

Zerdeçalın (*Curcuma Longa*) Pankreas Kanseri Üzerine Etkileri

The Effects of Turmeric (*Curcuma Longa*) on Pancreatic Cancer

Veysel YILDIZ,^a
Belma KONUKLUGİL^b

^aSerbest,
^bFarmakognozi AD,
Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi,
Ankara

Received: 08.06.2017
Received in revised form: 27.11.2017
Accepted: 11.12.2017
Available online: 15.08.2018

Correspondence:
Veysel YILDIZ
Serbest, Ankara,
TÜRKİYE/TURKEY
eczveysel23@hotmail.com

ÖZET *Curcuma longa* Linn, halk arasında zerdeçal olarak bilinmekte olup, Zingiberaceae ailesine aittir. Halk arasında çeşitli hastalıkların tedavisi için yaygın olarak kullanılan bir baharat ve tıbbi bitkidir. Kurkumin, *Curcuma longa* L.'nin rizomlarından elde edilen bir polifenoldür. Birçok preklinik çalışma, kurkuminin dünya çapında en kötü kanser türlerinden biri olan pankreatik kanser de dâhil olmak üzere, farklı kanser türlerinde antitümör etkiye sahip olduğunu göstermiştir. Pankreas kanseri, kansere bağlı ölümlerin dördüncü ana nedenidir. Bu çalışmada, zerdeçalın pankreas kanseri üzerindeki etkisinin ve etki mekanizmasının son yıllarda yapılan çalışmalara dayanarak açıklanması amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Zerdeçal (*Curcuma Longa* L.); kurkumin; pankreas tümörleri

ABSTRACT *Curcuma longa* Linn, also known as commonly “turmeric”, is a spice and medicinal plant belonging to Zingiberaceae family and is extensively used in herbal medicine for various diseases. Curcumin is a polyphenol derived from the rhizomes of *Curcuma longa* L. Several pre-clinical studies have demonstrated the anticancer effects of curcumin in various types of tumors, including pancreatic cancer which is one of the worst cancer type in worldwide. Pancreatic cancer is the fourth main reason of cancer-related deaths. This review describes the some literatures published recent years for effect and mechanism of turmeric on pancreatic cancer.

Keywords: Turmeric (*Curcuma Longa* L.); curcumin; pancreatic neoplasms

C*urcuma longa* L. (*C. longa*), çeşitli hastalıkların evde hazırlanan ilaçlarla yapılan tedavisi olarak; Ayurveda, Unani ve Siddha tıbbında yaygın olarak kullanılan tıbbi bir bitkidir (Şekil 1). Botanik açısından zencefilgiller (Zingiberaceae familyası) ile ilişkilendirilen *C. longa*; sarı çiçekli, büyük dikdörtgen yaprakları olan kısa bir sapa sahiptir ve genellikle dallanmış ve kahverengimsi sarı renkte ovat, piriform veya dikdörtgen rizomlar taşıyan çok yıllık bir bitkidir. *C. longa* bitkisinin kurutulmuş rizomlarından elde edilen zerdeçal, Çin ve Güneydoğu da dâhil olmak üzere Asya ülkelerinde baharat, koruyucu ve renk verici madde olarak kullanılmaktadır. Ayrıca, uğurlu olarak kabul edilmektedir ve dini ritüellerin bir parçasıdır. Eski Hint tıbbında, yaralanmanın yol açtığı burkulmalar ve şişmelerin tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır.^{1,2}

Zerdeçal birçok ülkede geleneksel olarak kullanılmaktadır. Hindistanda; stomaşık, tonik, ateş düşürücü, karaciğer hastalıklarında kullanıldığı



ŞEKİL 1: *Curcuma longa* L.

gibi gebelerde kusmaya karşı; harici olarak da deri enfeksiyonlarında, hemoroid, ekzema, konjonktivite ve yara iyileştirici olarak kullanılmaktadır. Geleneksel Çin Tıbbında “tumer”leri kullanılmaktadır. Rizomları [blood and qi (vital energy)] hayat enerjisi olarak kabul edildiği gibi, stimulan ve analjezik olarak da kullanılmaktadır. Ayrıca; göğüs ve karın ağrılarında, karın şişliğinde ve amenorede kullanılmaktadır. Tuberlerde aynı amaçlar için kullanılmakta olup, farklı kullanımı viral hepatitdir. Tayland’daki geleneksel kullanımına gelince; gastrointestinal ülserde, kanamalarda, deri hastalıklarında, böcek sokmalarında, gonorede ve soğuk algınlığını önlemede kullanılmaktadır. Batı tıbbında geçmişte, aromatik sindirim uyarıcısı ve sarılıkta kullanılmıştır. Son zamanlarda biliyer hastalıklar, anoreksiya, nezle, öksürük, diyabetik yaralar, hepatik bozukluklar, romatizma ve sinüzit tedavisinde zerdeçal tozu kullanılmaktadır. Çin’de *C. longa*, karın ağrılarıyla ilişkili hastalıklar için de kullanılmaktadır.³⁻⁵

Zerdeçal tozu sarı renklidir ve kurkumin (%77), demetoksi kurkumin (%17) ve bisdemetoksi

kurkumin (%3) olmak üzere çeşitli kurkumoidleri içermektedir. Yaklaşık 6.850 yayın ile onlarca yıldır kurkumin hakkında yapılan kapsamlı araştırmalar tıbbi ve sağlık faydaları konusunda daha fazla bilgi sağlamıştır. Zerdeçalın antienfeksiyöz, antioksidan, antiinflamatuvar, hepatoprotektif, kardiyoprotektif, trombosüpresif, antiartritik, kimyasalların zararlı etkilerini önleyici ve antikarsinojenik özellikleri hakkında birçok bildiri bulunmaktadır.⁶⁻¹³

Geçtiğimiz çeyrek yüzyılda çeşitli klinik çalışmalarda kurkuminin kanser, kardiyovasküler hastalık, diyabet, oral liken planus, artrit ve β -talasemi gibi birçok hastalığa karşı çok yönlü rolü gösterilmiştir. Özellikle oral, akciğer, meme, prostat, pankreas, kolorektal, multipl miyelom ve baş-boyun skuamöz hücreli karsinom olmak üzere kurkuminin antikanser potansiyeli çeşitli kanser türlerinde başarıyla sergilenmiştir.¹⁴

Bu çalışmada; yukarıda da belirtildiği üzere çeşitli kanser türleri üzerine tedavi edici etkisi olan *C. longa* bitkisinin, majör etken maddesi olan kurkuminin pankreas kanseri üzerine yapılan çalışmaları değerlendirilmiştir.

ZERDEÇALIN KİMYASAL BİLEŞİMİ

Geçmişte daha çok baharat, boya ve tıbbi amaçla kullanılmıştır. Son yıllarda ise biyoaktiviteleri nedeni ile araştırılmış olup; antioksidan, antiinflamatuvar ve antikanser etkileri sebebiyle önem kazanmıştır. Etken maddelerine gelince birçok araştırmalar yapılmıştır. Yapılan bu çalışmada zerdeçaldaki protein (%6,3), yağ (%5,1), mineraller (%3,5), karbonhidratlar (%69,4) ve su (%13,1) içeriği incelenmiştir. Kananbala ve ark.nın çalışmasında; total fenoller, alkaloidleri, tanenleri ve flavonoidlerine bakılmış ve sonuçta, total fenolikler 220 mg/g (kuru ağırlık), flavonoidler 132 mg/g (kuru ağırlık), tanen 23 mg/g (kuru ağırlık) ve az miktarda alkaloid saptanmıştır. Diğer çalışmalar, daha çok majör etken maddeleri olan polifenol grubundan kurkuminoidler ve terpenoitler ile ilgilidir. Kurkuminoidler, 1910 yılında Lampe ve Milobedzka tarafından izole edilmiştir. Kurkumin (diferuloilmetan) (%3-4) sarı renkten sorumlu olan maddedir ve

kurkumin 1 (%94), kurkumin 2 (%6) ve kurkumin 3 (%0,3)'ü içermektedir. Sarı renkten sorumlu olduğu gibi antioksidan, antiinflamatuvar ve antikanser etkidenden sorumludur. Kurkuminoidler; kurkumin, demetoksi kurkumin ve bismetoksi kurkumin olarak sınıflandırılmıştır.

Kurkumin ilk kez 1810 yılında izole edilmiştir ve kimyasal yapısı 1973 yılında Roughley ve Whiting tarafından belirlenmiştir. Erime noktası 176-177°C'dir; bazlar ile kırmızımsı kahverengi bir tuz oluşturmaktadır ve etanol, asetik asit ve kloroformda çözünmektedir. Kurkuminin, doğal analogları ve metabolitlerinin kimyasal yapıları Şekil 2'de görülmektedir.

Rizomlarından buhar distilasyonu ile elde edilen uçucu yağ (%5,8); sabinen (%0,6), sineol (%1), borneol (%0,5), zingiberen (%25) ve seskiterpenler (%53) içermektedir. Uçucu yağı ile ilgili yapılan bir başka çalışmada; bergamol, kurkumen, turmeron, germakren D, karyofillen saptanmış ve bu maddelerin antiinflamatuvar, antioksidan ve antimikrobiyal aktiviteden sorumlu olduğu, ayrıca uçucu yağın içinde bulunan ar-turmeron, α,β turmeron ve kurkunun da antiplatelet aktiviteden sorumlu olduğu bulunmuştur.¹⁵⁻¹⁸

ZERDEÇALIN PANKREAS KANSERİ ÜZERİNE ETKİLERİ

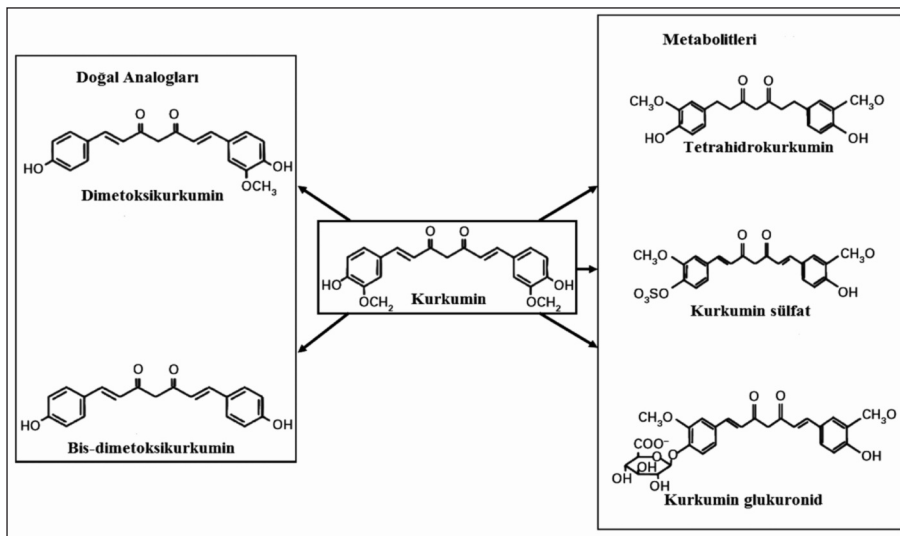
Kurkuminin kanser ile ilişkili birçok aktivitesi reaktif oksijen türleri [reactive oxygen species

(ROS)]'ni hücresele seviyede hem azaltması hem de artırması yeteneği antioksidan ve prooksidan özellikleri ile ilişkilendirilebilmektedir. Düşük konsantrasyonlarda kurkumin, ROS'un hücresele seviyesini azaltabilmekte ve karsinogenez sürecini önleyebilmektedir; dolayısıyla kemopreventif bir ajan gibi davranmaktadır. Kurkuminin yüksek konsantrasyonları ise ROS'un hücresele seviyesinin sitotoksik düzeye çıkmasına neden olabilmektedir.¹⁶ Kurkuminin kemopreventif, karsinojenik ve terapötik özelliklerindeki antioksidan ve prooksidan aktivitelerinin olası ilişkisi Şekil 3'te görülmektedir.

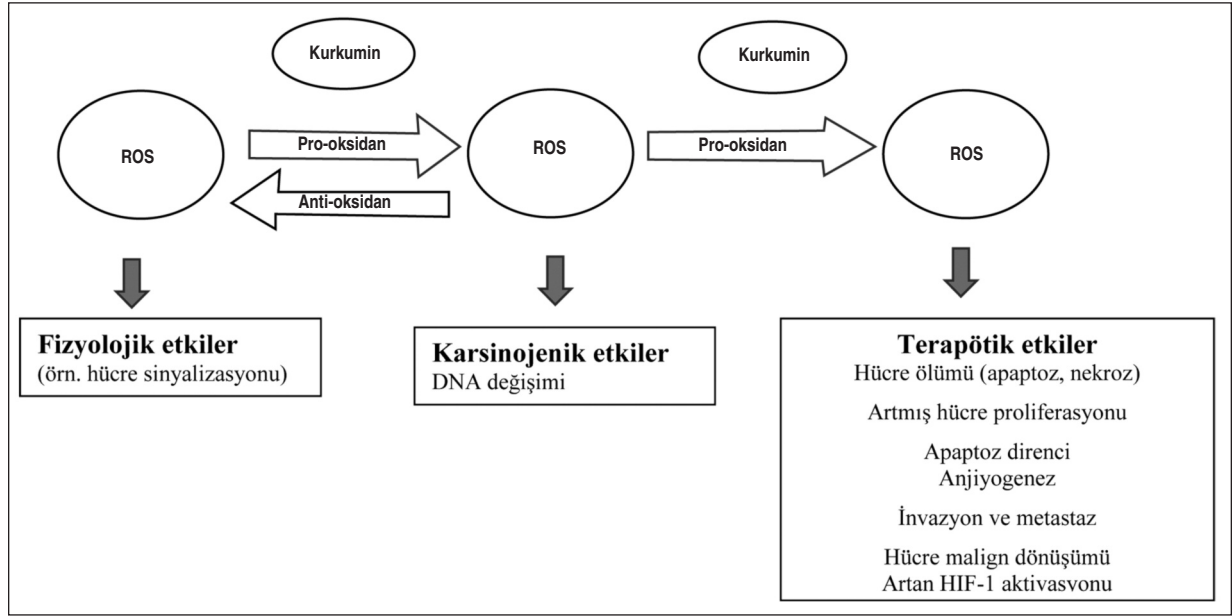
Pankreas kanseri, kansere bağlı ölümlerin önde gelen nedenleri arasında Amerika Birleşik Devletleri'nde dördüncü sırada yer almaktadır. Bunun nedeni; teşhis için hastaların geç evrede başvurmaları, yüksek metastatik potansiyele sahip olması ve pankreas kanseri tanısı konan hastalarda yüksek mortalite ile sonuçlanan etkin terapilerin eksikliği olabilmektedir. Hayal kırıklığı yaratan bu sonuç, bu ölümcül hastalığa yakalanmış hastaların sonuçlarını iyileştirmek için yeni ve hedefe yönelik terapötik ajanların değerlendirilmesinin acilen gerekli olduğunu düşündürmektedir.¹⁸

PREKLİNİK İN VİTRO ÇALIŞMALARDA ZERDEÇALIN ANTİTÜMÖR AKTİVİTESİ

Panc-1, BXPc-3 ve L3.6pl dâhil olmak üzere, çeşitli pankreas kanseri hücre dizilerinde zerdeçal test



ŞEKİL 2: Kurkuminin doğal analogları ve metabolitlerinin kimyasal yapıları.¹⁷



ŞEKİL 3: Kurkuminin kanser kemo-önleyici (preventif), karsinojenik ve terapötik özelliklerindeki antioksidan ve prooksidan aktivitelerinin olası ilişkisi.¹⁶
ROS: Reaktif oksijen türleri; HIF: Hipoksi ile indüklenebilir faktör.

edilmiştir. Sonuçlar; kurkuminin epidermal büyüme faktörü reseptörleri [epidermal growth factor receptor (EGFR)]'nin down-regülasyonu ile ve NF- κ B yolunu inhibe ederek apoptozu azaltabildiğini göstermiştir.¹⁹⁻²¹ Bir başka çalışmada, hem akciğer hem de pankreatik adenokarsinoma hücre dizilerinde EGFR ve siklooksijenaz-2 [cyclooxygenase-2] (COX-2 enzimi)'nin ekspresyonunu azaltmaktadır. Kurkuminin hücre sağlığını inhibe ettiği ve apoptozu artırdığı ortaya çıkmıştır.²² Ayrıca, kurkuminin NF- κ B yolunu inhibe ederek zaman ve doza bağımlı şekilde tümör büyümesinin bastırılması yoluyla, pankreas kanseri hücrelerine karşı antikanser etki sergilediği gösterilmiştir.¹⁷ BXP-3 insan pankreas kanseri hücrelerinin kurkumin ile 24 saat süreyle tedavisinin G2/M fazında hücre döngüsünü inhibe ettiği ve ATM/Chk1 yoluyla apoptozu indüklediği ortaya çıkarılmıştır.¹⁹ Farklı pankreatik kanser hücre dizilerinde gen ekspresyonu üzerine kurkuminin modüle edici etkisinin araştırıldığı bir çalışmada; kurkuminin pankreatik hücre dizilerinde büyümeyi engellediği ve apoptozu indükleyebildiği gösterilmiştir.²³

Hipoksi ile indüklenebilir faktör (HIF)'ler ve NF- κ B kanser hücresi çoğalması açısından önemli

dir. Her iki faktör de ısı şok proteini 90 (Hsp90) tarafından düzenlenmektedir. Pankreas kanseri hücre dizilerinde sırasıyla miR-7'nin ekspresyonunu artırmanın ve daha sonra SET8'in ekspresyonunu düşürmenin yanı sıra; HIF-1 α ve NF- κ B modülasyonu, COX-2, trombosit türevli büyüme faktörü, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), anjiyopietin 1, anjiyopietin 2 ve dönüştürücü büyüme faktörü beta (TGF β) salgılanmasının inhibisyonu, NF- κ B'nin, HSP90 ve HIF-1 α transkripsiyonunu baskılaması ile kurkumin anjiyogenez de bozmaktadır.²⁴

Bir diğer çalışma, tolfenamik asit ile kurkumin kombinasyonunun Sp1'yi baskılayarak ve nukleusa NF- κ B translokasyonunu bozarak, Pc L3.6pl ve MIA Paca-2 hücrelerinde kurkuminin antiproliferatif etkisini geliştirdiğini göstermiştir.²⁵

Ek olarak, gemitabine duyarlı ve gemitabine dirençli pankreatik kanser hücre dizilerinde kurkuminin sentetik analogu olan diflorinlenmiş kurkumin veya kurkuminin tek başına veya gemitabin ile birlikte hücre yaşayabilirliği ve apoptoz üzerine etkileri değerlendirilmiştir. Sonuçlar; AKT, COX-2, prostaglandin E, VEGF ve NF- κ B DNA bağlanma aktivitesinin down-regülasyonu

ile ilişkili olarak bu etkinin oluştuğunu göstermiştir.²⁶

Zhou ve ark., pankreatik kanser hücrelerinde yes ilişkili protein [yes-associated protein (YAP)] ve TAZ (PDZ bağlama motifli transkripsiyonel ko-aktifleştiriciler) ekspresyonunun down-regülasyonunda kurkuminin antitümör aktivitesini araştırmışlardır. Yapılan çalışmada; kurkuminin pankreatik kanser hücrelerinde hücre büyümesini büyük ölçüde baskıladığı, klonojenik potansiyeli zayıflattığı, migrasyon ve invazyonu inhibe ettiği; apoptozu ve hücre siklusunu azalttığı bulunmuştur. Ayrıca, kurkuminin YAP ve TAZ ekspresyonunu büyük ölçüde azalttığı ve dahası Notch-1 ekspresyonunu baskıladığı bulunmuştur.²⁷

Başka bir çalışmada irinotesan gemsitabin ile birlikte (IRINOGEN) kullanıldığında, gemsitabin ile karşılaştırıldığında tümör yanıt oranında daha yüksek oranda etkili olup, ancak genel sağkalıma etkili olmadığı bulunmuştur.²⁸

PREKLİNİK İN VİVO ÇALIŞMALARDA ZERDEÇALIN ANTİTÜMÖR AKTİVİTESİ

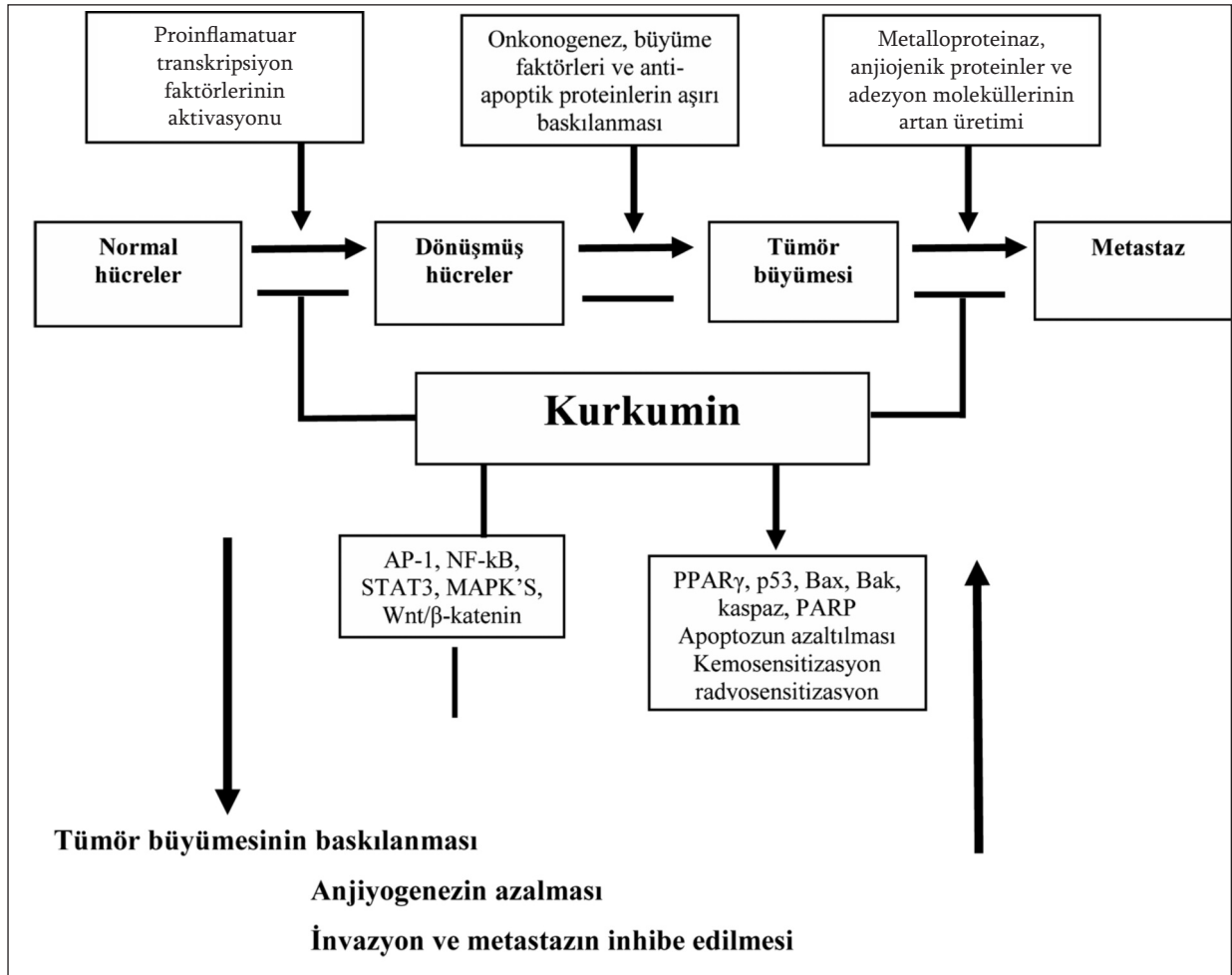
Çeşitli in vivo modellerde kurkuminin aktivitesini değerlendiren ve gösteren kanıtlar artmaktadır. Kurkumin ve analogları olan EF31 ve UBS109'un pankreas kanseri üzerine etkisi araştırılmıştır. Sonuçlar, EF31 ve UBS109'un, farelerde MIA paca-2 tarafından geliştirilen subkütan matrigel tıkaçlarının vaskülarizasyonunu engellediğini göstermiştir.²⁹ Başka bir çalışmada Ranjan ve ark., ksenograft bir modelde lipozomal bir kurkumin formülasyonunun MIA paca pankreatik kanser hücrelerine karşı antitümör etkilerini belirlemişlerdir. Dört hafta boyunca haftada üç kez 20 mg/kg lipozomal kurkuminin tümör büyümesini %42'ye kadar inhibe ettiği ortaya konulmuştur.²⁹ Bimonte ve ark., kontrol grubu farelerinde MIA paca-2 hücrelerine enjeksiyon ile pankreatik kanserin ortotopik fare modelinde kurkuminin antitümör özelliklerini araştırmışlardır. Veriler, kurkuminin NF-κB yolunun modülasyonu ile insan pankreas kanseri üzerinde antitümör etki özelliği olduğunu göstermiştir.²¹ Kurkuminin potansiyel antikanser yolağı Şekil 4'te görülmektedir.

KLİNİK ÇALIŞMALARDA ZERDEÇAL

Dhillion ve ark. ileri evredeki 25 pankreas kanseri hastasında bir Faz 2 klinik çalışması yürütmüşlerdir. İki ayda bir tekrarlama ile hastalık ilerleyene kadar oral yolla her gün 8.000 mg kurkumin vermişlerdir. Kurkumin ve konjugatları 22-42 ng/mL'de bir pik ile ilk dört hafta boyunca düşük ve kararlı hâl seviyesinde periferik dolaşımda saptanmıştır. İki hastada biyolojik bir etki görülmüştür ve bir hastada hastalık 18 ay boyunca stabil hâlde tutulmuştur. Dikkat çekici olarak, bir hastada serum sitokin düzeylerinde bir artış ile belirgin fakat az bir tümör regresyonu görülmüştür. Hastalarda ayrıca, periferik mononükleer hücrelerde NF-κB, COX-2 ve STAT3 süpresyonu da gözlenmiştir. Oral kurkuminin güvenli olduğu ve iyi tolere edildiği saptanmasına rağmen, biyoyararlanımının düşük olması hâlen bir sorun olmaya devam etmektedir ve kısmen biyolojik aktivitenin yalnızca bazı hastalarda görülmesini açıklamaktadır.³⁰⁻³²

Bir başka Faz 2 çalışmasında, ileri evredeki pankreas kanseri hastalarında kurkumin ve gemsitabin kombinasyonu test edilmiştir. Dört hafta boyunca 17 hastaya günde 8.000 mg kurkumin oral olarak ve haftada üç kez 1.000 mg/m³ gemsitabin intravenöz olarak verilmiştir. Beş hastada, toksisite nedeni ile kurkumin veya tüm tedavi kesilmiştir ve bir hasta aniden ölmüştür. Kalan 11 hastada kısmi bir yanıt görülmüştür; dört hastada hastalık stabil kalır iken, altı hastada tümör ilerlemiştir. Tümör ilerleme süresi 1-12 ay olmuştur, genel sağkalım süresi 1-24 ay saptanmıştır, bu da kombinasyon tedavisinin ılımlı bir etkinliği olduğuna işaret etmektedir. Ayrıca, araştırmacılar gemsitabin ile 8.000 mg/gün kurkuminin maksimum tolere edilen dozun üzerinde olduğuna karar vermişlerdir.³²

Kanai ve ark.nın yaptığı bir Faz 1/2 çalışmasında, 21 hastada gemsitabine dirençli pankreas kanserini tedavi etmek için gemsitabin ve kurkuminin benzer bir kombinasyonu kullanılmıştır. Bu çalışmada, gemsitabin ve 8.000 mg/gün dozunda kurkumin kombinasyonunun güvenli olduğu ve iyi tolere edildiği bulunmuştur. Sonuçları doğrulamak için daha geniş çapta yapılacak çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.³³



ŞEKİL 4: Kurkuminin potansiyel antikanser özellikleri.¹⁴

THERACURMIN® (KURKUMİNİN OLDUKÇA YÜKSEK BİYÖYARARLI PIYASA PREPARATI) İLE YAPILAN KLİNİK ÇALIŞMALAR

Yukarıda da açıklandığı üzere, oral olarak 8 g'dan fazla kurkumin alımı insan deneklerde plazma kurkumin seviyesinde daha fazla artışa neden olmamıştır. Dolayısıyla, kurkuminin biyoyararlanımının düşük olması klinik uygulamalarda birincil zorluktur. Bu nedenle ilaç taşıyıcı sistemler (nanopartiküller, lipozomlar ve fosfolipidler) ve yeni kurkumin analoglarının geliştirilmesi dâhil çeşitli yaklaşımlar kullanılarak bu ajanın biyoyararlanımı artırılmaya çalışılmıştır.

Kanai ve ark. tarafından yürütülen bir doz artırma ve farmakokinetik çalışmasında, ratlarda konvansiyonel kurkumin ile karşılaştırıldığında biyoyararlanımı 30 kat artırılmış olan piyasa prepa-

ratı olarak nanopartikül bazlı THERACURMIN® kullanılmıştır. Çalışmada, başlangıç dozu olarak 6 sağlıklı gönüllüye 2 hafta boyunca oral olarak 150 mg tek doz THERACURMIN® verilmiştir. Daha sonra aynı gönüllülere 210 mg THERACURMIN® oral olarak tek doz hâlinde verilmiştir. THERACURMIN® alımı ile ilgili olarak hiçbir toksisite gözlemlenmemiştir ve konvansiyonel kurkumin ile elde edilenlerden daha yüksek bir pik plazma kurkumin seviyesi elde edilmiştir.³⁴

Bu çalışmanın ardından, toplam 16 hastadan 10'una standart gemsitabin bazlı kemoterapi ile birlikte başlangıç dozu olarak 200 mg kurkumin içeren THERACURMIN® oral olarak verilmiştir. Altısına başlangıç dozu olarak 400 mg kurkumin içeren THERACURMIN® oral olarak verilmiştir. Çalışma sonucunda, konvansiyonel kurkuminin

8 g'lık dozu kullanılarak yapılan çalışmadan daha yüksek bir pik plazma konsantrasyonu elde edilmiştir.³⁵

SONUÇ

Pankreas kanseri dünyadaki en ölümcül kanserlerden biridir. Bu hastalığın kesin tedavisi yalnızca cerrahi rezeksiyon olmasına karşın, geç konulan tanı nedeni ile az sayıdaki hastaya uygulanabilmektedir.

Sistemik gemsitabine dayalı kemoterapi standart tedavi olarak uygulanmaktadır, ancak bunun da yan etkilerinin çok olması ve hayatta kalma oranının düşük olması dezavantajdır. Pankreas kanserli hastaların hayatta kalma oranını artırmak için gemsitabinin birçok farklı ajanla kombinasyonu denenmiştir. Ancak sonuçlar istenilen düzeyde olmamıştır.

Ek olarak, pankreas kanser modelleri üzerindeki yapılan in vivo çalışmalar; kurkuminin anti proliferatif etkilerinin, oksidatif stres ve anjiyogenez önlemesinden ve apoptozun indüklenmesinden kaynaklandığını göstermiştir. Bu sonuçlara

dayanarak birçok araştırmacı; kurkuminin antitanser etkileri geliştirilen, zayıf olan biyoyararlanımını artıran yeni kurkumin formlarını klinik çalışmalarla denemektedir. Bunlardan biri nanopartikül bazlı THERACURMIN® preparatıdır. Devam eden çalışmalar sonucu zerdeçalın kanser tedavisinde önemli bir yer alacağı beklenmektedir.³⁶⁻⁴⁰

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Bu çalışma hazırlanırken tüm yazarlar eşit katkı sağlamıştır.

KAYNAKLAR

- Ammon HP, Wahl MA. Pharmacology of Curcuma longa. *Planta Med* 1991;57(1):1-7.
- Eigner D, Scholz D. Ferula asa-foetida and Curcuma longa in traditional medical treatment and diet in Nepal. *J Ethnopharmacol* 1999;67(1):1-6.
- Mills S, Bone K. Turmeric. *Principles and Practice of Phytotherapy: Modern Herbal Medicine*. Chapter 1. 2nd ed. Churchill Living store Elsevier; 2000. p.900-22.
- Araújo CC, Leon LL. Biological activities of Curcuma longa L. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2001;96(5):723-8.
- Chan MM, Adapala NS, Fong D. Curcumin overcomes the inhibitory effect of nitric oxide on Leishmania. *Parasitol Res* 2005;96(1):49-56.
- Sreejayan, Rao MN. Nitric oxide scavenging by curcuminoids. *J Pharm Pharmacol* 1997; 49(1):105-7.
- Brouet I, Ohshima H. Curcumin, an anti-tumour promoter and anti-inflammatory agent, inhibits induction of nitric oxide synthase in activated macrophages. *Biochem Biophys Res Commun* 1995;206(2):533-40.
- Kiso Y, Suzuki Y, Watanabe N, Oshima Y, Hikino H. Antihepatotoxic principles of Curcuma longa rhizomes. *Planta Med* 1983;49(3): 185-7.
- Venkatesan N. Curcumin attenuation of acute adriamycin myocardial toxicity in rats. *Br J Pharmacol* 1998;124(3):425-7.
- Srivastava R, Dikshit M, Srimal RC, Dhawan BN. Anti-thrombotic effect of curcumin. *Thromb Res* 1985;40(3):413-7.
- Deodhar SD, Sethi R, Srimal RC. Preliminary study on antirheumatic activity of curcumin (diferuloylmethane). *Indian J Med Res* 1980;71:632-4.
- Chen A, Xu J, Johnson AC. Curcumin inhibits human colon cancer cell growth by suppressing gene expression of epidermal growth factor receptor through reducing the activity of the transcription factor Egr-1. *Oncogene* 2006;25(2):278-87.
- Shanmugam MK, Rane G, Kanchi MM, Arfuso F, Chinnathambi A, Zayed ME, et al. The multifaceted role of curcumin in cancer prevention and treatment. *Molecules* 2015;20(2):2728-69.
- Chattopadhyay I, Biswas K, Bandyopadhyay U, Banerjee RK. Turmeric and curcumin: biological actions and medicinal applications. *Review Current Science* 2004;87(1):44-53.
- Bhardwaj KS, Bhardwaj RS, Ranjeet D, Ganesh N. Curcuma longa leaves exhibits a potential antioxidant, antibacterial and immunomodulating properties. *Int J Phytomedicine* 2011;3(2):270-8.
- Lee J, Jung Y, Shin JH, Kim HK, Moon BC, Ryu DH, et al. Secondary metabolite profiling of curcuma species grown at different locations using GC/TOF and UPLC/Q-TOF MS. *Molecules* 2014;19(7):9535-51.
- Kananbala S, Mangvung Jamkhoneng H. Secondary metabolites of curcuma species. *International Journal of Applied Agricultural Research* 2010;5(3):355-9.

18. Wang Z, Zhang Y, Banerjee S, Li Y, Sarkar FH. Notch-1 down-regulation by curcumin is associated with the inhibition of cell growth and the induction of apoptosis in pancreatic cancer cells. *Cancer* 2006;106(11):2503-13.
19. López-Lázaro M. Anticancer and carcinogenic properties of curcumin: considerations for its clinical development as a cancer chemopreventive and chemotherapeutic agent. *Mol Nutr Food Res* 2008;52 Suppl 1:S103-27.
20. Sahu RP, Batra S, Srivastava SK. Activation of ATM/Chk1 by curcumin causes cell cycle arrest and apoptosis in human pancreatic cancer cells. *Br J Cancer* 2009;100(9):1425-33.
21. Bimonte S, Barbieri A, Palma G, Luciano A, Rea D, Arra C. Curcumin inhibits tumor growth and angiogenesis in an orthotopic mouse model of human pancreatic cancer. *Biomed Res Int* 2013;2013:810423.
22. Zhao Z, Li C, Xi H, Gao Y, Xu D. Curcumin induces apoptosis in pancreatic cancer cells through the induction of forkheadbox O1 and inhibition of the PI3 K/Akt pathway. *Mol Med Rep* 2015;12(4):5415-22.
23. Lev-Ari S, Starr A, Vexler A, Karaush V, Loew V, Greif J, et al. Inhibition of pancreatic and lung adenocarcinoma cell survival by curcumin is associated with increased apoptosis, down-regulation of COX-2 and EGFR and inhibition of Erk1/2 activity. *Anticancer Res* 2006;26(6B):4423-30.
24. Youns M, Fathy GM. Upregulation of extrinsic apoptotic pathway in curcumin-mediated antiproliferative effect on human pancreatic carcinogenesis. *J Cell Biochem* 2013;114(12):2654-65.
25. Imran M, Ullah A, Saeed F, Nadeem M, Arshad MU, Suleria HAR. Curcumin; anticancer & antitumor perspectives: a comprehensive review. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2016;22:1-23.
26. Basha R, Connelly SF, Sankpal UT, Nagaraju GP, Patel H, Vishwanatha JK, et al. Small molecule tolfenamic acid and dietary spice curcumin treatment enhances anti proliferative effect in pancreatic cancer cells via suppressing Sp1, disrupting NF-kB translocation to nucleus and cell cycle phase distribution. *J Nutr Biochem* 2016;31:77-87.
27. Ali S, Ahmad A, Banerjee S, Padhye S, Dominiak K, Schaffert JM, et al. Gemcitabine sensitivity can be induced in pancreatic cancer cells through modulation of miR-200 and miR-21 expression by curcumin or its analogue CDF. *Cancer Res* 2010;70(9):3606-17.
28. Rocha Lima CM, Green MR, Rotche R, Miller WH Jr, Jeffrey GM, Cisar LA, et al. Irinotecan plus gemcitabine results in no survival advantage compared with gemcitabine monotherapy in patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer despite increased tumor response rate. *J Clin Oncol*. 2004;22(18):3776-83.
29. Zhou X, Su J, Feng S, Wang L, Yin X, Yan J, et al. Antitumor activity of curcumin is involved in down-regulation of YAP/TAZ expression in pancreatic cancer cells. *Oncotarget* 2016;7(48):79076-88.
30. Nagaraju GP, Zhu S, Ko JE, Ashritha N, Kandimalla R, Snyder JP, et al. Antiangiogenic effects of a novel synthetic curcumin analogue in pancreatic cancer. *Cancer Lett* 2015;357(2):557-65.
31. Ranjan AP, Mukerjee A, Helson L, Gupta R, Vishwanatha JK. Efficacy of liposomal curcumin in a human pancreatic tumor xenograft model: inhibition of tumor growth and angiogenesis. *Anticancer Res* 2013;33(9):3603-9.
32. Dhillon N, Aggarwal BB, Newman RA, Wolff RA, Kunnumakkara AB, Abbruzzese JL, et al. Phase II trial of curcumin in patients with advanced pancreatic cancer. *Clin Cancer Res* 2008;14(14):4491-9.
33. Epelbaum R, Schaffer M, Vizel B, Badmaev V, Bar-Sela G. Curcumin and gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *Nutr Cancer* 2010;62(8):1137-41.
34. Kanai M, Yoshimura K, Asada M, Imaizumi A, Suzuki C, Matsumoto S, et al. A phase I/II study of gemcitabine-based chemotherapy plus curcumin for patients with gemcitabine-resistant pancreatic cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2011;68(1):157-64.
35. Kanai M, Imaizumi A, Otsuka Y, Sasaki H, Hashiguchi M, Tsujiko K, et al. Dose-escalation and pharmacokinetic study of nanoparticle curcumin, a potential anticancer agent with improved bioavailability, in healthy human volunteers. *Cancer Chemother Pharmacol* 2012;69(1):65-70.
36. Kanai M. Therapeutic applications of curcumin for patients with pancreatic cancer. *World J Gastroenterol* 2014;20(28):9384-91.
37. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2013;63(1):11-30.
38. Stathis A, Moore MJ. Advanced pancreatic carcinoma: current treatment and future challenges. *Nat Rev Clin Oncol* 2010;7(3):163-72.
39. Burris HA 3rd, Moore MJ, Andersen J, Green MR, Rothenberg ML, Modiano MR, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 1997;15(6):2403-13.
40. Berlin JD, Catalano P, Thomas JP, Kugler JW, Haller DG, Benson AB 3rd. Phase III study of gemcitabine in combination with fluorouracil versus gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic carcinoma: eastern cooperative oncology group trial. *J Clin Oncol* 2002;20(15):3270-5.