

Kurkuminin Terapötik ve Toksik Etkilerinin Değerlendirilmesi

Evaluation of Therapeutic and Toxic Effects of Curcumin: Review

Merve BECİT,^{a,b}
Sevtap AYDIN,^a
Nurşen BAŞARAN^a

^aFarmasötik Toksikoloji AD,
Hacettepe Üniversitesi
Eczacılık Fakültesi,
Ankara

^bFarmakoloji AD,
Atatürk Üniversitesi Eczacılık Fakültesi,
Erzurum

Geliş Tarihi/Received: 31.03.2017
Kabul Tarihi/Accepted: 25.05.2017

Yazışma Adresi/Correspondence:
Sevtap AYDIN
Hacettepe Üniversitesi
Eczacılık Fakültesi
Farmasötik Toksikoloji AD, Ankara,
TÜRKİYE/TURKEY
sevtapay@hacettepe.edu.tr

ÖZET Kurkumin; halk arasında “zerdeçal, zerdeçöp, hint safranı, safran kökü” olarak bilinen *Curcuma longa L. (C. longa)*'nin rizomlarından elde edilen, sarı-turuncu renkli, antioksidan özellikli polifenolik bir bileşiktir. Kurkuminin uzun yıllar grip, soğuk algınlığı, gastrointestinal sistem rahatsızlıkları dâhil birçok hastalıkta geleneksel tıbbi kullanımı bildirilmektedir. Günümüzde birçok ülkede gıda takviyesi olarak kullanılmaktadır. Kurkuminin, antioksidan, antikanserjenik, antitumajenik, antidiyabetik, antibakteriyel, antiviral, antiinflamatuvar, antinosiseptif etkileri ile geniş bir biyolojik ve farmakolojik etkiye sahip olduğu çalışmalarda gösterilmiştir. Kurkuminin kanser dâhil birçok hastalığın önlenmesi ve tedavisi için etkin ve güvenilir olduğu ileri sürülmektedir. Güçlü antioksidan etkisi, kurkumini birçok hastalığın tedavisinde potansiyel bir etmen yapmaktadır. Kurkumin üzerine yapılan çalışmalar, kurkuminin geleneksel tıbbi kullanımını ve terapötik rolünü desteklemektedir. Birçok hastalığın temelinde yatan oksidatif hasarın kurkumin aracılığı ile azaltılabileceği ve birçok hastalığın tedavisinde olumlu etkileri nedeni ile yeni ilaç sistemlerinde kullanılabileceği görülmektedir. Kurkuminin önerilen dozlarda tüketildiğinde kümülatif etkiye sahip olmadığı bildirilse de yüksek dozlarında dokularda birikerek toksik olabileceği göz ardı edilmemelidir. Kurkuminin bu etkilerinin altında yatan mekanizmaların daha iyi aydınlatılması için yeni ve ileri düzeyde çalışmalar yapılması gerektiği düşünülmektedir. Bu çalışmada, kurkuminin farmakokinetik özellikleri, farmakolojik etkileri ve etki mekanizmaları, toksisitesi ve güvenilirliği hakkında bilgi verilmesi amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Kurkumin; curcuma longa; toksisite; güvenilirlik

ABSTRACT Curcumin is a yellow-orange antioxidant polyphenolic compound, which is derived from the rhizomes of *Curcuma longa L. (C. longa)*, known locally as "turmeric, turmeric, jellyfish and saffron root". Curcumin has been reported of traditional medicinal use in various diseases including influenza, colds, gastrointestinal system disorders for many years. Nowadays, it is used as food supplement in many countries. It has been indicated in studies that curcumin has a wide range of biological and pharmacological effects through the impacts of antioxidant, anticancerogenic, antitumagenic, antidiabetic, antibacterial, antiviral, antiinflammatory, antinosiptive. It has been suggested that curcumin is effective and safe for the prevention and treatment of many diseases, including cancer. The strong antioxidant effect of curcumin makes it a potential factor in the treatment of many diseases. The studies on curcumin support the traditional medicinal use and therapeutic role of curcumin. It has been observed that the underlying oxidative damage of many diseases can be reduced with the help of curcumin and this antioxidant polyphenolic compound may be used in new drug systems considering its positive influence. Although it has been stated that curcumin does not have cumulative effect as consumed at the recommended doses level, it should not be forgotten that high doses of curcumin may turn into toxic as accumulated up in the tissues. It is thought that new and advanced studies should be carried in order to illuminate the underlying mechanisms of these effects of curcumin in a better way. In this review, the information on the pharmacokinetic properties, pharmacological effects, mechanisms of action, toxicity and safety of curcumin are given.

Keywords: Curcumin; curcuma longa; toxicity; safety

Ana vatanı Güney Asya olan kurkumin; halk arasında “zerdeçal, zerdeçöp, hint safranı, safran kökü” olarak bilinen *Curcuma longa* L. (*C. longa*)’nin rizomlarından elde edilen sarı-turuncu renkli polifenolik bir bileşiktir.¹⁻³

Amerikan Gıda ve İlaç Daresi [Food and Administration (FDA)], kurkumini “genellikle güvenli kabul edilir” (generally recognized as safe) listesinde yayımlamıştır ve şu anda birçok ülkede gıda takviyesi olarak kullanılmaktadır.^{3,4}

C. longa (%3-8), *Curcuma phaeocaulis* (%3), *Curcuma xanthorrhiza* (%1-2), *Curcuma zedoaria* (%0,1), *Curcuma aromatica*, *Costus speciosus*, *Curcuma mangga*, *Etingera elatior* ve *Zingiber cassumunar* türleri kurkumin kaynakları olarak bilinmektedir.¹

Kurkuminin en yaygın bilinen kullanımı köri tozu üretimi olup; tekstil boyası, gıda endüstrisinde renklendirici, koruyucu ve aromatan olarak kullanımının yanı sıra tıbbi kullanımı 6.000 yıllık bir geçmişe sahiptir. Kurkuminin grip, soğuk algınlığı, gastrointestinal sistem rahatsızlıkları, hematolojik bozukluklar, karaciğer ve akciğer hastalıkları ve cilt hastalıkları gibi çeşitli durumlar üzerinde geleneksel kullanımına rastlanmaktadır.^{1,5-7}

Yaklaşık son 50 yılda yapılan detaylı araştırmaları özetleyen bir çalışmada, kurkuminin kolesterol ve düşük yoğunluklu lipoprotein [low density lipoprotein (LDL)] düzeyini düşürdüğü, platelet agregasyonunu ve miyokard infarktüsünü engellediği, Tip 2 diyabet, romatoid artrit, multipl skleroz ve Alzheimer ile ilişkili semptomları azalttığı, HIV replikasyonunu inhibe ettiği, karaciğer ve akciğer toksisitesini önlediği, safra salgılamasını artırdığı, katarakt oluşumuna karşı koruyucu, ayrıca kanserin önlenmesi ve tedavisinde etkin rolü olduğu belirtilmiştir.^{5,8}

Kurkumin üzerine yapılan birçok in vitro ve in vivo çalışmada, çeşitli hastalıklar üzerinde koruyucu ve tedavi edici rolü bildirilmektedir. Kurkuminin antioksidan, antiinflamatuvar, antiviral, antibakteriyel, antifungal, antiseptik, analjezik ve antikanser etkilerine bağlı olarak çeşitli malign hastalıklar; diyabet, allerji, ağrı, artrit, Alzheimer ve diğer kronik hastalıklara karşı etki potansiyeline sahip olduğu bildirilmektedir. Bu etkilerinde trans-

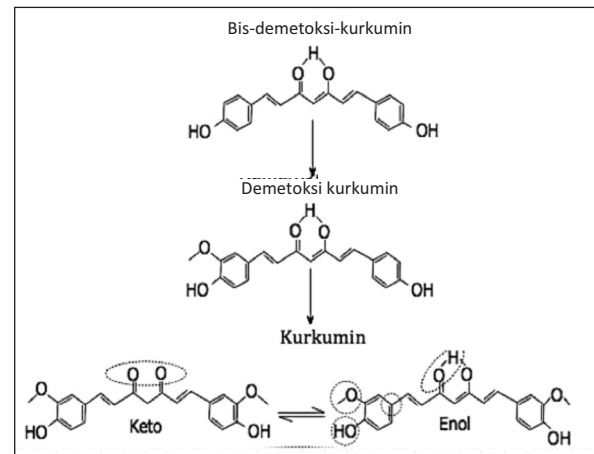
kripsiyon faktörleri, büyüme faktörleri, inflamatuvar sitokinler, protein kinazlar ve diğer enzimlerin regülasyonunun aracılık ettiği belirtilmektedir.^{1,4,7,8}

KURKUMİNİN FİZİKOKİMYASAL ÖZELLİKLERİ

C. longa bitkisinin aktif bileşenleri kurkuminoit olarak adlandırılmakta ve bitki yaklaşık olarak %2-6 oranında kurkuminoid içermektedir. Kurkumin (%80), demetoksi kurkumin (%18) ve bis-demetoksi kurkumin (%2) doğal fenoller olarak bilinen kurkuminoid ailesinin en bilinen üç ana fenolik bileşikleridir (Şekil 1).^{3,4,8,9}

Kurkuminin (diferuloilmetan, C₂₁H₂₀O₆; MA: 368,38 g/mol)’in kimyasal adı Uluslara Arası Temel ve Uygulamaları Kimya Birliği [International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC)] tarafından 1,7-bis(4-hidroksi-3-metoksifenil)-1,6-hep tadien-3,5-dion olarak belirlenmiştir. Kurkumin; portakal kabuğu rengine, suda ve eterde çözünmeyen, lipofilik bir bileşik olup çeşitli organik çözücülerde (aseton, dimetilsülfoksit, etanol, kloroform gibi) çözünen fenolik yapıya sahiptir.^{3,5,9}

Kurkuminin kimyasal yapısı incelendiğinde keto ve enol formu olmak üzere iki tautomerik form bulunmaktadır. Enol formu katı fazda ve soğukta daha kararlıdır. Beta pozisyonunda bağlanmış olan iki keton grubu kurkuminin antioksidan etkisinde sorumlu tutulmaktadır.^{10,11}



ŞEKİL 1: Bis-demetoksi kurkumin, demetoksi kurkumin ve kurkuminin (enol ve keto formları) kimyasal yapıları.

KURKUMİNİN FARMAKOKİNETİK ÖZELLİKLERİ

Kurkuminin farmakokinetik özelliklerine dair çalışmalar; oral absorpsiyonunun düşük olduğu, önemli miktarının feçesle ve az bir kısmının ise idrarla atıldığı bildirilmektedir. Özellikle yüksek dozlarının alınmasını takiben karaciğer başta olmak üzere kan, mide, barsak, kalp, böbrek gibi farklı organlarda farklı düzeylerde bulunabildiği ve vücuttaki yarılanma ömrünün alınan kurkumin miktarına bağlı olarak doz artışı ile orantılı değiştiği gösterilmiştir.

Oral kurkumin uygulanan Sprague-Dawley sıçanlarda diyet ile 1 g/kg verilen kurkuminin oral absorpsiyonunun çok düşük olduğu, büyük bir kısmının (%75) feçesle ve çok az bir kısmının ise idrarla atıldığı gösterilmiştir.¹²

Sıçanlara oral kurkumin uygulanan diğer bir çalışmada da trityum ile işaretli kurkuminin çoğunun feçesle; intravenöz (IV) ve intraperitoneal (IP) uygulamada ise safra yolu ile atıldığı gösterilmiştir.¹³

Bir diğer çalışmada, sıçanlara trityum ile işaretli 10, 80, 400 mg/kg dozlarda uygulanan kurkuminin belirgin oranda feçesle atıldığı, absorbe edilen yüzdesinin (verilen dozun %60-66) dozdan bağımsız olarak sabit olduğu ve doz artırılmasının yüksek absorpsiyon ile sonuçlanmadığı gösterilmiştir. Ayrıca, 10 ve 80 mg/kg dozlarında işaretli kurkuminin çoğunun 72 saat içinde atıldığı; ancak 400 mg/kg işaretli kurkuminin uygulamadan 12 gün sonra bile karaciğer, kan ve böbrekte bulunabildiği belirtilmiştir.¹⁴

Farelere oral yoldan 1 g/kg kurkumin verildikten 15 dk sonra plazma düzeyi 0,13 µg/mL ve 60 dk sonra ise maksimum konsantrasyonun $C_{max}=0,22$ µg/mL'ye ulaştığı, 6 saat içerisinde ise 5 ng/mL değerinin altına düştüğü bildirilmiştir.¹⁵ Farelere kurkuminin 0,1 g/kg IP verilmesi ile 15 dk içinde maksimum konsantrasyona (yaklaşık 2,25 µg/mL) ulaştığı ve ilk 60 dk içerisinde konsantrasyonun hızla düştüğü gözlenmiştir.¹⁵

Kurkuminin farmakokinetik özelliklerini belirlemek üzere yapılan çalışmalar sonucunda, 10 mg/kg (IV) ve 500 mg/kg (oral) dozlarda kurkumin

uygulanan sıçanlardan elde edilen eğri altında kalan alan, T_{max} , C_{max} ve plazma yarılanma ömürleri Tablo 1'de görülmektedir.¹⁶

Fare ve sıçanlar üzerinde yapılan çalışmalarda kurkuminin dokularda farklı düzeylerde birikebildiği ve zamana bağlı kısa sürede atıldığı gösterilmiştir. 0,1 g/kg IP kurkumin verildikten 1 saat sonra kurkumin en yüksek oranda barsakta (117 µg/g) olmak üzere; dalakta (26,1 µg/g), karaciğerde (26,9 µg/g), böbreklerde (7,5 µg/g) ve en düşük oranda beyinde (0,41 µg/g) belirlenmiştir.¹⁵

İnsanlarda yapılan farmakokinetik çalışmaların çoğunda da hayvan çalışmalarına benzer sonuçlara ulaşılmıştır.^{3,17} İnsan, sıçan ve farelerde kurkuminin farklı doz ve uygulama yollarında serum, plazma ve doku düzeyleri Tablo 2'de görülmektedir. Birçok çalışmada kemiriciler ve insanlarda kurkuminin metabolizması değerlendirilmiştir. Kurkuminin ana olarak karaciğerde ve ayrıca diğer dokularda sülfatasyon ve glukuronidasyon konjugasyonuna uğradığı bildirilmektedir.^{25,26}

Kurkuminin gönüllü bireylere, oral yoldan tek doz (yaklaşık 10-12 g) verilmesinde 15 dk ve 72 saat sonra serum örneklerinde, sülfat ve glukuronat konjugatları saptanmıştır.²⁷

Sıçanlarda kurkuminin ana safra metabolitlerinin tetrahidro kurkumin ve heksahidro kurkumin olduğu, bunların glukuronat konjugatları olarak atıldığı ve diğer safra metabolitlerinin ise dihidroferulik ve ferulik asit olduğu 1978 yılında Holder ve ark. tarafından bildirilmiştir.¹³ Ayrıca sıçanların idrarında kurkuminin sülfat konjugatlarının varlığı da saptanmıştır.¹⁴

Fareler üzerinde yapılan çalışmalarda, kurkuminin ana metabolitlerinin glukuronat ve sülfat

TABLO 1: Sıçanlarda kurkumin uygulamasında farmakokinetik parametreler.

Parametre	10 mg/kg (damar içi)	500 mg/kg (oral)
AUC (dk µg/mL)	7,2±1,2	3,6±0,6
T_{max} (dk)	-	41,7±5,4
C_{max} (µg/mL)	0,36±0,05	0,06±0,01
t1/2 (dk)	28,1±5,6	44,5±7,5

AUC: Eğri altında kalan alan.

TABLO 2: İnsan, sıçan ve farelerde kurkuminin farklı doz ve uygulama yollarında serum, plazma ve doku düzeyleri.

Tür	Uygulama yolu	Doz	Serum/doku	Konsantrasyon	Kaynak		
İnsan	Oral	2 g	Serum	0,006±0,005 µg/mL	18		
	Oral	3,6 g	Plazma	11,1±0,6 nmol/mL	19		
	Oral	4-8 g	Plazma	0,41-1,75 µM	17		
	Oral	12 g	Serum	51,2 ng/mL	20		
Sıçan	Oral	340 mg/kg	Plazma	16,1±11,4 ng/mL	21		
			İdrar	2 ng/mL			
			Bağırsak	1,4±0,2 mg/g			
			Karaciğer	3671,8 ng/g			
			Böbrek	206,8±51,5 ng/g			
	Oral	500 mg/kg	Plazma	0,06±0,01 µg/mL	16		
			Oral	1 g/kg	Serum	0,5 µg/mL	22
			Oral	2 g/kg	Mide	53,5±5,1 (µg/g)	18, 23
	IV	10 mg/kg	İnce barsak	58,6±11,0 (µg/g)	16		
			Çekum	51,5±13,5 (µg/g)			
Kalın barsak			5,1±2,5 (µg/g)				
Serum			1,35±0,23 µg/mL				
Plazma			0,22 µg/mL				
Fare	Oral	100 mg/kg	Plazma	0,22 µg/mL	15		
	IP	100 mg/kg	Plazma	0,60±0,03 µg/mL	15, 24		
			Barsak	117±6,9 µg/g			
			Dalak	26,1±1,1 µg/g			
			Karaciğer	26,9±2,6 µg/g			
			Böbrek	7,5±0,08 µg/g			
			Beyin	0,41±0,01 µg/g			
			Kalp	9,1±1,1 nmol/g			
			Akciğer	16±3 nmol/g			
			Kas	8,4±6 nmol/g			

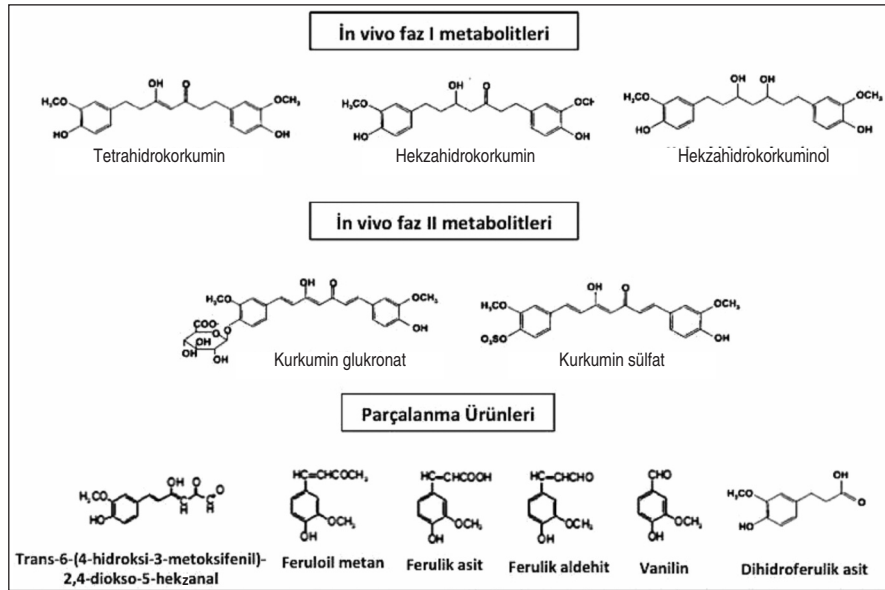
metabolitleri ve tetrahidro kurkumin olduğu ileri sürülmüştür (Şekil 2).^{15,25,28}

Kurkumin metabolitlerinin kurkumin kadar aktif olup olmadığı henüz tam olarak kesinlik kazanmamıştır. Bazı çalışmalarda, tetrahidro kurkuminin kurkuminin fizyolojik aktiviteleri üzerinde rol alabileceği ileri sürülürken, bazı çalışmalarda ise metabolitlerinin daha düşük aktiviteye sahip olduğu bildirilmektedir.^{25,29,30}

Ağızdan alınan kurkuminin büyük bir kısmı feçes yolu ile atılır, bir kısmı ise idrar yolu ile konjugatları halinde atılır. IV ve IP uygulanan kurkumin ise uygulamadan hemen sonra hızlı bir şekilde safra kanallarına geçip metabolize edilerek feçes ile atılmaktadır.²⁵

Oral olarak kurkumin (36-180 mg/kg) verilen 15 hasta ile yapılan bir çalışmada, dört aya kadar kurkumin metabolitlerinin kan veya idrarda saptanamaz iken, feçeste bulunabildiği gösterilmiştir.³¹

Kurkuminin oral biyoyararlanımı üzerine yapılan bir çalışmada, 500 mg/kg kurkuminin oral biyoyararlanımı sıçanlarda %1 olarak bildirilmiştir.¹⁶ Kurkuminin barsaklardan absorpsiyonunun az olması, karaciğerden yüksek derecede metabolize olması ve safradan hızlı atılması kurkuminin plazma ve dokularda düşük seviyelerde bulunmasını açıklamaktadır. Bu nedenle, kurkuminin biyoyararlanımının düşük ve yarı ömrünün oldukça kısa olduğu sonucuna varılmaktadır.^{3,15,25} Kurkuminin düşük biyoyararlanıma sahip olduğu insanlar üzerinde de gösterilmiştir. Bu



ŞEKİL 2: Kurkuminin in vivo metabolitlerinin ve parçalanma ürünlerinin kimyasal yapıları.

durumun, kurkuminin suda çözünürlüğünün zayıf olmasından ve pre-sistemik metabolizmaya uğramasından kaynaklandığı düşünülmektedir.²²

Shoba ve ark.nın çalışmasında, kurkuminin yalnız başına ve ayrıca hepatik ve intestinal glukuronidasyon inhibitörü olarak bilinen piperin ile birlikte verilmesi durumunda biyoyararlanımı değerlendirilmiştir. Kurkuminin piperin ile kombinasyonunun sağlıklı gönüllü bireylerde ve sıçanlarda belirgin şekilde biyoyararlanımının arttırdığı gösterilmiştir. Sıçanlarda yapılan bir başka çalışmada, 2 g/kg kurkumin ile 20 mg/kg piperinin birlikte uygulanmasının kurkuminin maksimum serum konsantrasyonunu kısa zamanda artırdığı, eliminasyon yarılanma ömrünü ve klenrensi belirgin şekilde azalttığı, ayrıca piperin ile kurkuminin birlikte kullanımının sıçanlarda kurkumin biyoyararlanımını yaklaşık %154 oranında, insanlarda ise %200 oranında artırdığı bildirilmiştir.¹⁸ Kurkuminin biyoyararlanımının artırılması için kurkumin ile kompleks oluşturma, lipozomal kurkumin, kurkumin nanopartikülleri, kurkuminin sentetik analogları gibi çeşitli yöntemler denmektedir.³

FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ

Çeşitli prelinik hücre kültürü ve hayvan çalışmalarında kurkuminin antioksidan, antiinflamatuvar,

antikanser, antimikrobiyal etkileri barındırdığı, yara iyileşmesini hızlandırdığı; ayrıca kardiyovasküler, nörodejeneratif, gastrointestinal, otoimmün rahatsızlıklarda yararlı etkilere sahip olduğu gösterilmiştir. Kurkumin üzerine yapılan klinik araştırmalar da geleneksel tıbbi kullanımını ve terapötik rolünü desteklemektedir.^{3,5,6,32}

ANTIÖKSİDAN ETKİ

Oksidatif stresin inflamasyon, nörodejeneratif hastalıklar, miyokardiyal iskemi, kanser gibi pek çok hastalığın oluşumuna zemin hazırladığı bilinmektedir. Kurkuminin bilinen güçlü antioksidan bileşikler ile kıyaslanabilecek düzeyde güçlü antioksidan etkiye sahip olması, kurkumini birçok hastalığın tedavisinde potansiyel bir etmen yapmaktadır.^{8,9,32,33}

Kurkumin, başta hidrojen peroksit olmak üzere; süperoksit anyonlarının, nitrojen dioksit radikallerinin ve hidroksil radikalleri gibi birçok serbest radikali süpürücü etkiye sahiptir ve süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz gibi antioksidan enzimlerin düzeylerini artırarak oksidatif stresi azaltmaktadır. Lipit peroksidasyonunu, lipit degradasyonunu, oksidatif DNA hasarını engellediği in vitro ve in vivo olarak birçok çalışmada gösterilmiştir.^{3,8,9,32}

Kurkuminoidlerin sıçanlarda beyin dokusunda ve karaciğer mikrozomlarında lipit peroksi-

dasyonuna etkisi incelenmiş ve tüm kurkuminoidlerin lipit peroksidasyonunu inhibe ettiği; fenolik halkaya bağlı metoksi grubu ve diketon yapıları kurkuminin ise antioksidan etkisinin oldukça belirgin olduğu gösterilmiştir.³⁴

Serebral iskemi reperfüzyon hasarı oluşturulan hayvan modelinde; kurkuminin lipit peroksidasyonunu inhibe ederek, antioksidan savunma enzimlerini artırarak ve serbest radikal oluşumunu azaltarak dolayısıyla güçlü antioksidan etkisi ile hasarı azalttığı gösterilmiştir.³⁵

Sonuç olarak, birçok hastalığın temelinde yatan oksidatif hasarın kurkuminin güçlü antioksidan etkisi aracılığı ile azaltıldığı ve birçok hastalığın tedavisinde olumlu etkileri nedeni ile yeni ilaç sistemlerinde kullanılabilenliği görülmektedir.

ANTIİNFLAMATUAR ETKİ

Kurkuminin antiinflamatuvar etkisi uzun yıllardır bilinmektedir. Hücre kültürü, hayvan çalışmaları ve klinik araştırmalarda kurkuminin inflamatuvar barsak hastalıkları, pankreatit gibi inflamatuvar yanıtın arttığı hastalıklarda akut ve kronik inflamasyonu baskılayarak etki gösterdiği belirtilmektedir.^{6,36}

Birçok hayvan çalışmasında kurkuminin antiinflamatuvar etkileri araştırılmıştır. Hayvan çalışmalarından birinde, %1'lik karragen ile indüklenen ödemde kurkuminin fareler üzerindeki antiinflamatuvar etkisi gösterilmiştir. Farelerde kurkumin 48 mg/kg dozunda ödemi yarı yarıya azaltarak benzer dozdaki kortikosteroide yakın etki gösterdiği belirtilmiştir.³⁶

Antiinflamatuvar etkisi yönünden nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar ile karşılaştırıldığında uzun süreli kullanımda yan etki profili açısından daha uygun ve ekonomik olduğu bildirilmiştir.³⁷

Kurkuminin antiinflamatuvar etkisine yönelik öne sürülen etki mekanizmaları şu şekildedir:

- Proinflamatuvar gen ürünlerinin salıverilmesini düzenleyen transkripsiyon faktörü nükleer faktör kapa B (NF-kB) nin aktivasyonunun engellenmesi,³⁸

- İnflamasyonların çoğunda rol oynayan proinflamatuvar enzimlerden siklooksijenaz ve 5-lipo-oksijenaz enziminin ekspresyonunu engellenmesi³⁹

- İnflamasyon ile ilişkili hücre yüzeyinde bulunan adezyon moleküllerinin oluşumunun baskılanması,⁶

- İnflamatuvar etkinin oluşmasında görev alan sitokinlerin {tümör nekrozis faktör (TNF), interlökin (IL)-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-12} ekspresyonunun ve etkisinin aril hidrokarbon reseptörleri üzerinden inhibisyonu,^{40,41}

- Periferik mononükleer hücreler (PBMCs) tarafından oluşturulan [matriks metalloproteinaz (MMP)]'lerin üretiminin ve aktivitesinin doza bağımlı inhibisyonu,⁶

- İnflamasyon sürecinde rol oynayan oksijen radikallerini süpürücü etkisi.¹

ANTİKANSER ETKİ

Kanser, proapoptotik sinyallerin kaybı ve antiapoptotik mekanizmaların etkisinin artmasına bağlı olarak gelişen kontrolsüz hücre çoğalması ile karakterize bir durumdur. Kurkuminin tek başına ya da kombine kullanımının araştırıldığı kapsamlı çalışmalarda; apoptozu indüklediği, hücre siklusunu durdurduğu ve birçok ileri sürülen mekanizmalar ile antikanser etki gösterdiği belirtilmektedir. Kurkuminin farklı dokulardan elde edilen hücre hatlarında yapılan in vitro çalışmalara göre, sağlıklı hücrelerde sitotoksik etki göstermemesine rağmen, tümör hücreleri için sitotoksik etki gösterdiği bildirilmektedir. Kurkuminin tümör hücrelerinde sitotoksikiteye neden olduğu temel mekanizma, apoptozun indüklenmesi olarak ileri sürülmektedir.^{1,23,42}

Kurkuminin hücre canlılığı ve proliferasyon, kaspaz aktivasyon, tümör süpresör, mitokondriyal ve protein kinaz yollarını etkileyerek anti proliferatif ve antiapoptotik etki aracılığıyla normal hücreleri etkilemeden geniş çeşitlilikte tümör hücrelerini öldürebilme yeteneğine sahip olduğu bildirilmiştir.²³

Kurkuminin normal hücrelerde oksidatif stresi azaltarak ve inflamatuvar yanıt ile ilgili genlerin transkripsiyonunu inhibe ederek radyoprotektif etki gösterdiği, kanserli hücrelerde ise apoptozdan sorumlu genlerin artışına bağlı olarak bu hücreleri radyasyona duyarlı hâle getirdiği bildirilmektedir.⁶

Kurkuminin farklı hayvan modellerinde tümör büyümesini engellediği ve kanserli hayvan modellerinde yaşam süresini uzattığı belirtilmiştir. Kurkuminin MMP inhibisyonu ile tümör metastazını inhibe ettiği in vivo ve in vitro modellerde gösterilmiştir. Kurkuminin ağız, özofagus, mide, karaciğer, meme, duodenum, kolon, prostat gibi birçok kanser türünde antitümör etki gösterdiği bildirilmiştir.¹

In vivo ve in vitro yapılan çalışmalar kurkuminin karsinogenezi üç aşamada inhibe ettiğini göstermektedir. Kanserojenik bileşiklerin metabolik aktivasyonunu bloke ederek veya detoksifikasyonunu stimüle ederek tümörün başlamasını engellemektedir. Aynı zamanda apoptozu arttırarak, hücre siklusunun ilerlemesini inhibe ederek, transkripsiyon faktörlerinin kontrolünü sağlayarak, inflamatuvar yanıtı baskılayarak, tümörün beslenmesi için önemli olan anjiogenezi ve metastazı inhibe ederek tümörün gelişmesini ve ilerlemesini engellediği belirtilmektedir.¹

NF-kB, ilişkili apoptozisi indükleyen ligand, fosfoinositid 3-kinaz, Notch-1, c-Jun N-terminal kinazın dâhil olduğu önemli çoklu hücreliletim yollarının düzenlenmesi aracılığıyla kurkuminin normal hücreleri etkilemeden tümör sürecini inhibe ettiği bulunmuştur.⁴²

Kurkuminin çeşitli kanser türlerinin hem önlenmesinde hem de tedavisinde etkili olduğu birçok çalışmada ortaya konmuştur. Bu etkilerin de ileri sürülen olası mekanizmaları Tablo 3'te görülmektedir.^{1,7,8,42-45}

Tüm bu biyolojik etkiler kurkuminin kanser tedavisinde ve önlenmesinde güçlü etkisini açıklamaktadır.

Kurkuminin, H250 insan skuamöz hücreli akciğer kanser hücrelerinde kemoterapötik bir ajan olan vinorelbin ile sinerjistik etki gösterdiği belirtilmektedir. Vinorelbin ve kurkuminin tek başlarına sırası ile %38 ve %23,7 oranında apoptoza neden olduğu, birlikte verildiklerinde vinorelbinin neden olduğu apoptozu yaklaşık %60 artırdığı gösterilmiştir. Bu bulgulara dayanarak, kurkuminin in vitro olarak vinorelbinin kemoterapötik etkisini arttıran adjuvan bir madde olabileceği bildirilmiştir.⁴⁶

Faz I klinik çalışmada, ilerleyici dirençli kolorektal kanserli hastalara kurkuminin günlük 450-3.600 mg arasında değişen dozlarda dört ay süre ile uygulanmasının ardından, diyare dışında belirgin toksisite gözlenmediği belirtilmiştir. Kurkuminin 3.600 mg/gün dozda tüketilmesinin kan lökositlerinde prostaglandin E2 üretimini inhibe ettiği ex vivo olarak gösterilmiştir. Bu çalışmaya göre, kurkuminin oral 3,6 g/gün dozu gastrointestinal sistem ve diğer malignitelerin önlenmesi veya tedavisinde önerilmiştir.¹⁹

Kurkuminin kolorektal, pankreas, prostat, karaciğer kanserleri ve multipl miyeloma gibi çeşitli kanser türlerinde kanser lezyonlarında etkili olduğu tamamlanan klinik çalışmalar ile kanıtlanmıştır.⁴ Faz I ve Faz II klinik çalışmalar kurkuminin oldukça güvenilir ve etkili olabileceğini ortaya koymaktadır.⁴²

ANTİMİKROBİYAL ETKİ

Kurkuminin tekstil ve gıda ürünlerinde toksik etki göstermeden antibakteriyel özelliğe sahip olmasından dolayı kullanıldığı bilinmektedir.⁴⁷ Antibakteriyel etkisinin yanı sıra kurkuminin antiviral, antimalaryal, antifungal, antiprotozoal etkilere sahip olduğu da gösterilmiştir.²

Birçok in vitro çalışmada kurkuminin HIV Tip 1 ve 2 virüsünün replikasyonunu önleyerek AIDS hastalarında umut vaadedeceği sonuçlar alınabileceği ileri sürülmektedir.³⁷

Kurkumin ile antibiyotik kombinasyonları denenmiş ve kurkumin varlığının antibiyotik ile sinerjistik etki ortaya çıkardığı gösterilmiştir.⁴⁸

ANTİDİYABETİK ETKİ

Kurkuminin diyabet hastalığında geleneksel tıbbi kullanımının olduğu bilinmektedir. Kurkuminin glisemi, karaciğer bozuklukları, adipoz doku disfonksiyonu, nefropati, nöropati, vasküler hastalıklar, pankreatik beta hücre disfonksiyonu, testiküler hasar gibi diyabet ve diyabet komplikasyonlarında etkili olduğu bildirilmektedir.⁴⁹

Kurkuminin, bazı otoimmün hastalıklarda proinflamasyon sinyalleri düzenleyerek etki gösterdiği, ayrıca NF-kB ve TNF-alfa ekspresyonunu engelleyerek insülin direncini azaltarak insüline di-

TABLO 3: Kurkuminin antikanser etkisi ve altında yatan etki mekanizmaları.

Antikanser etki	Mekanizma	Hücre/hayvan çalışmaları
Karsinojen aktivasyonunun inhibisyonu	P450 aktivitesinin ve ekspresyonunun inhibisyonu	MCF-7 hücresi, sıçan, fare
Karsinojen detoksifikasyonunun uyarılması	GST aktivasyonunun indüksiyonu	Fare, sıçan
Antiinflamasyon	COX-2 ekspresyon veya aktivasyonunun uyarılması iNOS ekspresyon veya aktivasyonunun uyarılması	Fare derisi, insan gastrointestinal hücre, BV2 mikroglial hücre RAW 264,7 hücresi, BALB/c fare peritoneal makrofaj
Apoptoz indüksiyonu	Kaspaz aktivitesinin uyarılması Hücre sağkalım sinyalinin baskılanması	İnsan kronik miyelojenik lösemi K-562 hücresi, insan melanoma hücresi, nöro2a hücresi U937 monosit lenfoma hücresi, insan böbrek karsinoma hücresi, DU145 hücresi
Hücre siklusunun inhibisyonu	G2/M baskılaması G0/G1 baskılaması	HL-60 hücresi, MCF-insan akciğer tümör hücresi, insan kolon kanser hücresi, gastrik KATO-III hücresi İnsan umbilikal ven endotel hücresi, insan böbrek karsinoma hücresi
Anjiyogenez inhibisyonu	VEGF ekspresyonunun inhibisyonu	Ehrlich ascites tümör hücresi, NIH 3T3 hücresi, HUVEC hücresi, U937 ve Raji hücresi, MDA-MB-231 hücresi
Metastaz ve yayılımın inhibisyonu	MMP ekspresyon veya aktivasyonunun inhibisyonu	Mürin melanoma hücresi B16F10, insan hepatoselüler karsinoma SK-Hep-1 hücresi, hepatoselüler karsinoma CBO140C12 hücresi, MCF10A insan akciğer epitel hücresi, insan astroglioma hücresi
Onkogen ekspresyonunun veya aktivasyonunun inhibisyonu	c-ras, c-jun, c-fos ve c-myc ekspresyonunun azalması	CD-1 fare derisi, tümürlü fare derisi, SKH-1 fare derisi, fare epidermal JB6 hücresi, B lenfoma hücresi, HCT-116 hücresi
Tümör baskılama fonksiyonu	P53 geninin akümüasyonu veya fosforilasyonunun artması	MCF-7 ve TR9-7, insan akciğer kanser hücreleri, insan nöroblastoma hücresi, insan ovaryum kanser hücresi, HT-29 kolon adenokarsinom hücresi

rençli Tip 2 diyabet hastalarında ve birçok diyabetik hayvan modellerinde antidiyabetik etki gösterdiği bildirilmektedir.¹

Kurkuminin hipoglisemik etkisinin altında yatan mekanizma çeşitli araştırmalarda farklı şekillerde açıklanmaktadır. Bir araştırmada, kurkuminin doğrudan pankreasın beta hücrelerini uyararak hipoglisemik etkiye neden olduğu belirtilirken, bir başka çalışmada ise peroksizom proliferatör aktive reseptör gama bağlama aktivitesi ile kan glukoz seviyelerinin yükselmesini engellediği belirtilmektedir.^{50,51} Fareler üzerinde oluşturulan diyabetik ağrı modelinde kurkuminin, TNF-alfa ve nitrik oksit salıverilmesini inhibe edici etkisi gösterilmiştir.⁵²

NÖRODEJENERATİF HASTALIKLARDA ETKİ

Kurkuminin nörodejeneratif hastalıklar üzerinde koruyucu ve iyileştirici etkisine dair birçok çalışma bulunmaktadır. Kurkuminin reaktif oksijen türlerini azaltarak ve glutatyon sentezini artırarak mitokondriyal hasarı inhibe ettiği, amiloid beta plakların birleşmesini önlediği bildirilmiştir.⁵³

İn vitro, in vivo ve klinik çalışmalar ile kurkuminin Alzheimer, Parkinson, multipl skleroz, epilepsi, serebral hasar gibi nörodejeneratif hastalıklarda nöroprotektif etki gösterdiği ve kurkuminin moleküler hedeflerinin transkripsiyon faktörleri, sitokinler ve NF-kB aktivitesinin regülasyonu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.^{37,53} Ayrıca,

kurkuminin nöroprotektif etkisi, lipit peroksidasyonunu inhibe etmesi ve serbest radikal süpürücü etkisi aracılığıyla antioksidan etki göstermesi ile ilişkilendirilmiştir.⁸

Sıçanlara 30-300 mg/kg uygulanan kurkuminin güçlü antioksidan etkisi ile orta serebral arter tıkanıklığına karşı lipit peroksidasyonunu inhibe ederek, antioksidan savunma enzimlerini artırarak ve peroksit oluşumunu azaltarak belirgin nöroprotektif etki gösterdiği belirlenmiştir.³⁵

Kurkuminin diyetle eklenmesinin fare ve sıçanlarda Alzheimer'da ve fokal serebral iske mi modellerinde lipit peroksidasyonunu inhibe ederek, oksidatif stres oluşumunu azaltarak koruyucu olduğu gösterilmiştir.^{54,55}

Alzheimer hastalığına sahip hayvan modellerinde kurkuminin kan beyin bariyerini geçerek amiloid beta plaklar ile indüklenen toksisiteyi önlediği ve okside protein seviyelerini düşürerek bilişsel bozukluklardan koruduğu ve ayrıca metaller ile (Cu^{+2} , Fe^{+2}) şelasyona girerek NF- κB 'nin oluşturacağı inflamasyon hasarını önleyebildiği gösterilmiştir.^{54,56}

Kurkuminin hem in vitro hem in vivo olarak Parkinson hastalığına bağlı glutatyon azalmasını düzelttiği, oksidasyona karşı korunma sağladığı ve mitokondriyal kompleks-1 aktivitesini koruyabildiği gösterilmiştir ve Parkinson hastalarında beyin dopaminerjik nöronlarında oksidatif strese bağlı hasarı güçlü antioksidan etkisi ile düzeltileceği ileri sürülmüştür.⁵⁷

Alzheimer hastalarında, kurkuminin 24 hafta boyunca oral tüketildiği randomize, çift-kör, plasebolu kontrollü çalışmasında tolerabilitesi ve etkinliği değerlendirilmiştir. Günlük 2-4 g kurkumin içeren preparatın gastrointestinal yan etkiler dışında bir yan etki göstermediği, Alzheimer'da da klinik ve biyokimyasal parametreler açısından etkili olduğu bildirilmiştir.⁵⁶

KARDİYOVASKÜLER SİSTEM ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ

Kurkuminin güçlü antioksidan ve antiinflamatuvar etkisi kardiyovasküler sistem üzerinde de olumlu etkiler göstereceğini düşündürmektedir. Yapılan çalışmalarda, serbest radikallerin neden olduğu

kardiyak hasara ve kardiyak inflamasyona karşı kurkuminin kardiyoprotektif etki gösterdiği bildirilmektedir.^{58,59}

Kurkuminin antineoplastik bir ilaç olan adriamisin ile indüklenen kardiyotoksitesisi sıçanlar üzerinde çalışılmıştır. Adriamisin kullanımından yedi gün önce ve ilacı takiben iki gün boyunca 200 mg/kg/gün kurkuminin kardiyotoksitesiteyi anlamlı şekilde azalttığı gösterilmiştir.⁶⁰

Kurkuminin hücre içi membranlarda lipit peroksidasyonunu inhibe ederek dislipidemi olumlu ve ateroskleroz gelişimini önleyerek kardiyovasküler hastalıklarda koruyucu etkiler gösterdiği belirtilmektedir.³³

Kurkuminin trombositlerin agregasyonunu ve adezyonunu inhibe ederek trombüs oluşumunu engellediği gösterilmiştir. Siklooksijenaz aktivesini inhibe etmesi nedeni ile muhtemel antitrombotik ajan olarak değerlendirilmektedir.⁶¹

Kurkuminin, patolojik kardiyak hipertrofi ve kalp yetersizliğinde önemli işleve sahip histon asetiltransferazı inhibe ederek, kalp hipertrofisini engellediği gösterilmiştir.⁶²

GASTROİNTESTİNAL SİSTEM ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ

Kurkuminin orta derecedeki sindirim sistemi rahatsızlıklarında ve safra salgısı yetersizliklerine bağlı hastalıkların semptomatik tedavisinde geleksel olarak kullanıldığı bilinmektedir. Kurkuminin hem oral hem IP uygulamanın gastrik ülseri engelleyerek antiülser aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir.⁶³ Kurkuminin ayrıca, serbest oksijen radikallerinin neden olduğu gastrik ülserde antioksidan ile gastroprotektif etkisi ortaya konmuştur.⁶³

Hafif seyreden ülseratif kolitli hastalarda, hastalık nüksünün kurkumin ile engellenmesi amaçlanmış, 89 hasta ile yapılan randomize, çift-kör klinik çalışmada ise plasebo ve kurkumin kullananlar arasında belirgin bir fark görülmediği de bildirilmiştir.⁶⁴

Helicobacter pylori ile ülser modeli oluşturulan farede oral olarak uygulanan *C. longa* ekstresinin gastrik asit sekresyonunu azalttığı ve gastrik

mukozal lezyon oluşumuna karşı koruyucu etki gösterdiği bildirilmiştir. Gastrik asit sekresyonunu H2 histamin reseptörlerini bloke ederek gerçekleştirdiği ileri sürülmektedir.⁶⁵

KARACİĞER ÜZERİNE ETKİSİ

Kurkuminin hepatotoksistitede antioksidan ve antiinflamatuvar etkisi ile potansiyel koruyucu role sahip olduğu çeşitli araştırmalarda ortaya konmuştur.^{66,67} Akut ve kronik alkol intoksikasyonu durumunda kurkuminin NF-kB ile fosfolipaz A2 inhibisyonu yaparak, yüksek yağlı diyetle LDL peroksidasyonu ile karaciğer intoksikasyonunu önlediği bildirilmiştir.¹⁰

DERİ ÜZERİNE ETKİSİ

Kurkuminin su çiçeği, böcek ısırıkları gibi durumlarda yara iyileşmesinde lokal olarak geleneksel kullanımının olduğu bildirilmiştir.⁶⁸

Kurkuminin NF-kB inhibisyonu aracılığıyla skleroderma, psöriyazis ve deri kanseri gibi çeşitli deri hastalıklarında önleyici ve tedavi edici etkisinden söz edilmektedir.^{8,9} Kurkuminin psöriyazisli hastalarda lokal uygulamasının klinik, histolojik ve immünolojik olarak düzeldiği bildirilmiştir.³³

Kurkumin uygulamasının fibronektin ve kolajen ekspresyonunu artırarak yara iyileşmesini hızlandırdığı, neovaskularizasyonu ve ayrıca keratinosit ve fibroblastlarda hidrojen peroksitin neden olduğu hasarı inhibe ettiği bildirilmiştir.⁶⁹

KURKUMİN TOKSİSİTESİ

AKUT TOKSİSİTESİ

Akut toksisite çalışmalarına göre kurkumin toksisitesinin düşük olduğu görülmektedir.

Farelerde 1.380-3.500 mg/kg dozlarının akut oral olarak verilmesinde dışkıda renk değişikliği dışında herhangi bir yan etkiye neden olmadığı ve kurkuminin oral LD50 değerinin 3.500 mg/kg'dan daha yüksek olduğu bildirilmiştir.⁷⁰

Yapılan bir başka çalışmada, oral olarak verilen kurkuminin farelerde 2.000 mg/kg'a kadar, sıçanlarda ise 5 g/kg'a kadar akut toksik etki

oluşturmadığı ve kurkuminin oral LD50 değerinin sıçanlarda 5.000 mg/kg'dan, farelerde ise 2.000 mg/kg'dan fazla olduğu bildirilmiştir.^{12,18}

Lilja ve ark., yaklaşık %79 kurkumin içeren türmerik ekstraktının hem sıçanlarda hem de farelerde LD50 değerinin 10 g/kg'dan fazla olduğunu ileri sürmüşlerdir.⁷¹

SUBAKUT/SUBKRONİK TOKSİSİTESİ

Yaklaşık 90 gün boyunca diyetlerine kurkumin eklenen sıçan (1,8 g/kg) ve maymunlarda (0,8 g/kg) büyüme, davranışsal, biyokimyasal ve histolojik parametrelerde herhangi bir yan etki oluşturmadığı gösterilmiştir.⁷²

Başka bir çalışmada, sıçanlara sekiz hafta kurkuminin, insanların tüketebileceği normal dozun 1,25-125 katı doz aralığında oral olarak verilmesinde büyüme, beslenme ve hematolojik parametrelerde herhangi bir değişikliğe yol açmadığı, ancak çalışılan en yüksek dozda (5.000 mg/kg) gıda tüketimini azalttığı bildirilmektedir.⁷³

Ulusal Kanser Enstitüsü tarafından 1988 yılından beri kanser önleyici madde olarak araştırılan kurkuminin güvenilirliği iki ayrı subkronik çalışmada sıçan ve köpeklerde değerlendirilmiştir. Doksan gün boyunca 1.140, 1.515, 1.995, 2.630, 3.500 mg/kg dozlarında uygulanan kurkuminin bazı sıçanlarda dışkı renginde değişmeye, retikülosit sayısında azalmaya ve hemoglobininde artmaya neden olduğu belirlenmiştir. Ayrıca, yüksek dozlarda sıçanların vücut ağırlığında hafif azalma gözlenmiştir. Ancak bu değişikliklerin biyolojik olarak önemli olmadığı bildirilmiştir. Bu çalışmaya istinaden yan etki gözlenmeyen en yüksek düzey [gözlenebilir hiçbir yan etki göstermeyen doz "no observed adverse effect level (NOAEL)"], 3.500 mg/kg olarak kabul edilmiştir. Erkek ve dişi köpeklere 90 gün boyunca jelatin kapsül formülasyonunda 250, 500 ve 1.000 mg/kg verilen kurkuminin orta ve yüksek dozlarında hemoglobin konsantrasyonunda yükselmeye neden olduğu, ancak belirgin bir anemiye neden olmadığı gösterilmiştir. Dolayısıyla köpeklerde NOAEL değeri 1.000 mg/kg olarak kabul edilmiştir.⁷⁰

Kurkumin içeriği %79-85 olan türmerik oleoresin kullanarak farelerde yapılan subkronik toksisite çalışmasına göre; 13 hafta boyunca erkek farelere 150, 750, 1700, 3850, 7700 mg/kg/gün; dişi farelere ise 200, 1000, 1800, 4700, 9300 mg/kg/gün dozda oral olarak verilmiştir. Her iki cinsiyette de kilo, hematolojik ve histopatolojik bulgular veya mortalite oranında önemli bir değişiklik bulunmamıştır. Ancak karaciğer ağırlığında doza bağımlı artış gözlenmiştir. Ayrıca, en yüksek doz verilen farelerde istatistiksel olarak anlamlı akciğer ve böbrek ağırlığında azalma meydana gelmiştir. Biyokimyasal analizlerde kolinesterazlar ve fosforda doz-bağımlı artış gösterilmiştir.^{71,74}

KRONİK TOKSİSİTESİ

Sıçanlarda subkronik uygulamayı takiben katı lipit kurkumin partiküllerinin (yaklaşık %30 kurkumin içeren) etkisi araştırılmıştır. Doksan gün süre ile oral olarak 180 mg/kg (=54 mg kurkumin), 360 mg/kg (=108 mg kurkumin), 720 mg/kg (=216 mg kurkumin) uygulanan formülasyonunun oftalmik, davranışsal, kilo ve organ ağırlık değişimi gibi klinik bulgularda toksikolojik açıdan önemli bir değişikliğe yol açmadığı bildirilmiştir. Ayrıca hematolojik, biyokimyasal ve histopatolojik olarak da herhangi bir yan etki görülmemiştir. Bu çalışmanın sonuçlarına dayanarak, katı lipit kurkumin partiküllerinin NOAEL değeri, çalışılan en yüksek doz olan 720 mg/kg olarak bildirilmiştir.⁷⁵

Ulusal Toksikoloji Programı, kemiricilerde yaklaşık olarak %80 kurkumin içeren türmerik oleoresin ile iki yıllık bir kronik toksisite ve kanserojenite çalışması yürütmüştür. Bu çalışma kapsamında, dişi ve erkek sıçanlara kurkumin 2000, 10.000, 50.000 ppm dozda diyetleri ile birlikte uygulanmıştır. Bu değerler erkek sıçanlar için 80, 460, 2.000 mg/kg/gün; dişi sıçanlar için 90, 440, 2.400 mg/kg/gün dozuna eş değer olarak öngörülmüştür. On beş aylık ara değerlendirmelerde; yüksek dozlarda (10.000 ve 50.000 ppm) karaciğer ağırlıklarında artışlar görülmekle birlikte, toksisite ile ilgili belirgin bir klinik bulgu kaydedilmemiştir. Hematolojik değerlendirmede; yüksek dozda hematokrit değerlerini, hemoglobin konsantrasyonlarını ve eritrosit sayısını önemli ölçüde azalttığı ve biyo-

kimyasal parametrelerde klinik yönden anlamlı değişiklik göstermediği sonucuna varılmıştır. Sıçanlara verilen yüksek dozlarda (10.000 ppm ve üzeri) neoplastik olmayan lezyonlar, ülser, kronik aktif inflamasyon, çekum hiperplazisi gözlenmiştir. Çalışılan doz aralığında kurkuminin doz-bağımlı kanser ilişkisi gösterilememiştir.⁷⁴

Benzer bir başka çalışmada ise kurkuminin kronik toksisitesi ve karsinojenik etkisi fareler üzerinde incelenmiştir. Bu çalışmada kurkumin iki yıl süre ile 220 mg/kg (2.000 ppm)-8.400 mg/kg/gün (50.000 ppm) doz aralığında oral olarak farelere verilmiştir. Kurkuminin 10.000 ppm dozda hepatoselüler adenoma insidansında önemli artışa neden olduğu, ancak gastrointestinal hasara (ülser, neoplastik olmayan gastrointestinal lezyonlar gibi) yol açmadığı bildirilmiştir. En yüksek doz uygulanan farelerde tiroid bezi foliküler hiperplazisinde, düşük ve orta doz uygulanan erkek farelerde ince barsak karsinomlarında artışa yol açtığı gösterilmiştir.⁷⁴

Yapılan kronik toksisite çalışmalarına göre kurkuminin karsinojenik aktivitesinin olduğuna dair yeterli kanıt bulunmadığı sonucuna varılmıştır.⁷⁴ Dünya Sağlık Örgütü kurkumini kanserojen olarak değerlendirmemektedir.^{70,76}

GENOTOKSİK ETKİSİ

Yapılan birçok çalışmada mutajenik olmadığı gösterilmiştir. İn vivo ve in vitro mutajenite deneylerinde kurkuminin potansiyel genotoksik etkileri değerlendirilmiştir. Ames testinde [metabolik aktivasyon (-/+)] kurkuminin genotoksik etkiye sahip olmadığı bildirilmektedir.⁷⁷⁻⁷⁹

Kurkuminin Çin hamster over hücrelerinde yapılan çalışmada, mikroçekirdek, kromozomal aberasyon ve dominant letal mutasyon testinde negatif sonuç alınmıştır ve mutajenik ve genotoksik olmadığı ileri sürülmüştür.⁸⁰

Bazı in vitro ve in vivo klastojenisite çalışmalarında kurkuminin çelişkili sonuçları bildirilmektedir. Kurkuminin kromozomal sapma testinde, kültür hamster fibroblastlarında kromozomal değişimleri indüklediği gösterilmiştir.⁷⁷ Ayrıca, in vitro komet testinde, 15, 25, 50 µM konsantras-

yonlarının gastrik mukoza hücrelerinde ve insan periferik kan lenfositlerinde DNA hasarına yol açtığı, ancak bu hasarın 2 saat içinde onarılabildiği bildirilmiştir.⁸¹ Farelere oral yol ile 5 g/kg tek doz *C. longa* ekstresi uygulamasının, kemik iliğinde mikroçekirdek oluşumunda önemli bir değişikliğe ve genotoksisiteye neden olmadığı belirtilmiştir.⁸²

Güçlü antioksidan etkisi ve gıda ve kozmetiklerde renklendirme ajanı olarak yaygın kullanılan kurkuminin yüksek dozlarda oksidatif stresi tetikleyebileceği ve DNA hasarına neden olabileceği ileri sürülmektedir. Bunun üzerine HepG2 hücreleri ile yapılan in vitro çalışmada, kurkuminin antigenotoksik ve genotoksik etkileri değerlendirilmiştir. Mikroçekirdek testinde, 8 ve 16 mg/ml konsantrasyonlarında mikroçekirdek oluşumunu önemli düzeyde artırdığı, 2 mg/mL konsantrasyonlarında siklofosfamid ile indüklenen mikroçekirdek oluşumunu azalttığı gözlenmiştir. Kurkumin doz-bağımlı olarak hem genotoksik hem de antigenotoksik etki gösterebileceği ileri sürülmüştür.⁸³

Fare ve sıçanlarda kurkuminin kronik diyet maruziyetinin kardeş kromatit değişimi ve kromozomal aberasyona etkisi araştırılmıştır. Çalışma sonucuna göre, kurkumin farelerde zayıf klastojenik olarak değerlendirilmiştir. Kromozomal aberasyonda önemli bir artış gözlenmezken, IP uygulamada 25 mg/kg üzerindeki dozlarında kardeş kromatit değişimini düşük sıklıkta indüklediği bildirilmiştir.⁸⁴

Bir başka çalışmada ise farelere 25-200 mg/kg IP yoldan uygulanan kurkuminin, dozdan bağımsız kemik iliği hücrelerindeki kardeş kromatit değişimini önemli ölçüde artırdığı bildirilmiştir.⁷⁶

Yukarıda belirtilen bu araştırmaların aksine, kurkuminin antimitojenik ve antigenotoksik etkiye sahip olduğu da birçok çalışmada gösterilmektedir.⁷⁰

ÜREME VE GELİŞİM TOKSİSİTESİ

Fareler üzerinde yapılan çalışmada, 12 hafta süre ile hayvan diyetlerine eklenen kurkuminin (%0,015) hamilelik oranı, embriyo sağkalımı, implantasyon sayısı ve mutajenik indeks parametre-

lerine göre herhangi bir teratojenik etki oluşturmadığı gösterilmiştir.⁸⁰

Ekonomik Kalkınma ve İş Birliği Örgütü (OECD) klavuzlarına uygun olarak yürütülen bir çalışmada, sıçanlara çiftleşme periyodundan 10 hafta önce 1.500, 3.000, 10.000 ppm kurkumin içeren diyet verilmiş ve 21-24 hafta boyunca kurkuminli diyete devam edilmiştir. Bu çalışmada, ebeveyn ve yenidoğanda çalışma boyunca gözle görülür önemli toksisite, histopatolojik, oftalmolojik değişiklik ya da mortalite görülmediği ve tedavi ile ilgili istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik bulunmadığı bildirilmiştir. Orta ve yüksek dozlarda doğum indeksinde artış gözlemlendiği, ancak bu etkinin anlamlı olmadığı kaydedilmiştir. Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında doğurganlık indeksi, doğum oranı, implant kaybı, canlı doğum yüzdesi bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir. Araştırmacılar, bu çalışma sonucuna göre kurkuminin üreme parametreleri üzerinde herhangi bir olumsuz toksikolojik etkisinin olmadığını ve üreme toksisitesi için NOAEL değerini 10.000 ppm (=erkek sıçanlarda 847-959 mg/kg, dişi sıçanlarda 1.043-1.076 mg/kg eşdeğerdir) olarak belirlemişlerdir.⁸⁵

ALLERJİ VE DUYARLILIK

Kurkumin ya da zerdeçal alımının allerjik reaksiyonu artırdığına dair kanıt bulunmamaktadır. Ancak, kurkuminin deri üzerinde çeşitli yararlı etkilerinin olduğu bilinmesine rağmen nadir de olsa allerjik temas dermatit, ürtiker, eritem, papül ve veziküllerin oluşumuna yol açabileceği bildirilmektedir. Baharat işçisinde ve gıda fabrikasında çalışan işçilerde mesleki allerjik temas dermatit vakaları bildirilmektedir. Kurkuminin neden olduğu immünolojik (Ig-E aracılıklı) ve immünolojik olmayan iki allerjik temas, ürtiker vakası olarak rapor edilmiştir.^{70,86,87}

RİSKLİ DÖNEMLERDE KULLANIMLARI

Annelerin süt üretimini artırmak için *C.longa*'nın geleneksel olarak kullandığı bilinmektedir. İnsanlarda gebelik döneminde kurkumin kullanımının olumsuz etkilerinin gözlemlendiğine dair herhangi bir kanıt bulunmamaktadır. Ancak geleneksel kullanı-

mına rağmen, kurkuminin gebelerde ve laktasyon döneminde kullanımının güvenilirliğine dair daha fazla çalışmalarının gerekli olduğu görülmektedir. Kurkuminin hekim önerisi dışında bu risk gruplarında kullanımı önerilmemektedir.⁸⁸

Çocuklarda olumsuz bir etki beklenmemekle birlikte, kullanımının güvenilirliği ve etkinliği konusunda herhangi bir bilgi bulunmamaktadır.⁸⁸

Kurkuminin özellikle duyarlı bireylerde demir dengesinin düzenlenmesinde önemli rol oynayan peptit yapılı hepsidin proteinini baskılamasına ve demir metabolizmasının değişimine neden olduğu gösterilmiştir. Kanser veya kronik hastalıklara bağlı anemili hastaların kurkumin kullanımından etkilenebileceği ileri sürülmektedir.⁸⁹

Perkins ve ark. tarafından insanlarda kemoprotektif etkinlik için kurkuminin 1,6 g/gün dozunun yeterli olduğu bildirilmiştir.²⁴

KURKUMİNİN GÜVENİRLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

C. longa, FDA tarafından güvenli gıda katkısı olarak değerlendirilmektedir. Literatürde yayımlanmış 5.000'den fazla kurkumin ve türmerik ile ilgili prelinik, in vitro ve in vivo çalışma bulunmaktadır. Kurkuminin güvenilirliği birçok klinik, in vivo ve in vitro çalışma ile desteklenmiş de uzun dönem toksisitesinin değerlendirilmesi için daha fazla çalışmaya gereksinim duyulmaktadır.⁷⁰

Anand ve ark., kurkumin üzerine yapılan çeşitli hayvan modellerinden ve epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen verileri kapsamlı olarak incelemişler ve kurkuminin yüksek dozlarda bile güvenli olduğu sonucuna varmışlardır. Bu durum, kurkuminin zayıf absorpsiyon, hızlı metabolizasyon ve hızlı sistemik eliminasyona sahip olması ve dolayısıyla plazma ve dokulardaki düşük seviyesi ile ilişkilendirilmiştir.²⁵

Birçok Faz 1 klinik çalışmalara göre, 8-12 g/gün gibi yüksek dozlarında kurkuminin toksik etkisinin olmadığı, güvenli olduğu ve iyi tolere edilebildiği bildirilmiştir.^{17,20}

Kurkuminin tek seferde alınan oral dozunun güvenilirliği ve maksimum tolere edilebilir dozu-

nun belirlenmesi için 24 sağlıklı gönüllü bireyle yapılan çalışmada, 500-12.000 mg arasında değişen miktarlarda kurkumin verilmesini takiben, 72 saat sonra güvenilirlik değerlendirilmesi yapılmıştır. Tüm bireylerde herhangi bir toksik etki görülmediği ve yedi bireyde dozdan bağımsız minimal toksisite (kaşıntı, baş ağrısı, diyare) görüldüğü kaydedilmiştir. İnsanlardaki maksimum tolere edilebilir dozun belirlenemediğini ve ilaç formülasyonlarındaki farklılıklardan etkilenebileceği belirtilmiştir.²⁰

Bir diğer çalışmada, kanser açısından yüksek riskli hastalarda ya da premalign lezyonlarda kurkuminin kemopreventif bir ajan olarak etkinliği değerlendirilmiştir. Kurkumin ile, 25 hastada üç ay boyunca 500-8.000 mg/gün dozda premalign lezyonların histolojik olarak düzeldiği belirlenmiş, 8.000 mg/gün dozuna kadar toksisite gözlenmediği bildirilmiştir.¹⁷

Kolorektal kanser hastalarında yapılan Faz 2 çalışmasında, kurkuminin dört ay boyunca günlük 450, 900, 1.800 ve 3.600 mg alınan dozlarının iyi tolere edildiği ve doz-bağımlı belirgin toksisiteye neden olmadığı gösterilmiştir. Kurkumin tüketimi ile ilişkilendirilen gastrointestinal yan etki (bulantı ve diyare) ve biyokimyasal analizlerde serum alkalik fosfataz ve laktat dehidrogenaz artışına yol açtığı bildirilmiştir.¹⁹

Sağlıklı gönüllülerde yapılan bir diğer çalışmada, 10 ve 12 g dozda oral yolla kurkumin uygulanmasının ardından ciddi toksisite görülmemiştir ve klinik ve prelinik çalışmalarla benzerlik göstermektedir. Bu çalışmada, sadece birinde baş ağrısı, iki gönüllü de ise sarı-yumuşak bir dışkılama görülmüştür.²⁷

Benzer şekilde insanlarda yapılan klinik çalışmalarda dört ay boyunca günlük 3.600-8.000 mg kurkuminin mide bulantısı ve baş dönmesi gibi yan etkiler haricinde bir toksisite oluşturmadığı belirtilmiştir.⁹⁰

İleri düzeyde pankreas kanseri olan hastalarda yapılan çalışmada, gemsitabin ile birlikte kullanıldığında, 8.000 mg/kg/gün kurkumin alındıktan iki haftaya kadar 17 hastadan beşinde hafif karın ağ-

rısı görülmüştür. Kurkumin dozunun 4.000 mg/kg/gün düşürülmesi ile de bu şikâyetin azalmadığı belirtilmiştir.⁹¹

Dhillon ve ark. tarafından, günlük oral yoldan 8 g kurkumin verilen ileri pankreas kanseri hastalarında yapılan Faz 2 araştırmasında; kurkuminin iyi tolere edildiği, absorpsiyonunun zayıf olmasına rağmen pankreas kanseri olan hastalarda biyolojik etkilerinin güçlü olduğu ve toksisite gözlenmediği bildirilmiştir.⁹²

Otuz altı hafif ve orta derece Alzheimer hastalığı olan bireyler üzerinde yapılan çalışmada, 24-48 hafta boyunca 2 ve 4 g/gün uygulanan kurkuminin ciddi advers/zıt etkilere neden olmadığı, doz-bağımsız üç kişide gastrointestinal rahatsızlık görüldüğü bildirilmiştir.⁵⁶

SONUÇ

C. longa L.'nin rizomlarından elde edilen sarı-turuncu renkli antioksidan özellikli polifenolik bir bileşik olan kurkuminin uzun yıllardır geleneksel tıbbi kullanımı bulunmaktadır. Günümüzde birçok ülkede gıda takviyesi olarak kullanılmaktadır. Kurkuminin antioksidan, antikanserojenik, antimutajenik, antidiyabetik, antibakteriyel, antiviral, antiinflamatuvar, antinosiseptif etkileri dâhil geniş bir farmakolojik etkiye sahip olduğu bildirilmektedir. Pek çok çalışmada, kurkuminin oksidatif stres ile ilişkili birçok patolojik durumda faydalı olabileceği ileri sürülmektedir. Kurkuminin gıda takviyesi olarak kullanımının güvenli olduğu görülmektedir. Kurkumin kanser dâhil birçok hastalığın önlenmesi ve tedavisinde güvenli, etkili ve düşük maliyetli olması açısından tedavide destekleyici bir alternatif olarak düşünülmektedir. Güçlü antioksidan etkisi

kurkumini birçok hastalığın tedavisinde potansiyel bir etmen yapmaktadır. Pek çok hastalığın temelinde yatan oksidatif hasarın kurkumin aracılığı ile azaltılabileceği ve birçok hastalığın tedavisinde olumlu etkileri nedeni ile yeni ilaç sistemlerinde kullanılabileceği görülmektedir. Kurkumin üzerine yapılan çalışmalar, kurkuminin geleneksel tıbbi kullanımını ve terapötik rolünü desteklemektedir. Kurkuminin bu etkilerinin altında yatan mekanizmaların daha iyi aydınlatılması için yeni ve ileri düzeyde çalışmalar yapılması gerektiği düşünülmektedir. Kurkuminin önerilen dozlarda tüketildiğinde kümülatif etkiye sahip olmadığı bildirilse de yüksek dozlarında dokularda birikerek toksik olabileceği göz ardı edilmemelidir. Kurkuminin gebelerde, laktasyon döneminde ve çocuklarda kullanımının güvenli olduğuna dair çalışmalar yeterli değildir. İlaç etkileşimleri açısından da yeterli çalışmaların bulunmadığı görülmektedir. Klinik ve epidemiyolojik çalışmalarla kurkuminin etkilerinin desteklenmesi önem taşımaktadır.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması veya finansal destek bildirmemiştir.

Yazar Katkıları

Sevtap Aydın, Nurşen Başaran, Merve Becit: Konuyu belirlemiş, fikre uygun yazar ekibini planlamış, organizasyonun ilerlemesini denetlemiş, dergi seçimini yaparak dil ve yazınsal düzeltmeleri tamamlayarak derleme makalesini teslim etmiştir. **Merve Becit:** Makalenin hazırlanması safhalarını planlamış, kaynak taramasını denetlemiş, ilk düzeltmeleri yapmıştır. **Merve Becit, Sevtap Aydın:** Kaynaklara erişimi sağlamış, genel taramalarını derlemiş ve makalenin yazım sorumluluğunu almıştır.

KAYNAKLAR

1. Aggarwal BB, Surh YJ, Shishodia S. The molecular targets and therapeutic uses of curcumin in health and disease. In: Back N, Cohen IR, Kritchevsky D, Lajtha A, Paoletti R, eds. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 1st ed. New York: Springer Science+ Business Media, LLC; 2007. p.1-480.
2. Ammon HP, Wahl MA. Pharmacology of curcuma longa. *Planta Med* 1991;57(1):1-7.
3. Goel A, Kunnumakkara AB, Aggarwal BB. Curcumin as "curecumin": from kitchen to clinic. *Biochem Pharmacol* 2008;75(4):787-809.
4. Gupta SC, Patchva S, Aggarwal BB. Therapeutic roles of curcumin: lessons learned from clinical trials. *AAPS J* 2013;15(1):195-218.
5. Aggarwal BB, Kumar A, Bharti AC. Anticancer potential of curcumin: preclinical and clinical studies. *Anticancer Res* 2003;23(1A):363-98.
6. Hatcher H, Planalp R, Cho J, Torti FM, Torti SV. Curcumin: from ancient medicine to current clinical trials. *Cell Mol Life Sci* 2008;65(11):1631-52.
7. Shishodia S, Sethi G, Aggarwal BB. Curcumin: getting back to the roots. *Ann N Y Acad Sci* 2005;1056:206-17.
8. Pari L, Tewas D, Eckel J. Role of curcumin in health and disease. *Arch Physiol Biochem* 2008;114(2):127-49.
9. Sharma RA, Gescher AJ, Steward WP. Curcumin: the story so far. *Eur J Cancer* 2005;41(13):1955-68.
10. Dulbecco P, Savarino V. Therapeutic potential of curcumin in digestive diseases. *World J Gastroenterol* 2013;19(48):9256-70.
11. Kolev TM, Velcheva EA, Stamboliyska BA, Spiteller M. DFT and experimental studies of the structure and vibrational spectra of curcumin. *Int J Quantum Chem* 2005;102(6):1069-79.
12. Wahlström B, Blennow G. A study on the fate of curcumin in the rat. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)* 1978;43(2):86-92.
13. Holder GM, Plummer JL, Ryan AJ. The metabolism and excretion of curcumin (1,7-bis-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-1,6-heptadiene-3,5-dione) in the rat. *Xenobiotica* 1978;8(12):761-8.
14. Ravindranath V, Chandrasekhara N. Metabolism of curcumin--studies with [³H]curcumin. *Toxicology* 1982;22(4):337-44.
15. Pan MH, Huang TM, Lin JK. Biotransformation of curcumin through reduction and glucuronidation in mice. *Drug Metab Dispos* 1999;27(4):486-94.
16. Yang KY, Lin LC, Tseng TY, Wang SC, Tsai TH. Oral bioavailability of curcumin in rat and the herbal analysis from curcuma longa by LC-MS/MS. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2007;853(1-2):183-9.
17. Cheng AL, Hsu CH, Lin JK, Hsu MM, Ho YF, Shen T, et al. Phase I clinical trial of curcumin, a chemopreventive agent, in patients with high-risk or pre-malignant lesions. *Anticancer Res* 2001;21(4B):2895-900.
18. Shoba G, Joy D, Joseph T, Majeed M, Rajendran R, Srinivas PS. Influence of piperine on the pharmacokinetics of curcumin in animals and human volunteers. *Planta Med* 1998;64(4):353-6.
19. Sharma RA, Euden SA, Platton SL, Cooke DN, Shafayat A, Hewitt HR, et al. Phase I clinical trial of oral curcumin: biomarkers of systemic activity and compliance. *Clin Cancer Res* 2004;10(20):6847-54.
20. Lao CD, Ruffin MT 4th, Normolle D, Heath DD, Murray SI, Bailey JM, et al. Dose escalation of a curcuminoid formulation. *BMC Complement Altern Med* 2006;6:10.
21. Marczylo TH, Steward WP, Gescher AJ. Rapid analysis of curcumin and curcumin metabolites in rat biomatrices using a novel ultra-performance liquid chromatography (UPLC) method. *J Agric Food Chem* 2009;57(3):797-803.
22. Maiti K, Mukherjee K, Gantait A, Saha BP, Mukherjee PK. Curcumin-phospholipid complex: preparation, therapeutic evaluation and pharmacokinetic study in rats. *Int J Pharm* 2007;330(1-2):155-63.
23. Ravindran J, Prasad S, Aggarwal BB. Curcumin and cancer cells: how many ways can curry kill tumor cells selectively? *AAPS J* 2009;11(3):495-510.
24. Perkins S, Verschoyle RD, Hill K, Parveen I, Threadgill MD, Sharma RA, et al. Chemopreventive efficacy and pharmacokinetics of curcumin in the min/+ mouse, a model of familial adenomatous polyposis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002;11(6):535-40.
25. Anand P, Kunnumakkara AB, Newman RA, Aggarwal BB. Bioavailability of curcumin: problems and promises. *Mol Pharm* 2007;4(6):807-18.
26. Garcea G, Jones DJ, Singh R, Dennison AR, Farmer PB, Sharma RA, et al. Detection of curcumin and its metabolites in hepatic tissue and portal blood of patients following oral administration. *Br J Cancer* 2004;90(5):1011-5.
27. Vareed SK, Kakarala M, Ruffin MT, Crowell JA, Normolle DP, Djuric Z, et al. Pharmacokinetics of curcumin conjugate metabolites in healthy human subjects. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17(6):1411-7.
28. Shen L, Liu CC, An CY, Ji HF. How does curcumin work with poor bioavailability? Clues from experimental and theoretical studies. *Sci Rep* 2016;6:20872.
29. Ireson C, Orr S, Jones DJ, Verschoyle R, Lim CK, Luo JL, et al. Characterization of metabolites of the chemopreventive agent curcumin in human and rat hepatocytes and in the rat in vivo, and evaluation of their ability to inhibit phorbol ester-induced prostaglandin E2 production. *Cancer Res* 2001;61(3):1058-64.
30. Sandur SK, Pandey MK, Sung B, Ahn KS, Murakami A, Sethi G, et al. Curcumin, demethoxycurcumin, bisdemethoxycurcumin, tetrahydrocurcumin and turmerones differentially regulate anti-inflammatory and anti-proliferative responses through a ROS-independent mechanism. *Carcinogenesis* 2007;28(8):1765-73.
31. Sharma RA, McLelland HR, Hill KA, Ireson CR, Euden SA, Manson MM, et al. Pharmacodynamic and pharmacokinetic study of oral curcuma extract in patients with colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2001;7(7):1894-900.
32. Maheshwari RK, Singh AK, Gaddipati J, Srimal RC. Multiple biological activities of curcumin: a short review. *Life Sci* 2006;78(18):2081-7.
33. Miquel J, Bernd A, Sempere JM, Diaz-Alperi J, Ramirez A. The curcuma antioxidants: pharmacological effects and prospects for future clinical use. A review. *Arch Gerontol Geriatr* 2002;34(1):37-46.
34. Sreejayan, Rao MN. Curcuminoids as potent inhibitors of lipid peroxidation. *J Pharm Pharmacol* 1994;46(12):1013-6.
35. Thiyagarajan M, Sharma SS. Neuroprotective effect of curcumin in middle cerebral artery occlusion induced focal cerebral ischemia in rats. *Life Sci* 2004;74(8):969-85.
36. Jurenka JS. Anti-inflammatory properties of curcumin, a major constituent of curcuma longa: a review of preclinical and clinical research. *Altern Med Rev* 2009;14(2):141-53.
37. Aggarwal BB, Harikumar KB. Potential therapeutic effects of curcumin, the anti-inflammatory agent, against neurodegenerative, cardiovascular, pulmonary, metabolic, autoimmune and neoplastic diseases. *Int J Biochem Cell Biol* 2009;41(1):40-59.
38. Singh S, Aggarwal BB. Activation of transcription factor NF-kappa B is suppressed by curcumin (diferulolylmethane). *J Biol Chem* 1995;270(42):24995-5000.
39. Hong J, Bose M, Ju J, Ryu JH, Chen X, Sang S, et al. Modulation of arachidonic acid metabolism by curcumin and related beta-diketone derivatives: effects on cytosolic phospholipase A(2), cyclooxygenases and 5-lipoxygenase. *Carcinogenesis* 2004;25(9):1671-9.

40. Ciolino HP, Daschner PJ, Wang TT, Yeh GC. Effect of curcumin on the aryl hydrocarbon receptor and cytochrome p450 1A1 in MCF-7 human breast carcinoma cells. *Biochem Pharmacol* 1998;56(2):197-206.
41. Jagetia GC, Aggarwal BB. "Spicing up" of the immune system by curcumin. *J Clin Immunol* 2007;27(1):19-35.
42. Chen J, Wang FL, Chen WD. Modulation of apoptosis-related cell signalling pathways by curcumin as a strategy to inhibit tumor progression. *Mol Biol Rep* 2014;41(7):4583-94.
43. Duvoix A, Blasius R, Delhalle S, Schnekenburger M, Morceau F, Henry E, et al. Chemopreventive and therapeutic effects of curcumin. *Cancer Lett* 2005;223(2):181-90.
44. Senft C, Polacin M, Priester M, Seifert V, Kögel D, Weissenberger J. The nontoxic natural compound curcumin exerts anti-proliferative, anti-migratory, and anti-invasive properties against malignant gliomas. *BMC Cancer* 2010;10:491.
45. Moos PJ, Edes K, Mullally JE, Fitzpatrick FA. Curcumin impairs tumor suppressor p53 function in colon cancer cells. *Carcinogenesis* 2004;25(9):1611-7.
46. Sen S, Sharma H, Singh N. Curcumin enhances vinorelbine mediated apoptosis in NSCLC cells by the mitochondrial pathway. *Biochem Biophys Res Commun* 2005;331(4):1245-52.
47. Han S, Yang Y. Antimicrobial activity of wool fabric treated with curcumin. *Dyes and Pigments* 2005;64(2):157-61.
48. Moghaddam KM, Iranshahi M, Yazdi M, Shahverdi AR. The combination effect of curcumin with different antibiotics against *Staphylococcus aureus*. *Int J Green Pharmacy* 2009;3(2):141-3.
49. Zhang DW, Fu M, Gao SH, Liu JL. Curcumin and diabetes: a systematic review. *Evid Based Complement Alternat Med* 2013;2013:636053.
50. Best L, Elliott AC, Brown PD. Curcumin induces electrical activity in rat pancreatic beta-cells by activating the volume-regulated anion channel. *Biochem Pharmacol* 2007;73(11):1768-75.
51. Nishiyama T, Mae T, Kishida H, Tsukagawa M, Mimaki Y, Kuroda M, et al. Curcuminoids and sesquiterpenoids in turmeric (*curcuma longa* L.) suppress an increase in blood glucose level in type 2 diabetic KK-Ay mice. *J Agric Food Chem* 2005;53(4):959-63.
52. Sharma S, Chopra K, Kulkarni SK. Effect of insulin and its combination with resveratrol or curcumin in attenuation of diabetic neuropathic pain: participation of nitric oxide and TNF-alpha. *Phytother Res* 2007;21(3):278-83.
53. Lee WH, Loo CY, Bebawy M, Luk F, Mason RS, Rohanizadeh R. Curcumin and its derivatives: their application in neuropharmacology and neuroscience in the 21st century. *Curr Neuropharmacol* 2013;11(4):338-78.
54. Baum L, Ng A. Curcumin interaction with copper and iron suggests one possible mechanism of action in Alzheimer's disease animal models. *J Alzheimers Dis* 2004;6(4):367-77.
55. Lim GP, Chu T, Yang F, Beech W, Frautschy SA, Cole GM. The curry spice curcumin reduces oxidative damage and amyloid pathology in an Alzheimer transgenic mouse. *J Neurosci* 2001;21(21):8370-7.
56. Ringman JM, Frautschy SA, Teng E, Begum AN, Bardens J, Beigi M, et al. Oral curcumin for Alzheimer's disease: tolerability and efficacy in a 24-week randomized, double blind, placebo-controlled study. *Alzheimers Res Ther* 2012;4(43):1-8.
57. Jagatha B, Mythri RB, Vali S, Bharath MM. Curcumin treatment alleviates the effects of glutathione depletion in vitro and in vivo: therapeutic implications for Parkinson's disease explained via in silico studies. *Free Radic Biol Med* 2008;44(5):907-17.
58. Mito S, Watanabe K, Harima M, Thandavarayan RA, Veeraveedu PT, Sukumaran V. Curcumin ameliorates cardiac inflammation in rats with autoimmune myocarditis. *Biol Pharm Bull* 2011;34(7):974-9.
59. Manikandan P, Sumitra M, Aishwarya S, Manohar BM, Lokanadam B, Puvanakrishnan R. Curcumin modulates free radical quenching in myocardial ischaemia in rats. *Int J Biochem Cell Biol* 2004;36(10):1967-80.
60. Venkatesan N. Curcumin attenuation of acute adriamycin myocardial toxicity in rats. *Br J Pharmacol* 1998;124(3):425-7.
61. Shah BH, Nawaz Z, Pertani SA, Roomi A, Mahmood H, Saeed SA, et al. Inhibitory effect of curcumin, a food spice from turmeric, on platelet-activating factor- and arachidonic acid-mediated platelet aggregation through inhibition of thromboxane formation and Ca²⁺ signaling. *Biochem Pharmacol* 1999;58(7):1167-72.
62. Li HL, Liu C, de Couto G, Ouzounian M, Sun M, Wang AB, et al. Curcumin prevents and reverses murine cardiac hypertrophy. *J Clin Invest* 2008;118(3):879-93.
63. Rajasekaran SA. Therapeutic potential of curcumin in gastrointestinal diseases. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2011;2(1):1-14.
64. Hanai H, Iida T, Takeuchi K, Watanabe F, Maruyama Y, Andoh A, et al. Curcumin maintenance therapy for ulcerative colitis: randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4(12):1502-6.
65. Kim DC, Kim SH, Choi BH, Baek NI, Kim D, Kim MJ, et al. Curcuma longa extract protects against gastric ulcers by blocking H₂ histamine receptors. *Biol Pharm Bull* 2005;28(12):2220-4.
66. Naik SR, Thakare VN, Patil SR. Protective effect of curcumin on experimentally induced inflammation, hepatotoxicity and cardiotoxicity in rats: evidence of its antioxidant property. *Exp Toxicol Pathol* 2011;63(5):419-31.
67. Wang Y, Hu PC, Gao FF, Lv JW, Xu S, Kuang CC, et al. The protective effect of curcumin on hepatotoxicity and ultrastructural damage induced by cisplatin. *Ultrastruct Pathol* 2014;38(5):358-62.
68. Sidhu GS, Singh AK, Thaloor D, Banauha KK, Patnaik GK, Srimal RC, et al. Enhancement of wound healing by curcumin in animals. *Wound Repair Regen* 1998;6(2):167-77.
69. Phan TT, See P, Lee ST, Chan SY. Protective effects of curcumin against oxidative damage on skin cells in vitro: its implication for wound healing. *J Trauma* 2001;51(5):927-31.
70. GRAS Notification for curcumin preparation (Curcumin C3 Complex®). GRAS Notice (GRN) No. 460. Soni & Associates, Inc. College Park, Maryland, USA; 2013. p.60. Date of access: 3 Ocak 2017. Access address: <http://www.curcuminoids.com/gras/CurcuminC3ComplexGRASStatus.pdf>.
71. Lilja HS, Hagopian M, Esber HJ, Fleischman RW, Russfield AB, Tiedemann KM. Report on the subchronic toxicity by dosed feed of turmeric oleoresin (C60015) in Fischer 344 rats and B6C3F1 mice. EGG Mason Research Institute. Report No. MRI-NTP 11-83-22. Submitted to WHO by the National Institutes of Health, Research Triangle Park, NC, USA. (cited in: WHO, 1987); p.1-287.
72. Majeed M, Badmaev V, Shivakumar U, Rajendran R. Curcuminoids: Antioxidant Phytonutrients. Piscataway NJ, ed. 1st ed. Nutriscience Publishers, Inc; 1995. p.80.
73. Sambaiah K, Ratnkumar S, Kamanna VS, Satyanarayana M, Rao MV. Influence of turmeric and curcumin on growth, blood constituents and serum enzymes in rats. *J Food Sci Technol* 1982;19(5):187-90.
74. National Toxicology Program. Toxicology and carcinogenesis studies of turmeric oleoresin (CAS No. 8024-37-1) (major component 79%-85% curcumin, CAS No. 458-37-7) in F344/N rats and B6C3F1 mice (Feed studies). *Natl Toxicol Program Tech Rep Ser* 1993;427:1-275.
75. Dadhaniya P, Patel C, Muchhara J, Bhadja N, Mathuria N, Vachhani K, et al. Safety assessment of a solid lipid curcumin particle preparation: acute and subchronic toxicity studies. *Food Chem Toxicol* 2011;49(8):1834-42.
76. JECFA. Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. WHO Food Additive, Curcumin (addendum). 1994. p.35. Date of access: 3 Ocak 2017. Access address: <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v35je09.htm>.

77. Ishidate M Jr, Sofuni T, Yoshikawa K, Hayahshi M, Nohmi T, Sawada M, et al. Primary mutagenicity screening of food additives currently used in Japan. *Food Chem Toxicol* 1984;22(8):623-36.
78. Mortelmans K, Haworth S, Lawlor T, Speck W, Tainer B, Zeiger E. Salmonella mutagenicity tests: II. results from the testing of 270 chemicals. *Environ Mutagen* 1986;8 Suppl 7:1-119.
79. Giri AK. Food dyes of India: mutagenic and clastogenic potentials-a review. *Proc Indian Natl Sci Acad* 1991;B57(3-4):183-98.
80. Vijayalaxmi. Genetic effects of turmeric and curcumin in mice and rats. *Mutat Res* 1980;79(2):125-32.
81. Blasiak J, Trzeciak A, Kowalik J. Curcumin damages DNA in human gastric mucosa cells and lymphocytes. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 1999;18(4):271-6.
82. Abraham SK, Kesavan PC. Genotoxicity of garlic, turmeric and asafoetida in mice. *Mutat Res* 1984;136(1):85-8.
83. Cao J, Jiang LP, Liu Y, Yang G, Yao XF, Zhong LF. Curcumin-induced genotoxicity and antigenotoxicity in HepG2 cells. *Toxicol* 2007;49(8):1219-22.
84. Giri AK, Das SK, Talukder G, Sharma A. Sister chromatid exchange and chromosome aberrations induced by curcumin and tartazine on mammalian cells in vivo. *Cytobios* 1990;62(249):111-7.
85. Ganiger S, Malleshappa HN, Krishnappa H, Rajashekhar G, Ramakrishna Rao V, Sullivan F. A two generation reproductive toxicity study with curcumin, turmeric yellow, in Wistar rats. *Food Chem Toxicol* 2007;45(1):64-9.
86. Liddle M, Hull C, Liu C, Powell D. Contact urticaria from curcumin. *Dermatitis* 2006;17(4):196-7.
87. Lucas CD, Hallagan JB, Taylor SL. The role of natural color additives in food allergy. *Adv Food Nutr Res* 2001;43:195-216.
88. World Health Organization (WHO). Volume 1. Monographs on selected medicinal plants. Geneva: World Health Organization; 1999. p.295.
89. Jiao Y, Wilkinson J, Di X, Wang W, Hatcher H, Kock ND, et al. Curcumin, a cancer chemopreventive and chemotherapeutic agent, is a biologically active iron chelator. *Blood* 2009;113(2):462-9.
90. Hsu CH, Cheng AL. Clinical studies with curcumin. *Adv Exp Med Biol* 2007;595:471-80.
91. Epelbaum R, Schaffer M, Vizek B, Badmaev V, Bar-Sela G. Curcumin and gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *Nutr Cancer* 2010;62(8):1137-41.
92. 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.