

**T.C.  
FIRAT ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
FARMAKOLOJİ VE TOKSİKOLOJİ ANABİLİM DALI**

**2,3,7,8-TCDD’NİN RATLARDA  
BAĞIŞIKLIK SİSTEMİ ÜZERİNE OLAN  
ETKİLERİ VE BU ETKİLERİN  
CURCUMİN TARAFINDAN  
ENGELLENMESİNİN ARAŞTIRILMASI.**

**DOKTORA TEZİ**

**Osman ÇİFTÇİ**

**ELAZIĞ – 2008**

## ONAY SAYFASI

Prof. Dr. Emine ÜNSALDI  
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

Bu tez Doktora Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.



Prof. Dr. Kadir SERVİ

Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Sadettin TANYILDIZI



Danışman

Doktora Sınavı Jüri Üyeleri

Prof.Dr. Kadir SERVİ



Prof. Dr. Sadettin TANYILDIZI



Prof. Dr. Gürdal DAĞOĞLU



Prof. Dr. Ahmet Levent BAŞ



Doç.Dr. Engin ŞAHNA



# İçindekiler

Sayfa No

İçindekiler .....	i
Tablolar Listesi .....	iii
Şekiller Listesi.....	iv
Kısaltmalar Listesi.....	v
Önsöz .....	vi
Teşekkür.....	vii
Özet .....	viii
Abstract.....	ix
<b>1. Giriş</b> .....	1
1.1. Dioksinli Bileşikler .....	1
1.1.2. Dioksinli Bileşiklerin Kaynakları.....	1
1.1.3. Kimyasal Yapı.....	2
1.1.4. Etki Mekanizması .....	4
1.1.5. Dioksin ve Benzeri Bileşiklerin Toksikokinetik Özellikleri....	6
1.1.5.1. Emilim ve Dağılım.....	6
1.1.5.2. Metabolizma ve Eliminasyon .....	7
1.1.6. Dioksin ve Benzeri Bileşiklerin Etkileri .....	9
1.1.7. Toksik Eşdeğer Faktör ve Toksik Eşdeğer Konsantrasyon ...	16
1.1.8. Dioksin ve Benzeri Bileşiklerin Günlük Alım Miktarları.....	17
1.2. Curcumin .....	18

1.2.1. Kaynaklar ve Kimyasal Yapı .....	19
1.2.2. Etkileri ve Etki Mekanizmaları .....	22
1.2.3. Farmakokinetik Özellikleri .....	26
1.2.4. Farmakolojik Kullanımı.....	27
2. Gereç ve Yöntem .....	30
2.1. Kimyasal Maddeler .....	30
2.2. Hayvan Materyali.....	30
2.3. Kan Alma.....	31
2.4. İmmunolojik Analizler .....	31
2.4.1. Serum TNF- $\alpha$ ve IFN- $\gamma$ analizleri.....	31
2.4.2. Serum IL-12 ve IL-13 analizleri.....	32
2.4.3 İmmünoglobülin (IgG, IgM, IgA) Analizleri .....	33
2.4.4. Serum Kompleman (C3, C4) Analizleri .....	33
2.5. İstatistik .....	34
<b>3. Bulgular.....</b>	<b>35</b>
<b>4. Tartışma ve Sonuç.....</b>	<b>40</b>
<b>5. Kaynaklar.....</b>	<b>47</b>
<b>6. Özgeçmiş.....</b>	<b>72</b>

## Tablolar Listesi

Sayfa No

<b>Tablo 1:</b> İnsan ve Ratlarda Bazı Dioksin Bileşiklerinin Ortalama Yarı Ömürleri .....	9
<b>Tablo 2:</b> Dioksin ve Benzeri Bileşiklerin TEF Değerleri.....	17
<b>Tablo 3:</b> Curcuma türü bitkilerin listesi .....	20
<b>Tablo 4:</b> Serum TNF- $\alpha$ düzeyleri.....	35
<b>Tablo 5:</b> Serum IFN- $\gamma$ düzeyleri .....	36
<b>Tablo 6:</b> Serum IL-12 düzeyleri .....	36
<b>Tablo 7:</b> Serum IL-13 düzeyleri .....	37
<b>Tablo 8:</b> Serum Immunoglobülin düzeyleri .....	38
<b>Tablo 9:</b> Serum kompleman düzeyleri.....	39

## Şekiller Listesi

### Sayfa No

Şekil 1: PCDD bileşiklerinin yapısı.....	3
Şekil 2: PCDF bileşiklerinin yapısı .....	3
Şekil 3: 2,3,7,8-TCDD'nin kimyasal yapısı.....	4
Şekil 4: PCB'lerin kimyasal yapısı.....	4
Şekil 5: Dioksin ve benzeri bileşiklerin etki mekanizması .....	6
Şekil 6: Curcumin ve Analog bileşiklerin kimyasal yapısı.....	21
Şekil 7: Tedavisinde curcumin denenilen hastalıklar .....	29

## Kısaltmalar Listesi

Arh	Aril hidrokarbon
ARNT	Aril nukleer translokaz
DMBA	7,12-dimethylbenz(a)anthrasen
DRE	Dioksin cevap elementi
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
ELİZA	Enzim Bağlı İmmun Assay
IFN	İnterferon
IG (Ig)	İmmunoglobülin
IL	İnterlökin
IUPAC	Uluslararası Temel ve Uygulamalı Kimya Birliği
NK hücresi	Doğal öldürücü hücre
PCB	Poliklorlubifeniller
PCDD	Poliklorludibenzo- <i>para</i> -dioksinler
PCDF	Poliklorludibenzfuranlar
TCDD	Tetraklorodibenzo- <i>para</i> -dioksin
TDI	Tolare edilebilir günlük alım miktarı
TEF	Toksik equvalant faktör
TEQ	Toksik equvalant konsantrasyon
TNF	Tümör nekrozis faktör
TPA	12-O-tetradecanoylphorbol-13-asetat

## Önsöz

Son yıllarda yapılan bir çok araştırmaya göre, bazı çevresel kirleticiler ile kimyasal maddelerin bağışıklık sistemi üzerine olan olumsuz etkilerinin insan ve hayvan sağlığı açısından risk oluşturabilecek kritik noktalara ulaştığı belirtilmektedir. Farklı etkenlere bağlı olarak bağışıklık sistemi üzerinde meydana gelen baskılanma; kanser ve enfeksiyöz hastalıklar gibi bir çok hastalığın insidensinde artışa neden olmaktadır.

Dioksin ve benzeri bileşikler, doğada uzun süre kalabilen, çevresel yıkımlanmalara karşı dayanıklı ve güçlü kanser yapıcı bileşiklerdir. Bu bileşiklerin, bağışıklık sistemi üzerinde baskılanmaya neden olduğu ve bu etkilerini; Arh reseptörleri aracılığında gerçekleştirdikleri bilinmektedir. Dioksin bileşiklerinin kanser oluşturma mekanizmalarında, immun sistemin ne derece önem arz ettiği henüz tam olarak açıklanamamış olmasına rağmen, bağışıklık sistemindeki baskılanma sonucu, vücudun her türlü enfeksiyona karşı duyarlı hale gelmesi kaçınılmazdır.

Değişik yollarla canlılar tarafından alınan dioksin bileşiklerinin, tabiattan temizlenmesi, uzun zaman ve güçlü çevre politikaları gerektiren bir durumdur. Bunun yanında bu bileşiklerin sebep olduğu sağlık risklerinin ortadan kaldırılabilmesi için pek çok değişik ilaç ve yeni bitkisel ekstraktlar denenmektedir. Yapılan bu çalışmada dioksin bileşiklerinin bağışıklık sistemi üzerine olan olumsuz etkilerinin engellenmesi amacıyla bitkisel kökenli maddelerden curcumin denenecektir.



## **Teşekkür**

Yapılan, Tez çalışmasının yürütülmesi için, gerekli maddi desteği sağlayan Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırmalar Kurumuna (TÜBİTAK), çalışma süresince bilgi ve deneyimlerini paylaşan ve her türlü yardımını esirgemeyen danışman hocam sayın Prof. Dr. Sadettin TANYILDIZI'na, analizlerin yapılmasında laboratuvar imkânı sağlayan ve bilimsel olarak yardımlarını esirgemeyen F.Ü. Tıp Fakültesi İmmünoloji Anabilim Dalı başkanı ve ikinci danışmanım, sayın Prof. Dr. Ahmet GÖDEKMERDAN'a, Her türlü çalışma şartının oluşmasına imkan veren ve bilimsel olarak desteklerini esirgemeyen F.Ü. Veteriner Fak. Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerine ve son olarak manevi desteklerini hep hissettiğim eşim ve aileme en içten teşekkürlerimi sunarım.

## Özet

2,3,7,8-TCDD'nin, ratlarda bağışıklık sistemi üzerine olan olumsuz etkileri ile bu etkilerin curcumin tarafından hangi oranda engellenebileceğinin araştırıldığı bu çalışmada, 128 adet 250-300 gr ağırlığında, 3-4 aylık Wistar albino ırkı dişi rat kullanıldı. Deney ve kontrol gruplarındaki ratlara, 2 µg/kg 2,3,7,8-TCDD ile 100 mg/kg dozunda curcumin mısır yağı içinde çözdürülerek, ağız yoluyla verildi. Deney hayvanlarından çalışmanın 15, 30, 45 ve 60. günlerinde serum örnekleri alındı ve bu örneklerde, sitokin, immunoglobulin ve kompleman düzeyleri ELİSA yöntemiyle belirlendi. Yapılan analizler sonucunda; 2,3,7,8-TCDD tarafından bağışıklık sisteminin hücresel ve humoral düzeyde, istatistiksel olarak önemli ( $P<0.05$ ) düzeyde baskılandığı, bunun yanında 2,3,7,8-TCDD ile birlikte curcumin verilen gruplarda; dioksin bileşiklerinin neden olduğu immun sistem baskılanmasının önemli oranda engellendiği tespit edildi.

Sonuç olarak; günümüzde farklı kaynaklardan çevreye yayılan ve buna bağlı olarak hem bitkisel hem de hayvansal kökenli gıdalarda biriken dioksinli bileşiklerin, neden olacağı bağışıklık sistemi zayıflamasının, bazı bitkilerin yapısında bulunan curcumin ile önemli oranda engellenebileceği belirlenmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** TCDD, Curcumin, Bağışıklık sistemi

**THE INVESTIGATION OF THE HARMFULL EFFECTS OF 2,3,7,8-  
TETRACHLORODIBENZO-P-DIOXIN (TCDD) ON IMMUNE SYSTEM  
AND THE PREVENTING EFFECTS OF CURCUMIN.**

**Abstract**

In this study, the negative effect of 2,3,7,8-TCDD on the immune system of rats and the preventive effects of curcumin were examined. For this purpose, 128 Wistar albino rats with 250-300 gr body weight and 3-4 months old, were used. The 2 µg/kg dose of 2,3,7,8-TCDD together with 100 mg/kg doses of curcumin were dissolved in corn oil and orally given to both experimental and control group rats. The serum samples were taken from rats at days 15, 30, 45 and 60 of the study and analyzed for the determination of cytokine, immunoglobulin and complement levels in serum by ELISA test. At the end of analysis, it was found that 2,3,7,8-TCDD pressured the immune system at humoral and cellular levels at a statistically significant level ( $P<0.05$ ). Additionally, the immune system pressure caused by dioxin compounds was prevented considerably in the presence of curcumin together with 2,3,7,8-TCDD.

In conclusion, it was found that the weakening of immune system caused by dioxin compounds accumulated in both vegetal and animal foods as a result of effluvia from different sources could be prevented considerable by curcumine found in some plants.

**Key Words:** TCDD, Curcumin, Immune system

# 1.Giriş

## 1. 1. Dioksinli Bileşikler

Dioksin ve benzeri bileşikler olarak da adlandırılan, Poliklorludibenzo-para-dioksinler (PCDD), poliklorludibenzofuranlar (PCDF) ve poliklorlubifeniller (PCB) suda çok az çözündüklerinden metabolik ve çevresel yıkımlanmalara dayanıklı, doğada kararlı durumda bulunan, yüksek derecede zehirli, geniş yayılım alanına sahip çevresel kirleticilerdir (McKay 2002). Bu bileşikler, toprak, su, hava ve canlıların özellikle yağ dokularında birikim gösterirler. Dioksin ve benzeri bileşiklerin en zehirlisi PCDD grubunda yer alan 2,3,7,8-TCDD olup, adı geçen bileşiklerin, zehirliliklerinin belirlenmesi amacıyla yapılan çalışmalarda, model olarak kullanılmaktadır (Pohjanvirta ve Tuomisto 1994, Siewers ve Schact 1994, JMHW 1996).

### 1.1.2. Dioksinli Bileşiklerin Kaynakları

Tabiatta bulunan dioksin ve benzeri bileşikler, kimyasal olaylara ve yüksek ısıya bağlı olarak oluşurlar. Doğada çeşitli amaçlarla kullanılan kimyasal maddelerin bir yan ürünü olarak dioksin şekillenmesi kimyasal süreç olarak tanımlanır. Genellikle klorlu yapıya sahip, kimyasal maddelerin ve organik bileşiklerin alkali ortamda, 150-250 °C sıcaklıklarda reaksiyonları sonucu dioksin ve benzeri bileşikler açığa çıkar (IEE 2001, Lavric ve ark. 2005). Ayrıca zirai mücadelede yaygın olarak kullanılan 2,4,5 –triklorofenolden elde edilen heksaklorofen ve pentaklorofenin kullanımı sırasında da yüksek düzeyde dioksin türevinin açığa çıktığı bildirilmektedir (Oberg ve ark. 1992, Oberg ve ark. 1993, Tysklind ve ark. 1993). Dioksinlerin, yüksek derecede sıcaklığa (250-450 °C)

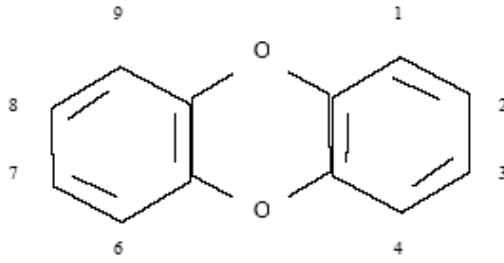
bağlı olarak, bazı doğa olayları ve endüstriyel işlemler sırasında açığa çıkması ise termal süreç olarak tanımlanır (IEE 2001, Lavric ve ark. 2005). Bu süreçte dioksin oluşumuna neden olan kaynaklar arasında; çeşitli atıkların yakılması, bazı metallerin eritilmesi, volkanik patlamalar, orman yangınları, fosil yakıtların kullanımı, asfalt üretimi, kâğıt ve PVC endüstrisi sayılabilir (Ellenhorn ve Barceloux 1988, Schatwitz ve ark 1994, Beukens ve ark. 1999).

Kimyasal ve termal süreçler sırasında açığa çıkan dioksin bileşikleri, çoğunlukla hava yoluyla taşınarak su, toprak, hayvansal dokular ve bitkilerde birikirler. Bu bileşiklerin yağda çözünürlük oranları fazla olduğundan özellikle organik maddeler, toprak ve bitkilerde daha yoğun olarak birikmektedir (EUCM 2001). Doğada bulunan dioksin bileşikleri özellikle bitkiler yolu ile hayvanlar tarafından alınır ve hayvanların yağ dokularında depolanırlar. İnsanlar; dioksin bileşiklerini, hayvansal ve bitkisel gıdalar aracılığıyla alarak dioksine maruz kalırlar. İnsanlardaki dioksin zehirlenmelerinin %90'ının besin zinciri aracılığıyla olduğu bildirilmektedir (JMHW 1996, EAJ 1997, WHO 1998).

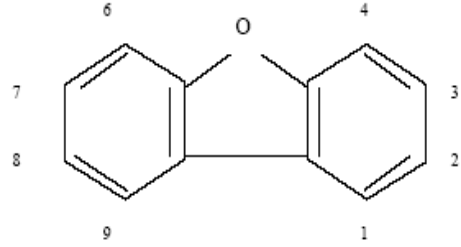
### **1.1.3. Kimyasal Yapı**

Dioksin ve benzeri bileşikler terimi; 75 PCDD, 135 PCDF ve 12 PCB' li bileşik olmak üzere toplam 222 farklı kimyasal yapıyı içermektedir (IARC 1997). Dioksin bileşikleri; yapılarında karbon, oksijen ile hidrojen atomları bulunduran ve yapılarındaki karbon atomlarının klorlanmasıyla şekillenen, sıvı halde renksiz ve kristalize görünümlü kimyasallardır (IEE 2001). Bu bileşiklerin toksik güçleri, klor gruplarının molekülde bağlandıkları karbon atomlarına göre değişiklik gösterir. Örneğin 1,2,3,4,7,8-HxCDD bileşiği 1,2,3,4,6,7,8-HpCDD bileşiğinden

100 kat daha zehirlidir (WHO 1998). Bu bileşikler içinde en zehirli olanı 2,3,7,8-TCDD olup renksiz, kokusuz ve sıvı haldeyken kristalize görünümlü bir bileşiktir (Pohjanvirta ve Tuomisto 1994, IARC 1997). Diğer dioksin bileşiklerinin koku verici olup olmadıkları henüz bilinmemektedir (IEE 2001). Yapılarındaki klorin grupları nedeniyle yağda iyi çözünen bu bileşikler su ve havada çözünmemiş olarak bulunurlar. Ancak daha sonra akarsu, deniz, okyanus ve göllerde bulunan organik maddeler ile planktonlara bağlanarak çözülmüş hale geçerler ve balıklar ile diğer deniz canlılarının bu plankton ve organik maddeleri alması sonucunda yağ dokuda birikirler.

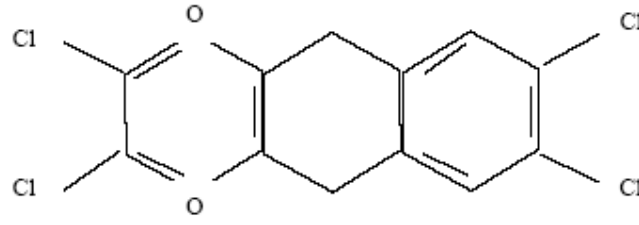


Şekil 1: PCDD bileşiklerinin yapısı



Şekil 2: PCDF bileşiklerinin yapısı

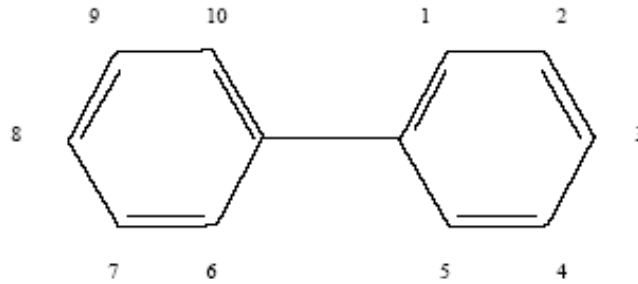
Molekül yapısı şekil 1 ve 2 deki gibi olan PCDD ve PCDF bileşikleri; 1 den 9 a kadar olan karbon atomlarına klor iyonlarının bağlanmasıyla oluşur ve klor iyonlarının bağlandığı karbon atomu ile bağlanan klor iyonu sayısına göre isimlendirilirler. Örneğin molekülün 2.,3.,7. ve 8. karbon atomlarına 4 adet klor iyonu bağlanmışsa bileşik 2,3,7,8- Tetraklorodibenzo-p-dioksin olarak isimlendirilir (Şekil 3) (IEE 2001).



Şekil 3: 2,3,7,8-TCDD'nin kimyasal yapısı

Aynı şekilde moleküle bağlanan klor sayısı bir ise mono, iki ise di (DCDD), üç ise tri (TrCDD), dört ise Tetra (TCDD), beş ise penta (PeCDD), altı ise hepta (HeCDD), yedi ise hekza (HxCDD), sekiz ise okta (OCDD) olarak isimlendirilir.

Bunların dışında, bifenil molekülünün klorlanmasıyla oluşan ve toksikolojik açıdan PCDD ve PCDF bileşiklerine çok benzediklerinden, dioksin benzeri bileşikler olarak isimlendirilen Poliklorlubifenillerin ise toksik olarak bilinen oniki alt türevi mevcuttur (Şekil 4) (IEE 2001).



Şekil 4: PCB'lerin kimyasal yapısı

#### 1.1.4. Etki Mekanizması

Dioksin ve benzeri bileşiklerin aril hidrokarbon (Arh) reseptörleri aracılığında etki gösterdikleri pek çok deneysel çalışma (Pohjanvirta ve Tuomisto 1994, Mimura ve ark. 1997, Hahn 2002, Okey ve ark. 2005) ile belirlenmiştir. Arh

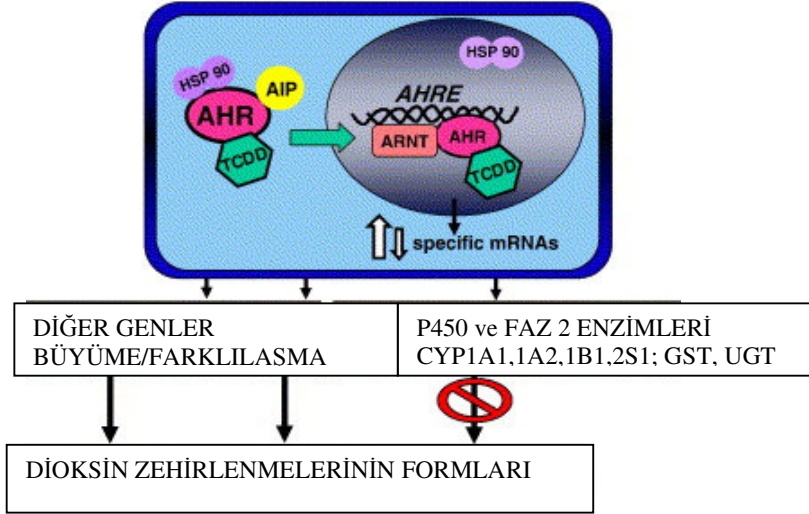
reseptörleri aracılığında oluşan moleküler olaylar zinciri henüz tam olarak açıklanamamış olmakla birlikte dioksinlerin neden olduğu akut toksisitenin Arh reseptörlerinin bulunmadığı durumlarda azaldığı belirlenmiştir (Mimura ve ark. 1997).

Arh reseptörleri, bHLH-PAS süperfamilyasından DNA transkripsiyon faktörlerinden olup, steroid reseptörler gibi hücre sitoplazmasında bulunan ve vücutta 100 den fazla genin sentezlenmesine aracılık eden nükleer reseptörlerdir (Hahn 2002). Aril hidrokarbon reseptörleri normal şartlarda aktive edildiklerinde hücrede iki önemli olaya aracılık ederler. Etkin reseptörler, sitoplazmadan çekirdeğe geçerek DNA'nın ilgili kısmına bağlanır ve gen transkripsiyonunu sağlarlar ayrıca bu reseptörler aracılığında tirozin kinazın erken uyarılması gerçekleşir (WHO 1998).

Dioksin ve benzeri bileşikler; Arh reseptörlerine, sitoplazmadaki HSP 90 geni aracılığında bağlanarak reseptörün uyarılmasına neden olurlar (Okey ve ark. 2005). Bu şekilde oluşan dioksin-reseptör dimer yapısı çekirdeğe geçer ve hücre çekirdeğinde aril nükleer translokaz (ARNT) ile bağlanarak heterodimer bir yapı oluşturur. Bu heterodimer yapı DNA üzerindeki cevap elementine [(dioksin cevap elementi(DRE)), (AHRE)] bağlanır ve uyarılma sonucunda DNA'daki gen sentezini değiştirir (Şekil 5) (Jonosek ve ark 2006). Dioksin ve benzeri bileşiklerin Arh reseptörlerini uyarılması ile pek çok gen sentezinde artış olurken, bazı genlerin sentezinde ise baskılanma olabilir (Riddick ve ark. 2004). Dioksinlerin neden olduğu gen sentezindeki değişimler sonucunda; bu bileşiklerin neden olduğu zehirli etkiler ortaya çıkar. Bunun yanı sıra dioksinlerin neden olduğu bazı zehirlenme olaylarının Arh reseptörleri aracılığında oluşmadığı ve bu etkilerin



açığa çıkması için bileşiklere daha yüksek dozda maruz kalınması gerektiği bildirilmektedir (Hossain ve ark. 1998).



Şekil 5: Dioksin ve benzeri bileşiklerin etki mekanizması

### 1.1.5. Dioksin ve Benzeri Bileşiklerin Toksikokinetik Özellikleri

#### 1.1.5.1. Emilim ve Dağılım

Dioksinler; sindirim, deri ve solunum yolu ile vücuda alınan ve emilim oranı, bileşiğin türüne, emilim yoluna ve ortama bağlı olarak değişen bileşiklerdir. Bu bileşiklerdeki klor iyonu sayısı ve bağlanma şekli, zehirliliklerinde olduğu gibi emilimlerinde de oldukça etkilidir. Klor iyonları bileşiğe 2,3,7,8 karbon atomlarında olduğu gibi lateral olarak bağlanırsa bileşiğin yağda çözünürlüğü ve dolayısıyla emilim oranı artar (Hakk ve ark. 2001). Dioksin zehirlenmelerinde, bulaşma % 90 oranında ağız yoluyla olmakla birlikte fabrika kazaları, orman yangınları gibi durumlarda her üç yoldan da bulaşma olabilir. Dioksin bileşikleri, yağda iyi çözündüklerinden ortamdaki yağ oranı ile emilim arasında pozitif yönde bir ilişki vardır. TCDD ağız yolu ile bitkisel yağda çözdürülerek verildiğinde %

90 oranında emilirken, diyetle karıştırıldığında bu oran % 50-60'a kadar düşmektedir. Hayvan türleri arasında sindirim kanalındaki emilim oranları açısından çok büyük farklılıklar yoktur (Hebert ve Birnbaum 1987).

Dioksinler, vücuda alındıktan sonra öncelikle, kan, kaslar, karaciğer ve yağ dokuda dağılırlar; ancak, bu bileşikler, özellikle, karaciğer ve yağ dokuda birikme özelliği gösterirler. Yapılan bir çalışmada (Weber ve ark. 1993), deneysel olarak ratlara, damar içi yolla verilen 2,3,7,8-TCDD'nin 24 saat içinde doku dağılımının tamamlandığı ve bu süre sonunda yağ dokuda birikimin en fazla olduğu ileri sürülmüştür. Dioksin ve benzeri bileşikler; karaciğerde, Arh reseptörleri aracılığında aktive ettikleri hepatik bağlayıcı proteinlere bağlı olarak bulunur ve doğrusal olmayan doza bağımlı doku dağılımına sebep olurlar (Emond ve ark. 2004). Karaciğer ve yağ dokuda bulunan depo edilmiş bu bileşiklerin yeniden dağılıma uğrayarak akciğer, dalak, timus ve vücudun diğer organlarına gittiği bildirilmektedir (Weber ve ark. 1993). Dioksin ve benzeri bileşiklerin vücutta dağılımları bileşiğe maruz kalma miktarı ve hayvan türüne göre farklılık gösterir. 2,3,7,8-TCDD'nin yağ doku ve karaciğerde türlere göre farklı oranda dağıldığı belirtilmesine rağmen, diğer bileşikler için bu durum bildirilmemiştir (EAJ 1999). Dağılım sırasında serumdaki dioksin konsantrasyonu ile yağ doku ve diğer vücut kısımlarındaki konsantrasyon arasında ters bir ilişkinin olduğu bildirilmektedir (Patterson ve ark. 1988).

#### **1.1.5.2. Metabolizma ve Eliminasyon**

Dioksin ve benzeri bileşikler, karaciğer mikrozomlarında bulunan ve ilaçların metabolizmasında görevli sitokrom P450 enzimleri tarafından oldukça

yavaş metabolize edilirler (Poiger ve ark. 1982). Bu bileşiklerin metabolizmaları da, emilim ve dağılımlarında olduğu gibi, bileşik ve canlının türüne göre oldukça önemli farklılıklar gösterir. Metabolizma sırasında hidroksil ve sülfür grubuna sahip metabolitler tespit edilmiş ve açığa çıkan metabolitlerin konjuge edilerek idrar veya safrayla atıldığı bildirilmiştir (Vanden Berg ve ark. 1994). Yapılan bir çalışmada (Poland ve Glover 1979), 2,3,7,8-TCDD veya metabolitleri ile proteinler ya da nükleik asitler arasında, kırılması oldukça güç olan ve yüksek enerji gerektiren kovalent bağla bağlanmanın, hemen hemen hiç oluşmadığı tespit edilmiştir. Dioksinlerin temel atılımı dışkı yoluyla olup, idrarla atılan oran dışkıdakine göre oldukça düşüktür (Kumar ve ark. 2002). Klorlanmanın artması ile dışkı ile atılım artarken süt ve yağ dokuda depolanma azalır. Örneğin 4 ve 6. karbon atomlarında klor taşımayan PCDF'lerin metabolizmaları oldukça fazla iken yağ dokuda depolanması oldukça azdır (Fries ve ark. 2002).

Dioksin ve benzeri bileşiklerin yarı ömürleri; bileşik çeşidine ve canlı türüne göre farklılık gösterir. Örneğin; TCDD' nin yetişkin insanlardaki yarı ömrü, ortalama 2840 gün iken, ratlarda 19 gün civarındadır. Ayrıca, tip 2 diyabet gibi çeşitli hastalıklar, dioksinin yarılanma ömrünü arttırarak vücutta kalış sürelerini ve zehirliliklerini arttırmaktadır. Genel olarak, bu bileşiklerin ratlardaki yarı ömrü 12-24, eşeklerde 73, domuzlarda 94, maymunlarda 365 gün ve insanlarda 5,8-9,8 yıl bulunmuştur (Geyer ve ark. 2002). İnsanlarda bazı dioksin türevlerinin yarılanma ömürleri 1,2,3,7,8-PeCDD için 12,6 yıl, 1,2,3,4,7,8-HxCDD için 26-45 yıl, 1,2,3,4,6,7,8-HpCDD için 80-102 yıl ve OCDD için 112-132 yıldır (Tablo 1) (Geyer ve ark. 2002).

Tablo 1: İnsan ve Ratlarda Bazı Dioksin Bileşiklerinin Ortalama Yarı Ömürleri

PCDD (poliklorlu dibenzo-para-dioksinler)	Yarılanma ömrü	
	Rat $t_{1/2}$ (gün)	İnsan $t_{1/2}$ (yıl)
2,3,7,8-Tetraklorodibenzo-p-dioksin (2,3,7,8-TCDD)	18,7	7,78 (5,8-9,7)
1,2,3,7,8-Pentaklorodibenzo-p-dioksin (1,2,3,7,8-PeCDD)	30,9	11-14
1,2,3,4,7,8-Hexaklorodibenzo-p-dioksin (1,2,3,4,7,8-HxCDD)	110	34-64
1,2,3,4,6,7,8-Heptaklorodibenzo-p-dioksin (1,2,3,4,6,7,8-HpCDD)	251	80-120
1,2,3,4,6,7,8,9-Octaklorodibenzo-p-dioksin (OCDD)	322	90-170

Dioksinlerin bir başka atılım yolu anne sütü olmasına rağmen bu yolla eliminasyon, anneden yavruya nakil olduğu için atılım olarak değerlendirilmemektedir. Süt ile atılımda yavrunun dioksine maruz kalma oranının anneden daha yüksek olduğu bir vaka bildirilmemesine rağmen, yeni doğanlarda anne sütü kaynaklı zehirlenmelerin meydana geldiği belirtilmiştir (Furst ve ark. 1989).

#### 1.1.6. Dioksin ve Benzeri Bileşiklerin Etkileri

TCDD başta olmak üzere tüm dioksin bileşiklerinin pek çok hayvan türünde ve insanlarda değişik organ, doku ve sistemlerde doza bağlı olarak değişen, farklı etkiler oluşturduğu ve bu etkilerin biyokimyasal parametrelerdeki küçük değişimlerden ölüme kadar varan çok geniş bir yelpaze içerisinde olabileceği bilinmektedir (USEPA 1994, IARC 1997, ATSDR 1998). Dioksin ve benzeri bileşiklerin neden olduğu etkilerin farklı olmasında; tür hassasiyeti, cinsiyet, bileşiğe maruz kalma şekli, süresi ve miktarının önemli olduğu

belirlenmiştir (Pohjanvirta ve Tuomisto 1994). Adı geçen bileşiklere maruz kalınması sonucu oluşan yan etkilerin başında; kanser, gelişme bozuklukları, wasting sendromu, lenfoid ve gonadal atrofi, kloroakne, hepatotoksisite, immunotoksisite, nörotoksisite ve kardiyotoksisitenin geldiği tespit edilmiştir (Van Birgelen ve ark. 1997, Birnbaum 1991, Viluksela ve ark. 1997b).

Dioksinlerin kanser yapıcı etkilerinin doğrudan DNA'da mutasyon yapmalarından çok lipit peroksidasyonunu arttırmaları sonucu olduğu ve bu nedenle de anılan bileşiklerin, kanserin başlangıç periyodunda fazla etkili olmadığı; fakat gelişme periyodunda önemli bir etkiye sahip olduğu bildirilmektedir (Yoshida ve Ogawa 2000). Dioksin bileşiklerinin, P450 enzimlerinin sentezini arttırmalarının bir sonucu olarak; moleküler oksijen taşınmasının arttığı, böylece reaktif oksijen türlerinin olduğu ve lipit peroksidasyonun şekillendiği belirlenmiştir (Kern ve ark. 2002). Kemirgenlere TCDD uygulanması ile ilgili olarak yapılan bazı çalışmalarda (Stohs 1990); oksidatif stres artışına bağlı olarak süper oksit oluşumu ile lipit peroksidasyonun arttığı ve DNA tek sarmalında kırılmaların olduğu tespit edilmiştir. Bunun yanı sıra, dioksinlerin CYP1A1 veya CYP1B1 genlerini aktive ederek, östrojen metabolizmasında bozukluklara neden olduğu ve serbest radikal üretimini arttırdığı ileri sürülmüştür (Yoshida ve Ogawa 2000). Bu konu ile ilgili olarak yapılan bir başka çalışmada (Viluksela ve ark. 2000); overiyektomi yapılan hayvanlarda, dioksinlerin kanser yapıcı etkilerinin azaldığı, bunun nedeninin ise CYP1A1 ve CYP1B1 genlerinin, östrojeni kateşol östrojenlere yıkımlayamaması sonucunda serbest radikal üretiminin azalması olduğu belirtilmiştir.

Dioksinli bileşiklere yoğun miktarda maruz kalımlarda şekillenen ve ölümlle sonuçlanan wasting sendromunun, vücutta yağ dokusunun ve sonrasında kas dokusunun yoğun miktarda metabolize edilmesiyle karakterize bir metabolizma hastalığı olduğu bilinmektedir. Wasting sendromunun şekillenmesi için TCDD'ye yüksek dozlarda ve hayvan türünün direncine göre değişik sürelerde maruz kalınması gerektiği belirlenmiş, buna göre öldürücü dozda maruziyet sonrası tavşan ve gine domuzlarında 1-2, ratlarda 2-3, farelerde 3-4 ve maymunlarda 6-7 hafta içinde şiddetli kilo kaybına bağlı ölümlerin şekillendiği tespit edilmiştir (Viluksela 1997a).

Dioksin ve benzeri bileşiklerin, hedef organlarından olan karaciğerde temel olarak hiperplazi, yağ infiltrasyonu ve nekroza neden olduğu, bu etkiler sonucunda çeşitli biyokimyasal parametrelerin düzeylerinde değişiklikler şekillendiği bildirilmiştir (Fox ve ark. 1993, Sinclair ve ark. 1998, Smith ve ark. 1998). Transjenik farelerde yapılan bir çalışmada (Fernandez-Salquero ve ark. 1995); dioksinlere bağlı olarak karaciğerde fibroz doku oluşumu ile atrofının şekillendiği ve oluşan bu etkilere Arh reseptörlerinin aracılık ettiği ileri sürülmüştür. TCDD'nin karaciğerde neden olduğu toksik etkiler sonucunda; serum transaminaz, dehidrogenaz gibi parametrelerin değiştiği, safra boşaltımında yetersizlik sonucu yağ metabolizmasının bozulduğu ve bunun sonucunda serum trigliserit, kolesterol ve glukoz düzeylerinde azalmaların olduğu tespit edilmiştir (Fox ve ark. 1993, Sinclair ve ark. 1998). Bunun yanında, dioksin ve benzeri bileşiklerin karaciğer kanseri riskini arttırması sonucu; karaciğerde hücre üremesinin arttığı ve fokal hücre kümelerinde apoptozisin azaldığı belirlenmiştir. Ayrıca, aynı konuyla ilgili olarak yapılan bir diğer çalışmada (Viluksela ve ark.

2000), karaciğerde değişikliğe uğramış hepatik odakların oranının artmasıyla epidermal büyüme faktörünün baskılandığı, gap-junctionlar arası iletinin bozulduğu ve ön karsinojen bir madde olan ras P21 proteinindeki artışa bağlı olarak deri bozukluklarının şekillendiği tespit edilmiştir.

Kloroakne; derinin epidermis tabakasının proliferasyonu ve farklılaşmasına bağlı olarak oluşan, oldukça şiddetli, alerjik bir deri lezyonudur. Dioksinli bileşiklere özellikle, temas yolu ile maruz kalımlarda, deri kistik epitelyumunda keratinizasyonun arttığı ve bu nedenle kloroakne oluşumunun şekillendiği bildirilmiştir (Panteleyev ve ark. 1997). Ancak, bu etkinin tüm hayvan türlerinde oluşmadığı yalnızca sığırlarda, tavşanların kulaklarında, farelerin kılsız bölgelerinde ve özellikle insanlarda şekillendiği belirlenmiştir (Stohs ve ark. 1990). Dioksin ve benzeri bileşiklerin, deride kloroakne dışında oluşturduğu en belirgin yan etkilerin; deri yağ bezlerinde azalma ve kıl foliküllerinde atrofi olduğu ileri sürülmüştür (Hebert ve ark. 1990).

Dioksinlerin, sinir sisteminde neden olduğu olumsuz etkiler hakkında yapılan sınırlı sayıda çalışmada (Tuomisto ve ark. 1995, Unkila ve ark. 1995, Gasiewicz 1997); vücut ağırlığındaki azalmanın hipotalamik etkiden olabileceği, ayrıca, merkezi sinir sisteminin etkilenmesine bağlı olarak bir takım davranışsal değişikliklerin olduğu belirlenmiş, fakat anılan etkilerin mekanizmaları tam olarak ortaya konulamamıştır. Sirkka ve arkadaşları 1992’de, dioksinlerin bazı akut davranışsal etkiler oluşturduğunu ve bu etkilerin en spesifik olanının anoreksi olduğu belirlemişlerdir. Aynı zamanda dioksinlere bağlı olarak ilerleyici nöropati şekillendiği bunun sonucunda sinirsel ileti hızının belirgin derecede azaldığı bildirilmiştir (Grehl ve ark. 1993). Bununla birlikte, dioksinlerin sinir sisteminde

neden olduğu olumsuz etkilerin, gelişme dönemindeki canlılarda, erişkinlere oranla daha şiddetli şekillendiği tespit edilmiştir.

TCDD ve diğer dioksinli bileşiklerin, hormonal sistemde düşük dozlarda dahi pek çok hormonun salınımını, reseptör sayısını ve dolaşımdaki miktarını değiştirerek çeşitli etkilere neden olduğu saptanmıştır (Gasiewicz 1997). Örneğin; dioksinlere bağlı olarak, metabolizma hızının yavaşlaması sonucu dolaşımdaki melatonin seviyesinin (Pohjanvirta ve ark. 1996) ve artan glukuronidasyon ve eliminasyon olaylarına bağlı olarak, tiroksin hormonu seviyesinin azaldığı tespit edilmiştir (Schoor ve ark. 1997). Yapılan çalışmalarda, anılan bileşiklere maruz kalımlarda kan insülin ve glikoz seviyesinin düştüğü, bununla birlikte, TCDD nin yağ doku ve pankreasta glikoz taşıma mekanizmalarını bozduğu belirlenmiştir (Görski ve Rozman 1987, Birnbaum ve ark. 1990, Enan ve ark. 1992). Hormonal sistemin önemli elamanlarından olan hipofizin dioksinli bileşikler tarafından etkilenmesi ile testosteron, östradiol ve LH salınımından sorumlu feedback mekanizmanın bozulduğu ve plazmada anılan hormon düzeylerinin değiştii saptanmıştır (Bookstaff ve ark. 1990). Bunlara ek olarak, adrenal bezin dioksin ve benzeri bileşikler tarafından etkilenmesi sonucunda, ACTH salınımının arttığı ve kanda glukokortikoid seviyesinin yükseldii tespit edilmiştir (Bestervelt ve ark. 1993). Yapılan bazı çalışmalarda (Ryan ve ark. 1989, Lin ve ark. 1991, Max ve Silbergeld 1987, Abbott ve ark. 1994), dioksinlerin çeşitli hormon reseptörleri üzerinde etkileri olduğu ve bu etkinin dokulara göre değiştii belirlenmiştir. Örneğin dioksinler, rat ve farelerin karaciğer, plesanta ve kaslarında glikokortikoid reseptörlerinin sayısını azaltırken; damakta, aynı reseptörlerin oranını arttırdıkları saptanmıştır (Max ve Silbergeld 1987, Ryan ve ark. 1989, Lin



ve ark. 1991, Abbott ve ark. 1994). Buna ilaveten, Safe ve arkadaşları 1991'de, dioksinlerin, uterus ve karaciğerde östrojen reseptörlerinin oranını azalttığını ve bu etkinin yaşa bağlı olarak önemli düzeyde değiştiğini tespit etmişlerdir.

Dioksin ve benzeri bileşiklerin, canlıların gelişme döneminde ve fetal hayatta birçok gelişme faktörünü etkileyerek, gelişme geriliği, eksik organ oluşumu gibi olumsuz bir takım etkilere neden olduğu yapılan araştırmalar (Madhukar ve ark. 1984, Sewall ve ark. 1995, Ryan ve ark. 1989) sonucu belirlenmiştir. Abbott ve arkadaşları (1989) yaptıkları bir çalışmada, retinoik asit ve TCDD uygulanan ratlarda bu iki bileşiğin uygulama süresine göre aditif ve sinerjist etki meydana getirdiği saptanmış ve dioksinlere bağlı olarak yavrularda yarık damak oluşumunun arttığını tespit etmişlerdir. Ayrıca, TCDD'ye maruz kalımlarda mitojenik büyüme faktörlerinden olan EGF ile TGF nin oluşum ve uyarımlarının zamana ve etkilenen dokuya göre değiştiği saptanmıştır (Jurek ve ark., 1990, DeVito ve ark. 1997). TCDD'ye prenatal maruziyette reproduktif sistemde; pubertaya gelme zamanının gecikmesi, sperm sayısında azalma ve genital organlarda malformasyonlar gibi olumsuz etkilerin olduğu belirlenmiştir (Mably ve ark. 1992 a,b,c, Gray ve Ostby 1995, Gray ve ark. 1997 a,b). Yukarıda sayılan etkiler dışında, dioksin ve benzeri bileşiklerin fetal hayatta ve hemen sonrasında neden olduğu gelişme ve büyüme bozukluklarının başında; genel fototoksisite, büyüme geriliği, timik ve splenik atrofi, hemoraji, ödem, hidronefroz, hipersensivite ve immunotoksisite gibi etkilerin geldiği tespit edilmiştir (Fine ve ark 1990, Mimura ve ark. 1997, Gehrs ve ark. 1997 a,b).

TCDD'ye toksik düzeylerde maruz kalınması durumunda, hayvan ve insanlarda süre ve doza bağlı olarak değişmekle birlikte temelde infertilite ve döl

verimi eksikliğinin oluştuğu bildirilmiştir (Murray ve ark., 1979). Rhesus maymunlarında yapılan bir çalışmada (Rier ve ark. 1993), 0, 5 ve 25 ppt dozlarında 4 yıl süre ile TCDD uygulanan deneklerde, endometriozisin insidens ve şiddetinin kontrol gruplarına göre belirgin derecede arttığı tespit edilmiştir. Bunun yanında, onaltı hafta boyunca 10  $\mu\text{g}/\text{kg}$  dozunda TCDD uygulanan farelerde, ovaryum atrofisi (Johnson ve ark. 1997), daha düşük dozlarda ise endometrik kistlerin şekillendiği saptanmıştır (Cummings ve ark. 1996). Bunların dışında, erkek üreme sisteminde, TCDD ve benzeri bileşiklerin ratlarda spermatogenesisi baskıladığı (Kociba ve ark. 1976), bununla birlikte 15  $\mu\text{g}/\text{kg}$  dozunda tek sefer uygulandığında ise gonadları etkileyerek androjen salınımını bozduğu ve leyding hücrelerinde harabiyet oluşturduğu belirlenmiştir (Moore ve ark. 1985).

TCDD başta olmak üzere tüm dioksinli bileşiklerin hedef yapılarından olan bağışıklık sistemi; anılan bileşiklere karşı oldukça duyarlı olan ve çok küçük dozlarda bile olumsuz etkilerin görüldüğü sistemlerin başında gelmektedir. İlk olarak yapılan araştırmalarda (Vos ve Luster 1989, Holsapple ve ark. 1991a), TCDD uygulanan laboratuvar hayvanlarında, timus atrofisi, çeşitli infeksiyöz hastalıkların görülme oranında artış, humoral ve hücreyel immun yanıtta baskılanma gibi belirtilerin oluştuğu tespit edilmiştir. Bununla birlikte Silverstone ve arkadaşlarının 1996'da, TCDD uygulamalarının otoimmun etkilere neden olduğunu belirlemişlerdir. Dioksinli bileşiklerin bağışıklık sistemi üzerine olan etkileriyle ilgili olarak yapılan bazı araştırmalarda (Narishman ve ark 1994, Silverstone ve ark 1996, Smialowicz ve ark. 1997) ise, TCDD nin 1  $\mu\text{g}/\text{kg}$  veya daha yüksek dozlarda timik atrofiye neden olduğu ve 100 ng/kg dozunda pek çok

immunolojik parametreyi değiştirdiği tespit edilmiştir. Dioksinlerin neden olduğu timik atrofi sonucu, T lenfosit alt tiplerinin oluşumunun baskılandığı ve dolayısı ile hücreyel immun yanıtta zayıflamanın olduğu belirlenmiştir ( Rice ve ark 1995, Badesha ve ark 1995, Rhile ve ark 1996). Aynı zamanda, Vogel ve arkadaşları (1997) ise, TCDD'nin 0,3 ng/kg/gün gibi düşük dozlarda bile çeşitli sitokinlerin ve interlökinlerin oluşumunu değiştirdiğini saptamışlardır.

### **1.1.7. Toksik Eşdeğer Faktör (TEF) ve Toksik Eşdeğer Konsantrasyon (TEQ)**

Toksik eşdeğer faktör; Dünya Sağlık Örgütü tarafından dioksin ve benzeri bileşiklerin zehirliliklerini belirlemek amacıyla, bu bileşiklerden 2,3,7,8-TCDD temel alınarak her bir dioksin bileşiğine verilen ortalama zehirlilik derecesi faktörü (TEF) olarak tanımlanmıştır. TEF değeri; bileşiğe uzun-kısa süreli maruz kalma durumu, in vivo ve in vitro biyokimyasal reaksiyonlar göz önünde bulundurularak belirlenmiştir. Bu bileşiklerin en zehirlisi olan 2,3,7,8-TCDD'nin TEF değeri 1 olarak kabul edilir ve diğer bileşikler bu bileşiğe göre kıyaslanarak her birine bir TEF değeri verilir. Tablo 2'de Dünya Sağlık Örgütünün belirlediği TEF değerleri sunulmuştur (WHO 1998, IEE 2001).

Dioksin bileşiklerinin oluşturdukları zehirlenmelerde, her bir bileşiğin miktarı ile TEF değerinin çarpılması ile elde edilen değerlerin toplanması ortalama zehirlilik (TEQ) derecesini verir. Dioksin ve benzeri bileşiklerin zehirli dozları ağırlık (g,mg,ng,pg)/ TEQ olarak ifade edilir ve aşağıdaki eşitliğe göre hesaplanır (WHO 1998).

$$TEQ = \sum (PCDD_i \times TEF_i) + \sum (PCDF_i \times TEF_i) + \sum (PCB_i \times TEF_i)$$

Tablo 2: Dioksin ve benzeri bileşiklerin TEF değerleri (Dünya sağlık örgütü 1997 toplantısına göre)

	Bieşik Türü	TEF Değeri
PCDD (Poliklorlu dibenzo- para-dioksinler)	2,3,7,8-TCDD	1
	1,2,3,7,8-PeCDD	1
	1,2,3,4,7,8-HxCDD	0,1
	1,2,3,6,7,8-HxCDD	0,1
	1,2,3,7,8,9-HxCDD	0,1
	1,2,3,4,6,7,8-HpCDD	0,01
	OCDD	0,0001
PCDF (Poliklorlu dibenzofuranlar)	2,3,7,8-TCDF	0,1
	1,2,3,7,8-PeCDF	0,05
	2,3,4,7,8-PeCDF	0,5
	1,2,3,4,7,8-HxCDF	0,1
	1,2,3,6,7,8-HxCDF	0,1
	1,2,3,7,8,9-HxCDF	0,1
	2,3,4,6,7,8-HxCDF	0,1
	1,2,3,4,6,7,8-HpCDF	0,01
	1,2,3,4,7,8,9-HpCDF	0,01
	OCDF	0,0001
PCB (Poliklorlu bifeniller)	3,4,4',5'-TCB	0,0001
	3,3',4,4'-TCB	0,0001
	3,3',4,4',5'-PeCB	0,1
	3,3',4,4',5,5'-HxCB	0,01
	2,3,3',4,4'-PeCB	0,0001
	2,3,4,4',5'-PeCB	0,0005
	2,3',4,4',5'-PeCB	0,0001
	2',3,4,4',5'-PeCB	0,0001
	2,3,3',4,4',5'-HxCB	0,0005
	2,3,3',4,4',5'-HxCB	0,0001
	2,3',4,4',5,5'-HxCB	0,00001
	2,3,3',4,4',5,5'-HpCB	0,0001

### 1.1.8. Dioksin ve Benzeri Bileşiklerin Günlük Alım Miktarları

Dünya Sağlık Örgütünün (DSÖ) 1990'da yaptığı bir toplantıda 2,3,7,8-TCDD için tolare edilebilir günlük alım miktarını (TDI); 10 pg/kg olarak belirlenmiştir. Ancak, daha sonra yapılan pek çok çalışmada; bu bileşiklerin uzun süreli alınmalarına bağlı olarak, vücutta biriktiği ve belli bir süre sonra zehirli etkilere yol açtığı belirlenmiştir. Bunun üzerine Dünya Sağlık Örgütü, Mayıs 1998 de İsviçre'nin Cenova kentinde yaptığı bir başka toplantıda, dioksin ve benzeri

bileşiklerinin tolare edilebilir günlük alım miktarını; 1-4 pg/kg TEQ olarak yeniden belirlemiştir. Aynı raporda bu miktar gelişmiş ülkelerde 2-6 pg/kg TEQ olarak kabul edilmesine rağmen gelecekte sebep olunacak sağlık riskleri göz önünde bulundurularak bu oranının 1 pg/kgTEQ'nın altına çekilmesi gerektiği vurgulanmıştır. Canlıların günlük toplam dioksin alım düzeyleri hesaplanırken, yiyeceklerin yanı sıra, hava ve su gibi rezervuar kaynaklardan alınan miktarlar da göz önünde bulundurularak günlük alım miktarı hesaplanmalıdır. Tolare edilebilir günlük alım miktarının belirlenmesi; vücuttaki birikim oranı, emilim miktarı ve yarı ömür esas alınarak aşağıdaki formüle göre hesaplanır (WHO 1998, Emond ve ark. 2004).

$$TDI = \text{vücutta birikim oranı} \times \ln 2^*/\text{Yarı ömür} \times \text{emilimin \% 50 si}$$

- $\ln 2 : 0.69$

## 1.2. Curcumin

Günümüzde, geleneksel tedavi amacıyla kullanılan, bitkisel kökenli bileşiklerden biri olan ve geçmişte sonsuz hayat kaynağı olarak adlandırılan curcuminin (Turmeric) tarihi 5000 yıl öncesine kadar dayanmaktadır. İlk olarak Marco Polo'nun 1280 yılında Hindistan ve Çin'e yaptığı seyahatler sırasında yazdığı notlarda adı geçen Turmeric, Avrupa'ya 13. yy. da Arap seyyahlar tarafından getirilen ve curcumin içeren bir baharattır (Aggarwal ve ark. 2006). Curcuma longa bitkisinin, kök ve sap kısımlarının kurutulup toz haline dönüştürülmesiyle elde edilen, Hindistan'da Haldi olarak adlandırılan bu bitki, curcumin bileşiğinin temel kaynaklarından (Hamper 1986). Adı geçen baharat, yüzyıllar boyunca Hindistan ve aynı bölgede bulunan diğer ülkelerde hiçbir yan

etkisi bilinmeksizin hem gıda maddesi hem de çeşitli hastalıkların sağaltımı amacıyla kullanılmıştır.

Avrupa ülkelerinde, tadı ve renginden dolayı Hindistan safranı olarak adlandırılan, altın renkli baharat Turmeric, Hindistan ve bölge ülkelerinde yemeklere tat ve aroma katmak amacıyla çok fazla kullanılmakta ve aynı zamanda tüm dünya pazarına buradan ihraç edilerek sunulmaktadır (Srimal ve Dhawan 1973). Turmeric baharatının antioksidan, gıda koruyucu, gıdalara tat ve renk verici özellikleri tam olarak bilinmesine rağmen, sağlık açısından olumlu etkileri henüz tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır (Srimal ve Dhawan 1973, Jain ve DeFilipps 1991). Bu bileşik; İlk önceleri, sarılık tedavisi, iştah kesici ve sindirim düzenleyicisi olarak kullanılmış, daha sonra ise antiinflamatuvar olarak ve ayrıca, kolit, diş ağrısı, göğüs ağrısı, menstürel bozukluklar, karaciğer ve mide hastalıkları ile yara iyileşmesinde ve bunların dışında; kozmetik amaçlı olarak kullanılmıştır (Leung 1980, Jain ve DeFilipps 1991, Tu ve ark. 1992).

### **1.2.1. Kaynaklar ve Kimyasal yapı:**

Temel olarak, Curcuma longa bitkisinden ekstrakte edilen curcumin; altın sarısı renginde, acı tatta, suda çözünmeyen, çeşitli organik çözücüler (Etanol, Dimetilsülfoksit, Aseton) ve yağda iyi çözünen; asitli bileşiklerle temas ettiğinde koyu kırmızı renge dönüşen fenolik yapıda bir bileşiktir (Lampe ve ark. 1910). Curcumin bileşiği Curcuma longa bitkisinden başka aşağıdaki tabloda (Tablo 3) verilen bitkilerinden de elde edilmektedir (Dechatowongse 1976, Syu ve ark. 1998, Duke 2002, Abas ve ark. 2005, Mohamad ve ark. 2005, Tohda ve ark. 2006).

Tablo 3: Curcuma türü bitkilerin listesi

<i>C. aeruginosa</i>	<i>C. coriacea</i>	<i>C. meraukensis</i>	<i>C. rubricaulis</i>
<i>C. albicoma</i>	<i>C. decipiens</i>	<i>C. montana</i>	<i>C. rubrobracteata</i>
<i>C. albiflora</i>	<i>C. domestica</i>	<i>C. musacea</i>	<i>C. sessilis</i>
<i>C. alismatifolia</i>	<i>C. ecalcarata</i>	<i>C. mutabilis</i>	<i>C. sichuanensis</i>
<i>C. amada</i>	<i>C. ecomata</i>	<i>C. neilgherrensis</i>	<i>C. singularis</i>
<i>C. amarissima</i>	<i>C. elata</i>	<i>C. nilamburensis</i>	<i>C. soloensis</i>
<i>C. americana</i>	<i>C. erubescens</i>	<i>C. ochrorhiza</i>	<i>C. sparganifolia</i>
<i>C. angustifolia</i>	<i>C. euchroma</i>	<i>C. officinalis</i>	<i>C. speciosa</i>
<b><i>C. aromatica*</i></b>	<i>C. exigua</i>	<i>C. oligantha</i>	<i>C. spicata</i>
<i>C. attenuata</i>	<i>C. ferruginea</i>	<i>C. ornata</i>	<i>C. stenochila</i>
<i>C. aurantiaca</i>	<i>C. flaviflora</i>	<i>C. pallida</i>	<i>C. strobilifera</i>
<i>C. australasica</i>	<i>C. glans</i>	<i>C. parviflora</i>	<i>C. sulcata</i>
<i>C. bakeriana</i>	<i>C. glaucophyll</i>	<i>C. parvula</i>	<i>C. sumatrana</i>
<i>C. bicolor</i>	<i>C. gracillima</i>	<i>C. peethapushpa</i>	<i>C. sylvatica</i>
<i>C. brog</i>	<i>C. grahamian</i>	<i>C. petiolata</i>	<i>C. sylvestris</i>
<i>C. burttii</i>	<i>C. grandiflora</i>	<b><i>C. phaeocaulis*</i></b>	<i>C. thalakaveriensi</i>
<i>C. caesia</i>	<i>C. haritha</i>	<i>C. pierreana</i>	<i>C. thorelii</i>
<i>C. kannanorensis</i>	<i>C. harmandii</i>	<i>C. plicata</i>	<i>C. trichosantha</i>
<i>C. caulina</i>	<i>C. heyneana</i>	<i>C. porphyrotaenia</i>	<i>C. vama</i>
<i>C. careyana</i>	<i>C. inodora</i>	<i>C. prakasha</i>	<i>C. vellanikkarensi</i>
<i>C. ceratotheca</i>	<i>C. latiflora</i>	<i>C. pseudomontana</i>	<i>C. viridiflora</i>
<i>C. chuanhezhu</i>	<i>C. latifolia</i>	<i>C. purpurascens</i>	<i>C. wenchowensis</i>
<i>C. chuanhuangjian</i>	<i>C. leucorrhiza</i>	<i>C. purpurea</i>	<i>C. wenyujin</i>
<i>C. chuanyujin</i>	<i>C. leucorrhiza</i>	<i>C. raktakanta</i>	<b><i>C. xanthorrhiza*</i></b>
<i>C. cochinchinensis</i>	<i>C. loerzingii</i>	<i>C. ranadei</i>	<i>C. yunnanensis</i>
<i>C. codonantha</i>	<b><i>C. longa*</i></b>	<i>C. reclinata</i>	<i>C. zanthorrhiza</i>
<i>C. coerulea</i>	<i>C. longiflora</i>	<i>C. rhabdota</i>	<b><i>C. zedoaria*</i></b>
<i>C. colorata</i>	<i>C. longispica</i>	<i>C. rhomba</i>	<i>C. zerumbet</i>
<b><i>C. comosa*</i></b>	<i>C. lutea</i>	<i>C. roscoeana</i>	
<i>C. cordata</i>	<i>C. malabarica</i>	<i>C. rotunda</i>	
<i>C. cordifolia</i>	<b><i>C. mangga*</i></b>	<i>C. rubescens</i>	

Not: Curcuma C. olarak kısaltılmıştır.

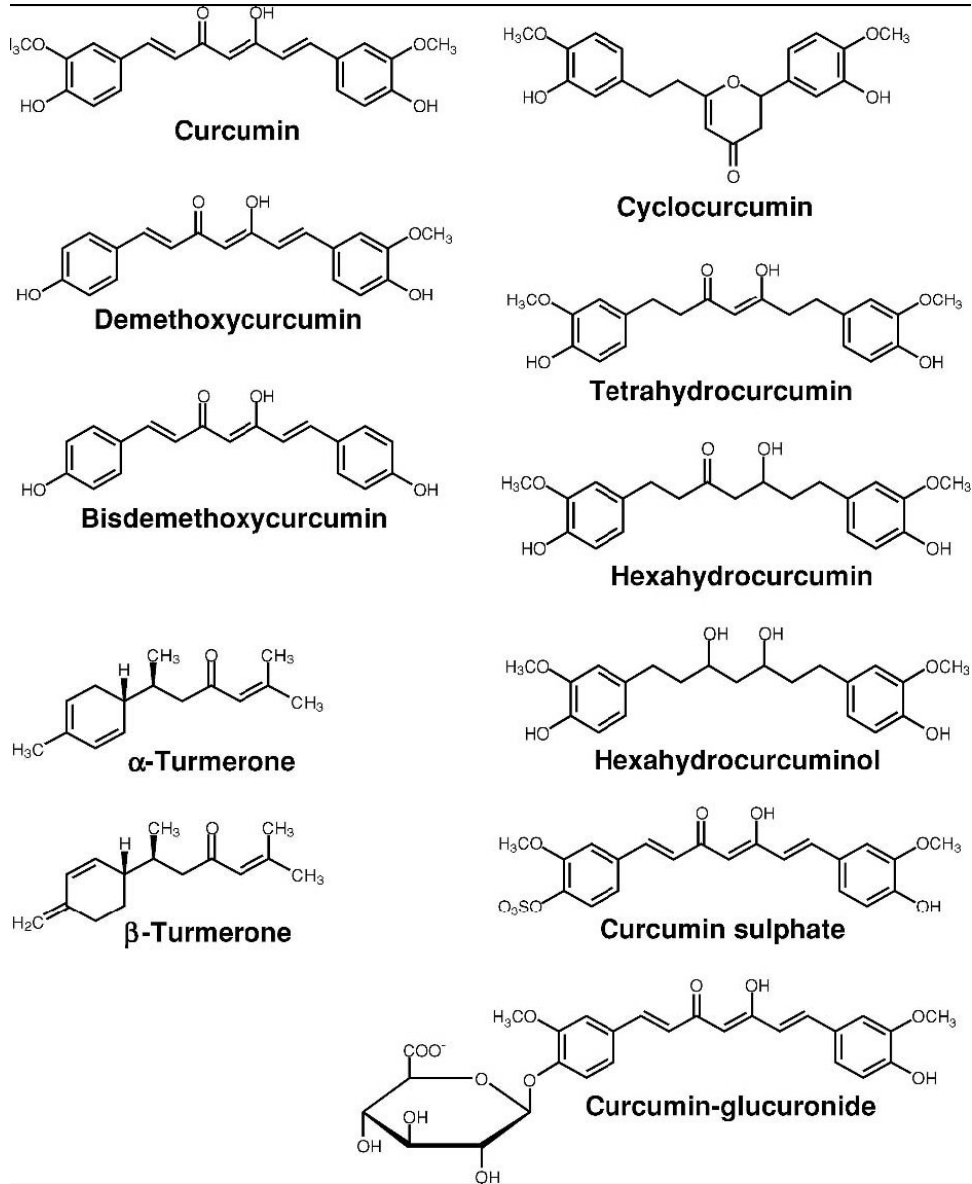
\* koyu yazılı olan türlerden bugün itibariyle Curcuminoidler izole edilmiştir.

Kaynak: Modified from <http://en.wikipedia.org/wiki/Curcuma>.

İlk olarak Vogel ve Pellatier tarafından 1815 yılında  $C_{21}H_{20}O_6$  olarak formüle edilen curcumin, daha sonra 1910 yılında, Lampe ve arkadaşları tarafından diferuloilmethane olarak adlandırılmaya başlamış ve Lampe ve Milobedzka tarafından 1913 yılında bileşik ilk olarak üretilmiştir (Vogel ve

Pellatier 1815, Lampe ve Milobedzka 1910, Lampe ve Milobedzka 1913). Şekil 6'da kendisinin ve analoglarının kimyasal formülü verilen curcuminin kimyasal adı IUPAC tarafından (1,7-bis (4-hydroxy-3-methoxy-phenyl) hepta-1,6-diene-3, 5-dione), olarak belirlenmiştir (Lampe ve Milobedzka 1913).

Şekil 6: Curcumin ve Analog bileşiklerin kimyasal yapısı



Kaynak: Aggarwal ve ark., 2006



### 1.2.2. Etkileri ve Etki Mekanizmaları

Son yıllarda, curcuminin moleküler etkileri üzerine pek çok araştırma yapılmış ve bu etkilerin hedef sistemlerdeki oluşum mekanizmaları tespit edilmeye çalışılmıştır (Singh ve Aggarwal 1995, Sreejayan ve Rao 1997, Xu ve ark. 1997, Thapliyal ve Maru 2001, Siddiqui ve ark. 2006). Yapılan çalışmalar sonucunda; curcuminin pek çok transkripsiyon faktörünü ( Singh ve Aggarwal 1995, Park ve ark. 2005, Bae ve ark. 2006, Choi ve ark. 2006), sitokinleri (Chan 1995, Xu ve ark. 1997, Tomita ve ark. 2005), büyüme faktörlerini (Huang ve ark. 1992, Yang ve ark. 2006) ve çeşitli enzimlerin salınım veya baskılanmasını düzenlediği (Lin ve Shih 1994, Mistry ve ark. 1997, Balogun ve ark. 2003) tespit edilmiştir.

Curcuminin temel etkisi olan anti-inflamatuvar etkiyi, birkaç farklı mekanizmayla oluşturduğu ve bu mekanizmaların başında, pro-inflamatuvar ajanların salınımını düzenleyen NF-kB transkripsiyon faktörü aktivasyonunun engellenmesinin, olduğu saptanmıştır (Singh ve Aggarwal, 1995, Weber ve ark. 2006). Bununla birlikte, adı geçen etkiye; pro-inflamatuvar enzimler olan siklooksijenaz-2 (COX-2) (Hong ve ark. 2004, Tunstall ve ark. 2006) ile 5-lipooksijenaz (5-LOX) (Flynn ve ark. 1986, Prasad ve ark. 2004) enzimlerinin oluşumunun engellenmesi ve açığa çıkan enzimlere curcumin bileşiğinin bağlanarak aktivitelerinin baskılanmasının da aracılık ettiği tespit edilmiştir (Hong ve ark. 2004). Curcuminin 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 (Chan 1995, Xu ve ark. 1997, Gupta ve Ghosh 1999, Tomita ve ark.

2005). Güçlü antioksidan etkiye sahip olan curcuminin, bu etkiyi yapısında bulunan fenolik ve metilönik grupların serbest radikallerle etkileşmesi ve adı geçen bileşiklerin oksidan etkilerini azaltarak yaptığı saptanmıştır (Wright 2002). Janovic ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada (1999), curcuminin mükemmel bir H<sup>+</sup> iyonu vericisi olduğu ve verilen H<sup>+</sup> iyonunun daha çok metil grubundan koptuğu belirlenmiştir. Benzer olarak yapılan diğer çalışmalarda (Barclay ve ark. 2000, Priyadarsini 2003), verilen iyonun kaynağı fenol grubu olarak tespit edilmiş, böylece curcuminin çift yönlü çalışan, güçlü antoksidan bir bileşik olduğu ortaya konulmuştur. Bununla birlikte oluşan antioksidan etkinin, curcumin tarafından, lipit peroksidasyonun azaltılması (Donatus ve ark. 1990, Soudamini ve ark. 1992, Reddy ve Lokesh 1994), hücre içi glutasyon seviyesinin yükseltilmesi (Singhal ve ark. 1999, Awasthi ve ark. 2000) ve demir iyonuna bağlanma isteğinin artmasından (Unnikrishnan ve Rao 1992) kaynaklanabileceği de belirtilmiştir.

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 curcuminin, bu etkilerini Arh resptörleri aracılığında oluşturduğu tespit edilmiştir (Cialino ve ark. 1998, Nishiumi ve ark. 2007, Varalakshmi ve ark. 2008). Curcuminin bağışıklık sisteminde; T hücreleri, B hücreleri, makrofajlar, nötrofiller, NK (Natural Killer) hücreleri ve dentrik hücreleri etkileyerek immunomodülatör bir etki oluşturduğu, deneysel olarak yapılan çalışmalarla ortaya konulmuştur (Jagetia ve Aggarwal 2007, Varalakshmi ve ark. 2008). Fareler üzerinde yapılan bir çalışmada (Li ve Liu 2005); düşük doz curcuminin

dalakta T lenfosit proliferasyonunda artmaya neden olduğu ancak, yüksek doz uygulamalarında aynı hücre oluşumlarını baskıladığı tespit edilmiştir. Diğer bir çalışmada ise (Churchill ve ark. 2000) curcumin tedavisinin, bağırsakta CD3 alt tipi T lenfositlerde artmaya neden olduğu, aynı şekilde B hücre proliferasyonunu arttırarak immunstimulatör etki oluşturduğu belirlenmiştir. Böylece, curcuminin T ve B hücrelerinin aktivasyon ve proliferasyonunu, Arh reseptörleri aracılığıyla düzenlediği tespit edilmiştir (Kuramoto ve ark. 1996, Churchill ve ark. 2000). Ayrıca, makrofaj hücre aktivasyonunda düzenleyici etkisi bulunan curcuminin, doza bağlı olarak peritoneal makrofajların fagositoz yeteneklerini arttırdığı ve splenositlerin proliferasyonunu düzenlediği bildirilmiştir (Li ve Liu 2005). South ve ekibi, ratlar üzerinde yaptıkları bir diğer çalışmada (1997) ise, 1 ve 20 mg/kg dozunda curcumin verilen hayvanlarda doğal öldürücü hücre (NK) aktivitesinde bir değişiklik olmazken, 40 mg/kg dozunda uygulanan curcuminin NK ve IgG aktivitesini arttırdığını belirlemiştir.

Doğal bağışıklığın en önemli elemanlarından olan sitokinlerin, curcumin 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, curcumin tarafından salınımı ve serumdaki miktarının değiştiği çeşitli çalışmalarla ortaya konmuştur (Chan 1995, Abe ve ark. 1999, Lee ve ark. 2003, Lantz ve ark. 2005). Siddiqui ve arkadaşları tarafından deneysel olarak sepsis oluşturulan ratlar üzerinde yapılan bir araştırmada (2006), curcumin verilen hayvanlarda, verilmeyenlere göre doku hasarı ve ölüm oranlarının oldukça düşük olduğu, aynı şekilde TNF- $\alpha$  düzeyinin de curcumine bağlı olarak azaldığı belirlenmiştir. Özetle, pro-inflamatuar sitokinler olan TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-2, IL-6, IL-8 ve IL-12 ile

kemokinlerin curcumin tarafından salınımının düzenlendiği ve bu etkiye transkripsiyon faktörlerinden NF-kB ile Arh reseptörlerinin aracılık ettiği düşünülmektedir (Jagetia ve Aggarwal 2007).

Son yıllarda yapılan birçok araştırmada; curcuminin antikarsinojenik etkileri araştırılmış ve güçlü antikarsinojenik etkiye sahip olduğu belirlenen bu bileşiğin kanserin başlangıç ve gelişme periyotlarında anti-karsinojen ajan olarak kullanılabileceği iddia edilmiştir (Wang ve ark. 1992, Rao ve ark. 1995, Mohan ve ark. 2000, Perkins ve ark. 2002, Siwak ve ark. 2005). Inano ve arkadaşları 2000'de, normal diyetle beslenen ve X ışınına maruz bırakılan ratlarda meme tümörü oluşma oranının % 70.3 olduğunu, buna karşın, diyetlerine %1 oranında curcumin ilave edilen ve aynı şekilde X ışınına maruz bırakılan ratlarda bu oranın % 18.5' e kadar düştüğünü belirlemişlerdir. Aynı çalışmada (Inano ve ark. 2000), 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-DMBA ve TPA verilmesi ile deri kanseri oluşturulmuş bir çalışmada (Limtrakul ve ark. 1997), curcumin verilen farelerde deri kanseri oluşma oranının, curcumin verilmeyen hayvanlara göre belirgin derecede azaldığı, ayrıca curcumin kaynaklı herhangi bir yan etkinin oluşmadığı gözlenmiştir. Yukarıda belirlenen nedenlerden dolayı, curcuminin anti-karsinojenik etki amacıyla güvenli bir şekilde kullanılabileceği ileri sürülmüştür (Limtrakul ve ark. 1997, Aggarwal ve ark. 2003). Curcumin tarafından oluşturulan anti-karsinojenik etkinin; bileşiğin anti-inflamatuvar, anti-oksidan, immunomodulator etkilerinin bir sonucu olduğu ve anılan etkinin de aynı mekanizmalar aracılığıyla olduğu

düşünülmektedir (Cialino ve ark. 1998, Thapliyal ve ark. 2001, Surh ve Chun 2006).

Curcuminin, oluşturduğu bu temel etkiler dışında, pek çok büyüme faktörü ve enzim sentezinde değişimlere neden olarak, sistemsel bir takım etkiler de oluşturduğu saptanmıştır (Korutla ve Kumar 1994, Smith ve ark. 2004). İnsan epidermal büyüme faktörünün baskılanması ile kanserin ilerleme periyodunda anjiyogenezisden sorumlu olan endotelial büyüme faktörü baskılanmasının, curcumin tarafından oluşturulan temel etkilerden biri olduğu belirlenmiştir (Mohan ve ark. 2000, Gururaj ve ark. 2002, Yoysungnoen ve ark 2006).

### **1.2.3. Farmakokinetik Özellikleri**

Curcuminin farmakokinetik özellikleri ile ilgili olarak yapılan çalışmalarda, başlangıçta farklı bulgular elde edilse de son yıllarda, gelişen teknoloji ile adı geçen bileşiğin farmakokinetik özellikleri tam olarak ortaya konulmuştur (Sharma ve ark. 2006). Wahlstrom ve Blennow (1978), ağız yolu ile alınan curcuminin % 75 nin değişmeden feçes yolu ile çok az miktarda da idrarla atıldığını belirlemiş, bununla birlikte, emilim oranının ise çok düşük düzeylerde olduğunu saptanmışlardır. Buna karşın, Ravindranath ve Chandrasekhara 1980'de, diyetle alınan curcuminin % 60 oranında emildiğini ve büyük oranda idrar yolu ile atıldığını ileri sürmüşlerdir. Bileşiği H<sup>+</sup> iyonu ile işaretleme yöntemi (Milobedzka ve ark. 1910) sayesinde, curcuminin farmakokinetik özellikleri son yıllarda tam olarak ortaya konmuştur (Ravindranath ve Chandrasekhara 1981a). Buna göre diyetle alınan curcuminin büyük bir kısmının gaita yolu ile atıldığı ve vücuttan uzaklaştırılan kısmın, üçte birinin hiçbir değişikliğe uğramadığı belirlenmiştir.

Damar ve periton içi uygulamalarla vücuda verilen curcuminin ise uygulamadan hemen sonra hızlı bir şekilde safra kanallarına geçtiği ve burada metabolize edilerek yine gaita yolu ile atıldığı tespit edilmiştir (Holder ve ark. 1978, Ravindranath ve Chandrasekhara 1981a,b). Ayrıca curcuminin, vücutta glukronik asit (glukronidasyon) ve sülfatla (sülfasyon) birleştirilerek metabolize edildiği (Ireson ve ark. 2001) 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 (Wang ve ark. 1997, Wang ve ark. 2006). Böylece curcuminin, glukronidasyon ve sülfasyon yolu ile metabolize edilen, büyük oranda gaita yolu ile atılan, biyoyararlanımı düşük ve yarı ömrü oldukça kısa olan bir bileşik olduğu sonucuna varılmıştır (Wang ve ark. 1997, 2006).

#### **1.2.4. Farmakolojik Kullanımı**

Son yarım yüzyıl boyunca, curcuminin farmakolojik kullanım alanlarının tespiti amacıyla, pek çok deneysel araştırma yapılmasına karşın; bu bileşiğin ilaç olarak kullanılabilmesi için gerekli sistematik inceleme henüz gerçekleştirilememiştir. Yapılan bazı araştırmalarda; yangı ile seyereden pankreatit (Gukovsky ve ark. 2003), arthrit (Joe ve ark. 1997), enfeksiyöz bağırsak hastalıkları (Holt ve ark. 2005), kolit (Sugimoto ve ark. 2002), gastrit (Kim ve ark. 2005), ateş (Lee ve ark. 2003) ve alerji (Ram ve ark. 2003) gibi hastalıkların erken dönemlerinde curcuminle tedavinin başarılı sonuçlar verdiği tespit edilmiştir. Ayrıca, curcuminin, skleroderma (Tourkina ve ark. 2004), psoriasis (Bosman ve ark. 1994), multiple skleroz (Verbeek ve ark. 2005) ile diabet (Kuroda ve ark. 2005) gibi çeşitli otoimmün hastalıkların tedavisinde

kullanıldığı ve olumlu sonuçlar verdiği belirlenmiştir. Curcuminin, adı geçen hastalıklara karşı, antiinflamatuvar özelliği aracılığında etki gösterdiği belirlenmiş ancak, kansere karşı gösterdiği olumlu etkilerin mekanizması henüz tam olarak ortaya konulamamıştır ( Aggarwal ve ark. 2006). Bileşiğın, en fazla denendiğı ve en önemli farmakolojik etkisi olan kanser tedavisine ilişkin birden fazla mekanizmayla etki oluşturduğı ileri sürölmektedir (Surh ve Chun. 2006). Bu etkilerin başında; curcuminin değışik doku ve organlarda, tümör baskılayıcı genlerin indüksiyonu ve antiapoptotik gen proliferasyonunun baskılanmasının geldiğı belirlenmiştir (Bhaumik ve ark. 1999, Bush ve ark. 2001). Bununla birlikte, aynı etkinin; tümörün tüm dokulara yayılmasında aracılık eden matriks metalloproteinaz (MMPs) ile adhezyon molekölü salınımının azaltılması, anjiyojenik sitokinler aracılığında tümörün anjiyogenezisinin baskılanması ve son olarak antiinflamatuvar etkinlik aracılığında gerçekleşebileceğı tespit edilmiştir (Surh ve Chun. 2006). Şekil 7’de curcuminin kullanıldığı hastalıkların bir listesi sunulmuştur.



Şekil 7: Tedavisinde curcumin denenilen hastalıklar.  
Kaynak: Aggarwal ve ark., 2006

Değişik sebeplerle, çevreye yayılan dioksinli bileşiklerin insan ve hayvanlarda Arh reseptörlerini etkileyerek bağışıklık sistemini baskıladıkları ve sonuçta kanserin gelişme periyodunu hızlandırdıkları bilinmektedir. Bu nedenle, aynı reseptörler üzerinden etki oluşturan, curcumin gibi bitkisel bileşiklerin, dioksin ve benzeri bileşiklerin neden olduğu bağışıklık sistemi baskılanmasını belli oranlarda engelleyebileceği düşünülmektedir. Bu hipotezden yola çıkarak, bu araştırmada; dioksin zehirlenmelerinde model olarak kullanılan 2,3,7,8-TCDD'nin ratlarda, bağışıklık sistemi parametrelerinden, Immunoglobulin ( Ig G, M, A), kompleman (C3, C4) ve bazı sitokinlerin (IL-12, IL-13, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ ) düzeylerinde oluşturduğu değişikliklerin tespiti ve bu olumsuz etkilerin curcumin tarafından hangi oranda engellenebileceğinin belirlenmesi amaçlanmıştır.



## **2. Gereç ve Yöntem**

### **2.1. Kimyasal maddeler**

Çalışmada kullanılan curcumin ( Cat No: S-31103 ) Merck ( Darmstadt, Germany ), 2,3,7,8-TCDD (Cat No: M-613) ise Accustandart (New Haven, USA) firmalarından temin edildi. İmmunolojik analizler için kullanılan, Rat INF- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  kitleri eBioscience (San Diego, CA, USA), Rat IL-12, IL-13 kitleri Biosource (Camarillo, CA, USA), Rat Ig G, M, A kitleri Alpha Diagnostic (San Antonio, USA) ve rat kompleman C3,C4 kitleri ise Kamiya (Seattle, USA) firmalarından satın alındı.

### **2.2. Hayvan Materyali**

Çalışmada en az 250 gr ağırlığında, 3-4 aylık, 128 adet Wistar albino ırkı dişi rat kullanıldı. Kullanılan deney hayvanları Fırat Üniversitesi, deney hayvanları ünitesinden temin edildi. Deneye alınan, hayvanlara yem ve su ad-libitum olarak sunuldu. Kontrol ve deney grupları aşağıdaki şekilde oluşturuldu.

Kontrol Grubu: Herhangi bir ilaç verilmeyen sadece 0,5 ml mısır yağının oral yolla uygulandığı grup. (n=32)

2,3,7,8-TCDD Grubu: 2  $\mu\text{g}/\text{kg}$  dozunda 2,3,7,8-TCDD'nin 0,5 ml mısır yağı içerisinde oral yolla uygulandığı grup. (n=32)

Curcumin Grubu: 0,5 ml mısır yağı içerisinde çözdürülen 100 mg/kg dozunda curcuminin oral yolla uygulandığı grup. (n=32)

2,3,7,8-TCDD+Curcumin grubu 1: Ratlara 2 µg/kg dozunda 2,3,7,8- TCDD ve 100 mg/kg Curcumin'in oral yolla uygulandığı grup. (n=32)

### **2.3. Kan alma**

Bütün hayvanlara, 60 gün boyunca gün aşırı olarak, sonda yardımıyla ilaç uygulamaları yapıldı. İlaç uygulamalarının başladığı günden itibaren tüm gruplardan 15, 30, 45 ve 60. günlerde 8'er hayvandan, anestezi altında, kalpten punksiyon yoluyla 4 kez kan alındı.

### **2.4. İmmunolojik Analizler**

Sitokin, immunoglobulin ve kompleman analizleri için her grupta sekiz hayvandan alınan 4 ml kan, oda sıcaklığında 2500'g de 10 dk santrifüj edilerek serumları ayrıldı ve analiz yapılincaya kadar -80 °C de saklandı.

Rat serumlarında immunoglobülin (Ig A, Ig G, Ig M), kompleman (C3, C4,) ve sitokin (IL-12, IL-13, IFN-γ, TNF-α) düzeyleri uygun rat kitleri kullanılarak Triturus Grifols marka kapalı sistem ELİSA yöntemiyle ölçüldü.

#### **2.4.1. Serum TNF- α ve IFN-γ analizleri**

Analiz için, alınan kit içerisinde bulunan 96 kuyucuklu ELİZA pleytinin her kuyucuğuna yine kit içerisinde hazır bulunan coating buffer'dan 100 µl konularak 1 gece 4 °C de inkube edildi. Daha sonra kuyucuklardaki sıvı emilerek kuyucuklar yıkama solusyonuyla 5 kere yıkandı ve bu işlem her inkubasyon sonrası aynı şekilde tekrarlandı. Her kuyucuğa, 200 µl sulandırıcı konulduktan

sonra yine oda sıcaklığında 1 saat inkubasyona bırakıldı. İlgili kuyucuklara 100 er  $\mu$ l standart ve serum örnekleri konularak 2 saat inkubasyon gerçekleştirildikten sonra 100  $\mu$ l detection antikor konularak oda sıcaklığında tekrar 1 saat inkubasyona bırakıldı. Bu kuyucuklara 100  $\mu$ l avidin HRP konularak, oda sıcaklığında 30 dk. bekletildi ve her kuyucuğa 100  $\mu$ l substrat solusyonu konularak oda sıcaklığında 15 dk inkube edildi. Son olarak, kuyucuklara 50  $\mu$ l stop solusyonu konularak reaksiyon durduruldu ve pleyt 450 nm dalga boyunda okunarak sonuçlar elde edildi.

#### **2.4.2. Serum IL-12 ve IL-13 analizleri**

Kullanıma hazır işaretlenmiş pleytin ilgili kuyucuklarına standart, kontrol ve serum örneklerinden 100'er  $\mu$ l konulduktan sonra her kuyucuğa standart sulandırıcı buffer'dan 50  $\mu$ l konularak hafifçe çalkalandı ve oda sıcaklığında 2 saat inkubasyona bırakıldı. Kuyucuklar içerisindeki solusyon emilerek alındı ve her kuyucuğa 400  $\mu$ l yıkama solusyonu konularak yıkama işlemi yapıldı, aynı yıkama işlemi her inkubasyondan sonra tekrarlandı. Her kuyucuğa, 100  $\mu$ l biotin konjugatdan 100  $\mu$ l konularak hafifçe çalkalandı ve 1 saat oda sıcaklığında inkubasyona bırakıldı daha sonra bu kuyucuklara 100'er  $\mu$ l Streptavidin-HRP solusyonu konuldu ve yine 30 dk inkube edildi. 100  $\mu$ l stabilize kromojen konulan pleytin 30 dk. inkube edilmesinin ardından, aynı kuyucuklara 100'er  $\mu$ l stop solusyonu konularak ELİZA cihazında 450 nm dalga boyunda sonuçlar okundu.

### **2.4.3 İmmünoglobülin (IgG, IgM, IgA) Analizleri**

IgG, IgM ve IgA analizlere her parametre için hazırlanmış uygun rat kitleri kullanılarak aynı prosedüre göre yapıldı. Pleytin her kuyucuğuna 200-300 µl yıkama solusyonu konuldu ve pleyt 3 kez yıkandı, aynı yıkama işlemi her inkubasyon işlemi sonrası tekrarlandı. İlgili kuyucuklara, 20 µl standart, 80 µl serum örneklerinden konularak, oda sıcaklığında 60 dk inkube edildikten sonra her kuyucuğa 100 µl HRP konjugat konularak yine oda sıcaklığında 30 dk inkube edildi. Kuyucuklara, 100 µl TMB solusyonu eklenip 15 dk inkube edilmesinin ardından 100'er µl stop solusyonu konularak reaksiyon durduruldu ve ELİZA okuyucuda 450 nm dalga boyunda sonuçlar okundu.

### **2.4.4. Serum Kompleman (C3, C4) Analizleri**

Kullanıma hazır işaretlenmiş pleytin ilgili kuyucuklarına 100'er µl standart, kontrol ve serum örneklerinden konulup oda sıcaklığında 20 dk inkube edildi. Daha sonra, kuyucuklardaki solusyonlar uzaklaştırılarak, her kuyucuğa 200 µl yıkama solusyonu konuldu ve pleyt 3 kez yıkandı, aynı yıkama işlemi her inkubasyondan sonra tekrarlandı. Her kuyucuğa 100'er µl enzim-antikor konjugat konularak oda sıcaklığında 20 dk inkube edilmesinin ardından kuyucuklara 100 µl TMB substrat solusyonundan konuldu ve oda sıcaklığında 10 dk inkubasyona bırakıldı. Son olarak kuyucuklara 100 µl Stop solusyonu konularak reaksiyon durduruldu ve sonuçlar ELİZA cihazında 450 nm dalga boyunda okundu.

## **2.5. İstatistik**

Elde edilen verilerin istatistiksel analizleri SPSS 12.0 programı kullanılarak gerçekleştirildi. Gruplar arasındaki farklılıkların tespiti, Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA-Tukey) testi, aynı grup içinde zamana bağlı değişikliklerin belirlenmesi ise bağımlı T testi kullanılarak hesaplandı.

### 3. Bulgular

2,3,7,8-TCDD ve curcumin gruplarına ait serum TNF- $\alpha$  düzeyleri Tablo 4’de sunulmuştur. Tablo 4 incelendiğinde, 2,3,7,8 TCDD uygulanan gruptaki serum TNF- $\alpha$  düzeylerinin tüm zamanlarda, diğer gruplara göre zamana bağlı olarak istatistiksel olarak önemli ( $P<0.05$ ) düzeyde arttığı, curcumin verilen grupta ise yine zamana göre önemli ( $P<0.05$ ) derecede azaldığı görülmektedir.

Tablo 4: Serum TNF-  $\alpha$  düzeyleri (pg/ml  $\pm$  SEM, n=8).

	15.gün	30.gün	45.gün	60.gün
<b>TNF- <math>\alpha</math></b>				
Kontrol	72.88 $\pm$ 1.18 <sup>b</sup>	71.88 $\pm$ 1.23 <sup>b</sup>	71.66 $\pm$ 1.11 <sup>b</sup>	72.83 $\pm$ 1.01 <sup>b</sup>
TCDD	104.0 $\pm$ 2.37 <sup>Ca</sup>	113.48 $\pm$ 2.23 <sup>Ba</sup>	113.60 $\pm$ 2.28 <sup>Ba</sup>	121.75 $\pm$ 1.71 <sup>Aa</sup>
Curcumin	61.51 $\pm$ 2.22 <sup>Ac</sup>	58.51 $\pm$ 1.63 <sup>Ac</sup>	51.95 $\pm$ 0.73 <sup>Bd</sup>	48.46 $\pm$ 0.71 <sup>Bd</sup>
TCDD+Curcumin	60.81 $\pm$ 1.57 <sup>Bc</sup>	67.00 $\pm$ 2.15 <sup>Ab</sup>	64.15 $\pm$ 0.58 <sup>ABc</sup>	62.50 $\pm$ 1.51 <sup>ABc</sup>

Aynı satırda yer alan A,B,C harfleri istatistiksel açıdan önemli ( $P<0.05$ ) farklılıkları göstermektedir.

Aynı sütunda yer alan a,b,c,d harfleri istatistiksel açıdan önemli ( $P<0.05$ ) farklılıkları göstermektedir.

2,3,7,8-TCDD ve curcumin gruplarında yer alan ratlara ait serum IFN- $\gamma$  düzeyleri Tablo 5’de sunulmuştur. Elde edilen IFN- $\gamma$  değerlerinin kontrol ve deney gruplarında, zamana bağlı olarak bir değişim göstermediği, ancak aynı zaman dilimindeki tüm gruplar arasında istatistiksel olarak önemli ( $P<0.05$ ) farklılıkların bulunduğu görülmektedir.

Tablo 5: Serum IFN- $\gamma$  düzeyleri (pg/ml  $\pm$  SEM, n=8).

	15.gün	30.gün	45.gün	60.gün
<b>IFN-<math>\gamma</math></b>				
Kontrol	80.90 $\pm$ 2.22 <sup>b</sup>	81.18 $\pm$ 2.18 <sup>c</sup>	80.33 $\pm$ 2.63 <sup>c</sup>	80.41 $\pm$ 1.67 <sup>b</sup>
TCDD	68.20 $\pm$ 2.12 <sup>c</sup>	69.45 $\pm$ 2.00 <sup>d</sup>	65.15 $\pm$ 2.89 <sup>d</sup>	68.25 $\pm$ 2.59 <sup>c</sup>
Curcumin	95.13 $\pm$ 1.74 <sup>a</sup>	96.01 $\pm$ 1.96 <sup>a</sup>	97.13 $\pm$ 1.92 <sup>a</sup>	96.38 $\pm$ 1.58 <sup>a</sup>
TCDD+Curcumin	85.35 $\pm$ 1.97 <sup>b</sup>	88.08 $\pm$ 1.37 <sup>b</sup>	89.91 $\pm$ 1.84 <sup>b</sup>	90.13 $\pm$ 3.67 <sup>a</sup>

Aynı sütunda yer alan a,b,c,d harfleri istatistiksel açıdan önemli (P<0.05) farklılıkları göstermektedir.

Kontrol ve deney gruplarına ait serum IL-12 düzeyleri Tablo 6'da verilmiştir. Yapılan analizler sonucunda serum IL-12 düzeylerinin 2,3,7,8-TCDD uygulamasına bağlı olarak kontrol grubuna göre önemli (P<0.05) düzeyde azaldığı, curcumin uygulanan gruplarda ise aynı düzeylerin tüm gruplara göre belirgin düzeyde arttığı (P<0.05) görülmektedir. 2,3,7,8-TCDD+curcumin verilen gruptaki serum IL-12 değerlerinin zamana bağlı olarak istatistiksel açıdan önemli (P<0.05) oranda yükseldiği belirlenmiştir.

Tablo 6: Serum IL-12 düzeyleri (pg/ml  $\pm$  SEM, n=8).

	15. gün	30. gün	45. gün	60. gün
<b>IL-12</b>				
Kontrol	608.33 $\pm$ 4.40 <sup>b</sup>	615.41 $\pm$ 12.11 <sup>b</sup>	622.25 $\pm$ 16.07 <sup>b</sup>	611.50 $\pm$ 7.36 <sup>b</sup>
TCDD	401.58 $\pm$ 9.98 <sup>d</sup>	384.58 $\pm$ 8.16 <sup>d</sup>	381.50 $\pm$ 11.08 <sup>d</sup>	377.83 $\pm$ 25.74 <sup>d</sup>
Curcumin	803.33 $\pm$ 16.56 <sup>a</sup>	816.66 $\pm$ 4.21 <sup>a</sup>	826.41 $\pm$ 23.93 <sup>a</sup>	826.66 $\pm$ 8.01 <sup>a</sup>
TCDD+Curcumin	491.16 $\pm$ 10.78 <sup>Bc</sup>	520.33 $\pm$ 5.21 <sup>Bc</sup>	525.33 $\pm$ 10.35 <sup>Bc</sup>	555.58 $\pm$ 11.86 <sup>Ac</sup>

Aynı satırda yer alan A,B,C harfleri istatistiksel açıdan önemli (P<0.05) farklılıkları göstermektedir. Aynı sütunda yer alan a,b,c,d harfleri istatistiksel açıdan önemli (P<0.05) farklılıkları göstermektedir.

2,3,7,8-TCDD ve curcumin gruplarına ait serum IL-13 düzeyleri Tablo 7’de gösterilmiştir. Tablo 7 incelendiğinde, 2,3,7,8-TCDD verilen grupta yer alan ratlara ait serum IL-13 düzeylerinin diğer gruplara göre önemli ( $P<0.05$ ) düzeyde azaldığı tespit edilmiştir. Bunun yanında, curcumin verilen gruplara ait aynı değerlerin yine kontrol grubundakine göre önemli ( $P<0.05$ ) düzeyde yükseldiği belirlenmiştir. Serum IL 13 düzeylerinde, 2,3,7,8 TCDD ve curcumin verilen gruplarda süreye bağlı değişiklikler gözlenmezken, 2,3,7,8 TCDD+curcumin verilen grupta 15. gün değerinin 45. ve 60. günlere göre önemli ( $P<0.05$ ) değişiklik gösterdiği belirlendi.

Tablo 7: Serum IL-13 düzeyleri (pg/ml  $\pm$  SEM, n=8).

	15. gün	30.gün	45.gün	60.gün
<b>IL-13</b>				
Kontrol	58.40 $\pm$ 1.04 <sup>b</sup>	56.65 $\pm$ 0.70 <sup>b</sup>	56.69 $\pm$ 1.56 <sup>b</sup>	55.84 $\pm$ 1.55 <sup>c</sup>
TCDD	36.90 $\pm$ 1.36 <sup>d</sup>	34.73 $\pm$ 1.25 <sup>c</sup>	35.48 $\pm$ 1.25 <sup>c</sup>	36.29 $\pm$ 1.34 <sup>d</sup>
Curcumin	65.94 $\pm$ 1.41 <sup>a</sup>	66.49 $\pm$ 1.80 <sup>a</sup>	69.39 $\pm$ 1.61 <sup>a</sup>	70.83 $\pm$ 1.06 <sup>a</sup>
TCDD+Curcumin	52.37 $\pm$ .90 <sup>BCc</sup>	54.95 $\pm$ 1.93 <sup>Bb</sup>	59.00 $\pm$ 2.03 <sup>ABb</sup>	60.58 $\pm$ 1.45 <sup>Ab</sup>

Aynı satırda yer alan A,B harfleri istatistiksel açıdan önemli ( $P<0.05$ ) farklılıkları göstermektedir. Aynı sütunda yer alan a,b,c,d harfleri istatistiksel açıdan önemli ( $P<0.05$ ) farklılıkları göstermektedir.

Kontrol ve deney gruplarına ait serum Immunoglobülin (Ig A, M, G) düzeyleri Tablo 8’de sunulmuştur. 2,3,7,8-TCDD verilen grupta yer alan ratlara ait serum Ig G düzeyleri tüm gruplara göre önemli ( $P<0.05$ ) oranlarda azalırken, curcumin verilen gruplara ait aynı düzeylerin ise diğer gruplara göre önemli ( $P<0.05$ ) oranda yükseldiği belirlendi. Serum Ig M değerlerinin 2,3,7,8-TCDD verilen ratların serumlarında, kontrol ve diğer gruplara göre zamana bağlı olarak



istatistiki açıdan önemli ( $P<0.05$ ) düzeyde azaldığı, curcumin verilen grupta ise yine istatistiki açıdan önemli ( $P<0.05$ ) oranda arttığı tespit edildi. Serum Ig A düzeylerinin istatistiksel olarak herhangi bir değişiklik göstermediği belirlendi.

Tablo 8: Serum Immunoglobülin düzeyleri (mg/ml  $\pm$  SEM, n=8)

	15.gün	30.gün	45.gün	60.gün
<b>Ig-G</b>				
Kontrol	7.20 $\pm$ 0.05 <sup>b</sup>	7.32 $\pm$ 0.12 <sup>b</sup>	7.32 $\pm$ 0.17 <sup>b</sup>	7.18 $\pm$ 0.15 <sup>b</sup>
TCDD	6.16 $\pm$ 0.18 <sup>c</sup>	6.40 $\pm$ 0.19 <sup>c</sup>	6.46 $\pm$ 0.20 <sup>c</sup>	6.48 $\pm$ 0.03 <sup>c</sup>
Curcumin	7.71 $\pm$ 0.21 <sup>a</sup>	7.83 $\pm$ 0.13 <sup>a</sup>	7.85 $\pm$ 0.16 <sup>a</sup>	7.92 $\pm$ 0.10 <sup>a</sup>
TCDD+Curcumin	6.98 $\pm$ 0.05 <sup>b</sup>	7.12 $\pm$ 0.05 <sup>b</sup>	7.14 $\pm$ 0.06 <sup>b</sup>	7.22 $\pm$ 0.08 <sup>b</sup>
<b>Ig-M</b>				
Kontrol	0.65 $\pm$ 0.006	0.66 $\pm$ 0.015 <sup>ab</sup>	0.65 $\pm$ 0.020 <sup>ab</sup>	0.65 $\pm$ 0.019 <sup>b</sup>
TCDD	0.65 $\pm$ 0.016 <sup>A</sup>	0.61 $\pm$ 0.031 <sup>bAB</sup>	0.62 $\pm$ 0.034 <sup>bAB</sup>	0.55 $\pm$ 0.030 <sup>cB</sup>
Curcumin	0.70 $\pm$ 0.024	0.71 $\pm$ 0.011 <sup>a</sup>	0.73 $\pm$ 0.032 <sup>a</sup>	0.74 $\pm$ 0.030 <sup>a</sup>
TCDD+Curcumin	0.68 $\pm$ 0.018	0.67 $\pm$ 0.027 <sup>ab</sup>	0.66 $\pm$ 0.019 <sup>ab</sup>	0.67 $\pm$ 0.018 <sup>ab</sup>
<b>Ig-A</b>				
Kontrol	4.72 $\pm$ 0.03	4.74 $\pm$ 0.12	4.68 $\pm$ 0.20	4.76 $\pm$ 0.04
TCDD	4.72 $\pm$ 0.12	4.76 $\pm$ 0.13	4.74 $\pm$ 0.18	4.72 $\pm$ 0.16
Curcumin	4.70 $\pm$ 0.06	4.72 $\pm$ 0.04	4.72 $\pm$ 0.09	4.68 $\pm$ 0.18
TCDD+Curcumin	4.72 $\pm$ 0.08	4.68 $\pm$ 0.07	4.74 $\pm$ 0.11	4.72 $\pm$ 0.22

Aynı satırda yer alan A,B harfleri istatistiksel açıdan önemli ( $P<0.05$ ) farklılıkları göstermektedir. Aynı sütunda yer alan a,b,c harfleri istatistiksel açıdan önemli ( $P<0.05$ ) farklılıkları göstermektedir.

Tablo 9'da 2,3,7,8-TCDD ve curcumin gruplarında yer alan ratlara ait serum kompleman C3 ve C4 değerleri sunulmuştur. 2,3,7,8-TCDD verilen ratlardaki serum kompleman C3 değerlerinin kontrol grubuna göre önemli

(P<0.05) düzeyde arttığı, curcumin verilen gruplarda ise yine kontrol grubuna göre önemli (P<0.05) oranda azaldığı belirlendi.

Tablo 9: Serum kompleman düzeyleri (mg/ml  $\pm$  SEM, n=8).

	15.gün	30.gün	45.gün	60.gün
<b>Kompleman C3</b>				
Kontrol	2.78 $\pm$ 0.01 <sup>b</sup>	2.75 $\pm$ 0.13 <sup>b</sup>	2.80 $\pm$ 0.17 <sup>b</sup>	2.81 $\pm$ 0.02 <sup>a</sup>
TCDD	3.60 $\pm$ 0.04 <sup>a</sup>	3.39 $\pm$ 0.12 <sup>a</sup>	3.32 $\pm$ 0.05 <sup>a</sup>	3.20 $\pm$ 0.20 <sup>a</sup>
Curcumin	2.29 $\pm$ 0.16 <sup>c</sup>	2.09 $\pm$ 0.12 <sup>c</sup>	2.04 $\pm$ 0.10 <sup>c</sup>	1.87 $\pm$ 0.19 <sup>b</sup>
TCDD+Curcumin	2.81 $\pm$ 0.19 <sup>b</sup>	2.82 $\pm$ 0.02 <sup>b</sup>	2.82 $\pm$ 0.04 <sup>b</sup>	2.84 $\pm$ 0.10 <sup>a</sup>
<b>Kompleman C4</b>				
Kontrol	1.16 $\pm$ 0.03	1.18 $\pm$ 0.09	1.17 $\pm$ 0.04	1.18 $\pm$ 0.11
TCDD	1.15 $\pm$ 0.13	1.16 $\pm$ 0.11	1.16 $\pm$ 0.04	1.18 $\pm$ 0.16
Curcumin	1.18 $\pm$ 0.19	1.18 $\pm$ 0.18	1.16 $\pm$ 0.08	1.19 $\pm$ 0.09
TCDD+Curcumin	1.17 $\pm$ 0.02	1.18 $\pm$ 0.11	1.16 $\pm$ 0.09	1.16 $\pm$ 0.08

Aynı sütunda yer alan a,b,c harfleri istatistiksel açıdan önemli (P<0.05) farklılıkları göstermektedir.

#### 4. Tartışma ve Sonuç

Bu güne kadar yapılan bir çok çalışmada (Vos ve Moore 1974, Prell ve ark. 2000, Kerkvliet 2002a) immun sistemin, 2,3,7,8-Tetraklorodibenzo-p-dioksin (TCDD) gibi halojenli poliaromatik hidrokarbon yapısındaki bileşikler tarafından olumsuz yönde etklendiği ortaya konulmuştur. Ayrıca, deney hayvanlarının 2,3,7,8-TCDD'ye düşük dozlarda maruz kalması durumunda bile, hücrel ve humoral immun yanıtlarında baskılanma olduğu, bunun sonucunda infeksiyöz hastalıklar ile tümör oluşumu ve yayılmasında artışlar şekillendiği belirlenmiştir (Vos ve Luster 1989, Holsapple ve ark. 1991b). Dioksin ve benzeri bileşiklerin, bağışıklık sistemi üzerindeki bu etkilerinin, çoğunlukla Arh (aril hidrokarbon) reseptörleri aracılığında oluştuğu bilinmektedir (Kerkvliet ve ark. 2002b, Amakura 2003, Nohara ve ark. 2005). Bu olumsuz etkinin engellenebilmesi amacıyla, bitkisel kökenli bileşiklerden biri olan curcuminin, bağışıklık sistemi üzerinde olumlu etkilerinin araştırıldığı bu çalışmadan pozitif sonuçlar elde edildi. Curcuminin immun sistem üzerine olan olumlu yöndeki etkilerinin de dioksinlerde olduğu gibi yine Arh reseptörleri aracılığında oluşması; elde edilen pozitif sonucun, aynı reseptörlere yarışmalı olarak bağlanması ile açıklanabilir (Cialino ve ark. 1998, Guatam ve ark. 2007).

Yapılan bazı çalışmalarda (Moos ve ark. 1994, Herdegen ve Casey 1995, Fan ve ark. 1997, Moos ve ark. 1997) 2,3,7,8-TCDD'nin, aktif makrofajlar tarafından salgılanan ve birçok immun sistem hücresinin uyarılmasından sorumlu olan ayrıca, yangısal reaksiyonlarda da görevli proinflamatuvar bir sitokin olan TNF- $\alpha$ 'nın, serumdaki düzeyini arttırdığı belirlenmiştir. Yapılan bu çalışmada, 2  $\mu$ g/kg dozunda verilen 2,3,7,8-TCDD'nin serum TNF- $\alpha$  düzeyini zamana bağlı

olarak istatistiki açıdan önemli ( $P<0.05$ ) oranda yükselttiği ve bu sonucun, daha önce yapılan aynı yöndeki çalışmalarla paralellik gösterdiği tespit edildi. Bu sonuç; Kuhad ve arkadaşları tarafından yapılan (2007) ve cisplatin verilen ratlarda artan TNF- $\alpha$  düzeyi ile septik ratlarda yükselmiş olan TNF- $\alpha$  düzeylerinin, curcumin verilmesiyle önemli oranda azaldığının belirtildiği çalışmalarla da (Siddiqui ve ark. 2006) desteklenmiştir. Yapılan bu çalışmadan elde edilen sonuçlar incelendiğinde; yalnızca curcumin verilen grupta yer alan ratların serum TNF- $\alpha$  düzeylerinin kontrol grubuna göre, zamana bağlı olarak, istatistiki açıdan önemli ( $P<0.05$ ) düzeyde azaldığı belirlenmiştir. 2,3,7,8-TCDD ve curcuminin birlikte verildiği grupta yer alan ratlarda ise serum TNF- $\alpha$  düzeylerinin yalnız 2,3,7,8-TCDD verilen grupta yer alan ratlara göre önemli ( $P<0.05$ ) derecede düşük olduğu ve curcuminin 2,3,7,8-TCDD'nin serum TNF- $\alpha$  düzeyleri üzerindeki arttırıcı etkisini, önemli ( $P<0.05$ ) oranda engellediği tespit edilmiştir. Oluşan bu etkinin; curcumin tarafından Arh reseptörlerinin uyarılmasıyla beraber kandaki CD4 hücre oranında artış ve bu artışa bağlı olarak TNF- $\alpha$  salınımını baskılayan serum IL-13 seviyesindeki yükselmeden kaynaklandığı düşünülmektedir.

Yardımcı T lenfosit (Th1) hücreleri tarafından üretilen IL-12; IFN- $\gamma$  ve IL-8 gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımına neden olarak hücrel immun yanıtın düzenlenmesinde görevli olan bir sitokindir (Sieling ve ark. 1994, Trinchieri ve Scott 1995, Lan ve ark. 1996). IFN- $\gamma$ 'nın ise makrofajlar, nötrofiller ve doğal öldürücü hücreleri (NK) uyararak, bunların litik kapasitesini arttıran ve bu nedenle yangısal olaylar ile hücrel bağışıklıkta anahtar rol oynayan önemli sitokinlerden olduğu bilinmektedir (Murray 1994, Paul ve Seder 1994). Dekrey ve

arkadaşları tarafından yapılan bazı çalışmalarda (Dekrey ve ark 1993, Dekrey ve Kerkvliet 1995); 2,3,7,8-TCDD'nin sitotoksik T lenfosit (Tc) aktivitesi ve bununla paralel olarak IFN- $\gamma$  ile IL-12 düzeyini azalttığı tespit edilmiştir. Ayrıca, atık yakma ünitelerinde çalışan işçiler üzerinde yapılan bir çalışmada (Oh ve ark. 2005) dioksinli bileşiklerin, serum IFN- $\gamma$  düzeyini azalttığı belirlenmiştir. Bunun yanında, Warren ve arkadaşlarının 2000 yılında yaptıkları araştırmada, influenza virüsü bulaştırılan farelerde yükselmiş olan IFN- $\gamma$  ve IL-12 düzeylerinin, 2,3,7,8-TCDD verilmesiyle azaldığı saptanmıştır. Yapılan bu çalışmada elde edilen sonuçlar değerlendirildiğinde; 2,3,7,8-TCDD verilen ratlarda serum IFN- $\gamma$  ve IL-12 düzeylerinin azaldığı ve bu sonuçların yukarıdaki araştırmacıların sonuçlarıyla aynı yönde olduğu tespit edilmiştir. Bununla birlikte, Nohara ve arkadaşları 2002 yılında, 20  $\mu\text{g}/\text{kg}$  dozunda oral yolla verilen 2,3,7,8-TCDD'nin farelerde IFN- $\gamma$  düzeyinde artmaya neden olduğunu ileri sürmüşlerdir. Bu çalışmadan elde edilen sonuçların, Nohara ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmanın bulguları ile farklılığının, söz konusu çalışmada 2,3,7,8-TCDD'nin 20  $\mu\text{g}/\text{kg}$  gibi çok yüksek bir dozda kullanımından kaynaklanabileceği görüşünderiz. Yapılan bir diğer çalışmada (Kang ve ark. 1999) *Listeria monositogenez* veya lipopolisakkarit ile uyarılmış olan fare dalak makrofaj hücre kültürlerine curcumin katılmasıyla elde edilen süpernatantta, IFN- $\gamma$  ve IL-12 düzeyinin azaldığı belirlenirken, benzer konuda yapılan başka bir çalışmada (Varalakshmi ve ark. 2008) ise curcuminin serum IFN- $\gamma$  düzeyini değiştirmedeği ancak IL-12 düzeyini yükselttiği tespit edilmiştir. Bu araştırma elde edilen sonuçlara bakıldığında; curcumin verilen grupta yer alan ratların serum IFN- $\gamma$  ve IL-12 düzeylerinin, Kang ve arkadaşlarının (1999) bulgularının aksine, Varalakshmi ve arkadaşlarının

sonuçlarında (2008) olduğu gibi önemli düzeyde yükseldiği belirlenmiş ve bu farklılığın çalışma ortamı farklılığı ile ortamda infeksiyöz bir etkenin bulunmamasından kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Ayrıca bu çalışmada; 2,3,7,8-TCDD ve curcuminin birlikte verildiği grupta yer alan ratların serum IFN- $\gamma$  ve IL-12 düzeylerinin ise kontrol grubundakilere yakın değerlerde olduğu ve uygulanan curcuminin 2,3,7,8-TCDD kaynaklı oluşan toksik etkileri büyük oranda engellediği belirlendi.

IL-13, Tip 2 yardımcı T lenfosit (Th2) hücreleri tarafından üretilen, makrofaj ve nötrofiller üzerine etkiyerek bazı yangısal sitokinlerin (TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8) oluşumunu baskılayan, B hücre ve sitotoksik T hücre uyarımı yapan tip 2 sitokinlerdendir (Röcken ve ark. 1996, Fort ve ark. 2001). Ito ve arkadaşları (2002), 2,3,7,8-TCDD'nin IL-13 gibi Th2 tip sitokinlerin (IL-4, IL-5) oluşumunu baskıladığını tespit etmiş, aynı şekilde Fujimaki ve arkadaşları (2002), ise 2,3,7,8-TCDD'nin Th2 kaynaklı sitokinler olan IL-4 ve IL-5'i önemli derecede baskıladığını belirlemişlerdir. Bu çalışmada; 2,3,7,8-TCDD verilen grupta yer alan ratların serum IL-13 düzeylerinin diğer gruplara göre önemli düzeyde azalarak konuyla ilgili olarak bugüne kadar yapılan diğer çalışmalarla, benzer sonuçlar gösterdiği tespit edildi. Curcuminin dalak makrofaj hücre kültürleri üzerine etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada (Kang ve ark. 1999) Th2 tip sitokin düzeylerinin arttığı ileri sürülmüştür. Bu çalışmanın sonuçları incelendiğinde, curcumin verilen grupta yer alan ratlarda Th2 tip bir sitokin olan serum IL-13 düzeyinin, yukarıdaki çalışmanın sonuçlarına benzer şekilde arttığı ve bu artışın serum TNF- $\alpha$  düzeyindeki azalmayla ilişkili olduğu görülmüştür. Sonuç olarak; 2,3,7,8-TCDD ve curcumin'in birlikte verildiği gruplarda, 2,3,7,8-TCDD'den

kaynaklanan immunsuppresif etkinin curcumin uygulanmasına bağlı olarak kısmen de olsa engellendiği tespit edilmiştir.

Humoral immünitinin en önemli bileşenlerinden biri olan immunglobulinler, vücut salgılarında yaygın olarak bulunur ve özel antijenik belirteçleri tanıyarak, antijenin etkisizleştirilmesini sağlarlar (Blackwell ve Alt 1989, Coutinho 1995). Plazma hücrelerine dönüşen B lenfositlerden salgılanan bu antikörlerin temel fonksiyonları virüsleri etkisizleştirme, bakteri çökeltme, kompleman bağlama, eozinofilik parazit öldürücülük, zehirsizleştirme, damar geçirgenliğini artırma ve bakteri opsonizasyonu yapmaktır (Nossal 1987, Blackwell ve Alt 1989). Yapılan çalışmalarda (Birbaum ve Tuomisto 2000, Baccarelli ve ark. 2002, Oh ve ark. 2005) dioksin maruz kalımlarda, serum immunoglobülin düzeylerinin azaldığı tespit edilmiştir. Baccarelli ve arkadaşları (2002), İtalya'daki seveso patlamasında 2,3,7,8-TCDD'ye maruz kalan kişilerde plazmada artan dioksin miktarıyla ilişkili olarak serum Ig G düzeyinin azaldığını ancak serum Ig A, Ig M, Kompleman C3 ve C4'ün plazmadaki 2,3,7,8-TCDD ile bir ilişkisinin olmadığını tespit etmişlerdir. Bununla birlikte; Oh ve arkadaşları 2005'de, atık yakma ünitelerinde dioksinli bileşiklere maruz kalan işçilerde serum immunoglobülin düzeylerinin (G, M, A, E) tümünün azaldığını belirlemiştir. South ve ekibi tarafından yapılan diğer bir çalışmada (1997) ise ratlara diyetle verilen curcuminin 40 mg/kg dozunda serum Ig G seviyelerinde önemli artışlara neden olduğu ve humoral immuniteyi arttırdığı belirlenmiştir. Yapılan bu çalışmada, 2,3,7,8-TCDD verilen ratlarda, serum Ig G ile Ig M düzeylerinin kontrol grubuna ve diğer gruplara göre önemli ( $P<0.05$ ) düzeyde azaldığı, bununla birlikte, serum Ig A düzeyinin değişmediği belirlenmiştir. Curcumin verilen

gruptaki ratlarda ise serum Ig G ve Ig M düzeylerinde önemli bir artış olduğu ancak yine Ig A düzeylerinde istatistikî açıdan önemli bir farklılığın olmadığı tespit edilmiştir. Her iki bileşiğin, birlikte verildiği grupta dioksinlerin neden olduğu Serum Ig M ve Ig G düzeyi azalmasının curcumin ile bir ölçüde dengelendiği, böylece humoral immunité baskılanmasının önlenebileceği belirlenmiştir.

Humoral bağışıklığın önemli elemanlarından olan kompleman sistemi; enzimatik özellikteki serum proteinleri ile bunların yan ürünlerinden oluşan, inflamatuvar peptitlerin (C3, C5) ve opsoninlerin (C4,C3b) ilgili yüzeylere kovalent bağlanmasıyla, membran saldırı komplekslerinin oluşmasına yol açan ve bir dizi preteolitik olayın oluşmasına aracılık eden bir sistemdir (Carroll ve Fischer 1997, Carroll 1998). Ott ve ekibi (1994) ile Mocarrelli ve arkadaşları (1986); dioksine maruz kalımlarda kompleman seviyesinin arttığını tespit etmişlerdir. Curcuminin ise kompleman C3 seviyesini azalttığı ve aktivasyonunu doza bağımlı olarak değiştirdiği, bu nedenle de merkezi sinir sisteminin nöroinflamatuvar bazı hastalıklarında (Alzheimer, multipleskleroz) kompleman kökenli tahribatı azalttığı belirlenmiştir (Kulkarni ve ark. 2005; Kulkarni ve ark. 2007). Yapılan bu çalışmada, curcumin verilen rat serumlarında kompleman C3 seviyesinin kontrol grubuna göre belirgin derecede ( $p<0.05$ ) azaldığı, bununla birlikte C4 seviyesinde herhangi bir değişikliğinin olmadığı tespit edilmiştir. 2,3,7,8-TCDD ve curcuminin birlikte verildiği grupta ise yalnız 2,3,7,8-TCDD verilen gruba göre serum C3 seviyesinde önemli bir azalmanın olduğu, bu nedenle curcuminin 2,3,7,8-TCDD den kaynaklı etkileri ters yönlü olarak değiştirdiği belirlenmiştir.



Sonuç olarak; 2,3,7,8-TCDD kaynaklı oluşan bağışıklık sistemi baskılanmasına karşı, 60 gün süreyle, 100 mg/kg dozunda verilen curcuminin humoral ile hücresele düzeyde bağışıklık sistemi üzerinde etkili olduğu belirlenmiştir. Zerdeçal bitkisinde bulunan ve aynı zamanda gıda katkı maddesi olarak kullanılan bu bileşimin, düşük dozlarda çeşitli yollarla alınması (baharat, gıda katkısı) sonucunda bağışıklık sistemi üzerinde olumlu yönde etki oluşturacağı ve bunun sonucunda kanserin gelişme periyodunda önemli katkıları olan dioksinli bileşiklerin; bağışıklık sistemi üzerindeki olumsuz etkilerine karşı kullanılabileceği düşünülmektedir. Curcuminin, bağışıklık sistemindeki 2,3,7,8-TCDD kaynaklı olumsuz etkileri, Arh reseptörlerini etkileyerek düzelttiği düşünülmekle birlikte, gelecekte hücre kültürlerinde yapılacak olan çalışmalarla hem kanserin periyotları üzerindeki etkilerinin hemde reseptörel düzeydeki mekanizmasının daha kesin bir şekilde ortaya konulacağı görüşündeyiz.

## 5. Kaynaklar:

1. Abas F., Lajis N.H., Shaari K., Israf D. A., Stanslas J., Yusuf U.K., and Raof S.M. 2005. Alabdane diterpene glucoside from the rhizomes of *Curcuma mangga*. *J. Nat. Prod.*, 68, 1090-1093.
2. Abbott B.D., Perdew G.H., Buckalew A.R. and Birnbaum L.S. 1994. Interactive regulation of Ah and glucocorticoid receptors in the synergistic induction of cleft palate by TCDD and hydrocortisone. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 128, 138-150.
3. Abbott B.D. and Birnbaum L.S. 1989. Cellular alterations and enhanced induction of cleft palate after coadministration of retinoic acid and TCDD. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 99, 287-301.
4. Abe Y., Hashimoto S., Horie T. 1999. Curcumin inhibition of inflammatory cytokine production by human peripheral blood monocytes and alveolar macrophages. *Pharmacol. Res.*, 39, 41-47.
5. Aggarwal B.B., Kumar A. and Bharti A.C. 2003. Anticancer potential of curcumin: Preclinical and clinical studies. *Anticancer Res.*, 23, 363.
6. Aggarwal B.B., Sundaram C., Malani N., Ichikawa H. 2006. Curcumin: The Indian Solid Gold. *The Molecular Targets and Therapeutic Uses of Curcumin in Health and Disease*. Ed. By Aggarwal B.B., Surh Y. C., Shishodia S. *Advances Exp. Med. And Bio.*, 595, 1-75.
7. Amakura Y., Tsutsumi T., Nakamura M., Kitagawa H., Fujino J., Sasaki K., Toyoda M., Yoshida T., Maitani T. 2003. Activation of the Aryl Hydrocarbon Receptor by Some Vegetable Constituents Determined Using in Vitro Reporter Gene Assay. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, 26, 4-532.
8. ATSDR (Agency for Toxic Substances and Diseases Registry). 1998. Toxicological Profile for Chlorinated Dibenzo-*p*-dioxins. Update. (Final Report). NTIS Accession No. PB99-121998. Atlanta, GA: Agency for Toxic Substances and Disease Registry., p. 729. URL: <http://www.atsdr.cdc.gov>.

9. Awasthi S., Pandya U., Singhal S.S., Lin J.T., Thiviyathan V., Seifert W.E.Jr., Awasthi Y. C., and Ansari G.A. 2000. Curcumin-glutathione interactions and the role of human glutathione S-transferase P1-1. *Chem. Biol. Interact.*, 128, 19-38.
10. Baccarelli A., Mocarelli P., Patterson D.G.Jr., Bonzini M., Pesatori A.C., Caporaso N., Landi M.T. 2002. Immunologic effects of dioxin: new results from Seveso and comparison with other studies. *Environ. Health Perspect.*, 110, 1169-73.
11. Badesha J.S., Maliji G. and Flaks B. 1995. Immunotoxic effects of prolonged dietary exposure of male rats to 2,3,7,8-Tetra-chlorodibenzo-p-dioxin. *European Journal of Pharmacology*, 203, 429-437.
12. Bae M.K., Kim S.H., Jeong J.W., Lee Y.M., Kim H.S., Kim S.R., Yun I., Bae S.K. and Kim K.W. 2006. Curcumin inhibits hypoxia-induced angiogenesis via down-regulation of HIF-1. *Oncol. Rep.*, 15, 1557-1562.
13. Balogun E., Hoque M., Gong P., Killeen E., Green C.J., Foresti R., Alam J. and Motterlini R. 2003. Curcumin activates the haem oxygenase-1 gene via regulation of Nrf2 and the antioxidant-responsive element. *Biochem. J.*, 371, 887-895.
14. Barclay L.R.C., Vinqvist M.R., Mukai K., Goto H., Hashimoto Y., Tokunga A., and Uno H. 2000. The antioxidant mechanism of curcumin: Classical methods are needed to determine antioxidant mechanism and activity. *Org. Lett.*, 2, 2841-2843.
15. Bestervelt L.L., Pitt J.A., Nolan C.J. and Piper W.N. 1993. TCDD alters pituitary-adrenal function II. Evidence for decreased bioactivity of ACTH. *Neurotoxicology and Teratology*, 15, 371-376.
16. Beuken s, A., Huang, H., Stieglitz, L. 1999. Dioxins from the sintering process. 1. particle charecteristation and SEM/ wet analysis of samples. *Organohalogen Comp.* 41, 109-112.
17. Bhaumik S., Anjum R., Rangaraj N., Pardhasaradhi B.V., and Khar A. 1999. Curcumin mediated apoptosis in AK-5 tumor cells involves the production of reactive oxygen intermediates. *FEBS Lett* 456, 311–314.

18. Birnbaum L.S. and Tuomisto J. 2000. Non-carcinogenic effects of TCDD in animals. *Food Additives & Contaminants*, 17, 275-288.
19. Birnbaum L.S. 1991. Developmental toxicity of TCDD and related compounds: species sensitivities and differences. *Banbury Report*, 35, 51-67.
20. Birnbaum L.S., McDonald M.M., Blair P.C., Clark A.M. and Harris M.W. 1990. Differential toxicity of 2,3,7,8 -tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) in C57BL/6 mice congenic at the Ah locus. *Fundamental and Applied Toxicology*, 15, 186-200.
21. Blackwell K. and Alt F.W. 1989. Mechanism and Developmental Program of Immunoglobulin Gene Rearrangement in Mammals. *Annual Review of Genetics*, 23, 605-636.
22. Bookstaff R.C., Moore R.W. and Peterson R.E. 1990. 2,3,7,8 -Tetrachlorodibenzo-p-dioxin increases the potency of androgens and estrogens as feedback inhibitors of luteinizing hormone secretion in male rats. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 104, 212-224.
23. Bosman B., 1994. Testing of lipoxigenase inhibitors, cyclooxygenase inhibitors, drugs with immunomodulating properties and some reference antipsoriatic drugs in the modified mouse tail test, an animal model of psoriasis. *Skin Pharmacol.*, 7, 324-334.
24. Bush J.A., Cheung Jr.K.J. and Li G. 2001. Curcumin induces apoptosis in human melanoma cells through a Fas receptor/caspase-8 pathway independent of p53. *Exp. Cell Res.*, 271, 305-314.
25. Carroll M.C. 1998. The Role Of Complement And Complement Receptors In Induction And Regulation Of Immunity. *Annual Review of Immunology*, 16, 545-568.
26. Carroll M.C., Fischer M.B. 1997. Complement and the immune response. *Current Opinion in Immunology*, 9, 64-69.
27. Chan M.M. 1995. Inhibition of tumor necrosis factor by curcumin, a phytochemical. *Biochem. Pharmacol.*, 49, 1551-1556.
28. Choi H., Chun Y.S., Kim S.W., Kim M.S., and Park J.W. 2006. Curcumin inhibits hypoxia-inducible factor-1 by degrading aryl hydrocarbon receptor

- nuclear translocator: A mechanism of tumor growth inhibition. *Mol. Pharmacol.*, 70, 1664-1671.
29. Churchill M., Chadburn A., Bilinski R.T., Bertagnolli M.M. 2000. Inhibition of intestinal tumors by curcumin is associated with changes in the intestinal immune cell profile. *J. Surg. Res.*, 89, 169-175.
  30. Ciolino H.P., Daschner P.J., Wang T.T.Y. and Yeh G.C. 1998. Effect of Curcumin on the Aryl Hydrocarbon Receptor and Cytochrome P450 1A1 in MCF-7 Human Breast Carcinoma Cells. *Biochemical Pharmacology*, 56, 197-206.
  31. Coutinho A. 1995. Natural autoantibodies. *Current Opinion in Immunology*, 7, 812-818.
  32. Cummings A.M., Metcalf J.L. and Birnbaum L.S. 1996. Promotion of endometriosis by 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-pdioxin in rats and mice: time-dose dependence and species comparison. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 138, 131-139.
  33. Dechatowongse T. 1976. Isolation of constituents from the rhizome of plai (*Zingiber cassumunar Roxb.*). *Bull Dept. Med. Sci.*, 18, 75.
  34. Dekrey G., Kerkvliet N.I. 1995. Suppression of cytotoxic T lymphocyte activity by 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin occurs in vivo, but not in vitro, and is independent of corticosterone elevation. *Toxicology*, 97, 105-112.
  35. Dekrey G.K., Stepan L.B., Fowles J.R., Kerkvliet N.I. 1993. 3,4,5,3',4',5'-Hexachlorobiphenyl-induced immune suppression: altered cytokine production by spleen cells during the course of allograft rejection. *J. Immunol.*, 150, 322A .
  36. DeVito, M.J., Jackson, J.A., Van Birgelen, A.P.J.M. and Birnbaum, L.S. 1997a. Reductions in hepatic retinoid levels after subchronic exposure to dioxinlike compounds in female mice and rats. *Fundamental and Applied Toxicology*, 36, 214.
  37. Donatus I.A., Sardjoko and Vermeulen N.P. 1990. Cytotoxic and cytoprotective activities of curcumin. Effects on paracetamol-induced

- cytotoxicity, lipid peroxidation and glutathione depletion in rat hepatocytes. *Biochem. Pharmacol.*, 39, 1869-1875.
38. Duke J.A. 2002. *CRC Handbook of Medicinal Spices*, 137-144. CRC Press.
  39. Ellenhorn M.J. and Barceloux D.G. 1988. Chlorophenoxy compounds and dioxin, In: *Medical Toxicology.*, Newyork, Elsevier Science publishing company, inc., 1093-1095.
  40. Emond C., Birnbaum L.S., De Vito M.J. 2004. Physiologically based pharmacokinetic model for developmental exposures to TCDD in rat. *Toxicological Sciences*,80, 115-133.
  41. Enan E., Liu P.C.C. and Matsumura F. 1992. 2,3,7,8 - Tetrachlorodibenzo-p-dioxin causes reduction of glucose transporting activities in the plasma membranes of adipose tissue and pancreas from the guinea pig. *Journal of Biological Chemistry*, 267, 29785-9791.
  42. EUCM (European Commission meeting) at Brussels. 2001. Fact Sheet on dioxin in feed and food. Published on 24.07.2001
  43. Fan F., Yan B., Wood G., Viluksela M., Rozman K.K. 1997. Cytokines (IL-1 $\beta$  and TNF $\alpha$ ) in relation to biochemical and immunological effects of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) in rats. *Toxicology*, 116, 9-16.
  44. Fernandez-Salguero P., Pineau T., Hilber T.D.M., McPhail T., Lee S.S.T., Kimura S., Nebert D.W., Rudikoff S., Ward J.M. and Gonzalez F.J. 1995. Immune system impairment and hepatic embrosis in mice lacking the dioxin-binding Ah receptor. *Science*, 268, 722-726.
  45. Fine J.S., Gasiewicz T.A., Fiore N.C. and Silverstone A.E. 1990. Prothymocyte activity is reduced by perinatal 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin exposure. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 255, 1-5.
  46. Flynn D.L., Rafferty M.F. and Boctor A.M. 1986. Inhibition of 5-hydroxy-eicosatetraenoic acid (5-HETE) formation in intact human neutrophils by naturally-occurring diarylheptanoids: inhibitory activities of curcuminoids and yakuchinones. *Prostaglandins. Leukot Med.*, 22, 357-360.
  47. Fort M.M., Cheung J., Yen D., Li J., Zurawski S.M., Lo S., Menon S., Clifford T., Hunte B., Lesley R., Muchamuel T., Hurst S.D., Zurawski G.,

- Leach M.W., Gorman D.M., Rennick D.M. 2001. IL-25 Induces IL-4, IL-5, and IL-13 and Th2-Associated Pathologies In Vivo. *Cell Press.*, 15, 985-995.
48. Fox T.R., Best L.L., Goldsworthy S.M., Mills J.J. and Goldsworthy T.L. 1993. Gene expression and cell proliferation in rat liver after 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin exposure. *Cancer Research*, 53, 2265-2271.
49. Fries G.F., Paustenbach D.J., Luksemburg W.J. 2002. Complete mass balance of dietary polychlorinated dibenzo-p-dioxins and dibenzofurans in dairy cattle and characterization of the apparent synthesis of hepta- and octachlorodioxins. *J. Agric. Food Chem.*, 50, 4226-4231.
50. Fujimaki H., Nohara K., Kobayashi T., Suzuki K., Eguchi-Kasai K., Tsukumo S., Kijima M., Tohyama C. 2002. Effect of a Single Oral Dose of 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin on Immune Function in Male NC/Nga Mice. *Toxicological Sciences*, 66, 117-124.
51. Furst P., Kruger C., Meemken H.A., Groebel W. 1989. PCDD and PCDF levels in human milk dependence on the period of lactation. *Chemosphere*, 18, 439-444.
52. Gasiewicz T.A. 1997. Dioxins and the Ah receptor: probes to uncover processes in neuroendocrine development. *Neurotoxicology*, 18, 393-414.
53. Gautam S.C., Gao X., Dulchavsky S. 2007. Molecular targets and therapeutic uses of curcumin. Edited by Aggarwal B.B., Surh Y.J., Shishodia S. Springer, 595, 321-341.
54. Gehrs B.C., Riddle M.M., Williams W.C. and Smialowicz R.J. 1997a. Alterations in the developing immune system of the F344 rat after perinatal exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. I. Effects on the fetus and the neonate. *Toxicology*, 122, 219-228.
55. Gehrs B.C., Riddle M.M., Williams W.C. and Smialowicz R.J., 1997b. Alterations in the developing immune system of the F344 rat after perinatal exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. II. Effects on the pup and the adult. *Toxicology*, 122, 229-240.
56. Geyer H.J., Schramm K.W., Feicht E.A., Behechti A., Steinberg C., Bruggemann R., Poiger H., Henkelmann B., Kettrup A. 2000. Half-lives of

- tetra-, penta-, hexa-, hepta-, and octachlorodibenzo-p-dioxin in rats, monkeys, and humans-a critical review. *Chemosphere*, 48, 631-644.
57. Görski J.R. and Rozman K. 1987. Dose-response and time course of hypothyroxinemia and hypoinsulinemia and characterization of insulin hypersensitivity in 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) treated rats. *Toxicology*, 44, 297-307.
  58. Gray L.E., Ostby J.S. and Kelce W.R. 1997a. A dose-response analysis of the reproductive effects of a single gestational dose of 2,3,7,8-tetra chlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) in male Long Evans hooded rat off spring. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 146, 11-20.
  59. Gray L.E., Wolf C., Mann P. and Ostby J.S. 1997b. In utero exposure to low doses of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) alters reproductive development of female Long Evans hooded rat of spring. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 146, 237-244.
  60. Gray L.E.Jr. and Ostby J.S. 1995. In utero 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo- p-dioxin (TCDD) alters reproductive morphology and function in female rat off spring. *Toxicology and Applied Pharmacology* , 133, 285-294.
  61. Grehl H., Grahmann F., Claus D. and Neundörfer B. 1993. Histologic evidence for a toxic polyneuropathy due to exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) in rats. *Acta Neurologica Scandinavica*, 88, 354-357.
  62. Gukovsky I., Reyes C.N., Vaquero E.C., Gukovskaya A.S. and Pandol S.J. 2003. Curcumin ameliorates ethanol and nonethanol experimental pancreatitis. *Am. J. Physiol. Gastrointest Liver Physiol.*, 284, 85-90.
  63. Gupta B. and Ghosh. 1999. Curcuma longa inhibits TNF-alpha induced expression of adhesion B. molecules on human umbilical vein endothelial cells. *Int. J. Immunopharmacol*, 21, 745-757.
  64. Gururaj A.E., Belakavadi M., Venkatesh D.A., Marme D. and Salimath B.P. 2002. Molecular mechanisms of anti-angiogenic effect of curcumin. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 297, 934-942.
  65. Hahn M.E. 2002. Aryl Hydrocarbon receptors: diversity and evaluation. *Chem. Biol. Interact.*, 141, 131-160.



66. Hakk H., Larsen G., Feil V. 2001. Tissue distribution, excretion, and metabolism of 1,2,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in the rat. *Chemosphere*, 42, 975-983.
67. Hamper D., IN (ed). 1986. *Magic and Medicine of Plants*. Pleasantville, NY, Reader's Digest Association.
68. Hebert C.D., Birnbaum L.S. 1987. The influence of aging on intestinal absorption of TCDD in rats. *Toxicol. lett.*, 37, 47-55
69. Hebert C.D., Harris M.W., Elwell M.R., and Birnbaum L.S. 1990a. Relative toxicity and tumor-promoting abilities of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD), 2,3,4,7,8-pentachlorodibenzofuran (PCDF) and 1,2,3,4,7,8-hexachlorodibenzofuran (HCDF) in hairless mice. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 102, 362-377.
70. Herdegen J.J., Casey I.C. 1995. The role of tumor necrosis factor in infections: patho physiology and clinical implications. *Infect med.*, 10, 3-11.
71. Holder G.M., Plummer J.L., and Ryan A.J. 1978. The metabolism and excretion of curcumin [1,7-bis-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-1,6-heptadiene-3,5-dione] in the rat. *Xenobiotica*, 8, 761-768.
72. Holsapple M.P., Snyder N.K. 1991a. Wood SC, Morris DL. A review of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin-induced changes in immunocompetence: 1991 update. *Toxicology*, 69, 219-255.
73. Holsapple M.P., Morris D.L., Wood S.C., Snyder N.K. 1991b. 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-Dioxin-Induced Changes in Immunocompetence: Possible Mechanisms. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 31, 73-100.
74. Holt P.R., Katz S., and Kirshoff R. 2005. Curcumin therapy in inflammatory bowel disease: A pilot study. *Dig. Dis. Sci.*, 50, 2191-2193.
75. Hong J., Bose M., Ju J., Ryu J. H., Chen X., Sang S., Lee M.J., and Yang C.S. 2004. Modulation of arachidonic acid metabolism by curcumin and related beta-diketone derivatives: effects on cytosolic phospholipase A(2), cyclooxygenases and 5-lipoxygenase. *Carcinogenesis*, 25, 1671-1679.
76. Hossain A., Tsuchiya S., Minegishi M., Osada M., Ikawa S., Tezuka F.A., Kaji M., Konno T., Watanabe M., Kikuchi H. 1998. The Ah receptor is not

involved in 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo- p-dioxin-mediated apoptosis in human leukemic T cell lines. *J. Biol. Chem.*, 273, 19853-8.

77. Huang H.C., Jan T.R., and Yeh S.F. 1992. Inhibitory effect of curcumin, an antiinflammatory agent, on vascular smooth muscle cell proliferation. *Eur. J. Pharmacol.*, 221, 381-384.

78. IARC (ed). 1997. IARC Working Group on the evaluation carcinogenic risks to humans: Polychlorinated dibenzo-para- dioxins an dibenzofurans. IARC Monogr. Eval. Carcinog. Risks Hum., vol. 69.

79. IEE  
(The Institution of Electrical Engineers) Savoy Place. 2001. Dioxins FactSheet URL: [www.theiet.org/factfiles/energy/dioxins.cfm?type=pdf](http://www.theiet.org/factfiles/energy/dioxins.cfm?type=pdf). London WC2R 0BL.

80. Inano H., Onoda M., Inafuku N. 2000. Potent protective action of curcumin on radiation-induced initiation of mammary tumorigenesis in rats. *Carcinogenesis*, 21, 1835-1841.

81. Ireson C., Orr S., Jones D.J., Verschoyle R., Lim C.K., Luo J.L., Howells L., Plummer S., Jukes R., Williams M., Steward W.P. and Gescher A. 2001. Characterization of metabolites of the chemopreventive agent curcumin in human and rat hepatocytes and in the rat in vivo, and evaluation of their ability to inhibit phorbol ester-induced prostaglandin E2 production. *Cancer Res.*, 61, 1058-1064.

82. Ito T., Inouye K., Fujimaki H., Tohyama C., Nohara K. 2002. Mechanism of TCDD-Induced Suppression of Antibody Production: Effect on T Cell-Derived Cytokine Production in the Primary Immune Reaction of Mice. *Toxicological Sciences*, 70, 46-54.

83. Jagetia G.C. and Aggarwal B.B. 2007. "Spicing Up" of the Immune System by Curcumin. *Journal of Clinical Immunology*, 27, No. 1.

84. Jain S.K., DeFilipps R.A. 1991. Medicinal Plants of India. Algonac, MI, Reference, p, 120

85. EAJ  
(Environment Agency of Japan). 1997. Dioxin Risk assessment Committee Report (in japanese) URL: [www.eic.or.jp](http://www.eic.or.jp).

86. EAJ (Environment Agency of Japan). 1999. Report on Tolerable daily intake (TDI) of dioxins and related compounds. URL: [www.eic.or.jp](http://www.eic.or.jp).
87. JMHW (Japan Ministry of Health Labor and Welfare). 1996. Interim Report of Studies on Dioxin Risk Assessment (in Japanese). URL: <http://www.mhlw.go.jp>
88. Joe B., Rao U.J., and Lokesh B.R. 1997. Presence of an acidic glycoprotein in the serum of arthritic rats: modulation by capsaicin and curcumin. *Mol. Cell Biochem.*, 169, 125-134.
89. Johnson K.L., Cummings A.M. and Birnbaum L.S. 1997. Promotion of endometriosis in mice by polychlorinated dibenzo- p-dioxins, dibenzofurans, and biphenyls. *Environmental Health Perspectives*, 105, 750-755.
90. Jonosek J. Hilscherova K., Blaha L., Holoubek I. 2006. Environmental xenobiotics and nuclear receptors- Interactions, effects and in vitro assessment. *Toxicology in vitro*, 20, 18-37.
91. Jovanovic S.V., Steenken S., Boone C.W., and Simic M.G. 1999. H-atom transfer is a preferred antioxidant mechanism of curcumin. *J. Am. Chem. Soc.*, 121, 9677-9681.
92. Jurek M.A., Powers R.H., Gilbert L.G. and Aust S.D. 1990. The effect of TCDD on acyl CoA:retinol acyltransferase activity and vitamin A accumulation in the kidney of male Sprague-Dawley rats. *Journal of Biochemistry and Toxicology*, 5, 155-160.
93. Kang B.Y., Song Y.J., Kim K.M., Choe Y.K., Hwang S.Y., Kim T.S. 1999. Curcumin inhibits Th1 cytokine profile in CD4+ T cells by suppressing interleukin-12 production in macrophages. *British Journal of Pharmacology*, 128, 380-384.
94. Kerkvliet N.I. 2002a. Recent advances in understanding the mechanisms of TCDD immunotoxicity. *International Immunopharmacology*, 2, 277-291.
95. Kerkvliet N.I., Shepherd D.M., Baecher-Steppan L.T. 2002b. Lymphocytes are direct, aryl hydrocarbon receptor (AhR)-dependent targets of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD): AhR expression in both CD4+ and CD8+ T cells is necessary for full suppression of a cytotoxic T lymphocyte response by TCDD. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 185, 146-52.

96. Kern P.A., Fishman R.B., Song W., Brown A.D., Fonseca V. 2002. The effect of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) on oxidative enzymes in adipocytes and liver. *Toxicology*, 28, 117-25.
97. Kim D.C., Kim S.H., Choi B.H, Baek N.I., Kim D., Kim M.J. and Kim K.T. 2005. Curcuma longa extract protects against gastric ulcers by blocking H2 histamine receptors. *Biol. Pharm. Bull.*, 28, 2220–2224.
98. Kociba R.J., Keeler P.A., Park C.N. and Gehring P.J. 1976. 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin: results of a 13-week oral toxicity study in rats. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 35, 553-574.
99. Korutla L. and Kumar R. 1994. Inhibitory effect of curcumin on epidermal growth factor receptor kinase activity in A431 cells. *Biochim. Biophys. Acta.*, 1224, 597-600.
100. Kuhad A., Pilkhwal S., Sharma S., Tirkey N., Chopra K. 2007. Effect of Curcumin on Inflammation and Oxidative Stress in Cisplatin-Induced Experimental Nephrotoxicity. *Agric. Food Chem.*, 55.
101. Kulkarni A.P., Ghebremariam Y.T., Kotwal G.J. 2005. Curcumin Inhibits the Classical and the Alternate Pathways of Complement Activation. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1056, 100–112.
102. Kulkarni A.P., Murthy K.H., Kotwal G.J. 2007. Study of interaction of curcumin, a potential anti-neuroinflammatory agent, with C3 and C3b using QCM-D technology. *Molecular Immunology*, 44, 200-201.
103. Kumar K.S., Kannan K., Giesy J.P., Masunaga S. 2002. Distribution and elimination of polychlorinated dibenzo-p-dioxins, dibenzofurans, biphenyls, and p,p'-DDE in tissues of bald eagles from the Upper Peninsula of Michigan. *Environ. Sci Technol.*, 36, 2789-96.
104. Kuramoto Y., Yamada K., Tsuruta O., Sugano M. 1996. Effect of natural food colorings on immunoglobulin production in vitro by rat spleen lymphocytes. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 60, 1712–1713.
105. Kuroda M., Mimaki Y., Nishiyama T., Mae T., Kishida H., Tsukagawa M., Takahashi K., Kawada T., Nakagawa K., and Kitahara M. 2005. Hypoglycemic effects of turmeric (*Curcuma longa* L. rhizomes) on genetically diabetic KK-Ay mice. *Biol. Pharm. Bull.*, 28, 937-939.

- 106.** Lampe V. and Milobedzka J. 1913. Ber. Dtsch. Chem. Ges., 46, 2235. Full Text via CrossRef.
- 107.** Lampe V., Milobedeska J. and Kostanecki V. 1910. Ber. Dtsch. Chem. Ges., 43, 2163.
- 108.** Lan A.S., Sigaroudinia M., Yeung M.C., Kohl S. 1996. Interleukin-12 induces interferon- $\gamma$  expression and natural killer cytotoxicity in cord blood mononuclear cells. *Pediatr. Res.*, 150-155.
- 109.** Lantz R.C., Chena G.J., Solyomb A.M., Jolad S.D., Timmermann B.N. 2005. The effect of turmeric extracts on inflammatory mediator production. *Phytomedicine*, 12, 445-452.
- 110.** Lavric E.D., Konnov A.A., De Ruyck J. 2005. Surrogate compounds for dioxins in incineration. A review. *Waste Manag.*, 25, 755-65.
- 111.** Lee J.J., Huang W.T., Shao D.Z., Liao J.F., and Lin M.T. 2003. Blocking NF-kappaB activation may be an effective strategy in the fever therapy. *Jpn. J. Physiol.*, 53, 367-375.
- 112.** Leung A. 1980. *Encyclopedia of Common Natural Ingredients Used in Food, Drugs, and Cosmetics*. New York, Wiley, 313-314
- 113.** Li X. and Liu X. 2005. Effect of curcumin on immune function of mice. *J. Huazhong. Univ. Sci. Technol. Med. Sci.* 25, 137-140.
- 114.** Limtrakul P., Lipigorngoson S., Namwong O., Apisariyakul A., and Dunn F.W. 1997. Inhibitory effect of dietary curcumin on skin carcinogenesis in mice. *Cancer Lett.*, 116, 197.
- 115.** Lin J.K. and Shih, C.A. 1994. Inhibitory effect of curcumin on xanthine dehydrogenase/oxidase induced by phorbol-12-myristate-13-acetate in NIH3T3 cells. *Carcinogenesis*, 15, 1717-2171.
- 116.** Lin F.H., Stohs S.J., Birnbaum L.S., Clark G., Lucier G.W. and Goldstein J.A. 1991. The effects of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) on the hepatic estrogen and glucocorticoid receptors in congenic strains of Ah responsive and Ah nonresponsive C57BL/6J mice. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 108, 129-139.
- 117.** Mably T.A., Bjerke D.L., Moore R.W. Gendron-Fitzpatrick, A. and Peterson R.E. 1992c. In utero and lactational exposure of male rats to 2,3,7,8-tetra c

- lorodibenzop-dioxin. 3. Effects on spermatogenesis and reproductive capability. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 114, 118-126.
- 118.** Mably T.A., Moore R.W. and Peterson R.E. 1992a. In utero and lactational exposure of male rats to 2,3,7,8-tetrachloro-dibenzo-p-dioxin. 1. Effects on androgenic status. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 114, 97-107.
- 119.** Mably T.A., Moore R.W., Goy R.W. and Peterson R.E. 1992b. In utero and lactational exposure of male rats to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. 2. Effects on sexual behavior and the regulation of luteinizing hormone secretion in adulthood. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 114, 108-117.
- 120.** Madhukar B.V., Brewster D.W. and Matsumura F. 1984. Effects of in vivo-administered 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin on receptor binding of epidermal growth factor in the hepatic plasma membrane of rat, guinea pig, mouse, and hamster. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 84, 7407-7411.
- 121.** Max S.R. and Silbergeld E.K. 1987. Skeletal muscle glucocorticoid receptor and glutamine synthetase activity in the wasting syndrome in rats treated with 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 15, 523-527.
- 122.** McKay G. 2002. Dioxin characterization, formation and minimization during municipal solid waste (MSW) incineration: *Rev. Chemical Engineering Jour.*, 86, 343-368.
- 123.** Milobedzka J., Kostanecki V., and Lampe V. 1910. *Structure. Chem. Ber.*, 43, 2163.
- 124.** Mimura J., Yamashita K., Nakamura K., Morita M., Takagi T.N., Nakao K., Ema M., Sogawa K., Yasuda M., Katsuki, M., and Fujii-Kuriyama Y. 1997. Loss of teratogenic response to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) in mice lacking the Ah (dioxin) receptor. *Genes to Cells*, 2, 645-654.
- 125.** Mistry K.J., Krishna M., and Bhattacharya R.K. 1997. Modulation of aflatoxin B1 activated protein kinase C by phenolic compounds. *Cancer Lett.*, 121, 99-104.

126. Mocarelli P., Marocchi A., Brambilla P., Gerthoux P., Young D.S., Mantel, N. 1986. Clinical laboratory manifestations of exposure to dioxin in children. A six-year study of the effects of an environmental disaster near Seveso, Italy. *JAMA.*, 256, No. 19.
127. Mohamad H., Lajis N.H., Abas F., Ali A.M., Sukari M.A., Kikuzaki H., and Nakatani N. 2005. Antioxidative constituents of *Etlingera elatior*. *J. Nat. Prod.*, 68, 285-288.
128. Mohan R., Sivak J., Ashton P., Russo L.A., Pham B.Q., Kasahara N., Raizman M.B., and Fini M.E. 2000. Curcuminoids inhibit the angiogenic response stimulated by fibroblast growth factor-2, including expression of matrix metalloproteinase gelatinase B. *J. Biol. Chem.*, 275, 10,405-10,512.
129. Moore R.W., Potter C.L., Theobald H.M., Robinson J.A. and Peterson R.E. 1985. Androgenic deficiency in male rats treated with 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 79, 99-111.
130. Moos A.B., Baecher-Steppan L., Kerkvliet N.I. 1994. Acute inflammatory response to sheep red blood cells in mice treated with 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin: the role of proinflammatory cytokines, IL-1 and TNF. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 127, 331-5.
131. Moos A.B., Oughton J.A., Kerkvliet N.I. 1997. The effects of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) on tumor necrosis factor (TNF) production by peritoneal cells. *Toxicology Letters*, 90, 145-153.
132. Murray H.W. 1994. Interferon-gamma and host antimicrobial defense: current and future clinical applications. *Am. J. Med.*, 97, 459-67.
133. Murray F.J., Smith F.A., Nitschke K.D., Humiston C.G., Kociba R.J. and Schwetz B.A. 1979. Three-generation reproduction study of rats given 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in the diet. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 50, 242-252.
134. Narasimhan T.R., Craig A., Arellano L., Harper N., Howie L., Menache M., Birnbaum L., and Safe S. 1994. Relative sensitivities of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin-induced CYP1A1 and CYP1A2 gene expression

- and immunotoxicity in female B6C3F1 mice. *Fundamental and Applied Toxicology*, 23, 598-607.
- 135.** Nishiumi S., Yoshida K., Ashida H. 2007. Curcumin suppresses the transformation of an aryl hydrocarbon receptor through its phosphorylation. *Biochemistry and Biophysics* 466, 267-273.
- 136.** Nohara K., Fujimaki H., Tsukumo S., Inouye K., Sone H., Tohyama C. 2002. Effects of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) on T cell-derived cytokine production in ovalbumin (OVA)-immunized C57Bl/6 mice. *Toxicology*, 172, 49-58.
- 137.** Nohara K., Pan X., Tsukumo S., Hida A., Ito T., Nagai H., Inouye K., Motohashi H., Yamamoto M., Fujii-Kuriyama Y., Tohyama C. 2005. Constitutively active aryl hydrocarbon receptor expressed specifically in T-lineage cells causes thymus involution and suppresses the immunization-induced increase in splenocytes. *J. Immunol.*, 174, 2770-7.
- 138.** Nossal G.J. 1987. Current concepts: immunology. The basic components of the immune system. *N. Engl. J. Med.*, 316, 1320-5.
- 139.** Oberg L.G., Anderson R., Rappe C. 1992. De novo formation of hepta- and octachlorodibenzo-p-dioxins from penta chlorophenol in municipal waste sludge. *Organohalogen Comp.*, 9, 351-354.
- 140.** Oberg L.G., Wagman N., Anderson R., Rappe C. 1993. De novo formation of PCDD/Fs in compost and sewage sludge-a status report. *Organohalogen Comp.*, 11, 297-302.
- 141.** Oh E., Lee E., Im H., Kang H.S., Jung W.W., Won N.H., Kim E.M., Sul D. 2005. Evaluation of immuno- and reproductive toxicities and association between immunotoxicological and genotoxicological parameters in waste incineration workers. *Toxicology*, 210, 65-80.
- 142.** Okey A.B., Franc M.A., Moffat I.D., Tijet N., Boutros P.C., Korkalainen M., Tuomisto J., Pohjanvirta R. 2005. Toxicological implications of polymorphisms in receptors for xenobiotic chemicals: The case aryl hydrocarbon receptor. *Toxicol. and App. Pharmacol.*, 207, 43-51.



- 143.** Ott M.G., Zober A., Germann C. 1994. Laboratory results for selected target organs in 138 individuals occupationally exposed to TCDD. *Chemosphere*, 29, 2423-37.
- 144.** Panteleyev A.A., Thiel R., Wanner R., Zhang J., Roumak V.S., Paus R., Neubert D., Henz B.M. and Rosenbach T. 1997. 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) affects keratin 1 and keratin 17 gene expression and differentially induces keratinization in hairless mouse skin. *Journal of Investigative Dermatology*, 108, 330-335.
- 145.** Park C.H., Hahm E.R., Park S., Kim H.K., and Yang C.H. 2005. The inhibitory mechanism of curcumin and its derivative against beta-catenin/Tcf signaling. *FEBS Lett.*, 579, 2965-2971.
- 146.** Patterson D.G., Needham L.L., Pirkle J.L., Roberts D.W., Bagby J., Garrett W.A., Andrews J.S., Falk H., Bernert J.T., Sampson E.J. 1988. Correlation between serum and adipose tissue levels of 2,3,7,8-TCDD in 50 persons from missouri. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*, 17, 139-143.
- 147.** Paul W.E., Seder R.A. 1994. Lymphocyte responses and cytokines. *Cell*. 28, 241-51.
- 148.** Perkins S., Verschoyle R.D., Hill K., Parveen I., Threadgill M.D., Sharma R.A., Williams M.L., Steward W.P., Gescher A.J. 2002. hemopreventive efficacy and pharmacokinetics of curcumin in the min/+mouse, a model of familial adenomatous polyposis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.*, 11, 535-540.
- 149.** Pohjanvirta R. and Tuomisto J. 1994. Short-term toxicity of 2,3,7,8,-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in laboratory animals: effects, mechanisms, and animal models. *Pharmacology Reviews*, 46, 483-549.
- 150.** Pohjanvirta R., Laitinen J.T., Vakkuri O., Lindén J., Kokkola T., Unkila M. and Tuomisto J. 1996. Mechanism by which 2,3,7,8-tetra chlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) reduces circulating melatonin levels in the rat. *Toxicology*, 107, 85-97.
- 151.** Poiger H., Buser H.R., Weber H., Zweifel U., Schlatter C. 1982. Structure elucidation of mammalian TCDD metabolites. *Experientia.*, 38, 484-486.

152. Poland A., Glover E. 1979. An estimate of the maximum in vivo covalent binding of 2,3,7,8-TCDD to liver protein, ribosomal RNA and DNA. *Cancer Res.*, 39, 3341-3344.
153. Prasad N.S., Raghavendra R., Lokesh B.R. and Naidu K.A. 2004. Spice phenolics inhibit human PMNL 5-lipoxygenase. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids*, 70, 521-528.
154. Prell R.A., Dearstyne E., Stepan L.G., Anthony T., Vella A.T., Kerkvliet N.I. 2000. CTL Hyporesponsiveness Induced by 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin: Role of Cytokines and Apoptosis. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 166, 214-221.
155. Priyadarsini K.I., Maity D.K., Naik G.H., Kumar M.S., Unnikrishnan M.K., Satav J.G. and Mohan H. 2003. Role of phenolic O:H and methylene hydrogen on the free radical reaction and antioxidant activity of curcumin. *Free Radical. Biol. Med.*, 35, 475-484.
156. Ram A., Das, M. and Ghosh, B. 2003. Curcumin attenuates allergen-induced airway hyperresponsiveness in sensitized guinea pigs. *Biol. Pharm. Bull.*, 26, 1021-1024.
157. Rao C.V., Rivenson A., Simi B., Reddy B.S. 1995. Chemoprevention of colon carcinogenesis by dietary curcumin, a naturally occurring plant phenolic compound. *Cancer Res.*, 55, 259-266.
158. Ravindranath V. and Chandrasekhara N. 1981a. 2, Metabolism of curcumin: Studies with [<sup>3</sup>H] curcumin. *Toxicology*, 22, 337-344.
159. Ravindranath V. and Chandrasekhara N. 1981b. In vitro studies on the intestinal absorption of curcumin in rats. *Toxicology*, 20, 251-257.
160. Ravindranath V. and Chandrasekhara N. 1980. Absorption and tissue distribution of curcumin in rats. *Toxicology*, 16, 259-265.
161. Reddy A.C. and Lokesh B.R. 1994. Effect of dietary turmeric (*Curcuma longa*) on iron-induced lipid peroxidation in the rat liver. *Food Chem. Toxicol.*, 32, 279-283.
162. Rhile M.J., Nagarkatti M. and Nagarkatti P.S. 1996. Role of fas apoptosis and MHC genes in 2,3,7,8-tetra chlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) induced immunotoxicity of T cells. *Toxicology*, 110, 153-167.

- 163.** Rice C.D., Merchant R.E., Jeong T.C., Karras J.B. and Holsapple M.P. 1995. The effects of acute exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin on glioma-species cytotoxic Tcell activity in Fischer 344 rats. *Toxicology*, 95, 177-185.
- 164.** Riddick D.S., Lee C., Bhatena A., Timsit Y.E., Cheng PY., Morgan E.T., Prough R.A., Ripp S.L., Miller K.K., Jahan A., Chiang J.Y. 2004. Transcriptional suppression of cytochrome P450 genes by endogeneous and exogeneous chemicals. *Drug Metab. Dispos.*, 32, 367-375.
- 165.** Rier S.E., Martin D.C., Bowman R.E., Dmowski W.P. and Becker J.L. 1993. Endometriosis in Rhesus Monkeys (*Macaca mulatta*) following chronic exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Fundamental and Applied Toxicology*, 21, 433-441.
- 166.** Röcken M., Racke M., Shevach E.M. 1996. IL-4-induced immune deviation as antigen-specific therapy for inflammatory autoimmune disease. *Immunology Today*, 17, 225-231.
- 167.** Ryan R.P., Sunahara G.I., Lucier G.W., Birnbaum L.S. and Nelson K.G. 1989. Decreased ligand binding to the hepatic glucocorticoid and EGF receptors after 2,3,4,7,8-pentachlorodibenzofuran and 1,2,3,4,7,8-hexachlorodibenzofuran treatment of pregnant mice. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 98, 454-464.
- 168.** Safe S., Astroff B., Harris M., Zacharewski T., Dickerson R., Romkes M. and Biegel L. 1991. 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin(TCDD) and related compounds as antiestrogens: characterization and mechanism of action. *Pharmacology and Toxicology*, 69, 400-409.
- 169.** Schatwitz B., Brant G., Gafner F., Schlump E., Buhler R., Hasler P., Nussbaumer T. 1994. Dioxin Emission from wood combustion, *Chemosphere*, 29, 2005-2013.
- 170.** Schuur A.G., Boekhorst F.M., Brouwer A. and Visser T.J. 1997. Extrathyroidal effects of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin on thyroid hormone turnover in male Sprague- Dawley rats. *Endocrinology*, 138, 3727-3734.

- 171.** Sewall C.H., Flager N., Vanden Heuvel J.P., Clark G.C., Tritscher A.M., Maronpot R.M. and Lucier G.W. 1995. Alternations in thyroid function in female Sprague± Dawley rats following chronic treatment with 2,3,7,8 - tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 132, 237-244.
- 172.** Sharma R.A., Steward W.P. and Gescher A.J. 2006. Pharmacokinetics And Pharmacodynamics Of Curcumin. *The Molecular Targets and Therapeutic Uses of Curcumin in Health and Disease*. Ed. By Aggarwal B.B., Surh Y. C., Shishodia S. *Advances Exp. Med. And Bio.*, 595, 453-470.
- 173.** Siddiqui A.M., Cui X., Wu, R., Dong, W., Zhou, M., Hu, M., Simms, H.H. and Wang, P. 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.
- 174.** Sieling P.A., Wang X.H., Gately M.K., Oliveros J.L., McHugh T., Barnes P.F., Wolf S.F., Golkar L., Yamamura M., Yogi, Y. 1994. IL-12 regulates T helper type 1 cytokine responses in human infectious disease [published erratum appears in *J Immunol* 1994 Dec 1;153(11):5347]. *The Journal of Immunology*, 153, 3639-3647.
- 175.** Siewers S., Schact U. 1994. Untersuchungen zur dioxinne-bildungbeim compostierungprozess-unter realen bedingungen, *Organohalogen Comp.*, 18, 180-185
- 176.** Silverstone A.E., Gavachin J.A., Silvin C.A., Staples J.E., Ames I.H., Shanley P. and Gasiewicz T.A. 1996. Effects of 2,3,7,8- tetrachlorodibenzo-p-dioxin on a murine model of a lupus-like nephritis. *Organohalogen Compounds*, 29, 156-160.
- 177.** Sinclair P.R., Gorman N., Dalton T., Walton H.S., Bement W.J., Sinclair J.F., Smith A.G. and Nebert D.W. 1998. Uroporphyrin produced in mice by iron and 5-aminolaevulinic acid does not occur in CYP1A2(-/-) null mutant mice. *Biochemistry Journal*, 330, 149-153.
- 178.** Singh S. and Aggarwal B.B. 1995. Activation of transcription factor NF-kappa B is suppressed by curcumin (diferuloylmethane) [corrected]. *J. Biol. Chem.*, 270, 24,995-25,000.

- 179.** Singhal S.S., Awasthi S., Pandya U., Piper J.T., Saini M.K., Cheng J.Z. and Awasthi Y.C. 1999. The effect of curcumin on glutathione-linked enzymes in K562 human leukemia cells. *Toxicol. Lett.*, 109, 87-95.
- 180.** Sirkka U., Pohjanvirta R., Nieminen S., Tuomisto J. and Ylitalo P. 1992. Acute neurobehavioral effects of 2,3,7,8 -tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) in Han/Wistar rats. *Pharmacology and Toxicology*, 71, 284-288.
- 181.** Siwak D.R., Shishodia S., Aggarwal B.B., Kurzrock R. 2005. Curcumin-induced antiproliferative and proapoptotic effects in melanoma cells are associated with suppression of I $\kappa$ B kinase and nuclear factor  $\kappa$ B activity and are independent of the BRAF/ mitogen-activated/extracellular signal-regulated protein kinase pathway and the Akt pathway. *Cancer*, 104, 879–890
- 182.** Smialowicz R.J., DeVito M.J., Riddle M.M., Williams W.C. and Birnbaum L.S. 1997. Comparative immunotoxic potency of mixtures containing polychlorinated dibenzo-dioxins (PCDDs), dibenzofurans (PCDFs) and biphenyls (PCBs). *Fundamental and Applied Toxicology*, 36, 266.
- 183.** Smith P.C., Santibanez J.F., Morales J.P., and Martinez J. 2004. Epidermal growth factor stimulates urokinase-type plasminogen activator expression in human gingival fibroblasts. Possible modulation by genistein and curcumin. *J. Periodontal Res.*, 39, 380-387.
- 184.** Smith A.G., Clothier B., Robinson S., Scullion M.J., Carthew P., Edwards R., Luo J., Lim C.K. and Toledano, M. 1998. Interaction between iron metabolism and 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in mice with variants of the Ahr gene: a hepatic oxidative mechanism. *Molecular Pharmacology*, 53, 52-61.
- 185.** Soudamini K.K., Unnikrishnan M.C., Soni K.B., and Kuttan R. 1992. Inhibition of lipid peroxidation and cholesterol levels in mice by curcumin. *Indian J. Physiol. Pharmacol.* 36, 239-243.
- 186.** South E.H., Exon J.H., Hendrix K. 1997. Dietary curcumin enhances antibody response in rats. *Immunopharmacol Immunotoxicol.*, 19, 105-19.
- 187.** Sreejayan and Rao M.N. 1997. Nitric oxide scavenging by curcuminoids. *J. Pharm. Pharmacol.*, 49, 105-107.

- 188.** Srimal R.C., Dhawan B.N. 1973. Pharmacology of diferuloyl methane (curcumin), a non-steroidal anti-inflammatory agent. *J. Pharm. Pharmacol.*, 25, 447-452.
- 189.** Stohs S.J. 1990. Oxidative stress induced by 2,3,7,8-TCDD. *Free Radic. Biol. Med.*, 9, 79-90.
- 190.** Stohs S.J., Abbott B.D., Lin F.S. and Birnbaum L.S. 1990. Induction of ethoxyresorun-O-deethylase and inhibition of glucocorticoid receptor binding in skin and liver of haired and hairless HRS/J mice by topically applied 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Toxicology*, 65, 123-136.
- 191.** Sugimoto H.H, Tozawa K., Aoshi T., Uchijima M., Nagata T., and Koide Y. 2002. Curcumin prevents K. and ameliorates trinitrobenzene sulfonic acid-induced colitis in mice. *Gastroenterology*, 123, 1912-1922.
- 192.** Surh Y. and Chun K. 2006. Cancer Chemopreventive Effects of Curcumin. The Molecular Targets and Therapeutic Uses of Curcumin in Health and Disease. Ed. By Aggarwal B.B., Surh Y. C., Shishodia S. *Advances Exp. Med. And Bio.*, 595, 149-172.
- 193.** Syu W.J., Shen C.C., Don M.J., Ou J.C., Lee G.H. and Sun C.M. 1998. Cytotoxicity of curcuminoids and some novel compounds from *Curcuma zedoaria*. *J. Nat. Prod.*, 61, 1531-1534.
- 194.** Thapliyal R. and Maru G. B. 2001. Inhibition of cytochrome P450 isozymes by curcumins in vitro and in vivo. *Food Chem. Toxicol.*, 39, 541-547.
- 195.** Thapliyal R., Deshpande S.S. and Maru G.B. 2001. Effects of turmeric on the activities of benzo(a)pyrene-induced cytochrome P-450 isozymes. *J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol.*, 20, 59-63.
- 196.** Tohda C., Nakayama N., Hatanaka F., and Komatsu K. 2006. Comparison of antiinflammatory activities of six curcuma rhizomes: A possible curcuminoid-independent pathway mediated by *Curcuma phaeocaulis* extract. *Evid. Based Complement. Alternat. Med.*, 3, 255-260.
- 197.** Tomita M., Holman B.J., Santoro C.P., and Santoro T.J. 2005. Astrocyte production of the chemokine macrophage inflammatory protein-2 is inhibited by the spice principle curcumin at the level of gene transcription. *J. Neuroinflammation.*, 2, 8.

- 198.** Tourkina E., Gooz P., Oates J.C. Ludwicka-Bradley A., Silver R.M. and Hoffman S. 2004. Curcumin-induced apoptosis in scleroderma lung fibroblasts: role of protein kinase cepsilon. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.*, 31, 28-35.
- 199.** Trinchieri G., Scott P. 1995. Interleukin-12: a proinflammatory cytokine with immunoregulatory functions. *Research in Immunology.*, 146, 423-431.
- 200.** Tu G., Fang Q., Guo J., Yuan S., Chen C., Chen J., Chen Z., Cheng S., Jin R., Li M. 1992. *Pharmacopoeia of the People's Republic of China.* Guangzhou, P.R. China, Guangdong Science and Technology Press, 202-203.
- 201.** Tunstall R.G., Sharma R.A., Perkins S., Sale S., Singh R., Farmer P.B., Steward W.P., and Gescher A.J. 2006. Cyclooxygenase-2 expression and oxidativeDNAadducts in murine intestinal adenomas: Modification by dietary curcumin and implications for clinical trials. *Eur. J. Cancer.*, 42, 415-421.
- 202.** Tuomisto J.T., Pohjanvirta R., Unkila M. and Tuomisto J. 1995. 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin-induced anorexia and wasting syndrome in rats: aggravation after ventromedial hypothalamic lesion. *Eur. J. Pharmacol.*, 293, 309-17.
- 203.** Tysklind M., Fangmark I., Marklund S., Lindskog A., Thaning L., Rappe C. 1993. Atmospheric transrort and transformation of polychlorinated dibenzo-p-dioxins and dibenzofurans. *Environ. Sci. Technol.*, 29, 346-355.
- 204.** Unkila M., Pohjanvirta R., and Tuomisto J. 1995. Biochemical effects of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) and related compounds on the central nervous system. *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*, 27, 443-455.
- 205.** Unnikrishnan M.K. and Rao M.N. 1992. Curcumin inhibits nitrite-induced methemoglobin formation. *FEBS Lett.*, 301, 195-196.
- 206.** US EPA(United States Environment Protection Agency). 1994. Health Assessment document for 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) and related compounds., Vol., 1 (draft).

- 207.** Van Birgelen A.P., Diliberto J.J., Smialowicz R.J. and Birnbaum L.S. 1997. Toxic and biochemical responses in tissue reflect 2,3,7,8-TCDD concentration in corresponding tissue and 2,3,7,8-TC DD body burden. *Fundamental and Applied Toxicology*, 36, 216.
- 208.** Van den Berg M., De Jongh J., Poiger H., Olsin J.R. 1994. The toxicokinetics and metabolism of poly chlorinateddibenzo-p-dioxins and dibenzofurans and their relevance for toxicity. *Crit. Rev. Toxicol.*, 24, 1-74.
- 209.** Varalakshmi C.H., Ali A.M., Pardhasaradhi B.V.V., Srivastava R.M., Singh S., Khar A. 2008. Immunomodulatory effects of curcumin: In-vivo. *International Immunopharmacology*, INTIMP-01500; No of Pages 13.
- 210.** Verbeek R., Van Tol E.A. and van Noort J.M. 2005. Oral flavonoids delay recovery from experimental autoimmune encephalomyelitis in SJL mice. *Biochem. Pharmacol.*, 70, 220-228.
- 211.** Viluksela M., Bager Y., Tuomisto J.T., Scheu G., Unkila M., Pohjanvirta S.F., Kosma V.M., Paakkanen J.M., Vartiainen T., Klimm C., Schramm K.W., Warngard L. Tuomisto J. 2000. Liver tumor promoting activity of 2,3,7,8-TCDD in TCDD-sensitive and TCDD-resistant rat strains. *Cancer Research.*, 60, 6911-6920.
- 212.** Viluksela M., Stahl B.U., Birnbaum L.S., Schramm K.W., Kettrup A. and Rozman K. K. 1997a. Subchronic/chronic toxicity of 1,2,3,4,6,7,8-heptachlorodibenzo-p-dioxin (HpCDD) in rats. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 146, 207-216.
- 213.** Viluksela M., Stahl B., Birnbaum L.S. and Rozman K.K. 1997b. Subchronic/chronic toxicity of heptachlorodibenzop-dioxin (HpCDD) in rats. Part II: Biochemical effects. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 146, 217-226.
- 214.** Vogel and Pelletier. 1815. *J. Pharm.*, 2, 50.
- 215.** Vogel C., Donat S., Döhr O., Kremer J., Esser C., Roller M. and Abel J. 1997. Effect of subchronic 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin exposure on immune system and target gene responses in mice: calculation of benchmark doses for CYP1A1 and CYP1A2 related enzyme activities. *Archives of Toxicology*, 71, 372-382.



- 216.** Vos J.G., Moore J.A. 1974. Suppression of cellular immunity in rats and mice by maternal treatment with 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Int. Arch. Allergy. Appl. Immunol.*, 47, 777-94.
- 217.** Vos J.G., Luster M.I. 1989. Immune alterations. In: Halogenated biphenyls, terphenyls, naphthalenes, dibenzodioxins and related products (R.D. Kimbrough and S. Jenson, eds.). Elsevier Science Publishers, Amsterdam (Biomedical Division), chapter 10, 295-332.
- 218.** Wahlstrom B. and Blennow G. 1978. A study on the fate of curcumin in the rat. *Acta Pharmacol. Toxicol.*, 43, 86-92.
- 219.** Wang F., Wu X., Wang F., Liu S., Jia Z., Yang J. 2006. The sensitive method for the determination of curcumin using the enhancement of mixed micelle. *J. Fluoresc.*, 16, 53-59.
- 220.** Wang Y.J., Pan M.H., Cheng A.L., Lin L.I., Ho Y.S., Hsieh C.Y., Lin J.K. 1997. Stability of curcumin in buffer solutions and characterization of its degradation products. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 15, 1867-1876.
- 221.** Wang Z.Y., Georgiadis C.A., Laskin J.D., Conney A.H. 1992. Inhibitory effects of curcumin on tumor initiation by benzo(a)pyrene and 7,12-dimethylbenz(a)anthracene. *Carcinogenesis*, 54, 5841-5847.
- 222.** Warren T.K., Mitchell K.A., Lawrence B.P. 2000. Exposure to 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) Suppresses the Humoral and Cell-Mediated Immune Responses to Influenza A Virus without Affecting Cytolytic Activity in the Lung. *Toxicological Sciences*, 56, 114-123.
- 223.** Weber W.M., Hunsaker L.A., Roybal C.N. Bobrovnikova-Marjon E.V., Abcouwer S.F., Royer R.E., Deck L.M. and Vander Jagt D.L. 2006. Activation of NFkappaB is inhibited by curcumin and related enones. *Bioorg. Med. Chem.*, 14, 2450-2461.
- 224.** Weber L.W., Ernst S.W., Stahl B.U., Rozman K. 1993. Tissue distribution and toxicokinetics of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in rats after intravenous injection. *Fundam. Appl. Toxicol.*, 21, 523-534.
- 225.** WHO (World Health Organization). 1998. Executive Summary Report of Assessment of health risks of dioxins; re-evaluation of the Tolerable Daily Intake (TDI).

- 226.** Wright J.S. 2002. Predicting the antioxidant activity of curcumin and curcuminoids. *J. Mol. Struct. (Theochem)*, 591, 207-217.
- 227.** Xu Y.X., Pindolia K.R., Janakiraman N., Noth-C.J., Chapman R.A., and Gautam S.C. 1997. Curcumin, a compound with anti-inflammatory and antioxidant properties, down-regulates chemokine expression in bone marrow stromal cells. *Exp. Hematol.*, 25, 413-422.
- 228.** Yang X., Thomas D.P., Zhang X., Culver B.W., Alexander B.M., Murdoch W.J., Rao M.N., Tulis D.A., Ren J. and Sreejayan N. 2006. Curcumin inhibits platelet-derived growth factor-stimulated vascular smooth muscle cell function and injury-induced neointima formation. *Arterioscler Thromb. Vasc. Biol.*, 26, 85-90.
- 229.** Yoshida R. And Ogawa Y. 2000. Oxidative stress induced by 2,3,7,8-TCDD: An application of oxidative stress markers to cancer risk assessment of dioxins. *Rev. Industrial health.*, 38, 5-14.
- 230.** Yoysungnoen P., Wirachwong P., Bhattarakosol P., Niimi H., and Patumraj S. 2006. Effects of curcumin on tumor angiogenesis and biomarkers, COX-2 and VEGF, in hepatocellular carcinoma cell-implanted nude mice. *Clin. Hemorheol. Microcirc.*, 34, 109-115.

## **Özgeçmiş**

16.05.1979 yılında Şanlıurfa'nın Siverek ilçesinde doğdum. İlk, Orta ve Lise öğrenimimi Elazığ'da, İsmet Paşa İ.O., Mezre orta okulu ve Balakgazi Süper Lisesinde tamamladım. 1998 yılında girmeye hak kazandığım F.Ü. Veteriner Fakültesinden 2003 yılında 3.'lük ile mezun oldum. Aynı yıl F.Ü. Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalına Araştırma Görevlisi olarak girdim. Halen, Şubat 2004'de aynı Anabilim Dalında başladığım Doktora eğitimime devam etmekteyim.