

T.C.  
BURDUR MEHMET AKİF ERSOY ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**ERİŞKİN RATLARDA KURKUMİN TAKVİYESİNİN  
KARACİĞER DOKUSUNUN OKSİDAN/ANTIOKSİDAN  
DURUMU ÜZERİNE ETKİLERİNİN İNCELENMESİ**

Cansu TÜRKER

YÜKSEK LİSANS TEZİ

LABORATUVAR VE DENEY HAYVANLARI (DİSİPLİNLERARASI)  
ANABİLİM DALI

Danışman  
Dr. Öğr. Üyesi Şevkinaz KONAK

Bu Araştırma Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri  
Koordinatörlüğü tarafından 0431-YL-17 proje numarası ile desteklenmiştir.

BURDUR-2018

**KABUL ve ONAY**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜ MÜDÜRLÜĞÜ'NE**

*Cansu TÜRKER* tarafından *Dr.Öğr.Üyesi Şevkinaz KONAK* yönetiminde hazırlanan **Erişkin Ratlarda Kurkumin Takviyesinin Karaciğer Dokusunun Oksidan/Antioksidan Durumu Üzerine Etkilerinin İncelenmesi** başlıklı tez çalışması jüri üyeleri olarak tarafımızdan okunmuş; kapsamı ve niteliği açısından **Laboratuvar ve Deneysel Hayvanları (Disiplinlerarası)** Anabilim Dalında **Yüksek Lisans**) olarak oy birliği / ~~oy çokluğu~~ ile kabul edilmiştir.

**Tez Savunma Sınavı Tarihi 23/10/2018**



Prof. Dr. Selma TABUR

Süleyman Demirel

Üniversitesi

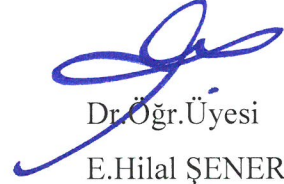
**Başkan**



Dr. Öğr. Üyesi

Şevkinaz KONAK

**Jüri**



Dr. Öğr. Üyesi

E. Hilal ŞENER

**Jüri**

**ONAY**

Bu tez, Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Lisans Üstü Eğitim-Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu **21. /12/ 2018** Tarih ve **4.2** sayılı kararı ile kabul edilmiştir.

  
Prof. Dr. M. Doğa

TEMİZSOYLU

Müdür

Sağlık Bilimleri Enstitüsü



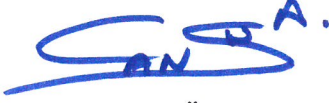
## TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans öğrenimim ve tez dönemim süresince bana her konuda desteğini esirgemeyen danışman hocam Sayın Dr. Öğr. Üyesi Şevkinaz KONAK'a, laboratuvar çalışmalarımda bana destek veren Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Özlem ÖZMEN'e, her zaman manevi desteğini gördüğüm aileme teşekkürü bir borç bilirim.

Cansu TÜRKER  
Yüksek Lisans Öğrencisi

## ETİK BEYAN

“Erişkin Ratlarda Kurkumin Takviyesinin Karaciğer Dokusunun Oksidan/Antioksidan Durumu Üzerine Etkilerinin İncelenmesi” başlıklı tez çalışmamdaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında özgün olduğunu, Dr.Öğr.Üyesi Şevkinaz KONAK danışmanlığında Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kılavuzuna göre yazıldığını beyan ederim.



Cansu TÜRKER

18/10/2018

## İÇİNDEKİLER

İÇ KAPAK SAYFASI.....	i
KABUL VE ONAY .....	ii
TEŞEKKÜR .....	iii
ETİK BEYAN.....	iv
İÇİNDEKİLER .....	v
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	vi
TABLolar DİZİNİ .....	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	viii
ÖZET .....	ix
ABSTRACT.....	x
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Kurkumin .....	4
2.1.1. Kurkuminin Metabolizması .....	7
2.1.2. Kurkuminin Moleküler Özellikleri .....	8
2.1.3. Kurkuminin Farmakokinetik Özellikleri .....	9
2.1.4. Kurkuminin Antiinflatuar Etkisi .....	11
2.1.5. Kurkuminin İmmunomodülatuar Etkisi .....	11
2.1.6. Kurkuminin Yara İyileşmesine Etkisi.....	12
2.1.7. Kurkuminin Kemopreventif Etkisi .....	13
2.1.8. Kurkuminin Kemoterapötik Etkisi .....	15
2.1.9. Kurkuminin Antiaterojenik Etkisi .....	15
2.1.10. Kurkuminin Radyoprotektif Etkileri .....	15
2.1.11. Kurkuminin Kardiyoprotektif Etkisi .....	17
2.1.12. Kurkuminin Obeziteye Etkisi .....	17
2.1.13. Kurkuminin Antitrombotik Etkisi .....	18
2.1.14. Kurkuminin Antimikrobiyal Etkisi .....	18
2.1.15. Kurkuminin Nöroprotektif Etkisi.....	18
2.1.16. Kurkuminin Diğer Biyolojik Etkileri .....	18
2.1.17. Kurkumin Kullanımı .....	21
2.1.18. Kurkuminin Antikanser Etkileri .....	22
2.1.19. Kurkuminin Antioksidan Etkileri .....	24
2.2. Karaciğer .....	26
2.2.1. Karaciğerde Oksidatif Stres.....	27
2.3. Oksidatif Stres .....	28
2.4. Antioksidanlar .....	29
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	31
3.1. Etik İzin .....	32
3.2. İstatistiksel Analizler .....	33
4. BULGULAR.....	34
4.1. Total Antioksidan Kapasite (TAS):.....	34
4.2. Total Oksidan Kapasite (TOS):.....	35
4.3. Malondialdehit (MDA): .....	36
5. TARTIŞMA.....	37
6. SONUÇ VE ÖNERİLER .....	39
7. KAYNAKLAR .....	40

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1. <i>Curcuma longa</i> L. (Zerdaçal) Bitkisi.....	1
Şekil 2.1. Kurkuminin toz halinde görünümü.....	4
Şekil 2.2. Kurkuminin Kimyasal Yapısı .....	9
Şekil 2.3. Kurkuminin biyolojik etkileri .....	19
Şekil 3.1. Karaciğer anatomik görünümü .....	26
Şekil 7.1. TAS düzeyleri .....	34
Şekil 7.2. TOS düzeyleri.....	35
Şekil 7.3. MDA düzeyleri .....	36

## TABLULAR DİZİNİ

<b>Tablo 7.1.</b> Gruplara ait TAS düzeyleri.....	34
<b>Tablo 7.2.</b> Gruplara ait TOS düzeyleri.....	35
<b>Tablo 7.3.</b> Gruplara ait MDA düzeyleri.....	36



## SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>CAT</b>	: Katalaz
<b>CCl<sub>4</sub></b>	: Tetrachloromethane
<b>DMSO</b>	: Dimetil Sülfoksit
<b>DNA</b>	: Deoksiribo Nükleik Asit
<b>GSH-PX</b>	: Glutasyon Peroksidaz
<b>LDL</b>	: Düşük Dansiteli Lipoprotein
<b>MAPK</b>	: Mitojen Aktive Edici Kinazlar
<b>MDA</b>	: Malondialdehit
<b>NADPH</b>	: Nikotinamid Adenin Dinükleotit Fosfat
<b>NK</b>	: Natural Killer
<b>NO</b>	: Nitrik Oksit
<b>OS</b>	: Oksidatif Stres
<b>ROT</b>	: Reaktif Oksijen Türleri
<b>SOD</b>	: Superoksit Dismutaz
<b>STZ</b>	: Streptozotosin
<b>TAS</b>	: Total Antioksidan Kapasite
<b>TOS</b>	: Total Oksidan Kapasite
<b>XD</b>	: Ksantin Dehidrogenazın
<b>XO</b>	: Ksantin Oksidaza



T.C.  
BURDUR MEHMET AKİF ERSOY ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Yüksek Lisans Tezi

**Erişkin Ratlarda Kurkumin Takviyesinin Karaciğer Dokusunun  
Oksidan/Antioksidan Durumu Üzerine Etkilerinin İncelenmesi**

Cansu TÜRKER  
Laboratuvar ve Deney Hayvanları Anabilim Dalı

Tez Danışmanı  
Dr. Öğr. Üyesi Şevkinaz KONAK

BURDUR – 2018

**ÖZET**

Alternatif ve tamamlayıcı tıpta en çok kullanılan ürünler bitkisel ajanlardır. Kurkumin, *Curcuma longa L.* (zerdaçal) bitkisinden elde edilir. Anti-kanser olan kurkuminin; kolon, bağırsak, özofagus, deri, meme bezleri, oral kavite, mide, akciğer ve karaciğerde tümörögenezi baskıladığı bazı çalışmalarda gösterilmiştir. Yapılmış olan çoğu çalışmada ise kurkumin antioksidan özelliğiyle ilaçların, alkolün, radyasyonun, ağır metallerin sağlıklı dokular üzerindeki hasarları önleyici etkisi görülmüştür. Bu çalışmada kurkumin takviyesinin erişkin ratlarda karaciğer dokusundaki oksidatif stres ve antioksidan savunma üzerine etkilerini araştırdık. Araştırma süresince toplam 16 adet rat kullanıldı ve bu ratlar 2 gruba ayrıldı. Deney grubundaki ratlara (n=8) 12 gün boyunca günde 300 mg/kg dozunda kurkumin (C1386; Sigma Chemical, St. Louis, MO) mısır yağı içinde çözdürülüp oral gavaj yoluyla verildi. Kontrol grubundaki ratlara ise taşıyıcı etkisini ortadan kaldırmak amacı ile kurkumin ile eşit oranda mısır yağı verildi. Ratlar 12 günlük takviye periyodu boyunca her gün kurkumin veya taşıyıcı verilmeden önce tartıldı. Son kurkumin ve mısır yağı takviyesinden 24 saat sonra ötenazi gerçekleştirildi. Her iki grubun karaciğerleri alınıp hazırlanarak total antioksidan kapasite (TAS), total oksidan kapasite (TOS) ve malondialdehit (MDA) parametreleri çalışıldı. Çalışmada ölçülen total antioksidan kapasite (TAS) ve total oksidan kapasite (TOS) değerleri arasındaki istatistiksel anlamlar değerlendirildiğinde; kontrol grubuna göre deney grubundaki artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlendi. Kurkumin verilen grupta MDA seviyeleri kontrol grubuna göre azalma eğilimi göstermesine rağmen iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı belirlendi.

**Anahtar Kelimeler:** Kurkumin, Antioksidan, Karaciğer, Rat

**REPUCLIC of TURKEY**  
**BURDUR MEHMET AKIF ERSOY UNIVERSITY**  
**INSTITUTE of HEALTH SCIENCE**

Master of Science Thesis

**Investigation of the Effects of Kurkumin Reaction on Oxidant / Antioxidant  
Status of Liver Daw in Adult Rats**

Cansu TÜRKER  
**Laboratory and Experimental Animals Department**

Supervisor  
Asst. Prof. Dr. Şevkinaz KONAK

BURDUR – 2018

**ABSTRACT**

The most commonly used products in alternative and complementary medicine are herbal agents. Curcumin is obtained from the *Curcuma longa L.* plant. Anti-cancer curcumin has been shown to suppress tumorigenesis in colon, intestine, esophagus, skin, mammary glands, oral cavity, stomach, lung and liver in some studies. In most of the studies, the antioxidant properties of curcumin; drugs, alcohol, radiation, heavy metals prevent damage on healthy tissues were seen. In this study we investigated the effects of curcumin supplementation on oxidative stress and antioxidant defense in liver tissue in adult rats. A total of 16 rats were used during the study and these rats were divided into two groups. The rats in the experimental group (n = 8) were fed with 300 mg / kg curcumin (C1386; Sigma Chemical, St. Louis, MO) for 12 days. The rats in the control group were given corn oil in equal proportion with curcumin to eliminate the carrier effect. Rats were weighed every day for 12 days before the administration of curcumin or carrier. Euthanasia was performed 24 hours after the last curcumin and corn oil supplementation. Livers of both groups were prepared and worked for total antioxidant capacity (TAS), total oxidant capacity (TOS) and malondialdehyde (MDA) parameters. When the statistical significance between total antioxidant capacity (TAS) and total oxidant capacity (TOS) values measured in the study were evaluated; the increase in the experimental group was statistically significant compared to the control group. Although the MDA levels in the curcumin group showed a tendency to decrease compared to the control group, there was no statistically significant difference between the two groups.

**Keywords:** Curcumin, Antioxidant, Liver, Rat

## 1. GİRİŞ

*Kurkumincuma longa*, Hindistan ve Çin'de çok fazla bulunan Zingiberaceae ailesine ait bir bitkidir (Şekil 1.1). Bu bitkinin kök kısmındaki yumrularından elde edilen kurkumin Hindistan'da yüzyıllardır baharat, tıbbi ilaç ve kozmetik ürün olarak kullanılmaktadır. Kurkumin (diferuloilmetan), *Kurkumincuma longa*'nın (turmerik) sarı pigmente sahip bir ürünüdür. Bu polifenol molekül turmerikin aktif bir bileşenidir (Kintzel ve Dorr, 1995). Genellikle gıdalarda renk verici olarak kullanılan zerdeçal ısıya dayanıklı, kokusuz, antioksidan özellikte bir bileşik olan tetrahidrokurkumin içerir. Kurkuminoidler; kurkumin, demetoksikurkumin, bisdemetoksikurkumin zerdaçalı oluşturan ana bileşenlerdir.



Şekil 1.1. *Curcuma longa* L. (Zerdeçal) Bitkisi (Hammad ve Al-Salam, 2012).

Kurkumin, antikanser, antiapoptotik, antioksidan ve antiinflamatuvar özellikte bir ajandır (Choudhuri ve ark., 2002). Kurkuminle ilgili özellikle akciğer hastalıklarında çok sayıda çalışma yapılmıştır. Kurkumin, Doğu tıbbında solunum yolu hastalıklarını da içeren çeşitli kronik inflamatuvar hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Kurkumin, tümör hücrelerinin bölünmesini durdurduğu ve bazı kanser tiplerine ait hücrelerin ölüm hızını artırdığı için antikanser özelliğe sahip bir bileşiktir. Ayrıca kurkuminin meme bezleri, deri, mide, kolon, akciğer, prostat ve karaciğer için antikanser bir ajan olarak tümör oluşumunu baskıladığı gösterilmiştir (Choudhuri ve ark., 2002; Lev-Ari ve ark., 2006).

Zerdeçal içinde bulunan ana bileşen olan “Kurkumin” karaciğer fonksiyonları düzenlemeye ve karaciğerin toksinlerinden arınmasında yardımcı olmaktadır. Karaciğerin sorumlu olduğu önemli vücut fonksiyonların birkaçı; bağışıklık, sindirim, metabolizma ve besinlerin depolanmasıdır. Ayrıca karaciğer vücudun diğer bölgeleri için de gerekli kimyasalları salgılayan bir bezdir. Aslında karaciğerin hem organı, hem de bezi vücudumuzun bir parçasıdır. Sağlıklı bir karaciğer kan dolaşımını düzenleyerek zararlı kan toksinlerini ortadan kaldırır ve sindirim sırasında bağırsak tarafından emilen besinleri vücutta kullanılabilir formlara dönüştürür. Ayrıca karaciğer demir, glikoz ve bazı vitaminleri de depolar. Karaciğer aynı zamanda insülin, hemogloblin ve diğer hormonları parçalamaktan da sorumludur. Bunun yanı sıra kırmızı kan hücrelerini yok ederek kan için gerekli olan kimyasalların düzgün şekilde pıhtılaşmasını da sağlar. Karaciğer birçok aktiviteyi gerçekleştirerek vücudu sağlıklı tutmaya yarar. Sağlıksız beslenme koşulları, kötü yaşam tarzı, ağır işler karaciğeri olumsuz etkileyebilmektedir. Sonuç olarak ise obezite, kalp-damar hastalıkları, kronik yorgunluk, baş ağrısı, sindirim sorunları, alerjiler ve diğer birçok sağlık sorunları ile ilgili riskler artış gösterebilmektedir. Karaciğerin temizlenmesi için birçok gıda etkili olabilmektedir. Ayrıca karaciğeri sağlıklı tutmak için gerekli yöntemleri uygulamak da fayda sağlar. Zerdeçalın içinde önemli bir bileşen olan kurkumin karaciğeri çalıştırması LDL'in vücuttan daha hızlı atılmasını sağlamaktadır. Yapılacak çalışmadan elde edilecek sonuçlar kurkuminin karaciğer üzerindeki etkilerini anlamak açısından önem arz etmektedir. Literatürde, antioksidan özellikli kurkuminin beyin dokusu, kalp ve karaciğer iskemik hasarında

doku hasarlanmasını ve oksidatif stresi azalttığı gösterilmiştir. Kurkuminin, vitamin C ve E ile karşılaştırılabilir nitelikte antioksidan aktivitesi olduğu düşünülmektedir (Thiyagarajan ve Sharma, 2004; Oğuz, 2010). Kurkumin antioksidan etkinliğini, ksantin dehidrogenazın (XD) ksantin oksidaza (XO) dönüşümünü önlemesi, lipid peroksidasyonunun oluşumunu engelleyerek ve iskemik ortamda bulunan serbest oksijen radikallerini toplayarak göstermektedir (Miquel ve ark., 2002). Kurkuminin yapısında bulunan metoksi ve fenolik gruplarının serbest radikallerle reaksiyona girmesiyle fenoksil radikali oluşmaktadır. Dkhar ve Sharma (2010), tarafından yapılan bir çalışmada, kurkuminin mükemmel bir H + iyonu vericisi olduğu ve verilen H<sup>+</sup> iyonunun daha çok metil grubundan koptuğu belirlenmiştir. Benzer olarak yapılan diğer bir çalışmada, verilen iyonun kaynağı fenol grubu olarak tespit edilmiş, böylece kurkuminin çift yönlü çalışan, güçlü antioksidan bir bileşik olduğu ortaya konulmuştur. Ayrıca kurkuminin primer metaboliti olan tetrahidrokurkumin, antioksidan özellikli β diketo etki ile birlikte iki karbonil arasındaki aktif metilen karbonundaki C-C bağına parçalayarak antioksidan etki yapar. Bu antioksidan etkisi ile serbest oksijen radikallerinin oluşumunu doğrudan veya ksantin dehidrogenazın ksantin oksidaza dönüşümünün inhibisyonu ile dolaylı etkileyerek olmaktadır. Kurkuminin böbreklerde oksidatif hücre hasarına karşı lipid peroksidasyonunu inhibe ettiği gözlenmiştir (Doria ve ark., 2012).

Kurkuminin antioksidan özelliği, alkol, ilaç, radyasyon ve ağır metaller gibi zararlı etmenlere maruziyet sonucu oluşan hasarı önlediğini gösteren çalışmalarla kanıtlanmıştır (Pisoschi ve Pop, 2015). Çünkü iyi bir serbest radikal temizleyicisi ve hidrojen donörüdür. Özellikle demir ve bakır gibi metallere bağlanır ve demir kıskacı gibi bir fonksiyon gösterir. Kurkumin fazla toksik bir madde değildir ve limitli biyoyararlılık gösterir (Hatchera ve ark., 2008).

Ammon ve Wahl (1991), kurkuminoidlerin antioksidan kapasitesinin askorbik aside eşit değerde olduğunu belirtmiştir. Aynı çalışmada, zerdeçal kökünün antiseptik ve aromatik özellikte olduğunu belirtmiştir. Kurkumin, kuvvetli bir hidroksil radikal temizleyicisi olduğu gibi, süperoksit radikallerini de tutar. Serbest radikalleri yakalama özelliğinden dolayı DNA'yı oksidatif zararlardan korur (Hatchera ve ark., 2008).

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Kurkumin

Turmerik, ilk kez 1842 yılında Vogel tarafından izole edilmiştir. Kurkuminin yapısının diferuloylmethan olduğunu 1910 yılında Lampe ve Kostanecki (1910), ortaya koymuştur. Zerdeçalın ana bileşeni olan kurkumin portakal sarısı rengi ile gıda boyası olarak da kullanılmaktadır (Işık, 2007). Özellikle Hindistan da sıklıkla kullanılan köri baharatının ana bileşenidir.

Kurkumin, zencefil ailesine ait olan zerdeçal bitkisinin en önemli etken maddesidir. Diğer iki Kurkumincuminoit çeşitleri, desmetilkurkumincumin ve bis-desmetilkurkumincumin'dir. Bu iki Kurkumincuminoit çeşitleri de zerdeçalda bulunmaktadır. Keto ve enol kurkuminin iki tatomerik formudur. Çözelti enol ve katı faz şeklini dengelemektedir. Kırmızı renkli bir bileşik oluşturan rosocyanine borik asit ile reaksiyon verir. Kurkumin gıda boyası olarakta kullanılmaktadır. Gıda katkı maddesi numarası E100'dür (Choudhuri ve ark., 2002).



**Şekil 2.1.** Kurkuminin toz halinde görünümü

(<http://www.hangthebankers.com/?s=CURCUM% C4% B0N>)

Zerdeçal sarıçiçekli, geniş yapraklı ve rizomlara sahip otsu bir bitkidir. Bitkinin toprak altındaki ana rizomları yumurtaya benzer. Yan rizomları ise parmak şeklini andırır. Rizomların üst yüzü sarımsak, iç yüzü ise sarı rengindedir. Acımsı bir tadı vardır. Pazarda parmak şeklinde yumrulu ve toz halinde bulunur (Şekil 2.2). İçeriğinde birçok çeşit madde bulunur. Fakat en aktif maddesi kurkumindir. Zerdeçal tozunun yaklaşık 1:30- 1:100 kadar miktarı kurkumindir. Bir tatlı kaşığı zerdeçal 3 gramdır; ortalama 30-90 mg kurkumin içerir. Günde 3 tatlı kaşığı (200 mg/gün'lük dozlarda) zerdeçalın antiaterojenik, antiinflamatuvar ve antikanserojen olduğu belirtilmiştir. İnsanlarda bilinen bir yan etkisine rastlanmamıştır. Zerdeçal derilerin boyanmasında, ipekli kumaşların boyanmasında ve hint kinasında renklendirici olarak kullanılmaktadır (Muriel, 2009).

Turmeriğe rengini veren ana kısım 1842 yılında Vogel tarafından izole edilmiştir ve kurkumin olarak adlandırılmıştır (Araújo ve Leon, 2001). Kimyasal yapısı (C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>O<sub>6</sub>) 1910 yılında tanımlanmıştır (Hatcher ve ark., 2008). Kimyasal yapısının açılımı ise 1973 yılında gösterilmiştir (Balasubramanyam ve ark., 2003). Kurkumin [1,7-bis(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-1,6-heptadine-3,5-dione]; suda ve eterde çözünmez iken etanolde, dimetilsülfoksitte (DMSO), asetik asitte ve diğer organik çözücülerde çözünebilir bir bileşiktir. Ticari kurkuminde yani zerdeçalda, kurkuminoidler olarak adlandırılan üç bileşen mevcuttur. Bunlar; kurkumin (77%), dimetoksikurkumin (17%) ve bis-dimetoksikurkumindir (3%) (Aggarwal ve ark., 2003). Kurkuminin erime noktası 183<sup>0</sup>C ve moleküler ağırlığı 368,37'dir (Hatcher ve ark., 2008). Kurkumin geniş çapta farmakolojik ve biyolojik aktiviteye sahiptir (İlbey ve ark., 2009).

Çalışmalar kurkuminin insanlar için zararlı olmadığını göstermiştir. Kurkuminin inflamasyonu iyileştirmede önemli bir yeri vardır. Farklı moleküller arasında bir sayı inhibe ederek antiinflamatuvar etki yapar. Ayrıca turmerik cerrahi işlem sonrasında iltihaplanmayı azalttığı bilinmektedir. Kandaki topaklanma oluşumunu azaltarak ateroskleroza önler. Turmerikte bulunan kurkumin mide kanseri ve gastrik ülser ile ilgili bağlantılı olan helicobakterin gelişimini engeller. Kurkumin ağır metallerin toksik etkisini azaltarak kurşun ve kadmiyum gibi ağır metallere bağlanabilir. Kurkuminin bu özelliği beyindeki koruyucu etkisini ortaya çıkarır.

Kurkumin siklooksijenaz, glutation S-transferaz ve 5-lipaksijenaz için bir inhibitör olarak hareket eder (Sinha ve ark., 2012).

Turmerik yüzyıllardır; gıda sektöründe ve bitkinin tıbbi etkilerinden dolayı alternatif tıpta kullanılmaktadır. Bu olağan dışı bitki, tıbbi yararları ile kendini tüm dünyaya kabul ettirmiştir. Turmeriğin içinde bulunan kurkumin güçlü bir antioksidandır. Aktif madde olarak kurkumin, E, C ve B-karoten içerir. Antikanser, karaciğeri korur ve erken yaşlanmayı önleyen özellikleri bulunduğu için tercih edilir. Çeşitli araştırmalarda yayınlanan turmerik, farklı tipteki, çeşitli kanser hücrelerinin büyümesini engellemiştir. Ayrıca sırt ağrısı, burşit ve artrit gibi güçlü inflamatuvarların hafifletilmesinde etkilidir (Kuhar ve ark., 2007).

Turmerik önce histamini düşürür sonra vücudun kortizol dolaşımını ve doğal antiinflamatuvar adrenal hormonunu artırır, böylece hücrel atıklar ve inflamatuvar bileşiklerin sık yakalanan küçük eklemler dışında toksinlerin yıkama eylemlerini uzatır. Araştırmalarda zerdeçalın sindirim sistemindeki yararları kanıtlanmıştır (Shin ve ark., 2007). Kanser, bütün dünyada ölüm nedenleri sıralamasında 3'üncü sırada gelmektedir. Her geçen gün kanser tanısı konulan kişi sayısı artmaktadır. Araştırmalar sonunda turmerik, kanserden korunmak için kullanılmakta ve kanser tedavisinde pozitif etki göstermektedir. Prostat ve kolon kanseri üzerine yapılan iki farklı çalışmada kurkuminin tümör büyümesini ve hücre bölünmesini baskı altına aldığı gözlemlenmiştir. Kurkumin iyi bir antikanser ajandır (Huang ve ark., 1994).

Turmerikte bulunan uçucu yağ ve kurkumin güçlü antiinflamatuvar etki gösterir. Alzheimer, diyabet ve enfeksiyon hastalıklarına iyi gelen kurkumin bağışıklık sistemini güçlendirip vücudu olası hastalıklara karşı koruyup direnç kazanmasını sağlar. Ana yurdu Hindistan'da ise tıpta; karaciğer bozuklukları, anoreksi, romatizma, sinüzit, safra bozuklukları, öksürük ve diabetik yaraların tedavisinde kullanılmaktadır (Chuang ve ark., 2000).



### 2.1.1. Kurkuminin Metabolizması

Kurkumin, suda çözülmez ve hücre membranının hidrofobik ceplerinde lokalize olur. Sulu tampon çözeltide (pH 5,0) maksimum kurkumin çözünürlüğü 11 mg/mL olarak bildirilmiştir, nötral pH'da ise konsantrasyon ölçmek için çok düşüktür. Kurkumin ayrıca nötral ve alkali tampon çözeltide çok hızlı bir şekilde indirgenir. Bu nedenle, kurkuminin çözünürlüğünü ve kimyasal kararlılığını arttıracak ilaç salım sistemleri, insan sağlığını geliştirici önemli hedeflerdir. Öte yandan, başta metanol olmak üzere aseton, etanol, tetrahidrofuran, asetilaseton, kloroform, asetik asit, benzen 7olüen ve CCl<sub>4</sub> (Tetrachloromethane) gibi solventlerde iyi çözünür (Li ve ark., 2013). Moleküler özellikleri sayesinde hücrelere hızlıca penetre olmakta, plazma membranından kolayca geçerek sitozole girmektedir. Sitoplazmada biriken kurkumin çekirdeğe geçemez. Lipofilik özelliklerinden dolayı endoplazmik retikulum, plazma membranı ve çekirdek kılıfı gibi membranöz yapıların içinde yoğunlaşmaktadır. Kurkumin dolaşımında düşük düzeyde bulunur veya hiç bulunmaz (Jaruga ve ark., 1998).

Kurkuminin bağırsaklardan emilimi olurken renksiz ve daha az polar tetrahidrokurkumincumine dönüşmektedir. Tetrahidrokurkumincumin bağırsaklardan emilip bütün dokulara dağılmakta; karaciğerde glukuronlanarak, safra yolu ile atılmaktadır (Gautam ve ark., 1998). Biyotransformasyona uğrayan kurkuminin stabil formunun tetrahidrokurkumincumin olduğu ve bu formun kurkuminin biyolojik etkileri üzerinde etkin role sahip olabileceği ayrıca kurkuminin redüksiyon ve glukuronidasyon gibi mikrozomal enzimatik reaksiyonlarla metabolik aktivite gösterebileceği bulunmuştur (Pari ve ark., 2008). Kurkuminin farmakokinetik parametrelerini incelemek amacıyla yapılan çalışmalarda, kurkumin 1g/kg dozda sıçanlara uygulanmış ve oral absorpsiyonunun çok düşük olduğu bulunmuştur (Yang ve ark., 2007). Oral yolla alınan kurkuminin yaklaşık %75'i feçesle, geri kalan kısmı ise idrar ile atılmaktadır. Intraperitoneal uygulamalarda ise vücuttan atılımı benzer olmakla birlikte, %11'i dekonjuge olarak safra yolu ile atılmaktadır (Wahlstrom ve Blennow, 1978; Jayaprakasha ve ark., 2005).

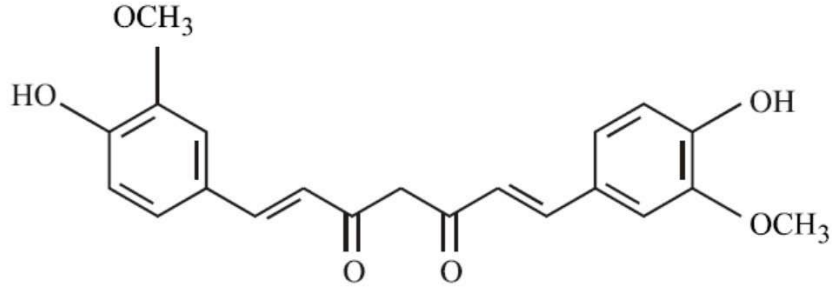
### 2.1.2. Kurkuminin Moleküler Özellikleri

Kurkumin genel olarak doğal ve doğal olmayan kurkumin şeklinde sınıflandırılmaktadır. Kurkumin, demetoksikurkumin, bisdimetoksikurkumin doğal olarak bulunan bileşiktir (Jayaprakasha ve ark., 2005). Kurkumin polifenolik bir bileşiktir. Keto ve enol formu bulunmaktadır. Kurkumin pH 3-7 aralığında güçlü bir H160<sup>+</sup> atom donörüdür, buna karşın pH 8'in üzerinde enol form hakimdir ve bir elektron donörü gibi hareket eder ve bu fenolik antioksidanların çöpçü aktivitesi için tipik bir mekanizmadır. Erime noktası 183°C' ve Moleküler ağırlığı 368.37 g/mol olarak bulunmuştur. Kurkumin suda çözülmeyen fakat etanol, aseton ve dimetil sülfoksit (DMSO) içinde çözülebilen bir moleküldür (Sharmila ve ark., 2007).

Kurkuminin kimyasal özellikleri ilk olarak Vogel ve Pelletier tarafından 1815 yılında C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>O<sub>6</sub> olarak formüle edilen kurkumin, daha sonra Lampe ve Kostanecki (1910) tarafından diferuloylmethane olarak adlandırılmış ve Lampe (1913) tarafından bileşik olarak üretilmiştir. Kurkuminin kimyasal adı IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry) tarafından (1,7-bis (4-hydroxy-3-methoxy-phenyl) hepta-1,6-diene-3,5-dione) olarak belirlenmiştir (Lampe, 1913). Kurkumin suda çözülmeyen, çeşitli organik çözücüler (Etanol, Dimetilsülfoksit, Kloroform, Aseton) ve yağda iyi çözünen; asitli bileşiklerle temas ettiğinde koyu kırmızı renge dönüşen fenolik yapıda bir bileşiktir (Şekil 2.2) (Lampe ve Kostanecki 1910). Kurkumin, β pozisyonunda bağlanmış 2 adet keton grubu içerir. Bu yapı antioksidan olmasında rol oynar (Pari ve ark., 2008).

Kurkumin bazik pH'a karşı dayanıksızdır ve 30 dakika içerisinde trans-6-(4'-hidroksi-3'-metoksifenil)-2-4-diokso-5-hekzanal, ferulik asit, feruloilmetan ve vaniline indirgenir. Spektrofotometrik olarak metanolde 430 nm'de, asetonda 415-420 nm'de maksimum absorpsiyon gösterir (Parola ve Robino, 2001). Kurkuminin miktar tayininde HPLC (High Performance Liquid Chromatography) sıklıkla kullanılmaktadır. Ayrıca HPTLC (High Performance Thin-Layer Chromatography), UPLC (Ultra Performance Liquid Chromatography), LC-MS/MS (Liquid Chromatography–Mass Spectrometry/ Mass Spectrometry) yöntemleri de literatürde

mevcuttur (Yang ve ark., 2007). Yapılan araştırmalarda doğal kurkuminin kimyasal koruyucu özelliği ve antioksidan ve benzeri etkilerinin kanıtlanması sonucu araştırmacılar benzer yapıda fakat farklı içerikte sentetik kurkumine yönelmiştir (Phillips ve ark., 2013).



**Şekil 2.3.** Kurkuminin Kimyasal Yapısı (Swarnakar ve ark., 2005).

### 2.1.3. Kurkuminin Farmakokinetik Özellikleri

Wahlstrom ve Blennow (1978), oral yol ile alınan kurkuminin % 75'inin değişmeden feçes ile çok az miktarda da idrarla atıldığını belirlemiş, bununla birlikte, emilim oranının ise çok düşük düzeylerde olduğunu saptamışlardır. Buna karşın, Ravindranath ve Chandrasekhara (1981), 1980'de diyetle alınan kurkuminin % 60 oranında emildiğini ve büyük oranda idrar ile atıldığını ileri sürmüşlerdir. Farklı bir çalışma ise bileşigi H<sup>+</sup> iyonu ile işaretleme yöntemi sayesinde, kurkuminin farmakokinetik özelliklerini son yıllarda tam olarak ortaya koymuştur (Ruby ve ark., 1995). Buna göre diyetle alınan kurkuminin büyük bir kısmının gaita ile atıldığı ve vücuttan uzaklaştırılan kısmın, üçte birinin hiçbir değişikliğe uğramadığı belirlenmiştir. IP ve IV uygulanan kurkuminin ise uygulandıktan hemen sonra hızlı bir şekilde safra kanallarına geçtiği ve burada metabolize edilerek yine gaita yoluyla atıldığı tespit edilmiştir. Ayrıca kurkuminin, vücutta glukronik asit (glukronidasyon) ve sülfatla (sülfasyon) birleştirilerek metabolize edildiği ve sonuçta, trans-6-(4-hidroksi-3- metoksifenil)-2-4diokso-5-hexenal başta olmak üzere, vanillin, ferulik asit ve ferulol metan bileşiklerine dönüştürüldüğü tespit edilmiştir (Ravindranath ve

Chandrasekhara, 1981). Böylece kurkuminin, glukronidasyon ve sülfasyon yolu ile metabolize edilen, büyük oranda gaita atılan, biyoyararlanımı düşük ve yarı ömrü oldukça kısa olan bir bileşik olduğu sonucuna varılmıştır (Ruby ve ark., 1995).

Eğri altındaki alan değerleri 10 mg/kg dozda IV yolla uygulandığında  $7.2 \pm 1.2$  min. $\mu\text{g}/\text{mL}$  iken 500 mg/kg oral doz için  $3.6 \pm 0.6$  min. $\mu\text{g}/\text{mL}$  olarak bulunmuştur. Farelere oral yolla 1 g/kg dozda verildikten 15 dakika sonraki plazma kurkumin konsantrasyonu  $0.13 \mu\text{g}/\text{mL}$  olarak bulunmuş, maksimum plazma konsantrasyonuna ( $0.22 \mu\text{g}/\text{mL}$ ;  $C_{\text{maks}}$ ) ise 6 saat ( $t_{\text{maks}}$ ) içinde ulaşılmıştır. Kurkumin IP yolla uygulandığında (0.1 g/kg) ise 15 dakika içerisinde maksimum plazma konsantrasyonuna ( $2.25 \mu\text{g}/\text{mL}$ ) ulaşılmış ve 1 saat içerisinde de hızla düşmüştür. Kurkumin oral yolla (1 g/kg) verildikten 1 saat sonra barsakta yüksek oranda ( $117 \mu\text{g}/\text{g}$ ) bulunduğu gösterilmiştir. Dalak, karaciğer ve böbrekte daha az miktarlarda ( $26.1 \mu\text{g}/\text{g}$ ,  $26.9 \mu\text{g}/\text{g}$ ,  $7.5 \mu\text{g}/\text{g}$ ) kurkumine rastlanırken beyin dokusunda en düşük oranda ( $0.4 \mu\text{g}/\text{g}$ ) bulunmuştur (Pari ve ark., 2008). Kurkuminin biyoyararlanımının insanlarda da düşük olduğu bulunmuştur. Kurkuminin biyoyararlanımının düşük olmasının ana nedeni presistemik metabolizasyona uğramasıdır. Ayrıca çözünürlüğünün düşük olması (pH: 5.0'da maksimum çözünürlük  $11 \text{ ng}/\text{mL}$ ) ve gastrointestinal kanal sıvılarına dayanıksız olması da biyoyararlanımının düşük olmasına yol açmaktadır. Kurkuminle yapılmış hayvan çalışmalarında 5 g/kg'ın üzerindeki dozlarda bile Sprague-Dawley ratlarında toksisite bulgularına rastlanmamıştır. Sistemik prelinik çalışmalarda Amerika Ulusal Kanser Enstitüsü Korunma Bölümünde maymunlarda, ratlarda ve köpeklerde 3.5 g/kg üzerindeki dozlarda 3 aydan uzun kullanımda yan etki görülmemiştir (Vareed ve ark., 2008). Kurkumin yüzyıllardır herhangi bir yan etkisi rapor edilmeksizin gıda katkı maddesi olarak kullanılmıştır. İnsanlarda, kurkumin 6 g/gün olacak şekilde 3 ay boyunca diyetle alındığında herhangi bir yan etki görülmemiştir. Bir faz klinik çalışmasında da kurkuminin günde 12 gram gibi yüksek dozlarda alındığında bile toksik etkisi olmadığı bildirilmiştir. Sağlıklı gönüllülerle yapılan bir çalışmada 10 ve 12 gram dozda ağızdan alınan kurkuminin, sadece bir gönüllüde baş ağrısı (muhtemelen tedaviye bağlı değil), iki gönüllüde ise kurkuminin gastrointestinal kanaldan düşük

absorpsiyonuna bağlı olarak sarı-yumuşak bir dışkılama grlmştir (Anand ve ark., 2007).

#### **2.1.4. Kurkuminin Antiinflamatuvar Etkisi**

Kurkuminin antiinflamatuvar etkiyi birkaç farklı mekanizmayla oluşturduğu ve bu mekanizmaların başında, proinflamatuvar ajanların salınımını düzenleyen NF-κB transkripsiyon faktri aktivasyonunun engellenmesinin olduğu saptanmıştır. Bununla birlikte adı geçen etkiye; proinflamatuvar enzimler olan siklooksijenaz-2 (COX-2) ile 5-lipooksijenaz (5-LOX) enzimlerinin oluşumunun engellenmesi ve açığa çıkan enzimlere kurkumin bileşiğinin bağlanarak aktivitelerinin baskılanmasının da aracılık ettiği tespit edilmiştir. Kurkuminin aynı zamanda, inflamatuvar etkinin oluşmasında görevli sitokinlerin (TNF, IL-1, IL-6) ve hücre yüzeyinde bulunan adhezyon moleküllerinin oluşumunu baskılayarak antiinflamatuvar etki oluşturduğu da belirlenmiştir (Singh ve Aggarwal, 1995).

#### **2.1.5. Kurkuminin İmmunomodlatuar Etkisi**

Bağışıklık sisteminde, tümör hücrelerinin yok edilmelerinde görevli sitokinlerden TNF aktivasyonu başta olmak üzere, pek çok sitokin ve diğer humoral bağışıklık sistemi elemanlarının aktivasyon veya baskılanmasına neden olan kurkuminin, bu etkilerini aril hidrokarbon reseptörleri aracılığında oluşturduğu tespit edilmiştir. Kurkuminin bağışıklık sisteminde; T hücreleri, B hücreleri, makrofajlar, nötrofiller, Natural Killer hücreleri ve dendritik hücreleri etkileyerek immunomodülatör bir etki oluşturduğu deneysel olarak ortaya konulmuştur. Fareler üzerinde yapılan bir çalışmada; düşük doz kurkuminin dalakta T lenfosit proliferasyonunda artmaya neden olduğu ancak, yüksek doz uygulamalarında aynı hücre oluşumlarını baskıladığı tespit edilmiştir (Jagetia ve Aggarwal, 2007). Diğer bir çalışmada ise kurkumin tedavisinin, bağırsakta CD3 alt tipi T lenfositlerde artmaya neden olduğu, aynı şekilde B hücre proliferasyonunu arttırarak immunstimulatr etki oluşturduğu belirlenmiştir. Böylece, kurkuminin T ve B hücrelerinin aktivasyon ve proliferasyonunu, aril hidrokarbon reseptörleri aracılığında düzenlediği tespit edilmiştir. Ayrıca, makrofaj hücre aktivasyonunda

düzenleyici etkisi bulunan kurkuminin, doza bağılı olarak peritoneal makrofajların fagositoz yeteneklerini arttırdığı bildirilmiştir (Li ve Liu, 2005).

South ve arkadaşlarının (1997), ratlar üzerinde yaptıkları bir çalışmada, 1 ve 20 mg/kg dozunda kurkumin verilen hayvanlarda NK hücre aktivitesinde bir değişiklik olmazken, 40 mg/kg dozunda uygulanan kurkuminin NK hücre ve IgG aktivitesini arttırdığını belirlemişlerdir. Doğal bağışıklığın en önemli elemanlarından olan sitokinlerin, kurkumin tarafından sitokin tipine göre farklı şekilde etkilendiği bilinmektedir. Başta TNF- $\alpha$  olmak üzere IFN- $\gamma$ , IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10 ve IL-12 gibi pek çok sitokinin, kurkumin tarafından salınımı ve serumdaki miktarının değiştiği çeşitli çalışmalarla ortaya konmuştur. Siddiqui ve arkadaşları (2006), tarafından deneysel olarak sepsis oluşturulan ratlar üzerinde yapılan bir araştırmada, kurkumin verilen hayvanlarda, verilmeyenlere göre doku hasarı ve ölüm oranlarının oldukça düşük olduğu, aynı şekilde TNF- $\alpha$  düzeyinin de kurkumine bağılı olarak azaldığı belirlenmiştir. Özetle, proinflatuar sitokinler olan TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-2, IL-6, IL-8 ve IL-12 ile kemokinlerin kurkumin tarafından salınımının düzenlendiği ve bu etkiye transkripsiyon faktörlerinden NF- $\kappa$ B ile aril hidrokarbon reseptörlerinin aracılık ettiği düşünülmektedir.

#### **2.1.6. Kurkuminin Yara İyileşmesine Etkisi**

Kurkumin, fibroblastlar tarafından meydana getirilen kollajen ve fibronektin ekspresyonunu uyarır ve canlı ortamdaki granülasyon dokusunun oluşumunu artırır. Ayrıca yara iyileşmesi sırasında büyüme faktörlerinin ekspresyonunu, reseptörlerini ve nitrikoksit sentezini düzenler. Diabetik hastalarda yaranın daha hızlı bir şekilde iyileşmesini, neovaskülarizasyonu ve daha büyük hücresel içeriği kapsayan granülasyon dokusunun oluşmasını artırır. Ayrıca, kurkuminin travmadan sonra kas rejenerasyonunu arttırmaya yönelik faydalı etkileri gözlenmiştir. Son çalışmalar kurkuminin yara tamirinde antioksidan etkisi ile hidrojen peroksidin sebep olduğu zararı önlediği de kanıtlanmıştır. Farelerde ülser modelinde glutatyon tüketimini, lipid peroksidasyonunu ve protein oksidasyonunu engelleyerek anti-ülser aktiviteye sahip olduğu belirlenmiştir. Ayrıca kurkuminin hem oral hem de IP uygulamaları sonucu

gastrik ülseri engellediği de bilinmektedir (Phillips ve ark., 2013; Swarnakar ve ark., 2005).

### **2.1.7. Kurkuminin Kemopreventif Etkisi**

Kurkuminin potansiyel anti kanser etkinliği kanser olmayan hücelere zarar vermeden kanserli hücrelerde apopitozise neden olur. Kurkumin hücre bölünmesini geciktirmez ve proliferen olan hücrenin bölünme sürecini değiştirmez. Büyüme inhibisyonu doza bağlıdır ve kurkuminin uzaklaştırılmasıyla beraber geri dönüşümlüdür, kurkumin hücrede toksik etki oluşturmaz. Kurkuminin sebep olduğu büyüme inhibisyonu büyüme faktörlerinin ortama bırakılmasıyla geri döndürülemez, bu ise kurkuminin hücre siklus olaylarına etki ettiğini gösterir. Kurkuminle inkübe edilen hücre kültürlerinde, hücrelerin DNA'ları G1/S fazında yoğunlaşmıştır. S fazındaki hücre sayıları ve hücre proliferasyonundaki inhibisyon; hücrelerin S fazında yavaşladıklarını veya durduklarını ve DNA sentezinin kurkuminsiz gruba göre aktif olmadığını düşündürmektedir (Duvoix ve ark., 2005).

Son yıllarda yapılan araştırmalarda; güçlü antikarsinojenik etkiye sahip olduğu belirlenen bu bileşiğin kanserin başlangıç ve gelişme periyotlarında antikarsinojen ajan olarak kullanılabileceği iddia edilmiştir. İn vitro ve in vivo çalışmalar kurkuminin anjiogenezis, tümör ilerlemesi ve büyümesi evrelerinde etki ederek kanseri engellediğini göstermiştir. Kurkumin mononükleer kan hücrelerinin hızla çoğalmasına neden olan mitojenleri ortadan kaldırarak trombosit gelişimini, sinirsel aktivasyonu ve lenfatik reaksiyonu inhibe eder. Kurkumin ve analoglarının metalloproteinazları inhibe ederek tümöral dokularda anjiogenezisi engellediği gösterilmiştir. Böylece invaziv tümörlü hücrelerin anjiogenezis yolu ile yeni damarlar geliştirmeleri engellenmiş olur (Aggarwal ve ark., 2007). Kurkuminin tümör nekrosis faktöre bağlı NF-κB'yi ve Siklooksijenaz-2'yi inhibe ettiği, Glutatyon -S- transferazi ise aktive ettiği bildirilmiştir. Böylece hücre proliferasyonu, tümörün invazyonu ve anjiyogenezisin baskılanması, tümör hücrelerinin apoptozisinin ise teşvik edilmesini sağladığı dolayısı ile de bu mekanizmalar üzerinden bir anti kanser ajan olarak işlev gördüğü araştırmacılar tarafından dile getirilmiştir. Hayvan deneylerinde kurkuminin prokarsinojenler tarafından

indüklenmiş sitokrom p-450 aktivite artışını inhibe ettiği belirtilmiştir. Son çalışmalar kurkuminin birçok hayvanda özefagus, mide, duodenum ve kolon kanserlerini önleyici etkilere sahip olduğunu göstermiştir (Manikandan ve ark., 2004).

200 nmol/kg kurkuminin oral yolla verilmesi ile kurkuminle tedavi edilen hayvanların yaşam süresinin %143,85 arttığı ve akciğer tümör nodülleri sayısının % 80 oranında azaldığı gözlenmiştir. Kurkuminin; T hücreli ve B hücreli lösemileri, baş boyun skuamoz hücreli karsinomu, kolon karsinomunu, epidermoid karsinomu ve mantle hücreli lenfomayı içeren kanserlerde, çeşitli tümör hücrelerinin proliferasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir (Siddiqui ve ark., 2006). Inano ve Onoda (2002), normal diyetle beslenen ve X ışınına maruz bırakılan ratlarda meme tümörü oluşma oranının % 70.3 olduğunu buna karşın, diyetlerine % 1 oranında kurkumin ilave edilen ve aynı şekilde X ışınına maruz bırakılan ratlarda bu oranın % 18.5'e kadar düştüğünü belirlemişlerdir. Aynı çalışmada, elle palpe edilebilen tümör oluşumunun, kontrol grubuna göre 6 ay gecikmeli olarak ve daha düşük oranda şekillendiği; ayrıca, yapılan histopatolojik incelemeler sonucunda tümör hücresi varlığının % 50 daha az olduğu tespit edilmiştir. Farelere 7,12- dimethylbenz (a)anthrasen ve 12-O-tetradecanoylphorbol-13-asetat verilmesi ile deri kanseri oluşturulmuş bir çalışmada kurkumin verilen farelerde deri kanseri oluşma oranının kurkumin verilmeyen hayvanlara göre belirgin derecede azaldığı ayrıca kurkumin kaynaklı herhangi bir yan etkinin oluşmadığı gözlenmiştir. Kurkuminin antikarsinojenik etki amacıyla güvenli bir şekilde kullanılabilceği ileri sürülmüştür (Inano ve Onoda, 2002). Kurkumin tarafından oluşturulan antikarsinojenik etkinin; bileşiğin antiinflamatuvar, antioksidan, immunomodulator etkilerinin bir sonucu olduğu düşünülmektedir. Hintlilerde kolon kanserine nadir rastlanması, hint kültüründe zerdeçalın ve dolayısıyla onun etken maddesi olan kurkuminin yaygın olarak kullanımına bağlanmıştır. İnsan meme tümöründe ksenograft modelinde yapılan bir çalışmada diyet ile verilen kurkuminin meme kanserinin akciğer metastazları insidansını önemli ölçüde azalttığı ve bunun da kurkuminin NF-κB ve COX-2 ekspresyonunu baskılaması sonucu gerçekleştiği öne sürülmüştür (Sharma ve ark., 2005).



### **2.1.8. Kurkuminin Kemoterapötik Etkisi**

Kurkuminin, insandaki skuamöz hücreli akciğer karsinomu H520 hücrelerinin büyümesini inhibe etmede kullanılan kemoterapötik ajan vinorelbin ile sinerjik etki yaptığı belirtilmiştir. Tek başına verildiğinde, vinorelbin H520 hücrelerinde % 38 apoptoza neden olurken, kurkumin ile birlikte verildiğinde % 23,7 apoptoza yol açtığı görülmüştür. Ancak kombin şeklinde uygulandıklarında kurkumin ile ön tedavi, vinorelbinin neden olduğu apoptozu % 61,3 düzeyine çıkarmıştır. Bu bulgular, kurkuminin in vitro olarak H520 hücrelerde vinorelbinin kemoterapötik etkinliğini artıran muhtemel etkili adjuvan bir kemoterapötik olduğunu göstermektedir. Bir çalışmada, kurkuminin yalnızca tümörlü fare yüzdesini azaltmadığını, aynı zamanda barsak ve mide tümör büyüklüğünü de geriye çektiği belirtilmiştir. Ayrıca kurkuminin radyoterapinin etkisini artırarak tedaviden daha hızlı sonuç alınmasını sağladığı bildirilmiştir (Hatcher ve ark., 2008).

### **2.1.9. Kurkuminin Antiaterojenik Etkisi**

Kurkuminin ateroskleroz gelişimini engelleyici etkisi vardır. Düşük dansiteli lipoproteinlerin oksidasyonunun ateroskleroz gelişiminde önemli bir rolü vardır. Kurkuminin trigliserit, plazma kolesterol ve lipoproteinlerin düzeylerini azaltarak ateroskleroz gelişimini önlediği belirtilmiştir (Pan ve ark., 1999).

### **2.1.10. Kurkuminin Radyoprotektif Etkileri**

II. Dünya Savaşından sonra radyasyonun zararlı etkilerine karşı korunmada, kimyasalların kullanımına başlanmıştır. Radyoterapi esnasında normal doku korunmasının kanser hücrelerinin tahribatı kadar önemli olduğunun gösterilmesi ile, koruma araştırmaları üzerine odaklanmış çalışmalar yapılmıştır. Bu amaç ile, birçok kimyasal bileşikler ve analogları radyoprotektif etkileri açısından araştırılmıştır. Ancak hastaların diğer ilaçlardan daha iyi bir şekilde doğal besinsel ajanları tolere edebilmelerine karşın, bugüne dek insanlar tarafından kullanılan besinsel ajanlar, potansiyel radyoprotektör etkileri için hak ettikleri önemi görmemişlerdir (Biswas ve ark., 2005; Varadkar ve ark., 2001).

Kurkuminin radyoprotektif etkisinden birden çok mekanizma sorumludur. Işınlanmış sistemlerde kurkumin ile hücrel antioksidanların yükseltilmesi radyasyon aracılı serbest radikalleri süpürme ve bu aktiviteden sorumlu temel mekanizmalar olarak düşünülmektedir. Süperoksit dismutaz (SOD) katalaz, glutatyon peroksidaz (GSHpx), glutatyon transferaz (GST) ve onların mRNA'larının upregülasyonu kurkuminle birlikte radyasyonun etkilerinden korunumda bir diğer mekanizma olabilir. Glutasyonu ve sülfidril gruplarını artırma ve lipid peroksidasyonunu azaltmada radyoprotektif aktivitesine yardımcı olabilir. Ayrıca protein kinaz-c, mitojen aktive edici kinazlar (MAPK) ve nitrik oksit (NO) aktivasyonunda, kurkumin tarafından oluşturulan inhibisyon, radyasyon aracılı hasara karşı korunmayı destekleyebilir. Kurkuminin, SOD, GST, GSH, GSHpx, ve sülfidril gruplarını yükselttiği, lipid peroksidasyonunu inhibe ettiği, serbest radikalleri süpürdüğü ve antioksidan durumunu artırdığı çeşitli çalışmalarda belirtilmiştir (Biswas ve ark., 2005; Varadkar ve ark., 2001). Thresiamma ve arkadaşlarının (1996), sıçanlarda oral yolla verilen kurkuminin (200 µmol/kg) bütün vücut ışınlanmasının meydana getirdiği akciğer fibrozisinde serum ve karaciğer dokusunda ışınlama ile artan lipid peroksidasyon ürünlerini ve kollajen hidroksiprolinini büyük ölçüde azalttığını belirtmişlerdir.

Thresiamma ve arkadaşlarının (1998), diğer bir çalışmalarında, ışınlamanın neden olduğu genotoksisite üzerine kurkuminin koruyucu etkisini araştırmış, farelerde bütün vücut gamma ışınlanmasının yaptığı kromozomal sapmaların ve mikronukleusun oral yolla kurkumin (400 µmol/kg) verilerek anlamlı olarak inhibe edildiğini göstermişlerdir. Aynı zamanda kurkuminin mikronukleuslu polikromatik ve normokromatik eritrositlerin oluşumunu inhibe ettiği de belirtilmiştir. En radyosensitif organlar olan gastrointestinal epitelin rejenerasyonu ve kemik iliğindeki hematopoietik progenitör hücreler yaşamın devamı için gereklidir (Jagetia ve ark., 2004). Bundan dolayı sağ kalım çalışmaları ışınlamadan sonra herhangi bir farmakolojik ajanın radyoprotektif etkisini test etmek amacıyla en etkili parametre olarak değerlendirilmelidir. Inano ve Onado (2002), gamma ışınlamanın sebep olduğu mortalite ve tümörögenез üzerine kurkuminin radyoprotektif etkilerini

araştırmış, diyet ile alınan kurkuminin anlamlı olarak hipofiz ve meme tümörü insidansını azalttığını görmüşlerdir. Deney bitimine kadar ölmeyen denekler ile yapılan çalışmalardan alınan sonuçlar letal doz bütün vücut ışınlamanın ardından 30 güne dek uzayan sağ kalım süresinin, ilacın iyileşmeyi kolaylaştırıcı yeteneği ve rejenerasyonla açıklanmıştır.

Radyasyon uygulanarak oluşturulan kronik ve akut kütanöz toksisite, ışınlamadan 5 gün önce ve 5 gün sonra 50, 100 ve 200 mg/kg dozlarında uygulanan kurkuminin koruyucu etkileri çarpıcı şekilde görülmüş ve radyoterapi uygulanan baş-boyun kanserleri, meme kanseri ve sarkomlarda kurkumin uygulamasının tedaviye yararlı bir katkı sağlayabileceği bildirilmiştir (Özaçmak ve ark., 2005).

Kurkumin aktivitesinin ilginç yönü, hem kanserli hücreleri radyasyona daha duyarlı hale getirmesi hem de normal hücreler üzerine radyoprotektif etki göstermesidir. Chendil ve arkadaşları (2004), prostat kanseri hücre serisinde (PC-3) yapmış oldukları çalışmalarında, 2 ve 4 µM konsantrasyondaki kurkuminin radyasyonla kombin edildiğinde, radyasyona bağlı gelişen apoptozisi ve klonojenik inhibisyonu anlamlı seviyede artırdığı gözlenmiştir.

#### **2.1.11. Kurkuminin Kardiyoprotektif Etkisi**

Kurkumin, serbest oksijen radikallerinin inhibisyonunu sağlayarak serbest oksijen radikallerinin neden olduğu kardiyak hasara kardiyoprotektif etki sağladığı rapor edilmiştir (Mates, 2000).

#### **2.1.12. Kurkuminin Obeziteye Etkisi**

Obezitenin, tipII diyabet oluşumunda büyük bir risk faktörü olduğu bilinmektedir. Antiinflamatuvar ve antioksidan ajan olan kurkuminin, insüline dirençli şişmanlıkta ve diyabette iyileştirici etkisi ve şişmanlık nedenli inflamatuvar sonuçları azaltıcı etkisi olduğu bilinmektedir (Weisberg ve ark., 2008).

### **2.1.13. Kurkuminin Antitrombotik Etkisi**

Kurkumin potent antitrombotik bir etkidir. Bu etkisini siklooksijenaz aktivitesini inhibe ederek sağlamaktadır. Kurkumin nitrik oksit üzerinden cGMP aracılığıyla trombositlerin adezyonunu ve trombositlerin agregasyonunu ve inhibe ederek trombus oluşumunu önlediği bildirilmiştir (Brouet ve Ohshima, 1995).

### **2.1.14. Kurkuminin Antimikrobiyal Etkisi**

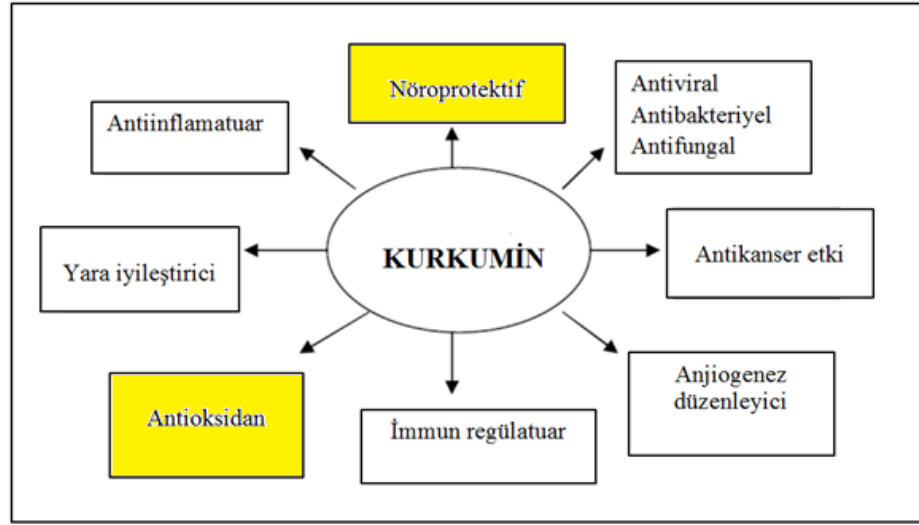
Kurkumin *S. aureus* ve *E. coli*'ye karşı bakterisidal etkinlik göstermesi nedeni ile tavsiye edilmiş ve bu etkinliği mikrobiyolojik olarak da kanıtlanmıştır. İnsan immun yetersizliği (HIV) tip 1 ve tip 2'de de antiprotozoal, antiviral, antimalaryal ve antifungal etkilerinin olduğu belirtilmiştir (Ravindranath ve Chandrasekhara, 1980). İn vitro çalışmalarda ise HSV-2 aktivitesini inhibe ettiği, EBV replikasyonunu baskıladığı bilgiler arasındadır. Antimikrobiyal ajan olarak hala Hindistan'da kullanıldığı bilinmektedir (Ammon ve Wahl, 1991).

### **2.1.15. Kurkuminin Nöroprotektif Etkisi**

Kurkuminin travmatik ve iskemik serebral hasara karşı nöroprotektif etkileri gösterilmiştir. Kurkumin tedavisinin astrositlerde nöronal hücre ölümünü önlediği ve kaspaz-3, Glial Fibriler Asidik Protein, eNOS ve Heme Oksijenase-1 upregülasyonunu azalttığı gösterilmiştir (Sng ve ark., 2006). Sumanont ve arkadaşları (2006), deneysel epilepside oksidatif strese bağlı nöronal hasarın tedavisinde, nöroprotektif özellik sergileyen kurkumin ve diasetilkurkuminin kullanılabilirliğini göstermişlerdir.

### **2.1.16. Kurkuminin Diğer Biyolojik Etkileri**

Kurkumin üzerine yapılan deneysel çalışmalarda Kurkuminin antiinflamatuvar, antioksidan, yara iyileştirici gibi çok geniş farmakolojik etkilerinin olduğu gösterilmiştir (Mahmoud ve ark., 2000). Aşağıda kurkuminin biyolojik etkileri Şekil 2.3'de gösterilmektedir.



**Şekil 2.4.** Kurkuminin biyolojik etkileri (Wahlstrom ve Blennow, 1978).

Bazı çalışmalar travmatik beyin hasarına veya serebral iskemik hasarlanmaya karşı kurkuminin nöroprotektif etkilerini göstermiştir. Sng ve arkadaşları (2006), kainik asitin indüklediği epileptik nöbet krizinde (epileptik status) kurkumin tedavisinin histon modifikasyonunu azalttığını saptamışlardır. Epileptik kriz veya beyin hasarını nöronlardan ve astrositlerden kaynaklanan glutamat konsantrasyonlarında patolojik artışlar takip eder. Shin ve arkadaşları (2007) kurkuminin kainik asite bağlı hipokampal hücre ölümünü neredeyse tamamen azalttığını göstermişlerdir. Bu durumun en güçlü kanıtı, kurkuminin oksidatif stresin indüklediği nöronal hücre ölümünde belli düzeyde nöroproteksiyon sağlayabiliyor olmasıdır. Kurkumin, kainik asite bağlı upregüle olan kaspaz-3 ve GFAP ekspresyon düzeylerini azaltır, ki bu durum kurkuminin nöronları oksidatif strese bağlı astrogliosisine karşı koruyor olabileceğini düşündürmektedir. Beyin senesensi kognitif disfonksiyon ve nörodejeneratif hastalıklarda önemli rol oynar. (Sumanont ve ark., 2006).

Kurkuminin alzheimer hastalığı da dâhil çok sayıda nörodejeneratif hastalığa karşı yararlı etkileri bildirilmiştir. Işık ve arkadaşları (2009), serebral ventrikül içine streptozotosin (STZ) enjeksiyonu ile geliştirilen deneysel alzheimer hastalığı modelinde kurkumin tedavisinin IGF-I'ı (insülin like growth faktör) artırarak nörogenez ve nöroproteksiyonda etkili olduğunu, STZ ile oluşturulan kognitif hasar

ve nörodejenerasyonun kurkumin tedavisi ile iyileştirilebildiğini göstermişlerdir. Beyinde fazla nitrik oksit (NO) üretimi nörotoksisite ve nörodejenerasyonla ilişkilidir; nöronları çevreleyen astrositlerin NO üretimi bu olaylara anlamlı şekilde iştirak etmektedir. Bunun için NO üretiminin supresyonu özellikle bu hastalıkların progresyonunun geciktirilmesinde fayda sağlayabilir. İmmünohistokimyasal veriler, eNOS'un mikrovasküler yapıda bulunduğu kadar, beyaz ve gri cevherdeki astrositlerde de yer aldığını ortaya koymuştur. Diyabetik ratların kalbinde kurkuminin, eNOS ve iNOS düzeylerini azalttığı; aktivitesinin DNA ve proteinin her ikisindeki oksidatif hasarda azalmayla ilişkili olduğunu göstermektedir (Farhangkhoe ve ark., 2006).

Shin ve arkadaşları (2007), tarafından kainik asit uygulanan farelerin astrositlerinde ve mikrovasküler yapıda artmış eNOS ekspresyonu gösterilmiş, bu durum kurkumin tedavisi ile ekspresyonun oluşmaması ile doğrulanmıştır. Kurkuminin kan kolesterol düzeyini düşürücü etkisi, immün sistem hücrelerinde bulunan çeşitli inflamatuvar sitokinleri ve sinyal iletim yollarını regüle edici etkisi nedeniyle multiple skleroz, psöriazis ve irritabl barsak sendromunda iyileştirici etkisi, nükleer faktör- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) inhibisyonuyla inflamasyonu azaltıcı etkisi nedeniyle de skleroderma, psöriazis ve cilt kanseri olmak üzere çeşitli cilt rahatsızlıklarında önleyici ve tedavi edici etkisi olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, kurkuminin deneysel diyabet oluşturulmuş sıçanlarda glikoz düzeyini düşürücü etki gösterdiği bulunmuştur (Parola ve Robino, 2001). Kurkumin trigliserit, plazma kolesterol ve lipoproteinlerin seviyelerini azaltarak ateroskleroz gelişimini engellediği bildirilmiştir. Kurkumin antikanserojenik etkilidir, bu etkisinin en önemli sebeplerinden biri de kanser hücrelerinin proliferasyonu, invazyonu, anjiogenezi ve apoptozun baskılanmasında rol alan NF- $\kappa$ B' nin potansiyel bir blokörü olmasıdır (Rasmussen ve ark., 2000).

Kurkumin radyasyon hasarında yara iyileşmesini arttırıcı etki göstermektedir. Bu etkisini yaradaki fibroblast aktivitesini arttırarak, kollajen depolanmasını ve DNA sentezini arttırarak etkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca sıçanlarda oluşturulan akut gastrik ülser modelinde protein oksidasyonunu ve lipid peroksidasyonunu önleyerek, gastrik lümen reepitelizasyonunu sağlayarak ve glutatyon azalmasının önüne geçerek

akut ülserle karşı koruyucu etkisi olduğu ileri sürülmektedir (Hatcher ve ark., 2008). Kurkumin giyim ve gıda ürünlerinde renk verme amacı dışında *S.aureus* ve *E.coli* bakterilerine karşı etkin görev alması sebebiyle önerilmiş ve bu aktifliği mikrobiyolojik olarak kanıtlanmıştır (Shishodia ve ark., 2005).

### **2.1.17. Kurkumin Kullanımı**

Zerdaçal, Hindistan'da halk arasında yerel ilaç olarak kullanılır. Çeşitli hastalıklar için koruyucu etkilere sahiptir. Daha sık olarak yaralanmalarda kullanılan zerdaçal; suçiçeği, böcek ısırması ve deri hastalıklarında da kullanılmaktadır (Singh ve ark., 2006). Kurkumin, inflamatuvar hastalıkları belli derecede kontrol edebildiğinden tedavide yaygın olarak tercih edilmektedir. Solunum yollarının kronik inflamatuvar bir hastalığı olan bronşial astımda kurkumin aktif etki göstermiştir. İnflamatuvar hastalıklarda potansiyel olarak kontrol etkisine sahiptir ayrıca bu tip hastalıklarda yaygın olarak tercih edilmektedir (Araújo ve Leon, 2001).

Kurkuminin romotoid artrit, alzheimer hastalığı, alerji, astım, renal iskemi, multiple skleroz, psöriazis, ve enflamatuvar kemik hastalıklarında olumlu etkilerinin olduğu ileri sürülmektedir (Jagetia ve Aggarwal, 2007). Kurkuminin psöriyazise sahip hastalarda topikal kullanıldığı taktirde immünolojik, klinik ve histolojik kriterlere göre psöriyazisi geriye götürdüğü belirtilmiştir. Kurkuminin bu etkisinin antiinflamatuvar, immunomodülatör ve siklooksigenaz inhibisyonu etkilerinden dolayı olduğu ileri sürülmüştür (Muriel, 2009). Yapılan bazı araştırmalarda; pankreatit, enfeksiyöz bağırsak hastalıkları ve gastrit gibi hastalıkların erken dönemlerinde kurkuminle tedavinin başarılı sonuçlar verdiği tespit edilmiştir (Holt ve ark., 2005).

Bu bilgilerin ışığı altında, bu çalışmada antioksidan etkili olan kurkuminin sisplatin verilen ratlarda, bazı taşıyıcı proteinlerin (OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MRP2, MRP4) ekspresyonu üzerine etkileri araştırılmıştır. Ayrıca kurkuminin böbrekteki histopatolojik değişimler, böbrek fonksiyon testleri (serum üre, kreatinin düzeyleri) ve oksidatif stres (MDA düzeyleri) üzerine etkileri de araştırılmıştır. Serum kurkumin konsantrasyonları en yüksek oral alımın ardından 1-2 saat sonra

saptanmış ve daha sonra 12 saat içerisinde seviyeli olarak azaldığı belirtilmiştir (Garcea ve ark., 2004).

Asya'da bir insanın günlük ortalama zerdeçal tüketimi 0,5 ile 1,5 g arasında değişmektedir ve bu miktar hiçbir toksik belirti göstermez. Erkek ve dişi sıçan, domuz ve maymunlar normalde bir insanın tüketebileceğinden çok daha yüksek dozlarda (2,5 g/kg vücut ağırlığı) zerdeçal ile beslendiğinde, böbrek, karaciğer ve kalbin görünüş ve ağırlıklarında hiçbir değişim olmadığı gözlenmiştir. Ayrıca patolojik ve davranışsal anomalikler farkedilmemiş ve ölüm görülmemiştir. Her iki cinsiyetteki sıçan, domuz ve maymuna 300 mg/kg vücut ağırlığı dozunda kurkumin verildiğinde, hiçbir patolojik ve davranışsal anomalik farkedilmemiş, öldürücülük gözlenmemiştir. Alyuvar, akyuvar ve hemoglobin gibi kanın bileşenlerinin üretimi ve seviyesinde olumsuz etki gözlenmemiştir (Wahlstrom ve Blennow, 1978).

Antioksidan grubu katkı maddeleri, gıda sanayinde hayvansal ve bitkisel yağ içeren maddelerin üretimi, taşınması, depolanması ve pazarlanması esnasında meydana gelebilecek otooksidasyon kaynaklı zararları önlemede önemli katkı maddesi ajanlarıdır. Bu maddeler, gıdalarda oksidatif bozulmayı yavaşlatarak, E ve A vitaminleri ile diğer bazı besin öğelerini oksijeninin bozucu etkilerine karşı korur. Bu nedenle antioksidanların, özellikle yağ ve yağlı gıdaların üretiminde kullanılması sağlık açısından önem arz eder. İnsanlar üzerindeki faz I klinik çalışmaları, günde 12 g'a kadar alınan kurkumin dozlarının güvenli olduğunu ve önemli bir toksisite göstermediğini doğrulamıştır (Li ve ark., 2013). Ayrıca yapılan bir çalışmaya göre, 3 ay süreyle 8000 mg/gün dozunda oral olarak kurkumin aldığında tedaviye bağlı toksisite gözlenmediği belirtilmiştir (Farhangkhoe ve ark., 2006).

### **2.1.18. Kurkuminin Antikanser Etkileri**

Günlük hayatta, çok sayıda kanserojen kimyasallarla ve diğer kanserojen uyaranlara (X ışınları, asbest, UV ışınları, virüsler v.b.) maruz kalınmaktadır. Buna karşın normal diyetle, çok fazla miktarda antimitojenik ve antikanser özelliklere sahip maddeler alınmaktadır. Zerdaçalın aktif maddesi olan kurkumin, laboratuvar



hayvanları üzerine yapılan deneylerde karsinogenezde inhibitör rolü oynadığı bildirilmiştir (Aggarwal ve ark., 2003; Lev-Ari ve ark., 2006).

Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, Doğu Hindistan'da adenomların ve kanserlerin insidansının düşük olduğu saptanmıştır. Bu bölgede kurkumin gibi doğal antioksidanların fazla miktarda kullanılmasına bağlı olduğu düşünülmektedir (Anto ve ark., 2002). Kanser hastaları üzerinde kurkuminin etkisi ile ilgili yapılan pilot çalışmalarda, 3,6g/gün doz uygulamalarının güvenli olduğu ve gastrointestinal dokularda oksidatif DNA katılım ürünlerinin oranlarını düşürdüğü belirtilmiştir (Garcea ve ark., 2004).

Forbol esterlerinin DNA hasarına neden olan süperoksit radikal üretimi ile kanser oluşturduğu bildirilmiştir. Phorbol-12-myristate-13-acetate ile aktive edilmiş peritoneal makrofajlarda, süperoksit radikallerinin ortaya çıkmasında kurkuminlerin inhibitör etkiye sahip oldukları gösterilmiştir. Ayrıca, kurkuminin sitotoksik bir etken olarak Erlich asit tümör modeli oluşturulmuş farelerde kanser gelişimini anlamlı seviyede inhibe ederek farelerin yaşamını artırdığı bildirilmiştir (Pan ve ark., 1999). Kurkuminin, benzo(a)pyrene ve 7,12 dimethyl benz(a)anthracene ile oluşturulan tümörleri de geriletmediği gösterilmiştir (Azuine ve Bhide, 1992).

Huang ve arkadaşlarının (1994), yapmış oldukları bir çalışmada, kurkuminin yalnızca kanserli fare yüzdesini azaltmadığı, aynı zamanda barsak ve mide tümör büyüklüğünü geriletmediğini bildirmişlerdir. Yine yapılan başka çalışmada, N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine ile rat midesinde gelişen tümörü kurkuminin inhibe ettiği bildirilmiştir (Ikezaki ve ark., 2001). Kuttan ve arkadaşları (1985), kurkuminin kanser önleyici etkisini farelerde in vivo olarak Dalton's lenfoma hücrelerinde çalışmışlar ve kurkuminin tümörü geriletmede fayda sağladığını belirtmişlerdir.

Menon ve arkadaşları (1995), ise farelerde B16F10 melanoma akciğer metastazını kurkuminin durdurduğunu öne sürmüşlerdir. Kurkuminin 200 nmol/kg ağız yoluyla verilmesi ile akciğer tümör nodül sayısının %80 oranında azaltıldığı ve kurkumin verilen hayvanların yaşam süresinin %143,85 arttığı gözlenmiştir. Ayrıca kurkumin verilen hayvanlarda, verilmeyenlere göre akciğer kollajen ve

hidroksipirolin seviyesi ile serum siyalik asit seviyesinin önemli ölçüde azaldığı bildirilmiştir.

### **2.1.19. Kurkuminin Antioksidan Etkileri**

Kurkuminin antioksidan özelliği sonucu beyin dokusu, böbrek, kalp ve karaciğer iskemik hasarında oksidatif stresi ve doku hasarını azalttığı bildirilmiştir. Kurkuminin, vitamin C ve E ile karşılaştırılabilir nitelikte antioksidan aktivitesi mevcuttur (Thiyagarajan ve Sharma, 2004). Kurkumin antioksidan etkinliğini, ksantin dehidrogenazın (XD) ksantin oksidaza (XO) dönüşümünü önlemesi, lipid peroksidasyonunun oluşumunu engelleyerek ve iskemik ortamda bulunan serbest oksijen radikallerini toplayarak göstermektedir (Muriel, 2009).

Kurkumin, katalaz, süperoksid dismutaz ve glutatyon peroksidaz enzim aktivitesini artırarak hücre zarındaki lipidlerin peroksidasyonunu azalttığı bilinmektedir. Kurkuminin yapısındaki metoksi ve fenolik gruplarının serbest radikallerle reaksiyona girmesi ile fenoksil radikali oluşturmaktadır (Wright, 2002). Buna ilaveten kurkuminin primer metaboliti tetrahidrokurkumin, iki karbonil grubu arasındaki aktif metilen karbonundaki C-C bağımlı bölerek antioksidan etki gösterir. Bu antioksidan etkileri ile ROS oluşumunu doğrudan veya XD'nin XO'ya dönüşümünün inhibisyonu ile dolaylı yoldan etkileyerek engellemektedir. Buna karşın kurkuminin peroksinitrit veya diğer hidroksil radikalleri üzerine etkileri henüz bilinmemektedir (Mates, 2000).

Kronik inflamasyon ve sitokinler nitrik oksit (NO) sentezini indükleyerek kansere ve DNA hasarına neden olan nitrit ve peroksinitrit oluşumuna neden olmaktadır. Yapılan birçok çalışmada kurkuminin NO sentezini inhibe ettiği belirtilmiştir (Antunes ve ark., 2001). Kurkuminin yapısındaki metoksi ve fenolik gruplarının serbest radikallerle reaksiyon geçirmesi ile fenoksil radikali oluşmaktadır. Bir çalışmada, verilen iyonun kaynağı fenol grubu olarak tespit edilmiş, böylece kurkuminin çift yönlü çalışan, güçlü antioksidan bir bileşik olduğu ortaya konulmuştur (Dkhar ve Sharma, 2010). Ayrıca kurkuminin primer metaboliti olan tetrahidrokurkumin, antioksidan  $\beta$  diketo etki ile beraber iki karbonil arasındaki

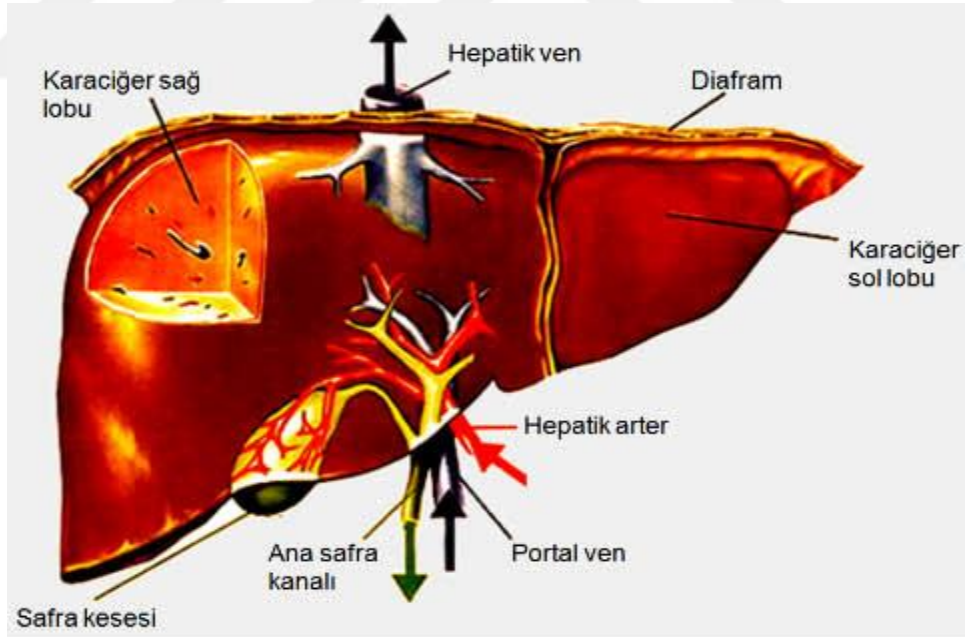
aktif metilen karbonundaki C-C bağımlı parçalayarak antioksidan etkisi gösterir. Kurkuminin böbreklerde oksidatif hücre hasarına karşı lipid peroksidasyonunu inhibe ettiği gözlenmiştir (Doria ve ark., 2012).

Kurkumin ile yapılan tedavilerde böbreklerde iyileşmeler görüldüğü kaydedilmiştir. Kurkumin etkisi ile apoptozisle ilgili genlerin ekspresyonu engellenmektedir. Kurkuminin kolesterolle beslenen tavşanlarda koruyucu bir etki göstermesine ilaveten H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> uygulanmış insan renal epitelyal hücrelerde de koruma etkisi gösterdiği bildirilmiştir. Kurkuminin iskemiye bağımlı myokard hasarını fare, kedi ve tavşan modellerinde azalttığı gösterilmiştir. Kurkumin tedavisi ile total süperoksit dismutaz aktivitesinin arttığı, MDA (3,4-Methylenedioxyamfetamine) konsantrasyonunun ve myeloperoksidaz aktivitesinin azaldığı ortaya konulmuştur. Kurkumin tedavisi uygulanan ratlarda reperfüzyondan sonra nitrik oksit sentaz aktivitesi azalmıştır. Buna karşın endotelial nitrik oksit sentaz aktivitesi etkilenmemiştir (Gaunt ve De Duve, 1991).

Kurkuminin diyetle eklenmesi ile nörodejeneratif hastalıklardan olan alzheimer hastalığından korunmuş olduğu gösterilmiştir (Demiryürek ve ark., 2004). Fare fokal serebral iskemi modelinde kurkuminin görülür şekilde nöro koruyucu etkinliği; peroksinitrit (OONO - ) oluşumunu azaltması ve lipid peroksidasyonunu inhibe etmesi ile oluşmaktadır. Yüksek oranda glikoz konsantrasyonu oksidatif stresle beraber proteinlerin glikozilasyonunu ve lipid peroksidasyonunu arttırmaktadır. Bu olay, glikozun otooksidasyonu ile oluşan aşırı oksijen radikal oluşumu sitokrom P-450 veya glikozile olmuş proteinlere benzer aktiviteyle NADPH (Nikotinamid Adenin Dinükleotit Fosfat)'ın aşırı üretimi ile olmaktadır. Kurkumin eritrositlerde lipid peroksidasyonu ile proteinlerin glikolizasyonunu yüksek seviyede glikoza maruz bırakarak azaltmaktadır. Kurkuminin, farelerde 28 Streptozotocin ile oluşturulmuş diyabet hastalığında serbest oksijen radikali oluşumunu azalttığı görülmüştür (Okunieff ve ark., 2006).

## 2.2. Karaciğer

Karaciğer karın boşluğunun sağ üst kısmında; epigastrik bölge yerleşimli 1200-1500 gr ağırlığı ile vücuttaki en büyük organdır (Şekil 3.1). Oldukça yumuşak ve esnek bir yapıya sahip olan karaciğer diafragma altında karın boşluğunun sağ üst bölümünü tama yakın olacak şekilde doldurur. Karaciğerin büyük bölümü kostalar, kostal kıkırdaklar ve diafragma altında yerleşmiştir. Diafragma, karaciğeri plevra, akciğer, perikard ve intratorasik organlardan ayırır. Karaciğer temel olarak safra üretimi ve salgılanması, karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasındaki pek çok reaksiyonun gerçekleştirilmesi ve gastrointestinal sistemden kaynaklanan bakterilerin filtre edilmesi gibi görevleri vardır. Karaciğerin aynı zamanda vücuttaki en önemli ve en büyük salgı bezi olduğu söylenebilir (Yılmaz, 2003). Karaciğere kan akımı %30 oranında hepatik arterden %70 oranında portal ven aracılığıyla sağlanır. Karaciğer oldukça fazla miktarda lenfatik drenajı olan bir organdır. Vücuttaki toplam lenf üretiminin %30-50'si karaciğerde yapılır (Yılmaz, 2003).



Şekil 2.5. Karaciğer anatomik görünümü (Netter ve Frank, 2010).

Genel histolojik yapısına bakarsak vücudun en büyük bezi olan karaciğer erişkin insanda ortalama 1.5 kg'dır. Hayati bir organdır çünkü sindirim sistemi ile

venöz drenaj arasında bir köprü görevi yapmaktadır. Ürettiği safra nedeniyle ekzokrin bir bez, sentezlediği bazı maddeleri doğrudan kana vermesi özelliğiyle de endokrin bir bezdir. Safra enzimi intestinal diyetdeki yağın emülsifiye olarak bağırsak epitelinden kolayca absorpsiyonunu sağlar. Karaciğerin sindirimdeki bu rolü dışında birçok fonksiyonu daha vardır. Bunlar; karbonhidratları glikojen olarak depolayıp enerji gereksinimi için düzenli olarak kana glikoz vermek, kanla gelen ilaçların ve potansiyel toksik maddelerin oksidasyon yoluyla detoksifikasyonu veya zararsız konjugatlara çevrilerek safra ile ince bağırsaklara atılması ve plazma proteinlerinin sentezlenip direkt olarak kana verilmesi şeklinde özetlenebilir. Karaciğer kendini rejenera etme yeteneği olan yegâne organdır. Karaciğer dokusunun fonksiyonunu yerine getirememesi için %80'den fazlasının harap olması gerekir. Karaciğerin toplam kaybı genellikle 24 saat içinde hipoglisemiden ölümle sonuçlanır (Yılmaz, 2003).

### **2.2.1. Karaciğerde Oksidatif Stres**

Oksidatif stres karaciğerde belli kronik karaciğer hastalıklarına ve hepatik fibroza sebep olabilmektedir (Parola ve Robino, 2001). Oksidatif stresin sebep olduğu lipid peroksidasyonu DNA hasarına yol açarak karaciğerde alkole bağlı olmayan steatohepatitisin (karaciğer yağlanması) ve karaciğer kanserinin gelişimine katkı sağlamaktadır (Nair, 2010). Serbest radikallerin sebep olduğu lipid peroksidasyonu hücre membranında yıkıma sebep olarak hepatositlerin hızlı bir şekilde ölümüne yol açabilir (Jaeschke, 2000). Karaciğer fibrozunda ROT' lar önemli rol oynarlar (Ha, 2010; Parola ve Robino, 2001). Karaciğer hasarının ilerlemesi esnasında hepatik stellat hücreler aktive olurlar ve bol miktarda kollajen I içeren ekstraselüler matriks üretmeye başlarlar. Kollajen I geninin aktivasyonunda ROT'ların etkisi çok fazladır. ROT' lara duyarlı sitokinler hepatik stellat hücrelerinin inflamasyon esnasında aktif olmalarına katkı sağlarlar. Aktifleşen bu hücreler platelet kökenli büyüme faktörüne (PDGF) ve transforme edici büyüme faktörüne (TGF- $\beta$ ) karşı duyarlı hale gelir. PDGF hepatik stellat hücrelerinde hidrojen peroksidin birikmesine sebep olarak hepatik fibrozun ilerlemesinde önemli rol oynar. TGF- $\beta$  ise hepatik stellat hücrelerinde ROT üretimini artmasını sağlar ve glutatyon konsantrasyonunun azalmasına sebep olur (Ha, 2010).

### 2.3. Oksifatif Stres

Oksidatif stres (OS) sebebi hücre içerisinde prooksidanlarla antioksidanlar arasındaki dengenin prooksidanlar yönünde artış göstermesi ya da antioksidanların azalış göstermesidir (Sánchez, 2012). Oksidatif denge korunduğu müddetçe organizmalar oksidatif stresin zararlı etkilerine maruz kalmazlar. Ancak denge bozulduğunda ortaya çıkan OS lipid, protein, DNA gibi biyomoleküllere zarar vererek hücrede hasara ve hatta ölüme sebep olabilmektedir (Sorg, 2004).

Oksidatif stres hücre içerisinde serbest radikallerin oluşması ile ya da antioksidanların inhibe edilmesiyle ortaya çıkar. Serbest radikaller organizma tarafından devamlı oluşturulan ve antioksidan savunması ile ortadan kaldırılan moleküllerdir. Kimyasal olarak en dış yörüngesinde bir elektron kaybeden serbest radikallerdir. Kararsız bir yapıdadırlar. Kararlı hale gelebilmek için DNA'ya, lipidlere, enzimlere saldırarak hücrel faaliyetleri bozarlar (Muriel, 2009).

Serbest radikaller 3'e ayrılır; reaktif nitrojen türleri (RNT), reaktif oksijen türleri (ROT) ve diğer reaktifler. En önemli serbest radikaller oksijenden oluşan reaktif oksijen türleridir (Sánchez, 2012). ROT'lar hücre içerisinde dengede olduğu müddetçe hücre sinyalizasyonu ve hemeostazisinde görev alırlar. Aynı zamanda bakterilere ve patojenlere karşı sitotoksik etki oluşturmayı sağlarlar (Nordberg ve Arner, 2001).

Tüm aerobik hücrelerde oksijenin bir elektron alarak indirgenmesi ile süperoksit radikali ortaya çıkar. Direk olarak kendisi çok fazla zararlı olmasa da hidrojen peroksit kaynağı olmasından ötürü zararlı bir radikaldir. Hidroksil radikali, hidrojen peroksin indirgenmesiyle ortaya çıkar. Oldukça reaktif bir radikaldir. Yarı ömrü kısadır ancak meydana geldiği yerde ciddi hasara sebep olabilir. Hidrojen peroksit, membranlardan rahatlıkla geçebilen uzun ömürlü bir oksidandır. Genellikle süpreoksitlerin dismutasyonu sonucu ortaya çıkar. Normalde bir radikal olmamasına rağmen serbest oksijen radikalleri arasında bulunur. Çünkü superoksitlerle reaksiyona girerek en zararlı ve reaktif olan hidroksil radikallerini meydana getirir (Akkuş, 1995).

ROT'ların üretimi genellikle hücrelerin mitokondri ve peroksizomlarında meydana gelir. Mitokondrilerde enerji üretimi esnasında bir miktar e- sızıntısı olur ve bu sayede serbest oksijen radikalleri ortaya çıkar. Peroksizomlarda O<sub>2</sub> tüketimi H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> üretimine sebep olur. Ancak peroksizomlar içerdikleri katalaz enzimi sayesinde H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>' yi hemen indirgerler (Sánchez, 2012). Serbest radikallerin zararlı etkilerinden en çok hücre membranındaki lipidler etkilenir. Hücre membranındaki yağ asitleri ve kolesterol serbest radikeller ile kolayca reaksiyona girer ve peroksidasyona sebep olur. Böylece membran akışkanlığında degradasyonlar ve membran geçirgenliğinde değişiklikler meydana gelir ve bu hasarlar geri dönüşümsüzdür (Akkuş, 1995; Jaeschke, 2000).

Proteinlerin serbest radikallerden ne kadar etkileneceği yapısındaki aminoasit kompozisyonuna göre değişiklik gösterir. Triptofan, tirozin, fenilalanin, histidin, metionin ve sistein gibi doymamış bağ ve sülfür bulunduran aminoasitleri içeren proteinler serbest radikallerden kolaylıkla etkilenmektedirler. Bu aminoasitlerle reaksiyona giren serbest radikaller proteinlerin üç boyutlu yapısına zarar vermiş olurlar. Bu yüzden de proteinler normal fonksiyonlarını yapamazlar (Akkuş, 1995; Nordberg ve Arner, 2001). Serbest radikaller DNA üzerinde de mutasyonlara, DNA zincirinin yarılmasına, DNA-protein çapraz bağlarına sebep olabilmektedir (Mates, 2000).

#### **2.4. Antioksidanlar**

Antioksidanlar ROT' ları ortadan kaldırarak ya da oluşumlarını engelleyerek hücrelerde OS'den kaynaklanan hasarı engelleyen endojenik ya da exojenik yapılardır. Endojenik antioksidanlar SOD, CAT, GSH-PX gibi enzimatik antioksidanlar ve glutatyon, ferritin, albumin, transferrin proteinleri gibi non enzimatik bileşiklerdir. Exojenik antioksidanlarda meyve, sebze ve baharatlarda bulunan vitamin C, E, A, likopen, karetenoid, flavanoid, antosiyanin, curcuminoid gibi maddelerdir (Poljsak ve ark., 2013).

Antioksidanlar dört farklı şekilde etki gösterirler: Toplayıcı etki (scavenging), bastırıcı etki (quencher), onarıcı etki (repair) ve zincir kırıcı etki etki (chain

breaking). Antioksidanların serbest radikalleri tutarak onları etkisiz hale getirmelerine toplayıcı etki denir. Antioksidan enzimler genellikle böyle bir etki gösterirler. Antioksidanların serbest radikallere hidrojen atomu vererek onları inaktif hale dönüştürmesine bastırıcı etki denilir. Vitaminler, flavanoidler, antosiyanoidler bu şekilde etki verirler. Antioksidanların serbest radikalleri kendilerine bağlayıp yapılarındaki zincirleri kırıp işlevlerini engellemesine de zincir kırıcı etki denilir. Mineraller, hemoglobin bu şekilde etki gösterir (Akkuş, 1995).

Enzimatik antioksidanlardan SOD, süperoksit radikallerinin hidrojen peroksite dönüşümünü sağlayan bir enzimdir. İnsanlarda sitoplazmada Cu ve Zn içeren dimerik izomerleri ile mitokondride bulunan ve Mn içeren tetramerik izomeri vardır. Aynı zamanda lipid peroksidasyonunu inhibe eder. Normal metabolizma esnasında hücreler tarafından yüksek seviyede süperoksit radikali üretilmesine karşın intrasellüler süperoksit sayesinde artış olmaz. Reaksiyon sonunda membrandan geçememiş süperoksit radikalleri membrandan geçebilmiş hidrojen peroksite dönüşür. SOD aynı zamanda lipid peroksidasyonunu inhibe eder (Akkuş, 1995; Deaton ve Marlin, 2003). Başka bir enzimatik antioksidan olan katalaz hidrojen peroksiti moleküler oksijen ve suya ayırarak biyolojik sistemleri H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>' nin zararlarına karşı korur (Nordberg ve Arner, 2001). Yüksek miktarda karaciğerde ve eritrositlerde eksprese edilir. Glutatyon peroksidaz da yine katalaz gibi hidrojen peroksiti indirger ancak elektron kaynağı olarak glutatyonu kullanır. Enzimatik olmayan antioksidanlardan glutatyon ise serbest radikaller ve peroksitlerle reaksiyona girerek oksidatif hasar oluşumunu engeller. Exojenik antioksidanlar ise besin yoluyla aldığımız maddelerdir. Birçok sebze, meyve ve baharatın antioksidan etkilerinin varolduğu bilinir (Pisoschi ve Pop, 2015). E vitamini (alfa-tokoferol) hücre membranını serbest radikallerin saldırısına karşı koruyarak lipid peroksidasyonunu engellenmesini sağlar. Karetenoidler serbest radikallerle reaksiyona girerler. Ya onlara elektron transferi yaparak ya da serbest radikallerden hidrojen çalarak zararsız hale getirirler (Young ve Lowe, 2001). Flavanoidler de yine lipid peroksidasyonuna engel olarak oksidatif stresi engellemeye çalışırlar (Peterson ve Dwyer, 1998).



### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırmamızda Deney Hayvanları Üretim ve Deneysel Araştırma Laboratuvarından alınan 8'er haftalık erişkin rat (cinsiyet önceliği bulunmamaktadır) kullanıldı. Aynı laboratuvarında gerekli tüm deneysel çalışmalar yapıldı. 12 saat karanlık, 12 saat aydınlık ortam, laboratuvarında otomatik olarak ayarlandı. Ratlara herhangi bir beslenme kesintisi veya stres yaratıcı herhangi bir kısıtlama uygulanmadı. Yiyecekleri ve suları *ad libitum* olarak verildi. Araştırma süresince toplam 16 adet rat kullanıldı ve bu ratlar 2 gruba ayrıldı. (2'ye ayrılan rat gruplarının ağırlıkları arasındaki fark *two sample t* testi ile istatistiki olarak önemsiz ( $p>0,05$ ) hale gelecek şekilde ayarlandı).

**Kontrol Grubu:** Çalışma boyunca sadece mısır yağı verilen gruptur. Bu gruptaki ratlara ( $n=8$ ) deney süresince herhangi bir uygulama yapılmadı. Herhangi bir beslenme kesintisi veya strese neden olan herhangi bir kısıtlama uygulanmadı, yiyecekleri ve suları *ad libitum* olarak verildi.

**Deney Grubu:** 12 gün süresince 300 mg/kg/gün dozda kurkumin verilen gruptur. Bu gruptaki ratlara ( $n=8$ ) on iki gün süresince günde 300 mg/kg dozunda kurkumin (C1386; Sigma Chemical, St. Louis, MO) mısır yağı içinde çözülüp oral gavaj yolu ile verildi. Herhangi bir beslenme kesintisi veya strese neden olan herhangi bir kısıtlama uygulanmadı, yiyecekleri ve suları *ad libitum* olarak verildi. Kontrol grubundaki ratlara ise taşıyıcı etkisini ortadan kaldırmak amacı ile kurkuminle eşit oranda mısır yağı verildi. Ratlar on iki günlük takviye periyodu süresince her gün kurkumin beslenmesinden önce tartıldı. Kurkumin takviyesinden 24 saat sonra ötenazi gerçekleştirildi ve karaciğerde çalışılmaya başlandı. Toplam antioksidan seviyeleri (TAS), malondialdehit (MDA) ve toplam oksidan seviyeleri (TOS) spektrofotometre ile ölçülüp oksidatif stres indeksleri belirlendi. TAS ve TOS ölçümü, Erel (2005) tarafından geliştirilen, hazır kitler (Paraoxonase kiti - Rel Assay - Türkiye) ile MDA ölçümü ise Besler ve arkadaşlarının (2002) geliştirdiği metoda göre yapıldı.

**Doku Örneklerinin Alınması:** Kurkumin takviyesinden 24 saat sonra 50 mg/kg ketamin + 10 mg/kg ksilazin anestezi uygulanıp servikal dislokasyon yöntemiyle ötanazi yapıldı ve hızlı bir şekilde karaciğer dokuları çıkarıldı. Dokular soğuk serum fizyolojik ile yıkanarak malondialdehit seviyesi (MDA), total oksidan seviyesi (TOS) ve total antioksidan seviyesi (TAS) ölçümü için incelendi. Deney ve kontrol grubundan alınan dokulardan malondialdehit seviyesi (MDA), total oksidan seviyesi (TOS) ve total antioksidan seviyesi (TAS) Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Bilimsel ve Teknoloji Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde spektrofotometre (Perkin Elmer UV/Vis spectrophotometer model lambda 20) ile ölçülerek oksidatif stres indeksleri belirlendi.

**Total Antioksidan Statüsü (TAS) Tayini:** TAS düzeyleri ticari kitler kullanılarak ölçülüp bulgular mmol Trolox equvalan/L olarak ifade edildi (Erel, 2005).

**Total Oksidan Statüsü (TOS) Tayini:** TOS düzeyleri ticari kitler kullanılarak ölçüldü. Bulgular mmol H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> equvalan/L olarak ifade edildi (Erel, 2005).

**Malondialdehit (MDA) Tayini:** MDA ölçümü ticari kit (Bioxytech MDA-586 Assay Kit, Oxis Research, Poland) kullanılarak yapıldı. Bu metot MDA'nın kromojenik reaktif olan N-metil-2fenilindol ile 45<sup>0</sup>C'de reaksiyonu esasına dayanmaktadır. Oluşan renkli bileşiğin abzorbanı 586 nm'de ölçüldü. Çizilen standart eğri grafiğinden elde edilen faktörle absorbanslar çarpıldı. Sonuçlar mmol/gr yaş doku cinsinden verildi (Besler ve ark., 2002).

### **3.1. Etik İzin**

Çalışmanın gerçekleştirilebilmesi için gerekli Etik Kurul izni, Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan 01.03.2017 tarih ve 278 numaralı karar ile alınmıştır.

### 3.2. İstatistiksel Analizler

Elde edilen sonuçlar ortalama  $\pm$  standart sapma şeklinde verildi. Nonparametrik testlerden Kruskal-Wallis varyans analiz testi uygulandı. İstatistiksel açıdan fark görülen parametrelerde, Mann Whitney-U testi kullanılarak karşılaştırmalar yapıldı. Hesaplamalar Windows uyumlu SPSS 15.0 istatistik programı kullanılarak yapıldı.



## 4. BULGULAR

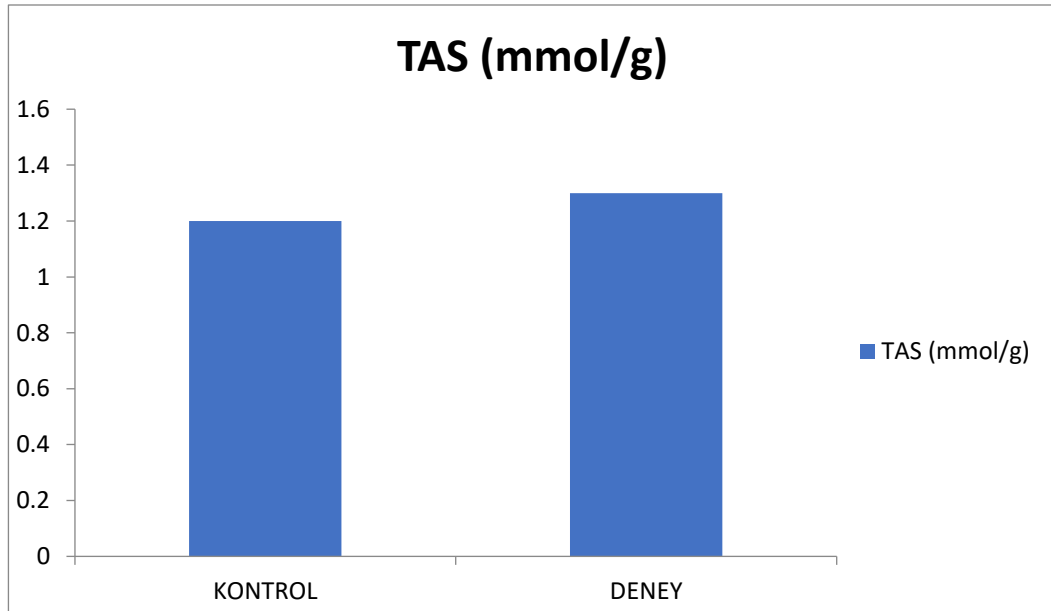
### 4.1. Total Antioksidan Kapasite (TAS):

Çalışmada ölçülen total antioksidan kapasite (TAS) değerleri arasındaki istatistiksel anlamlar değerlendirildiğinde; kontrol grubuna oranla deney grubundaki artışın ( $p<0.05$ ) istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlendi (Tablo 1, Şekil 1).

**Tablo 4.1.** Gruplara ait TAS düzeyleri.

Gruplar	n	TAS (mmol/g)
Kontrol	8	1.22±0.06 <sup>c,a1</sup>
Deney	8	1.32±0.13 <sup>a,c</sup>

a, a1:  $p<0,001$ , c:  $p<0,05$



**Şekil 4.1.** TAS düzeyleri (Sonuçlar  $X \pm SD$  olarak verilmiştir.)  $p<0.05$

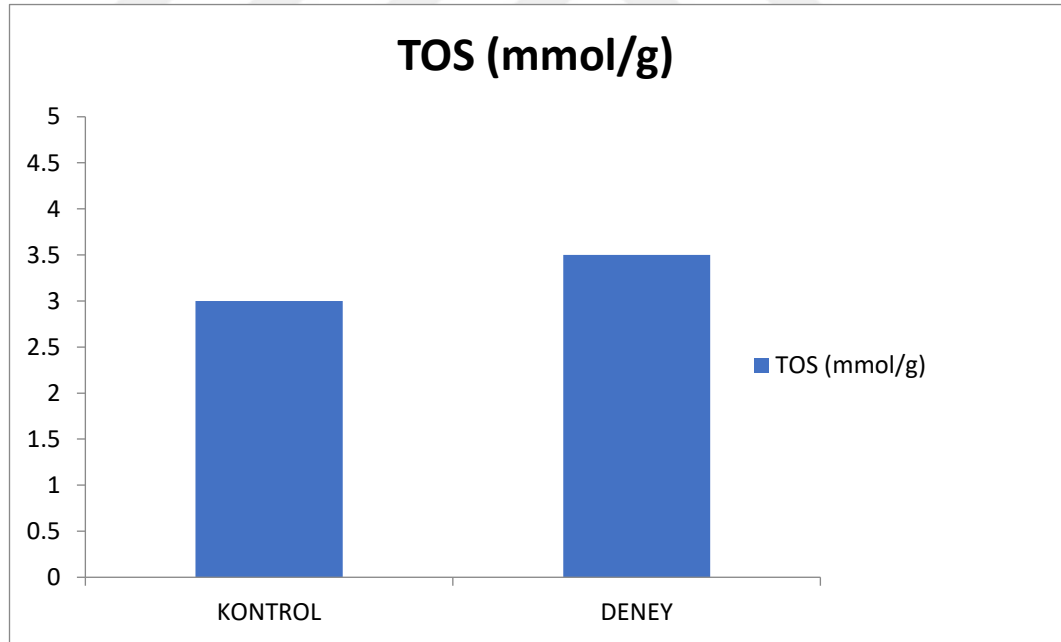
#### 4.2. Total Oksidan Kapasite (TOS):

Gruplar arasındaki istatistiksel anlamlar değerlendirildiğinde kontrol grubuna oranla deney grubundaki artışın ( $p<0.05$ ) istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlendi (Tablo 2, Şekil 2).

**Tablo 4.2.** Gruplara ait TOS düzeyleri

Gruplar	n	TOS (mmol/g)
Kontrol	8	$3.08\pm 0.47^{a,c}$
Deney	8	$3.52\pm 0.37^{a1,c}$

a, a1:  $p<0,001$ , c:  $p<0,05$



**Şekil 4.2.** TOS düzeyleri (Sonuçlar  $X \pm SD$  olarak verilmiştir).  $p<0.05$

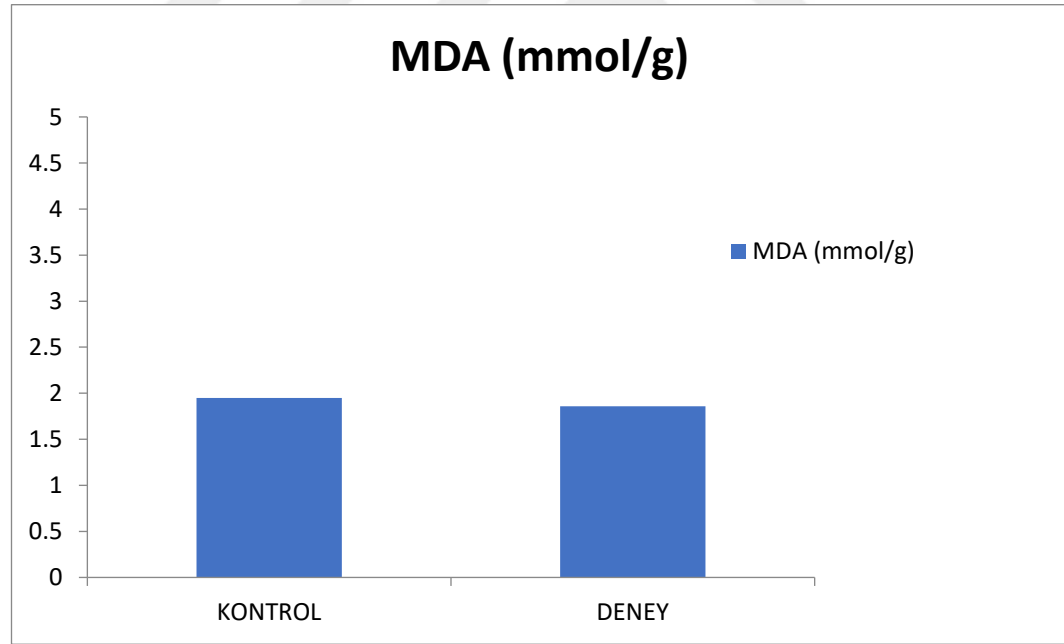
#### 4.3. Malondialdehit (MDA):

Kurkumin verilen grupta MDA seviyeleri kontrol grubuna göre azalma eğilimi göstermesine rağmen ( $P>0,05$ ) iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı belirlendi (Tablo3, Şekil 3).

**Tablo 4.3.** Gruplara ait MDA düzeyleri

Gruplar	n	TOS (mmol/g)
Kontrol	8	1,95±0,27 <sup>a,c</sup>
Deney	8	1,86±0,42 <sup>a1,c</sup>

a, a1:  $p<0,001$ , c:  $p>0,05$



**Şekil 4.3.** MDA düzeyleri (Sonuçlar  $X \pm SD$  olarak verilmiştir).  $P>0.05$

## 5. TARTIŞMA

Çalışmamızın ana maddesi olarak kullanılan kurkumin antioksidan, antiinflamatuvar, antimikrobiyal ve antikanser özelliklerinden dolayı üzerinde çokça çalışılan bir bitkidir. Buna rağmen moleküler etki mekanizması tam olarak çözülememiştir (Gupta, 2012; Vera Ramirez, 2013). Ancak yapılan çalışmalar kurkuminin antioksidan mekanizmasının; oksidatif enzimleri inhibe ederek, oksidatif yolları etkileyerek bu yollar sonucu meydana gelen ürünleri engelleyerek, demir gibi metal iyonlarının oksidatif özelliklerini zararsız hale getirerek etkili olduğunu düşündürmektedir (Ak ve Gülçin, 2008).

Karaciğer metabolik homeostazinin sürdürülmesi ve zararlı metabolitlerin detoksifikasyonu gibi önemli fizyolojik fonksiyonları sebebiyle kemoterapik ajanlar, ağır metaller ve alkol gibi birçok toksik maddeye maruz kalmaktadır. Bu yüzden tüm dünyada karaciğer toksisitesi görülen klinik bir durumdur (Auger, 2015; Casas-Grajales ve Muriel, 2015). Oksidatif stres karaciğer hastalıklarının ortaya çıkmasında önemli rol oynar. Özellikle karaciğerde fibrozu başlatarak siroz gibi birçok karaciğer hastalığına sebep olmaktadır. Oksidatif stres kaynaklı karaciğer fibrozunun ve fibroz sonucu gelişecek olan hastalıkların engellenmesinde antioksidanların önemli bir rolü vardır. Vücutta oksidatif stresin oluşmasını sağlayan serbest radikaller birçok yolla üretilebilse de üretilen bütün radikaller oksidatif stresi oluşturmaz. Ancak hücre içi ve hücre dışı bazı faktörlerinde etkisiyle reaktif oksijen türlerinin oluşması tetiklenerek oksidatif stres ortaya çıkar (Casas-Grajales ve Muriel, 2015). Kurkumin, başta hidrojen peroksit olmak üzere; hidroksil radikallerinin, süperoksit anyonlarının ve nitrojen dioksit radikalleri gibi birçok serbest radikali süpürücü etki yaptığı bilinmektedir. Ayrıca, glutatyon peroksidaz, süperoksit dismutaz, katalaz gibi antioksidan enzimlerin seviyelerini artırarak oksidatif stresi azaltmaktadır. Kurkuminin; lipid degradasyonunu, lipid peroksidasyonunu, oksidatif DNA hasarını engellediği in vivo ve in vitro olarak pekçok çalışmada ortaya koyulmuştur (Pari ve ark., 2008; Sharma ve ark., 2005). Antioksidan olarak curcumin' nin kullanıldığı çalışmamızda, kontrol grubuna göre deney gruplarında literatüre uyumlu bir şekilde etkinliği görülmüştür.

Yapılan çalışmalarda kurkuminin antioksidan etkisinin kalp üzerine koruyucu rolününün olduğu ve uygulanan 300 mg/kg'lık dozun antioksidan etki gösterdiği belirtilmiştir (Duan ve ark., 2012; Naik ve ark., 2011; Thiagarajan ve Sharma, 2004). Çalışmamızda da kullanılan doz literatürle uyumlu olup etkisi ortaya konulmuştur. Kavaklı ve arkadaşlarının (2011), yaptıkları bir çalışmada kurkuminin etkili şekilde oksidatif hasara karşı spinal kord dokularını koruduğu belirtilmiştir. Kurkumin güçlü antioksidanlarla kıyaslanabilecek seviyede güçlü antioksidan etkiye sahip olması, kurkumini pekçok hastalığın tedavi sürecinde potansiyel bir antioksidan ajan yapmaktadır (Miquel ve ark., 2002; Pari ve ark., 2008; Sharma ve ark., 2005). Yaklaşık olarak 60 kg civarındaki bir bireyin günlük ortalama 60-100 mg kurkumini güvenle alabileceği bildirilmiştir (Chainani-Wu, 2003). Kurkumin yüksek dozlarda alınsa bile herhangi bir toksisitesi bilinmemektedir. Buna rağmen bazı fare ve sıçan türlerinde uzun süreli yüksek dozda kullanılması hepatotoksositeye sebep olabilmektedir (Casas-Grajales ve Muriel, 2015; Chainani-Wu, 2003). Yapılan birçok in vitro çalışma kurkuminin kronik karaciğer rahatsızlıklarına karşı koruyucu ve iyileştirici etkisi olduğu yönündedir. Hayvanlarda yapılan in vivo çalışmalarda karaciğer hasarlarında bazı yolakları inaktive ederek antifibrojenik özellik gösterdiği belirtilmiştir (Ghosh, 2011; Vera-Ramirez, 2013). Çalışmamız esnasında verilen kurkuminin genel görünüm olarak karaciğer üzerinde doku hasarı oluşturmadığının görülmesi literatürü desteklemektedir.

Thiagarajan ve Sharma'nın (2004), yapmış oldukları çalışmada, serebral iskemi reperfüzyon hasarı oluşturulan rat modelinde kurkuminin lipit peroksidasyonunu inhibe ederek, antioksidan savunma enzimlerini arttırıp serbest radikal oluşumunu azaltarak doku hasarlarını azalttığı gösterilmiştir. Bizim yapmış olduğumuz bu çalışmada ise kurkumin takviyeli grupta TAS seviyesinin kontrol grubuna göre önemli ölçüde arttığı saptandı ( $P<0,05$ ). TOS seviyesiyse kurkumin takviyeli grupta kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan daha yüksek bulundu ( $P<0,05$ ). MDA seviyelerinin ise kurkumin takviyeli grupta kontrol grubuna göre azalma eğilimi göstermesine karşın ( $P>0,05$ ) 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı belirlendi. Bu sonuç doğrultusunda kurkuminin antioksidan savunma sistemini güçlendirdiği belirlenmiştir. Çalışmamızı destekleyen



literatürlerde, zerdeçalın antioksidan özelliği içerdiği fenolik bileşen olan kurkuminden kaynaklandığı belirtilmiştir. (Ak ve Gülçin, 2008) Sonuç olarak, bu çalışmadan elde ettiğimiz bulgular, on iki gün boyunca kurkumin verilen ratların karaciğer dokusunun oksidatif hasara karşı korunduğunu ve antioksidan savunma sistemlerini güçlendirdiğini göstermektedir.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak yaptığımız bu çalışmada biz erişkin ratlarda kurkumin takviyesinin karaciğer dokusunun oksidan/antioksidan durumu üzerine etkilerini ve kurkuminin bu etkileri antioksidan özelliğine bağlı olarak önleyebildiğini gösterdik. Çalışmamızda elde ettiğimiz bilgiler aynı zamanda literatürdeki bilgileri de desteklemektedir. Literatürde sağlıklı karaciğer üzerine yapılan bir çalışmaya rastlanmamış olup yaptığımız bu çalışma ile sağlıklı bir karaciğerde kurkuminin antioksidan özelliği ortaya konulmuştur. Konunun tam olarak aydınlatılabilmesi için yaptığımız çalışmaya ek olarak kurkuminin insan vücuduna etkilerinin daha iyi anlaşılabilmesi için değişik organ ve metabolik yollardaki, moleküler etkilerini ortaya koyarak daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Kurkuminin antioksidan özelliğinin doku ve sistem üzerine etkileri üzerine yapılan çalışmalar sınırlı düzeydedir. Çalışmamızda kurkuminin karaciğer üzerine oksidan/antioksidan durumunun belirlenmesi ileride yapılacak olan çalışmalara yarar sağlayacaktır.

## KAYNAKLAR

- Aggarwal BB, Kumar A, Bharti AC (2003).** Anticancer Potential of Curcumin: Preclinical and Clinical Studies. *Anticancer Research*; 23: 363-398.
- Aggarwal BB, Sundaram C, Malani N, Ichikawa H (2007).** Curcumin: The Indian solid gold. *Adv Exp Med Biol*; 595,1-75.
- Ak T, Gülçin İ (2008).** Antioxidant and radical scavenging properties of curcumin. *Chemico-biological interactions* 174(1): p. 27-37.
- Akkuş İ (1995).** Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri. Mimosza Yayınları, Konya 1.
- Ammon HP, Wahl MA (1991).** Pharmacology of *Curcuma longa*. *Planta Med*; 57: 1-7.
- Anand P, Kunnumakkara AB, Newman RA, Aggarwal BB (2007).** Bioavailability of curcumin: problems and promises. *Molecular pharmaceutics*; 4: 807-818.
- Anto RJ, Mukhopadhyay A, Denning K, Aggarwal BB (2002).** Curcumin (diferuloylmethane) induces apoptosis through activation of caspase-8, BID cleavage and cytochrome c release: its suppression by ectopic expression of Bcl-2 and Bcl-xl. *Carcinogenesis*;23: 143-50. Mohandas KM, Desai DC. Epidemiology of digestive tract cancers in India. V. Large and small bowel. *Indian J Gastroenterol* 1999;18: 118-21.
- Antunes LM, Darin JD, Bianchi NL (2001).** Effects of the antioxidants curcumin or selenium on cisplatin-induced nephrotoxicity and lipid peroxidation in rats. *Pharmacological research: The Official Journal of the Italian Pharmacological Society*.;43(2):145-50.
- Araújo CC, Leon LL (2001).** Biological activities of *Curcuma longa L.* *Mem Inst Oswaldo Cruz*; 96(5):723-8.
- Auger C (2015).** Dysfunctional mitochondrial bioenergetics and the pathogenesis of hepatic disorders. *Frontiers in cell and developmental biology*, 3.
- Azuine MA, Bhide SV (1992).** Chemopreventive effect of turmeric against stomach and skin tumors induced by chemical carcinogens in Swiss mice. *Nutr Cancer* 1992;17: 77-83.

**Balasubramanyam M, Koteswari AA, Kumar RS, Monickaraj SF, Maheswari JU, Mohan V (2003).** Curcumin-induced inhibition of cellular reactive oxygen species generation: novel therapeutic implications. *J Biosci*; 28(6):715-21.

**Besler HT, Comoglu S, Okcu Z (2002).** Serum levels of antioxidant vitamins and lipid peroxidation in multiple sclerosis. *Nutr Neurosci*; 5(3): 215–20.

**Biswas SK, McClure D, Jimenez LA, Megson IL, Rahman I (2005).** Curcumin induces glutathione biosynthesis and inhibits NF-kappaB activation and interleukin-8 release in alveolar epithelial cells: mechanism of free radical scavenging activity. *Antioxid Redox Signal*;7: 32.

**Brouet I, Ohshima H (1995).** Curcumin, an anti-tumour promoter and anti-inflammatory agent, inhibits induction of nitric oxide synthase in activated macrophages. *Biochem Biophys Res Commun* ; 206: 533-540.

**Casas-Grajales S, Muriel P (2015).** Antioxidants in liver health. *World Journal of Gastrointestinal Pharmacology and Therapeutics*,. 6(3): p. 59-72.

**Chainani-Wu N (2003).** Safety and anti-inflammatory activity of curcumin: a component of tumeric (*Curcuma longa*). *The Journal of Alternative & Complementary Medicine*, 9(1): p. 161-168.

**Chendil D, Ranga RS, Meigooni D, Sathishkumar S, Ahmed MM (2004).** Curcumin confers radiosensitizing effect in prostate cancer cell line PC, *Oncogene*;23: 1599-607.

**Choudhuri T, Pal S, Agwarwal ML, Das T, Sa G (2002).** Curcumin induces apoptosis in human breast cancer cells through p53-dependent Bax induction. *FEBS Lett*; 512(1-3):334-40.

**Chuang SE, Kuo ML, Hsu CH, Chen CR, Lin JK, Lai GM, Hsieh CY, Cheng AL (2000).** Curcumin-containing diet inhibits diethylnitrosamine-induced murine hepatocarcinogenesis. *Carcinogenesis*; 21(2):331-5.

**Deaton CM, Marlin DJ (2003).** Exercise-associated oxidative stress. *Clinical Techniques in Equine Practice*, 2(3): p. 278-291.

**Demiryürek A, Karasu C, Stefek M, Stolic S (2004).** Effect of stobadine on leukocyte free radical generation in streptozotocin-diabetic rats: comparison with vitamin E. *Pharmacology*.;70:1-4.

**Dkhar P, Sharma R (2010).** Effect of dimethylsulphoxide and curcumin on protein carbonyls and reactive oxygen species of cerebral hemispheres of mice as a function of age. *Int J Dev Neurosci.*;28:351-7.

**Doria E, Buonocore D, Focarelli A, Marzatico F (2012).** Relationship between human aging muscle and oxidative system pathway. *Oxid Med Cell Longev.*;830257:1-12.

**Duan W, Yang Y, Yan J, Yu S, Liu J, Zhou J (2012).** The effects of curcumin post-treatment against myocardial ischemia and reperfusion by activation of the JAK2/STAT3 signaling pathway. *Basic Res Cardiol* 107:263.

**Duvoix A, Blasius R, Delhalle S, Schnekenburger M, Morceau F, Henry E (2005).** Chemopreventive and therapeutic effects of curcumin. *Cancer Lett*; 223: 181-190.

**Erel O (2005).** A novel automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Bioche*, 38: 1103–1111.

**Farhangkhoe H, Khan Z, Chen S, Chakrabarti S (2006).** Differential effects of curcumin on vasoactive factors in the diabetic rat heart. *Nutr Metab.*;3.

**Garcea G, Berry DP, Jones DJ, Singh R, Dennison AR, Farmer PB (2005).** Consumption of the putative chemopreventive agent kurkumin by cancer patients: assessment of kurkumin levels in the colorectum and their pharmacodynamic consequences. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*;14: 120-5.

**Garcea G, Jones D, Singh R (2004).** Detection of curcumin and its metabolites in hepatic tissue and portal blood of patients following oral administration. *Br J Cancer*; 90:1011.

**Gaunt G, De Duve C (1991).** Subcellular distribution of diamino acid oxidase and catalase in rat brain. *J Neurochem*;2:749–59.

**Gautam S, Xu Y, Pindolia K, Janakiraman N, Chapman R (1998).** Nonselective inhibition of proliferation of transformed and nontransformed cells by the anticancer agent curcumin (diferuloylmethane). *Biochemical pharmacology* ;55:1333-7.

**Ghosh N (2011).** Recent advances in herbal medicine for treatment of liver diseases. *Pharmaceutical biology*, 49(9): p. 970-988.

- Gupta SC (2012).** Discovery of curcumin, a component of golden spice, and its miraculous biological activities. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 39(3): p. 283-299.
- Ha HL (2010).** Oxidative stress and antioxidants in hepatic pathogenesis. *World journal of gastroenterology: WJG*, 16(48): p. 6035.
- Hammad FT, Al-Salam SL (2012).** Curcumin provides incomplete protection of the kidney in ischemia reperfusion injury. *Physiol Res*; 14;61,5:503-11.
- Hatcher H, Planalp R, Cho J, Torti FM, Torti SV (2008).** Curcumin: from ancient medicine to current clinical trials. *CMLS*; 65: 1631-1652.
- Hatchera R, Planalpb J, Chob F, M Tortia, Tortic SV (2008).** Review Curcumin: From ancient medicine to current clinical trials H. *Cell. Mol. Life Sci*; (65), 1631 – 1652.
- Holt PR, Katz S, Kirshoff R (2005).** Curcumin therapy in inflammatory bowel disease: a pilot study. *Dig Dis Sci*; 50: 2191-2193.  
<http://www.hangthebankers.com/?s=CURCUM%C4%B0N>.
- Huang MT, Lou YR, Ma W, Newmark HL, Reuhl KR, Conney AH (1994).** Inhibitory effects of dietary curcumin on forestomach, duodenal, and colon carcinogenesis in mice. *Cancer Res*; 54(22):5841-7.
- Ikezaki S, Nishikawa A, Furukawa F, Kudo K, Nakamura H, Tamura K (2001).** Chemopreventive effects of curcumin on glandular stomach carcinogenesis induced by N-methyl-N'-nitro-N- nitrosoguanidine and sodium chloride in rats. *Anticancer Res*;21: 3407-11.
- İlbey YO, Ozbek E, Cekmen M, Simsek A, Otunctemur A, Somay A (2009).** Protective effect of curcumin in cisplatin-induced oxidative injury in rat testis: mitogen-activated protein kinase and nuclear factor-kappa B signaling pathways. *Hum Reprod*; 24(7):1717-25.
- Inano H, Onoda M (2002).** Radioprotective action of kurkumin extracted from *Curcuma longa* LINN: inhibitory effect on formation of urinary 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine, tumorigenesis, but not mortality, induced by gamma-ray irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*;53: 735-43.

- Işık A (2007).** Streptozotosinle Oluşturulan Deneysel Alzheimer Modelinde Curcumin Tedavisinin Etkinliği: Tıpta Uzmanlık Tezi. Gülhane Askeri Tıp Akademisi Askeri Tıp Fak. Ankara.
- Işık AT, Celik T, Ulusoy G, Ongoru O, Elibol B, Doruk H (2009).** Curcumin ameliorates impaired insulin/IGF signalling and memory deficit in a streptozotocin-treated rat model. *Age (Dordr)*;31(1):39-49.
- Jaeschke H (2000).** Reactive oxygen and mechanisms of inflammatory liver injury. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 15(7): p. 718-724.
- Jagetia GC, Aggarwal BB (2007).** "Spicing up" of the immune system by curcumin. *J Clin Immunol*; 27: 19-35.
- Jagetia GC, Venkatesh P, Baliga MS (2004).** Fruit extract of *Aegle marmelos* protects mice against radiation-induced lethality. *Integr Cancer Ther*;3: 323-32.
- Jaruga E, Salvioli S, Dobrucki J, Chrul S, Bandorowicz-Pikula J, Sikora E (1998).** Apoptosis-like, reversible changes in plasma membrane asymmetry and permeability, and transient modifications in mitochondrial membrane potential induced by curcumin in rat thymocytes. *FEBS letters*.;433(3):287-93.
- Jayaprakasha GK, Rao LJM, Sakariah K (2005).** Chemistry and biological activities of *C. Longa*. *Trends Food Sci Tech*.;16:533-48.
- Kavakli HS, Koca C, Alici O (2011).** Antioxidant effects of curcumin in spinal cord injury in rats. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*, 17(1): p. 14-18.
- Kintzel PE, Dorr RT (1995).** Anticancer drug renal toxicity and elimination: dosing guidelines for altered renal function. *Cancer Treat Rev*; 21: 33-64.
- Kuhar M, Imran S, Singh N (2007).** Curcumin and Quercetin Combined with Cisplatin to Induce Apoptosis in Human Laryngeal Carcinoma Hep-2 Cells through the Mitochondrial Pathway. *Journal of Cancer Molecules*; 3(4): 121-128.
- Kuttan R, Bhanumathy P, Nirmala K, George MC (1985).** Potential anticancer activity of turmeric (*Curcuma longa*). *Cancer Lett*;29: 197-202.
- Lampe V, Kostanecki V (1910).** Curcimin. *Ber Dtsch Chem Ges*; 43: 2163.
- Lampe V (1913).** Curcimin. *Ber Dtsch Chem Ges*; 46: 2235.
- Lev-Ari S, Starr A, Vexler A, Karaush V, Loew V, Greif J, Fenig E, Aderka D, Ben-Yosef R (2006).** Inhibition of pancreatic and lung adenocarcinoma cell survival

by curcumin is associated with increased apoptosis, down-regulation of COX-2 and EGFR and inhibition of Erk1/2 activity. *Anticancer Res*; 26(6B):4423-30.

**Li X, Liu X (2005).** Effect of curcumin on immune function of mice. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*; 25: 137-140.

**Li B, Konecke S, Wegiel LA, Taylor LS, Edgar KJ (2013).** Both solubility and chemical stability of kurkumin are enhanced by solid dispersion in cellulose derivative matrices.

**Mahmoud NN, Carothers AM, Grunberger D, Bilinski RT, Churchill MR, Martucci C (2000).** Plant phenolics decrease intestinal tumors in an animal model of familial adenomatous polyposis. *Carcinogenesis*; 21: 921-927.

**Manikandan PSM, Aishwarya S, Manohar BM, Lokanadam B, Puvanakrishnan R (2004).** Curcumin modulates free radical quenching in myocardial ischaemia in rats. *Int J Biochem Cell Biol.*;36:1967- 80.

**Mates J (2000).** Effects of antioxidant enzymes in the molecular control of reactive oxygen species toxicology. *Toxicology*, 153(1): p. 83-104.

**Menon LG, Kuttan R, Kuttan G (1995).** Inhibition of lung metastasis in mice induced by B16F10 melanoma cells by polyphenolic compounds. *Cancer Lett*;95: 221–5.

**Miquel J, Bernd A, Sempere JM, Diaz-Alperi J, Ramirez A (2002).** The curcuma antioxidants: pharmacological effects and prospects for future clinical use. A review. *Archives of gerontology and geriatrics.*;34(1):37-46.

**Muriel P (2009).** Role of free radicals in liver diseases. *Hepatology international*, 3(4): p. 526-536.

**Naik SR, Thakare VN, Patil SR (2011).** Protective effect of curcumin on experimentally induced inflammation, hepatotoxicity and cardiotoxicity in rats: evidence of its antioxidant property. *Exp Toxicol Pathol* ;63:419-31.

**Nair J (2010).** High urinary excretion of lipid peroxidation-derived DNA damage in patients with cancer-prone liver diseases. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 683(1–2): p. 23-28.

**Netter H, Frank H (2010).** Atlas of Human Anatomy: Elsevier Health Sciences. 277-279.

- Nordberg J, Arner ES (2001).** Reactive oxygen species, antioxidants, and the mammalian thioredoxin system. *Free radical biology and medicine*, 31(11): p. 1287-1312.
- Oğuz A (2010).** Hepatik İskemi Reperfüzyon Hasarında Curcumin'in Karaciğer Ve Uzak Organ Üzerine Etkilerinin Araştırılması: Tıpta Uzmanlık Tezi. Dicle Ün. Tıp Fak. Genel Cerrahi ABD; Diyarbakır.
- Okunieff P, Xu J, Hu D, Liu W, Zhang L, Morrow G (2006).** Curcumin protects against radiation-induced acute and chronic cutaneous toxicity in mice and decreases mRNA expression of inflammatory and fibrogenic cytokines. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*;65: 890-8.
- Özaçmak VH, Sayan H, Arslan SO, Altaner S, Aktas RG (2005).** Protective effect of melatonin on contractile activity and oxidative injury induced by ischemia and reperfusion of rat ileum. *Life Sci*; 76: 1575-1588.
- Pan MH, Huang TM, Lin JK. (1999).** Biotransformation of curcumin through reduction and glucuronidation in mice. *Drug Metab Dispos*; 27: 486-494.
- Pari L, Tewas D, Eckel J (2008).** Role of curcumin in health and disease. *Arch Physiol Biochem*; 114: 127-149.
- Parola M, Robino G (2001).** Oxidative stress-related molecules and liver fibrosis. *Journal of Hepatology*. 35(2): p. 297-306.
- Peterson J, Dwyer J (1998).** Flavonoids: Dietary occurrence and biochemical activity. *Nutrition Research*, 18(12): p. 1995-2018.
- Phillips J, Moore-Medlin T, Sonavane K, Ekshyyan O, McLarty J, Nathan CA (2013).** Curcumin Inhibits UV Radiation-Induced Skin Cancer in SKH-1 Mice. *Otolaryngol Head Neck Surg*; 148(5):797-803.
- Pisoschi AM, Pop A (2015).** The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress A review. *European journal of medicinal chemistry*, 97: p. 55-74.
- Poljsak, B, Šuput D, Milisav I (2013).** Achieving the balance between ROS and antioxidants: when to use the synthetic antioxidants. *Oxidative medicine and cellular longevity*.
- Rasmussen HB, Christensen SB, Kvist LP, Karazmi A (2000).** A simple and efficient separation of the curcumins, the antiprotozoal constituents of *Curcuma longa*. *Planta Med*; 66: 396-398.



- Ravindranath V, Chandrasekhara N (1980).** Absorption and tissue distribution of curcumin in rats. *Toxicology*; 16: 259-265.
- Ravindranath V, Chandrasekhara N (1981).** Metabolism of curcumin--studies with [3H]curcumin. *Toxicology*; 22: 337-344.
- Ruby AJ, Kuttan G, Babu KD, Rajasekharan KN, Kuttan R (1995).** Anti-tumour and antioxidant activity of natural curcuminoids. *Cancer Lett*;94: 79-83.
- Sánchez-Valle V (2012).** Role of oxidative stress and molecular changes in liver fibrosis: a review. *Current medicinal chemistry*, 19(28): p. 4850-4860.
- Sharma R, Gescher A, Steward W (2005).** Curcumin: the story so far. *Eur J Cancer*;41(13):1955-68.
- Shankar S, Chen Q, Sarva K, Siddiqui I and Srivastava R. (2007).** Curcumin enhances the apoptosis-inducing potential of TRAIL in prostate cancer cells: molecular mechanisms of apoptosis, migration and angiogenesis. *J Mol Signal*; 2: 10.
- Shin HJ, Lee JY, Son E, Lee DH, Kim HJ, Kang SS (2007).** Curcumin attenuates the kainic acid-induced hippocampal cell death in the mice. *Neuroscience letters*.;416(1):49-54.
- Shishodia S, Amin HM, Lai R, Aggarwal BB (2005).** Curcumin (diferuloylmethane) inhibits constitutive NF-kappaB activation, induces G1/S arrest, suppresses proliferation, and induces apoptosis in mantle cell lymphoma. *Biochem Pharmacol*;70: 700-13.
- Siddiqui AM, Cui X, Wu R, Dong W, Zhou M, Hu M (2006).** The anti-inflammatory effect of curcumin in an experimental model of sepsis is mediated by up-regulation of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma. *Crit Care Med*; 34: 1874-1882.
- Singh AK, Gaddipati J, Srimal RC (2006).** Multiple biological activities of curcumin: a short review. *Life sciences*.;78(18):2081-7.
- Singh S, Aggarwal BB (1995).** Activation of transcription factor NF-kappa B is suppressed by curcumin (diferuloylmethane) [corrected]. *J Biol Chem*; 270: 24995-25000.
- Sinha D, Biswas J, Sung B, Aggarwal BB, Bishayee A (2012).** Chemopreventive and chemotherapeutic potential of curcumin in breast cancer. *Curr Drug Targets*; 13(14):1799-819.

- Sng JC, Taniura H, Yoneda Y (2006).** Histone modifications in kainate-induced status epilepticus. *Eur J Neurosci*; 23: 1269-1282.
- Sorg, O (2004).** Oxidative stress: a theoretical model or a biological reality? *Comptes rendus biologies*, 327(7): p. 649-662.
- South EH, Exon JH, Hendrix K (1997).** Dietary curcumin enhances antibody response in rats. *Immunopharmacol Immunotoxicol*; 19: 105-119.
- Sumanont Y, Murakami Y, Tohda M, Vajragupta O, Watanabe H, Matsumoto K (2006).** Prevention of kainic acid-induced changes in nitric oxide level and neuronal cell damage in the rat hippocampus by manganese complexes of curcumin and diacetylcurcumin. *Life sciences*. ;78(16):1884-91.
- Swarnakar S, Ganguly K, Kundu P, Banerjee A, Maity P, Sharma AV (2005).** Curcumin regulates expression and activity of matrix metalloproteinases 9 and 2 during prevention and healing of indomethacin-induced gastric ulcer. *J Biol Chem*;280: 9409-9415.
- Thiyagarajan M, Sharma SS (2004).** Neuroprotective effect of curcumin in middle cerebral artery occlusion induced focal cerebral ischemia in rats. *Life sciences*.;74(8):969-85.
- Thresiamma KC, George J, Kuttan R (1996).** Protective effect of kurkumin, ellagic acid and bixin on radiation induced toxicity. *Indian J Exp Biol*;34: 845-7.
- Thresiamma KC, George J, Kuttan R (1998).** Protective effect of kurkumin, ellagic acid and bixin on radiation induced genotoxicity. *J Exp Clin Cancer Res*;17: 431-4.
- Varadkar P, Dubey P, Krishna M, Verma N (2001).** Modulation of radiation-induced protein kinase C activity by phenolics. *J Radiol Prot*;21: 361-70.
- Vareed SK, Kakarala M, Ruffin MT, Crowell JA, Normolle DP, Djuric Z (2008).** Pharmacokinetics of curcumin conjugate metabolites in healthy human subjects. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*; 17: 1411-1417.
- Vera-Ramirez L (2013).** Curcumin and liver disease. *Biofactors*, 39(1): p. 88-100.
- Wahlstrom B, Blennow G (1978).** A study on the fate of curcumin in the rat. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)*; 43: 86-92.

**Weisberg SP, Leibel R, Tortoriello DV (2008).** Dietary curcumin significantly improves obesity-associated inflammation and diabetes in mouse models of diabetes. *Endocrinology*; 149: 3549-3558.

**Wright J (2002).** Predicting the antioxidant activity of curcumin and curcuminoids. *J Mol Struct.*;591:207-17.

**Yang KY, Lin LC, Tseng TY, Wang SC, Tsai TH (2007).** Oral bioavailability of curcumin in rat and the herbal analysis from *Curcuma longa* by LC-MS/MS. *Journal of chromatography B, Analytical technologies in the biomedical and life sciences.*;853(1-2):183-9.

**Yılmaz, S (2003).** Karaciğer. Ed. Dilek ON. Karaciğer, I.cilt AKÜ Yayınevi,Afyon, s:1-16.

**Young AJ, Lowe GM (2001).** Antioxidant and Prooxidant Properties of Carotenoids. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 385(1): p. 20-27.

## ÖZGEÇMİŞ

Adı ve Soyadı : Cansu TÜRKER  
Doğum Yeri ve Yılı : İskenderun-1993  
Medeni Hali : Evli  
Yabancı Dili : İngilizce  
Uyruğu : T.C.  
Telefon No : 05340331362  
Elektronik Posta : cnsukar003@gmail.com



### **Eğitim Durumu (Kurum ve Yıl):**

Lisans: Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Hemşirelik Bölümü - 2015

Yüksek Lisans: Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Sağlık Bilimleri

Enstitüsü Laboratuvar ve Deney Hayvanları AnaBilim Dalı-2018

### **Çalıştığı Kurum/Kurumlar ve Yıl (Mesleki Deneyim):**

1. Medical Park Hastanesi (Antalya) 2015
2. Özel Isparta Hastanesi 2016
3. Borsa İstanbul Mesleki ve Teknik Anadolu Lisesi (Van) - devam ediyor