırmaktadır. Ex-vivo çalışmalarda makrofajların uyarılabilir NO Sentetaz aktivitesi curcuminin 1–20 IM konsantrasyonlarında artmaktadır. NO üzerinden cGMP aracılığıyla trombositlerin hem aggregasyonunu hem de adezyonunu inhibe ederek trombus oluşumunu engeller (20).



## **Curcumin'in Yara İyileşmesi Üzerindeki Etkisi**

Zerdeçalın lokal uygulaması Hindistan'da cilt hastalıklarında, böcek ısırıklarında ve su çiçeğinde kullanım görmektedir. Uzun yıllardır yara iyileşmesinde alternatif tıbbi destek olarak kullanılmaktadır. Curcumin ile tedavi edilmiş yaradaki miyofibroblastlarda yara kontraksiyonu daha hızlı olmaktadır. Curcumin tedavisi sonucunda fibronektin (FN) ve kollagen ekspresyonu artmaktadır. Ayrıca granülasyon dokusunun oluşumu ile neovaskularizasyon, reepitelizasyonu diabetik ve hidrokortizon ile oluşturulmuş fare yara modellerinde artırmaktadır. Curcuminin insan keratinositlerinde ve fibroblastlarında hidrogen peroksida bağlı hasarı azalttığı gösterilmiştir. (24) Jagetia, vücut yarımını multiple fraksiyone dozlarda iradiye ederek İsveç albino farelerinde yara iyileşmesine bakmış; radyasyon maruziyeti sonrası 4, 8, 12.inci günlerde incelenen hayvanlarda doza bağımlı yara kontraksiyonları ve yara iyileşmeleri değerlendirmiştir. Tedavi öncesi uygulanan curcuminin yara kontraksiyonunda belirgin artış ile ortalama yara iyileşme zamanını kısalttığını göstermiştir. Curcumin tedavisi ile radyasyon öncesi kollagen, heksozamin, DNA, nitrat, nitrit sentezi artmış yara biopsilerinde ise kollagen birikimleri, fibroblast ve vasküler yoğunluklarda da artış saptamıştır. Farelerde oluşturulan akut ülser modelinde lipid peroksidasyonunu ve protein oksidasyonunu azaltarak antiülser etki de gösterir. Gastrik lümenindeki epitelyal hücre harabiyeti Curcumin ile reepitelizasyon sağlanarak geri dönüşümlü olmaktadır (25).

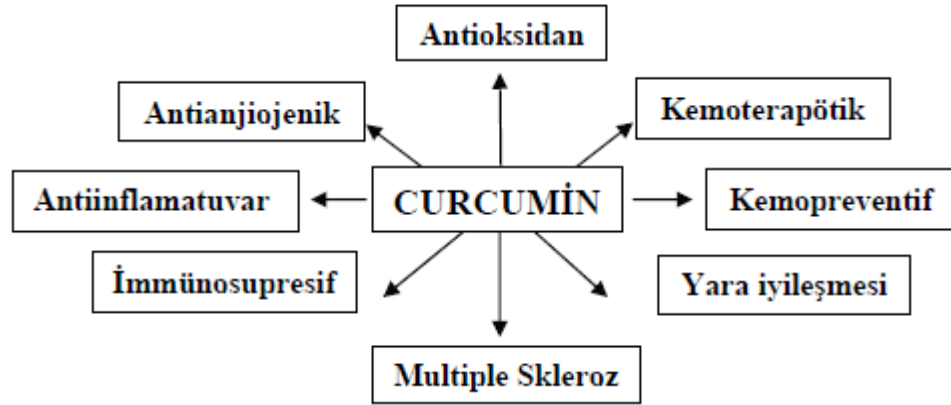
## **Curcumin'in Angiogenezi Düzenleyici Etkisi**

Angiogenezi, yeni vasküler kapiller kanalların oluşumu ile karakterize fizyolojik bir süreçtir. Bu basamaklar embriyonik gelişimden, üretim süreçlerine, yara iyileşmesinden kemik iyileşmesine dek uzamaktadır. Diğer taraftan da kontrol edilmemiş angiogeneze bağlı olan birçok patolojik durum da mevcuttur. Tümör büyümesi, Romatoid Artrit, Diabetik Retinopati ve hemanjiomlar sayılabilir. Son 30 yılda primer tümörün büyümesinde ve onun uzak organ metastazlarında angiogenezin etkin bir rolü olmasıyla ilgili yoğun çalışmalar yapılmıştır. Kontrolsüz angiogenezin düzenleyicisi olarak birçok modelde Curcumin kullanımı faydalı olmuştur. Laboratuvar şartlarında İnsan Umbilikal Ven Endotelyal hücrelerinde, fare oral mukoza hücrelerinde ve tavuk korioallantoik membran hücrelerinde Curcumin ile angiogenik farklılaşma inhibe edilmiştir. Farklı bir

çalışmada temel fibroblast büyüme faktörü (bFGF) uyarısı ile korneal neovaskularizasyon fare korneasında inhibe edilmiştir. Bu etki, Curcumin analoglarının angiogenez ile ilişkili genlerin aşırı ekspresyonunu azaltması ile açıklanabilir. Curcumin ve analogları metalloproteinazları inhibe ederek tümörel dokularda angiogenezini azaltırlar (25).

## Curcumin ve Kanser

Bitkisel ajanlar, alternatif ve tamamlayıcı tıpta en çok kullanılan ürünlerdendir. Epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen veriler diyetle alınan bazı bitkisel kimyasalların, örneğin; kırmızı üzümdeki resveratrol, soyadaki genistein ve zerdeçaldaki curcuminin kanseri önleyici özellikleri olduğunu göstermiştir. Zerdeçal kullanımı; çeşitli hastalıklar için tedavi edici bir ajan olarak etkili olduğu bulunduğundan bu yana, daha popüler bir hale gelmiştir.

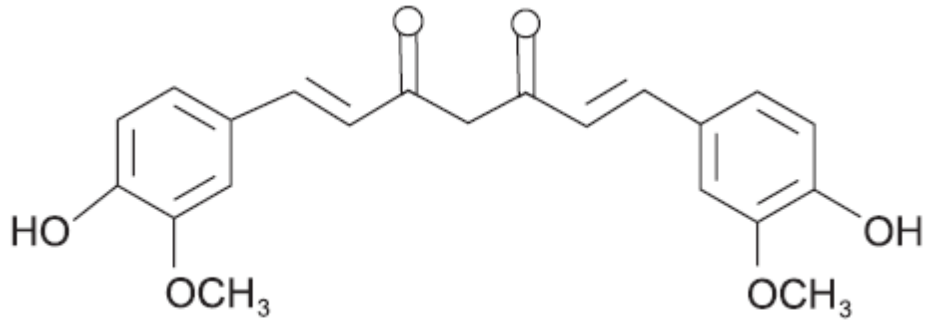


Curcuminin terapötik kullanım alanları

Zerdeçal, Hint tıbbında bir tonik ve kan temiz-leyicisi olarak kullanıma girmiş olup, deri hastalıklarının tedavisindeki rolü ve deriyi yumuşatıcı etkisinden dolayı, krem ve banyo sabunu yapımında da kullanılmaktadır. Ayrıca, kesik, yara ve yanıkların tedavisinde de ev ilacı olarak yaygın bir kullanım alanına sahiptir. Anti-inflatuvar ve

antimik-robiyal ajan olarak kullanımı da bilinmektedir. Zerdeçal içinde doğal sarı bir pigment olan curcu-min, bitkinin yumrularından elde edilir. Zerdeçal baharatının en aktif bileşeni, %2-5'ini oluşturan curcumindir (26).

Literatürde curcuminin antineoplastik mekanizmasını araştırmaya adanmış yüzlerce makale bulun-maktadır. Curcuminin bazı tip kanser hücrelerinin ölüm hızını artırdığı ve tümör hücrelerinin bölünmesini durdurduğu bilinmektedir. Curcuminin antikanser bir ajan olarak, deri, meme bezleri, oral kavite, özofagus, mide, bağırsak, kolon, akciğer ve karaciğerde tümörogenezi baskıladığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Özellikle kolon kanseri ve Crohn hastalığı gibi bağırsak hastalıklarında yüksek konsantrasyonlara ulaşabildiğinden daha etkili olabileceği bildirilmiştir. Ayrıca curcuminin radyoterapinin etkisini artırmak sureti ile tedaviden daha hızlı sonuç alınmasını sağladığı gösterilmiştir. Bu etkilerine ilaveten antioksidan özellik göstermesiyle alkolün, ilaçların, radyasyonun, ağır metallerin; beyin, böbrek, karaciğer, mide, ince ve kalın bağırsak gibi normal organlar üzerinde oluşturduğu hasarları önleme potansiyeline sahip olduğu bildirilmiştir. Son yıllarda curcuminin, kanser tedavisinde yaygın olarak kullanılan radyasyon veya kemoterapötik ajanların etkinliğini artırmada ve tedaviden kaynaklanan normal doku hasarını önlemede etkili olduğunu gösteren pek çok çalışma yayınlanmıştır. Bu derlemede, curcuminin antikanser özellikleri ve radyoprotektif etkileri üzerine yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlar özetlenmiştir (28).

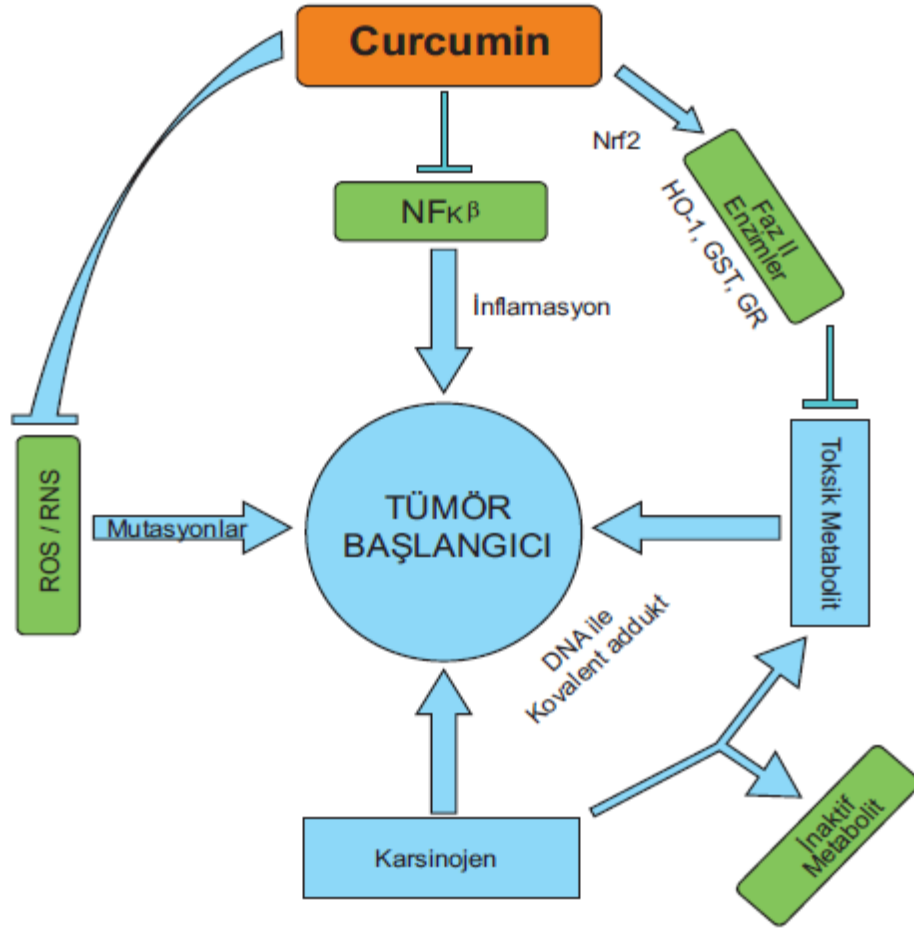


Curcuminin kimyasal yapısı

## **Curcuminin Antikanser Özellikleri**

Günlük hayatta, çok sayıda karsinojenik kimyasallarla ve diğer karsinojenik uyarınlarla (UV ışınları, X ışınları, virüsler, asbest v.b.) sıkça karşılaşmaktadır. Buna karşın normal diyetle, çok sayıda antimutajenik ve antikarsinojenik özelliklere sahip maddeler alınmaktadır. Bunlardan baharat olarak kullanılan curcuminin, laboratuvar hayvanları üzerinde yapılan çalışmalarda karsinogeneizde inhibitör rolü oynadığı gösterilmiştir (29). Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, Doğu Hindistan'da adenomların ve kanserlerin insidansının düşük olduğu saptanmıştır. Bunun, bu bölgede curcumin gibi doğal antioksidanların yüksek oranda kullanılmasına bağlı olduğu düşünülmektedir.

Curcuminin farklı tümörler üzerinde çok çeşitli mekanizmalarla antikarsinojenik etki gösterdiği bildirilmiştir. İnflamasyonu, hücre proliferasyonunu, bazı onkogenleri, tümör implantasyonunu ve karsinojenlerin biyotransformasyonunu, trans-kripsiyon faktörü NF- $\kappa$ B ve COX2 enzimini baskıladığı, buna karşılık; glutatyon-s-transfer (GST) enzimini aktive ettiği çeşitli çalışmalar ile ortaya konmuştur (Şekil C) (30,31).



**Şekil C.** Tümör başlangıcının durdurulmasında curcuminin kemopreventif hedeflerinin şematik sunumu. ROS, reaktif oksijen türleri; RNS, reaktif nitrojen türleri; NFκB, nükleer faktör kappa B; Nrf2, (NF-E2)-aracılı faktör 2; HO-1, heme oksijenaz-1; GST, glutatyon S-transferaz; GR, glutatyon redüktaz (32)

Kanser hastaları üzerinde curcuminin etkisi ile ilgili yapılan pilot çalışmalarda, günlük 3,6 g doz uygulamalarının güvenli olduğu ve gastrointestinal dokularda oksidatif DNA katılım ürünlerinin seviyelerini düşürdüğü bildirilmiştir. Curcuminin; B hücreli ve T hücreli lösemileri, kolon karsinomunu, epidermoid karsinomu, baş ve boyun skuamoz hücreli karsinomu ve mantle hücreli lenfomayı içeren kanserlerde, çeşitli tümör hücrelerinin proliferasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir (33).

İnsan meme kanserinin ksenograft modelinde yapılan bir çalışmada diyetle verilen curcumin tedavisinin, NF-κB ve COX2 ekspresyonunu baskılayarak meme kanserinin akciğer metastazları insidansını önemli ölçüde azalttığı öne sürülmüştür (34). Curcuminin, insan skuamöz hücreli akciğer karsi-nomu H520 hücrelerinin büyümesini inhibe etmede kullanılan kemoterapötik ajan vinorelbin ile sinerjik etki yaptığı gösterilmiştir. İki ajan da apoptojenik sitokrom c salarak ve kaspaz-9 ve kaspaz-3 aktivitesini artırarak, Bax ve Bcl-Xl ekspresyonunu artırıp Bcl-2 ve Bcl-X (L) ekspresyonunu azaltarak apoptoza neden olmaktadır. Tek başına verildiklerinde, vinorelbin H520 hücrelerinde %38 apoptoza neden olurken, curcuminin %23,7 apoptoza yol açtığı görülmüştür. Ancak kombine uygulandıklarında curcumin ile ön tedavi, vinorelbinin neden olduğu apoptozu %61,3 düzeye çıkarmıştır. Bu bulgular, curcuminin in vitro olarak H520 hücrelerde vinorelbinin kemoterapötik etkinliğini artıran muhtemel etkili adjuvan bir kemoterapötik olduğunu göstermektedir (35). Curcuminin antikanser özelliklerini değerlendirmek için çok sayıda in vivo çalışmalar da yapılmıştır. Bu çalışmalarda kolon, duodenum, mide, özofagus ve oral karsinogenezde curcuminin doz bağımlı olarak kemopreventif etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (17). Forbol esterlerinin DNA hasarına yol açan süperoksit radikal üretimi ile tümör oluşturduğu bilinmektedir. Phorbol-12-myristate-13-acetate ile aktive edilmiş peritoneal makrofajlarda, süperoksit radikallerinin ortaya çıkmasında curcuminlerin inhibitör etkiye sahip oldukları gösterilmiştir. Ayrıca, curcuminin çok etkili sitotoksik bir ajan olarak, Erlich asit tümör modeli oluşturulmuş farelerde, tümör gelişimini anlamlı düzeyde inhibe ederek farelerin yaşam süresini artırdığı bildirilmiştir. Curcuminin, benzo(a)pyrene ve 7,12 dimethyl benz(a)anthracene ile oluşturulan tümör-leri de geriletmediği gösterilmiştir. Huang ve ark. yapmış oldukları bir çalışmada, curcuminin yalnızca tümörlü fare yüzdesini azaltmadığı, aynı zamanda mide ve bağırsaktaki tümör büyüklüğünü de geriletmediğini bildirmişlerdir (1). Yine yapılan başka bir çalışmada, N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine ile sıçan midesinde gelişen kanseri curcuminin inhibe ettiği gösterilmiştir(36) . Kuttan ve ark., curcuminin antikanser etkisini farelerde in vivo olarak Dalton's lenfoma hücrelerinde çalışmışlar ve curcuminin tümörü azaltmada faydalı olduğunu bildirmişlerdir (1). Busquets ve ark. curcuminin (20 µg/kg), Yoshida AH-130 asit hepatomalı sıçanlara 6 gün boyunca sistemik verilmesi ile tümör büyümesinin önemli bir şekilde inhibe edildiğini göstermişlerdir (1).

Menon ve ark. ise farelerde B16F10 melanoma akciğer metastazını curcuminin inhibe ettiğini bildirmişlerdir (1). Curcuminin 200 nmol/kg oral verilmesi ile akciğer tümör nodülleri sayısının %80 oranında azaltıldığı ve curcuminle tedavi edilen hayvanların yaşam süresinin %143,85 arttığı gözlenmiştir. Buna ilaveten, tedavi edilen hayvanlarda, edilmeyenlere göre akciğer kollajen ve hidroksipirolin seviyesi ile serum siyalik asit seviyesinin anlamlı olarak azaldığı bildirilmiştir (1). Bu gözlemleri genişletmek için, Dorai ve ark., curcuminin apoptoz baskılayıcı proteinleri değiştirmek ve büyüme faktör reseptör sinyal yolunu engellemek suretiyle, in vitro androjen-bağımlı ve bağımsız prostat kanser hücrelerinin proliferasyonunu azaltıp, apoptozisini artırdığını nude fare prostat kanser modelinde test etmişlerdir. Çalışmada androjen bağımlı LNCaP prostat kanser hücreleri büyütülüp matrigel ile karıştırılıp, subkutan olarak enjekte edilmiştir. Tedavi grubuna 6 hafta boyunca %2 curcumin içeren sentetik diyet uygulanmıştır. Çalışmanın sonunda, fareler sakrifiye edilmiş ve tümörden alınan kesitler; patoloji, hücre proliferasyonu, apoptoz ve vaskülarite açısından değerlendirilmiştir. Sonuçlar, curcuminin hücre proliferasyon alanında belirgin bir azalmaya buna karşın apoptozda anlamlı olarak artışa neden olduğunu göstermiştir. Ayrıca, mikrodamar yoğunluğunda da anlamlı düzeyde azalma tespit edilmiştir. Çalışmada curcuminin, prostat kanser gelişimini inhibe ettiği, hormon dirençli durumda bu kanserin gelişimini önlemede güçlü bir terapötik antikanser ajan olduğu ileri sürülmüştür (37).

## **Curcumin ile Anjiogenez ve Metastazın İnhibisyonu**

Anjiogenez, yeni vasküler kapiler kanalların oluşumu ile karakterize fizyolojik bir süreçtir. Bu basamaklar embriyonik gelişimden, üretim süreçlerine, yara iyileşmesinden kemik iyileşmesine kadar uzamaktadır. Diğer taraftan da kontrol edilmemiş anjiogeneze bağlı olan birçok patolojik durum da mevcuttur. Bunlar; tümör büyümesi, romatoid artrit, diabetik retinopati ve hemanjiomları kapsamaktadır. Son 30 yılda primer tümörün büyümesi ve uzak organ metastazlarında anjiogenezin etkin rolü olmasıyla ilgili yoğun çalışmalar yapılmıştır. Kontrolsüz anjiogenezin düzenleyicisi olarak birçok modelde curcumin kullanımı faydalı olmuştur.

Laboratuvar şartlarında insan umbilikal ven endotelial hücrelerinde, fare oral mukoza hücrelerinde ve tavuk korioallantoik membran hücrelerinde curcumin ile anjiogenik farklılaşma inhibe edilmiştir (38). Yapılan bir çalışmada curcuminin fare korneasında

temel fibroblast büyüme faktörü (bFGF) uyarısı ile neovaskülarizasyonu inhibe ettiği gösterilmiştir. Bu etkinin, curcumin analoglarının angienez ile ilişkili genlerin aşırı ekspresyonunu azaltması sonucu olduğu düşünülmektedir. Shim ve ark., curcuminin tümör invazyonu ve angienezisinde anahtar rol oynayan membran-bağımlı CD-13/aminopeptidaz N'ye bağlanarak geri dönüşümsüz olarak aktivitesini inhibe ettiğini gözlemişlerdir. Dorai ve ark. da curcuminin LNCaP prostat kanser hücrelerinin angienezisini in vivo inhibe ettiğini rapor etmişlerdir (1,39).

## **Curcuminin Radyoprotektif Etkileri**

Radyasyonun zararlı etkilerine karşı korunmada, kimyasalların kullanımına II. Dünya Savaşından sonra başlanmıştır. Radyoterapi esnasında normal doku korunmasının kanser hücrelerinin tahribatı kadar önemli olduğunun gösterilmesiyle, korunma araştırmaları üzerine odaklanmış çalışmalar yapılmıştır. Bu amaçla, çok sayıda kimyasal bileşikler ve analogları radyoprotektif etkileri açısından araştırılmıştır. Ancak hastaların diğer ilaçlardan daha iyi bir şekilde doğal besinsel ajanları tölere edebilmelerine rağmen, bugüne kadar insanlar tarafından kullanılan besinsel ajanlar, potansiyel radyoprotektör etkileri için hak ettikleri önemi görememişlerdir. Curcuminin radyoprotektif etkisinden birden fazla mekanizma sorumludur. Radyasyon aracılı serbest radikalleri süpürme ve ışınlanmış sistemlerde curcumin ile hücrel antioksidanların yükseltilmesi bu aktiviteden sorumlu temel mekanizmalar olarak düşünülmektedir. Katalaz, glutasyon transferaz (GST), glutasyon peroksidaz (GSHpx), süperoksit dismutaz (SOD) ve onların mRNA'larının upregülasyonu curcumin aracılı radyasyondan korunmada bir diğer mekanizma olabilir. Lipid peroksidasyonunu azaltma, glutasyonu ve sülfidril gruplarını artırma radyoprotektif aktivitesine yardımcı olabilir. Ayrıca protein kinaz-c, mitojen aktive edici kinazlar (MAPK) ve nitrik oksitin (NO) aktivasyonunda, curcumin tarafından oluşturulan inhibisyon, radyasyon aracılı hasara karşı korunmayı destekleyebilir. Curcuminin, GST, GSHpx, SOD, GSH ve sülfidril gruplarını yükselttiği, lipid peroksidasyonunu inhibe ettiği, antioksidan durumunu artırdığı, serbest radikalleri süpürdüğü çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir. Thresiamma ve ark. sıçanlarda oral verilen curcuminin (200 µmol/kg) tüm vücut ışınlamasının meydana getirdiği akciğer fibrozisinde kollajen hidroksiprolinini, serum ve karaciğer dokusunda ışınlama ile artan lipid peroksidasyon ürünlerini önemli ölçüde azalttığını bildirmişlerdir. Thresiamma ve ark. diğer bir çalışmada, ışınlamanın



neden olduğu genotok-sisite üzerine curcuminin koruyucu etkisini araştırmış, farelerde tüm vücut gamma ışınlamasının yaptığı mikronukleus ve kromozomal sapmaların, oral curcumin (400 µmol/kg) verilerek anlamlı olarak inhibe edildiğini göstermişlerdir. Aynı zamanda curcuminin mikronukleuslu polikromatik ve normokromatik eritrositlerin oluşumunu inhibe ettiği de tespit edilmiştir(39). En radyosensitif organlar olan kemik iliğindeki hematopoietik projenitör hücreler ve gastrointes-tinal epitelin rejenerasyonu yaşamı sürdürmek için gereklidir. Bu yüzden sağ kalım çalışmaları ışınlamadan sonra herhangi bir farmakolojik ajanın radyoprotektif yeteneğini test etmek için en etkili parametre olarak göz önüne alınmalıdır. Inano ve Onado, gamma ışınlamanın neden olduğu tümöröenez ve mortalite üzerine curcuminin radyoprotektif etkisini araştırmış, diyetle alınan curcuminin anlamlı olarak meme ve hipofiz tümörü insidansını azalttığını görmüşlerdir. Deney sonuna kadar hayatta kalan denekler ile yapılan çalışmalardan alınan sonuçlar, letal doz tüm vücut ışınlamadan sonra 30 güne kadar uzayan sağ kalım süresinin, ilacın rejenerasyon ve iyileşmeyi kolaylaştırıcı yeteneği ile açıklanmıştır (1).

Radyasyon uygulana-rak oluşturulan akut ve kronik kütanöz toksisitede, ışınlamadan 5 gün önce ve sonra 50, 100 ve 200 mg/kg dozlarında verilen curcuminin koruyucu etkileri çarpıcı bir şekilde görölmüş olup, radyoterapi uygulanan meme kanseri, baş-boyun kanserleri ve sarkomlarda curcumin uygulamasının tedaviye yararlı bir katkı sağlayabileceği rapor edilmiştir. Curcumin aktivitesinin ilginç yönü, hem normal hücreler üzerine radyoprotektif etki göstermesi hem de kanserli hücreleri radyasyona daha duyarlı hale getirmesidir. Chendil ve ark. prostat kanseri hücre serisinde (PC-3) yapmış oldukları çalışmalarında, 2 ve 4 µM konsantrasyondaki curcuminin radyasyonla kombine edildiğinde, radyasyona bağlı gelişen klonojenik inhibisyonu ve apoptozisi anlamlı düzeyde artırdığo gözlenmiştir (1).

## **Curcumin ile Klinik Deneyimler**

İnsanlarda curcuminin etkinliği ve güvenli kullanımı ile ilgili bazı klinik çalışmalar bildirilmiştir. Örneğin, Cheng ve ark., insanlarda curcuminin toksikolojik, farmakokinetik ve biyolojik etkin dozunu; kısa süre önce çıkarılmış mesane kanseri, derinin arsenik Bowen's hastalığı, servikal intrae-pitelial neoplazma (CIN), oral lökoplaki ve midenin intestinal metaplazisi gibi beş yüksek risk durumlarından sadece birini içeren hastalarda çalışmışlardır. Curcumin oral olarak 3 ay boyunca uygulanmış

olup, curcumin tedavisi başlamadan önce ve başladıktan 3 ay sonra lezyon kenarlarından biyopsi örnekleri alınmıştır. Başlangıç dozu 500 mg/gün olarak seçilmiş, evre II ya da daha fazlasında doz sırasıyla 1000, 2000, 4000, 8000 veya 12000 mg/gün'e yükseltilmiştir. Toplam 25 hastanın katıldığı çalışmada, 8000 mg/gün doza kadar tedaviye bağlı toksisite görülmemiştir. CIN'lı 4 hastanın 1'i ve oral lökoplakili 7 hastanın 1'inde curcumin tedavisine rağmen malignensi gelişmiştir. Buna karşılık kısa süre önce çıkarılmış mesane kanserli 2 hastanın 1'inde, oral lökoplakili 7 hastanın 2'sinde, midenin intestinal metaplazisi olan 6 hastanın 1'inde, CIN'lı 4 hastanın 1'inde ve Bowen hastalığı olan 6 hastanın 2'sinde prekanseröz lezyonlarda histolojik iyileşme görülmüştür. Bu çalışmanın sonuçları; curcuminin 8000 mg/gün'e kadar 3 ay oral yoldan alımının insanlarda toksik olmadığını, aynı zamanda kanser kemoprevensiyonunda curcuminin biyolojik etkilerinin olabileceğini ileri sürmektedir. Cruz-Correa ve ark.'nın kolorektal kanser insidansı yüksek 5 adet Familialadenomatous polyposis (FAP)'li hasta üzerinde yapmış oldukları bir çalışmada, günde 3 kez oral uygulanan 480 mg curcumin dozunun herhangi bir yan etki meydana getirmeden, iyi tolere edilerek, ileal ve rektal adenomların sayısını ve çapını anlamlı düzeyde azalttığı bildirilmiştir. Sharma ve ark., curcuminin farmakodinamik ve farmakokinetik etkilerini insanlarda doz yükseltme çalışmalarıyla araştırmışlardır. Pilot çalışmalarında, tescilli ilaç kapsülünde yeni standardize edilmiş turmerik ekstrakt, 36-180 mg curcumin içerecek şekilde 440 ve 2200 mg/gün arası dozda verilmiştir. Standart kemoterapiye dirençli ilerlemiş kolorektal kanserli 15 hastaya 4 aya kadar günlük turmerik ekstraktı verilen çalışmada, 440 mg turmerik ekstraktının 29 gün oral olarak alımı, lenfositik GST aktivitesinde %59 azalmaya yol açmış, ancak yüksek doz seviyesinde bu etki gözlenmemiştir. Bu sonuçlar; turmerik ekstraktın hastalara güvenli olarak günlük 2,2 g'a (180 mg curcumine eşit) kadar verilebileceğini, curcuminin insanlarda düşük oral biyoyararlanıma sahip olduğunu ve intestinal metabolizmaya uğradığını göstermiştir. Daha sonra Sharma ve ark. yaptıkları doz yükseltme faz I çalışmalarında, standart kemoterapilere dirençli ilerlemiş kolorektal kanserli 15 hastaya, 4 aya kadar günlük 0,45 ve 3,6 g arasında curcumin dozu uygulamıştır. Sonuç olarak, günlük 3,6 g curcumin dozunun, gastroin-testinal kanal dışında kanserin önlenmesi ya da tedavisinde faz II değerlendirme için uygun olduğu savunulmuştur. Garcea ve ark. da, normal ve malign karaciğer dokusu örneklerinde oral uygulanan curcuminin farmakolojik aktivitelerini araştırmak amacıyla, karaciğer metastazı olan kolorektal kanserli 12 hastaya cerrahiden

1 hafta önce günlük 450-3600 mg curcumin uygulamışlardır. Elde ettikleri sonuçlar doğrultusunda, farmakolojik aktiviteyi ortaya koymak için ve hepatik seviyeyi oluşturmak için ihtiyaç duyulan curcumin dozunun insanlarda uygulanabilir olmadığını sürmüşlerdir. Konu ile ilgili çok sayıda yayınlanmış çalışma ve derlemede de belirtildiği üzere, curcumin diyetle kolaylıkla alınabilen, kullanımı güvenli olan ve özellikle kanser gelişimini önlemede etkili olduğu bildirilmiş bir ajandır. Terapötik etkisini muhtemelen antioksidan ve antiinflamatuvar etkileri aracılığı ile oluşturduğu düşünülmektedir. Kanseri tedavi etmek amacı ile curcumin kullanımı için klinik gelişim planı, son zamanlarda Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü tarafından da tanımlanmıştır. Çalışmalar aynı zamanda curcumin tüketilen Hindistan gibi ülkelerde kanser insidansının, tüketilmeyen ülkelere göre çok farklı olduğunu göstermektedir. Bugüne kadar elde edilen bilgiler doğrultusunda, curcuminin bazı klinik uygulamalarda kullanımı kabul görebilecek durumdadır. Gerçekçi açıdan bakıldığında, birkaç yıl içinde curcumin ve bazı kimyasal analoglarının kanseri önlemede ve tedavi etmede önemli bir rol üstleneceği muhtemeldir (1).

## **Zerdeçal ile İlgili Yapılan Çalışmalar**

Zerdeçal (*Curcuma longa* L) çeşitli inflamatuvar koşullar ve diğer hastalıkların tedavisi için halk arasında yüzyıllardan beri yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Zerdeçalın tıbbi özellikleri başlıca curcumin ve rizomlarında bulunan curcumin (diferulometan:1,7-bis(4-hidroksi-3-metoksifenil)-1,6-heptadien-3,5-dione) bileşeninden oluşmaktadır. Yıllardan beri curcuminin farmakokinetik özellikleri hakkında çalışmalar yapılmıştır. Farelerde farklı dozlarda 3H-curcuminin oral olarak verilmiş ve fare bağırsakları tarafından fazla emilmediği gözlemlenmiştir (Ravindranath and Chandrasekhara 1980, 1981, 1982). Oral yolla alınan curcuminin eser miktarının idrar ile geri kalanın yaklaşık %75'nin ise dışkı ile atıldığı görülmüştür (Wahlstrom and Blennow 1978). Benzer sonuçlar intraperitoneal uygulamada da tesbit edilmiştir. Bu bileşimin sadece %11 civarında safrada depolandığı görülmüştür (Holder *et al*, 1978). Bununla birlikte birçok çalışma curcuminin farklı metabolitlerinin olduğunu göstermiştir. Curcumin biyolojik transformasyonla dihidrocurcumin ve tetrahydrocurcumine de dönüşebilmektedir. Daha sonrada bu ürünler monoglukoronit konjugatlarına dönüşmektedir (Pan *et al*. 1999). Baska bir çalışmada ise curcuminin başlıca safraya ait metabolitleri olan tetrahydrocurcumin ve heksahydrocurcumin gibi glukoronid bileşiklere de sahip olduğu

kaydedilmektedir (Holder *et al.* 1978). Curcuminin anti-inflamatuar (Holder *et al.* 1978), antioksidan (Sharma 1976; Toda *et al.* 1985), yara iyilestirici (Sidhu *et al.* 1998), antikanser (Kuttan *et al.* 1985) ve antimikrobiyal (Negi *et al.* 1999) aktivite gibi geniş bir farmakolojik kapasiteye sahip olduğu bilinmektedir. Son zamanlarda curcumin ile yapılan tedavilerde kistik fibrosis ve homozigos kistik fibrosiste pozitif etkiye sahip olduğu gözlenmiştir (Egan *et al.* 2004). *in vivo* ve *in vitro* çalışmalar curcuminin tümör ilerlemesi, anjiogenezis ve tümör büyümesi gibi üç evrede kanseri engellediğini göstermiştir. Curcumin tek mononükleer kan hücrelerinin hızla çoğalmasına neden olan mitojenleri ortadan kaldırarak sinirsel aktivasyon, karışık lenfatik reaksiyonu ve trombosit gelişimini de inhibe eder (Huang *et al.* 1992). Ayrıca protein kinaz enzimini de kısmi inhibe etmektedir (Liu *et al.* 1993; Reddy and Aggarwal 1994). Curcuminin diğer belirgin bir özelliği ise Asya ülkelerinde yüzyıllardan beri kullanılmasına rağmen herhangi bir toksik etkinin tespit edilmemiş olmasıdır (Ammon and Wahl 1991). Oksidatif stresin miyokardiyal iskemi, beyinsel iskemi-reperfüzyon hasarları, kanama, sok, sinirsel hücre hasarı ve kanser dahil bir çok hastalığın patojeninde önemli rol oynadığı bilinmektedir. Curcumin kuvvetli antioksidan özellikler gösteren vitamin C ve vitamin E ile karşılaştırılabilir. Curcuminin kanıtlanmış anti-inflamatuar ve antioksidan özellikleri vardır. Curcuminin; hidroksi radikalleri (Reddy and Lokesh 1994) ve azotdioksit radikalleri içeren farklı reaktif oksijen türlerini giderdiği belirtilmiştir (Unnikrishnan and Rao 1995; Sreejayan and Rao 1997). Aynı zamanda farklı hayvan modellerinde de lipit peroksidasyonunu inhibe ettiği görülmüştür (Reddy and Lokesh 1992; Sreejayan and Rao 1994). Curcuminin böbreklerde oksidatif hücre hasarına karşı lipit peroksidasyonunu inhibe ettiği gözlenmiştir (Cohly *et al.* 1998). Curcuminin sıçanlarda oluşan miyokardiyal infarktüsü engellediği bildirilmiştir (Nirmala and Puvanakrishnan 1996a, 1996b). Curcumin ile yapılan tedavilerde böbreklerde iyileşmeler görüldüğü kaydedilmiştir. Curcumin etkisi ile apoptozisle ilgili genlerin ekspresyonu engellenmektedir (Jones *et al.* 2000). Yine curcumin ile yapılan tedavilerde hayvanlarda serum aspartat transaminaz miktarını azalttığı gözlenmiştir. Curcumin ile yapılan diyet Alzheimer gibi sinirsel hastalıkların oluşumunu engellemediği görülmüştür (Calabrese *et al.* 2003; Yang *et al.* 2005). Sıçanlarda merkezi sinir sistemi üzerinde curcumin sayesinde antioksidan savunma enzimlerinde artma, peroksinitrit miktarında azalma gözlenmiştir (Thiyagarajan and Sharma 2004). Sonuç olarak curcuminin oksidatif stres sonucu oluşan farklı hastalıkların tedavisinde önemli bir

etkiye sahip olduğu gözlenmiştir. Curcuminin bu koruyucu etkileri genellikle onun antioksidan özelliklerine bağlanmaktadır. Zerdaçal, Hindistan'da halk arasında yerel ilaç olarak kullanılır. Çeşitli hastalıklar için koruyucu etkilere sahiptir. Bu hastalıklar başlıca böcek ısırması, deri hastalıkları, yaralanma ve su çiçeğidir. Genelde zerdaçal yara iyileştirici olarak kullanılır. Yapılan çalışmalarda curcuminin yara tedavi etmede etkili olduğu gözlenmiştir. Yapılan çalışmalarda curcuminin makrofaj, nötrofil ve fibroblast hücrelerinden bol miktarda difüze olduğu gözlenmiştir (Sidhu *et al.* 1998). Doku ve yaraların iyileşmesi karmaşık bir sürece sahiptir. İnflamasyon, granülasyon ve doku yenilenmesi gibi süreçleri içerir. Doku tahribatı bir seri kompleks olayla başlar. Bu olaylar hücre bölünmesi, büyüme faktörleri ve hücre dışı matriks proteinlerini kapsar (Nadkarni 1976). Curcumin biyolojik süreçlerin düzenlenmesi için gerekli olan büyüme faktörlerinin potansiyel kaynaklarını gösterir. Büyüme faktörleri yara iyileşmesinde önemlidir. Curcumin, fibroblastlar tarafından meydana getirilen kollajen ve fibronektin ekspresyonunu uyarır ve canlı ortamdaki granülasyon dokusunun oluşum oranını artırır (Varga *et al.* 1987; Quaglino *et al.* 1990). Curcumin tedavisi ile fibronektin artar ve kollajen ekspresyonunu hızlandırır (Sidhu *et al.* 1998). Ayrıca yara iyileşmesi sırasında büyüme faktörlerinin ekspresyonunu, reseptörlerini ve nitrikoksit sentezini düzenler (Mani *et al.* 2002). Hidrokortizondan zarar gören yaralar ve diabetlerdeki yaranın daha hızlı bir şekilde iyileşmesini, neovaskülarizasyonu ve daha büyük hücresel içeriği kapsayan granülasyon dokusunun oluşmasını artırır (Sidhu *et al.* 1999). Ayrıca, curcuminin travmadan sonra kas rejenerasyonunu arttırmaya yönelik faydalı etkileri gözlenmiştir (Thaloor *et al.* 1999). Son çalışmalar curcuminin yara tamirinde antioksidan rolünü ortaya koyan keratonistleri ve fibroblastlarındaki hidrojen peroksitin sebep olduğu zararı önlediği de kanıtlanmıştır (Phan *et al.* 2001). Kollajen matriks tedavisi ile uygulanan curcumin yara redüksiyonunu, hücre çoğalmasını ve serbest radikal gidermenin arttığını gösterdi (Gopinath *et al.* 2004). Tedavi öncesi yapılan curcumin tatbiki; kollajen, heksosamin, DNA, nitrit sentezinde artış ve yara biyopsi örneklerinin histolojik kanısı curcuminin yara tedavisindeki radyasyon sebepli gecikmeyi gelinebileceğini gösteren fibroblast ve vasküler yoğunluklarda bir artışa ve gelişmiş kollajen depozisyonunun göstermiştir (Jagetia and Rajanikant 2005). Farelerde tehlikeli ülser modelinde glutasyon tüketimi, lipit peroksidasyonu ve protein oksidasyonunu engelleyerek anti-ülser aktiviteye sahip olduğu belirlenmiştir. Ayrıca curcuminin hem oral hem de intraperital uygulamaları sonucu gastrik ülseri engellediği

de bilinmektedir (Swarnakar *et al.* 2005). Bu çalışmalar açıkça gösteriyor ki curcumin tedavisi daha hızlı yara kapanması, granülasyon doku formasyonunun daha iyi düzenlenmesi ve büyüme faktörlerinin ortaya çıkısını hızlandırmaktadır. Diğer çalışmalar yara tedavisinin klinik sürecinde curcuminin potansiyel bir iyileştirici etken olarak değerlendirilmesini sağlar. Anjiyogenezis; embriyonik gelişme, yara iyilesimi ve kemik onarımı gibi önceden var olan kanallardan yeni vasküler kılcal damarların büyümesi gibi birçok fiziksel süreci içermektedir. Kontrolsüz anjiyogenezis patolojik ve genellikle tümör büyümesi, eklem iltihabı, seker hastalığı, kireçlenme ile ilgilidir (Folkman and Shing 1992; Folkman 1995). Yogun çalışmalar tümörlerin gelişmesinde anjiyogenezisin rolü ve diğer organlara olan etkisini göstermiştir (Thaloor *et al.* 1998). Son zamanlarda yapılan bazı çalışmalarda curcuminin anjiyogenezisi engellediğini göstermiştir (Shim *et al.* 2002). Bu etkileri curcuminin analoglarında da gözlenmiştir. Curcumin ve onun analogları metaloproteinazları inhibe ederek angiogenezisin azalmasından sorumludurlar (Thaloor *et al.* 1998; Kim *et al.* 2002; Hahm *et al.* 2004). Curcuminin biyolojik mekanizmalarının tamamen açığa kavuşması için daha birçok in vivo ve in vitro çalışmalar yapılması gerekir. Son çalışmalar curcuminin belli bir doza bağı olarak kolon, onikiparmak bağırsağı, mide, yemek borusu ve ağız kanserlerinde engelleyici etkilere sahip olduğunu göstermiştir (Azuine and Bhide 1992; Deshpande *et al.* 1997; Singh *et al.* 1998). Fare derisinde tümör gelişimini inhibe ettiği bilinmektedir (Huang *et al.* 1988). Hintlilerde bağırsak kanserine nadir rastlanması, hint kültüründe zerdeçal'ın ve dolayısıyla onun etken maddesi olan curcuminin yaygın olarak kullanımına bağlanmıştır (Mohandas and Desai 1999). Curcuminin iki analogu olan kokulu enone ve kokulu dienonenin mükemmel anti-anjiyogenik özelliklere sahip olduğu da bildirilmektedir (Robinson *et al.* 2003). Zerdeçal (*Curcuma longa*) dan curcumin bileşikleri saflaştırıldı. Curcumin bileşiklerinin sitotoksik, tümör engelleyici aktiviteleri belirlenmiştir. Curcumin III bileşiminin güçlü sitotoksik etki gösterdiği ve farelerde tümörü önemli bir oranda inhibe etti gözlenmiştir (Ruby *et al.* 1995). Curcuminin farklı periyotlarda kolon tümörlerini önemli oranda azalttığı gözlenmiştir. Ayrıca sentetik curcumin lenf kanseri ve farklı tümörlerde güçlü bir inhibisyon etkisi gösterdiği de bildirilmiştir (Kawamori *et al.* 1999) (15).

## KAYNAKLAR

- 1.Akpolat, M., Topçu Tarladaçalışır, Y., Uz, Y.H., Sapmaz Metin, M., Kızılay, G.  
*Kanser tedavisinde curcuminin yeri. Yeni Tıp Dergisi* 2010;27: 142-147
- 2.Chattopadhyayı, I., Biswası, K., Bandyopadhyay, U., Banerjee, R.K. *Turmeric and curcumin: Biological actions and medicinal applications. Currenr Science, Vol. 87 No.1, 10 July 2004*
- 3.Haksel, M. *Zerdeçal. Araştırma. e-kutuphane.teb.org. 2010: 18-19*
- 4.Polatlı, A. *Zerdeçal. Makaleler.com. 08 Eylül 2008*
5. Karadağ, R. *Doğal Boyamacılık. DÖSİM, Ankara 2007*
- 6.İşık, A.T. *Streptozotosinle oluşturulan deneysel alzheimer modelinde curcumin tedavisinin etkinliği. Gülhane Askeri Tıp Akademisi Askeri Tıp Fakültesi'nin İç Hastalıkları Anabilim Dalı Geriatri Bilim Dalı İçin Öngördüğü Yandal Uzmanlık Tezi. Ankara 2007.*
- 7.Kürkçü, E. *Deneysel olarak oluşturulmuş meme tümörlerinde curcumin'in arginaz enzim aktivitesi, ornitin ve nitrik oksit düzeylerine etkisi. Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyokimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı. Edirne 2008.*
8. Anand, P., Thomas, S.G., Kunnumakkara, A.B., Sundaram, C., Harikumar, K.B., Sung, B., Tharakan, S.T., Misra, K., Priyadarsini, I.K., Rajasekharan, K.N., Rajasekharan, B.B. *Biological activities of curcumin and its analogues (Congeners) made by man and Mother Nature. Biochemical pharmacology 76 (2008) 1590–1611.*
9. Gülçiçek, O.B. *Deneysel tıkanma ikterinde curcuminin oksidatif stres ve hepatik hasar ilişkisi. T.C. Sağlık Bakanlığı Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2.Genel Cerrahi Kliniği Uzmanlık Tezi. İstanbul 2008.*
- 10.Dirik, C. *Zerdeçal bitkisinden elde edilen pigmwntin yün, pamuk ve ipek kumaşlardaki boyama özelliklerinin incelenmesi. Gazi Üniversitesi Eğitim Bilimleri Enstitüsü, Dokuma-Örgü Eğitimi Bilim Dalı Yüksek Lisans Tezi. Ankara 2008.*
- 11.Çoban, E., Patır, B. *Antioksidan Etkili Bazı Bitki ve Baharatların Gıdalarda Kullanımı. Gıda Teknolojileri Elektronik Dergisi Cilt: 5, No: 2, 2010 (7-19).*
- 12.Jayaprakasha, G.K., Jagan Mohan Rao, L. and Sakariah, K.K. *Chemistry and*

*biological activities of C. Longa*. Trends in Food Science & Technology 16 (2005) 533–548

13.Ak, T., Gülçin, İ. *Antioxidant and radical scavenging properties of curcumin*. Chemico-Biological Interactions 174 (2008) 27-37.

14.Li, X., Nan, K., Li, L., Zhang, Z., Chen, H. *In vivo evaluation of curcumin nanoformulation loaded methoxy poly(ethylene glycol)-graft-chitosan composite film for wound healing application*. Carbohydrate Polymers 88 (2012) 84–90.

15.Ak, T. *Curcumin'in antioksidan ve antiradikal özelliklerinin incelenmesi*. Atatürk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Yüksek Lisans Tezi. Erzurum 2006.

16. Ling, J., Wei, B., Lv, G., Ji, H., Li, S. *Anti-hyperlipidaemic and antioxidant effects of turmeric oil in hyperlipidaemic rats*. Food Chemistry 130 (2012) 229–235.

17. Sharma, R.A., Gescher, A.J., Steward, W.P. *Curcumin: The story so far*. European Journal of Cancer 41 (2005) 1955–1968.

18. Jaruga, E., Salvioli, S., Dobrucki, J., Chrul, S., Bandorowicz, J.P., Sikora, E., Franceschi, C., Cossarizza, A., Bartosz, G. *Apoptosis-like, reversible changes in plasma membrane asymmetry and permeability, and transient modifications in mitochondrial membrane potential induced by curcumin in rat thymocytes*. FEBS Letters 433 (1998) 287-293.

19. Thiyagarajan, M., Sharma, S.S. *Neuroprotective effect of curcumin in middle cerebral artery occlusion induced focal cerebral ischemia in rats*. Life Sciences 74 (2004) 969–985.

20.Uzer, N. *Sıçanlarda deri fleplerinin yaşayabilirliğinde curcumin kullanımının etkilerinin araştırılması*. Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Plastik, Rekonstruktif ve Estetik Cerrahi Kliniği Uzmanlık Tezi. İstanbul 2007.

21. Aggarwal, B.B., Harikumar, K.B. *Potential therapeutic effects of curcumin, the anti-inflammatory agent, against neurodegenerative, cardiovascular, pulmonary, metabolic, autoimmune and neoplastic diseases*. The International Journal of Biochemistry & Cell Biology 41 (2009) 40–59.

22.Jain, S.K., Rains, J., Jones, K. *Effect of curcumin on protein glycosylation, lipid peroxidation, and oxygen radical generation in human red blood cells exposed to high glucose levels*. Free Radical Biology & Medicine 41 (2006) 92–96.



23. Singh, G., Kapoor, P.S., Singh, P., Heluani, C.S., Lampasona, M.P., Catalan, A.N. , *Comparative study of chemical composition and antioxidant activity of fresh and dry rhizomes of turmeric (Curcuma longa Linn.)*. Food and Chemical Toxicology 48 (2010) 1026–1031.
24. Gopinath, D., Rafiuddin Ahmed, M., Gomathi, K., Chitra, K., Sehgal, P.K., Jayakumar, R. *Dermal wound healing processes with curcumin incorporated collagen films*. Biomaterials 25 (2004) 1911–1917.
25. Anand, P., Thomas, S.G., Kunnumakkara, A.B., Sundaram, C., Harikumar, K.B., Sung, B., Tharakan, S.T., Misra, K., Priyadarsini, I.K., Rajasekharan, K.N., Aggarwal, B.B. *Biological activities of curcumin and its analogues (Congeners) made by man and Mother Nature*. biochemical pharmacology 76 (2008) 1590–1611.
26. Anand, P., Sundaram, C., Jhurani, S., Kunnumakkara, A.B., Aggarwal, B.B. *Curcumin and cancer: An “old-age” disease with an “age-old” solution*. Cancer Letters 267 (2008) 133–164.
27. Duvoix, A., Blasius, R., Delhalle, S., Schnekenburger, M., Morceau, F., Henry, E., Dicato, M., Diederich, M. *Chemopreventive and therapeutic effects of curcumin*. Cancer Letters 223 (2005) 181–190.
28. Anand, P., Kunnumakkara, A.B., Newman, R.A., Aggarwal, B.B. *Bioavailability of Curcumin: Problems and Promises*. Downloaded from <http://pubs.acs.org> on April 2, 2009.
29. Jung, K.K., Lee, H.S., Cho, J.Y., Shin, W.C., Rhee, M.H., Kim, T.G., Kang, J.H., Kim, S.H., Hong, S., Kang, S.Y. *Inhibitory effect of curcumin on nitric oxide production from lipopolysaccharide-activated primary microglia*. Life Sciences 79 (2006) 2022–2031.
30. Kar, B., Nayak, S., Joshi, R.K. *Classification and comparative analysis of Curcuma longa L. expressed sequences tags (ESTs) encoding glycine-rich proteins (GRPs)*. Received January 18, 2012; Accepted January 19, 2012; Published February 03, 2012.
31. Xing, X., Ying, P., Zhen, O., Ju, W., Lin, P., Zhu, O., Jian, H., Dong, K. *Pharmacokinetic-pharmacodynamic Modeling of Monoamine Oxidase A Inhibitory Activity and Behavior Improvement by Curcumin in the Mouse Forced Swimming Test*. Chinese Journal of Natural Medicines 2011, 9(4): 0293-0304.
32. Johnson, J.J., Mukhtar, H., Curcumin for chemoprevention of colon cancer. Cancer Letters 255 (2007) 170–181.

33. Liao, Y.F., Hung, H.C., Hour, T.C., Hsu, P.C., Kao, M.C., Tsay, G.J., Liu, G.Y. *Curcumin induces apoptosis through an ornithine decarboxylase-dependent pathway in human promyelocytic leukemia HL-60 cells.* Life Sciences 82 (2008) 367–375.
34. Bava, S.V., Sreekanth, C.N., Thulasidasan, A.K., Anto, N.P., Cheriyan, V.T., Puliyappadamba, V.T., Menon, S.G., Ravichandran, S.D., Anto, R.J. *Akt is upstream and MAPKs are downstream of NF- $\kappa$ B in paclitaxel-induced survival signaling events, which are down-regulated by curcumin contributing to their synergism.* The International Journal of Biochemistry & Cell Biology 43 (2011) 331–341.
35. Sen, S., Sharma, H., Singh, N. *Curcumin enhances Vinorelbine mediated apoptosis in NSCLC cells by the mitochondrial pathway.* Biochemical and Biophysical Research Communications 331 (2005) 1245–1252
36. Duvoix, A., Blasius, R., Delhalle, S., Schnekenburger, M., Morceau, F., Henry, E., Dicato, M., Diederich, M. *Chemopreventive and therapeutic effects of curcumin.* Cancer Letters 223 (2005) 181–190.
37. Kunnumakkara, A.B., Anand, P., Aggarwal, B.B. *Curcumin inhibits proliferation, invasion, angiogenesis and metastasis of different cancers through interaction with multiple cell signaling proteins.* Cancer Letters 269 (2008) 199–225.
38. Aggarwa, B.B., Harikumar, K.B. *Potential therapeutic effects of curcumin, the anti-inflammatory agent, against neurodegenerative, cardiovascular, pulmonary, metabolic, autoimmune and neoplastic diseases.* The International Journal of Biochemistry & Cell Biology 41 (2009) 40–59.