



***Curcuma longa* L. ÜZERİNDE FİTOTERAPÖTİK ARAŞTIRMALAR**

Ecz. Burcu KESKİN

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
FARMAKOĞNOZİ ANABİLİM DALI
FİTOTERAPİ PROGRAMI**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

MAYIS 2014

Burcu Keskin tarafından hazırlanan “*Curcuma longa* L. üzerinde fitoterapötik çalışmalar” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından OY BİRLİĞİ / OY ÇOKLUĞU ile Gazi Üniversitesi Farmakognozi Anabilim Dalı Fitoterapi Programı’nda YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Danışman: Prof. Dr. Bilge ŞENER

Farmakognozi Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum/onaylamıyorum

Üye: Prof. Dr. Fatma TOSUN

Farmakognozi Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum/onaylamıyorum

Üye: Doç. Dr. Ayşe Mine GENÇLER ÖZKAN

Farmasötik Botanik Anabilim Dalı, Ankara Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum/onaylamıyorum

Tez Savunma Tarihi: 10/07/2014

Jüri tarafından kabul edilen bu tezin Yüksek Lisans Tezi olması için gerekli şartları yerine getirdiğini onaylıyorum.

Prof. Dr. Mustafa KEREM
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

ETİK BEYAN

Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu,

bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Ecz. Burcu Keskin

29.05.2014

Curcuma longa L. ÜZERİNDE FİTOTERAPÖTİK ARAŞTIRMALAR

(Yüksek Lisans Tezi)

Burcu KESKİN

GAZİ ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Mayıs 2014

ÖZET

Halk arasında “Zerdeçal” olarak bilinen *Curcuma longa* L. (Turmerik) rizomları; çok eski zamanlardan beri ilgi duyulan, önceleri baharat olarak gıda endüstrisinde, ilerleyen zamanlarda etkilerinin fark edilmesiyle ilaç endüstrisinde kullanılmaya başlanan önemli bir Zingiberaceae familyası üyesidir. Ana vatanı Güney Asya olan bitki “Hint safranı” olarak da bilinir ve Ayurveda tıbbında yaygın olarak kullanılır. Bu çalışmada, *Curcuma longa* L. içeren farmasötik preparatların Türkiye’deki mevcut on üç örneği ile aktardan alınan toz ve bütün drog örnekleri araştırma materyali olarak kullanılmıştır. Bu örneklerin hekzan, diklorometan, etil asetat ve metanol ekstraktları hazırlanmış; ince tabaka kromatografisi (İTK) ile analizleri yapılmıştır. Hazırlanan ekstraktlar 2,2-difenil-1-pikril-hidrazil (DPPH) serbest radikal süpürücü etkileri yönünden incelenmiştir. Avrupa Farmakopesi 7.0 ve 7.7 referans alınarak aktar numunelerinin; makroskobik ve mikroskobik incelemeleri, su ve total kül miktar tayinleri, esansiyel yağ ve disinnamomil metan türevlerinin analizleri yapılmıştır. Ayrıca numunelerdeki kurkumin miktar tayini yüksek performans sıvı kromatografisi (HPLC) yöntemi kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Yapılan analizler sonucunda, numunelerin farklı serileri arasında fark bulunmadığı, iki preparatın kurkumin yönünden yararlanılabilecek özellikte olduğu tespit edilmiştir. Preparatların ikisinde antioksidan aktiviteye rastlanmamıştır. Aktardan temin edilen toz ve bütün drog örneklerinin ise Avrupa Farmakopesi’nde belirtilen şartları taşımadığı ortaya konmuştur.

Anahtar kelimeler : *Curcuma longa* L., Zerdeçal, Kurkumin, Kurkuminoitler

Sayfa Adedi : 129

Danışman : Prof. Dr. Bilge ŞENER

PHYTOTHERAPEUTIC RESEARCHES ON *Curcuma longa* L.

(M. Sc. Thesis)

Burcu KESKİN

GAZİ UNIVERSITY

THE INSTITUTE OF HEALTH SCIENCES

May 2014

ABSTRACT

Curcuma longa L.(Turmeric) rhizomes, known as 'Zerdecal' among people; which has been a matter of interest since ancient times, is an important member of Zingiberaceae family. In addition to its common use as a spice in food industry, recently its medical use in drug industry has gained popularity with recognition of its effects. It's also known as 'Kunkuman'in its native land Southern Asia and it's commonly used in Ayurveda medicine too. In this research, thirteen pharmaceutical preparations of *Curcuma longa* L. available in Turkey and whole and powdered crude drug samples that can be obtained from herb and spice sellers were investigated. The hexane, dichloromethane, ethyl acetate and methanol extracts of these samples were prepared and analyzed with thin layer chromatography (TLC). Their antioxidant activities were determined by using 2,2 diphenyl 1 picrylhydrazyl (DPHH). The amount of ashes and water, macroscopic and microscopic examinations along with essential oils and disinnamoil methane derivatives of these samples obtained from herb and spice sellers according to European Pharmacopoeia 7.0 and 7.7 standards were determined. Besides; the amount of curcumin in these samples was assigned by using high performance liquid chromatography (HPLC). According to our results, there is no difference between the series of the preparations and two of them will be useful in terms of the content of curcumin. Two of the examined preparations have no antioxidant activity. In addition, none of rhizome turmeric has not met the criteria of European Pharmacopoeia.

Key Words : *Curcuma longa* L., Turmeric, Curcumin, Curcuminoids

Page Number : 129

Supervisor : Prof. Dr. Bilge ŞENER

TEŞEKKÜR

Tez konumun belirlenmesi ve tez çalışmalarının her aşamasında değerli yardımını, desteğini, emeğini, ilgisini esirgemeyen; bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşarak bana destek olan ve katkılarıyla çalışmalarımı yönlendiren kıymetli danışman hocam Farmakognozi Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Sayın Bilge ŞENER'e,

Deneylerim boyunca verdikleri destek için Ecz. Esin BUDAKOĞLU ve Dolunay TOPUZ'a, katkısı olan tüm Farmakognozi Anabilim Dalı Öğretim Üyelerine teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Hayatımın her döneminde sonsuz sevgi, ilgi, fedakarlık, hoşgörü gösteren ve tez çalışmam boyunca beni destekleyen, cesaretlendiren babam Orhan KESKİN, annem Müberra KESKİN, ablam Müge KESKİN ve kardeşim Gizem KESKİN'e,

Çalışmalarımda her zaman yanımda olup desteğini esirgemeyen dostum Şafak YALÇIN'a ve çok değerli arkadaşlarıma en içten duygularıyla teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	v
TEŞEKKÜR.....	vi
İÇİNDEKİLER.....	vii
ÇİZELGELERİN LİSTESİ	ix
ŞEKİLLERİN LİSTESİ	x
RESİMLERİN LİSTESİ	xi
SİMGELER VE KISALTMALAR	xiii
1. GİRİŞ.....	3
2. GENEL BİLGİLER.....	5
2.1. Botanik Bilgiler	6
2.1.1. Bitkinin sistematikteki yeri.....	6
2.1.2. Zingiberaceae familyası.....	6
2.1.3. <i>Curcuma</i> L. cinsi.....	7
2.1.4. <i>Curcuma longa</i> L.	7
2.2. Fitokimyasal Bölüm	12
2.2.1. <i>Curcuma</i> L. türleri üzerinde yapılan fitokimyasal çalışmalar.....	12
2.2.2. <i>Curcuma longa</i> L.'nın kimyasal bileşimi.....	14
2.3. Biyolojik Aktivite Bölümü	24
2.3.1. <i>Curcuma longa</i> L.'nın etkileri ve kullanımı	24
2.3.2. <i>Curcuma longa</i> L.'nın yan etkileri	26
2.3.3. <i>Curcuma longa</i> L.'nın kullanılmaması gereken durumlar.....	26
2.3.4. İlaç etkileşimleri	27
2.3.5. Toksisite	27
2.3.6. Farmakolojik özellikler	29
2.3.7. Biyolojik aktivite çalışmaları	32
2.3.8. Turmerik ve kurkuminoit içeren preparatlar	63

	Sayfa
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	65
3.1. Gereçler	65
3.1.1. Kullanılan <i>Curcuma longa</i> L. preparatlarının etiket içerikleri.....	67
3.2. Yöntem.....	74
3.2.1. Farmakope analizleri	74
3.2.2. İTK analizleri.....	77
3.2.3. Hekzan, diklorometan, etil asetat ve metanol ekstrelerinin hazırlanması.....	78
3.2.4. Hazırlanan diklorometan ekstrelerinin DPPH serbest radikal süpürücü etkilerinin incelenmesi.....	78
3.2.5. HPLC ile kurkumin miktar tayini.....	79
4. BULGULAR.....	81
4.1. Farmakope Analizleri	81
4.1.1. Mikroskopik analiz	81
4.1.2. Makroskopik analiz	86
4.1.3. Su miktar tayini	86
4.1.4. Total kül miktar tayini	86
4.1.5. Uçucu yağ miktar tayini	86
4.1.6. Disinamomil metan türevlerinin tayini	86
4.2. İTK Analizleri	87
4.2.1. Numunelerin etanoldeki çözeltilerinin İTK analizi.....	88
4.2.2. Numunelerin hazırlanan ekstrelerinin İTK analizleri.....	89
4.3. Aktivite Çalışmaları	102
4.3.1. Numunelerden hazırlanan diklorometan ekstrelerinin DPPH serbest radikal süpürücü etkileri.....	102
4.4. HPLC ile Kurkumin Miktar Tayini.....	103
5. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	107
KAYNAKLAR.....	113
ÖZGEÇMİŞ.....	129

ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 2.1.	<i>C. longa</i> 'nın farmasötik formları ve kullanılması gereken dozları. 25
Çizelge 3.1.	Çalışma materyallerinin ticari adları, numaraları, üretici/ithalatçı firmaları, kullanılan seri numaraları ve farmasötik formları 66
Çizelge 4.1.	CU-14 ve CU-15'ten alınan örneklerin disinnamomil metan türevlerinin miktarları, bu değerlerin standart sapmaları ve ortalamaları 87
Çizelge 4.2.	Numunelerin etanol çözeltilerinin İTK'da verdikleri lekelerin yoğunlukları, Referans A ve B ile karşılaştırılması 89
Çizelge 4.3.	Numunelerin hekzan ekstrelerinin İTK'da verdikleri lekelerin yoğunlukları, Referans A ve B ile karşılaştırılması 92
Çizelge 4.4.	Numunelerin diklorometan ekstrelerinin İTK'da verdikleri lekelerin yoğunlukları, Referans A ve B ile karşılaştırılması 95
Çizelge 4.5.	Numunelerin etil asetat ekstrelerinin İTK'da verdikleri lekelerin yoğunlukları, Referans A ve B ile karşılaştırılması 98
Çizelge 4.6.	Numunelerin metanol ekstrelerinin İTK'da verdikleri lekelerin yoğunlukları, Referans A ve B ile karşılaştırılması 101
Çizelge 5.1.	İncelenen numunelerin kurkumin miktarları..... 112

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 2.1.	<i>Curcuma longa</i> L. rizomlarında bulunan difenilheptanoitler 15
Şekil 2.2.	<i>Curcuma longa</i> L. rizomlarında bulunan difenilpentanoitler 16
Şekil 2.3.	<i>C. longa</i> L. rizomlarında bulunan monomerik fenilpropan bileşikleri 16
Şekil 2.4.	<i>Curcuma longa</i> L. rizomlarında bulunan diterpen..... 17
Şekil 2.5.	<i>Curcuma longa</i> L.'dan izole edilen monoterpenler 18
Şekil 2.6.	<i>Curcuma longa</i> L.'dan izole edilen bisabolan tipi seskiterpenler . 19
Şekil 2.7.	<i>Curcuma longa</i> L.'dan izole edilen kurkuman tipi seskiterpen..... 21
Şekil 2.8.	<i>Curcuma longa</i> L.'dan izole edilen eleman tipi seskiterpenler..... 21
Şekil 2.9.	<i>Curcuma longa</i> L.'dan izole edilen germakran tipi seskiterpenler. 22
Şekil 2.10.	<i>Curcuma longa</i> L.'dan izole edilen guayan tipi seskiterpenler..... 22
Şekil 2.11.	<i>Curcuma longa</i> L.'dan izole edilen diğer seskiterpenler 23
Şekil 2.12.	<i>Curcuma longa</i> L.'da bulunan fenolik bileşikler 23
Şekil 2.13.	Tümör başlangıcının durdurulmasında kurkuminin hedefleri..... 31
Şekil 2.14.	Kurkuminin biyolojik etkileri..... 32
Şekil 4.1.	Standart kurkumin kalibrasyon eğrisi 103
Şekil 4.2.	Kurkumin'in LC kromatogramı..... 104
Şekil 4.3.	Kurkumin'in kütle spekturumu 104
Şekil 4.4.	CU-1'in LC kromatogramı 105

RESİMLERİN LİSTESİ

Resim	Sayfa
Resim 2.1. <i>Curcuma longa</i> L. rizomları	10
Resim 2.2. <i>Curcuma longa</i> L.'nin toz haline getirilmiş rizomları	10
Resim 2.3. <i>Curcuma longa</i> L.....	11
Resim 3.1. Numune 1 ve 2.....	71
Resim 3.2. Numune 3 ve 4.....	71
Resim 3.3. Numune 5 ve 6.....	71
Resim 3.4. Numune 7 ve 8.....	72
Resim 3.5. Numune 9 ve 10.....	72
Resim 3.6. Numune 11 ve 12.....	72
Resim 3.7. Numune 13.....	73
Resim 3.8. Numune 14.....	73
Resim 3.9. Numune 15.....	73
Resim 4.1. Turuncu sarı salgı hücreleriyle renksiz parenkima hücreleri	82
Resim 4.2. Ağ şeklinde kalınlaşmış damar parçaları.....	82
Resim 4.3. Spiral şeklinde kalınlaşmış damar parçaları	83
Resim 4.4. Oblik yüzey görüntüsünde kahverengi mantar parçaları	83
Resim 4.5. Epiderma.....	84
Resim 4.6. Kalın duvarlı tek hücreli sivri trikoma	84
Resim 4.7. Serbest nişasta taneleri.....	85
Resim 4.8. Jelatinize nişasta taneleriyle dolmuş parenkima hücreleri.....	85
Resim 4.9. Numunelerin etanol çözeltilerinin İTK'da Anisaldehit R sonrası görünüşü	88
Resim 4.10. Numunelerin etanol çözeltilerinin İTK'da Anisaldehit R sonrası 365 nm UV ışık altındaki görünüşü	88
Resim 4.11. Numunelerin hekzan ekstrakterinin İTK'da Anisaldehit R sonrası görünüşü (1. plak)....	90
Resim 4.12. Numunelerin hekzan ekstrakterinin İTK'da Anisaldehit R sonrası görünüşü (2. plak)...	90

Resim	Sayfa
Resim 4.13.	Numunelerin hekzan ekstrelerinin İTK'da Anisaldehit R sonrası 365 nm UV ışık altındaki görünüşü (1. plak) 91
Resim 4.14.	Numunelerin hekzan ekstrelerinin İTK'da Anisaldehit R sonrası 365 nm UV ışık altındaki görünüşü (2. plak) 91
Resim 4.15.	Numunelerin diklorometan ekstrelerinin İTK'da Anisaldehit R sonrası görünüşü (1. plak) 93
Resim 4.16.	Numunelerin diklorometan ekstrelerinin İTK'da Anisaldehit R sonrası görünüşü (2. plak)..... 93
Resim 4.17.	Numunelerin diklorometan ekstrelerinin İTK'da Anisaldehit R sonrası 365 nm UV ışık altındaki görünüşü (1. plak)..... 94
Resim 4.18.	Numunelerin diklorometan ekstrelerinin İTK'da Anisaldehit R sonrası 365 nm UV ışık altındaki görünüşü (2. plak)..... 94
Resim 4.19.	Numunelerin etil asetat ekstrelerinin İTK'da Anisaldehit R sonrası görünüşü (1. plak) 96
Resim 4.20.	Numunelerin etil asetat ekstrelerinin İTK'da Anisaldehit R sonrası görünüşü (2. plak).. 96
Resim 4.21.	Numunelerin etil asetat ekstrelerinin İTK'da Anisaldehit R sonrası 365 nm UV ışık altındaki görünüşü (1. plak) 97
Resim 4.22.	Numunelerin etil asetat ekstrelerinin İTK'da Anisaldehit R sonrası 365 nm UV ışık altındaki görünüşü (2. plak) 97
Resim 4.23.	Numunelerin metanol ekstrelerinin İTK'da Anisaldehit R sonrası görünüşü (1. plak) 99
Resim 4.24.	Numunelerin metanol ekstrelerinin İTK'da Anisaldehit R sonrası görünüşü (2.plak)... 99
Resim 4.25.	Numunelerin metanol ekstrelerinin İTK'da Anisaldehit R sonrası 365 nm UV ışık altındaki görünüşü (1. plak) 100
Resim 4.26.	Numunelerin metanol ekstrelerinin İTK'da Anisaldehit R sonrası 365 nm UV ışık altındaki görünüşü (2. plak) 100

SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış bazı simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

Simgeler

Açıklama

Bcl	B hücre lenfoma
CCl₄	Karbon tetraklorür
Cur	Kurkumin
Nrf2	(NF-E2)-aracılı faktör 2
p.o.	Per oral
TrxR	Tiyoredoksinredüktaz
Trxs	Tiyoredoksin

Kısaltmalar

Açıklama

AAAs	Abdominal Aort Anevrizma
ADR	Adriamisin
AH	Alzheimer Hastalığı
BCG	Bacillus Calmette Guerin
bDMC	Bisdemetoksikurkumin
CCL2	CC Motive Ligand 2
CLE	<i>Curcuma longa</i> L'nin Sulu Ekstresi
CLRE	<i>Curcuma longa</i> L. Rizomlarının Etanol Ekstresi
CMS	Kronik İlmli Stress
COX	Siklooksijenaz
CYP7A1	Kolestrol 7a-Hidroksilaz
DAC	Diasetilkurkumin
DHPN	N-bis (2-Hidroksipropil) Nitrozamin
DMC	Demetoksikurkumin
DMF	N,N-Dimetil Formamid
DPPH	2,2-Difenil-1-Pikril-Hidrazil
EAM	Otoimmün Miyokardit

EGF	Epidermal Büyüme Faktörü
EGFR	EGF Reseptör
ERK	Ekstraselüler Sinyal-Regüle Kinaz
ESCAP	European Scientific Cooperative on Phytotherapy
ESI	Electrospray İyonizasyon
FGF	Fibroblast Gelişim Faktörü
GC	Gaz Kromatografisi
GI	Glisemik Index
GIS	Gastrointestinal Sistem
GR	Glutasyon Redüktaz
GRAS	Generally Recognize As Safe
GRP	Glukoz Regülatör Protein
GSH	Glutasyon
GST	Glutasyon-S-Transferaz
HAM-D₁₇	Hamilton Depresyon Derecelendirme Skalası-17-Madde Versiyonu
HAT	Histon Asetiltransferaz
HC	Yüksek Kolesterol
HDL	Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
HL-60	İnsan Promiyelositik Lösemi Hücreleri
HMG Ko-A	Hidroksimetilglutaril-Koenzim A
HNSCC	Baş ve Boyun Skuamöz Hücre Karsinomları
HO-1	Hem Oksijenaz-1
HPLC	Yüksek Performans Sıvı Kromatografi
I/R	İskemi/Reperfüzyon
ICL_{swell}	Şişmeyle Etkinleşen Klorür Akımı
ICV	Intraserebroventriküler
IKK	I κ B Kinaz
IL	İnterlökin
iNOS	İndüklenebilir Nitrik Oksit Sentaz
İTK	İnce Tabaka Kromatografisi
JNK	c-Jun N-Terminal Kinaz

KVS	Kardiyovasküler Sistem
LC-MS	Liquid Chromatography-Mass Spectrometry
LDH	Laktat Dehidrogenaz
LDL	Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
LNCaP	Androjen Sensitif İnsan Prostat Hücresi
LPs	Lipit Peroksidaz
MAPK	Mitogen-Activated Protein Kinaz
MDA	Malonilaldehit
MDD	Majör Depresif Disorder
MEFs	Embriyonik Fibroblastlar
MMC	Mitomisin C
MMPs	Matriks Metalloproteinazlar
mRNA	Haberci Ribonükleik Asit
MS	Kütle Spektrometresi
MS/MS	Tandem Kütle Spektrometresi
mTOR	Rafamisin'in memeli hedefi
MTT	3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)difenil tetrazolyum bromür
NF-κB	Nükleer Faktör Kappa B
NOS	Nitrik Oksit Sentaz
NSAİD	Non-Steroida Antiinflatatuvar
OGTT	Oral Glukoz Tolerans Testi
P13K	Phosphoinositide 3-Kinaz
PBMCs	Periferel Kan Mononükleer Hücreleri
PCa	Prostat Kanseri
PKC	Protein Kinaz C
PLGA	dl-Laktik Asit Koglikolik Asit
PMA	Forbol 12-Myristat 13-Asetat
PPARγ	Peroxisom Proliferatör Aktif Reseptör Gama
RNS	Reaktif Nitrojen Türleri
ROS	Reaktif Oksijen Bileşikleri
SDS	Sodyum Dodesil Sülfat
STZ	Streptozosin
TC	Total Kolesterol

TG	Trigliserit
THC	Tetrahidrokurkumin
TNF-α	Tümör Nekroz Faktörü- α
TPA	12-O-Tetradekanoilforbol-13-Asetat
TR	Tioredoksin Redüktaz
TRAIL	Tümör Nekrozis Faktör İlişkili Apoptozis İndükleyen Ligand
UV	Ultraviyole
VEGF	Damar Endoteli Gelişim Faktörü
VLDL	Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
WHO	Dünya Sağlık Örgütü



***Curcuma longa* L. [1]**



***Curcuma longa* L. [2]**

1. GİRİŞ

Bitkilerin; sağlıklı yaşam, hastalıklardan korunma, hastalıkların tedavisine yardımcı olma, yaşam kalitesini ve süresini yükseltme gibi amaçlarla kullanımı gün geçtikçe artmaktadır. Bitkiler ilaçların geliştirilmesinde de önemli birer kaynaktır. Halk arasında değişik amaçlarla kullanılan bitkilerden tıbbi olanlarının tespiti ve bunların bugünkü bilgiler ışığında insan sağlığı açısından değerlendirilmesi Fitoterapötik araştırmaların amacını oluşturmaktadır. Etken madde olarak bitkisel ekstre içeren ilaçların kullanıldığı Fitoterapi'den yarar sağlanabilmesi için, bitkisel ekstrelerin standardizasyonu gereklidir. Son yıllarda bitkisel ekstrelerin yaygın olarak kullanıldığı fitofarmasötiklere talebin artması karşısında, bu preparatların kalite kontrollerinin yetersizliği insan sağlığını ciddi boyutlarda olumsuz etkilemeye başlamıştır.

Zingiberaceae familyasındaki bitkilerden biri olan ve halk arasında “zerdeçal” olarak bilinen *Curcuma longa* L.; sarımsı beyaz çiçekli, büyük yapraklı, çok yıllık, otsu bir bitkidir. Ana vatanı Güney Asya olan bitki “Hint safranı” olarak da bilinir. Bitkinin toprak altındaki rizomları kullanılmaktadır. Bu rizomlar yumurta veya armut şeklinde olup üst yüzü sarımsı, iç yüzü ise sarı renklidir [3].

Ayurveda tıbbında zerdeçal, dahili olarak mide rahatsızlıklarında; harici olarak cilt hastalıklarının tedavisinde kullanılır. Geleneksel Hint Tıbbında ise tozundan; safra kesesi hastalıklarının tedavisinde, anorekside, grip, soğuk algınlığında, diyabetik yaralarda, hepatik rahatsızlıklarda, romatizmada ve sinüzitte yararlanıldığı kayıtlıdır [3].

Geleneksel kullanımlarına bağlı olarak bu bitki üzerinde birçok çalışma yapılmıştır. Anti-enflamatuvar etkisinin belirlenmesi *Curcuma longa* L. (Zerdeçal) üzerindeki ilgiyi arttırmış, içeriğindeki fenolik yapıların antioksidan özelliklerinin tayin edilmesi ile sağlıktaki önemi değişmiştir. Son yıllarda ise antikarsinojen ve antimutajenik özellikleriyle ilgili bilimsel çalışmalar artarak devam etmektedir.

Curcuma longa L. rizomları ülkemizde baharat olarak bilinmekte ve çeşitli etkileri nedeniyle halk arasındaki kullanımı hızla artmaktadır. Ülkemizde yetişmediği için

aktarlardan satın alınan rizomları ve piyasada gıda takviyesi olarak satılan preparatları bulunmaktadır.

'*Curcuma longa* L. Üzerinde Fitoterapötik Araştırmalar' isimli tez çalışmamız kapsamında, *Curcuma longa* L. içeren farmasötik preparatların Türkiye'deki mevcut bazı örnekleri ile aktardan alınan toz ve bütün drog araştırma materyali olarak kullanılmıştır. Bu örneklerin hekzan, diklorometan, etil asetat ve metanol ekstreleri hazırlanmış; ince tabaka kromatografisi (İTK) ile analizleri yapılmıştır. Hazırlanan bu ekstreler 2,2-difenil-1-pikril-hidrazil (DPPH) serbest radikal süpürücü etkileri yönünden incelenmiştir. Ayrıca numunelerdeki kurkumin miktarı yüksek performans sıvı kromatografisi (HPLC) yöntemi kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Eczacılıkta kullanılacak zerdeçal rizomlarının taşıması gereken nitelikler Avrupa Farmakopesi'nde yer almaktadır. Bu amaçla aktarlardan alınan toz ve bütün drog örneklerinin Avrupa Farmakopesi'nde yer alan monograf spesifikasyonlarını karşılayıp karşılamadığı da araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

Genel bilgiler; botanik bilgiler, fitokimyasal bölüm ve biyolojik aktivite bölümü olmak üzere üç ana kısımda verilmiştir.

Botanik bilgiler kısmında; *Curcuma longa* L.'nin sistematikteki yeri, dâhil olduğu Zingiberaceae familyasına, *Curcuma* L. cinsine ve *Curcuma longa* L. türüne ait taksonomik karakterler ile bitkiye diğer dillerde verilen isimler ve bitkinin yayılışı sunulmuştur.

Fitokimyasal bölümde; *Curcuma longa* L. rizomlarının içerdiği maddeler, kimyasal gruplarına (difenilalkanoidler, fenilpropanlar, terpenoitler ve diğer kimyasal bileşikler) göre sınıflandırılarak sunulmuştur. Ayrıca bu kısımda; *Curcuma* L. cinsi ve *Curcuma longa* L. türü üzerinde yapılan fitokimyasal çalışmalara da yer verilmiştir.

Biyolojik aktivite bölümünde; *Curcuma longa* L.'nin etkileri, dünyadaki ve halk arasındaki kullanılış amaçları, yan etkileri, kullanılmaması gereken durumlar, ilaç etkileşimleri, toksisitesi ve farmakolojik özellikleri anlatılmıştır. Ayrıca bu kısımda *Curcuma longa* L.'nin biyolojik aktiviteleri ile ilgili bilimsel çalışmalar etkilerine göre sınıflandırılarak sunulmuştur. Son olarak da Türkiye'de ve dünyada Turmerik ve kurkuminoit içeren preparatların isimleri verilmiştir.

2.1. Botanik Bilgiler

2.1.1. Bitkinin sistematikteki yeri [4]

Alem: Bitkiler

Bölüm: Spermatophyta

Alt Bölüm: Angiospermae

Sınıf: Monocotyledonae

Alt Sınıf: Zingiberidae

Takım: Zingiberales

Familya: Zingiberaceae

Cins: *Curcuma* L.

Tür: *Curcuma longa* L.

2.1.2. Zingiberaceae familyası

Zingiberaceae (Zencefilgiller) familyası; çok yıllık otsu bitkiler ve yatay veya yumrulu rizomları içeren çiçekli bitkilerden oluşan bir ailedir. Yaklaşık 53 cins ve 1200'ün üzerinde tür ile temsil edilmektedir. Familyada *Curcuma*, *Alpinia*, *Zingiber*, *Amomum*, *Elettaria*, *Aframomum* ve *Hedychium* cinsleri bulunur. Zingiberaceae familyası Afrika, Asya ve Amerika'da dağılım gösterir ancak özellikle Güneydoğu Asya'da yaygın bulunur. Familya, iki stamenin birleşmesiyle oluşan bir labellumun ve uçucu yağların dokulardaki varlığı ile ayırt edilir [3].

Familya üyeleri; yaprakları dikey, iki sıra halinde dizilmiş; etli, rizomlu ve yumrulu; rasemus (salkım), kapitulum (baş) ya da simoz çiçek durumu olan; çok yıllık, aromatik ve otsu bitkilerdir. Bitkiler ya kendinden destekli ya da epifitiktir. Çiçekler hermafrodit ve belirgin zigomorftur; brakteler belirgin ve spiraldir. Çiçek örtüsü, birleşmiş tubulat kaliks ve bir lobu diğer iki lobdan daha büyük olan tubulat korolladan oluşan sarmaldır. Çiçekler, genellikle iki stamenin birleşip dudak şeklinde oluşturduğu bir stamen içerirler. Periant altı parçalıdır, dıştakiler kalikse içtekiler korollaya aittir. Ovaryum alt durumludur ve stigma boru şeklindedir. Meyveleri lokusulit kapsüldür. Familyaya özgü uçucu yağ ve acı bileşenler içerirler [3].

Familya; ss bitkileri, baharatlar ve tıbbi bitkilerden oluşur. Süs bitkileri olarak *Curcuma alismatifolia*; *Alpinia*, *Globba*, *Hedychium*, *Kaempferia*, *Nicolaia*, *Renealmia* ve *Zingiber* cinslerine ait türler yer alır. Ayrıca *Zingiber*, *Alpinia galanga*, *Curcuma longa*, *Aframomum melegueta*, *Zingiber mioga*, *Amomum elestaria* baharat olarak kullanılan cins ve türlerdir. Bazı türleri (*Alpinia*, *Hedychium*) parfüm endüstrisinde kullanılır. Zerdeçal (*Curcuma longa* rizomu), zencefil (*Zingiber officinale* rizomu), kakule (*Elettaria cardamomum* meyvesi) ve cennet tanesi (*Aframomum melegueta* tohumu) ticari değeri olan türlerdir [3].

2.1.3. *Curcuma* L. cinsi

Toprakaltı gövdesi yumru şeklindedir. Rizomları; dallı, etli ve aromatiktir. Taban yapraklarda; lamina (yaprak ayası) genel olarak lanseolat veya oblong nadiren dar linear şekillidir. Çiçek durumu yalancı kökler veya rizomlardan köken alan ayrı filizler üzerinde terminal'dir; bazen yapraklardan önce oluşur, dik saplıdır ve brakteler bitişiktir. Çiçek durumu; serbest, uçlarda yayılır, her biri 2-7 çiçekli bir sinsinus oluşturur; apikal brakteleri genelde farklı renkli, büyük ve meyvesizdir; brakteoller tabana kadar serbesttir. Kaliksleri genellikle kısa tubulat, bir kenarda parçalı; apeksi iki veya üç loplu veya dişlidir. Korolla huni şekilli, loplari oval veya oblong, apeksi mukronattır. Lateral staminotlar petaloittir, filamentler ve labellum tabanda bitişiktir. Kalın, santral kısmılı ve daha ince lateral loplu labellum, lateral staminotlarla üst üste gelir. Filamentleri kısa ve geniştir; anterleri serbesttir. Ovaryum üç lokulusludur. Kapsül tipi meyveler elipsoittir [5].

2.1.4. *Curcuma longa* L.

Botanik özellikleri

Bir metreye kadar boylanabilen, etli, kalın gövdeli, dik, otsu, çok yıllık bir bitkidir. Toprakaltı organlarının yapısı zencefile benzer. Ana rizomları oval, yaklaşık 3 cm çapında ve 4 cm uzunluğundadır. Yan rizomları hafifçe kıvrık (1 cm x 2-6 cm), etli (Resim 2.1), dışları sarımsı kahverengi, içleri turuncudur (Resim 2.2). Yapraklar 50-120 cm uzunluk ve 7-25 cm genişlikte, boyuna damarlı, ince, homojen yeşil; ovat-lanseolat; lamina tepesi akut; uzun kınımsı yaprak sapları kısmen-yoğun,

kısa, yumuşak tüylüdür. Sarımsı beyaz çiçeklerden oluşan spika (başak) çiçek durumu, sivri ve silindirik şekilli, 10-15 cm boyunda ve 5-7 cm çapındadır. Çiçeklerdeki iki adet brakte; beyaz veya üst yarısı hafif yeşilimsi beyaz renkte, taşıdığı her bir çiçek 5-6 cm, brakteoller 3,5 cm kadar uzunluktadır. Birbirinden ayrı açık sarı çiçekler 5 cm uzunlukta; kaliks tubulat, üç loplul, tek tarafı bölünmüş, eşit olmayan dişli; korolla hunimsi şekilli, beyaz, petaller üç lopludur. Stamenler petaloit, genişçe eliptik, anterlerden uzun; filamentler polen kesesinin ortasından anterlere birleşik ve tabanda mahmuzludur. Ovaryum üç karpelli, stilus tüsüzdür (Resim 2.3). Küremsi kapsül tipi meyveler elipsoittir [6, 7].

Sinonim: *Curcuma domestica* Valetton

Kullanılan kısımları: Rizomları

Kayıtlı olduğu Farmakope ve Monograflar: Alman Farmakopesi, Çin Halk Cumhuriyeti Farmakopesi, Japon Bitkisel İlaç Farmakopesi, Hindistan Ayurvedik Farmakopesi, Avrupa Farmakopesi 7.0, Avrupa Farmakopesi 7.7, WHO Monografları, ESCOP Monografları, Alman E Komisyonu Monografları, PDR Bitki Monografları

Diğer dillerdeki isimleri [8]

Türkçe: Zerdeçal, Zerdeçöp, Hint safranı

İngilizce: Turmeric, Indian saffron, Yellow ginger

Almanca: Gelbwurz, Kurkuma

Fransızca: Curcuma, Safran des Indes

Japonca: Ukon

Korece: Ulgeum

Portekizce: Açafrão-da-Índia, Açafrão-da-terra, Açafrão-eira, Gengibre-dourada

İspanyolca: Azafrán de la India, Cúrcuma

İsveççe: Gurkmeja

Hintçe: Kunkuman (safran anlamında)

Bitkinin yayılışı

Curcuma longa L. Güney Asya'da; Çin, Hindistan, Endonezya, Malezya, Filipinler, Madagaskar, Vietnam, Laos ve Kamboçya'da doğal yayılış gösteren; yaygın olarak Hindistan'ın Madras, Bengal ve Bombay bölgeleri, Çin'in güneyi, Tayland, Tayvan, Japonya, Burma, Endonezya ve Afrika'nın tropikal bölgelerinde kültürü yapılan, çok yıllık, rizomlu bir bitkidir [6, 9, 10].



Resim 2.1. *Curcuma longa* L. rizomları [12]



Resim 2.2. *Curcuma longa* L.'nın toz haline getirilmiş rizomları [13]



Resim 2.3. *Curcuma longa* L. [14]

2.2. Fitokimyasal Bölüm

2.2.1. *Curcuma* L. türleri üzerinde yapılan fitokimyasal çalışmalar

Curcuma longa L.'nin rizomlarındaki ana bileşenlerin kurkuminoitler (%3-5) olarak bilinen; kurkumin [1,7-bis-(4-hidroksil-3-metoksifenil)-1,6-heptadien-3,5-dion], monodemetoksikurkumin (*p*-kumaroilferuloilmetan), bisdemetoksikurkumin (di-*p*-kumaroilmetan) ve siklokurkumin gibi disinnamoilmetan türevlerinin karışımı olduğu tespit edilmiştir [6,7,9-11,15]. Kurkumin, demetoksikurkumin ve bisdemetoksikurkumin başta olmak üzere kurkuminoitlerle birlikte ar-turmerone, α -turmerone ve β -turmerone'ları içeren bisabolan seskiterpenler; zerdeçalın antikanser bileşenleri olarak nitelendirilmiştir [16].

Koku ve tat düzeltici olarak kullanılışının yaygın olması nedeniyle araştırılan *Curcuma longa* L. rizomlarının uçucu yağı (%6); donuk sarıdan, turuncu-sarıya değişen renklindedir. *Curcuma longa* L.'nin aroması uçucu yağından kaynaklanmaktadır. Uçucu yağlar su buharı distilasyonu sonucunda elde edilmiştir. Araştırmalarda uçucu yağında; *p*-simen, β -seskifellandren, turmeron, ar-turmeron, β -turmeron, 1,8-sineol, cis-sabinol, α -pinen, karyofillen, kurkumen, linalol, borneol, izoborneol, sineol, β -pinen, kurdion, α -turmeron, zingiberen, (+)-ar-kurkumen, (-)- β -bisabolen, α -fellandren, germakron ve ar-kurkumen [17, 18] bulunmuştur. *Curcuma longa* L. rizomlarından elde edilen sulu etanollü ekstreden kurlon [19] izole edilmiştir.

Li ve arkadaşları 2009 yılında yaptıkları çalışmada *Curcuma longa* L. rizomlarından 13 yeni kurkuminoit izole etmişlerdir. Bunlardan; 1,5-dihidroksi-1,7-bis(4-hidroksifenil)-4,6-heptadien-3-on, 1,5-dihidroksi-1-(4-hidroksi-3-metoksifenil)-7-(4-hidroksifenil)-4,6-heptadien-3-on, 1,5-dihidroksi-1-(4-hidroksifenil)-7-(4-hidroksi-3-metoksifenil)-4,6-heptadien-3-on ve 3-hidroksi-1,7-bis-(4-hidroksifenil)-6-hepten-1,5-dion yeni bileşiklerdir ve 1-(4-hidroksifenil)-7-(3,4-dihidroksifenil)-1,6-heptadien-3,5-dion ilk defa doğal kaynaklardan izole edilmiştir. Bu bileşenlerin yapısı kapsamlı spektroskopik analizlerle aydınlatılmıştır [20].

Payton ve arkadaşlarının 2007 yılında yaptıkları NMR çalışmalarında, *Curcuma longa* L.'nin rizomlarından elde edilen kurkuminin solüsyonlarda keto-endol tautamerisi olarak bulunduğu gösterilmiştir [21].

Lin ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada terpekurkuminler *Curcuma longa* L.'nin rizomlarından izole edilmiştir. Bunlar, kurkuminoitler ve bisabolanların hibridizasyonundan elde edilmiştir ve yapıları spektroskopik yöntemlerle aydınlatılmıştır [16]. Lin ve arkadaşlarının yaptıkları başka bir çalışmada 14 yeni terpen konjuge kurkuminoit olan terpekurkuminler *Curcuma longa* L.'nin rizomlarından izole edilmiş, yapıları kapsamlı spektroskopik analizlerle ortaya konmuş ve mutlak konfigürasyonları elektronik sirküler dikroizm (electronic circular dichroism), titreşimsel sirküler dikroizm (vibrational circular dichroism) ve ¹³C NMR spektroskopisi analizleriyle saptanmıştır [22].

Çin'de yapılan bir çalışmada 17 guayan-tipi seskiterpenler ve 18 bilinen guayan türevleri; *Curcuma phaeocaulis*'in rizomlarından izole edilmiş ve bunların yapısı; spektroskopik analizler, X-ray ışını kristalografisi analizi esas alınarak ve literatür verileriyle karşılaştırılarak belirlenmiştir [23].

Çin Farmakopesi'sine göre *Rhizoma curcumae*'nin 3 *Curcuma* türünün (*Curcuma phaeocaulis*, *Curcuma kwangsiensis* ve *Curcuma wenyujin*) Çin tıbbında kullanıldığı onaylanmıştır. *C. wenyujin*'den izole edilen majör bileşenler seskiterpenler, *C. kwangsiensis*'ten izole edilen majör bileşenler ise diarilhepatonoidler olarak belirlenmiştir [23].

Saifudin ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise, *Curcuma heyneana* rizomlarından 4 yeni germakran, 3 yeni guayan [4,10-epizedoarondiol, 15-hidroksiprokurkumenol, 12-hidroksikurkumenol] ve 2 yeni spirolakton yanında 13 bilinen seskiterpen ve 2 bilinen labdan-tipi diterpenler izole edilmiştir [24].

2.2.2. *Curcuma longa* L.'nin kimyasal bileşimi

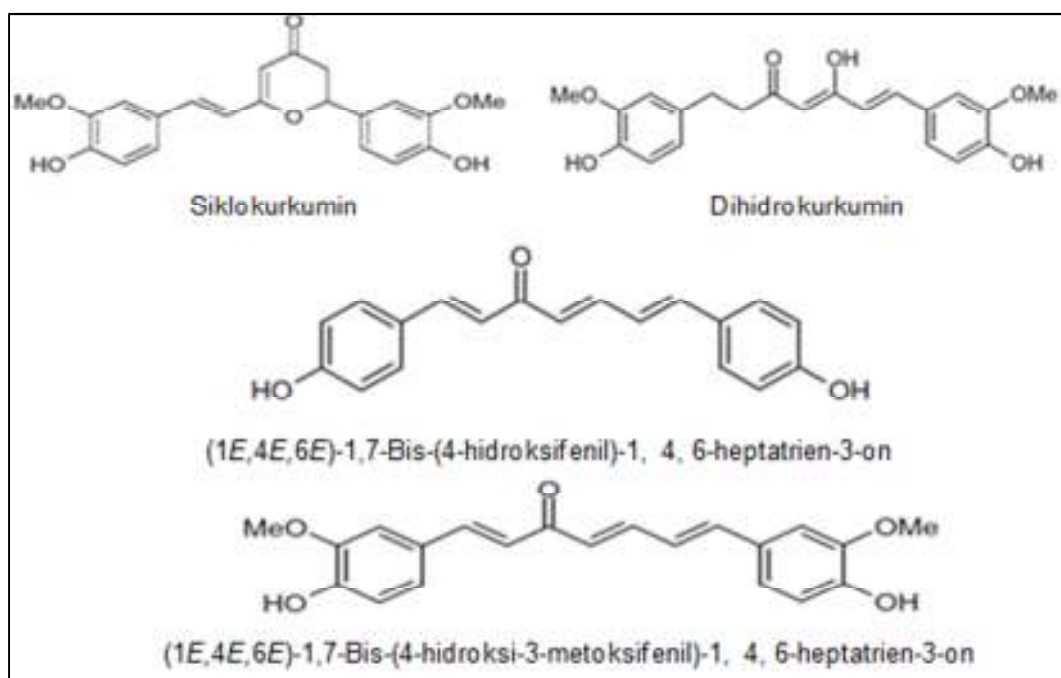
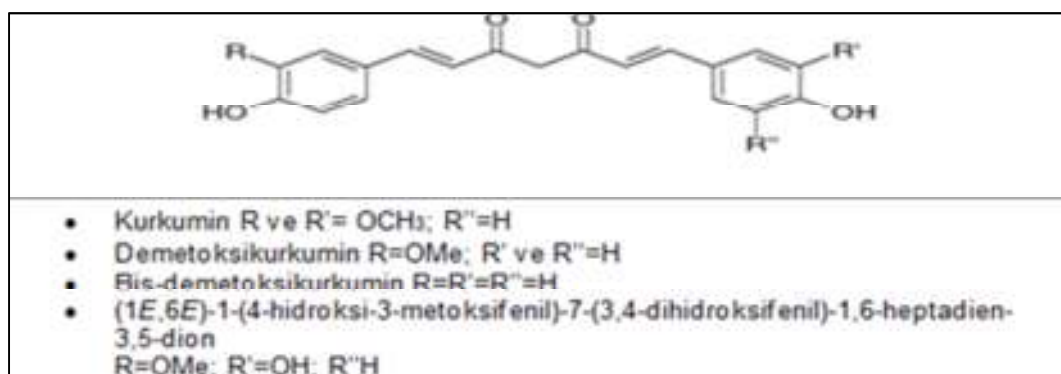
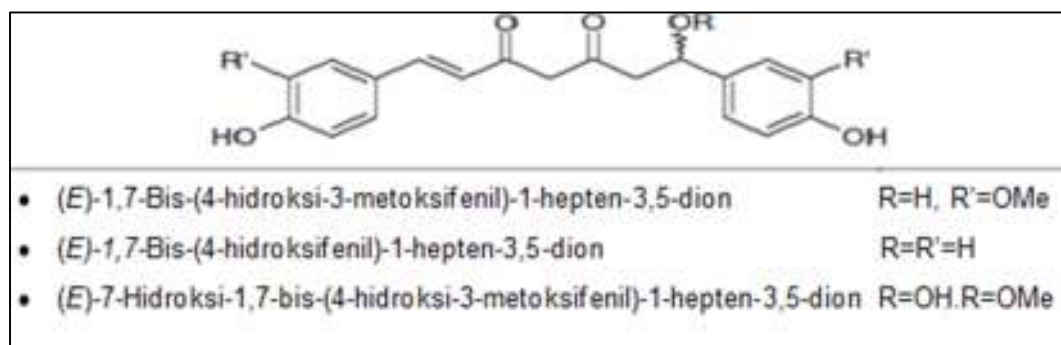
Difenilalkanoidler

Curcuma cinsinde difenilalkanoidlerin iki sınıfı bulunmaktadır: difenilheptanoitler (kurkuminoitler) ve difenilpentanoitler [25].

Difenilheptanoitler (Kurkuminoitler)

Difenilheptanoitler *Curcuma* cinsinde bulunan en yaygın bileşik grubudur [25]. Su buharı distilasyonu ile uçmayan, alkolde çözünen dissinnamoilmetan türevi sarı boyar maddelerdir. Kurkumin (%1,11), demetoksikurkumin (%0,86), bis-demetoksikurkumin (%1,62), (1*E*,6*E*)-1-(4-hidroksi-3-metoksifenil)-7-(3,4-dihidroksifenil)-1,6-heptadien-3,5-dion, (*E*)-1,7-Bis-(4-hidroksifenil)-1-hepten-3,5-dion, (*E*)-1,7-Bis-(4-hidroksi-3-metoksifenil)-1-hepten-3,5-dion, (*E*)-7-Hidroksi-1,7-bis-(4-hidroksi-3-metoksifenil)-1-hepten-3,5-dion, siklokurkumin, dihidrokurkumin, (1*E*,4*E*,6*E*)-1,7-Bis-(4-hidroksifenil)-1,4,6-heptatrien-3-on, (1*E*,4*E*,6*E*)-1,7-Bis-(4-hidroksi-3-metoksifenil)-1,4,6-heptatrien-3-on [26, 27] *Curcuma longa* L. rizomlarının içeriğinde bulunan kurkuminoitlerdir (Şekil 2.1). Renk pigmentlerinin %50-60'ını kurkumin, demetoksikurkumin ve bisdemetoksikurkumin karışımından oluşan kurkuminoitler (%5) oluşturmaktadır [28].

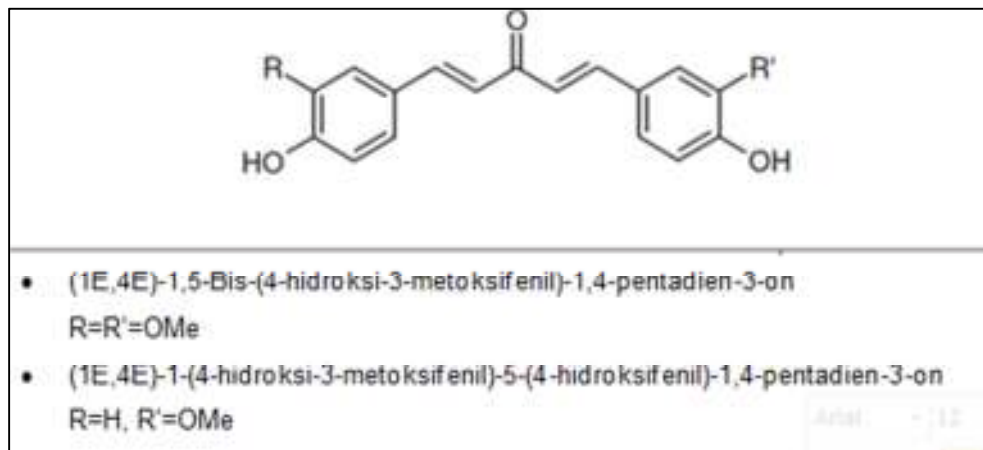
Yapısal olarak difenilheptanoidler; yedi karbonlu alkan (ya da modifiye alkan) zinciri aracılığıyla bağlanmış iki fenil (ya da substitüe fenil) grubundan oluşur. Bu bileşenlerin çoğu yapılarında fenolik hidroksil grubu taşırlar ve bu sayede önemli antioksidan özellikler gösterirler [25].



Şekil 2.1. *Curcuma longa* L. rizomlarında bulunan difenilheptanoitler

Difenilpentanoitler

(1E,4E)-1,5-Bis-(4-hidroksi-3-metoksifenil)-1,4-pentadien-3-on, (1E,4E)-1-(4-hidroksi-3-metoksifenil)-5-(4-hidroksifenil)-1,4-pentadien-3-on [26, 27, 28] (Şekil 2.2) *Curcuma longa* L. rizomlarında bulunan difenilpentanoitlerdir. Difenilpentanoitlerde iki fenil grubu arasında yedi karbonlu alkan zinciri yerine beş karbonlu zincir bulunmaktadır [25].

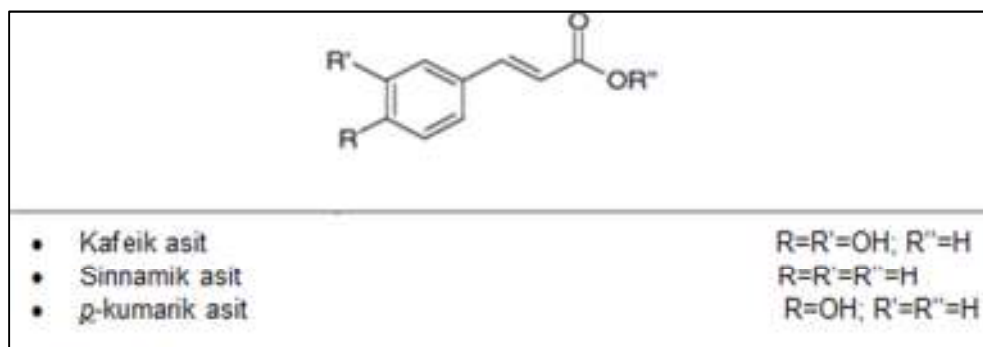


Şekil 2.2. *Curcuma longa* L. rizomlarında bulunan difenilpentanoitler

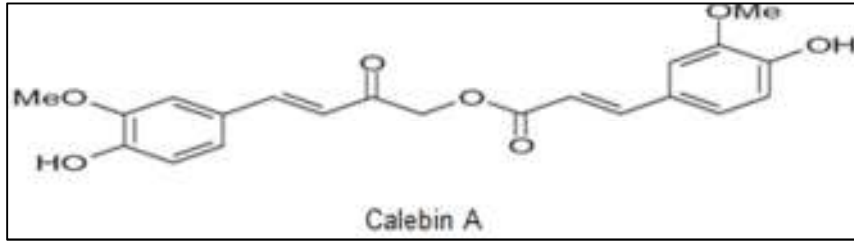
Fenilpropan bileşikleri

Monomerik fenilpropan bileşikleri

Kafeik asit, sinnamik asit, *p*-kumarik asit [29] ve calebin A [26] (Şekil 2.3) *Curcuma longa* L. rizomlarında bulunan monomerik fenilpropan bileşikleridir.



Şekil 2.3. *C. longa* L. rizomlarında bulunan monomerik fenilpropan bileşikleri



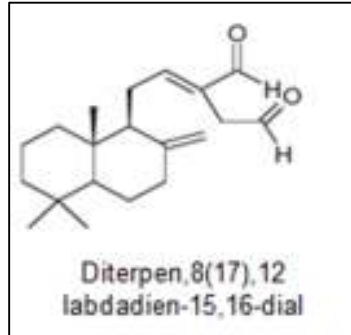
Şekil 2.3. (devam) *C. longa* rizomlarında bulunan monomerik fenilpropan bileşikleri

Terpenoitler

Terpenoitler *Curcuma* cinsinde bulunan bir diğer majör sekonder metabolit grubudur [25].

Diterpenler

Curcuma longa L. rizomlarında bulunan diterpen, 8(17),12-labdadien-15,16-dial'dir [25] (Şekil 2.4).

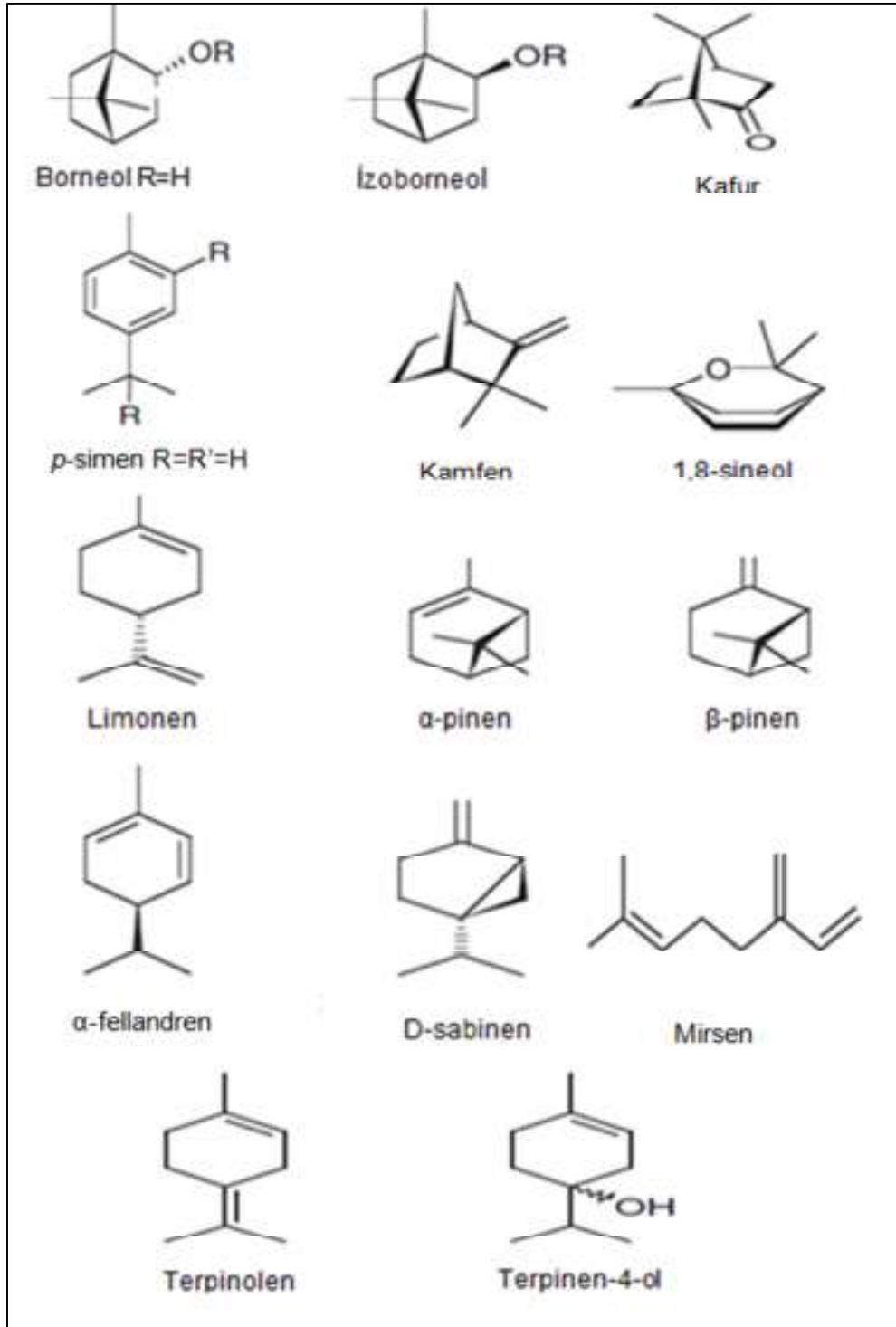


Şekil 2.4. *Curcuma longa* L. rizomlarında bulunan diterpen

Monoterpenler

Monoterpenler birçok bitkinin kokulu yağlarından izole edilmiştir ve parfüm endüstrisinde önemlidir. Çeşitli türlerden elde edilen *Curcuma* uçucu yağları monoterpenler açısından zengindir. Yaklaşık 30 değişik monoterpenin bu cinsten izole edildiği bildirilmiştir [25].

Curcuma longa L.'dan izole edilen monotерpenler ise borneol, izoborneol, kafur, kemfen, α -pinen, limonen, D-sabinen [30], 1,8-sineol [30], *p*-simen, β -pinen [30], α -fellandren, terpinolen [32], terpinen-4-ol [33] ve mirsen [32]'dir (Şekil 2.5).



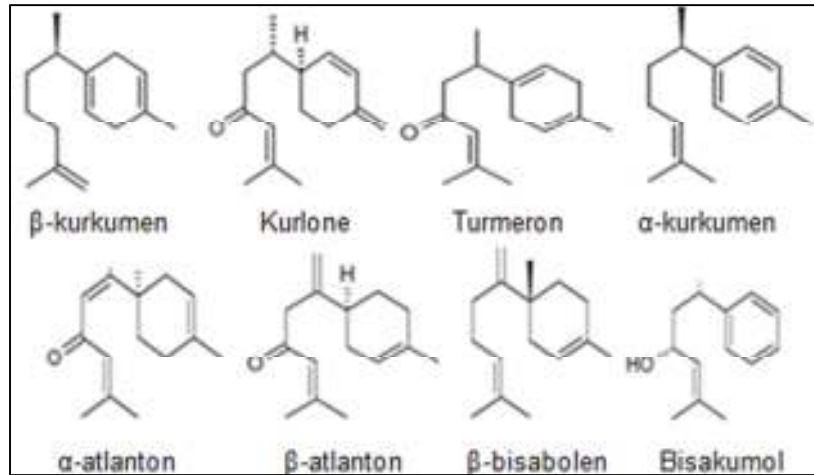
Şekil 2.5. *Curcuma longa* L.'dan izole edilen monotерpenler

Seskiterpenler

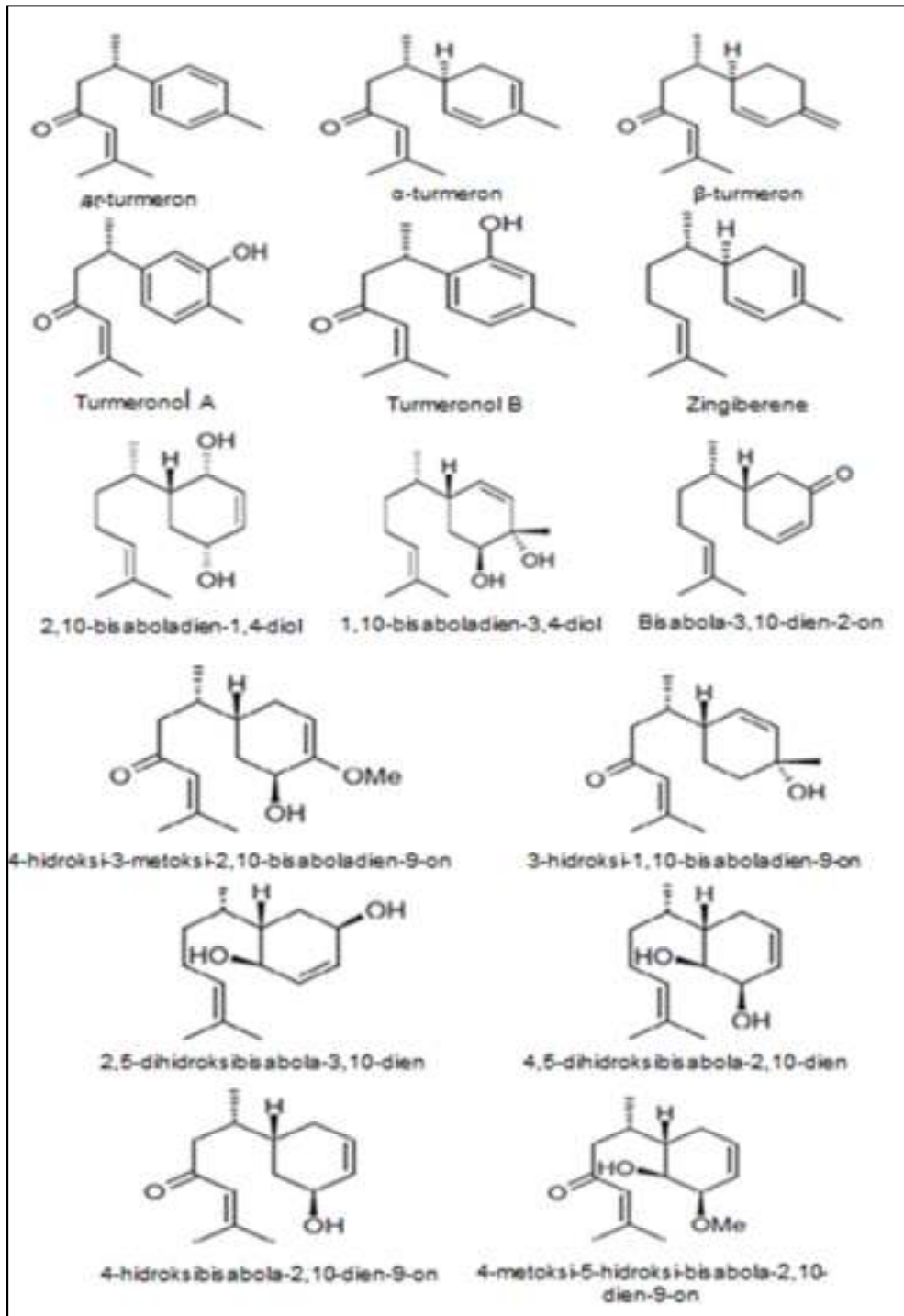
Yaklaşık 140 farklı seskiterpen *Curcuma* türlerinden izole edilmiştir. Seskiterpenler, 10 farklı grupta sınıflandırılabilir. Ancak bu bileşiklerin çoğu; bisabolan, germakran ve guayan olmak üzere 3 ana grupta yer almaktadır [25].

Bisabolan tipi seskiterpenler

Bisabolanlar *Curcuma* cinsinde bulunan üç majör seskiterpen grubundan biridir [25]. Bisabolan tipi seskiterpenlerin *Curcuma longa* L. için karakteristik olabileceği düşünülmektedir [19]. Bisakumol, 1,10-bisaboladien-3,4-diol, 2,10-bisaboladien-1,4-diol, Bisabola-3,10-dien-2-on, 4-hidroksibisabola-2,10-dien-9-on [34], α -atlanton, β -atlanton, 4-metoksi-5-hidroksi-bisabola-2,10-dien-9-on [29], β -bisabolen [30], 2,5-dihidroksibisabola-3,10-dien, 4,5-dihidroksibisabola-2,10-dien, kurlone [34, 35], 4-hidroksi-3-metoksi-2,10-bisaboladien-9-on, 3-hidroksi-1,10-bisaboladien-9-on [34, 36], α -kurkumen, β -kurkumen [30], turmeron [37], *ar*-turmeron [30, 37], α -turmeron [38], β -turmeron [35], turmeronol A, turmeronol B [39] ve zingiberene [30,34] (*Şekil 2.6*) *Curcuma longa* L.'dan izole edilen bisabolan tipi seskiterpenlerdir.



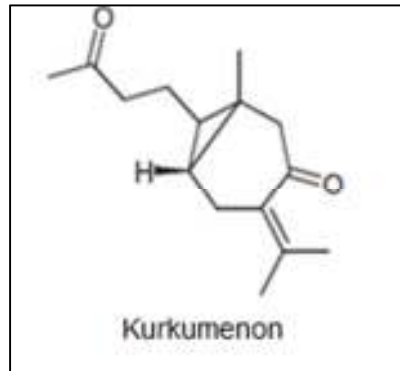
Şekil 2.6. *Curcuma longa* L.'dan izole edilen bisabolan tipi seskiterpenler



Şekil 2.6. (devam) *Curcuma longa* L.'dan izole edilen bisabolan tipi seskiterpenler

Kurkuman tipi seskiterpenler

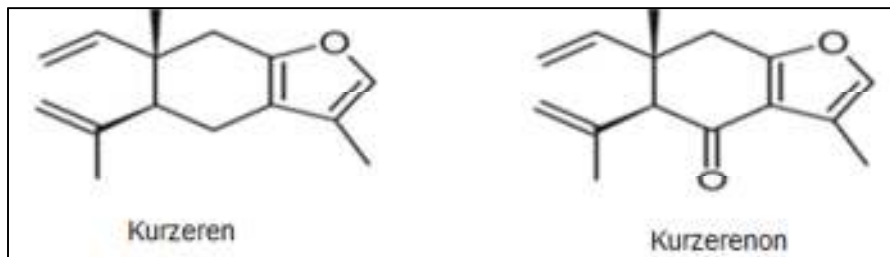
Kurkuman tipi seskiterpenlerin yapısı, sikloheptan halka sistemine dayanmaktadır [25]. *Curcuma longa* L.'dan izole edilen kurkuman tipi seskiterpen, kurkumenon [34, 35]'dur (Şekil 2.7).



Şekil 2.7. *Curcuma longa* L.'dan izole edilen kurkuman tipi seskiterpen

Eleman tipi seskiterpenler

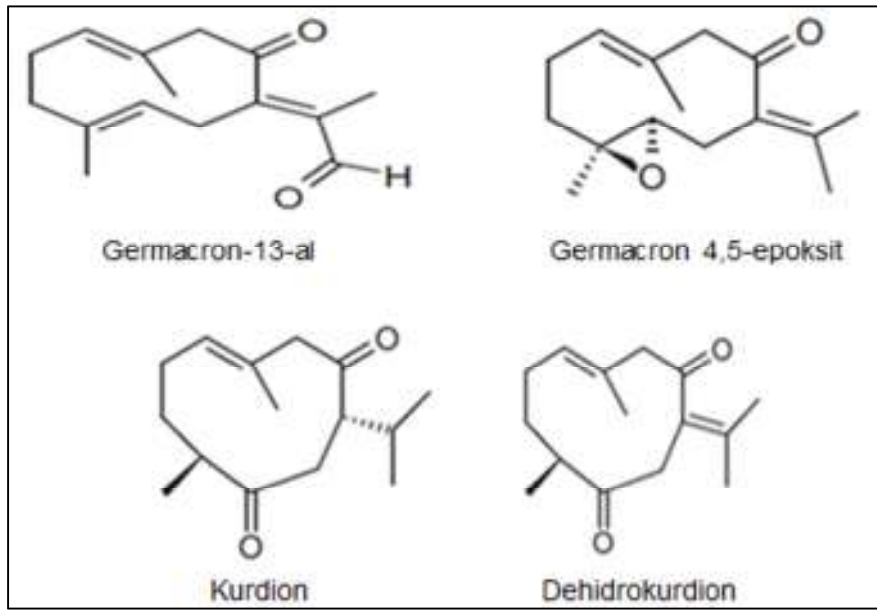
Curcuma longa L.'dan izole edilen eleman tipi seskiterpenler: kurzeren [34, 35] ve kurzerenon [29]'dur (Şekil 2.8).



Şekil 2.8. *Curcuma longa* L.'dan izole edilen eleman tipi seskiterpenler

Germakran tipi seskiterpenler

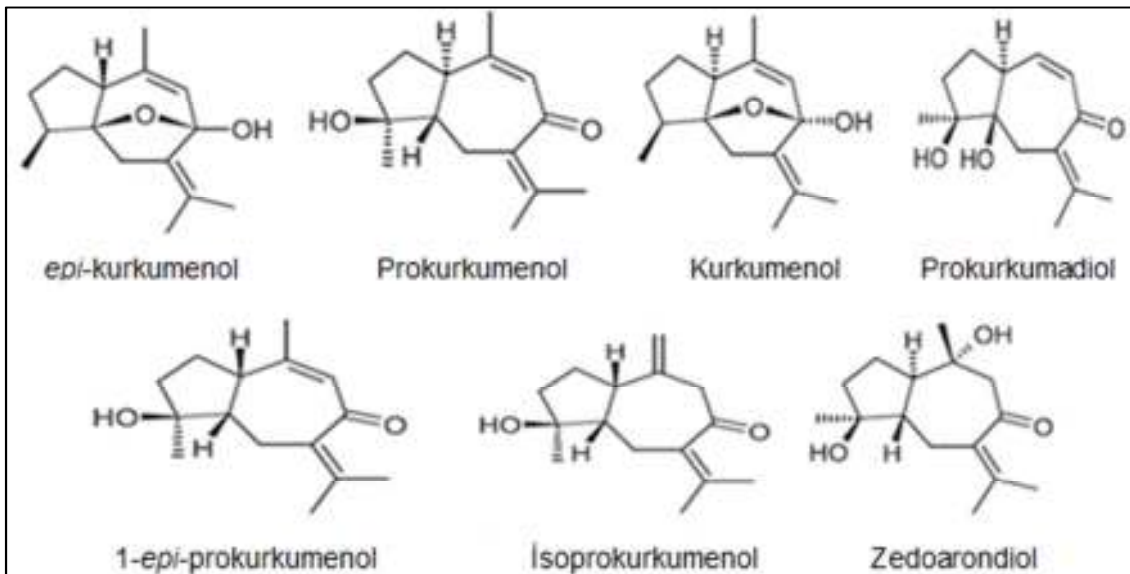
Germakran tipi seskiterpenler, *Curcuma* cinsinin çeşitli türlerinde bulunan büyük gruplardan biridir. *Curcuma longa* L.'dan izole edilen germakran tipi seskiterpenler; kurdion [29], germakron-13-al, dehidrokurdion ve germakron 4,5-epoksit [34, 35]'tir (Şekil 2.9).



Şekil 2.9. *Curcuma longa* L.'dan izole edilen germakran tipi seskiterpenler

Guayan tipi seskiterpenler

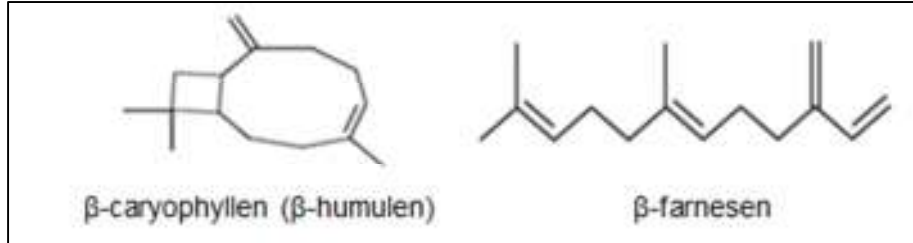
Kurkumenol, *epi*-kurkumenol [34, 35], prokurkumadiol, prokurkumenol, 1- *epi*-prokurkumenol, isoprokurkumenol [34, 36] ve zedoarondiol [30, 34] (Şekil 2.10) *Curcuma longa* L.'dan izole edilen guayan tipi seskiterpenlerdir. Bu seskiterpenler arasında belirgin yapısal farklılıklar mevcuttur [25].



Şekil 2.10. *Curcuma longa* L.'dan izole edilen guayan tipi seskiterpenler

Diğer seskiterpenler

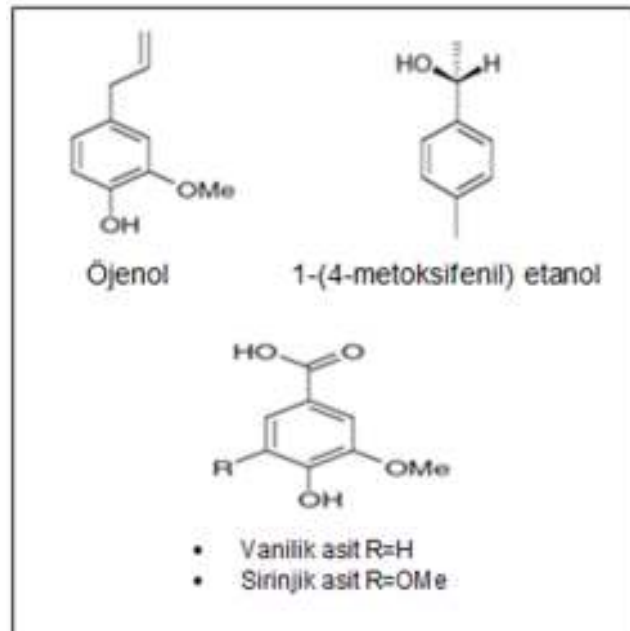
Curcuma longa L.'dan izole edilen ve sınıflandırılmayan diğer seskiterpenler, β -farnesen [30] ve β -caryophyllen (β -humulen) [26-30]'dir (Şekil 2.11).



Şekil 2.11. *Curcuma longa* L.'dan izole edilen diğer seskiterpenler

Fenolik bileşikler

Öjenol, 1-(4-metoksifenil) etanol, vanilik asit ve sirinjik asiti [29] (Şekil 2.12) içeren birtakım basit aromatik bileşikler *Curcuma longa* L.'da bulunan fenolik bileşiklerdir [25].



Şekil 2.12. *Curcuma longa* L.'da bulunan fenolik bileşikler

Diğer kimyasal bileşikler

Yukarıdaki bileşik gruplarının dışında *Curcuma longa* L.'dan başka kimyasal maddeler de izole edilmiştir.

β -sitosterol, stigmasterol, kampesterol, kolesterol ve yağ asitleri (tetradekanoik asit, cis-cis-9-hekzadekanoik asit, hekzadekanoik asit, cis-cis-9,12-oktadekedienoik asit, cis-trans-9-oktadekanoik asit, oktadekanoik asit ve eikozanoik asit) [40] kayıt altına alınmış maddeler arasındadır.

2.3. Biyolojik Aktivite Bölümü

2.3.1. *Curcuma longa* L.'nın etkileri ve kullanımı

Curcuma longa L.'nın karminatif, koleretik, depüratif, anti-enflamatuvar, antitrombotik, antihiperlipidemik, antioksidan, antibakteriyel, antifungal, antiviral, sitotoksik, antitümoral ve böcek uzaklaştırıcı etkileri kayıtlıdır [7, 9, 10, 15]. Ayrıca antioksidan, analjezik, anti-enflamatuvar ve antiseptik aktivitelerden dolayı Ayurveda Tıbbında yüzyıllardır kullanılmaktadır [41].

Asırlardır gıda olarak kullanılan *C. longa*'nın peptik ülser, sindirim sorunlarına, iştahsızlığa, diyareye, dismenoreye (ağrılı adet), amenoreye (adet görememe), ağrı ve romatizmaya, romatoid artrit, epilepsiye ve cilt hastalıklarına karşı kullanıldığı da bilinmektedir [6]. *C. longa*'nın orta derecedeki sindirim sistemi rahatsızlıklarında ve safra salgısı yetersizliklerine bağlı hastalıkların semptomatik tedavilerinde kullanıldığı bildirilmiştir [11]. Bunlara ek olarak kanserden korunmak için destek tedavide ve sarılıkta, soğuk algınlığına ve ateşe karşı kullanıldığı da kayıtlıdır [10].

C. longa rizomlarının haricen; cilt enfeksiyonlarında, parazitik cilt hastalıklarında, egzamada, enfekte yaraların iyileştirilmesinde, diyabetik yaralarda, böcek ısırıklarında, göz enfeksiyonlarında, ağız mukozası enflamasyonlarında ve cilt kırışıklıklarında kullanıldığı kayıtlıdır [7, 9]. Bu kullanımlarına ek olarak,

rizomlarından elde edilen diferuloilmetan yapısındaki sarı renkli boyanın, tekstil boyası olarak uzun yıllardır kullanıldığı da bildirilmiştir [10].

Curcuma longae rhizoma halk tababetinde dahilen; abdominal hastalıklar, solunum yolu hastalıkları, bağırsak kurtlarına karşı, böbrek ve mesane enflamasyonlarında, baş ağrıları, adet görememe durumlarında ve haricen; septik yaralar, ülserler ve şiddetli kaşıntılarda kullanılmaktadır [7].

Curcuma longa L.; kuru drog, toz drog, infüzyon, ekstre, tentür, kapsül (250 mg, 300 mg, 485 mg), tablet ve kaplanmış tablet gibi farklı farmasötik formlarda kullanılmaktadır. Drog ve ekstreleri içerdiği uçucu yağ nedeniyle; sıkı kapalı, plastik olmayan ambalajlarda; oda sıcaklığında, ışıktan ve nemden uzakta saklanmalıdır. Farklı farmasötik formlarında kullanılması gereken dozları aşağıdaki tabloda gösterilmiştir (Çizelge 2.1) [7, 15].

Çizelge 2.1. *C. longa* 'nın farmasötik formları ve kullanılması gereken dozları

Farmasötik Formu	Doz
Kuru drog	3-9 g/gün
Toz drog	1,5-3 g/gün
İnfüzyon	3x0,5-1 g/gün ya da 3-9 g/gün
Sıvı ekstre	1:1 (g/ml) oranında hazırlanmış 1,5-3 ml/gün ya da bu miktara eşdeğer kapsül ve tablet şeklinde
Toz ekstre	13-25:1 oranında %96 etanolle hazırlanmış 81 mg ya da 12,5-25:1 oranında %96 etanolle hazırlanmış 35 mg
Tentür	1:10 oranında etanolle hazırlanmış 3x0,5-1 ml/gün veya 1:5 oranında etanolle hazırlanmış 10 ml/gün

2.3.2. *Curcuma longa* L.'nin yan etkileri

Curcuma longa L.'nin genellikle oral ve topikal kullanımında, droğun ve etken madde olan kurkuminin iyi tolere edildiği kayıtlıdır. Oral kullanımı takiben nadiren bağırsaklarda hareket artışı ve midede ekşime gözlemlendiği bildirilmiştir. Alerjik reaksiyonların ender olduğu ve birkaç vakada kontakt dermatit gözlemlendiği tespit edilmiştir [6, 42].

2.3.3. *Curcuma longa* L.'nin kullanılmaması gereken durumlar

C. longa bitkisine aşırı duyarlı kişilerce kullanılmamalıdır. Safra kanalı tıkanıklıklarında ve doktorun önerisi dışında safra taşı varlığında [6, 11, 15, 42], mide ülseri ve hiperasiditesi bulunan hastalarda kullanılmaması gerektiği bildirilmiştir [9]. Ayrıca hamilelikte de kullanılmamalıdır [7].

Uyarılar ve önlemler

Topikal kullanımı takiben aşırı güneşe maruz kalınmaması önerilmektedir. Doğal tüy dökücü olarak kullanımı göz önüne alındığında az miktarda saç kaybına neden olabileceği bildirilmiştir [42].

Kullanım süresi

Curcuma longa L.'nin kullanım süresiyle ilgili herhangi bir kısıtlama bulunmamaktadır [11].

Gebelik ve emzirme

C. longa'yı oral olarak alan hamile kadınların bebeklerinde daha sık malformasyon ve benzeri olumsuz etkilerin gözlemlendiğine dair herhangi bir kanıt bulunmamıştır. Dekoksiyonun ayurvedik uygulamalarında hamilelik bulantılarına karşı kullanıldığı kaydedilmiştir. Fiji geleneksel tıbbında yeni annelere süt üretimini arttırmak için verildiği de kayıtlıdır [42]. Geleneksel uygulamalara rağmen yeterli çalışma bulunmadığından hekim önerisi dışında hamilelerde ve süt veren annelerde kullanılması önerilmez [6, 7, 11, 42].

Çocuklarda kullanımı

Olumsuz bir etki beklenmemekle birlikte droğun çocuklarda kullanımının güvenilirliği ve etkinliği konusunda herhangi bir bilgi bulunmamaktadır [6].

2.3.4. İlaç etkileşimleri

C. longa drog halinde pıhtılaşmayı engelleyen ilaçların etkisini arttıracığından yüksek dozlarda (15 g/gün) bu antikoagülanlarla beraber kullanılmamalıdır [42].

2.3.5. Toksisite

C. longa, Amerika Birleşik Devletleri'nde GRAS (Generally Recognize as Safe) kapsamındadır ve gıda katkısı olarak değerlendirilmektedir. Ayrıca Avrupa'da da E-Komisyonu Monograflarının pozitif listesinde yer almaktadır [15, 42].

Prelinik güvenlik sınırları

Akut toksisite

Wahlström ve Blennow'un yaptıkları çalışmada sıçanlara; oral yolla, tek dozluk, 1,5 g/kg kurkumin uygulaması yapılmış ve toksik etkilere yol açmadığı ortaya konmuştur [43]. 1992 yılında yapılan çalışmada farelere; oral yolla, tek doz 0,5; 1 ya da 3 g/kg *C. longa*'nın etanol ekstresi verilmesinin herhangi bir görünür toksisite belirtisine yol açmadığı gösterilmiştir [44]. Yine sıçanlara, kobaylara ve maymunlara; oral yolla, tek doz, 2,5 g/kg toz *C. longa* droğu uygulanmasının herhangi bir görünür toksisite belirtisine yol açmadığı ve farelere; oral ya da intraperitoneal yolla, tek doz; 2,0 g/kg kurkumin uygulanmasının ölüme yol açmadığı bildirilmiştir [11].

Tekrarlanan doz toksisitesi

C. longa'nın Hindistan'da günlük diyetle yaklaşık 100 mg/gün olarak tüketildiği kaydedilmiştir [10]. Qureshi ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada farelere, oral yolla 90 gün süreyle 100 mg/kg/gün dozda *C. longa*'nın etanol ekstresi uygulanmış ve kontrol grubuna kıyasla, kalp ve akciğer ağırlıklarında önemli düzeyde artışa, alyuvar ve akyuvar sayısında ise azalmaya neden olduğu saptanmıştır [44]. Başka bir çalışmada domuzların diyetine 102-109 gün süreyle 60, 296, 1551 mg/kg dozlarda *C. longa*'dan elde edilen oleorezin eklenmesinin, kilo almada azalmaya yol açtığı saptanmış ve tüm doz seviyelerinde doza bağlı olarak karaciğer ve tiroit bezi ağırlıklarında artış gözlenmiş; ayrıca 296 ve 1551 mg/kg dozlarda, safra kanalı hücre dokularında inflamasyon, böbrek ve mesane epitel hücrelerinde değişikliklerin meydana geldiği bildirilmiştir [45].

Kurkuminin ülserojenik potansiyeli konusunda ise farklı sonuçlar bulunmaktadır. Sıçanlara; oral yolla, 6 gün süreyle, 100 mg/kg dozda kurkumin verilmesinin, ülserojenik yatkınlığa yol açtığı gösterilmiş [11] bunun yanı sıra diğer bir çalışmada *C. longa*'nın etanol ekstresinin; oral yolla, tek dozluk uygulamasının antiülserojenik etkiye neden olduğu bildirilmiştir [46].

Mutajenik etki

Abraham ve Kesavan'ın yaptıkları çalışmada farelere; oral yolla, 5 g/kg tek doz *C. longa* verilmesinin kemik iliğinde genotoksisiteye neden olmadığı belirtilmiştir [47]. Vijayalaxmi'nin yaptığı çalışmada, farelerin diyetlerine 12 hafta süreyle %0,5 ve %0,015 oranında *C. longa* ve kurkumin eklenmesinin ve sıçanların diyetlerine 12 hafta süreyle %0,5 ve %0,05 oranlarında *C. longa* eklenmesinin; herhangi bir genotoksisite bulgusuna neden olmadığını bildirmiştir [48]. Önceki bulgulardan farklı olarak başka bir çalışmada farelere; oral yolla, tek doz 100, 250 ve 500 mg/kg *C. longa*'nın metanolla hazırlanmış ekstresinin uygulanmasının kromozomal anormalliklerde artışa neden olduğu gösterilmiştir [11]. Başka bir çalışmada ise farelere intraperitoneal yolla, tek doz 5-200 mg/kg kurkumin uygulanmasının; 25 mg/kg ve üzerindeki dozlarda, kromatitlerin değişiminde doza bağlı artışa neden olduğu bildirilmiştir [49].

Üreme toksisitesi

Yapılan bir çalışmada farelerin diyetlerine 12 hafta süreyle %0,5 *Curcuma longa* L. ve %0,015 kurkumin ilavesinin herhangi bir teratojenik etki oluşturmadığı, canlı ve ölü embriyo sayılarıyla hesaplanan hamilelik oranına dayanılarak, gösterilmiştir [48, 50].

Klinik güvenlik sınırları

Bir vakada topikal yolla *C. longa* ve kurkumin uygulanmasını takiben lokal alerjik reaksiyon gözlemlendiği bildirilmiştir. 600 kişinin katıldığı kontrollü ve açık bir çalışmada, birkaç hafta süreyle 6 g/gün dozda *C. longa* ve 1,5 g/gün dozda kurkumin uygulamasının ciddi ve önemli bir olumsuz etkiye yol açmadığı, birkaç vakada gastrointestinal sıkıntılar gibi hafif olumsuz etkilere neden olduğu bildirilmiştir [11].

2.3.6. Farmakolojik özellikler

Curcuma longa L.'nin farmakolojik olarak etkin bileşikleri olan kurkuminoitlerin ve uçucu yağların; koleretik, anti-enflamatuvar, antioksidan, hepatoprotektif, hipolipidemik ve antitümoral etkilere sahip olduğu bildirilmiştir [6, 11].

C. longa'nın en çok incelenmiş biyoaktif bileşiği olan kurkuminin organizmada pek çok moleküler hedefinin olduğu bilinmektedir. Yapılan araştırmalar kurkuminin çok farklı transkripsiyon faktörlerini, sitokinleri, büyüme faktörlerini, kinazları ve farklı enzimleri etkilediğini ortaya koymuştur [10].

Birçok deney metoduyla kurkuminin potansiyel bir anti-enflamatuvar olduğu kanıtlanmış ve bu etkisine yönelik farklı etki mekanizmaları bulunmuştur. Bu etki mekanizmalarından bazıları aşağıda sunulmuştur [10].

- Pro-enflamatuvar gen ürünlerinin ekspresyonunu düzenleyen transkripsiyon faktörü nükleer faktör kapa B (NF- κ B)'nin aktivasyonunu baskılaması,

- Enflamasyonların çoğunda rol oynayan bir enzim olan siklooksijenaz (COX-2)'in ekspresyonunu sınırlandırması,
- Enflamasyonla ilişkili pek çok hücre yüzeyi adezyon moleküllerinin ekspresyonunu sınırlandırması,
- Tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α), interlekin-1 (IL-1), IL-6 ve IL-8 gibi enflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu sınırlandırması
- Pro-enflamatuvar sitokinlerden biri olan TNF- α 'nın etkisini inhibe etmesi,
- Anti-enflamatuvar etkiye katkıda bulunan antioksidan potansiyele sahip olmasıdır.

Kurkuminin sitotoksik etkiye yönelik farklı etki mekanizmaları olduğu düşünülmüştür. Bu etki mekanizmalarından bazıları aşağıdaki gibidir [10]:

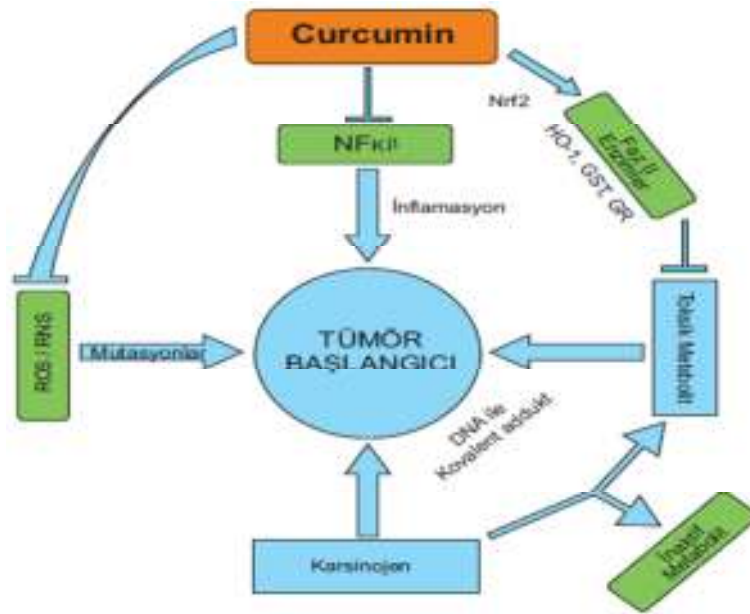
- Reaktif oksijen bileşiklerinin (ROS) ekspresyonunu azaltması,
- Lipit peroksidasyonunu baskılaması,
- İntraselüler glutatyonun ekspresyonunu artırması,
- Antioksidan olarak rol oynamasıdır.

Kurkuminin anti-kanser etkinliğinin farklı yollarla gerçekleştiği bildirilmiştir. Bu etki mekanizmaları aşağıda verilmiştir [10].

- p53 gibi tümör baskılayıcı genlerin indüksiyonu ve pek çok türde tümör hücresinin proliferasyonunu baskılaması,
- Matriks metalloproteinazı (MMPs) ve adezyon moleküllerinin ekspresyonunu sınırlandırması aracılığıyla tümör yayılımını baskılaması,
- Anjiyogenik sitokinlerin baskılanması ile tümör gelişimini baskılaması,
- Anti-enflamatuvar etki ile antitümör etkiyi desteklemesidir.

Kurkuminin, katı tümörlerin gelişimi için kritik bir süreç olan anjiyogeneze mekanizmasına etkisi hakkında çalışmalar bulunmaktadır. Kurkuminin bu etkiyi; anjiyogenezi baskılayarak, damar endoteli gelişim faktörünü (VEGF) sınırlandırarak, fibroblast gelişim faktörünü (FGF) sınırlandırarak ve COX-2 ekspresyonunu olumsuz etkileyerek gerçekleştirdiği kaydedilmiştir [10].

Başka çalışmalarda kurkuminin farklı tümörler üzerinde çok çeşitli mekanizmalarla antikarsinojenik etki gösterdiği bildirilmiştir. Enflamasyonu, hücre proliferasyonunu, bazı onkojenleri, tümör implantasyonunu, transkripsiyon faktörü NF- κ B ve COX-2 enzimini baskıladığı, buna karşılık; glutatyon-S-transferaz (GST) enzimini aktive ettiği çeşitli çalışmalar ile ortaya konmuştur [51-53] (Şekil 2.13).



Şekil 2.13. Tümör başlangıcının durdurulmasında kurkuminin hedefleri

(reaktif oksijen türleri (ROS); reaktif nitrojen türleri (RNS); nükleer faktör B (NF κ B); (NF-E2)-aracılı faktör 2 (Nrf2); hem oksijenaz-1 (HO-1); glutatyon-S-transferaz (GST); glutatyon redüktaz (GR) [53])

Kurkuminin, sitokinler ve farklı büyüme faktörlerinin hücresel etkilerini düzenleyebildiği çalışmalarla gösterilmiş ve potansiyel etki mekanizmaları aşağıda verilmiştir [10].

- Epidermal büyüme faktörünün (EGF) etkisini, EGF reseptörünün (EGFR) etkisini ve ekspresyonunu kontrol ederek sınırlandırması,
- Göğüs, akciğer, böbrek ve prostat kanserleriyle yakından ilişkili insan EGFR-2'nin etkisini sınırlandırması,
- İnterlökin aktivitesini baskılaması

- T hücreleri için bir büyüme faktörü olan IL-2'nin aktivitesini olumsuz etkilemesidir.

Kurkuminin skleroderma, diyabet gibi pek çok otoimmün hastalığa, pro-enflamasyon sinyallerini düzenleyerek, etki ettiği bildirilmiştir. NF- κ B'nin ve TNF- α 'nın ekspresyonunu ve sinyalizasyonunu sınırlandırma yoluyla insülin rezistansını azaltan kurkuminin, insüline dirençli tip-II diyabet hastalarında ve birçok hayvan deneyinde antidiyabetik etkisi olduğu bildirilmiştir [10].

2.3.7. Biyolojik aktivite çalışmaları

Curcuma longa L. biyolojik etkileri üzerine yapılan çalışmalar biyolojik aktivite gruplarına göre aşağıda sunulan şekilde gruplandırılabilir.



Şekil 2.14. Kurkuminin biyolojik etkileri

Anti-enflamatuvar etkisi

Yüzyıllardır zerdeçalın anti-enflamatuvar aktivite gösterdiği bilinmektedir. İlk hücre kültürü ve hayvan araştırmalarına dayanan klinik denemeler kurkuminin; enflamatuvar bağırsak hastalıklarında, pankreatit, kronik anterior üveit bunun yanı sıra belli kanser türlerinde terapötik ajan potansiyeline sahip olduğunu ortaya koymuştur [54]. Yirmi yıl içerisinde yapılmış çalışmalar, zerdeçalın bu aktivitesinin kurkuminden kaynaklandığını göstermiştir [55]. Kurkuminin; sitokinler, enflamasyonlarla bağlantılı enzimler ve birçok transkripsiyon faktörünü düzenlediği çeşitli araştırmalarda gösterilmiştir. Her ne kadar değişik steroidler ve NSAİD'ler enflamatuvar durumların tedavisinde etkili olsa da bunların birçoğunun uzun süreli kullanımlarında yan etkileri ortaya çıkmaktadır. Ancak kurkumin, birçok proenflamatuvar yolağı inhibe etmektedir ve ekonomiktir [56].

Martin ve arkadaşlarının 2012 yılında yaptıkları çalışma için öne sürülen hipotez; zerdeçalın, bünyesinde bulunan kurkumin dışındaki biyoaktif bileşikler sebebiyle başka etkilerinin de olması üzerine kurulmuştur. Çalışmada Sprague-Dawley fareleri 3 gruba ayrılmış ve farklı diyetler uygulanmıştır. Üç hafta boyunca grup 1'e kontrol diyeti, grup 2'ye kurkumin, grup 3'e zerdeçal verilmiştir. Kurkumin diyeti ile kıyaslandığında zerdeçalın hem biyoyararlanımının daha yüksek olduğu hem de proenflamatuvar genlerde daha etkili olduğu ortaya konmuştur [57].

Kronik ve akut enflamasyonda TNF- α ve IL-1 önemli rol oynamaktadır. Yapılan bir çalışmada *in vitro* olarak 5 μ M konsantrasyonda kurkumin uygulanmasının, insan monositik makrofaj hücrelerinde lipopolisakkarit-indüklü TNF- α ve IL-1 üretimini inhibe ettiği bildirilmiştir [6].

Kang ve arkadaşlarının fareler üzerinde yaptıkları çalışmada, kurkuminin fare makrofajlarındaki lipopolisakkaritle indülenmiş interlökin-12 üzerine etkisi incelenmiş ve doza bağımlı olarak kurkuminin IL-12 üretimini inhibe ettiği görülmüştür. Bu sonuçlar, kurkuminin biyolojik etkilerinden olan anti-enflamatuvar etkiyi makrofajlardaki IL-12 üretimini inhibe ederek gösterdiğini desteklemektedir [58].

Kurkumin, yüksek konsantrasyonlarda ($>2 \mu\text{M}$), nitrik oksit (NO) üretimini ve iNOS ekspresyonunu inhibe etmektedir. 2008 yılında yapılan bir çalışmada, kurkuminin doza ve zamana bağımlı olarak (HO)-1'in ekspresyonunu indükleyip nitrik oksit üretimini ve iNOS ekspresyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir [59]. Başka bir çalışmada, bisdemetoksikurkumin ile tedavinin lipopolisakkarit indüklü RAW264.7 makrofajlarda nitrik oksit üretimini ve iNOS ekspresyonunu baskıladığı gözlenmiştir. (HO)-1 ekspresyonunun engellenmesi ile bisdemetoksikurkuminin inhibitör etkisi ortadan kalkmıştır. Bu sonuçlar kurkumin gibi bisdemetoksikurkuminin de anti-enflamatuvar etki mekanizmasında, (HO)-1 ekspresyonunun etkili olduğunu göstermiştir [60].

Yapılan başka bir çalışmada, oral olarak uygulanan zerdeçalın sulu çözeltisi ya da tozunun anti-enflamatuvar etki göstermediği, yalnızca intraperitoneal uygulamada bu aktiviteyi gösterdiği gözlenmiştir. Buna ilaveten, droktan izole edilen polisakkarit fraksiyonunun farelerde intraperitoneal uygulamasının, fagositik kapasiteyi artırabileceği ortaya konmuştur. Ayrıca kurkuminin anti-enflamatuvar etkisinin, enflamasyon sürecinde rol oynayan oksijen radikallerini süpürücü etkisinden kaynaklanabileceği düşünülmüştür [6]. Yine Mukhopadhyay ve arkadaşlarının hayvan modelleri üzerinde yaptıkları deneylerde *Curcuma longa* L. rizomlarının, sıçanlara yapılan intraperitoneal uygulamalarda akut ve kronik enflamasyonu azalttığı gözlenmiştir [61].

Kurkumin; siklooksijenaz, lipooksijenaz ve fosfolipaz A2 gibi enzimleri inhibe eden doğal antioksidan ve anti-enflamatuvar bir ajandır. Yapılan *in vitro* çalışmalar kurkuminin, sıçan peritoneal nötrofillerinde 5-lipooksijenaz aktiviteyi bunun yanı sıra insan kanından elde edilen plateletlerde ise 12-lipooksijenaz ve siklooksijenaz aktiviteleri inhibe ettiğini göstermiştir [62].

Saja ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada enflamasyonda önemli rol oynayan ve periferik mononükleer hücreler (PBMCs) tarafından oluşturulan MMPs üzerinde kurkuminin etkisi incelenmiştir. Kurkumin, PBMCs tarafından oluşturulan MMPs aktivitesini ve seviyelerini doza bağımlı olarak inhibe etmiştir. Ayrıca *in vitro* olarak aktive edilen PBMCs ve kurkumin ile tedavi sonucunda NFkB aktivasyonu da

inhibe edilmiştir. Sonuçlar; kurkuminin anti-enflamatuvar etkinliğinin, PBMCs'lerdeki MMP-9 üretiminin inhibisyonunu da kapsadığını göstermiştir [63].

Sandur ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise kurkumin (Cur) analoglarından demetoksikurkumin (DMC), bisdemetoksikurkumin (bDMC), tetrahidrokurkumin (THC) ve turmeronların enflamasyon sinyallerini ve hücre proliferasyon sinyallerini kurkuminle aynı derecede modüle edip etmediği araştırılmıştır. Sonuçlar, TNF- α ve NF- κ B'yi suprese etme potansiyellerinin Cur > DMC > bDMC şeklinde olduğunu göstermiştir [64].

Kardiyovasküler sistem üzerine etkisi

Mito ve arkadaşlarının 2011 yılında yaptıkları çalışmada 8 haftalık erkek Lewis fareleri otoimmün miyokardit (EAM) meydana getirmek için kardiyak myosinle immünize edilmiştir. Daha sonra bu fareler rastgele, tedavi ya da taşıyıcı gruplarına ayrılmış ve bu farelere ağız yoluyla 50 mg/kg/gün dozunda kurkumin myosin enjeksiyonundan sonra 3 hafta boyunca uygulanmıştır. Bu çalışmada, kurkuminin EAM'ın akut fazındaki koruyucu etkisini değerlendirmek için hemodinamik, ekokardiyografik, eosin boyama, mast hücre boyama ve western blotting çalışmaları uygulanmıştır. Bu çalışmanın sonuçları kurkuminin; IL-1 β , TNF- α , GATA-4 ve NF- κ B'nin ekspresyonunun supresyonu aracılığıyla kardiyak enflamasyona karşı koruyucu potansiyele sahip olduğunu göstermiştir. Sonuç olarak yapılan bu çalışmada kurkuminin; EAM farelerinde IL-1 β ve TNF- α gibi proenflamatuvar sitokinleri suprese ederek kardiyak enflamasyona karşı koruyucu etki gösterdiği ortaya konmuştur [65].

Kim M. ve Kim Y.'nin yaptıkları çalışmanın amacı kurkuminin hipokolestolemik etkisinin potansiyel etki mekanizmasını araştırmaktır. Yapılan deneyde erkek Sprague Dawley fareleri %45 yüksek yağlı diyetle ya da aynı diyetle kurkumin ilave edilmiş diyetle 8 hafta boyunca beslenmiştir. Kurkumin diyeti ilavesiyle beslenen grubun, kontrol grubuyla kıyaslandığında serum trigliserit (TG) (%27), total kolesterol (TC) (%33,8) ve LDL kolesterol (%56) seviyeleri önemli ölçüde düşmüştür. Kurkumin ilavesi yapılmış diyetle beslenmiş farelerde, hepatik TG seviyesi kontrol grubuyla kıyaslandığında %41 oranında azalmıştır. Diğer taraftan kurkuminli diyet,

fekal TG ve TC'yi önemli ölçüde yükseltmiş ve hepatik kolesterol 7a-hidroksilaz (CYP7A1), mRNA seviyesini up-regüle etmiştir. Bu sonuçlar; kurkuminin hipokolestrolemik etki mekanizmasının, CYP7A1 gen supresyonu artışıyla kısmen açıklanabileceğini ortaya koymuştur [66].

Singh ve arkadaşlarının 2013 yılında hiperlipidemik hamsterler üzerinde yaptıkları çalışmada, *Curcuma oil*'in (*C. longa*'nın lipofilik bileşeni) hastalıkları modifiye etme potansiyelini keşfetmek amaçlanmıştır. Erkek golden Syrian hamsterları; C. oil ile birlikte ya da olmadan, yüksek kolesterol (HC) ve yağ oranı yüksek dietle 28 gün boyunca beslenmiştir. HC ile beslenen farelerde, C. oil; sadece HC ile beslenen grupla kıyaslandığında plazma total kolesterolünü, LDL-kolesterolü düşürmüş ve HDL-kolesterol seviyelerini önemli şekilde artırmıştır. Benzer grup kıyaslaması C. oil tedavisinin; hepatik kolesterolü azalttığını ve karaciğer fonksiyonunu geliştirdiğini göstermiştir [67].

Wistar fareleri üzerinde 2013 yılında yapılan bir çalışmada kurkuminin, warfarin'in farmakokinetik özellikleri üzerine olan etkileri incelenmiştir. Yapılan araştırma sonucunda 100 mg/kg kurkumin ön uygulamasının, warfarin'in farmakokinetiğini etkilediğini fakat antikoagülasyon oranı üzerinde hiçbir etkisi olmadığını ortaya koymuştur [68].

Srivastava ve arkadaşları yaptıkları çalışmada kurkuminin, sol koroner arterin anomalisi ile indüklenen miyokardial iskemi üzerine, etkisini test etmişlerdir. Yapılan çalışmada kurkumin iskemi boyunca hayvanları; kalp atım hızının düşmesinden, kan basıncından, iskemi indüklü malonilaldehit (MDA) artışından ve laktat dehidrogenaz (LDH) salıverilmesinden korumuştur [69]. Yapılan başka çalışmada, sıçan miyokardında izoprenalin ile indüklenen miyokardial iskemide kurkuminin koruyucu etkisi incelenmiştir. Kurkuminin oral tek dozu, iskemi öncesi ya da başlangıcında uygulanmıştır. Tedavi öncesi ve sonrası verilen kurkumin; ksantinoksidaz, süperoksit anyon, lipid peroksidaz (LPs) ve miyeloperoksidaz seviyelerini düşürmüştür. Kurkuminin sıçan miyokardını iskemiye karşı koruduğu gözlenmiştir [70].

Sıçanlarda yapılan bir diğer çalışmada, isopreterenol indüklü miyokard enfarktüsünde kurkuminin koruyucu etki gösterdiği bulunmuştur. Enfarkte sıçan kalbi üzerinde yapılan histopatolojik çalışmalarda kurkumin tedavisi sonucunda nekrozun azaldığı gözlenmiştir [71].

Kanser hastalarında kemoteropatik ajanlarla oluşan kardiyotoksisite genel bir problemdir. Venkatesan ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada kurkuminin sıçanlarda akut adriamisin (ADR) indüklü miyokardial toksisiteyi düşürdüğü gözlenmiştir. ADR uygulamasından 7 gün önce ve 2 gün sonra yapılan kurkumin tedavisi; kardiyotoksisiteyi iyileştirmiş, LDH yükselmesini engellemiş ve lipid peroksidasyonunu inhibe ederek endojen antioksidanları artırmıştır [72].

Aterosklerotik tavşanlarda yapılan çalışmalarda kurkuminin kardiyovasküler hastalıklarda koruyucu etki gösterdiği bulunmuştur. Koruyucu etkisini hücre içi membranlarda lipid peroksidasyonunu inhibe ederek gösterdiği gözlenmiştir [73]. Ramirez ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, tavşanlarda deneysel aterosklerozda kurkuminin, LDL oksidasyonunu inhibe ederek hipokolesterolemik etki gösterdiği bulunmuştur [74].

Olszanecki ve arkadaşlarının fareler üzerinde yaptıkları çalışmada, düşük doz kurkuminin E/LDL reseptörlerinde ateroskleroz üzerine etkileri incelenmiştir. Fareler, Western diyet (%21 yağ, %0,15 kolesterol (a/a), kolik asit hariç) ile beslenmiş ve 0,3 mg/gün dozda kurkumin (%98 saflıkta), 4 ay boyunca diyetle karıştırılarak farelere verilmiştir. Yapılan bu çalışma sonucunda kurkumin, aterojenezi inhibe etmiş ancak kandaki kolesterol ya da trigliserit oranlarını ve hayvan vücut ağırlığını etkilememiştir [75].

Kardiyopulmoner baypas ve kardiyak iskemi/reperfüzyonun (I/R) devamında proenflamatuvar genlerin sentezi uyarılır ve NF- κ B bu düzenlemeye katılır. Yeh ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, kardiyopulmoner baypas boyunca NF- κ B'nin kurkumin tarafından inaktivasyonu, kardiyak proenflamatuvar genlerin sentezini ve MMPs aktivasyonunu baskılamıştır. Bu da kardiyak I/R hasarlarında, kardiyak mekanik disfonksiyonun şiddetini ve apoptozis oluşumunu azaltmıştır [76].

Fiorillo ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, I/R modelinde kurkuminin kardiyak hücreleri koruyucu etkisi incelenmiştir. Kurkumin (10 μ M), tedavi öncesinde ya da reperfüzyon anında (tedavi sonrası) uygulanmıştır. Kurkumin tedavisi tüm bu modifikasyonların zayıflamasına neden olmuştur ve I/R nedenli hücre ölümlerini azaltmıştır [77].

Parodi ve arkadaşlarının 2006 yılında yayımlanan çalışmalarında, deneysel abdominal aortik anevrizma (AAAs) modelinde yıkıcı bağlayıcı bağ dokusunun yeniden yapılanmasında ve proenflamatuvar sitokinler üzerinde kurkuminin oral uygulanmasının etkisi incelenmiştir. Yapılan deneyde kurkumin, elastin liflerinin yapısal korunması ile ve anevrizmal dejenerasyona aracılık eden aortik sitokin, kemokin ve proteinazların ekspresyonunu azaltarak deneysel AAAs gelişimini baskılamıştır [78].

Kurkumin ayrıca rampamisin salınımlı stent sisteminin kan uyumluluğunda gelişme sağlamıştır. Pan ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada rampamisin ve rampamisin/kurkumin-yüklü çoklu dl-laktik asit koglolik asit (PLGA) kaplamalar üretilmiştir. Sonuçlara göre kurkuminin rampamisin yüklü PLGA kaplamasıyla birleşmesi ile platelet aktivasyonu ve adezyonunun, uzun süreli pıhtılaşma zamanının ve fibrinojen absorpsiyonunun düşebileceği gösterilmiştir. Bu sonuçlar kurkuminin stentlerde, tromboz oluşumundan korunmak için kullanılabileceğini desteklemektedir [79].

Kurkuminin kalp hipertrofisinde de önemli rol oynadığı yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur. Bu aktivitesini patolojik kardiyak hipertrofi ve kalp yetmezliğinde önemli rol oynayan histon asetiltransferazı (HAT) inhibe ederek göstermiştir. Ayrıca *in vitro* olarak kurkuminin fenilefrin indüklü kardiyak hipertrofiyi bloke ettiği de yapılan çalışmalarda gözlenmiştir [80].

Gastrointestinal sistem üzerine etkisi

Curcuma longa L.; enflamasyon, gastrit ve gastrik ülser gibi çeşitli semptomlarda geleneksel bir çare olarak kullanılmaktadır. *C. longa* ekstresi *Helicobacter pylori*-bağlanmış fare midesine ağız yoluyla uygulandığında, gastrik asit sekresyonunu

azaltmakta ve gastrik mukozal lezyon oluşumuna karşı koruyucu etki göstermektedir. Bu nedenle Kim ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, *C. longa* ekstrelerinin H_2 histamin reseptörlerini bloke ederek gastrik asit sekresyonunu büyük ölçüde inhibe ettiği gözlenmiştir [81].

2011 yılında yapılan bir çalışmada; tavşanlarda *C. longa* rizomlarının sulu ya da metanollü ekstrelerinin oral uygulamasının, gastrik sekresyonu önemli ölçüde düşürdüğü bulunmuştur [82].

Chattopadhyay ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada; kurkuminin, indometazin indüklü serbest oksijen radikallerin neden olduğu gastrik ülserdeki gastroprotektif etkisi incelenmiş; sonuç olarak kurkuminin gastrik mukozayı, hidrojen peroksit (H_2O_2) ve türevlerini yok ederek ve indometazin kaynaklı peroksidasyon inaktivasyonundan koruyarak etki gösterdiği öne sürülmüştür [83].

Yapılan başka bir çalışmada sakın seyreden ülseratif kolitli hastalarda kurkuminin etkinliği araştırılmıştır. Ülseratif kolitli 89 hastada yapılan, randomize, çift körlü, çoklu denemelerde; kurkuminin hastalığın nüksetmesini engellemesi amaçlanmıştır. Altı ay boyunca 45 hastada sülfasalazin ya da mesalamin yanında kahvaltı ve akşam yemeğinden sonra 1 g kurkumin verilmiştir. Kırk dört hastada ise ilaçların yanında plasebo verilmiştir. Altı ay sonunda kurkumin kullanan 43 hastadan 2 (%4,65) tanesinde nüksetme olmuştur. Oysa plasebo kullanan grupta 39 hastanın 8 (%20,51) tanesinde nüksetme gerçekleşmiştir. Nüksetme oranları esas alındığında kurkumin ve plasebo arasında önemli farklılıklar gözlenmiştir. Bu da ülseratif kolitteki baskılanmayı göstermektedir. Sonuç olarak kurkumin, ülseratif kolit tedavisinde umut vaat edici ve güvenli bir madde olarak görülmektedir [84]. Arafa ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise kurkuminin ülseratif kolitli bir modelde olası pozitif etkileri incelenmiştir. Sonuçlar kurkuminin, ülseratif kolitte oksidan/antioksidan dengesini sağlayarak ya da TNF- α , nitrik oksit gibi sitokinlerin saliverilmesini düzenleyerek koruyucu etki gösterdiğini ortaya koymuştur [85].

Lee ve arkadaşlarının 2010 yılında yaptıkları çalışma, *Curcuma longa* Linn. ekstresinin (CLE) farelerde karbon tetraklorür (CCl_4) ile indüklenen hepatotoksisite üzerine olan potansiyel koruyucu etkilerini incelemek için tasarlanmıştır. Erkek

Sprague-Dawley fareleri CCl_4 uygulanmasından önce 14 gün boyunca 50 ya da 100 mg/kg CLE ya da 100 mg/kg butilen hidroksitoluen ile işleme tabi tutulmuştur. Son işlemten 3 saat sonra her gruba intraperitoneal olarak tek doz CCl_4 (20 mg/kg) uygulanmıştır. Daha sonra fareler urethane ile uyutulmuş ve kanları, karaciğerleri toplanmıştır. CLE grubunun serum aspartat aminotransferaz, alanin aminotransferaz aktiviteleri ve hepatik malondialdehit seviyeleri CCl_4 uygulanmış gruba kıyaslandığında önemli ölçüde düşmüştür [86].

Salama ve arkadaşlarının 2012 yılında yayımlanan çalışmalarında *Curcuma longa* L. rizomlarının etanol ekstraktlarının (CLRE), farelerde thioasetamidle indüklenen karaciğer sirozu üzerindeki hepatoprotektif etkisinin mekanizması değerlendirilmiştir. CLRE'nin hepatoprotektif etkileri, 8 hafta üzerinde thioasetamidle indüklenen karaciğer sirozlu fare modellerinde ölçülmüştür. Kontrol grubuyla kıyaslandığında, *Curcuma longa* L. ile tedavi edilen grupta histopatoloji, immünohistokimya ve karaciğer biyokimyası önemli şekilde daha düşük çıkmıştır. Sonuç olarak karaciğer sirozunun progresyonunun, CLRE'nin antioksidan ve anti-enflamatuvar aktiviteleri vasıtasıyla inhibe olabileceği ve böylelikle karaciğerin normal statüsünün korunabileceği bulunmuştur [87].

Kurkuminin moleküler yapısından dolayı klorür kanallarıyla etkileşime girebileceği belirtilmektedir. Tokyo'da yapılan bu çalışma kurkuminin, insan hücre sisteminde şişmeyle etkinleşen klorür akımı (swelling activated chloride current $\text{ICl}_{\text{swell}}$) üzerine ayarlayıcı etki gösterip göstermediğini bu nedenle de hücre hacminin regülasyonuna ve sonunda da hücrenin sağ kalımı modülasyonuna etkisini bulmak için yapılmıştır. $\text{ICl}_{\text{swell}}$ kanalları, şişmeden sonra hücre hacmini regüle etmek için gereklidir ve ayrıca apoptotik sürecin erken sonucu olan izotonik koşullar altında aktive olduğu da bilinmektedir. Bu çalışmada, kurkuminin insan böbrek hücrelerine ekstraselüler olarak 0,1-10 μM dozunda uzun süreli maruziyetinde doz-bağımlı tarzda $\text{ICl}_{\text{swell}}$ 'i modüle ettiği gösterilmiştir. Ancak kurkuminin, mikromolar konsantrasyonlu kısa süreli maruziyetinde (ne ekstraselüler ne de intraselüler taraftan uygulandığında) $\text{ICl}_{\text{swell}}$ 'e etkisi olmamıştır [41].

Lechler'in 2008 yılında yaptığı araştırmada, *C. longa* ekstresini kullanan 221 kişi üzerinde işlem yapılmıştır. Hem dispeptik semptomlar, hem de diyetle alınan

yağların sindirilmesi dolayısıyla hiperlipidemik etkisi ve anti-aterosklerotik özellikleri de incelenmiştir. Araştırmadan elde edilen sonuçlara göre zerdeçal ekstre, abdominal semptomlarda da iyileşmeye neden olmuştur. Ayrıca ekstreinin düzenli tüketiminin, dijestif parametreleri düzenleyebileceği ve yüksek kolesterol düzeylerini düşürebileceği öne sürülmüştür. Bu etkilerin, zerdeçal ekstreinin uçucu yağı ve kurkuminoitlerden ileri geldiği düşünülmüştür [88].

Antidiyabetik etkisi

Diyabet; beyin, böbrek, kalp, karaciğer ve diğer organları etkileyen hiperglisemik bir hastalıktır. Enflamasyon tip 2 diyabetin oluşmasında çeşitli sitokinler ve transkripsiyon faktörleri rol oynar. İnsülin direnci, hem TNF hem de NF- κ B ile ilişkilidir [89].

Hiperglisemi; oksidatif stresin artmasına, vazoaktif faktörler ve hücre dışı matriks proteinlerin yükselmesine neden olmasıyla pek çok kronik diyabet komplikasyonunu tetikleyen bir faktördür. Bu çalışma kurkuminin, ekspresyonunda asetiltransferaz enziminin rol aldığı p300 genini ve NF- κ B'yi inhibe ederek diyabetik nefropatide koruyucu etki gösterebileceği düşünülmüş ve yapılmıştır. Diyabet indüklü; oksidatif stres, p300 ve NF- κ B aktivitesi ile böbreklerde vazoaktif faktörlerin, büyüme faktörleri β -1'in ve ekstraselüler matriks proteinlerinin artışında kurkumin koruyucu etki göstermiştir [90].

Kurkuminin hipoglisemik etkisini nasıl gösterdiği yapılan birçok çalışmada incelenmiştir. Nishiyama ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada kurkuminin, tip 2 diyabetli farelerde peroksizom proliferatör aktif reseptör gama (PPAR- γ) ligant bağlama aktivitesi ile kan glukoz seviyelerinin yükselmesini baskıladığı bulunmuştur [89].

Best ve arkadaşlarının 2007 yılında yaptıkları araştırmada kurkuminin direkt pankreas beta-hücreleri üzerindeki uyarıcı etkisi ve böylece hipoglisemik aktiviteye neden olması incelenmiştir. Kurkuminin sıçan pankreas beta hücrelerindeki anyon kanallarında, elektriksel aktivitenin indüklenmesi ve kanal açılma olasılığını artırmasıyla etki gösterdiği bulunmuştur. Bu etkiye hücre membran potansiyelinin

depolarizasyonu, elektriksel aktivite üretimi ve artmış insülin salıverilmesi eşlik etmiştir [91].

Babu ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, kurkuminle beslenen sıçanlarda diyabetin metabolik durumunda gelişmeler gözlenmiştir. Streptozotosin indüklü diyabette kurkumin tedavisinin hipoglisemiye indükleyebileceği doğrulanmıştır. Kurkuminin bu durumu iyileştirmesinin altında yatan mekanizmanın; onun hipokolesterolemik etkisinden, antioksidan yapısından ve serbest radikal süpürücü etkisinden kaynaklanıyor olabileceği düşünülmüştür [92].

Wickenberg ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmanın amacı; *C. longa*'nın, sağlıklı deneklerde postpradiyal plazma glukoz, insülin seviyelerine ve glisemik index (GI) üzerine olan etkilerini araştırmaktır. Bu deneyde 14 sağlıklı denek belirlenmiş ve standart 75 g oral glukoz tolerans testi (OGTT), plasebo ya da 6 g *C. longa* içeren kapsüllerle beraber uygulanmıştır. Sonuç olarak 6 g *C. longa*'nın ağız yoluyla alımı, sağlıklı deneklerde postprandiyal serum insülin seviyelerini artırmıştır. Ancak plazma glukoz seviyeleri ya da GI üzerinde herhangi bir etki göstermemiştir. Sonuçlar *C. longa*'nın insülin sekresyonu üzerinde etkin olabileceğini göstermektedir [93].

Tedavisi en zor ağrılardan biri olarak tanımlanan diyabetik nöropatik ağrı, diyabette gözlenen önemli bir mikrovasküler komplikasyondur. Fareler üzerinde 2007 yılında yapılan bir çalışmada kurkumin doz bağımlı olarak TNF- α ve NO salınımını inhibe etmiştir. Bu sonuçlar kurkuminin diyabetik nöropatik ağrıda TNF- α ve NO salıverilmesini inhibe ederek etkin olduğunu göstermiştir [94].

Murugan ve arkadaşlarının sıçanlar üzerinde yaptıkları çalışmada, streptozotozin-nikotinamit-indüklü diyabette kurkuminin lipid profilini düzenlemesi incelenmiştir. Kurkumin sıçanlarda; kan glukoz seviyelerinde önemli oranda azalmalar, plazma insülin seviyelerinde önemli artışlar yapmıştır. Ayrıca serum ve karaciğer kolesterolü, trigliserit, serbest yağ asiti, fosfolipit, hidroksimetilglutaril-koenzim A (HMG Ko-A), redüktaz aktivitesi, çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) ve LDL kolesterol seviyelerinde önemli düşüşlere neden olmuştur. Serum yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) düzeylerindeki düşüşler de tedavi sonrasında

normale dönmüştür. Ayrıca diyabetik sıçanlarda oral kurkuminin kan glukoz ve plazma glikoprotein seviyelerini düşürdüğü ortaya konmuştur [95].

Yapılan bir diğer çalışmada İki haftalık kurkumin tedavisi diyabetik hayvanlarda hem renal disfonksiyonların hem de oksidatif stresin azalmasına neden olmuştur. Kurkuminin ayrıca tip 2 diyabetik sıçanlarda hepatik ve renal fonksiyon işaretlerini ve protein seviyelerini geliştirdiği bulunmuştur [96].

İnsüline dirençli obezitede, kurkuminin iyileştirici etkisi üzerine bir çalışma yapılmıştır. Kurkumin, yüksek yağlı diyetle indüklenen obezite ve leptin-eksik erkek C57BL/6J farelerde diyabeti iyileştirici etki göstermiştir. Oral olarak alınan kurkumin, obeziteyle ilgili pek çok enflamatuvar ve metabolik düzenlemedeki bozuklukları tersine çevirmiş ve tip 2 diyabet modeli'nde glisemik kontrolü geliştirmiştir [97].

Na ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada yüksek yağlı diyetle ve streptozinle indüklenen diyabetik sıçanlar, 7 gün boyunca kurkuminle (50, 150 ve 250 mg/kg vücut ağırlığı) beslenmiştir. Kurkumin doza bağımlı olarak plazma lipitlerini ve glukoz seviyelerini düşürmüştür ve 150 mg/kg'da en önemli etkiyi göstermiştir [98].

El-Mosehiy ve arkadaşlarının 2011 yılında yaptıkları araştırmada; *Curcuma longa* L.'dan izole edilen kurkuminin, tip 2 diyabette insülin rezistansındaki ilerleme üzerine etkisi ve bu etkinin altındaki mekanizma, roziglitazon ile karşılaştırılarak incelenmiştir. Kurkumin antihiperlipidemik etki göstermiştir ve insülin duyarlılığını geliştirmiştir. Bu etkisi TNF- α seviyelerini azaltmasıyla oluşan anti-enflamatuvar aktivitesinden ya da plazma lipit seviyelerini düşürerek oluşturduğu anti-lipolitik aktivitesinden kaynaklanabilmektedir. Kurkuminin etkisi roziglitazonla karşılaştırıldığında benzer şekilde bulunmuştur. Bu nedenle kurkuminin, tip 2 diyabette tedaviye yardımcı amaçla kullanılabileceği öne sürülmüştür [99].

Nörodejeneratif hastalıklar üzerine etkisi

Gelişmiş ülkelerde nüfus daha yaşlı bir popülasyona doğru kaydıkça nörodejeneratif patolojiler özellikle de Alzheimer da olduğu gibi demans, modern sağlık bakım sisteminin en büyük sorunlardan birini ortaya çıkarmaktadır. Demans için herhangi bir çare henüz olmadığından bu hastalıklar için potansiyel terapötikleri keşfetme konusunda çok büyük bir baskı vardır. Popüler adaylardan biri kurkumin ya da diferuloilmetandır [100]. Geçen yüzyılın ikinci yarısından beri kurkumin, farmakolojik özelliklerini aydınlatmak için çeşitli disiplinlerden bilim adamlarının ilgilenmesiyle ilgi çekici bir hale gelmiştir. Önemli ilgi; Alzheimer, Parkinson ve beyin malignitelerini içeren nörodejeneratif hastalıkların iyileştirilmesinde kurkuminin rolü üzerinedir. Bütün bu hastalıklar, selüler reaktif oksijen türlerinin birikiminin artışı ve lipitlere, nükleik asitlere, proteinlere oksidatif zararı içeren aynı inflamasyon kökenine sahiptirler. Bu nörodejeneratif hastalıklarda kurkuminin terapötik faydaları; transkripsiyon faktörleri, sitokinler ve NF κ B aktivitesiyle ilgili enzimlerin regülasyonu aracılığıyla multifaktoriyel bulunmuştur [101].

Alzheimer hastalığı (AH) olan hayvan modellerinde; kurkumin, amiloid ve okside protein seviyelerini düşürerek hayvan modellerini bilişsel bozukluklardan korumuştur. AH beyin hücrelerinde metaller, Abeta oluşumunu indükleyebilmekte ve beyinde konsantre olup toksisiteye neden olabilmektedir. Metallerle şelasyon, Abeta birikmesi ve oksidatif nörotoksisiteyi azaltabilir. Cu⁺² ve Fe⁺² iyonları kurkumin ve analoglarıyla bağlanabilmektedir. Bu da kurkuminin AH'daki etki mekanizmasını açıklamaya bir örnek teşkil etmektedir. Çünkü kurkuminin metallerle bağlanması sadece Abeta toksisitesinden korumaz aynı zamanda metallerle indüklenen NF- κ B'nin oluşturacağı inflamasyon hasarından da korur [102].

Fiala'nın yaptığı çalışmada; kurkuminin, Alzheimer'lı hastalarda Abeta plaklarının fagositozunu artırdığı gözlenmiştir [103]. Başka bir çalışmada ise kurkumin, agregasyonu bozucu bir ajan gibi etki göstermiştir. Farelerde yapılan uygulamada; kurkuminin kan beyin engelini aştığı ve 7 gün boyunca kurkuminin sistemik

tedavisi sonucunda var olan plakların azaldığı gözlenmiştir. Sonuç olarak kurkuminin, işaretli amiloid plakları *in vivo* olarak bozduğu ortaya konmuştur [104].

Son yıllarda alüminyumun, AH ile ilişkili olduğu öne sürülmektedir. *In vivo* çalışmalarda uzun süreli alüminyuma maruz kalma sonucunda oksidatif stresin indüklendiği ve β -Amiloid seviyelerinin yükseldiği görülmektedir. Kumar ve arkadaşlarının 2009 yılında yaptıkları çalışma, sıçanlarda alüminyum indüklü bilişsel işlev bozukluğu ve oksidatif stres üzerine kurkuminin kronik uygulama sonucu koruyucu etkisini göstermek amacıyla yapılmıştır. Sıçanlara altı hafta boyunca günlük olarak alüminyum klorür (100 mg/kg, p.o.) ve eş zamanlı olarak altı hafta boyunca günlük (30 ve 60 mg/kg, p.o.) kurkumin uygulanmıştır. Kronik alüminyum uygulaması zayıf hafızaya ve oksidatif hasara yol açmıştır. Kronik kurkumin uygulaması ise önemli ölçüde hafızayı geliştirmiş, ayrıca oksidatif hasarı ve alüminyum konsantrasyonunu azaltmıştır. Sonuç olarak kurkuminin alüminyum indüklü bilişsel bozukluklarda ve oksidatif hasarda koruyucu etkisinin olduğu gözlenmiştir [105]. Yine Ishrat ve arkadaşlarının 2009 yılında intraserebroventriküler-streptozotizin (ICV-STZ) infüze edilen sıçanlar üzerinde yaptıkları çalışmada, kurkuminin bilişsel bozukluklar ve oksidatif hasar üzerine modüle etkisi incelenmiş ve kurkuminin bilişsel hasarı önlemede etkili olduğu ve bu nedenle Alzheimer tedavisinde yararlı olabileceği öne sürülmüştür [106].

Lim ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada kurkuminin Alzheimer hastalığındaki etkisi; farelerde enflamasyon, oksidatif hasar ve plak oluşumu üzerinde incelenmiştir. Kurkumin, Alzheimer hastalığı olan farelerde beyinde artmış olan okside protein ve IL-1 seviyelerini önemli ölçüde düşürmüştür [107].

Yapılan birçok çalışma serbest radikallerin Alzheimer hastalığında nörodejenerasyona neden olduğunu göstermektedir. Koo ve arkadaşları yaptıkları çalışmada; PC12 hücrelerinde süperoksit anyonu (O_2^-) ortaya çıkarmaya yarayan pirogallol ile indüklenen sistemde hücre ölümlerini, süperoksit duyarlı floresans özellikli hidroetidin ile spektrofotometrik olarak değerlendirmişlerdir. *C. longa*'nın sulu ekstresi (CLE) O_2^- süpürücü etkisiyle, PC12 hücrelerini pirogallol indüklü hücre ölümünden kurtarmıştır [108].

Pyrzanowska ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmanın sonuçları; *C. longa* ekstresi ile tedavinin, merkezi seratonerjik sistem aktivitesini düzenleyerek öğrenmeyi ve konumsal hafızayı artırdığını desteklemiştir. Bunların strese karşı oluşan toleransla alakalı olabileceği düşünülmüştür. Kontrol grubuna kıyasla ekstrenin kullanıldığı hayvanlarda hippokamustaki glutamat seviyesi azalmıştır. Ekstrenin kullanımının, hippokamustaki glutamat indüklü egzitoksisiteyi ve sonuç olarak nörodejenerasyonu etkileyebileceği düşünülmüştür [109].

Parkinson hastalarında beyindeki dopaminerjik nöronlar oksidatif stresten dolayı yıpranır. Bu hastalarda en önemli biyokimyasal neden tiyol antioksidan olan glutatyon (GSH) azalması ile nöronlarda oksidatif stres, mitokondrial disfonksiyon ve hücre ölümlerinin gerçekleşmesidir. Daha önceki çalışmalarda doğal antioksidan olan zerdeçalın *in vitro* ve *in vivo* olarak peroksi-nitrit kaynaklı mitokondrial disfonksiyonda koruyucu etkisi gösterilmiştir. Jagatha ve arkadaşlarının yaptıkları bu çalışmada dopaminerjik nöronların kurkumin ile tedavisi sonucunda; GSH seviye azalmasının düzelmesi, protein oksidasyonuna karşı koruma ve GSH kaybıyla bozulan mitokondrial kompleks-1 aktivitesinin korunması gözlenmiştir. Sonuçlardan yola çıkarak kurkuminin, GSH azalması kaynaklı oksidatif stresi de içeren nörodejeneratif hastalıklarda potansiyel teröpatik bir değer olduğu öne sürülmüştür [110].

Antimikrobiyal etkisi

Giardia lamblia, protozoalar tarafından üretilen dünya çapında en çok bağırsak enfeksiyonlarını oluşturan nedenlerden biridir. Bu nedenle bu parazitik hastalığın tedavisinde yeni yaklaşımlar çok önemlidir. Bu enfeksiyonu kontrol etmek ve uzaklaştırmak için kullanılan çoğu ilaç, yan etkileri nedeniyle hastalar tarafından tedavinin bırakılmasına neden olmaktadır. Perez-Arriaga ve arkadaşlarının yaptıkları çalışma; kurkuminin, anti-protozoal aktivitesini değerlendirmek için tasarlanmıştır. Axenic *G. lamblia* kültürlerine değişik konsantrasyonlarda kurkumin uygulanmış, kurkuminin etkinliği; parazit büyümesi, adezyon kapasitesi ve parazit morfolojisi açısından değerlendirilmiştir. Sonuç olarak doz ve zamana bağlı olarak tüm kurkumin konsantrasyonları, tropozit büyümesini ve adezyonunu %50'den daha fazla inhibe etmiştir [111].

Jayaprakasha ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada kobaylar *C. longa* rizom tozu (%2,5 kurkumin içeren, 100 mg günlük) ve onun alkol ekstresi (kurkumin ve uçucu yağ içeren, 20 mg günlük) ile beslenmiştir. Kör bağırsak içeriği 3 ay sonra ve 2 yıl sonra incelenmiştir. *C. longa* ve alkollü ekstresinin diyetle kullanılmasından 3 ay sonra kör bağırsak içeriğindeki *Lactobacillus*, toplam aerobik bakteri miktarı ve koliformları azalmış; toplam anerobik bakteriler ve *Clostridium perfringens* artmıştır. İki yıllık beslenme sonucunda da benzer sonuçlar gözlenirken koliform miktarı açıkça azalmıştır [112].

Curcuma longa L. uçucu yağı ile yapılan başka bir çalışmada kurkumin izole edildikten sonra kalan ana çözültide antifungal aktiviteye rastlandığı bildirilmiştir. Uçucu yağ vakum altında fraksiyonel distilasyon yöntemi kullanılarak iki fraksiyona ayrılmıştır. Bu fraksiyonların *Aspergillus flavus*, *A. parasiticus*, *Fusarium moniliforme* ve *Penicillium digitatum*'a karşı spor çimlenmesi metoduyla antifungal aktiviteleri ölçülmüştür. Uçucu yağın kimyasal yapısı gaz kromatografisi (GC) ve gaz kromatografisi- kütle spektrometrisi (GC-MS) cihazlarıyla tanımlanmıştır. Ar-turmeron, turmeron, ve kurlon ana komponentler olarak bulunmuştur [113].

Parveen ve arkadaşlarının yaptıkları araştırmada hidro-distilasyon yöntemi kullanılarak Pakistan'da yetişen *Curcuma longa* L. türünün yapraklarından elde edilen uçucu yağ ekstre edilmiş ve kimyasal bileşimi GC-MS ile tanımlanmıştır. *Curcuma longa* L. yapraklarının, sekiz fungal ve beş bakteriyel grubunu içeren çeşitli insan patojenlerine karşı antimikrobiyal özellikleri test edilmiştir. Antimikrobiyal analizin sonuçları uçucu yağın, test edilen organizmalara karşı önemli derecede inhibitör aktivite gösterdiğini ortaya koymuştur [114].

Antidepresan etkisi

Jiang ve arkadaşlarının 2013 yılında yaptıkları çalışmada; kurkuminin, hayvan kronik ılımlı stress (chronic mild stress <CMS>) modellerindeki immünomodülatör etkilerinin araştırılması hedeflenmiştir. Fareler, depresif davranışlara neden olmak için 21 günlük periyot boyunca CMS protokolüne maruz bırakılmış ve vücut ağırlıkları, lokomotor aktiviteleri değerlendirilmiştir. Kurkuminle kronik tedavi, CMS ile indüklenen davranış abnormalitelerini önemli şekilde tersine çevirmiştir. Ek

olarak kurkumin, sitokin gen ekspresyonunu hem mRNA hem de protein seviyesinde efektif şekilde inhibe etmiş ve NF- κ B aktivasyonunu azaltmıştır. Bu çalışma kurkuminin kısmen anti-enflamatuvar yatkınlığı sayesinde CMS farelerinde antidepresan benzeri etki gösterdiğini ortaya koymuştur [115].

Sanmukhani ve arkadaşlarının yaptıkları çalışanın amacı; majör depresif disorderlı (MDD) hastalarda kurkuminin, etkilerinin ve güvenilirliğinin fluoksetin ile kıyaslanmasıdır. Bu çalışmada, MDD teşhisi konmuş 60 hasta; 6 hafta boyunca 1:1:1 oranında fluoksetin (20 mg), kurkumin (1000 mg) ile ayrı ayrı ya da fluoksetin ve kurkumin kombinasyon tedavisiyle randomize edilmiştir. Cevap verenlerin oranı HAM-D₁₇ (Hamilton Depression Rating Scale-17-item version <Hamilton depresyon derecelendirme skalası-17-madde versiyonu>) tarafından ölçülmüş ve kombinasyon grubunda (%77,8), fluoksetine (%64,7) ve kurkumin (%62,5) gruplarından daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Bu çalışma, intihar eğilimi ya da psikotik bozuklukla eş zamanlı olmayan MDD li hastaların tedavisi için kurkuminin, efektif ve güvenilir bir yöntem olarak kullanılabileceğine dair ilk klinik kanıt olmuştur [116].

Antioksidan etkisi

Oksidatif stres; miyokardial iskemi, kanama, şok, sinir hücrelerinin zedelenmesi ve kanser gibi birçok hastalığın oluşmasında rol oynar. Kurkumin güçlü bir antioksidandır ve vitamin C, E ile karşılaştırılabilir oranda bu etkiyi göstermektedir.

Lipit peroksidasyonu; inflamasyonda, kalp hastalıklarında ve kanserde önemli rol oynayan bir parametredir. Kurkuminin, lipit peroksidasyonu üzerine etkisi pek çok çalışmaya konu olmuştur. Sıçanlarda yapılan çalışmalarda kurkuminin karaciğer mikrozomlarında, eritrosit membranlarında ve beyin homojenatlarında lipit peroksidasyonunu inhibe ettiği gözlenmiştir [117].

Reddy ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, kurkumin; süperoksit dizmutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz gibi lipit peroksidasyonunun düzenlenmesinde önemli rol oynayan antioksidan enzimleri muhafaza ederek lipit peroksidasyonunu düşürmüştür. Kurkumin ayrıca lipit peroksidasyonunu tetikleyen süperoksit

anyonu, hidroksil radikali gibi serbest oksijen radikallerini ve nitrojen dioksit radikallerini süpürücü etki göstermiştir [118].

Thiyagarajan ve Sharma'nın sıçanlarda serebral iskemi modelinde yaptıkları çalışmada, kurkumin lipid peroksidasyonunu inhibe ederek, antioksidan savunma enzimlerini artırarak ve peroksinitrit oluşumunu azaltarak önemli nöroprotektif etki göstermiştir. Sonuç olarak kurkuminin bu etkilerinin antioksidan etkilerinden kaynaklandığı ve oksidatif hasarın neden olduğu birçok hastalığın tedavisinde potansiyel ajan olarak kullanılabileceği bulunmuştur [119].

Khopde ve arkadaşlarının 2000 yılında yaptıkları çalışmada, kurkuminin ve etoksi sübstitüe türevlerinin antioksidan özellikleri lipid peroksida edici yetenekleri ve troloks ekivalan kapasiteleri yönünden α -tokoferol ile kıyaslanmıştır. Azit, haloperoksil gibi radikallere karşı antioksidan aktiviteleri ölçüldüğünde kurkumin ve türevlerinin lipozomlarda α -tokoferol kadar lipid peroksidasyonunda etkili oldukları gözlenmiştir [120].

Toda ve arkadaşlarının sıçan eritrositleri üzerinde yaptıkları çalışmada, hidrojen peroksit indüklü hemoliz ve lipid peroksidasyonu ölçülmüştür. Kurkumin düşük konsantrasyonlarda eritrositlerdeki hemolizi inhibe ederken, yüksek konsantrasyonlarda inhibisyon yapmamıştır. Ancak diğer kurkuminoitlerde böyle bir etki gözlenmemiştir. Bu sonuçlara göre hemolizin inhibisyon derecesinin, halkadaki metoksi gruplarının sayısı ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür [121].

Sarkar ve arkadaşlarının sıçanlar üzerinde yaptıkları çalışmada kurkuminin, sipermetrinin neden olduğu kandaki biyokimyasal ve antioksidan enzim değişiklikleri üzerindeki koruyucu etkisi ölçülmüştür. Sıçanlar altı gruba bölünmüş ve grup I kontrol grubu, grup II ve III araç kontrol grubu olarak kullanılmıştır. Grup IV, V ve VI ise 28 gün boyunca oral olarak sırasıyla, kurkumin (100 mg/kg vücut ağırlığı), sipermetrin (25 mg/kg vücut ağırlığı) ve sipermetrin+kurkuminle tedavi edilmiştir. Sıçanların serum biyokimyasal değerleri ölçülmüş; lipid peroksidasyon ve antioksidan enzim aktiviteleri karaciğer, beyin ve böbreklerde tanımlanmıştır. Sipermetrinle birlikte kurkuminin varlığı, kandaki biyokimyasal değerleri ve lipid peroksidasyonunu önemli ölçüde düşürürken; redükte glutatyon, katalaz, glutatyon

peroksidaz seviyelerini yükselterek karaciğer, beyin ve böbreklerdeki normal histolojik yapının korunmasına yardımcı olmuştur. Çalışmaların sonucunda kurkuminin sıçanlarda sipermetrin-indüklü oksidatif hasara karşı koruyucu etki gösterdiği gözlenmiştir [122].

Grinberg ve arkadaşlarının düzenledikleri çalışmada, kurkuminin antioksidan etkisi insan kırmızı kan hücrelerinde ve hücre membranlarında ölçülmüştür. Kurkumin 4-100 μM konsantrasyonlarda H_2O_2 'e karşı hücreleri parçalanmaktan ve lipit peroksidasyonundan korumuştur. Kurkumin 100 μM konsantrasyonda, dışarıdan alınarak oluşan kırmızı kan hücreleri demir depolarında ve talasemili hastalarda içerdeki demir depolarında önemli oranda lipit peroksidasyonunu inhibe etmiştir. Sisteme hidrojen peroksit yakın oranda askorbik asit eklendiğinde kurkuminin talasemili hücrelerdeki koruyucu etkisi daha da belirgin hale gelmiştir. Kurkumin tek başına $\text{Fe}^{+2}/\text{Fe}^{+3}$ değerini değiştirmemiş, ancak hidrojen peroksit tarafından Fe^{+2} 'nin reoksidasyonunu inhibe etmiştir. Sonuçlara göre kurkuminin Fe^{+2} ile kompleksi, hidrojen peroksit olan reaktiviteyi azaltmaktadır. Bu nedenle membran antioksidanı olan kurkuminin; talasemili kırmızı kan hücrelerini, demir katalizli oksidatif hasara karşı koruyabileceği öne sürülmüştür [123].

Yapılan başka bir çalışmada kurkuminin; yapay membranlarda (lipozom gibi) fotosensitizer, radikal süpürücü, demir bağlayıcı potansiyeli araştırılmıştır. Kurkumin, lipozom stabilitesi üzerinde çift etki göstermiştir. Membranda demir ve demir iyonlarının bulunduğu ortamlarda şelat yapıcı ajan gibi davranırken, fosfolipitlerin peroksidasyonunu engellemiştir [124].

Antikanser etkisi

Kanser, genellikle tümör hücrelerine toksik olmayan ama normal hücrelere toksik kemoterapötik ilaçlarla tedavi edilebilen hiperproliferatif bozulmadır. Kematerapötik ajanlar pahalıdır ve kanserden korunmada kullanımları da yoktur ancak geleneksel ilaçlar genellikle toksik yan etkilerden yoksun ve ucuzdur.

Kanserin özelliği; proapoptotik sinyallerin kaybı ve tümörögenezise neden olan anti-apoptotik mekanizmaların artmasıyla birlikte apoptozise dirençli hale

gelmesidir. Malign hücrelerde apoptozisi indüklemek, kansere karşı yapılması gereken en zor şeylerden biri olduğu için araştırmacılar apoptotik sinyal yollarını düzenlemeye yönelik doğal ürünlere odaklanmışlardır [125]. Kurkuminin, selüler etkilerinin moleküler mekanizması üzerinde çalışmalar yapılmış bunun sonucunda da kurkuminin, birden fazla hedefinin olduğu ve hücre içindeki makromoleküllerin birbirini etkilemesini sağladığı görülmüştür. Singh ve Khar'ın yaptıkları çalışmada da kurkuminin NF κ B'nin düşüşünü ayarlayıp I κ B kinazı inhibe ettiği böylece proliferasyonu suprese ettiği ve apoptozisi indüklediği görülmüştür [126]. Yaygın çalışmalar; kurkuminin, kanser hücrelerinde tek başına ya da kemoterapötik ajanlarla ya da radyasyonla kombine halde hücre siklusunu durdurması ve apoptozisi indüklemesi aracılığıyla kemopreventif özelliklerini ortaya koyduğunu göstermiştir. NF- κ B, tümör nekrozis faktör ilişkili apoptozisi indükleyen ligand (<tumour necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand> TRAIL), phosphoinositide 3-kinaz (PI3K/Akt), Notch-1, c-Jun N-terminal kinaz (JNK)'ı içeren önemli multipl selüler sinyalizasyon yollarının regülasyonu aracılığıyla kurkuminin normal hücreleri etkilemeden, hücre ölüm sinyallerini aktive ettiği ve pre-kanseröz ya da kanser hücrelerinde apoptozisi indüklediği böylece tümör progresyonunu inhibe ettiği bulunmuştur [125]. Yine başka bir çalışmada, kurkuminin tümör hücrelerini nasıl öldürdüğüne odaklanılmış ve kurkuminin; hücre proliferasyon yolağı, hücre sağ kalım yolağı, caspase aktivasyon yolağı, tümör suprese edici yolağı, yıkım reseptör yolağı, mitokondriyal yollar ve protein kinaz yolağını içeren multiple hücre sinyal yollarının regülasyonu aracılığıyla tümör hücrelerinin büyümesini regüle ettiği böylelikle de normal hücreleri değil de geniş çeşitlilik gösteren tümör hücrelerini öldürebilme yeteneği olduğu bulunmuştur [127]. Sonuç olarak sayısız faz I ve faz II klinik deneyler kurkuminin oldukça güvenilir olduğunu ve terapötik etki gösterebileceğini ortaya koymuştur [125].

Kurkumin; nontoksik olmasından ve antioksidan, analjezik, anti-enflamatuvar ve antiseptik aktiviteleri içeren çeşitli terapötik özelliklerinden dolayı Ayurveda tıbbında yüzyıllardır kullanılmaktadır. Kurkuminin; onkogen ekspresyonu, hücre siklus regülasyonu, apoptozis, tümorogenezis ve metastaz gibi çeşitli biyolojik yollar üzerindeki etkisi aracılığıyla anti-kanser aktiviteler sergilediği de bulunmuştur. Kurkumin, multiple kanserlerde anti-proliferatif etki göstermektedir; aynı zamanda transkripsiyon faktör NF- κ B ve dovntstream gen ürünlerinin (B hücre

lenfoma (Bcl-2), COX-2, nitrik oksit sentaz (NOS), Cyclin D1, TNF- α , interlökinler ve MMP-9) inhibitörüdür. Ayrıca kurkumin; tümör büyüme, anjiyogenezis ve metazları dahil olan çeşitli büyüme faktörü reseptörlerini ve hücre adenozin molekülünü de etkilemektedir [128]. Kurkumin, hem *in vivo* hem de *in vitro* olarak birçok malign hücre tiplerinin büyümesini inhibe etmektedir. Syng-ai ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada; kurkuminin, 3 insan tümör hücresi ve fare primer hepatositleri üzerindeki sitotoksik etkilerine odaklanılmış ve kurkuminin efektif bir kemopreventif, kemoterapötik bir ajan olarak kullanılabileceği gösterilmiştir [129].

Kurkuminin çeşitli kanser hücrelerinde apoptozisi indüklediği ve apoptotik vasıtalar aracılığıyla tümör hücrelerine karşı sergilediği sitotoksik etkileri iyi bilinmektedir [130]. Khar ve arkadaşları, kurkuminin insan tümör hücrelerine karşı olası terapötik etkiye neden olan sitotoksik potansiyelinin etki mekanizmasını anlamak için bir çalışma dizayn etmişlerdir. Bu çalışmada değişik kanser hücrelerinin kurkumine hassasiyetleri farklılık göstermiştir. Kanser hücrelerinin kurkumine gösterdikleri hassasiyet süperoksit radikallerinin jenerasyonu ile ilişkilendirilmiştir [131].

Chun ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada kurkuminin, dişi ICR fare derilerinde 12-O-tetradekanoilforbol-13-asetat (TPA) ile indüklenen COX-2 ekspresyonu üzerindeki etkileri incelenmiş ve kurkuminin, fare derilerinde ekstraselüler sinyal-regüle kinaz (ERK) 1/2'nin katalitik aktivitesini inhibe ettiği gözlenmiştir. ERK aktivitesinin inhibisyonu ile COX-2 ekspresyonunun supresyonunun ve NF- κ B aktivasyonunun, fare deri tümörögenезislerinde bu fitokimyasalın önceden rapor edilen antitümör etkilerinin altında yatan moleküler mekanizmayı yansıtabileceği ortaya konmuştur [132].

TrxR (Tiyoredoksin redüktaz); tiyoredoksinler (Trxs) içindeki aktif bölge disülfidlerin redüksiyonunu katalize eden tek enzimdir. TrxRs'nin, sayısız insan tümörleri tarafından normalden fazla eksprese edildiği bulunmuştur. Fang ve arkadaşlarının 2005 yılında yaptıkları çalışmalarında, Trx-bağımlı disülfid redüksiyonunda fare TrxR1 aktivitesinin kurkumin tarafından inhibe edildiği gösterilmiştir. TrxR'nin kurkumin tarafından modifikasyonu, onun kanserden koruyucu aktivitesi için olası açıklama olarak bulunmuştur [133].

Anto ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmadaki amaç; insan promiyelositik lösemi hücreleri (HL-60) ve Bcl-2, Bcl-xl hücrelerindeki apoptotik yolak aktivasyonu üzerinde kurkuminin etkilerini araştırmaktır. Kurkumin, doz ve zaman bağımlı olarak HL-60 hücrelerinin büyümesini inhibe etmiş oysa Bcl-2 ve Bcl-xl hücrelerinde nispeten dirençli kalmıştır. Bu çalışmanın sonuçları kurkuminin; caspase-8, BID bölünmesi, sitokrom c salınımı ve caspase-3 aktivasyonu aracılığıyla apoptozisi indüklediğini göstermiştir [130]. Çeşitli kanser hücreleri, Bcl-XL ya da Ku70 gibi antiapoptotik proteinlerin over-ekspresyonu (aşırı üretimi) ile kendilerini korurlar. Rashmi ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada; bunların kurkuminle indüklenen apoptozisdeki rollerini araştırmak için SW480 insan kolon kanseri hücreleri, plasmid kullanılarak Bcl-XL ve Ku70'i aşırı üretim ya da düşük üretim yapabilir hale getirilmiştir. Kurkuminle indüklenen hücre ölümü ve nükleer kondensasyon, sırasıyla hastalık taşıyıcısı transfer edilmiş hücrelerle kıyaslandığında Bcl-XL ve Ku70'in under-ekspres edildiği AsBcl-XL ve AsKu70 hücrelerinde daha fazla olmuştur. Bu çalışma antiapoptotik proteinlerin antisens inhibisyon potansiyellerinin, kemorezistans kanserlerde kurkuminle birlikte mücadele etmede efektif bir strateji olarak kullanılabileceğini ortaya koymuştur [134].

Shankar ve Srivastava'nın yaptıkları çalışmanın amacı; Bax, Bak ya da her iki gen eksik fare embriyonik fibroblastları (MEFs) kullanılarak Bax ve Bak ile regüle edilen kurkuminle indüklenen apoptozisin moleküler mekanizmasını incelemektir. Kurkumin tedavisi; Bax ve Bak'ın her ikisinin protein seviyelerinde, mitokondriyal translokasyonda, mitokondriyal membran potansiyelinde düşmeye neden olan MEFs'deki Bax'ın aktivasyonunda, apoptogenik moleküllerin salıverilmelerinde, caspase-9 ve caspase-3 aktivasyonunda ve sonuç olarak apoptozisde artışla sonuçlanmıştır. Sunulan bu çalışma; Bax- ve Bak- eksik kemorezistant kanserlerin üstesinden gelmek için uygulanan kurkumin esaslı tedavilerde Bax ve Bak'ın, kurkuminle indüklenen apoptozis ve Smac'ın over ekspresyonunda kritik regülatör rol oynadıklarını gösterilmiştir [135].

Protein Kinaz C (PKC), hücrel sinyal transdüksiyonunda merkezi rol oynayan sarine/threonine kinaz ailesindendir. PKC aktivatörleri olabilecek kurkumin türevlerini geliştirmek için Majhi ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada; kurkuminin

çeşitli uzun zincir türevleri sentez edilmiş, absorpsiyon ve floresans özellikleri karakterize edilmiştir. Bu çalışma kurkumin ve onun uzun zincir türevlerinin, yeni PKCs C1B alt alanına bağlandığını ve daha ileride bağlanmasının ve aktivitesinin geliştirilebilmesi için yapısal olarak modifiye edilebileceğini göstermiştir [136].

Geçmiş 50 yılda yapılmış kapsamlı çalışmalar, kurkuminin çeşitli kanserlerden korunma ve kanserlerin tedavisinde yüksek pleiotropik molekül kapasitesine sahip olduğunu göstermiştir. Difluorokurkumin analoglarının bazılarının pankreastaki öncelikli birikimi; bu analogların, ilk geniş kapsamlı hayvan çalışmalarının gerçekleştirilmesi ve sonradan bu analogların tümör progresyonunda koruma ve/veya insan malignitelerinin tedavisi için klinik çalışmalarda gelecek vaad eden bileşikler olduğunu göstermiştir [137].

Yue ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada insan kanser hücrelerinden HepG2, MCF-7 ve MDA-MB-231 kullanılarak *C. longa*'dan izole edilen 3-kurkuminoit ve 2-turmeron'un anti-proliferatif aktivitesi değerlendirilmiştir. *C. longa*'dan izole edilen turmeronların (α ve aromatik) immünomodülatör aktiviteleri ayrıca PBMC kullanılarak incelenmiştir. Yapılan çalışmanın sonuçları kurkuminoitlerin (kurkumin, dimetoksikurkumin ve bisdimetoksikurkumin) ve α -turmeron'un kanser hücrelerinin proliferasyonunu doz bağımlı tarzda önemli şekilde inhibe ettiğini göstermiştir. α -turmeron'un anti-proliferatif etkisi ve aromatik-turmeron'un immünomodülatör aktiviteleri ilk kez gösterilmiştir. Sonuçlar *C. longa*'nın işlenmemiş ekstraktlarının kemopreventif ajan olarak kullanım potansiyeline sahip olduklarını açığa çıkarmıştır [138].

Jiang ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, *Curcuma longa* L.'dan ekstre edilen kurkuminoitler ve HeLa hücrelerdeki antitümör aktiviteleri arasındaki ilişki, önemli derecede aktif bileşenleri tanımlamak için araştırılmıştır. *C. longa*'dan 31 grup kurkuminoitin parmak izleri; yüksek performans sıvı kromatografi-electrospray iyonizasyon-tandem kütle spektrometrisi (HPLC-ESI-MS/MS) kullanılarak saptanmış ve total 26 tane seçilmiş karakteristik pik nicelik olarak analiz edilmiş, daha sonra kurkuminoitlerin HeLa hücreleri üzerindeki antitümör aktiviteleri 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-difenil tetrazolyum bromür (MTT) testi kullanılarak incelenmiştir.

Bu çalışmaların sonucunda kurkuminoitlerle antitümör aktivite önemli şekilde ilişkilendirilmiştir [139].

Umut verici kemoterapik aktivitesine rağmen klinik ve klinik öncesi çalışmalar, kurkuminin fizyolojik koşullardaki instabilitesine bağlı olarak limitli terapötik uygulamasını ön plana çıkarmaktadır. Kurkuminin stabilite ve aktivitesini yükseltmek için birçok türevi sentez edilmiş ve çalışılmıştır. Bunların içinde bDMC ve diasetilkurkumin (DAC) yer almaktadır. Basile ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada; bDMC ve DAC'nin, kurkuminden fizyolojik ölçülerde daha stabil oldukları gösterilmiş ve kemoterapötik etki mekanizmalarını anlayabilmek için HCT116 insan kolon kanseri hücresinin proliferasyonundaki rolleri araştırılmıştır. Sonuçta bDMC'nin hızlı DNA çift sarmal sonlarını indüklediği ve klinik anti-kanser uygulamalar için geliştirilebilir olduğu gösterilmiştir [140].

Meme kanseri üzerine etkisi

Cine ve arkadaşları 2013 yılında, microarray gen ekspresyon analizi kullanılarak yüksek derece invaziv meme kanseri hücrelerinde (MDA-MB 231) kurkuminle regüle edilen genleri tanımlamışlardır. Hücreler 24 saat boyunca 20 µM kurkumine maruz bırakılmış; total RNA izole edilmiş ve bütün insan genomu microarray kesitlerine hibritlenmiştir. Bu çalışmadaki bütün genom ekspresyon dataları, kurkumin tedavisini takiben epidermal büyüme faktörü (EGF) yolağının down-regülasyonunu ortaya koymuştur. Bu yollar ve ağ gruplarının üyeleri, kanser hücrelerinin büyüme ve gelişmelerinin regülasyonunda gerekli rolü oynamış; çoğunluğu kurkuminle tedaviyi takiben azalmış ekspresyon seviyeleri sergilemiştir. Bu gözlemler kurkuminin, meme kanserinden korunma ve meme kanserinin tedavisi için mükemmel bir aday olduğunu ortaya koymuştur [141].

Liu ve Chen'in yaptıkları çalışmada, kurkuminin meme kanserinin antitümör prosesine nasıl katıldığı tanımlanmıştır. Mitomisin C (MMC) genellikle çeşitli kanserlere karşı kullanılmaktadır. Bununla birlikte MMC'nin kullanımı sınırlıdır, çünkü MMC'nin uzun süreli kullanımı kalıcı böbrek ya da kemik iliği zararı ve normal hücrelerde ikincil tümörlerle sonuçlanmaktadır. Kurkumin; kanser hücrelerini MMC'ye karşı eşzamanlı duyarlılaştırarak, MMC ile ilişkili yan etkileri ve

toksik etkileri azaltarak, hücre yaşayabilirliğini artırarak ve daha ileride lipid peroksidasyon, DNA hasarını azaltarak MMC esaslı kemoterapiyi geliştirmiştir. Elde edilen sonuçlara göre; MMC ve kurkumin kombinasyon tedavisi, ERK/p38 mitogen-activated protein kinaz (MAPK) yolağı aracılığıyla glukoz regülatör protein (GRP58) aracılı DNA çapraz bağlanmasının inhibiyonunun sonucu olarak MMC'nin toksik etkilerini azaltmıştır. Diğer bir rapor ise kurkuminin, p38 MAPK yolağı aracılığıyla insan meme kanseri MCF-7 hücrelerinde MMC'nin antiproliferatif etkilerini artırdığını göstermiştir [142].

Diğer bir çalışmada ise kurkumin; insan meme kanseri hücreleri MCF-7, MDAMB ve hepatoselüler karsinoma hücresi HepG2'de doz ve zaman bağımlı olarak apoptozisi indüklemiştir [129].

Prostat kanseri üzerine etkisi

CC motive ligand 2 (CCL2)'nin ekspresyonu ve aktivitesi, genellikle prostat sağlığını desteklemek için kullanılan kurkumin tarafından down-regüle edilir. CCL2, prostat kanserinin (PCa) potent kemotaktik faktörü olmakla birlikte kemik metastazlarının ilerlemesinde önemli rollere sahiptir. Herman ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, prostatik PC-3 hücrelerinin; kurkumin, CCL2 ya da forbol 12-miristat 13-asetat (PMA)'a maruz kaldıkları zamanlardaki adezyon, invazyon ve motiliteleri ölçülmüştür. Kurkumin ciddi bir şekilde CCL2 ile indüklenen adezyon, invazyon ve motiliteyi bloke etmiş ayrıca mRNA ekspresyonu ve salgılanmış CCL2 protein seviyelerini baskılamıştır [143].

Androjen sensitif insan prostat hücresi (LNCaP), TRAIL'a hassastır. Deeb ve arkadaşlarının yaptıkları araştırmada, kurkumin ve TRAIL'ın birbirleriyle etkileşerek LNCaP hücrelerinin ölümünü destekleyip desteklemedikleri incelenmiştir. Düşük konsantrasyonlardaki iki ajanın hiçbirisi tek başına LNCaP hücreleri üzerinde önemli bir şekilde sitotoksik etki göstermemiştir. Öte yandan eğer tümör hücreleri, kurkumin ve TRAIL kombinasyonu ile tedavi edilirse hücre ölümü önemli şekilde artmıştır. Kurkumin ve TRAIL tedavi kombinasyonu, LNCaP hücrelerinde hipodiploid hücrelerin sayısını artırmış ve DNA fragmentasyonuna neden olmuştur.

Bu sonuçlar TRAIL aracılı immünoterapilerde; kurkuminin potansiyel kullanımının, prostat kanseri hücrelerine karşı duyarlılığı artırdığını göstermiştir [144].

Pankreas kanseri üzerine etkisi

Kurkumin, güçlü anti-kanser özelliklere sahiptir. Yine de yaygın klinik uygulamalarında oldukça etkili bu ajanın sudaki çözünürlüğünün zayıf olması ve dolayısıyla minimal sistemik biyoyararlanımından dolayı kanser ve diğer hastalıklarda kullanımı sınırlıdır. Nanopartikül esaslı ilaç sağlama yaklaşımları, kurkumin gibi hidrofobik ajanları sulu ortamlarda dağılabilir hale çevirme potansiyeline sahiptir. Bisht ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, polimerik nanopartikül kapsüllü kurkumin (nanokurkumin) formülasyonu sentezlenmiştir. Nanokurkumin, kurkuminden farklı olarak sulu ortamda kolaylıkla dağılabilmektedir. Nanokurkumin, insan pankreas kanser hücrelerine karşı kurkuminle kıyaslanabilir *in vitro* terapötik etki göstermiştir. İlaveten nanokurkuminin; pankreas kanser hücrelerinde selüler apoptozisin indüksiyonu, NF κ B'nin blokasyonunun aktivasyonu ve multiple pro-enflamatuvar sitokinlerin azaltılarak düzenlenmesini içeren etki mekanizması kurkumini yansıtmıştır [145].

Bisht ve arkadaşlarının yaptıkları başka bir çalışmada yine NanoCurcTM düzenlenmiştir. İnsan pankreas kanserinin ksenograft modeli oluşturulmuş farelerde, parenteral NanoCurcTM uygulaması, subkütanöz ve ortotopik ortamda primer tümör büyümesini önemli şekilde inhibe etmiştir. Parenteral NanoCurcTM un gemsitabinle kombinasyonu, tümör büyüme inhibisyonunun artışıyla sonuçlanmış; ilaveten *in vivo* terapötik etki ortaya koymuştur. Ayrıca bu kombinasyon ortotopik pankreas kanser ksenograft modellerinde sistemik metastazları tamamen ortadan kaldırılmıştır [146].

Gemsitabin, pankreas kanseri için uygun en iyi tedavidir, fakat bu hastalık zaman içinde ilaca karşı direnç geliştirmiştir. Gemsitabinin etkilerini artıran ya da ilaca karşı kemorezistansın üstesinden gelen ajanlar pankreas kanserinin tedavisi için gereklidir. Kunnumakkara ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada; *in vivo* ve *in vitro* olarak kurkuminin gemsitabini pankreas kansere karşı duyarlılaştırıp duyarlılaştırmadığı araştırılmıştır. *In vitro* kurkumin çeşitli pankreas kanser

hücrelerinin proliferasyonunu inhibe etmiş, gemsitabinle indüklenen apoptozisin gücünü arttırmış ve hücrelerde konstitütif NF- κ B aktivasyonunu inhibe etmiştir. Elde edilen sonuçlar, kurkuminin pankreas kanserinde; proliferasyonun baskılanması, anjiyogenezis, NF- κ B ve NF- κ B-regüle gen ürünleri aracılığıyla gemsitabinin gücünü arttırdığı göstermiştir [147].

Mesane kanseri üzerine etkisi

Bacillus Calmette-Guerin (BCG) intravezikal tedavisi mesane kanseri için standart tedavi olsa da, olası cevap bozukluğu büyük bir problemdir. Kamat ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, *in vitro* ve *in vivo* MBT-2 murin tümör modelleri kullanılarak kurkuminin mevcut tedaviyi iyileştirip iyileştirmediği araştırılmıştır. Bu çalışmada kurkuminin insan mesane kanser hücrelerinde, BCG'yle indüklenen apoptozisin gücünü artırdığı bulunmuştur. İkiz mesane kanser modelinde kurkumin tek başına mesane tümör volümünü azaltmıştır fakat BCG ve kurkumin kombine olarak kullanıldığında daha büyük ve önemli bir azalma gözlenmiştir. Elde edilen sonuçlara göre proliferasyon markeri Ki-67'nin ve mikrodamar yoğunluğunun düşüşü; tümör dokusunda NF- κ B'nin düşmesi, apoptozisin indüklenmesi ve tümör dokularında cyclin D1, vasküler endotelial büyüme faktörü, COX-2 ve Bcl-2 ekspresyonunun azalmasıyla beraber gerçekleşmiştir. Bu sonuçlar kurkuminin mesane kanser hücrelerinde, NF- κ B'nin inhibisyonu ve TRAIL reseptörlerinin indüksiyonu aracılığıyla BCG'nin antitümör etkilerini artırdığını göstermiştir [148].

Leite ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, kurkuminin mesane üretelyal karsinomadaki etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır. Bu çalışmada, hayvan ortotopik ikiz mesane tümör modeli MB49 kullanılarak kurkuminin *in vivo* ve *in vitro* etkileri incelenmiştir. Kurkuminle tedavi edilen *in vivo* hayvan tümörleri, kontrol grubuyla kıyaslandığında önemli ölçüde daha küçük bulunmuştur. İmmünohistokimya kullanılarak kurkuminle tedavi edilen hayvanlarda COX-2 ekspresyonunda %8'e yakın, Cyclin D1'de %13'e yakın azalma olduğu gözlenmiştir. Bu çalışmada kurkuminin, muhtemelen NF- κ B ilişkili genleri azaltıp düzenleyerek mesane üretelyal kanserinde etkili olduğu ve üretelyal neoplazmlerin tedavisinde seçenek olarak kullanılabileceği gösterilmiştir [149].

Lenfoma üzerine etkisi

Hussain ve arkadaşlarının 2008 yılına yayımladıkları çalışmalarında, kurkuminin Bax proteinleri (AS283A, KK124 ve Pa682PB) eksprese eden çeşitli Burkitt lenfoma hücrelerinde apoptozisi indüklediği oysa Bax ekspresyonu yapmayan hücrelerde (BML895 ve CA46) etki göstermediği kanıtlanmıştır. Bu çalışmadaki veriler kurkumin tedavisinin; mitokondriyal potansiyelde kayba neden olduğunu ve sitokrom C'nin sitozole salıverilmesine yol açan Bax proteinlerinde konformasyonel değişikliklere neden olan reaktif oksijen türlerinin jenerasyonu aracılığıyla NF- κ B'nin konstitüf aktivasyonunun azaltılarak düzenlenmesiyle sonuçlandığı ortaya konmuştur. Önemli şekilde kurkumin ve TRAIL kombinasyon tedavisi, Bax eksik hücrelerde apoptozisi indüklemiştir. Bunlar birlikte ele alındığında; kurkuminin, Bax pozitif hücrelerde apoptozisi indükleyebileceği oysa Bax negatif hücrelerde TRAIL ile kombinasyonun apoptozisle sonuçlanabileceği ortaya konmuştur [150].

Lösemi üzerine etkisi

Kurkumin; proliferasyona karşı potent inhibitör aktiviteler sergiler, hücre siklusu arestini indükler ve çeşitli tümör hücrelerinde apoptozis indüksiyonuna neden olur. Önceki çalışmalarda kurkuminin; hücre siklus arrestini indüklediği ve insan lösemi HL-60, fare lösemi WEHI-3 hücreleri üstünde apoptozise neden olduğu gösterilmiştir. Su ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada kurkuminin, BALB/c farelerinin WEHI-3 hücreleri üzerindeki etkileri araştırılmış ve sonuçlar kurkuminin makrofajın öncüsü olan Mac-3 marker'ının oranını azalttığını göstermiştir. Sonuç olarak kurkumin *in vivo* fare lösemi WEHI-3 hücrelerini etkilemektedir [151].

Han ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada; kurkuminin, insan lösemi HL60 hücrelerinde inhibitör protein I κ Ba'nın ayrışması ve daha sonra subunit p65'in translokasyonunun engellenmesi aracılığıyla TPA ile indüklenen NF- κ B'nin aktivasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre kurkumin, insan lösemi HL60 hücrelerinde koruyucu etki göstermiştir [152].

Melanom hücreleri üzerine etkisi

NF- κ B insan melanoma hücrelerinin proliferasyonunda ve hücre canlılığında merkezi rol oynamaktadır; bu nedenle önceki çalışmalarda, insanlarda bilinen potent NF- κ B inhibitör aktiviteye ve düşük toksisiteye sahip ajan kurkumin kullanımı aracılığıyla melanoma tedavisinde NF- κ B'nin baskılanma olasılığı araştırılmıştır. Siwak ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, B-Raf mutasyonuna sahip 3 melanoma hücresi (C32, G-361 ve WM266-4) kurkuminle tedavi edilmiş ve kurkuminin bunların yaşayabilirlikleri, apoptozisi üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir. Kurkumin tedavisi, doz-bağımlı tarzda 3 hücrenin tümünün de hücre yaşayabilirliğini azaltmış ve apoptozisini indüklemiştir. NF- κ B ve I κ B kinaz (IKK), incelenen bütün melanoma hücrelerinde aktiftir ancak kurkumin, apoptozis-indüksiyon koşulları altında NF- κ B ve IKK aktivitelerini down-regüle etmiştir. Sonuç olarak kurkumin, melanoma hücrelerinde potent antiproliferatif ve proapoptotik etkiye sahiptir ve bu etkiler NF- κ B supresyonu ve IKK aktiviteleriyle ilişkilendirilmiştir [153].

Kolorektal kanser üzerine etkisi

Kunnumakkara ve arkadaşları farelerin kolorektal kanser ksenogreftleri üzerinde kurkuminin, kolorektal kanseri γ -radyasyonuna duyarlılaştırıp duyarlılaştırmadığını araştırmışlardır. Bu deneyde farelerde HCT 116 ksenograft oluşturulmuş, 4 grup şeklinde randomize edilmiş ve taşıyıcı, kurkumin, γ -radyasyon ve γ -radyasyon kurkumin kombinasyonu ile tedavi edilmiştir. Kurkumin, tümörün tekrar büyüme zamanını uzatıp Ki-67 proliferasyon indeksini azaltarak fraksiyonel radyasyonunun etkilerini önemli şekilde artırmıştır. Dahası kurkumin NF- κ B aktivitesini ve radyasyon terapisi tarafından indüklenen ve radyorezistansa aracılık eden NF- κ B-regüle gen ürünlerinin ekspresyonunu suprese etmiştir. Kurkumin ve radyasyon terapisi kombinasyonu ayrıca anjiyogenezisi suprese etmiştir. Sonuçlar kurkuminin, proliferasyonunun inhibisyonuna ve anjiyogenezise yol açan NF- κ B ve NF- κ B-regüle-gen ürünlerinin supresyonu aracılığıyla kolorektal kanserlerde radyasyon terapisinin etkisini artırdığını ortaya koymuştur [154].

Johnson ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, kolorektal kanser hücresi kurkuminle tedavi edilmiş ve proliferasyon, protein, mRNA seviyelerindeki değişiklikler analiz edilmiştir. Kurkumin, kolorektal kanser hücrelerinde proliferasyonu inhibe etmiştir ve bu etki, rafamisinin memeli hedefi (mTOR) sinyalizasyonunun inhibisyonu ile sağlanmıştır [155].

Kolon kanseri üzerine etkisi

İnsan kolon kanseri HCT-116 ve SW480 hücrelerinde proteazom aktivitesinin kurkumin tarafından inhibisyonu, sayısız proteazom hedef proteinlerin toplanmasına ve bunu takiben apoptozisin indüksiyonuna yol açar. Ayrıca HCT-116 kolon tümörlerini taşıyan farelerin kurkuminle tedavisi tümör büyümesinde azalmayla sonuçlanmıştır; bu durum tümör dokularındaki proteazom inhibisyonu, proliferasyonunun supresyonu ve apoptozisin indüksiyonuyla ilişkilidir. Kurkuminin her iki HCT-116 ve metastatik SW480 kolon kanseri hücrelerindeki proteazomu inhibe etme, apoptozisi indüklemeye yeteneği esas alındığında; bu çalışma, kolon kanserinin hem erken-evre hem geç-evre hem de refrakter dönemlerinin tedavisinde kurkuminin kullanılabileceğini ortaya koymuştur [156].

E2F transkripsiyon faktörleri ve onların hedef genlerinin, hücre büyüme kontrolünde önemli bir rol oynadıkları bilinmektedir. Kim ve Lee'nin yaptıkları çalışmadan elde edilen veriler; HCT116 kolon kanseri hücrelerinde kurkuminle indüklenen E2F4 ekspresyonunun, ROS down-regülasyonuna; E2F4 hedef genlerinin modülasyonunun, apoptotik hücre ölümüne neden olduğunu ortaya konmuştur [157].

Zerdeçal ve kurkuminin, prokarsinojenlerin aktivasyonu ile ilgili birçok konjugasyon reaksiyonu ile olası etkileşimini aydınlatmak için Naganuma ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 24 saatlik periyot dahilinde zerdeçal ve kurkuminin, Caco-2 hücrelerindeki (insan kolon karsinoma hücresi) naftol-1 konjugasyonuna olan etkileri ölçülmüştür. Zerdeçal, naftol-1'in her iki sulfo- ve glukuronozil konjugasyonuna karşı yaklaşık olarak aynı seviyelerde inhibitör aktivite göstermiştir. Kurkumin, sulfo-konjugasyonunu düşük konsantrasyonlarda inhibe etmiş fakat Caco-2 hücrelerinde naftol-1'in glukuronozil -konjugasyonuna karşı

zayıf inhibisyon sergilemiştir. Bu sonuçlar; insan intestinal bölgelerinde ve kolonda hem zerdeçal hem de kurkuminin, konjugasyon reaksiyonlarıyla aralarında olası bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur [158].

Baş-Boyun kanseri üzerine etkisi

Baş ve boyun skuamöz hücre karsinomları (HNSCC) dünya çapında en çok görülen altıncı kanser türüdür. HNSCC'de; cerrahi, platinum esaslı kemoterapi, radyasyon içeren tedavi protokolleri hasta morbiditesiyle sonuçlanabilir. Sonuç olarak, terapötik etkilerden taviz vermeden yan etkilerin ve toksisitenin azalmasına izin veren uygun tedavi protokollerini artırmak için adjuvan kemoterapilerin geliştirilmesine yönelik büyük bir ilgi vardır. Kurkumin de HNSCC tedavisi için potansiyel adjuvan kemoterapötik bir ajandır [128].

Akciğer kanseri üzerine etkisi

Kurkuminin, akciğer ve karaciğer kanserini de içeren birçok kanser hücrelerinde antitümör aktivite ve apoptotik etki gösterdiği ortaya konmuştur. Huang ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, BALB/c fareleri oral olarak N-bis(2-Hidroksipropil)nitrozamin (DHPN) ile işleme tabi tutulduktan sonra kurkuminin, pulmoner ve karaciğer adenom formasyonunu ve büyümesini inhibe etmedeki yeteneği değerlendirilmiştir. Hayvanlar, kurkuminin multiple dozları intraperitoneal olarak verilmeden önceki 14 gün boyunca sudaki DHPN ile işleme tabi tutulmuştur. 200 µM kurkuminin akciğer ve karaciğer tümör çokluğunu sırasıyla %37 ve %30 oranında azalttığı bulunmuştur. Sonuçlar kurkuminin, BALB/c farelerinde pulmoner ve karaciğer adenom formasyonunu ve büyümesini önemli derecede inhibe ettiğini göstermiştir [159].

Saha ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, PC-9 insan akciğer hücrelerinde GADD45 ve 153 ve apoptotik indüksiyon arasındaki ilişki incelenmiştir. GADD45, tümör supresör p53'ün efektör genidir ve GADD153, kanserin önlenmesinin selüler fonksiyonuyla ilişkilidir. Bu çalışmada kurkumin, p53'den bağımsız olarak GADD45 ve 153 ekspresyonunu artırmıştır. Kurkumin, ayrıca PC-9 hücrelerinin büyümesini inhibe etmiş ve hücre siklusundaki apoptozisin güçlü indüksiyonunuyla takip edilen

G₁/S arrestini indüklemiştir. PC-9 hücreleriyle elde edilen bütün sonuçlar; kurkuminin PC-9 insan akciğer hücrelerindeki anti-kanser aktivitesinin başlıca mekanizmasının, kurkumin tarafından GADD45 ve 153'ün artışı olduğu ortaya koymuştur [160].

2.3.8. Turmerik ve kurkuminoit içeren preparatlar [161]

Türkiye'de bulunan Turmerik içeren preparatlar

- Curcumin Extract kapsül 360 mg 60 kapsül/kutu (Tarım Bakanlığı onaylı)
- Artichoke plus kapsül 60 kapsül/kutu (Tarım Bakanlığı onaylı)
- Artichoke Leaf Extract 60 kapsül/kutu (Tarım Bakanlığı onaylı)
- BA Artichoken plus kapsül 60 kapsül/kutu (Tarım Bakanlığı onaylı)
- Life Time Q-Advanced Milk Thistle Formula kapsül 90 kapsül/kutu (Tarım Bakanlığı onaylı)
- Quantamin kapsül 90 kapsül/kutu (Tarım Bakanlığı onaylı)
- Osteoflex film tablet 90 tablet/kutu (Sağlık Bakanlığı onaylı)
- CQ complex kapsül 60 kapsül/kutu (Tarım Bakanlığı onaylı)
- Echinoxil DK kapsül 60 kapsül/kutu (Tarım Bakanlığı onaylı)
- Voonka One and Only Multivitamin 60 kapsül/kutu (Tarım Bakanlığı onaylı)
- Turmeric Curcumin 500 mg 100 kapsül/kutu (Tarım Bakanlığı onaylı)

Turmerik içeren diğer preparatlar

- Billerol
- Original Grosser Bittner Balsam
- Pankreaticum (Injection)
- Ventracid N

Türkiye'de bulunan kurkuminoit içeren preparatlar

- Macuvis+Complete-S kapsül 60 kapsül/kutu (Tarım Bakanlığı onaylı)
- Ocuvis kapsül 120 kapsül/kutu (Tarım Bakanlığı onaylı)

Kurkuminoit içeren diğer preparatlar

- Silimar tablet 30 tablet/kutu

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereçler

Türkiye’de bulunan bazı *Curcuma longa* L. (Zerdeçal) preparatları;

1. Curcumin Extract (2 seri örnek)
2. Macuvis+Complete S (2 seri örnek)
3. Life Time Advanced Milk Thistle Formula (2 seri örnek)
4. BA Artischocken Plus (2 seri örnek)
5. Turmeric Curcumin (2 seri örnek)
6. Osteoflex (2 seri örnek)
7. Ocuvis (1 seri örnek)

Deneyisel çalışmalarımızda materyal olarak; yukarıda gösterilmiş Türkiye’de mevcut bazı zerdeçal preparatları ve aktardan alınan *Curcuma longa* L. rizomlarının toz ve bütün drogları kullanılmıştır. Materyallerin ticari adları, üretici/ithalatçı firmaları, farmasötik formları, numaraları ve kullanılan seri Numaraları Çizelge 3.1, görünüşleri ise Resim 3.1, 3.2, 3.3, 3.4, 3.5, 3.6, 3.7, 3.8 ve 3.9’da verilmiştir. Ayrıca kullanılan preparatların etiket içerikleri de ilerleyen sayfalarda sunulmuştur.

Çizelge 3.1. Çalışma materyellerinin ticari adları,numaraları,üretici/ithalatçı firmaları,kullanılan seri numaraları ve farmasötik formları

Preparat adı	Üretici/ithalatçı firma	Materyal no	Seri no	Farmasötik form
Curcumin Extract	MyocoPro Ltd	1 (CU-1)	C95251-5638	Kapsül
		2 (CU-2)	C101803-8744	
Macuvis+Complete S	ScienceBased Health LLC	3 (CU-3)	1110157	Kapsül
		4 (CU-4)	1003002	
Life Time Advanced Milk Thistle Formula	NutraPure	5 (CU-5)	140612	Kapsül
		6 (CU-6)	150807	
BA Artischocken Plus	Biopreap Handels GmbH	7 (CU-7)	1010048	Kapsül
		8 (CU-8)	1002098	
Turmeric Curcumin	GNC	9 (CU-9)	538IJK812	Kapsül
		10 (CU-10)	2771EL1812	
Osteoflex	HealthAid	11 (CU-11)	1703	Tablet
		12 (CU-12)	0706	
Ocuvis	ScienceBased Health LLC	13 (CU-13)	1003188	Kapsül
Bütün zerdeçal rizomları	Aktar	14 (CU-14)	Aktar	Drog
Toz zerdeçal rizomları	Aktar	15 (CU-15)	Aktar	Drog

3.1.1. Kullanılan *Curcuma longa* L. preparatlarının etiket içerikleri

Curcumin Extract'in etiket içeriği (Numune 1 ve 2)

1 kapsül için:

Konsantre *Curcuma longa* ekstresi (18:1)..... 360 mg
(min %95 kurkuminoit)

Macuvis+Complete S'in etiket içeriği (Numune 3 ve 4)

1 kapsül için:

Vitamin A.....	125 IU
Vitamin C.....	187,5 mg
Vitamin D.....	225 IU
Vitamin E.....	100 IU
Tiyamin.....	1,125 mg
Riboflavin.....	1,25 mg
Niyasin.....	2,5 mg
B6 vitamini	5 mg
Folik Asit.....	50 mcg
Kalsiyum Folinat.....	50 mcg
B12 vitamini.....	25 mcg
Biyotin.....	25 mcg
Pantotenik asit.....	3,125 mg
Kalsiyum	25 mg
İyodin.....	18,75 mcg
Magnezyum.....	25 mg
Çinko.....	20 mg
Selenyum.....	17,5 mcg
Bakır.....	0,5 mg
Mangan.....	0,625 mg
Krom.....	25 mcg
Molibdenum.....	9,375 mcg
Torin.....	25 mg
Astilsistein.....	18,75 mg
Limon Biyoflavanoidleri.....	12,5 mg
Kuersetin.....	12,5 mg

Turmerik (%50 kurkuminoit).....	6,25 mg
Alfa Lipoik asit.....	5 mg
Ginkgo yaprak özü.....	5 mg
Yaban mersini meyve özü.....	3,75 mg
<i>Vitis vinifera</i> (üzüm) çekirdeği özü.....	3,75 mg
Lutein.....	2,5 mg
Likopen.....	0,5 mg
Trans-resveratrol.....	312,5 mcg
Boron.....	250 mcg
Zeaksantin.....	250 mcg
Vanadyum.....	3,75 mcg

Life Time Advanced Milk Thistle Formula'nın etiket içeriği (Numune 5 ve 6)

3 kapsül için:

Dandelion (<i>Taraxacum officinale</i>).....	1000 mg
Milk Thistle (<i>Silybum marianum</i>).....	250 mg
Turmerik (<i>Curcuma longa</i>).....	200 mg

BA Artischocken Plus'in etiket içeriği (Numune 7 ve 8)

2 kapsül için:

Enginarekstraktı.....	400 mg
Meryemana dikenli ekstrektı.....	200 mg
Zerdeçöp (rizom) ekstrektı.....	90 mg

Turmeric Curcumin'in etiket içeriği (Numune 9 ve 10)

1 kapsül için:

Zerdeçöp (<i>Curcuma longa</i>) kök (rizom) ekstrektı.....	500 mg
(%95 kurkuminoid)	

Osteoflex'in etiket içeriği (Numune 11 ve 12)

1 kapsül için:

Glukozamin sülfat.....	500 mg
Kondroitin sülfat.....	400 mg
Vitamin C.....	100 mg
Manganez.....	2 mg
Zerdeçal.....	100 mg
Mikrokristalin selüloz.....	278 mg
Maltodekstrin.....	53 mg
Silikon dioksit.....	32 mg
Stearik asit.....	16 mg
Magnezyum stearat.....	12 mg
Titanyum dioksit.....	14,3 mg
Sarı, kırmızı ve siyah demir oksit.....	1,1 mg
Kaprik trigliserit.....	16 mg
Hipromelloz.....	16 mg

Ocuvis'in etiket içeriği (Numune 13)

4 kapsül için:

Vitamin A.....	5000 IU
Vitamin C.....	400 mg
Vitamin D.....	900 IU
Vitamin E.....	200 IU
Tiyamin.....	9 mg
Riboflavin.....	10 mg
Niyasin.....	20 mg
Vitamin B6.....	20 mg
Folat.....	400 mcg
Vitamin B12.....	100 mcg
Biotin.....	200 mcg
Pantotenik asit.....	25 mg
Kalsiyum.....	100 mg
İodin.....	150 mcg
Magnezyum.....	100 mg
Zink.....	25 mg

Selenyum.....	100 mcg
Bakır.....	2,5 mg
Manganez.....	5 mg
Kromyum.....	200 mcg
Molibdenum.....	75 mcg
Taurin.....	200 mg
Limon flavanoidleri.....	175 mg
Asetilsistein (NAC).....	150 mg
<i>Broccoli sprout</i> ekstraktı.....	75 mg
<i>Green tea leaf</i> ekstraktı.....	50 mg
Kuersetin.....	50 mg
<i>Ginkgo leaf</i> ekstraktı.....	40 mg
Üzüm (<i>Vitis vinifera</i>), tohum ekstraktı.....	30 mg
Turmerik (%95 kurkuminoid).....	25 mg
Alfa lipoik asit.....	20 mg
Optiprey® Proprietary Blend.....	20 mg
<i>Bilberry fruit</i> ekstraktı.....	15 mg
<i>Pomegranate fruit</i> ekstraktı.....	15 mg
Lutein.....	7 mg
Trans-resveratrol.....	2,5 mg
Boron.....	2 mg
Likopen.....	2 mg
Zeaksantin.....	1 mg
Vanadyum.....	20 mcg
Karetenoid karışımı.....	17 mcg



Resim 3.1. Numune 1 ve 2



Resim 3.2. Numune 3 ve 4



Resim 3.3. Numune 5 ve 6



Resim 3.4. Numune 7 ve 8



Resim 3.5. Numune 9 ve 10



Resim 3.6. Numune 11 ve 12



Resim 3.7. Numune 13



Resim 3.8. Numune 14



Resim 3.9. Numune 15

3.2. Yöntem

Türkiye’de bulunan bazı zerdeçal preparatlarının ve aktar numunelerinin önce hekzan, diklorometan, etil asetat ve metanol ekstraktları hazırlanmış; ince tabaka kromatografisi (İTK) ile analizleri yapılmıştır. Hazırlanan diklorometan ekstraktları 2,2-difenil-1-pikril-hidrazil (DPPH) serbest radikal süpürücü etkileri yönünden incelenmiştir. Avrupa Farmakopesi 7.0 ve 7.7 referans alınarak aktar numunelerinin; makroskopik ve mikroskopik incelemeleri, su ve total kül miktar tayinleri, uçucu yağ ve disinnamomil metan türevlerinin analizleri yapılmıştır. Ayrıca numunelerdeki kurkumin miktar tayini HPLC yöntemi kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

3.2.1. Farmakope analizleri

Farmakope analizleri; Avrupa Farmakopesi 7.0’da verilen Turmeric, Javanese (*Curcuma xanthorrhizae* rhizoma) ve Avrupa Farmakopesi 7.7’de verilen Turmeric Rhizome (*Curcuma longa* rhizoma) monografları esas alınarak aktardan alınan toz ve bütün drog numunelerine yapılmıştır.

Mikroskopik analiz

Aktardan alınan toz ve bütün drog numunelerinin mikroskopik analizleri için Leica CME marka elektrik mikroskobu kullanılmıştır. Bütün drog numuneleri inceleme yapılmadan önce havanda dövülerek toz haline getirilmiştir. Mikroskoptaki görüntüler Samsung NV8/Landiao dijital fotoğraf makinesiyle çekilmiştir.

Mikroskop ile inceleme için toplu iğne ucu ile alınan numune reaktif damlatılan lam üzerine yayıldıktan sonra üzerine hava kabarcığı kalmayacak şekilde lamel kapatılıp, hafifçe ısıtılmıştır. Reaktif olarak kloralhidrat R ve gliserol R (1:2, h/h) kullanılmış, 10x10 ve 10x40 büyütülerek inceleme yapılmıştır [163].

Makroskopik analiz

Curcuma longa L. rizomları; oval, oblong-oval ya da silindirik şekilli genellikle kısa dallı, 6 cm uzunluğunda ve 15 mm kalınlığındadır. Yüzeyi; hafifçe tozlu, lekeli; kahverengimsi-sarı, sarı ya da kahverengimsi-gri renklidir [163].

Su miktar tayini

Su miktar tayini, drogda bulunan suyun ksilol buharı ile sürüklenmesi ve soğutucuda ayrılan suyun dereceli kısımda toplanıp ölçülmesi esasına dayanır. Bu yöntemle su miktar tayini için kullanılan alet; dereceli toplayıcı tüp (0,1 ml'lik aralıklarla derecelendirilmiş), soğutucu ile bağlanmış silindirik tüp ve bunlara tüp vasıtasıyla bağlı balondan oluşur.

Çalışmamızda 150 ml ksilol R ve 15 g toz haline getirilmiş drog, kuru balon içerisine konulmuş ve elektrikli ısıtıcıda ısıtılmıştır. Isıtmaya distile olan ksilol berraklaşınca kadar (2 saat) devam edilmiştir. Distilasyon tamamlandıktan sonra ısıtmaya son verilmiş ve suyun toplandığı dereceli tüp oda sıcaklığına gelene kadar yaklaşık 30 dakika beklenmiştir. Tüpte bulunan su ve ksilol tabakaları tamamen ayrıldığında suyun hacmi okunmuş ve numunedeki yüzdesi kg'da ml (ml/kg) olarak hesaplanmıştır. Numunedeki su miktarı en fazla 120 ml/kg olmalıdır [163].

Total kül miktar tayini

Kül, bir drog yakılıp organik maddeleri uzaklaştırıldığında anorganik maddelerin oluşturduğu kalıntıdır. Drogların iyi temizlenip temizlenmedikleri veya taşış edilip edilmediğinin anlaşılması açısından kül miktarı önemlidir. Total külde, fizyolojik kül ve bitki yüzeyine yapışmış toprak, kum gibi fizyolojik olmayan külün tamamı tayin edilir.

Çalışmamızda temizlenmiş boş kroze 30 dakika kor haline gelinceye kadar kızdırılmış, desikatörde soğutulmuş ve tartılmıştır. 1,00 g toz edilmiş drog sabit tartıma getirilmiş kroze konmuş, 100-105°C'de 1 saat kurutulmuş ve sabit

tartıma kadar fırında $600^{\circ}\text{C}\pm 25^{\circ}\text{C}$ 'ye kadar yakılmıştır. Her yakmadan sonra kroze desikatörde soğumaya bırakılmıştır. İşlem boyunca herhangi bir zamanda alev oluşmamasına dikkat edilmiştir. Sabit tartıma geldikten sonra tartım alınarak drog miktarı üzerinden % kül miktarı hesaplanmıştır. Total kül %7'den fazla olmamalıdır [163].

Uçucu yağ miktar tayini

Bitkisel droglardaki uçucu yağ tayini, su distilasyonu ile elde edilen uçucu yağ miktarını volumetrik olarak ölçen özel bir cihazda yapılır. Kullanılan bu cihazlarda, uçucu yağ tutmak için ksilen kullanılır. Distilat dereceli bir tüpte toplanır ve sulu faz distilasyon kabına otomatik olarak geri döner.

Çalışmamızda distilasyona başlamadan önce balon, distilasyon sıvısı olarak 400 ml su R ile doldurulmuştur. Ölçekli tüpe 0,5 ml ksilen R konulmuştur. Bu balon ısıtılarak içerisindeki suyun kaynaması sağlanmıştır. Yarım saat sonra ısıtmaya son verilmiş ve 10 dakika sonra ksilen hacmi okunup kaydedilmiştir. Daha sonra drog toz haline getirilmiş, tayin için hemen 2,5 gramı içinde 400 ml su R bulunan balonun içine eklenmiş ve 3 saat distillenmiştir. Distilasyon bittikten sonra ısıtma kesilmiş ve en az 10 dakika sonra dereceli tüpte bulunan ksilen miktarı ml cinsinden okunmuştur. Önceden not edilmiş ksilen miktarı bu miktardan çıkarılmıştır. Fark, kullanılan drogdaki uçucu yağ miktarını vermiş, sonuç ml/kg olarak hesaplanmıştır. Drogda bulunan uçucu yağ miktarı en az 25 ml/kg olmalıdır [163].

Disinnamomil metan türevlerinin tayini

0,1 g toz haline getirilmiş droğun üstüne 60 ml glasiyel asetik asit R ilave edilmiş ve 90°C su banyosunda 60 dakika boyunca ısıtılmıştır. Bunun üstüne 2 g borik asit R, 2 g oksalik asit R eklenmiş ve yine 90°C su banyosunda 10 dakika boyunca ısıtılmıştır. Soğumasına izin verilmiş, glasiyel asetik asit R ile 100 ml'ye dilüe edilmiş ve sallanmıştır. Berrak üst fazın 5 ml'si glasiyel asetik asit R ile 50 ml'ye dilüe edilmiştir. Glasiyel asetik asit R kullanılarak 530 nm'de absorpsiyon ölçülmüştür.

Kurkumin olarak ifade edilen disinnamomil metan türevlerinin içeriğinin yüzdesi hesaplanırken aşağıdaki eşitlik kullanılmıştır:

$$\frac{A \times 0,426}{m}$$

(3.1)

i.e. kurkuminin spesifik absorpsiyonu 2350 olarak alındı.

A: 530 nm'deki absorpsiyon

m: incelenmiş droğun ağırlığı (gram)

Disinnamomil metan türevleri en az %1 oranında olmalıdır [162].

3.2.2. İTK analizleri

Test çözeltisi: 1 g toz edilmiş numuneye 10 ml etanol R (%96) ilave edilmiş, ara sıra çalkalayarak 30 dakika beklenmiş ve süzgeç kağıdı kullanılarak süzölmüştür. Elde edilen filtrat, test çözeltisi olarak kullanılmıştır. Elde edilen çözeltiye yaklaşık olarak aynı miktarlarda alınarak, yarı kantitatif çalışılmıştır.

Referans çözelti: 20 mg kurkuminoit test çözeltilerinin miktarından daha az olacak şekilde etanol R'de çözöldükten sonra kullanılmıştır.

Plak: Silika gel 60 (Merck)

Hareketli faz: Glasiyel asetik asit R:Toluen R (20:80, h/h) (20 ml:80 ml)

Kurutma: Havada

Revelatör: Anisaldehit R solüsyonu

Tespit: Plak havada kuruduktan sonra, Anisaldehit R solüsyonu plağa püskürtölmüş, 10 dakika boyunca etövide 100-105°C'de ısıtılmış ve 365 nm ultraviyole (UV) ışıkta incelenmiştir [163].

3.2.3. Hekzan, diklorometan, etil asetat ve metanol ekstralarının hazırlanması

Toz haline getirilen numuneler belirli miktarlarda tartılarak erlenlere aktarılmış, üzerlerine solvan ilave edilerek beherlerin ağzı kapatılmıştır. Bu şekilde 2-3 gün bekletildikten sonra beherlerin ağzı açılmış ve çift kat süzgeç kağıdı kullanılarak balonların içine süzölmüştür. Balonların içindeki filtratlar rotavapor kullanılarak distillenmiştir. Elde edilen distilatlar minimum miktarda solvanla çözölerek önceden tartılarak ağırlığı not edilmiş flakonlara aktarılmıştır. Bu flakonlar içlerindeki solvanlar tamamen buharlaşana kadar ağzı açık olarak bekletilmiştir.

Çalışmamızda solvan olarak sırasıyla hekzan, diklorometan, etil asetat ve metanol kullanılmıştır. Her bir solvanın ekstresi yukarıdaki işlem dizisi 3 kez tekrarlanarak elde edilmiştir. Bir solvandan diğerine geçilirken erlende kalmış olan tozun tamamen kuruması sağlanmıştır. Bu şekilde hekzan, diklorometan, etil asetat ve metanol ekstraları hazırlanmıştır.

3.2.4. Hazırlanan diklorometan ekstralarının DPPH serbest radikal süpürücü etkilerinin incelenmesi

Ekstrelerin 2,2-difenil-1-pikril hidrazil (DPPH) radikaline karşı süpürücü etkileri, koyu-viyole renkten açık-sarı renge dönüşümün UV/görünür bölgede 515 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçölmesiyle tayin edilmiştir. Çalışmada uygulanan yöntemeye göre [164], 0.138 mg/ml DPPH solüsyonu ölçömlerden önce hazırlanmış ve ekstre solüsyonlarından 10 µl alınarak, üzerlerine 90'ar µl DPPH solüsyonu ilave edilmiştir. Daha sonra ekstre ve DPPH solüsyonları, karanlıkta, oda sıcaklığında 30 dakika bekletilerek inkübe edilmiştir. Kör olarak etanol kullanılarak tüm solüsyonların absorbansları 515 nm'de ELİSA mikropalak okuyucuda (Versamax tunable microplate reader, ABD) okutulmuştur. Tüm ekstralar için deney üç paralelli olarak uygulanmış ve gallik asit referans madde olarak kullanılmıştır.

% İnhibisyon ise şu formüle göre hesaplanmıştır:

$$\% \text{ İnhibisyon} = [(A_B - A_A) / A_B] \times 100$$

(3.2)

A_B: DPPH stok solüsyonunun absorbanası

A_A: Örnek solüsyonunun absorbanası

3.2.5. HPLC ile kurkumin miktar tayini

Piyasadan temin edilen preparatlar ve aktardan alınan droglardan belirli miktarda tartılarak balon jojede metanol (HPLC grade) ile 10 ml ye tamamlanmıştır. Bu çözeltiler, kurkumin teşhis ve miktar tayini için LC-MS analizinde kullanılmıştır. Analiz sonuçları, tablo halinde verilmiştir.

LC-MS yöntemi ile yapılan tayinlerde Elektron-sprey İyonizasyon (ESI -) tekniği kullanılmıştır.

HPLC: Waters Alliance

Mass: Waters Micromass ZQ

Detektör: Diod Array, 254 nm

Kolon: Waters x Terra C-18 (4.6 x 25 cm) , 5 µm

Solvan sistemi: A Metanol: Su (50:50)

B Asetonitril

C % 0.1 Formik asit içeren Asetonitril

Solvan bileşimi: A:B:C (25:65:10)

Enjeksiyon hacmi: 2 µl

Akış hızı: 0.55 ml/ dak

Referans: Kurkumin Fluka (CAS 458-37-7)

Kurkumin tayini için eksternal standart yöntemi kullanıldı.

Kurkumin stok çözeltisi

Kurkumin miktar tayininde kullanılmak üzere; 5 mg Kurkumin (Fluka) tam olarak tartıldı, balon jojede metanolde çözülerek, 10 ml ye tamamlandı. Stok çözeltiden

0,01; 0,02; 0,04 ve 0,1 µl/ml kurkumin ile pik alanlarına göre kalibrasyon eğrisi çizildi. Lineer regresyon metodu kullanıldı.

LC-MS ile miktar tayini analizleri Ankara Üniversitesi Merkez Laboratuvarında yapılmıştır. Yardımlarından dolayı Prof.Dr. Hakan GÖKER'e teşekkür ederiz.

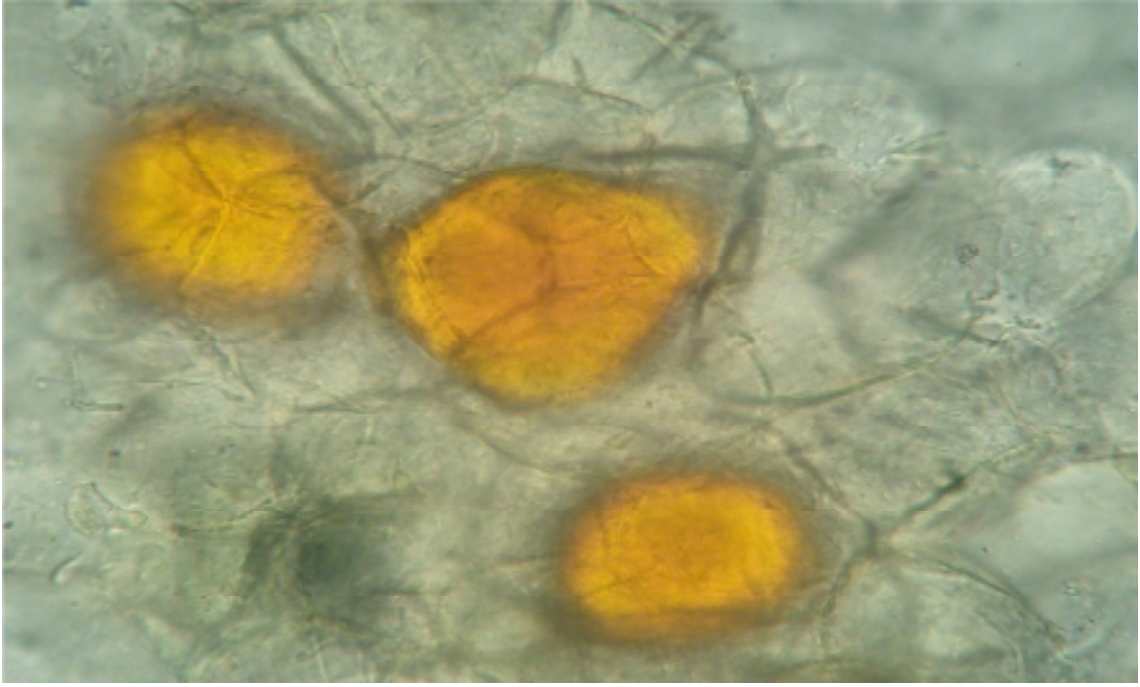
4. BULGULAR

4.1. Farmakope Analizleri

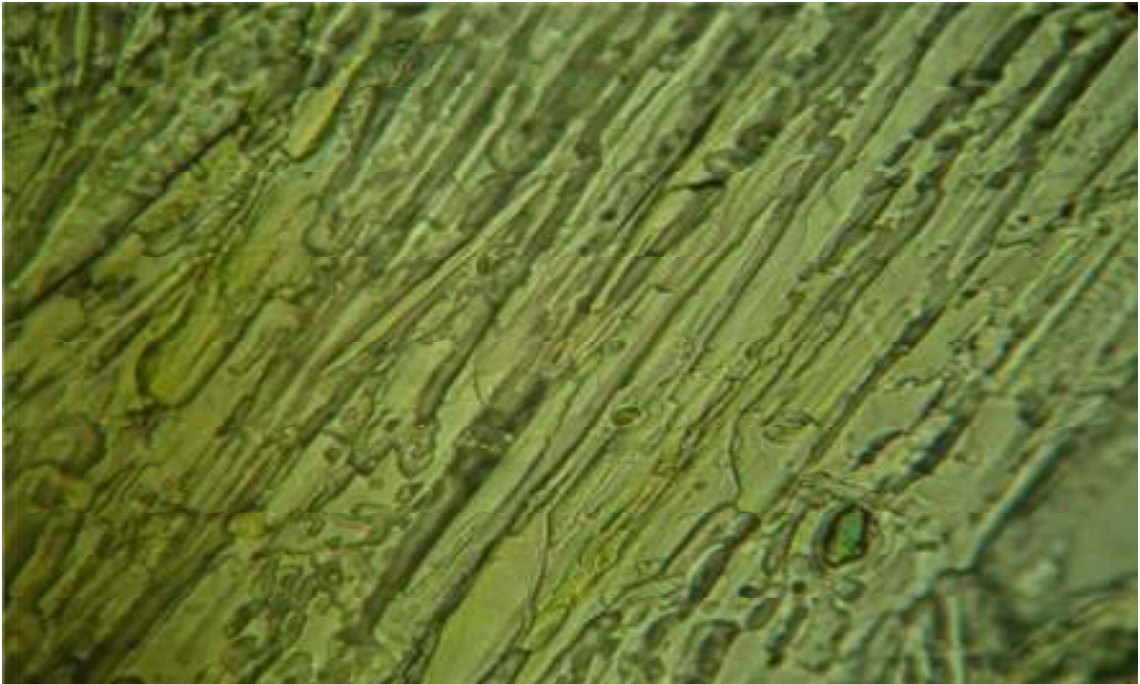
4.1.1. Mikroskopik analiz

Mikroskopik analizde, kloralhidrat R ile incelenen numunelerde; turuncu sarı ya da sarımsı kahverengi salgı hücreleriyle renksiz parenkima hücreleri (Resim 4.1), ağ şeklinde kalınlaşmış damar parçaları (Resim 4.2), spiral şeklinde kalınlaşmış damar parçaları (Resim 4.3), nadiren oblik yüzey görüntüsünde kahverengi mantar parçaları (Resim 4.4), epidermis (Resim 4.5) ve kalın duvarlı tek hücreli sivri trikomalar (diken) (Resim 4.6) görülmüştür.

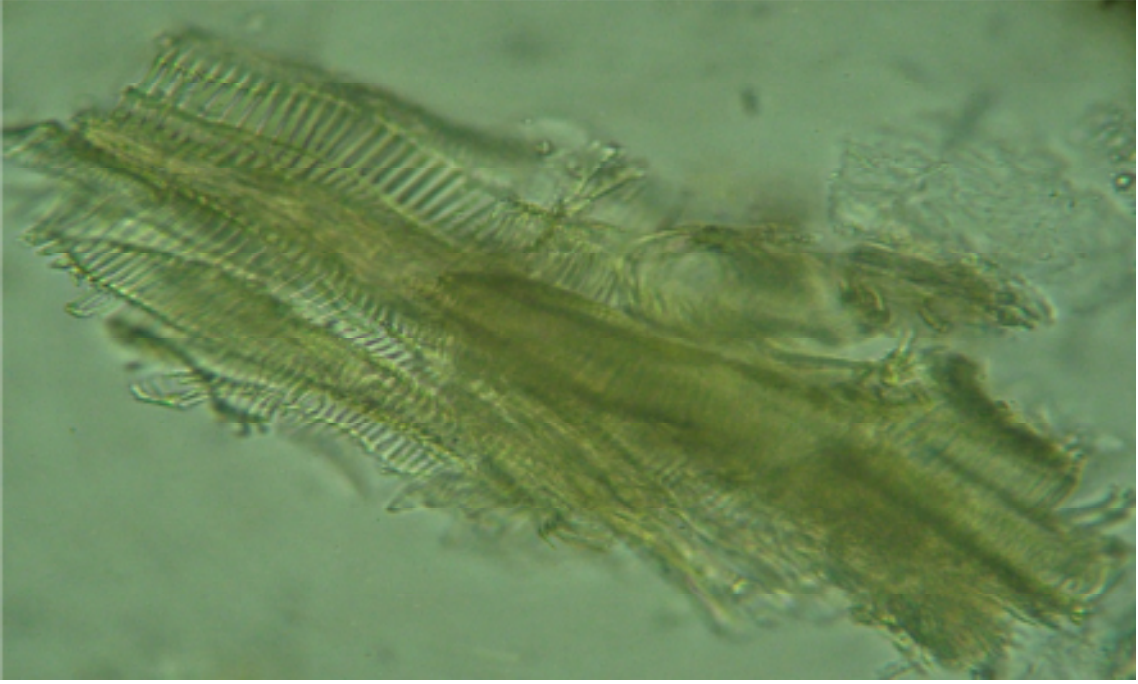
Numuneler, gliserol R (1:2, h/h) ile incelendiğinde ise serbest nişasta granülleri (Resim 4.7) ve jelatinize nişasta taneleriyle dolmuş parenkima hücreleri ve sarı renkli maddeler (Resim 4.8) gözlenmiştir.



Resim 4.1. Turuncu sarı salgı hücreleriyle renksiz parenkima hücreleri
(Kloralhidrat R; 10x40)



Resim 4.2. Ağ şeklinde kalınlaşmış damar parçaları
(Kloralhidrat R; 10x40)



Resim 4.3. Spiral şeklinde kalınlaşmış damar parçaları
(Kloralhidrat R; 10x40)



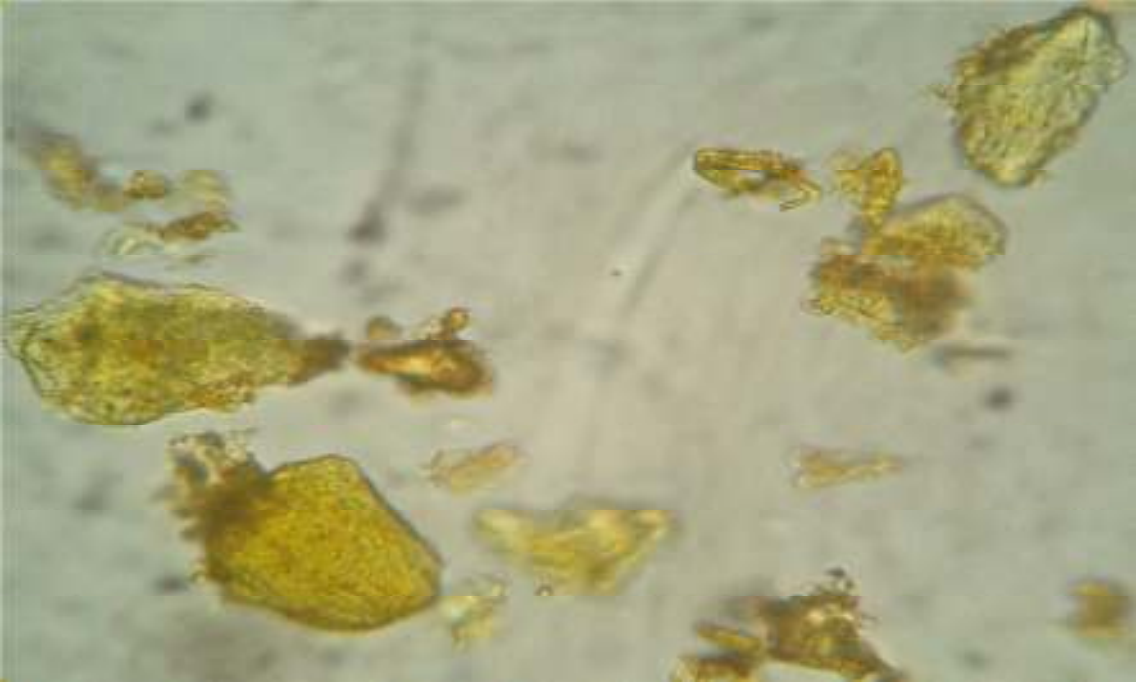
Resim 4.4. Oblik yüzey görüntüsünde kahverengi mantar parçaları
(Kloralhidrat R; 10x40)



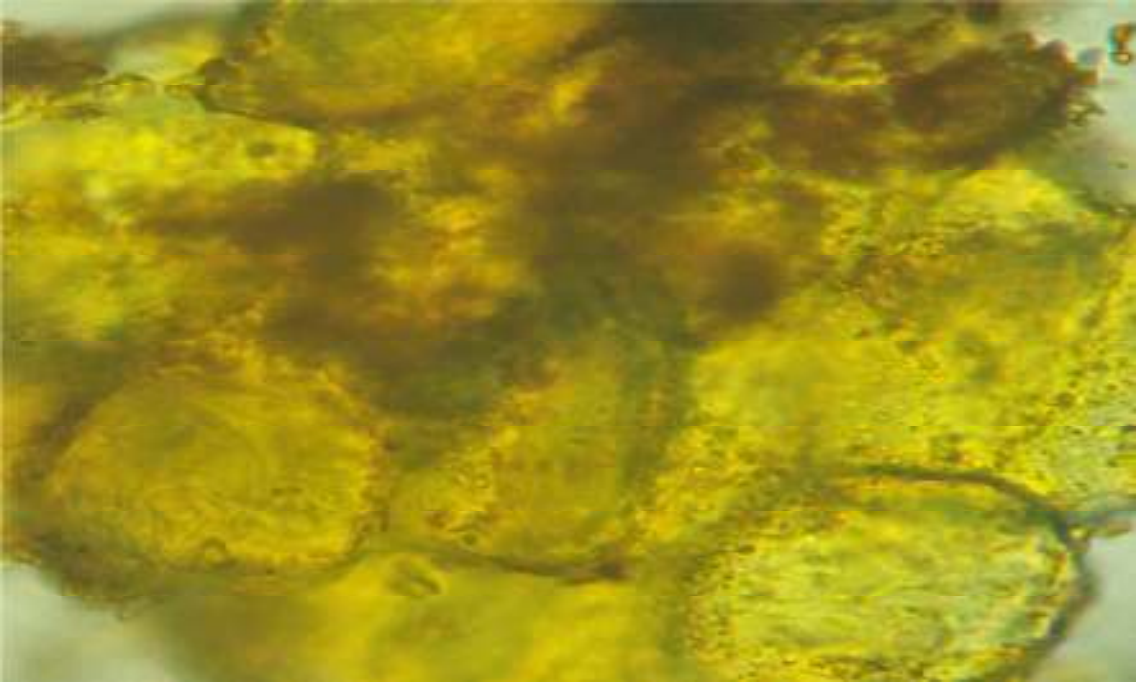
Resim 4.5. Epiderma (Kloralhidrat R; 10x40)



Resim 4.6. Kalın duvarlı tek hücreli sivri trikoma
(Kloralhidrat R; 10x40)



Resim 4.7. Serbest nişasta taneleri (Gliserol R (1:2); 10x40)



Resim 4.8. Jelatinize nişasta taneleriyle dolmuş parenkima hücreleri
(Gliserol R (1:2); 10x40)

4.1.2. Makroskobik analiz

Aktardan alınan 14 numaralı numune (bütün zerdeçal rizomları) genellikle oblong bazıları oval-oblong ve düzensiz şekillidir. Uzunlukları 2 cm ile 6 cm arasında değişmektedir. Yüzeyi tozlu ve lekelidir. Rengi kahverengimsi sarıdır. Aktardan temin edilen 15 numaralı numune (toz zerdeçal rizomları) ise turuncumsu sarı renklidir.

4.1.3. Su miktar tayini

Aktardan temin edilen 14 ve 15 numaralı numunelerden yaklaşık 15,0 g drog alınarak su miktar tayini yapılmıştır. Su miktarı; 14 numaralı numunede 64,99 ml/kg, 15 numaralı numunede ise 99,93 ml/kg olarak hesaplanmıştır.

4.1.4. Total kül miktar tayini

Aktardan alınan 14 ve 15 numaralı numunelerden 3'er örnek alınarak çalışılmış, bulunan sonuçların ortalamaları alınarak total kül miktarı hesaplanmıştır. 3 örneğin ortalaması 14 numaralı numunede %6,54; 15 numaralı numunede %6,77 olarak hesaplanmıştır.

4.1.5. Uçucu yağ miktar tayini

Aktardan temin edilen 14 ve 15 numaralı numunelerden yaklaşık 2,5 g drog alınarak uçucu yağ miktar tayini yapılmıştır. Uçucu yağ miktarı; 14 numaralı numunede 11,99 ml/kg, 15 numaralı numunede ise 21,99 ml/kg olarak hesaplanmıştır.

4.1.6. Disinnamomil metan türevlerinin tayini

Disinnamomil metan türevlerinin tayini için 14 ve 15 numaralı numunelerden yaklaşık 0,1 g drog alınarak farmakope analizinde belirtildiği şekilde çözeltiler hazırlanmıştır. Bu çözeltilerden ve glasiyel asetik asitten 20 µl miktarında 12'şer örnek alınarak 96 kuyucuklu mikroploğa konulmuş, 530 nm'de bu örneklerin absorbans değerleri okunmuştur. Bulunan absorbans değerlerinden yola çıkarak

her bir örnek için disinnamomil metan türevlerinin miktarı hesaplanmış, bu değerlerin standart sapmaları ve ortalamaları bulunmuştur (Çizelge 4.1).

Çizelge 4.1. CU-14 ve CU-15'ten alınan örneklerin disinnamomil metan türevlerinin miktarları, bu değerlerin standart sapmaları ve ortalamaları

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	S.S.	O.D.
CU14	0,283	0,278	0,287	0,262	0,270	0,283	0,291	0,274	0,278	0,283	0,295	0,345	0,020	0,282
CU15	0,374	0,345	0,386	0,378	0,391	0,395	0,341	0,374	0,382	0,399	0,386	0,395	0,017	0,374

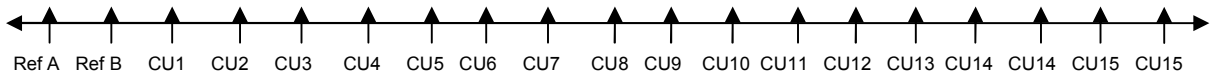
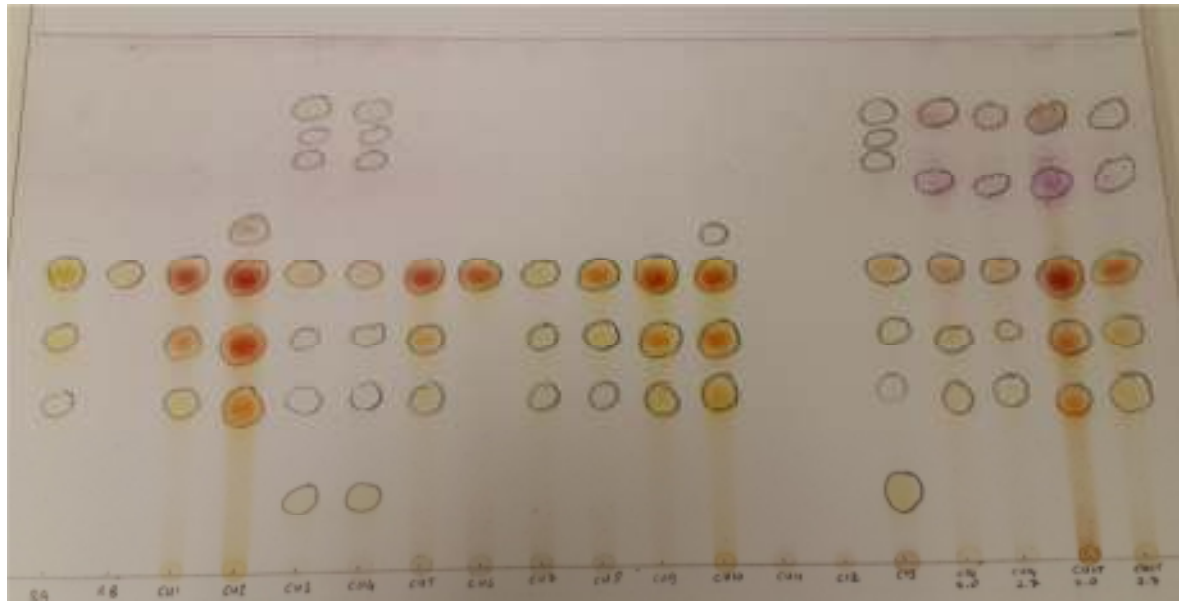
S.S.: Standart sapma, **O.D.:** Ortalama değer

4.2. İTK Analizleri

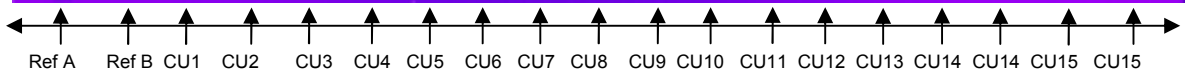
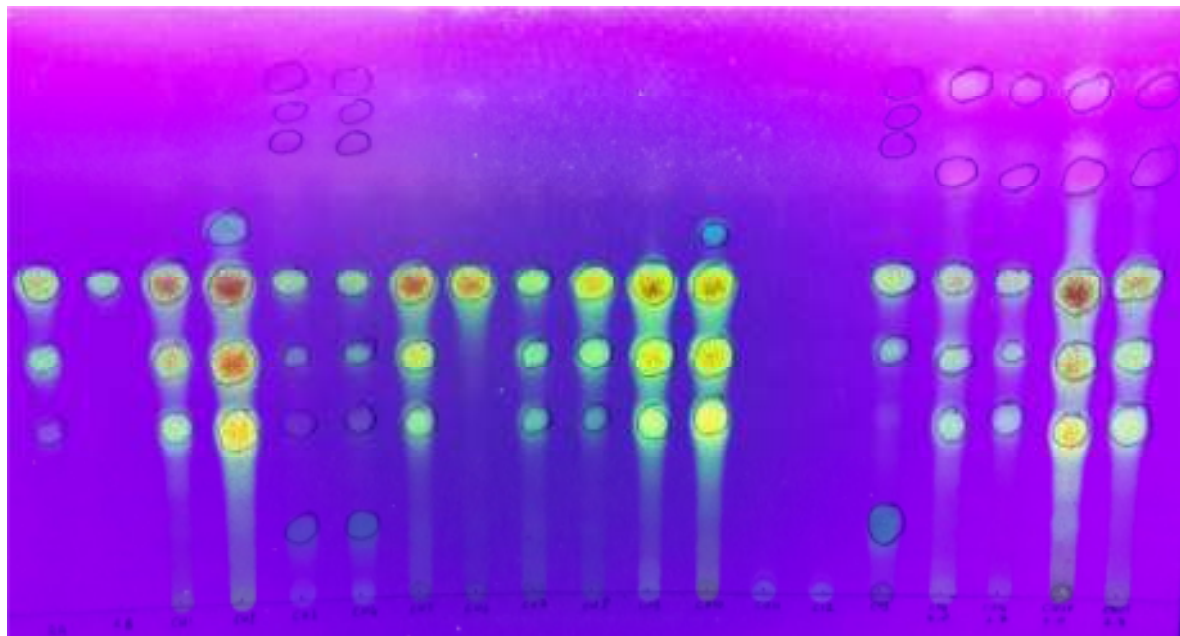
İTK analizleri sırasında 2 adet referans çözelti kullanılmış, bunlar “Referans A (Ref A) (Sigma) (C1386, CAS: 458-37-7)” ve “Referans B (Ref B) (Fluka) (O8511, CAS: 458-37-7)” olarak isimlendirilmiştir. Referans A çözeltisi kurkuminoitlerin, Referans B çözeltisi ise kurkuminin etanolde çözünmesiyle elde edilmiştir. Mobil faz olarak Glasiyel asetik asit R:Toluen R (20:80, h/h) kullanılmıştır. Çalışmamızda yapılan İTK analizlerinde; bu referans çözeltileriyle birlikte numunelerin etanoldeki çözeltileri ve numunelerin hekzan, diklorometan, etil asetat, metanol ekstraktları plaklara tatbik edilmiş; üzerlerine Anisaldehyt R püskürtülüp etüvde 100°C’de 10 dakika bekletildikten sonra 365 nm ultraviyole ışık altında incelenmişlerdir.

Numunelerin etanoldeki çözeltilerinin İTK analizleri, Avrupa Farmakopesi 7.7’de verilen “Turmeric Rhizoma” (*Curcuma longa* rhizoma) monografı esas alınarak yapılmıştır. Bu monografa göre kullanılmış olan Referans A ve bu referans çözeltisiyle aynı lekeleri veren numuneler (1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 9, 10, 14 ve 15) Farmakopeye uygunluk göstermektedir [163].

4.2.1. Numunelerin etanoldeki çözeltilerinin İTK analizi



Resim 4.9. Numunelerin etanol çözeltilerinin İTK'da Anisaldehit R (100°C , 10 dk) sonrası görünüşü



Resim 4.10. Numunelerin etanol çözeltilerinin İTK'da Anisaldehit R (100°C , 10 dk) sonrası 365 nm UV ışık altındaki görünüşü

Çizelge 4.2. Numunelerin etanol çözeltilerinin İTK'da verdikleri lekelerin yoğunlukları, Referans A ve B ile karşılaştırılması

	Numune no														
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Referans A	++	+++	+	+	++		+	++	++	++	-	-		+	+++
Referans B						++					-	-	+		

Çizelgede gösterilmiş olan (+) hafif görünen lekeyi, (++) belirgin lekeyi, (+++) daha belirgin lekeyi; (-) ise numunenin Referans A ya da Referans B ile uyumlu lekeler vermediğini göstermektedir.

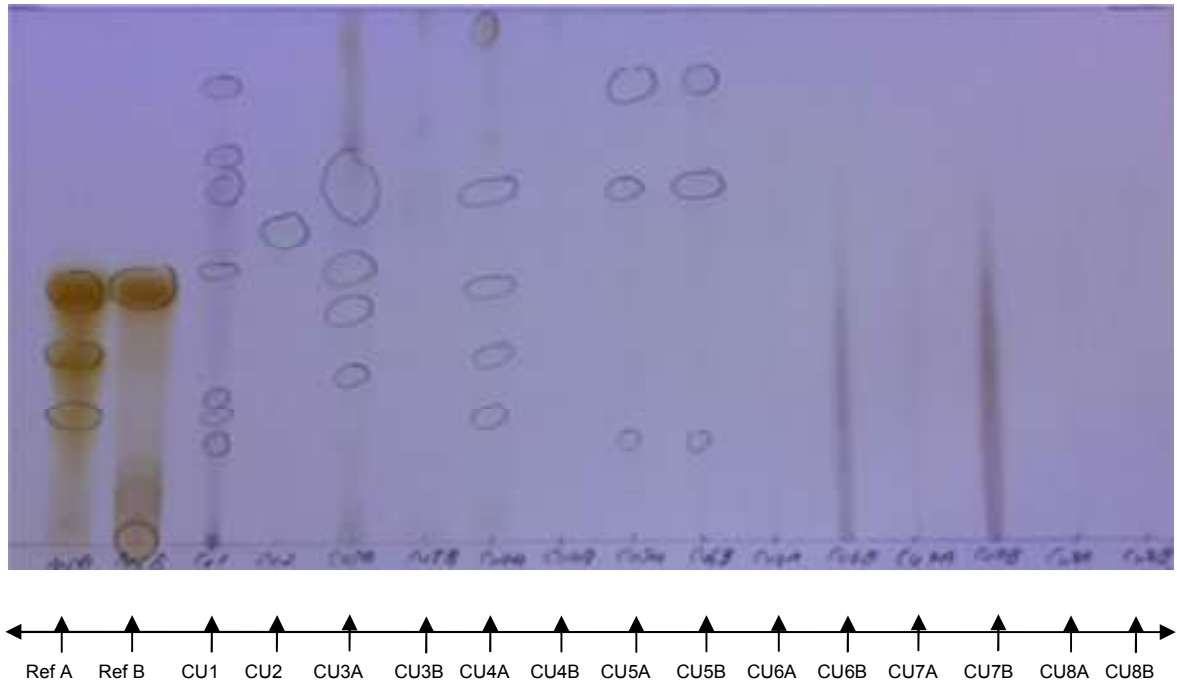
Numune 1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 9, 10, 14 ve 15'te 0,34; 0,42 ve 0,54 Rf değerlerinde üç tane leke vermiş olan Referans A (kurkuminoitler) ile; Numune 6 ve 13'te; 0,54 Rf değerinde bir leke vermiş olan Referans B (kurkumin) ile aynı lekeler saptanmıştır. Numune 11 ve 12 ise herhangi bir leke vermemiştir.

Sonuç olarak Numune 1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 9, 10, 14 ve 15'in İTK analizleri farmakopeye uygundur.

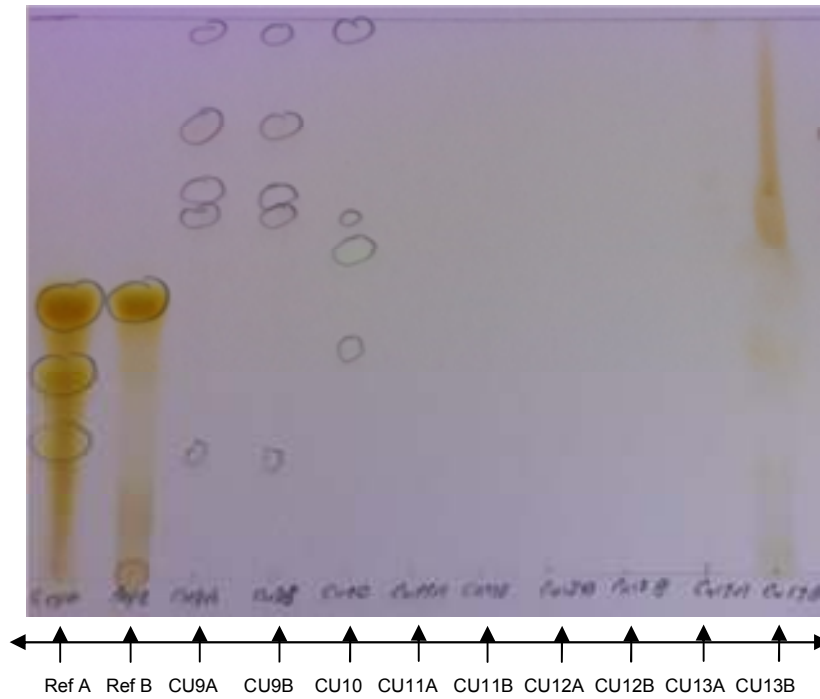
4.2.2. Numunelerin hazırlanan ekstrelerinin İTK analizleri

Bu bölümdeki İTK analizleri, piyasadaki preparatlara (Numune 1-Numune 13) yapılmıştır. Numunelerin hazırlanan ekstrelerinden çöken kısımlar B, geriye kalan çözelti kısımları ise A ile belirtilmiştir. Ayrıca ekstreler tek bir plağa sığmadığı için İTK analizleri sırasında ikişer plağa uygulanmışlardır.

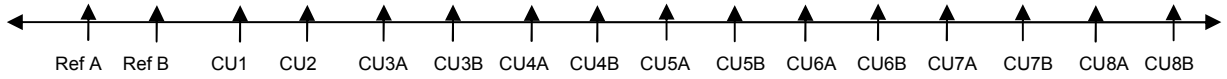
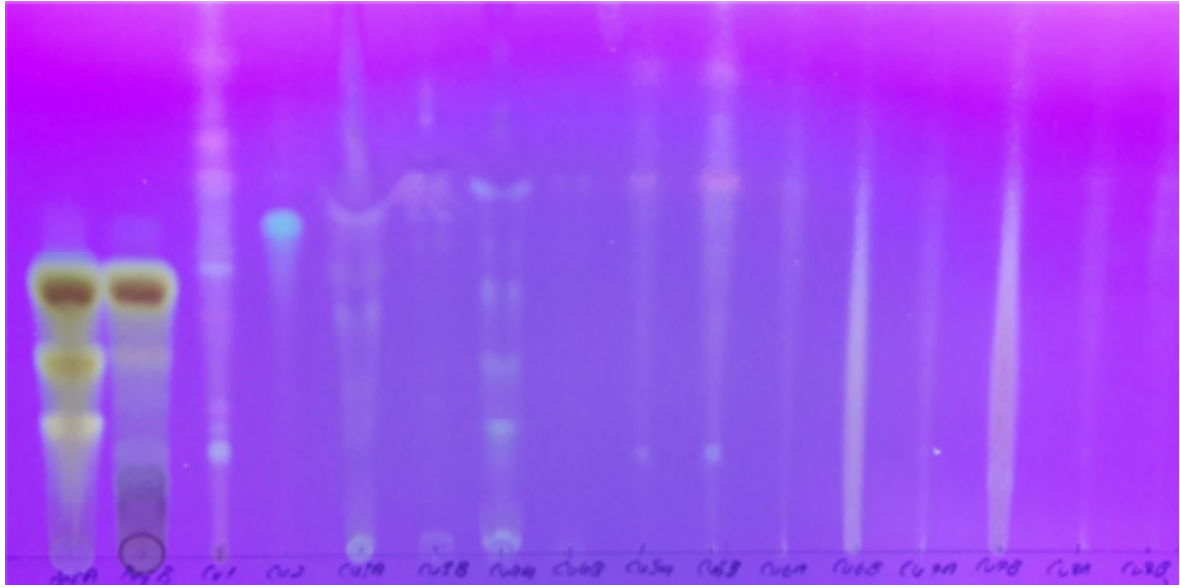
Numunelerin hekzan ekstrelerinin İTK analizi



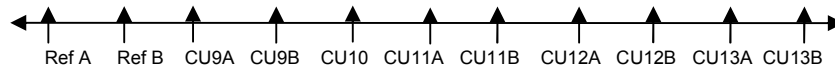
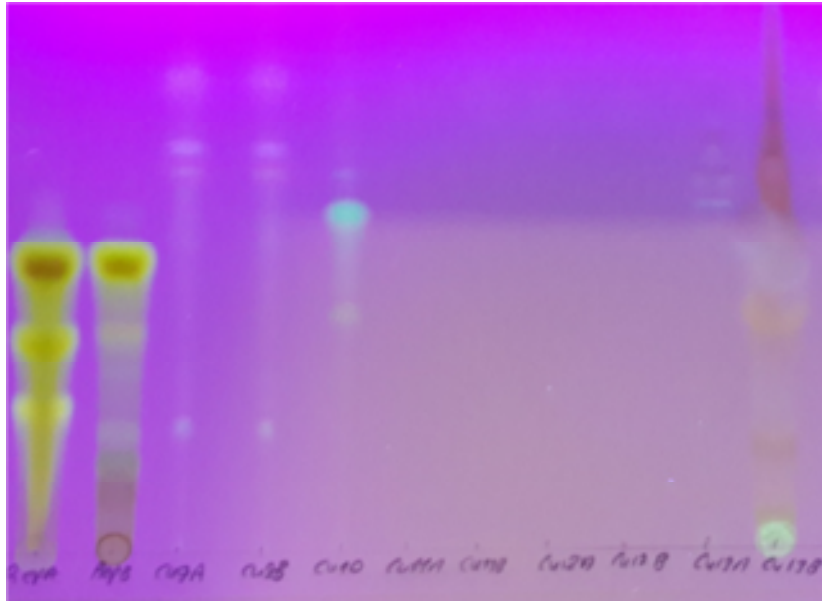
Resim 4.11. Numunelerin hekzan çözeltilerinin İTK'da Anisaldehit R (100°C, 10 dk) sonrası görünüşü (1. plak)



Resim 4.12. Numunelerin hekzan çözeltilerinin İTK'da Anisaldehit R (100°C, 10 dk) sonrası görünüşü (2. plak)



Resim 4.13. Numunelerin hekzan ekstralarının İTK'da Anisaldehit R (100°C , 10 dk) sonrası 365 nm UV ışık altındaki görünüşü (1. plak)



Resim 4.14. Numunelerin hekzan ekstralarının İTK'da Anisaldehit R (100°C , 10 dk) sonrası 365 nm UV ışık altındaki görünüşü (2. plak)

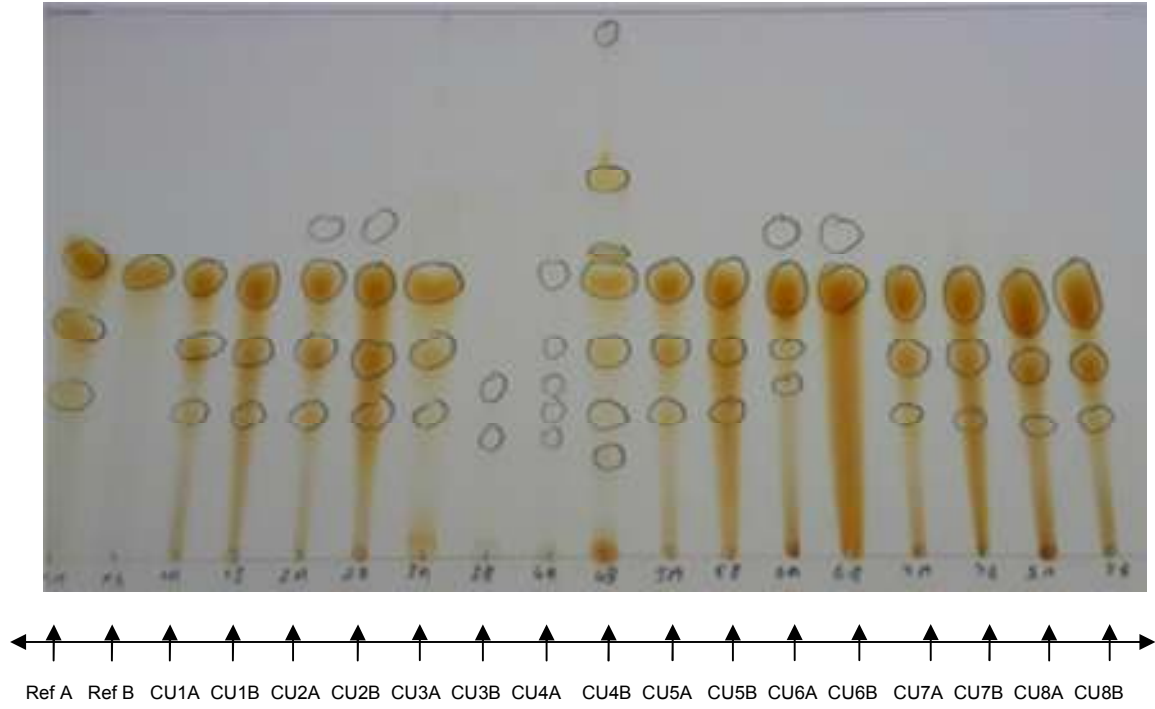
Çizelge 4.3. Numunelerin hekzan ekstralarının İTK'da verdikleri lekelerin yoğunlukları, Referans A ve B ile karşılaştırılması

	Numune no												
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Referans A	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Referans B	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

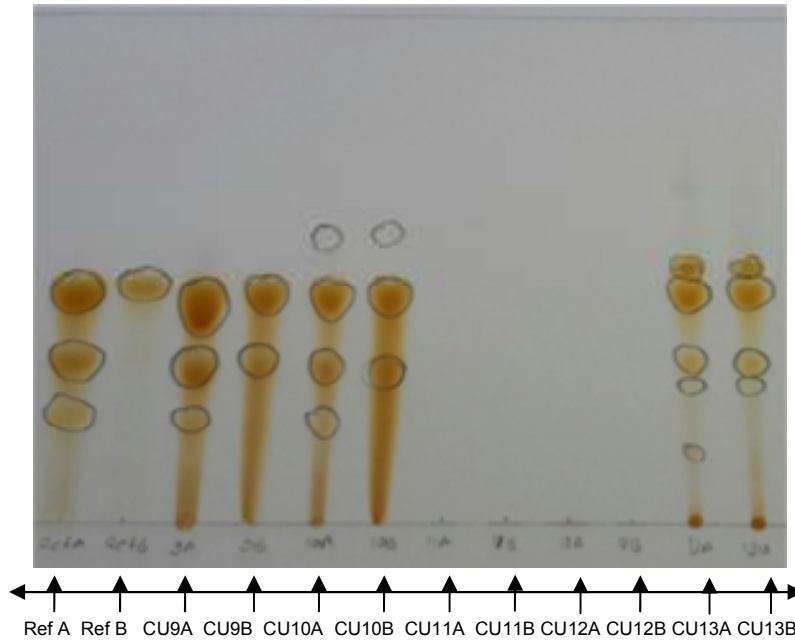
Çizelgede gösterilmiş olan (–), numunenin Referans A ya da Referans B ile uyumlu lekeler vermediğini göstermektedir.

1. plaktaki Numune 1, 2, 3, 4 ve 5 ne 0,23; 0,35 ve 0,47 Rf değerlerinde leke vermiş olan Referans A (kurkuminoitler) ne de 0,47 Rf değerinde leke vermiş olan Referans B (kurkumin) ile uyumlu lekeler vermiştir. 2. plaktaki Numune 9 ve 10; 0,23; 0,35 ve 0,48 Rf değerlerinde leke vermiş olan Referans A (kurkuminoitler) ve 0,48 Rf değerinde leke vermiş olan Referans B (kurkumin) ile aynı lekeleri vermemiştir. Numune 6, 7, 8, 11, 12 ve 13 ise bulundukları plaklarda hiçbir leke vermemiştir.

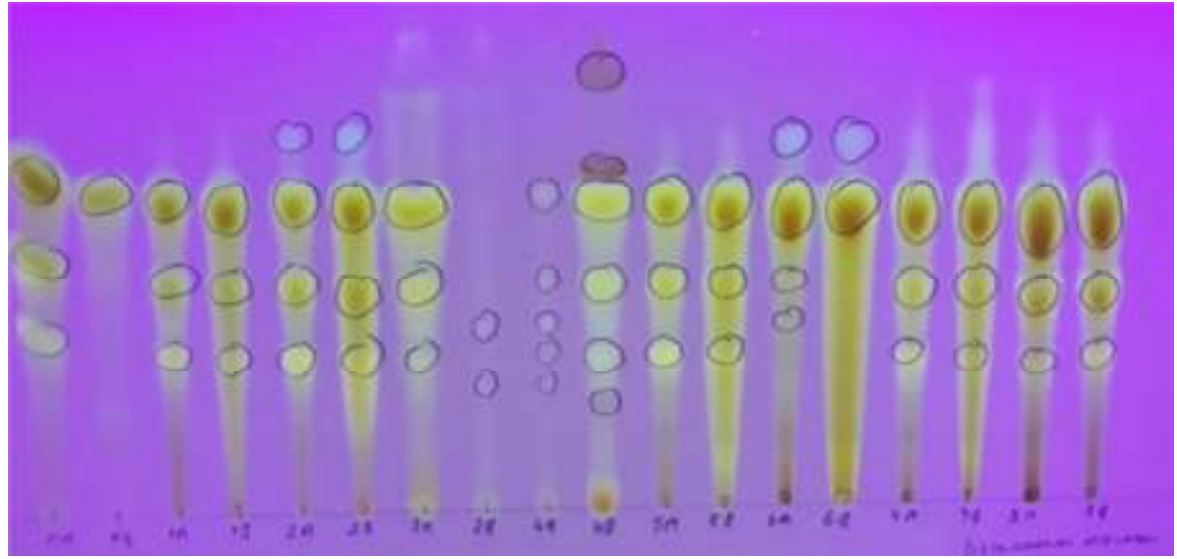
Numunelerin diklorometan ekstrlerinin İTK analizi



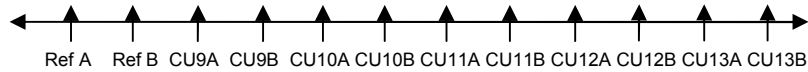
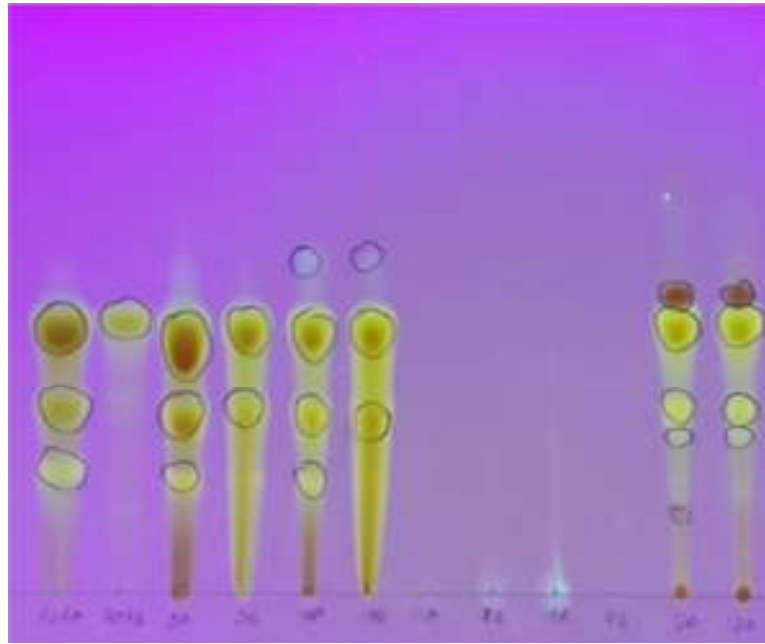
Resim 4.15. Numunelerin diklorometan ekstrlerinin İTK'da Anisaldehit R (100°C , 10 dk) sonrası görünüşü (1. plak)



Resim 4.16. Numunelerin diklorometan ekstrlerinin İTK'da Anisaldehit R (100°C , 10 dk) sonrası görünüşü (2. plak)



Resim 4.17. Numunelerin diklorometan ekstrlerinin İTK'da Anisaldehit R (100°C , 10 dk) sonrası 365 nm UV ışık altındaki görünüşü (1. plak)



Resim 4.18. Numunelerin diklorometan ekstrlerinin İTK'da Anisaldehit R (100°C , 10 dk) sonrası 365 nm UV ışık altındaki görünüşü (2. plak)

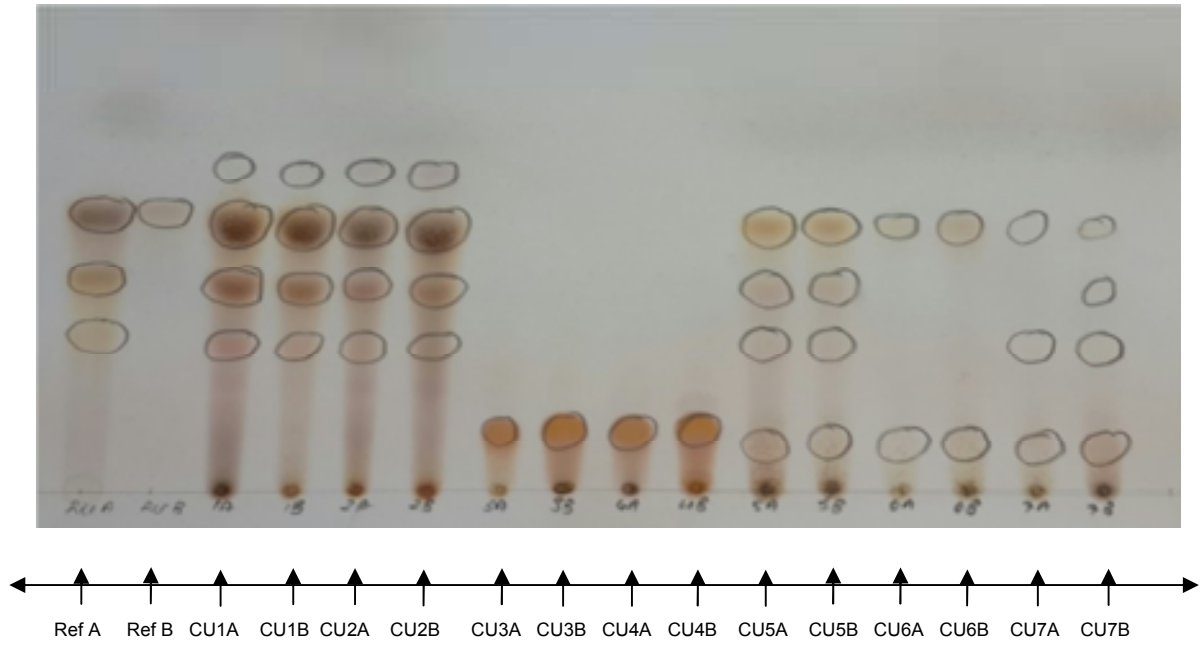
Çizelge 4.4. Numunelerin diklorometan ekstralarının İTK’da verdikleri lekelerin yoğunlukları, Referans A ve B ile karşılaştırılması

	Numune no												
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Referans A	++	++	+	+	++		++	++	++	++	-	-	
Referans B						++					-	-	+

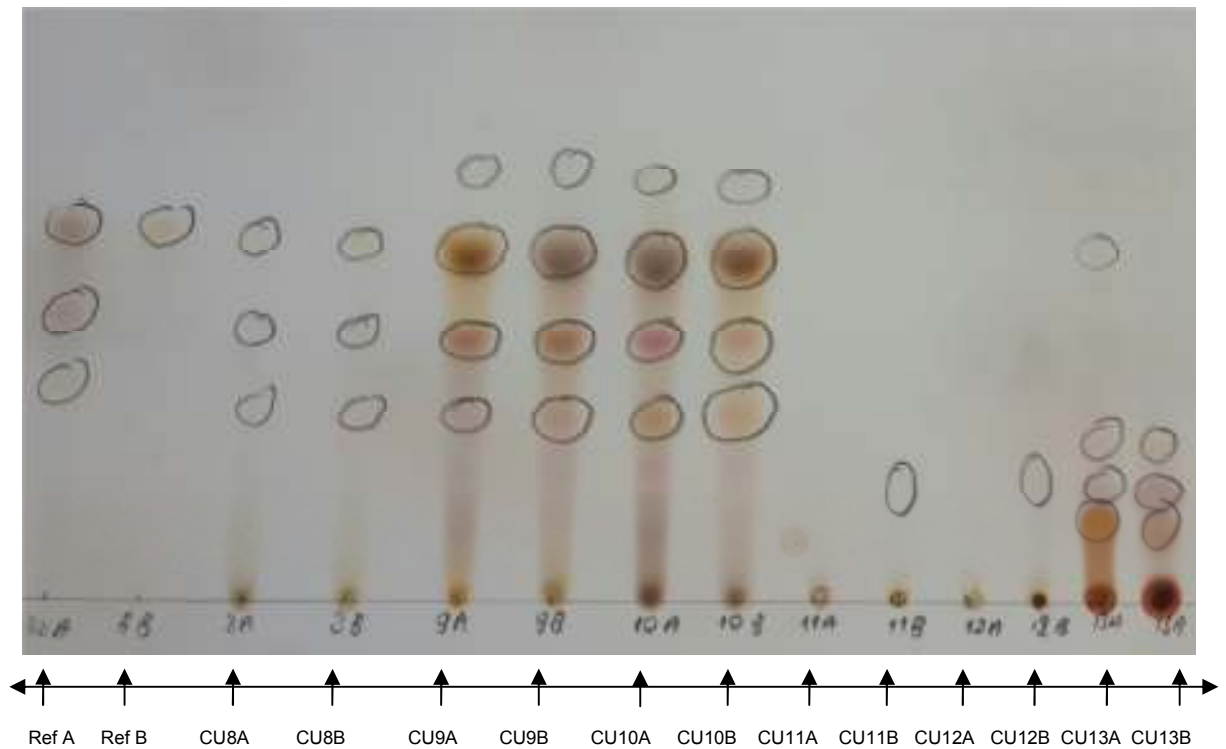
Çizelgede gösterilmiş olan + hafif görünen lekeyi, ++ daha belirgin lekeyi; (–) ise numunenin Referans A ya da Referans B ile uyumlu lekeler vermediğini göstermektedir.

1. plaktaki Numune 1, 2, 3, 4, 5, 7 ve 8’in 0,27; 0,39 ve 0,52 Rf değerlerinde lekeler vermiş olan Referans A (kurkuminoitler) ile; Numune 6’nın ise 0,49 Rf değerinde bir leke vermiş olan Referans B (kurkumin) ile aynı lekeleri verdiği gözlenmiştir. 2. Plaktaki Numune 9 ve 10’da 0,20; 0,30 ve 0,43 Rf değerlerinde lekeler vermiş olan Referans A (kurkuminoitler) ile; Numune 13’te 0,45 Rf değerinde leke vermiş olan Referans B (kurkumin) ile aynı lekeler saptanmıştır. Numune 11 ve 12 ise herhangi bir leke vermemiştir.

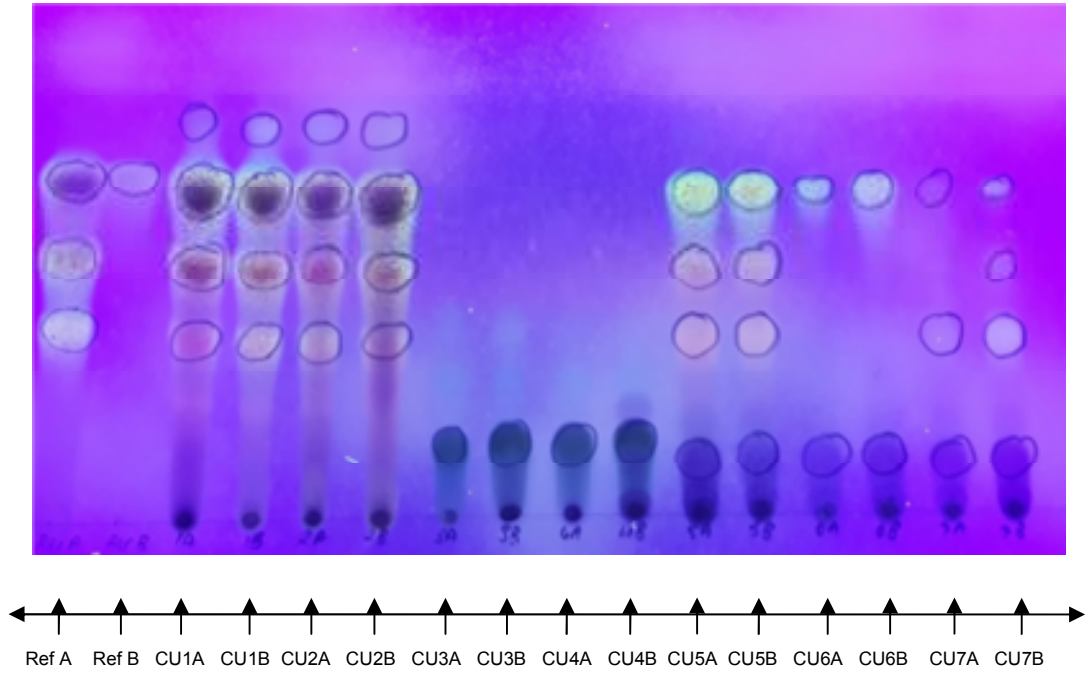
Numunelerin etil asetat ekstrlerinin İTK analizi



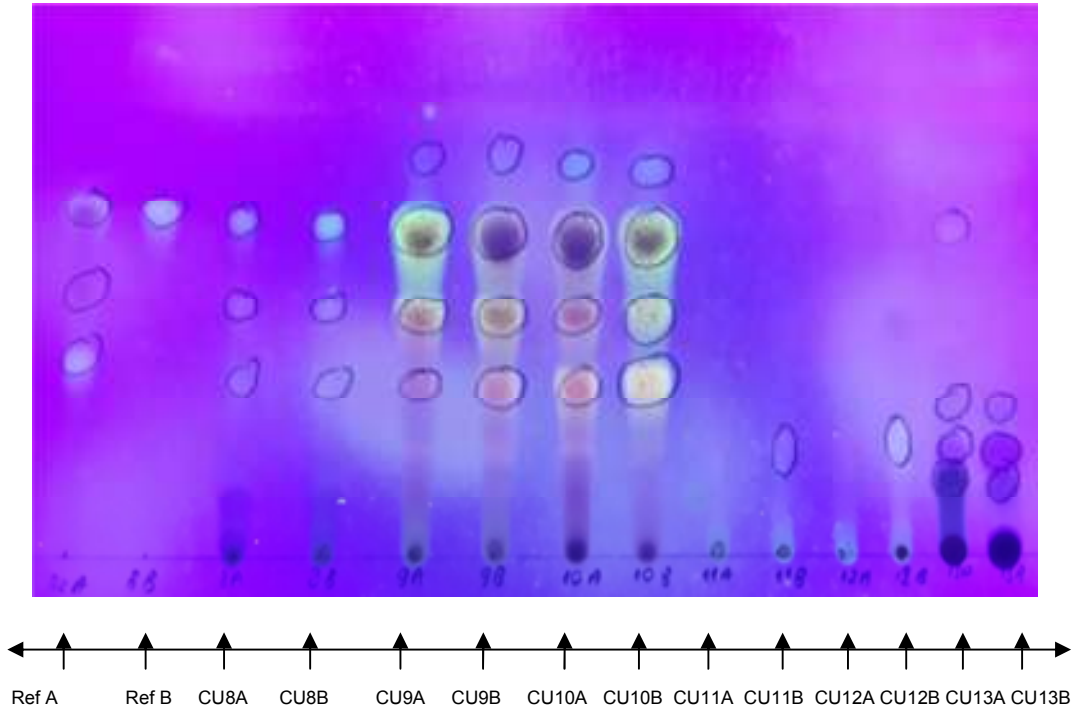
Resim 4.19. Numunelerin etil asetat ekstrlerinin İTK'da Anisaldehit R (100°C, 10 dk) sonrası görünüşü (1. plak)



Resim 4.20. Numunelerin etil asetat ekstrlerinin İTK'da Anisaldehit R (100°C, 10 dk) sonrası görünüşü (2. plak)



Resim 4.21. Numunelerin etil asetat ekstralarının İTK'da Anisaldehyt R (100°C, 10 dk) sonrası 365 nm UV ışık altındaki görünüşü (1. plak)



Resim 4.22. Numunelerin etil asetat ekstralarının İTK'da Anisaldehyt R (100°C, 10 dk) sonrası 365 nm UV ışık altındaki görünüşü (2. plak)

Çizelge 4.5. Numunelerin etil asetat ekstralarının İTK'da verdikleri lekelerin yoğunlukları, Referans A ve B ile karşılaştırılması

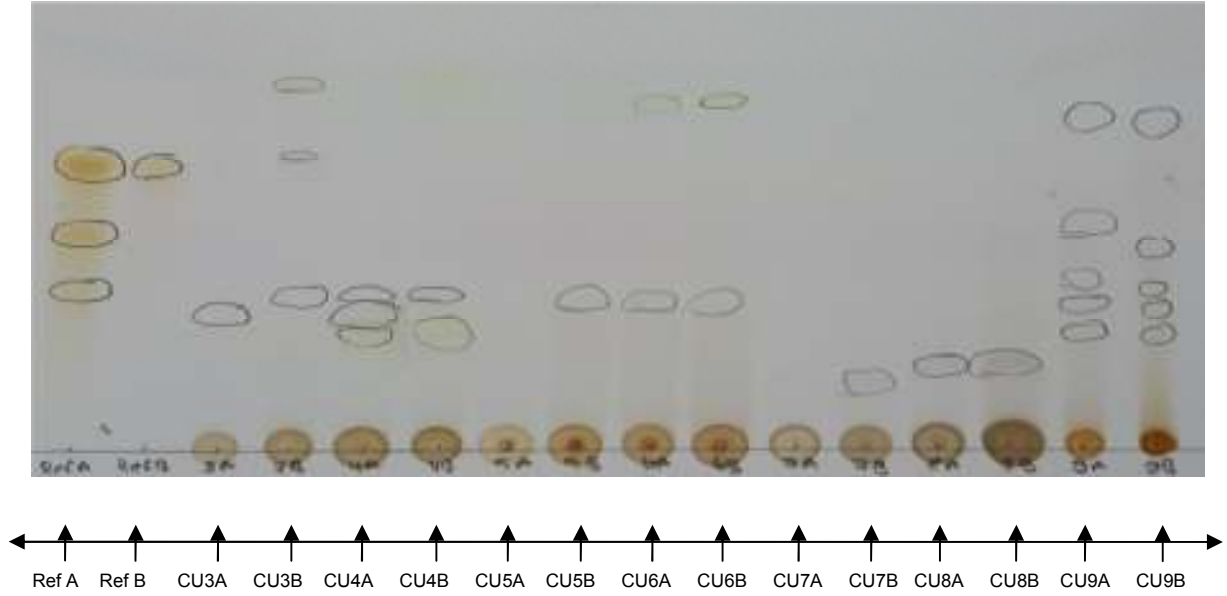
	Numune no												
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Referans A	+++	+++	-	-	++		+	+	+++	+++	-	-	
Referans B			-	-		++					-	-	+

Çizelgede gösterilmiş olan (+) hafif görünen lekeyi, (++) belirgin lekeyi, (+++) daha belirgin lekeyi; (–) ise numunenin Referans A ya da Referans B ile uyumlu lekeler vermediğini göstermektedir.

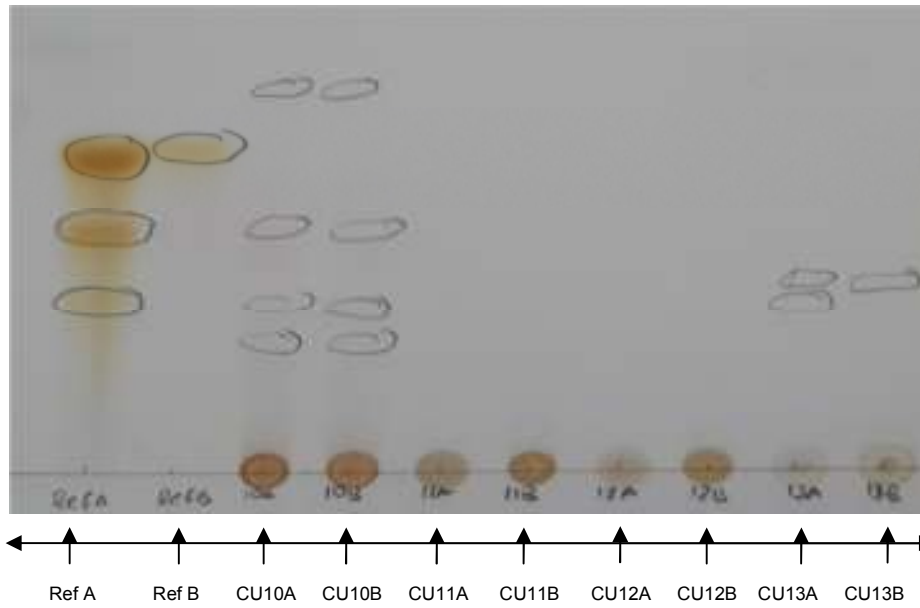
1. plaktaki Numune 1, 2, 5 ve 7'de; 0,28; 0,38 ve 0,50 Rf değerlerinde üç tane leke vermiş olan Referans A (kurkuminoitler) ile; Numune 6'da 0,50 Rf değerinde bir leke vermiş olan Referans B (kurkumin) ile aynı lekeler saptanmıştır. 2. plaktaki Numune 8, 9 ve 10; 0,30; 0,39 ve 0,51 Rf değerlerinde lekeler vermiş olan Referans A (kurkuminoitler) ile aynı üç; Numune 13 ise 0,51 Rf değerinde leke vermiş olan Referans B (kurkumin) ile aynı bir leke vermiştir. Numune 3, 4, 11 ve 12; bulundukları plaklarda Referans A ya da Referans B ile uyumlu lekeler vermemiştir.

Numunelerin metanol ekstrlerinin İTK analizi

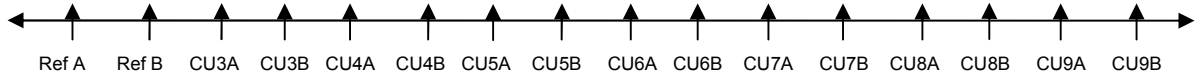
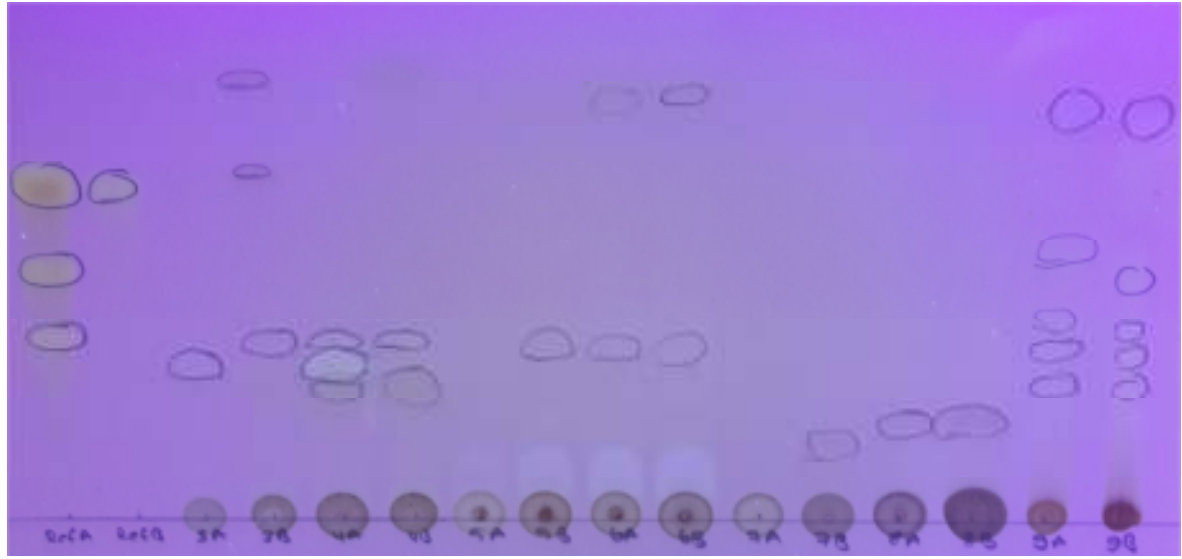
Numune 1 ve 2, etil asetat ekstrleri hazırlanırken etil asetatı tamamen çözünmüştür. Bu nedenle bu numunelerin metanol ekstrleri hazırlanamamış ve İTK analizleri yapılamamıştır.



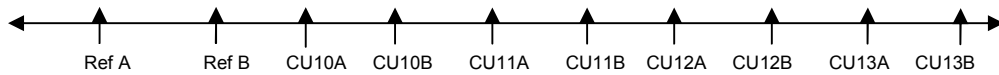
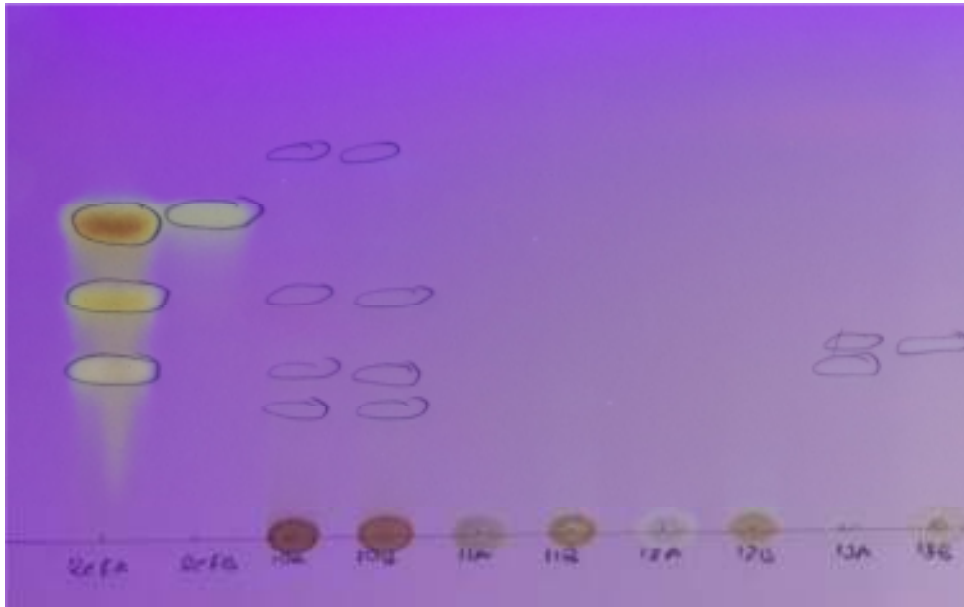
Resim 4.23. Numunelerin metanol ekstrlerinin İTK'da Anisaldehyt R (100°C, 10 dk) sonrası görünüşü (1. plak)



Resim 4.24. Numunelerin metanol ekstrlerinin İTK'da Anisaldehyt R (100°C, 10 dk) sonrası görünüşü (2. plak)



Resim 4.25. Numunelerin metanol ekstraktlarının İTK'da Anisaldehyt R (100°C , 10 dk) sonrası 365 nm UV ışık altındaki görünüşü (1. plak)



Resim 4.26. Numunelerin metanol ekstraktlarının İTK'da Anisaldehyt R (100°C , 10 dk) sonrası 365 nm UV ışık altındaki görünüşü (2. plak)

Çizelge 4.6. Numunelerin metanol ekstralarının İTK’da verdikleri lekelerin yoğunlukları, Referans A ve B ile karşılaştırılması

	Numune no										
	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Referans A	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Referans B	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Çizelgede gösterilmiş olan (–) numunenin Referans A ya da Referans B ile uyumlu lekeler vermediğini göstermektedir.

1. plaktaki Numune 3, 4, 5, 6, 7, 8 ve 9; ne 0,27; 0,37 ve 0,49 Rf değerlerinde lekeler vermiş olan Referans A (kurkuminoitler) ne de 0,49 Rf değerinde leke vermiş olan Referans B (kurkumin) ile uyumlu lekeler vermiştir. 2. plaktaki Numune 10 ve 13’de; 0,26; 0,37 ve 0,49 Rf değerlerinde üç leke vermiş olan Referans A (kurkuminoitler) ya da 0,49 Rf değerinde bir leke vermiş olan Referans B (kurkumin) ile aynı lekeler gözlenmemiştir. Numune 11 ve 12 ise bulundukları plakta herhangi bir leke vermemiştir.

4.3. Aktivite Çalışmaları

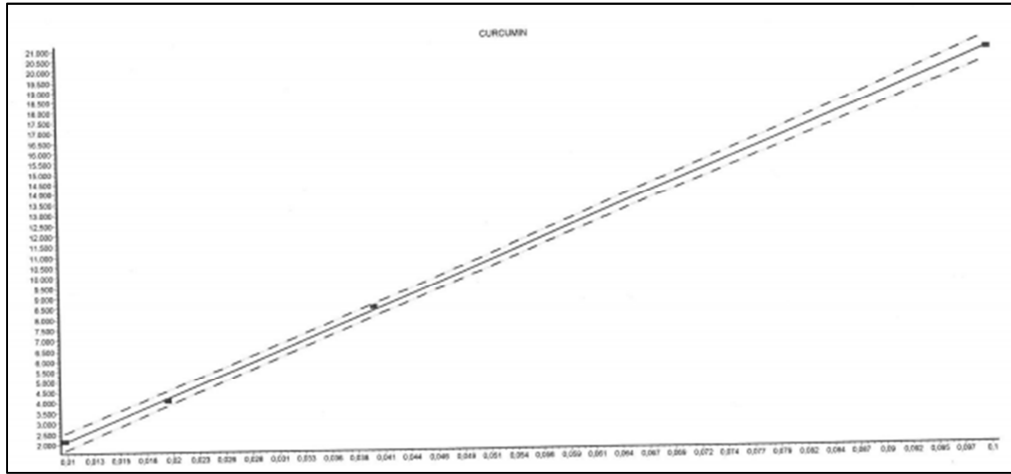
4.3.1. Numunelerden hazırlanan diklorometan ekstralarının DPPH serbest radikal süpürücü etkileri (%Süpürücü etki $\pm$ S.S.)

Yapılmış olan İTK analizleri sonucunda numunelerin yapılarında bulunan kurkumin ve kurkuminoitlerin aynı anda diklorometan ekstralarına geçtiği gözlemlendiği için; DPPH serbest radikal süpürücü etki, numunelerin diklorometan ekstralarında incelenmiştir.

Ekstre Kodları (Diklorometanlı)	DPPH Serbest Radikal Süpürücü Etki (%Süpürücü etki $\pm$ S.S.) 2000 μg/ml
CU-1 DM	88,03 $\pm$ 0,49
CU-2 DM	85,88 $\pm$ 0,11
CU-3 DM	59,51 $\pm$ 1,11
CU-4 DM	73,20 $\pm$ 2,18
CU-5 DM	86,50 $\pm$ 0,14
CU-6 DM	87,78 $\pm$ 0,14
CU-7 DM	87,68 $\pm$ 0,28
CU-8 DM	86,21 $\pm$ 0,42
CU-9 DM	86,06 $\pm$ 0,07
CU-10 DM	83,05 $\pm$ 0,28
CU-11 DM	7,59 $\pm$ 0,70
CU-12 DM	7,34 $\pm$ 0,49
CU-13 DM	79,06 $\pm$ 0,77
Referans	
Gallik asit (1000 μg/ml)	91,33 $\pm$ 0,00

S.S.: Standart Sapma, **DM:** Diklorometan

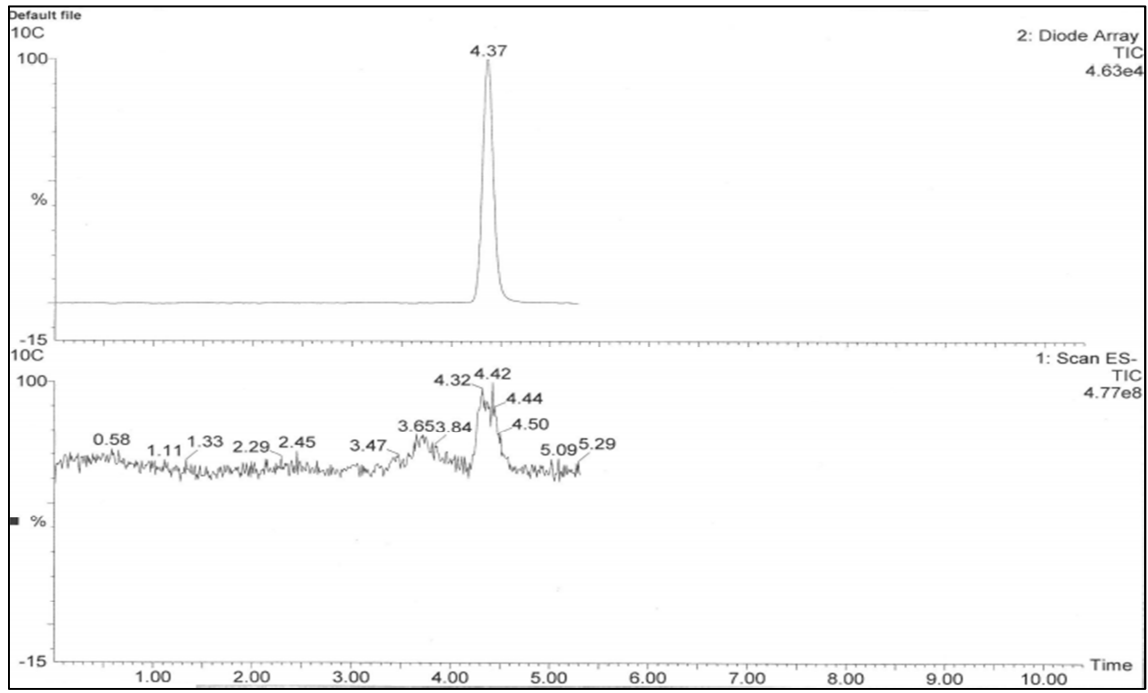
4.4. HPLC ile Kurkumin Miktar Tayini



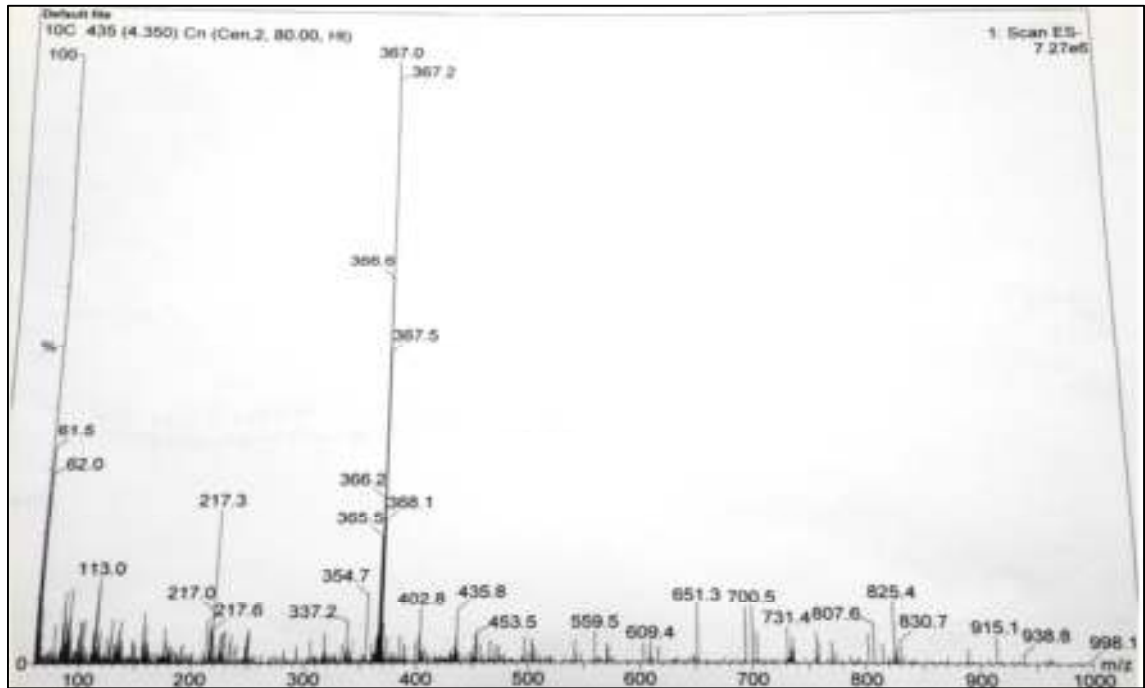
Şekil 4.1. Standart kurkumin kalibrasyon eğrisi

Konsantrasyon (µl/ml)	Alan
0.01	2134
0.02	4041
0.04	8443
0.1	20647

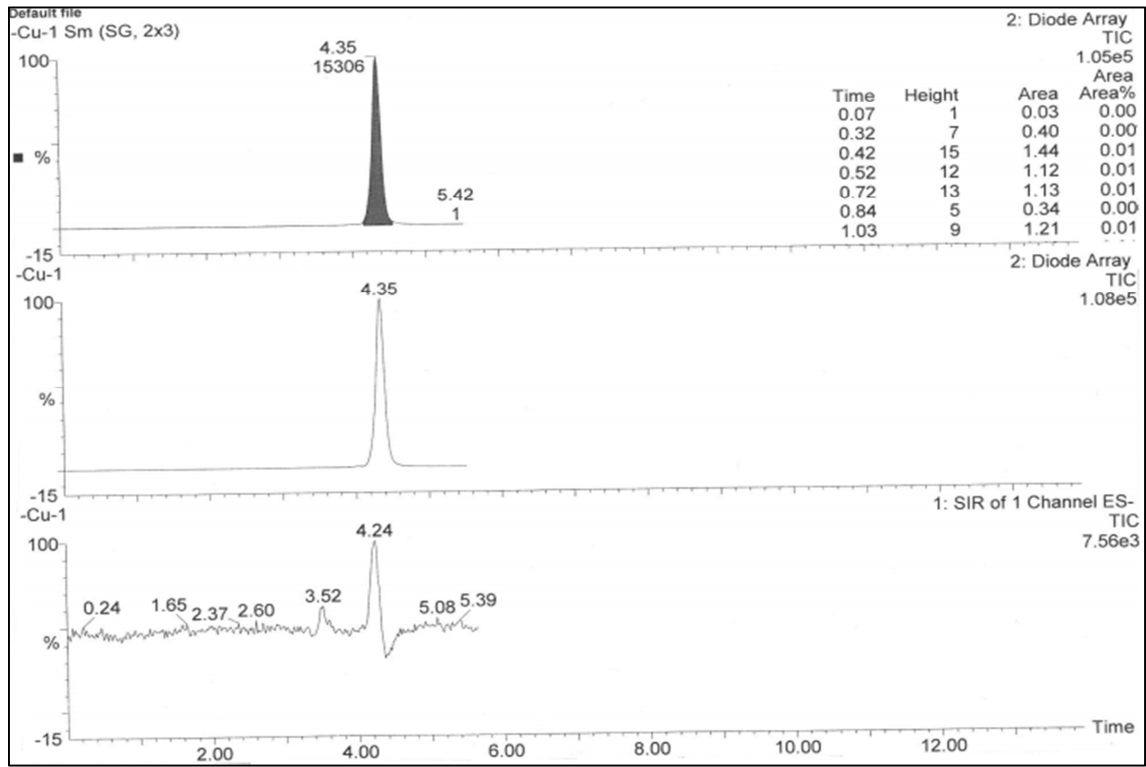
(Korelasyon katsayısı (r^2) = 0.999)



Şekil 4.2. Kurkumin'in LC kromatogramı



Şekil 4.3. Kurkumin'in kütle spekturumu



Şekil 4.4. CU-1'in LC kromatogramı

Numunelerdeki kurkumin miktarları:

CU-1, CU-2: %85,6; %85,22

CU-3, CU-4: %0,8

CU-5, CU-6: %8,5; %8,3

CU-7, CU-8: %10,3; %10,4

CU-9, CU-10: %73,75, %75

CU-11, CU-12, CU-13: -

CU-14: %0,65

CU-15: %2,2

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Curcuma longa L. (Zerdeçal), rizomları; çok eski zamanlardan beri ilgi duyulan, önceleri baharat olarak gıda endüstrisinde, ilerleyen zamanlarda etkilerinin fark edilmesiyle ilaç endüstrisinde kullanılmaya başlanan, önemli bir Zingiberaceae familyası üyesidir. Ana vatanı Güney Asya olan bitki “Hint safranı” olarak da bilinir ve Ayurveda tıbbında, Geleneksel Hint tıbbında yaygın olarak kullanılır.

Ülkemizde zerdeçal diye bilinen ve köri isimli baharatın ana maddesi olan *Curcuma longa* L. bitkisinin rizom tozu, son yıllarda dünyada olduğu gibi ülkemizde de önem kazanmıştır. Aktarlarda bütün ve toz edilmiş halde, piyasada gıda takviyesi olarak değişik farmasötik şekillerde satılan bu bitki; gıdalarda koku ve tat düzenleyici olarak kullanılmaktadır. Bunun yanı sıra *Curcuma longa* L. bitkisinin rizom tozu, ekstresi ve içerdiği aktif maddeleri birçok *in vitro*, *in vivo* ve klinik araştırmaya materyal olmaktadır. Bu nedenle zerdeçal tozunun ve bitkisel ürününün sağlık alanındaki kullanımları giderek yaygınlaşmaktadır.

Bu çalışmada, *Curcuma longa* L. içeren preparatların Türkiye’deki mevcut bazı örnekleri ile aktardan alınan toz ve bütün drog örnekleri kullanılmıştır (Bkz. Çizelge 3.1). Bu örneklerin hekzan, diklorometan, etil asetat ve metanol ekstreleri hazırlanmış; İTK ile analizleri yapılmıştır. Hazırlanan diklorometan ekstreleri DPPH serbest radikal süpürücü etkileri yönünden incelenmiştir. Aktardan temin edilen numunelerin Avrupa Farmakopesi’ndeki spesifikasyonları karşılayıp karşılamadığı araştırılmış, son olarak numunelerin miktar tayinleri HPLC yöntemi kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

Aktardan temin edilen numuneler makroskobik olarak incelendiğinde; Numune 14’ün uzunluğunun 2 ile 6 cm arasında değiştiği; genellikle oblong, bazılarının oval-oblong ve düzensiz şekilli, yüzeylerinin tozlu ve lekeli, renginin ise kahverengimsi sarı olduğu saptanmıştır. 15 numaralı numune olan toz zerdeçal rizomlarının ise turuncumsu sarı renkli olduğu gözlenmiştir. Bu görünüş özellikleriyle Numune 14 ve 15, Avrupa Farmakopesi’nde belirtilen tanımlara uygunluk göstermektedir.

Numune 14 ve 15 mikroskopik olarak incelendiğinde; turuncu sarı salgı hücreleriyle renksiz parenkima hücreleri, ağ şeklinde ve spiral şeklinde kalınlaşmış damar parçaları, oblik yüzey görüntüsünde kahverengi mantar parçaları, epidermis, kalın duvarlı tek hücreli sivri trikoma, serbest nişasta granülleri ve jelatinize nişasta taneleriyle dolmuş parenkima hücreleri tespit edilmiştir. Bütün görülen elementler *Curcuma longa* L. yapısında bulunmaktadır ve Avrupa Farmakopesi'ne uygunluk göstermektedir.

Numunelerde bulunan su miktarları; Numune 14'te 64,99 ml/kg, Numune 15'te 99,93 ml/kg'dır. Avrupa Farmakopesi'ne göre *Curcuma longa* L. bitkisinde bulunması gereken su miktarı en fazla 120 ml/kg'dır. Numunelerdeki su miktarı bu değerin altında olduğu için Farmakopeye uygundur.

Avrupa Farmakopesi'ne göre *Curcuma longa* L. rizomlarında bulunması gereken total kül miktarı en fazla % 7 olmalıdır. Numune 14'de bu miktar % 6,54; Numune 15'te ise % 6,77 olarak bulunmuştur. Her iki numunede de kül miktarı bu değerin altındadır ve Farmakopeye uygundur.

Avrupa Farmakopesi'nde, bitkide bulunması gereken uçucu yağ miktarı en az 25 ml/kg olarak belirtilmiştir. Ancak uçucu yağ miktarının Numune 14'te 11,99 ml/kg, Numune 15'te ise 21,99 ml/kg olduğu saptanmıştır. Dolayısıyla bu numunelerin uçucu yağ miktarları Farmakope'ye uygun değildir.

Bitkide bulunan ve kurkumin olarak ifade edilen disinnamomil metan türevlerinin içeriği, Avrupa Farmakopesi'ne göre en az %1 oranında olmalıdır. Disinnamomil metan türevlerinin yüzdesi Numune 14'te % 0,282; Numune 15'te ise %0,374 olarak hesaplanmıştır. Bu yüzdelere göre her iki numunedeki disinnamomil metan türevlerinin miktarı Farmakopeye uygun değildir.

Yapılmış olan bütün Farmakope analizleri sonucunda, Numune 14 ve 15'in Avrupa Farmakopesi Monograflarındaki spesifikasyonların tamamını karşılamadığı; bu nedenle Farmakopeye uygun olmadıkları tespit edilmiştir.

Çalışmamızda yapılmış olan İTK analizlerinin sonuçları aşağıda verildiği gibi özetlenebilir.

Numune 1 ve 2 aynı preparatın farklı seri numaralı örnekleridir. Numune 1 ve 2'nin etanol çözeltilerinin İTK analizi, diklorometan ve etil asetat ekstrelerinin İTK analizleriyle uyumludur. Bu numuneler, her üç İTK analizinde de Referans A (kurkuminoitler) ile aynı lekeleri vermiştir. Sonuç olarak bu iki numunenin de yapılarında bulunan kurkuminoitler; etanol çözeltilerine ve diklorometan, etil asetat ekstrelerine geçmiştir.

Numune 3 ve 4 aynı müstahzarın farklı seri numaralı örnekleridir. Numune 3 ve 4'ün etanol çözeltilerinin İTK analizi, diklorometan ekstrelerinin İTK analizleriyle uyumludur ve her iki İTK analizinde de Referans A (kurkuminoitler) ile aynı lekeleri verdiği saptanmıştır. Sonuç olarak Numune 3 ve 4'ün yapılarında bulunan kurkuminoitlerin, etanol çözeltilerine ve diklorometan ekstrelerine geçtiği söylenebilir.

Numune 5 ve 6 aynı preparatın farklı seri numaralı örnekleridir. Bu numunelerin etanol çözeltilerinin İTK analizleri, diklorometan ve etil asetat ekstrelerinin İTK analizleriyle uyumludur. Ancak Numune 5 üç analizde de Referans A (kurkuminoitler) ile uyumlu üç leke verirken, Numune 6 Referans B (kurkumin) ile uyumlu bir leke vermiştir. Sonuç olarak yapılan İTK analizleri sonucunda, Numune 5'in yapısında bulunan kurkuminoitlerin ve Numune 6'nın yapısında bulunan kurkuminin; bu numunelerin etanol çözeltilerine, diklorometan ve etil asetat ekstrelerine geçtiği gözlenmiştir.

Numune 7 ve 8 aynı müstahzarın farklı seri numaralı örnekleridir. Bu numunelerin etanol çözeltilerinin İTK analizleri, diklorometan ve etil asetat ekstrelerinin İTK analiziyle uyumludur ve her iki numune de bu üç analizde Referans A (kurkuminoitler) ile uyumlu lekeler vermiştir. Sonuç olarak Numune 7 ve 8'nin yapısında bulunan kurkuminoitler, bu numunelerin hem etanol çözeltilerine hem de diklorometan ve etil asetat ekstrelerine geçmiştir.

Numune 9 ve 10 aynı preparatın farklı seri numaralı örnekleridir. Her iki numunenin de etanol çözeltilerinin İTK analizleri, diklorometan ve etil asetat ekstralarının İTK analizleriyle uyumludur ve bu analizlerde Referans A (kurkuminoitler) ile uyumlu lekeler vermiştir. Bu numunelerin yapılarında bulunan kurkuminoitler, etanol çözeltileri ile diklorometan ve etil asetat ekstralarına geçmiştir.

Numune 11 ve 12 aynı müstahzarın farklı seri numaralı örnekleridir. Bu numunelerin etanol çözeltilerinin ve diklorometan, hekzan, metanol ekstralarının İTK analizlerinde herhangi bir leke saptanmamıştır. Sadece etil asetat ekstralarının İTK analizinde bir leke görülmüştür ancak bu leke her iki referansla da uyumlu değildir.

Numune 13'ün etanol çözeltisinin İTK analizi, diklorometan ve etil asetat ekstralarının İTK analizleriyle uyumludur ve bu analizlerde Referans B (kurkumin) ile aynı lekeyi verdiği gözlenmiştir. Sonuç olarak Numune 13'ün yapısında bulunan kurkumin; etanol çözeltisine ve diklorometan, etil asetat ekstralarına geçmiştir.

Yapılmış olan İTK analizleri sonucunda Numune 1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 9 ve 10'un yapısında kurkuminoitlerin; Numune 6 ve 13'ün yapısında ise kurkumin olduğu saptanmıştır. Ancak Numune 11 ve 12'nin yapısında kurkumin ya da diğer kurkuminoidlere rastlanmamıştır.

DPPH serbest radikal süpürücü etki, numunelerin diklorometan ekstralarında incelenmiştir. Numune 1, 2, 5, 6, 7, 8, 9 ve 10'da referansla aynı derecede; numune 3, 4 ve 13'de referansa göre orta derecede antioksidan etki saptanmıştır. Numune 11 ve 12'de ise antioksidan etki gözlenmemiştir.

Sonuç olarak Numune 1 ve 2'nin prospektüslerinde de belirtildiği gibi bileşimlerinde kurkuminoitlere rastlanmıştır. Her iki numunede de referansla aynı şiddette antioksidan etki gözlenmiştir. Numune 3 ve 4'ün etiketlerinde belirtildiği gibi bileşimlerinde kurkuminoitlerin olduğu ve referansa göre orta şiddette antioksidan etki gösterdiği saptanmıştır. Numune 5 ve 6 aynı preparatın farklı seri numaralı örnekleri olduğu halde Numune 5'in prospektüsünde belirtildiği gibi

yapısında kurkuminoitleri barındırdığı ancak Numune 6'nın bileşiminde ise sadece kurkuminin olduğu gözlenmiştir. Her iki numunenin de referansla aynı şiddette antioksidan etki gösterdiği ortaya konmuştur. Numune 7 ve 8'in yapılarında, etiketlerinde belirtildiği gibi kurkuminoitleri barındırdığı ve bu numunelerin referansla aynı şiddette antioksidan etki gösterdiği yapılan analizler sonucunda görülmüştür. Numune 9 ve 10'un prospektüslerinde de verildiği gibi bileşimlerinde kurkuminoitleri taşıdığı, referansla aynı şiddette antioksidan etkiye sahip olduğu ortaya konmuştur. Numune 11 ve 12'nin prospektüslerinde; bileşimlerinde kurkuminoitlerin bulunduğu belirtildiği halde yapılan İTK analizleri sonucunda her 2 numunede de kurkuminoitlere rastlanmamıştır. Dolayısıyla yapılan DPPH serbest radikal süpürücü analizi sonucunda iki numunede de antioksidan aktivite saptanmamıştır. Numune 13'ün etiketinde, bileşiminde zerdeçal (%95 kurkuminoit) olduğu belirtildiği halde bu numunenin yapısında sadece kurkumin bulundurduğu ve referansa göre orta derecede antioksidan etki gösterdiği ortaya konan bir diğer veridir. Son olarak da drogdan temin edilen Numune 14 ve 15'in bileşimlerinde kurkuminoitleri içerdiği saptanmıştır.

Yapılmış olan LC-MS analizleri sonucunda örneklerin farklı seri numaralarına ait preparatları arasında fark bulunmadığı; Numune 1 ve 2 ile Numune 9 ve 10'da sırasıyla kurkumin miktarının %85 ve %74 olduğu ve etiket verileriyle uyum içinde olduğu tespit edilmiştir. Numune 3 ve 4'te %0,8; Numune 5, 6, 7 ve 8'de %8,5-10 arasında kurkumin bulunmuştur. Bu değerler etiket verilerinin altındadır. Droglardan Numune 14'ün kurkumin miktarının, Avrupa Farmakopesi Monograflarında *Curcuma longa* rizomu için verilen değer altındadır; Numune 15'in ise Farmakope'ye uygunluk gösterdiği saptanmıştır.

Tez çalışmamızda kullanılmış olan Türkiye'de mevcut 13 adet preparat (Bileşimleri sayfa 67-70 te verilmiştir) üzerinde yapılmış olan LC-MS analizlerinin sonuçları aşağıda verilmiş olan çizelgede (Çizelge 5.1) özetlenmiştir.

Numunelerin serileri arasında fark bulunmamaktadır. Numune 1, 2 ve 9, 10 kurkumin yönünden yararlanılabilecek preparatlardır.

Çizelge 5.1. İncelenen numunelerin kurkumin miktarları

	Etikette belirtilen içeriğe göre hesaplanan Kurkuminoitler (%)	HPLC ile tayin edilen Kurkumin miktarları (%)
Numune 1 ve 2	95	85.4
Numune 3 ve 4	2	0.8
Numune 5 ve 6	14	8.4
Numune 7 ve 8	13	10.4
Numune 9 ve 10	95	75
Numune 11 ve 12	18.8	---
Numune 13	2.1	--

Ülkemizdeki *Curcuma longa* L. içeren preparatlar ve aktar örnekleri üzerinde yapılan bu çalışma; değişik firmaların aynı ekstreyi içeren preparatlarının ve aynı ürünün farklı seri numaralı örneklerinin analizlerinde belirlenen değişiklikler; kalite kontrol işlemlerinin yetersiz olduğunu göstermiştir. Son yıllarda bitkisel ekstrelerin yaygın olarak kullanıldığı fitofarmasötiklere talebin artması karşısında, bu preparatların kalite kontrollerinin yetersizliği insan sağlığını ciddi boyutlarda olumsuz etkilemeye başlamıştır. Bu nedenle Fitoterapi'den yarar sağlanabilmesi için bitkisel ekstrelerin standardizasyonun önemli olduğu ve preparatların kalite kontrollerinin yapılması gerektiği bir kez daha gözler önüne serilmiştir.

Diğer taraftan aktarlarda satılan bitkisel drogların da Farmakope standartlarını karşılaması gerektiği, droglarla ilgili olarak da Farmakope analizlerinin yapılması gerektiği bu çalışma sonuçları ile bir kez daha kanıtlanmıştır.

KAYNAKLAR

1. İnternet: *Curcuma longa* L. *Thailandplant*. URL: http://thailandplant.com/AmorphophallusAroidCrinumBulbTropicalPlant-product_detail.php?listid=83&plantSID=bn3vpktingkr0mveqjv69gg814. Son Erişim Tarihi:12.03.2014.
2. İnternet: *Curcuma longa* L. *wikipedia*. URL: http://nl.wikipedia.org/wiki/Curcuma_longa. Son Erişim Tarihi:12.03.2014.
3. Kress, W. J., Prince, L. M. and Williams, K. J. (2002). The phylogeny and a new classification of the gingers (Zingiberaceae): evidence from molecular data. *American Journal of Botany*, 89 (10), 1682-1696.
4. İnternet: *Curcuma longa* L. *Natural Resources Conservation Service*. URL: <http://plants.usda.gov/core/profile?symbol=CULO>. Son Erişim Tarihi: 15.03.2014
5. Flora of China (2000), 24, 359-362.
6. Dünya Sağlık Örgütü (WHO). (1999). *Monographs on Selected Medicinal Plants* (Vol. 1). Geneva.
7. Thomson Medical Economics Company. (2000). *PDR for Herbal Medicines* (2nd ed.). Montvale.
8. İnternet: *Curcuma longa* L. *United States Department of Agriculture*. URL: <http://www.ars-grin.gov/cgi-bin/npgs/html/taxon.pl?12676>. Son Erişim Tarihi: 05.05.2014
9. Blumenthal, M., Goldberg, A. and Brinckmann, J. (Editors). (2000). *Herbal Medicine Expanded Commission E Monographs*. Integrative Medicine Communications.
10. Aggarwal, B. B., Surh, Y. J. and Shishodia, S. (2007). The Molecular Targets and Therapeutic Uses of Curcumin in Health and Diseases, *Advance in Experimental Medicine and Biology*. Springer Science & Business Media LLC, 595.
11. European Scientific Cooperative on Phytotherapy (ESCOP). (2003). New York. *Monographs* (2nd ed).
12. İnternet: *Curcuma longa* L. *Tramiloteca*. URL: http://www.tramil.net/fototeca/imageDisplay.php?id_elem=151. Son Erişim Tarihi: 15.04.2014
13. İnternet: *Curcuma longa* L. *MrGinseng*. URL: <http://en.mrginseng.com/turmeric/9>. Son Erişim Tarihi: 15.04.2014
14. İnternet: *Curcuma longa* L. *wikipedia*. URL: http://en.wikipedia.org/wiki/File:Curcuma_longa_K%C3%B6hler%E2%80%99s_Medizinal-Pflanzen-199.jpg. Son Erişim Tarihi: 15.04.2014

15. Wichtl, M. (2004). *Herbal Drugs and Phytopharmaceuticals*. (3th ed). Stuttgart: Medpharm Scientific Publishers.
16. Lin, X., Ji, S., Li, R., Dong, Y., Qiao, X., Hu, H., Yang, W., Guo, D., Tu, P. and Ye, M. (2012). Terpecurcumins A–I from the Rhizomes of *Curcuma longa*: Absolute Configuration and Cytotoxic Activity. *Journal of Natural Products*, 75, 2121-2131.
17. Hiserodt, R., Hartman, T. G., Ho, C. T. and Rosen, R. T. (1996). Characterization of powdered turmeric by liquid chromatography– mass spectrometry and gas chromatography–mass spectrometry. *Journal of chromatography A*, 740, 51-63.
18. Konig, W. A., Rieck, A., Hardt, I., Gehrcke, B., Kubeczka, K. H. and Muhle, H. (1994). Enantiomeric comparison of the chiral constituents of essential oils. Part 2. Sesquiterpene hydrocarbons. *Journal of High Resolution Chromatography*, 17, 315-320.
19. Kiso, Y., Suzuki, Y., Oshima, Y. and Hikino, H. (1983). Stereostructure of curlone, a sesquiterpenoid of *Curcuma longa* rhizomes. *Phytochemistry*, 22, 596-597.
20. Li, W., Wang, S., Feng, J., Xiao, Y., Xue, X., Zhang, H., Wang, Y. and Liang, X. (2009). Structure elucidation and NMR assignments for curcuminoids from the rhizomes of *Curcuma longa*. *Magnetic Resonance of Chemistry*, 47, 902-908.
21. Payton, F., Sandusky, P. and Alworth, W. L. (2007). NMR Study of the Solution Structure of Curcumin. *American Chemical Journal of Natural Products*, 70 (2), 143-146.
22. Lin, X., Ji, S., Qiao, X., Hu, H., Chen, N., Dong, Y., Huang, Y., Guo, D., Tu, P. and Ye, M. (2013). Density Functional Theory Calculations in Stereochemical Determination of Terpecurcumins J–W, Cytotoxic Terpene-Conjugated Curcuminoids from *Curcuma longa* L. *Journal of Organic Chemistry*, 78, 11835-11848.
23. Liu, Y., Ma, J., Zhao, Q., Liao, C., Ding, L., Chen, L., Zhao, F. and Qiu, F. (2013). Guaiane-Type Sesquiterpenes from *Curcuma phaeocaulis* and Their Inhibitory Effects on Nitric Oxide Production. *Journal of Natural Products*, 76, 1150-1156.
24. Saifudin, A., Tanaka, K., Kadota, S. and Tezuka, Y. (2013). Sesquiterpenes from the Rhizomes of *Curcuma heyneana*. *Journal of Natural Products*, 76, 223-229.
25. Ravindran, P. N., Nirmal, Babu, K. and Sivaraman, K. (Editors). *Turmeric The genus Curcuma*: CRC Press.
26. Park, S. Y. and Kim, D. S. H. L. (2002). Discovery of natural products from *Curcuma longa* that protects cells from beta-amyloid insult: A drug discovery effort against Alzheimer disease. *Journal of Natural Products*, 65, 1227-1231.

27. Nakayama, R., Tamura, Y., Yamanaka, H., Kikuzaki, H. and Nakatani, N. (1993). 2 Curcuminoid pigments from *Curcuma domestica*. *Phytochemistry*, 33, 501-502.
28. Eigner, D. and Scholz D. (1999). *Ferula asa-foetida* and *Curcuma longa* in traditional medical treatment and diet in Nepal. *Journal of Ethnopharmacology*, 67 (1), 1-6.
29. Roth, G. N., Chandra, A. and Nair, M. G. (1998). Novel bioactivities of *Curcuma longa* constituents. *Journal of Natural Products*, 61, 542-545.
30. Singh, G., Singh, O. P. and Maurya, S. (2002). Chemical and biocidal investigations on essential oils of some Indian *Curcuma* Species. *Progress in Crystal Growth and Characterization of Materials*, 45, 75-81.
31. Grayson, D. H. Monoterpenoids. (1998). *Natural Product Reports*, 15, 439-475.
32. Sacchetti, G., Maietti, S., Muzzoli, M., Scaglianti, M., Manfredini, S., Radice, M. and Bruni, R. (2005). Comparative evaluation of 11 essential oils of different origin as functional antioxidants, antiradicals and antimicrobials in food. *Food Chemistry*, 9, 621-632.
33. Raina, V. K., Srivastava, S. K., Jain, N., Ahmad, A., Syamasundar, K. V. and Aggarwal, K. K. (2002). Essential oil composition of *Curcuma longa* L. Cv. Roma from the plains of northern India. *Flavour and Fragrance Journal*, 17, 99-102.
34. Ohsiro, M., Kuroyanagi, M. and Ueno, A. (1990). Structures of sesquiterpenes from *Curcuma longa*. *Phytochemistry*, 29, 2201-2205.
35. He, X. G., Lin, L. Z., Lian, L. Z. and Lindenmaier, M. (1998). Liquid chromatography-electrospray mass spectrometric analysis of curcuminoids and sesquiterpenoids in turmeric (*Curcuma longa*). *Journal of Chromatography A*, 818, 127-132.
36. Kuroyanagi, M., Ueno, A., Koyama, K. and Natori, S. (1990). Structures of sesquiterpenes of *Curcuma aromatica* Salisb.2. studies on minor sesquiterpenes. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, 38, 55-58.
37. Su, H. C. F., Horvat, R. and Jilani, G. (1982). Isolation, purification and characterization of insect repellents from *Curcuma longa* L. *Journal of Agricultural Food Chemistry*, 30, 290-292.
38. Golding, B. T., Pombo, E. and Samuel, C. J. (1982). Turmerones-isolation from turmeric and their structure determination. *Journal of Chemical Society-Chemical Communications*, 6, 363-364.
39. Imai, S., Morikiyo, M., Furihata, K., Hayakawa, Y. and Seto, H. (1990). Turmeronol A and Turmerenol-B, new inhibitors of soybean lipoxygenase. *Agricultural and Biological Chemistry*, 54, 2367-2371.

40. Sharma, R. K., Misra, B. P., Sarma, T. C., Bordoloi, A. K., Pathak, M. G. and Leclercq, P. A. (1997). Essential oils of *Curcuma longa* L. from Bhutan. *Journal of Essential Oil Research*, 9, 589-592.
41. Sakai, K., Miyazaki, Y., Yamane, T., Saitoh, Y., Ikawa, C. and Nishihata, T. (1989). Effect of extracts of Zingiberaceae herbs on gastric secretion in rabbits. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin* (Tokyo), 37 (1), 215-217.
42. Mills, S. and Bone, K. (Editors). (2002). *The Essential Guide to Herbal Safety*, Philadelphia: Elsevier Limited.
43. Walhström, B. and Blennow, G. (1978). A study on the fate of curcumin in the rat. *Pharmacology & Toxicology*, 43 (2), 86-92.
44. Qureshi, S., Shah, A. H. and Ageel, A. M. (1992). Toxicity studies on *Alpinia galanga* and *Curcuma longa*. 58 (2), 1245-127.
45. Bille, N., Larsen, J. C., Hansen, E. V. and Würtzen, G. (1985). Subchronic oral toxicity of turmeric oleoresin in pigs. *Food and Chemical Toxicology*, 23 (11), 967-973.
46. Rafatullah, S., Tariq, M., Al-Yahya M. A., Mossa, J. S. and Ageel, A. M. (1990). Evaluation of turmeric (*Curcuma longa*) for gastric and duodenal antiulcer activity in rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 29 (1), 25-34.
47. Abraham, S. K. and Kesavan, P. C. (1984). Genotoxicity of garlic, turmeric and asafoetida in mice. *Mutation Research*, 136 (1), 85-88.
48. Vijayalaxmi. (1980). Genetic effects of turmeric and curcumin in mice and rats. *Mutation Research*, 79, 125-132.
49. Giri, A. K., Das, S. K., Talukder, G. and Sharma A. (1990). Sister chromatid exchange and chromosome aberrations induced by curcumin and tartazine on mammalian cells *in vivo*. *Cytobios*, 62 (249), 111-117.
50. Singh, A., Singh, S. P. and Bamezai, R. (1995). Postnatal modulation of hepatic biotransformation system enzymes via translactational exposure of F1 mouse pups to turmeric and curcumin. *Cancer Letters*, 96 (1), 87-93.
51. Huang, M. T., Smart, R. C., Wong, C. Q. and Conney, A. H. (1988). Inhibitory effect of curcumin, chlorogenic acid, caffeic acid, and ferulic acid on tumor promotion in mouse skin by 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate. *Cancer Research*, 48, 5941-5946.
52. Rao, T. S., Basu, N., Seth, S. D. and Siddiqui, H. H. (1984). Some aspects of pharmacological profile of sodium curcumin. *Indian Journal of Physiology and Pharmacology*, 28, 211-215.
53. Thangapazham, R. L., Sharma, A. and Maheshwari, R. K. (2006). Multiple molecular targets in cancer chemoprevention by curcumin. *American Association of Pharmaceutical Scientists Journal*, 8, 443-449.

54. Jurenka, J. S. (2009). Anti-inflammatory Properties of Curcumin, a Major Constituent of *Curcuma longa*: A Review of Preclinical and Clinical Research. *Alternative Medicine Review*, 14 (2), 141-153.
55. Mukhopadhyay, A., Basu, N., Ghatak, N. and Gujral, P. K. (1982). Anti-inflammatory and irritant activities of curcumin analogues in rats. *Agents Actions*, 12 (4), 508-515.
56. Aggarwal, B. B. and Harikumar, K. B. (2009). Potential therapeutic effects of curcumin, the anti-inflammatory agent, against neurodegenerative, cardiovascular, pulmonary, metabolic, autoimmune and neoplastic diseases. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 41, 40-59.
57. Martin, R. C. G., Aiyer, H. S., Malik, D. and Li, Y. (2012). Effect on pro-inflammatory and antioxidant genes and bioavailable distribution of whole turmeric vs curcumin: Similar root but different effects. *Food and Chemical Toxicology*, 50, 227-231.
58. Kang, B. Y., Chung, S. W., Chung, W., Im, S., Hwang, S. Y. and Kim, T. S. (1999). Inhibition of interleukin-12 production in lipopolysaccharide-activated macrophages by curcumin. *European Journal of Pharmacology*, 384 (2-3), 191-195.
59. Kim, K. M., Pae, H.O., Zhung, M., Ha, H. Y., Ha, Y. A. and Chai, K. Y. (2008). Involvement of anti-inflammatory heme oxygenase-1 in the inhibitory effect of curcumin on the expression of pro-inflammatory inducible nitric oxide synthase in RAW264.7 macrophages. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 62 (9), 630-636.
60. Kim, A. N., Jeon, W. K., Lee, J. J. and Kim, B. C. (2010). Up-regulation of heme oxygenase-1 expression through CaMKII-ERK1/2-Nrf2 signaling mediates the anti-inflammatory effect of bisdemethoxycurcumin in LPS-stimulated macrophages. *Free Radical Biology & Medicine*, 49 (3), 323-331.
61. Yegnanarayan, R., Saraf, A. P. and Balwani, J. H. (1976). Comparison of anti-inflammatory activity of various extracts of *Curcuma longa* (Linn). *Indian Journal of Medical Research*, 64 (4), 601-608.
62. Ammon, H. P., Safayhi, H., Mack, T. and Sabieraj, J. (1993). Mechanism of antiinflammatory actions of curcumine and boswellic acids. *Journal of Ethnopharmacology*, 38 (2-3), 113-119.
63. Saja, K., Babu, M. S., Karunakaran, D. and Sudhakaran, P. R. (2007). Anti-inflammatory effect of curcumin involves downregulation of MMP-9 in blood mononuclear cells. *International Immunopharmacology*, 7 (13), 1659-1667.
64. Sandur, S. K., Pandey, M. K., Sung, B., Ahn, K. S., Murakami, A., Sethi, G., Limtrakul, P., Badmaev, V. and Aggarwal, B. B. (1999). Curcumin, demethoxycurcumin, bisdemethoxycurcumin, tetrahydrocurcumin and turmerones differentially regulate anti-inflammatory and anti-proliferative

- responses through a ROS-independent mechanism. *Advance Access Publication*, 28, 1765-1773.
65. Mito, S., Watanabe, K., Harima, M., Thandavarayan, R. A., Veeraveedu, P. T., Sukumaran, V., Suzuki, K., Kodama M. and Arzawa, Y. (2011). Curcumin Ameliorates Cardiac Inflammation in Rats with Autoimmune Myocarditis. *Biology & Pharmaceutical Bulletin*, 34 (7), 974-979.
 66. Kim, M. and Kim, Y. (2010). Hypocholesterolemic effects of curcumin via up-regulation of cholesterol 7 α -hydroxylase in rats fed a high fat diet. *Nutrition Research and Practice*, 4 (3), 191-195.
 67. Singh, V., Jain, M., Misra, A., Khanna, V., Rana, M., Prakash, P., Malasoni, R., Dwivedi, A. K., Dikshit, M. and Bartwal, M. K. (2013). *Curcuma* oil ameliorates hyperlipidaemia and associated deleterious effects in golden Syrian hamsters. *British Journal of Nutrition*, 110, 437-446.
 68. Liu, A. C., Zhao, L. X. and Lou, H. X. (2013). Curcumin Alters the Pharmacokinetics of Warfarin and Clopidogrel in Wistar Rats but Has No Effect on Anticoagulation or Antiplatelet Aggregation. *Planta Medica*, 79 (11), 971-977.
 69. Srivastava, R., Dikshit, M., Simal, R. C. and Dhawan, B. N. (1985). Anti-thrombotic effect of curcumin. *Thrombosis Research*, 40 (3), 413-417.
 70. Manikandan, P., Sumitra, M., Aishwarya, S., Manohar, B. M., Lokanadam, B. and Puvanakrishnan, R. (2004). Curcumin modulates free radical quenching in myocardial ischaemia in rats. *International Journal of Biochemical Cell Biology*, 36 (10), 1967-1980.
 71. Nirmala, C. and Puvanakrishnan, R. (1996). Effect of curcumin on certain lysosomal hydrolases in isoproterenol-induced myocardial infarction in rats. *Biochemical Pharmacology*, 51 (1), 47-51.
 72. Venkatesan, N. (1998). Curcumin attenuation of acute adriamycin myocardial toxicity in rats. *British Journal of Pharmacology*, 124 (3), 425-427.
 73. Quiles, J. L., Aguilera, C., Mesa, M. D., Ramirez-Tortosa, M. C., Baro, L. and Gil, A. (1998). An ethanolic-aqueous extract of *Curcuma longa* decreases the susceptibility of liver microsomes and mitochondria to lipid peroxidation in atherosclerotic rabbits. *Biofactors*, 8 (1-2), 51-57.
 74. Ramirez-Tortosa, M. C., Mesa, M. D., Aguilera, M. C., Quiles, J. L., Baro, L. and Ramirez-Tortosa, C. L. (1999). Oral administration of a turmeric extract inhibits LDL oxidation and has hypocholesterolemic effects in rabbits with experimental atherosclerosis. *Atherosclerosis*, 147 (2), 371-378.
 75. Olszanecki, R., Jawien, J., Gajda, M., Mateuszuk, L., Gebaska, A. and Korabiowska, M. (2005). Effect of curcumin on atherosclerosis in apoE/LDLR-double knockout mice. *Journal of Physiology and Pharmacology*, 56 (4), 627-635.

76. Yeh, C. H., Chen, T. P., Wu, Y. C., Lin, Y. M. and Jing Lin, P. (2005). Inhibition of NFkappaB activation with curcumin attenuates plasma inflammatory cytokines surge and cardiomyocytic apoptosis following cardiac ischemia/reperfusion. *Journal of Surgical Research*, 125 (1), 109-116.
77. Fiorillo, C., Becatti, M., Pensalfini, A., Cecchi, C., Lanzilao, L. and Donzelli, G. (2008). Curcumin protects cardiac cells against ischemia-reperfusion injury: effects on oxidative stress, NF-kappaB, and JNK pathways. *Free Radicl Biology & Medicine*, 45 (6), 839-846.
78. Parodi, F. E., Mao, D., Ennis, T. L., Pagano, M. B. and Thompson, R. W. (2006). Oral administration of diferuloylmethane (curcumin) suppresses proinflammatory cytokines and destructive connective tissue remodeling in experimental abdominal aortic aneurysms. *Annals of Vascular Surgery*, 20 (3), 360-368.
79. Pan, C. J., Shao, Z. Y., Tang, J. J., Wang, J. and Huang N. (2007). *In vitro* studies of platelet adhesion, activation, and protein adsorption on curcumin-eluting biodegradable stent materials. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 82 (3), 740-746.
80. Li, H. L., Liu, C., de Cou, G., Ouzounian, M., Sun, M. and Wang, A. B. (2008). Curcumin prevents and reverses murine cardiac hypertrophy. *European Journal of Clinical Investigation*, 118 (3), 879-893.
81. Kim, D. C., Kim, S. H., Choi, B. H., Baek, N. I., Kim, D., Kim, M. J. and Kim, K. T. (2005). *Curcuma longa* Extract Protects against Gastric Ulcers by Blocking H2 Histamine Receptors. *Biology & Pharmaceutical Bulletin*, 28 (12), 2220-2224.
82. Rajasekaran, S. A. (2011). Therapeutic potential of curcumin in gastrointestinal diseases. *World Journal of Gastrointentrology & Pathophysiology*, 2 (1), 1-14.
83. Chattopadhyay, I., Bandyopadhyay, U., Biswas, K., Maity, P. and Banerjee, R. K. (2006). Indomethacin inactivates gastric peroxidase to induce reactive-oxygen-mediated gastric mucosal injury and curcumin protects it by preventing peroxidase inactivation and scavenging reactive oxygen. *Free Radical Biology & Medicine*, 40 (8), 1397-1408.
84. Hanai, H., Iida, T., Takeuchi, K., Watanabe, F., Maruyama, Y. and Andoh, A. (2006). Curcumin maintenance therapy for ulcerative colitis: randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 4 (12), 1502-1506.
85. Arafa, H. M., Hemeida, R. A., El-Bahrawy Al and Hamada, F. M. (2009). Prophylactic role of curcumin in dextran sulfate sodium (DSS)-induced ulcerative colitis murine model. *Food and Chemical Toxicology*, 47 (6), 1311-1317.

86. Lee Seon, H. S., Li, L., Kim, H. K, Bilehal, D., Li, W., Lee, D. S. and Kim, Y. H. (2010). The Protective Effects of *Curcuma longa* Linn. Extract on Carbon Tetrachloride-Induced Hepatotoxicity in Rats via Upregulation of Nrf2. *World Journal of Microbiology and Biotechnology*, 20 (9), 1331-1338.
87. Salama, S. M., Abdulla, M. A., AlRashdi, A. S., Ismail, S., Alkiyumi, S. S. and Golbabapour, S. (2013). Hepatoprotective effect of ethanolic extract of *Curcuma longa* on thioacetamide induced liver cirrhosis in rats. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 13 (56), 1-17.
88. Lechler, T. (2008). The impact of *Curcuma* as a herbal remedy for the therapy of dyspeptic disorders and hyperlipidemia. *Journal of Complementary and Integrative Medicine*, 11, 44-50.
89. Nishiyama, T., Mae, T., Kishida, H., Tsukagawa, M., Mimaki, Y. and Kuroda, M. (2005). Curcuminoids and sesquiterpenoids in turmeric (*Curcuma longa* L.) suppress an increase in blood glucose level in type 2 diabetic KK-Ay mice. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 53 (4), 959-963.
90. Chiu, J., Khan, Z. A., Farhangkhoei, H. and Chakrabarti, S. (2009). Curcumin prevents diabetes-associated abnormalities in the kidneys by inhibiting p300 and nuclear factor-kappaB. *Nutrition*, 25 (9), 964-972.
91. Best, L., Elliott, A. C. and Brown, P. D. (2007). Curcumin induces electrical activity in rat pancreatic beta-cells by activating the volume-regulated anion channel. *Biochemical Pharmacology*, 73 (11), 1768-1775.
92. Babu, P. S. and Srinivasan, K. (1995). Influence of dietary curcumin and cholesterol on the progression of experimentally induced diabetes in albino rat. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 152 (1), 13-21.
93. Wickenberg, J., Ingemansson, S. L. and Hlebowicz, J. (2010). Effects of *Curcuma longa* (turmeric) on postprandial plasma glucose and insulin in healthy subjects. *Nutrition Journal*, 9 (43), 1-5.
94. Sharma, S., Chopra and Kulkarni, S. K. (2001). Effect of insulin and its combination with resveratrol or curcumin in attenuation of diabetic neuropathic pain: participation of nitric oxide and TNF-alpha. *Phytotherapy Research*, 21 (3), 278-283.
95. Murugan, P. and Pari, L. (2001). Influence of tetrahydrocurcumin on erythrocyte membrane bound enzymes and antioxidant status in experimental type 2 diabetic rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 113 (3), 479-486.
96. Murugan, P. and Pari, L. (2007). Influence of tetrahydrocurcumin on hepatic and renal functional markers and protein levels in experimental type 2 diabetic rats. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 101 (4), 241-245.
97. Weisberg, S. P., Leibel, R. and Tortoriello, D. V. (2008). Dietary curcumin significantly improves obesity-associated inflammation and diabetes in mouse models of diabetes. *Endocrinology*, 149 (7), 3549-3558.

98. Na, L. X., Zhang, Y. L., Li, Y., Liu, L. Y., Li, R. and Kong, T. (2011). Curcumin improves insulin resistance in skeletal muscle of rats. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 21 (7), 526-533.
99. El-Moselhy, M. A., Taye, A., Sharkawi, S. S., El-Sisi, S. F. and Ahmed, A. F. (2011). The antihyperglycemic effect of curcumin in high fat diet fed rats. Role of TNF-alpha and free fatty acids. *Food and Chemical Toxicology*, 49 (5), 1129-1140.
100. Chin, D., Huebbe, P., Pallauf, K. and Rimbach, G. (2013). Neuroprotective properties of curcumin in Alzheimer's disease-merits and limitations. *Current Medical Chemistry*, 20 (32), 3955-3985.
101. Lee, W. H., Loo, C. Y., Bebawy, M., Luk, F., Mason, R. S. and Rohaniadeh, R. (2013). Curcumin and its Derivatives: Their Application in Neuropharmacology and Neuroscience in the 21st Century. *Current Neuropharmacology*, 11, 338-378.
102. Baum, L. and Ng, A. (2004). Curcumin interaction with copper and iron suggests one possible mechanism of action in Alzheimer's disease animal models. *Journal of Alzheimer's Disease*, 6 (4), 367-377.
103. Fiala, J. C. (2007). Mechanisms of amyloid plaque pathogenesis. *Acta Neuropathologica*, 114 (6), 551-571.
104. Garcia-Alloza, M., Borrelli, L. A., Rozkalne, A., Hyman, B. T. and Bacskai, B. J. (2007). Curcumin labels amyloid pathology *in vivo*, disrupts existing plaques, and partially restores distorted neurites in an Alzheimer mouse model. *Journal of Neurochemistry*, 102 (4), 1095-1104.
105. Kumar, A., Dogra, S. and Prakash, A. (2009). Protective effect of curcumin (*Curcuma longa*), against aluminium toxicity: Possible behavioral and biochemical alterations in rats. *Behavioural Brain Research*, 205 (2), 384-390.
106. Ishrat, T., Hoda, M. N., Khan, M. B., Yousuf S., Ahmad, M. and Khan, M. M. (2009). Amelioration of cognitive deficits and neurodegeneration by curcumin in rat model of sporadic dementia of Alzheimer's type (SDAT). *European Neuropsychopharmacology*, 19 (9), 636-647.
107. Lim, G. P., Chu, T., Yang, F., Beech, W., Frautschy, S. A. and Cole, G. M. (2001). The curry spice curcumin reduces oxidative damage and amyloid pathology in an Alzheimer transgenic mouse. *The Journal of Neuroscience*, 21 (21), 8370-8377.
108. Koo, B. S., Lee, W. C., Chung, K. H., Ko, J. H. and Kim, C. H. (2004). A water extract of *Curcuma longa* L. (Zingiberaceae) rescues PC12 cell death caused by pyrogallol or hypoxia/reoxygenation and attenuates hydrogen peroxide induced injury in PC12 cells. *Life Sciences*, 75 (19), 2363-2375.

109. Pyrzanowska, J., Piechal, A., Blecharz-Klin, K., Lehner, M., Skorzewska, A. and Turzynska, D. (2010). The influence of the long-term administration of *Curcuma longa* extract on learning and spatial memory as well as the concentration of brain neurotransmitters and level of plasma corticosterone in aged rats. *Pharmacology Biochemistry and Behaviour*, 95 (3), 351-358.
110. Jagatha, B., Mythri, R. B., Vali, S. and Bharath, M. M. (2008). 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 Radical Biology & Medicine*, 44 (5), 907-917.
111. Perez-Arriaga, L., Mendoza-Magana, M. L., Cortes-Zarate, R., Corona-Rivera, A., Bobadilla-Morales, L. and Troyo-Sanroman, R. (2006). Cytotoxic effect of curcumin on *Giardia lamblia* trophozoites. *Acta Tropica*, 98 (2), 152-161.
112. Jayaprakasha, G. K., Jagan, L., Rao, M. and Sakariah, K. K. (2005). Chemistry and biological activities of *Curcuma longa*. *Trends in Food Science & Technology*, 16 (12), 533-548.
113. Jayaprakasha, G. K., Neg, P. S., Anandharamakrishnan, C. and Sakariah, K. K. (2001). Chemical composition of turmeric oil--a byproduct from turmeric oleoresin industry and its inhibitory activity against different fungi. *Zeitschrift für Naturforschung C*, 56 (1-2), 40-44.
114. Parveen, Z., Nawa, S., Siddique, S. and Shahzad, K. (2013). Composition and Antimicrobial Activity of the Essential Oil from Leaves of *Curcuma longa* L. Kasur Variety. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 75 (1), 117-122.
115. Jiang, H., Wang, Y., Xie, K., Zhang, Q., Luan, Q., Chen, W. and Liu, D. (2013). Antidepressant-like effects of curcumin in chronic mild stress of rats: Involvement of its anti-inflammatory action. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 47, 33-39.
116. Sanmukhani, J., Satodia, V., Trivedi, J., Patel, T., Tiwari, D., Panchal, B., Goel, A. and Tripathi, C. B. (2013). Efficacy and Safety of Curcumin in Major Depressive Disorder: A Randomized Controlled Trial. *Phytotherapy Research*, 1-7.
117. Reddy, A. C. and Lokesh, B. R. (1994). Effect of dietary turmeric (*Curcuma longa*) on iron-induced lipid peroxidation in the rat liver. *Food and Chemical Toxicology*, 32 (3), 279-283.
118. Reddy, A. C. and Lokesh, B. R. (1992). Studies on spice principles as antioxidants in the inhibition of lipid peroxidation of rat liver microsomes. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 111 (1-2), 117-124.
119. Thiagarajan, M. and Sharma, S. S. (2004). Neuroprotective effect of curcumin in middle cerebral artery occlusion induced focal cerebral ischemia in rats. *Life Sciences*, 74 (8), 969-985.

120. Khopde, S. M., Priyadarsini, K. I., Guha, S. N., Satav, J. G., Venkatesan, P. and Rao, M. N. (2000). Inhibition of radiation-induced lipid peroxidation by tetrahydrocurcumin: possible mechanisms by pulse radiolysis. *Bioscience, Biotechnology and Biochemistry*, 64 (3), 503-509.
121. Toda, S., Miyase, T., Arichi, H., Tanizawa, H. and Takino, Y. (1985). Natural antioxidants. III. Antioxidative components isolated from rhizome of *Curcuma longa* L. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin (Tokyo)*, 33 (4), 1725-1728.
122. Sarkar, P., Telang, A. G. and Manimaran, A. (2012). Protective effect of curcumin on cypermethrin-induced oxidative stress in Wistar rats. *Experimental and Toxicologic Pathology*, 64 (5), 487-493.
123. Grinberg, L. N., Shalev, O., Tonnesen, H. H. and Rachmilewitz, E. A. (1996). Studies on curcumin and curcuminoids: XXVI. Antioxidant effects of curcumin on the red blood cell membrane. *International Journal of Pharmaceutics*, 132, 251-257.
124. Tonnesen, H. H., Smistad, G., Agren, T. and Karlsen, J. (1993). Studies on curcumin and curcuminoids. XXIII: Effects of curcumin on liposomal lipid peroxidation. *International Journal of Pharmaceutics*, 90, 221-228.
125. Chen, J., Wang, F. L. and Chen, W. D. (2014). Modulation of apoptosis-related cell signalling pathways by curcumin as a strategy to inhibit tumor progression. *Molecular Biology Reports*, 1-12.
126. Singh, S. and Khar, A. (2006). Biological effects of curcumin and its role in cancer chemoprevention and therapy. *Anti-Cancer in Medicinal Chemistry*, 6, 259-270.
127. Ravindran, J. Prasad, S. and Aggarwal, B. B. (2009). Curcumin and Cancer Cells: How Many Ways Can Curry Kill Tumor Cells Selectively?, *The American Association of Pharmaceutical Scientists Journal*, 11 (3), 495-510.
128. Wilken, R., Veena, M. S., Wang, M. B. and Srivatsan, E. S. (2011). Curcumin: A review of anti-cancer properties and therapeutic activity in head and neck squamous cell carcinoma. *Molecular Cancer*, 10 (12), 1-19.
129. Syng-ai, C., Kumari, L. and Khar, A. (2004). Effect of curcumin on normal and tumor cells: Role of glutathione and bcl-2. *Molecular Cancer Therapeutics*, 3 (9), 1101-1108.
130. Anto, R. J., Mukhopadhyay, A., Denning, K. and Aggarwal, B. B. (2002). Curcumin (diferuloylmethane) induces apoptosis through activation of caspase-8, BID cleavage and cytochrome c release: its suppression by ectopic expression of Bcl-2 ve Bcl-xl. *Carcinogenesis*, 23, 143-150.
131. Khar, A., Ali, M., Pardhasaradhi, B. V. V., Varalakshmi, Ch., Anjum, Rn. and Kumari A. L. (2001). Induction of stress response renders human tumor cell lines resistant to curcumin-mediated apoptosis: role of reactive oxygen intermediates. *Cell Stress & Chaperones*, 6 (4), 368-376.

132. Chun, K. S., Keum, Y. S., Han, S. S., Song, Y.S., Kim, S. H. and Surh, Y. J. (2003). Curcumin inhibits phorbol ester-induced expression of cyclooxygenase-2 in Mouse skin through suppression of extracellular signal-regulated kinase activity and NF- κ B activation. *Carcinogenesis*, 24 (9), 1515-1524.
133. Fang, J., Lu, J. and Homgren, A. (2005). Thioredoxin Reductase Is Irreversibly Modified by Curcumin. *The Journal Of Biological Chemistry*, 280 (26), 25284-25290.
134. Rashmi, R., Kumar, S. and Karunagaran, D. (2004). Ectopic expression of Bcl-XL or Ku70 protects human colon cancer cells (SW480) against curcumin-induced apoptosis while their down-regulation potentiates it. *Carcinogenesis*, 25 (10), 1867-1877.
135. Shankar, S. and Srivastava, R. K. (2007). Bax and Bak genes are essential for maximum apoptotic response by curcumin, a polyphenolic compound and cancer chemopreventive agent derived from turmeric, *Curcuma longa*. *Advance Access publication*, 28 (6), 1277-1286.
136. Majhi, A., Rahman, G. M., Panchal, S. and Das, J. (2010). Binding of Curcumin and its Long Chain Derivatives to the Activator Binding Domain of Novel Protein Kinase C. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 18 (4), 1591-1598.
137. Padhye, S., Chavan, D., Pandey, S., Deshpande, J., Swamy, K. V. and Sarkar, F. H. (2010). Perspectives on Chemopreventive and Therapeutic Potential of Curcumin Analogs in Medicinal Chemistry. *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*, 10 (5), 372-387.
138. Yue, G. G. L., Chan, B. C. L., Hon, P. M., Lee, M. Y. H., Fung, K. P., Leung, P. C. and Lau, C. B. S. (2010). Evaluation of *in vitro* anti-proliferative and immunomodulatory activities of compounds isolated from *Curcuma longa*. *Food and Chemical Toxicology*, 48 (8-9), 2011-2020.
139. Jiang, J. L., Jin, X. L., Zhang, H., Su, X., Qiao, B. and Yuan, Y. J. (2012). Identification of antitumor constituents in curcuminoids from *Curcuma longa* L. based on the composition–activity relationship. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 70, 664-670.
140. Basile, V., Ferrari, E., Lazzari, S., Belluti, S., Pignedoli, F. and Imbraiano, C. (2009). Curcumin derivatives: Molecular basis of their anti-cancer activity. *Biochemical Pharmacology*, 10251, 11-21.
141. Cine, N., Limtrakul, P., Sunnetci, D., Nagy, B. and Savlı, H. (2013). Effects of curcumin on global gene expression profiles in the highly invasive human breast carcinoma cell line MDA-MB 231: A gene network-based microarray analysis. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 5, 23-27.
142. Liu, D. and Chen, Z. (2013). The Effect of Curcumin on Breast Cancer Cells. *Journal of Breast Cancer*, 16 (2), 133-137.

143. Herman, J. G., Stadelman, H. L. and Roselli, C. E. (2009). Curcumin blocks CCL2-induced adhesion, motility and invasion, in part, through down-regulation of CCL2 expression and proteolytic activity. *International Journal Of Oncology*, 34, 1319-1327.
144. Deeb, D., Xu, X. Y. and Jiang, H. (2003). Curcumin (Diferuloyl-Methane) Enhances Tumor Necrosis Factor-related Apoptosis-inducing Ligand-induced Apoptosis in LNCaP Prostate Cancer Cells¹. *Molecular Cancer Therapeutics*, 2, 95-103.
145. Bisht, S., Feldmann, G., Soni, S., Ravi, R., Karikar, C., Maitra, A. and Maitra, A. (2007). Polymeric nanoparticle-encapsulated curcumin ("nanocurcumin"): a novel strategy for human cancer therapy. *Journal of Nanobiotechnology*, 5 (3), 1-18.
146. Bisht, S., Mizuma, M., Feldmann, G., Ottenhof, N., Kong, S. M., Pramanik, D., Chenna, V., Karikari, C., Sharma, R., Goggins, M. G., Rudek, M. A., Ravi, R. and Maitra, A. (2010). Systemic administration of polymeric nanoparticle-encapsulated curcumin (NanoCurc™) blocks tumor growth and metastases in preclinical models of pancreatic cancer. *Molecular Cancer Therapeutics*, 9 (8), 2255-2264.
147. Kunnumakkara, A. B., Guha, S. and Karihnan, S. (2007). Curcumin Potentiates Antitumor Activity of Gemcitabine in an Orthotopic Model of Pancreatic Cancer through Suppression of Proliferation, Angiogenesis, and Inhibition of Nuclear Factor- κ B-Regulated Gene Products. *Cancer Research*, 67, 3853-3861.
148. Kamat, A. M., Tharakan, S. T. and Sung, B. (2009). Curcumin Potentiates the Antitumor Effects of Bacillus Calmette-Guerin against Bladder Cancer through the Downregulation of NF- κ B and Upregulation of TRAIL Receptors. *Cancer Research*, 69, 8958-8966.
149. Leite, K. R. M., Chade, D. C., Sanudo, A., Sakiyama, B. Y. P., Batocchio, G. and Sruogi, M. (2009). Effects of Curcumin in an Orthotopic Murine Bladder Tumor Model. *Basic and Translational Urology*, 35 (5), 599-607.
150. Hussain, A. R., Ahmed, M. and Al-Jomah, N. A. (2008). Curcumin suppresses constitutive activation of nuclear Curcumin suppresses constitutive activation of nuclear in Burkitt's lymphoma cell lines. *Molecular Cancer Therapeutics*, 7, 3318-3329.
151. Su, C. C., Yang, J. S., Lin, S. Y., Lu, H. F., Lin, S. S., Chang, Y. H., Huang, W. W., Li, Y. C., Chang, S. J. and Chung, J. G. (2008). Curcumin Inhibits WEHI-3 Leukemia Cells in BALB/c Mice *In Vivo*. *in vivo*, 22, 63-68.
152. Han, S. S., Keum, Y. S., Seo, H. J. and Surh, Y. J. (2002). Curcumin Suppresses Activation of NF- κ B and AP-1 Induced by Phorbol Ester in Cultured Human Promyelocytic Leukemia Cells. *Journal of Biochemistry and Molecular Biology*, 35 (3), 337-342.

153. Siwak, D. R., Shishodia, S., Aggarwal, B. B. and Kurzrock, R. (2005). Curcumin-Induced Antiproliferative and Proapoptotic Effects in Melanoma Cells Are Associated with Suppression of κ B Kinase and Nuclear Factor κ B Activity and Are Independent of the B-Raf/Mitogen-Activated/Extracellular Signal-Regulated Protein Kinase Pathway and the Akt Pathway. *American Cancer Society*, 104 (4), 879-890.
154. Kunnumakkara, A. B., Diagaradjane, P. and Guha, S. (2008). Curcumin Sensitizes Human Colorectal Cancer Xenografts in Nude Mice to g-Radiation by Targeting Nuclear Factor- κ B -Regulated Gene Products. *Clinical Cancer Research*, 14, 2128-2136.
155. Johnson, S. M., Gulhati, P., Arrieta, I., Wang, X., Uchida, T., Gao, T. and Evers, B. M. (2009). Curcumin Inhibits Proliferation of Colorectal Carcinoma by Modulating Akt/mTOR Signaling. *Anticancer Research*, 29 (8), 3185-3190.
156. Milacic, V. and Banerjee, S. (2008). Human Colon Cancer Cells *In vitro* and *In vivo*. *Cancer Research*, 68, 7283-7292.
157. Kim, K. C. and Lee, C. (2010). Curcumin Induces Downregulation of E2F4 Expression and Apoptotic Cell Death in HCT116 Human Colon Cancer Cells; Involvement of Reactive Oxygen Species. *Korean Journal of Physiology and Pharmacology*, 14, 391-397.
158. Naganuma, M., Saruwatari, A., Okamura, S. and Tamura, H. (2006). Turmeric and Curcumin Modulate the Conjugation of 1-Naphthol in Caco-2 Cells. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, 29 (7), 1476-1479.
159. Huang, A. C., Lin, S. Y., Su, C. C., Lin, S. S., Ho, C. C., Hsia, T. C., Chiu, T. H., Yu, C. S., Ip, S. W., Lin, T. P. and Chung, J. G. (2008). Effects of Curcumin on N-bis (2-Hydroxypropyl) nitrosamine (DHPN)-induced Lung and Liver Tumorigenesis in BALB/c Mice *In Vivo*. *in vivo*, 22, 781-786.
160. Saha A., Kuzuhara, T., Echigo N., Fujii, A., Suganuma, M. and Fujiki, H. (2010). Apoptosis of Human Lung Cancer Cells by Curcumin Mediated through Up-Regulation of "Growth Arrest and DNA Damage Inducible Genes 45 and 153". *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, 33 (8), 1291-1299.
161. *RxMediaPharma 2014 Net*, İnteraktif İlaç Bilgi Kaynağı.
162. European Pharmacopoeia Commission. (2011). *European Pharmacopoeia 7.0.* (Volume 1). Strasbourg.
163. European Pharmacopoeia Commission. (2013). *European Pharmacopoeia 7.7.* (Supplement). Strasbourg.
164. Hatano, T. (1995). Constituents of natural medicines with scavenging effects on active oxygen species - Tannins and related polyphenols. *Nature Medicine*, 49 (4), 357-363.

165. Beytur, A., Tekin, S., Keleştimur, T., Ergin, Z. ve Sandal, S. (2011). Yeni Sentezlenen bir Tiyomikarbazon Türevinin Prostat Kanseri Hücre Kültürleri Üzerine Antikanserojenik Özelliklerinin Belirlenmesi: *In Vitro* Bir Çalışma. *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Tıp Dergisi*, 25 (1), 25-32.
166. Doğan, A., Doğan, A. L., Canpınar, H. Ve Demirpençe, E. (2004). Hidroksiürenin Lökositlerin Mikrobisid Fonksiyonlarına Etkileri. *Türk Biyokimya Dergisi*, (29) 3, 232-236.

ÖZGEÇMİŞ



Kişisel Bilgiler

Soyadı, adı : KESKİN, Burcu
 Uyuğu : T.C.
 Doğum tarihi ve yeri : 12/07/1985 Ankara
 Medeni hali : Bekâr
 Telefon : 0 (536) 573 78 59
 e-posta : burcu_keskin1@hotmail.com

Eğitim Derecesi	Okul/Program	Mezuniyet yılı
Yüksek lisans	Gazi Üniversitesi/Fitoterapi Programı	Devam Ediyor
Lisans	Gazi Üniversitesi/Eczacılık Fakültesi	2008
Lise	Hacı Ömer Tarman Anadolu Lisesi (İngilizce Bölümü)	2003

İş Deneyimi, Yıl	Çalıştığı Yer	Görev
2009, devam ediyor	Hacettepe Üniversitesi Onkoloji Hastanesi Eczanesi	Kemoterapi bölümünden sorumlu Eczacı
2008-2009	Başkent Üniversitesi Hastanesi	Eczacı

Yabancı dil

İngilizce

Yayınlar

1.Bayraktar Ekincioglu, A., Demirkan, K., Keskin, B., Aslantaş, O. and Özdemir, E. (2014). Potential drug interactions and side effects in an outpatient oncology clinic: a retrospective descriptive study. *European Journal Of Hospital Pharmacy*, doi: 10.1136.



GAZİ GELECEKTİR..