



Kurkumin ve Gastrointestinal Sistem Hastalıkları

Curcumin and Gastrointestinal System Diseases

Esra Tansu Sariyer¹, Burcu Merve Aksu²

¹ Üsküdar Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü

² Demiroğlu Bilim Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik

ORCID ID: Esra Tansu Sariyer <https://orcid.org/0000-0001-7042-9185>, Burcu Merve Aksu <https://orcid.org/0000-0002-6826-4462>

*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Esra Tansu Sariyer, e-posta / e-mail: esratansu.sariyer@uskudar.edu.tr

Geliş Tarihi / Received : 29-09-2020

Kabul Tarihi / Accepted: 18-12-2020

Yayın Tarihi / Online Published: 31-12-2020

Sariyer E.T., Aksu B.M. Kurkumin ve Gastrointestinal Sistem Hastalıkları,
J Biotechnol and Strategic Health Res. 2020;4(3):194- 205

Öz

Zerdeçalın başlıca kimyasal bileşenlerinden biri olan kurkumin [1,7-bis (4-hidroksi-3-metoksifenil) -1,6-heptadien-3,5-dion], *Curcuma longa* bitkisinin rizomundan kaynatma, kurutma gibi işlemler ile üretilir. Kurkumin farmakolojik olarak, Çin ve Hindistan tıbbında yaklaşık 6000 yıldır geleneksel bir tıbbi ajan olarak kullanılmaktadır. Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) kurkumini "genellikle güvenli olarak tanınan" bir bileşik olarak onaylanmıştır. Çalışmalar ile kurkuminin bağırsak mikrobiyotası üzerine etki ederek yarar sağlayabileceği öngörülmektedir. Bazı çalışmalar kurkuminin, inflamasyonu baskılaması başta olmak üzere, çeşitli mekanizmalar aracılığıyla, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, kolorektal kanser ve hepatik fibroz dahil olmak üzere *H.pylori*, pankreatit ve gut permeabilitesini sağlamada yararlı etkilere sahip olduğunu göstermiştir. Besin-ilaç etkileşimleri ve gebe, laktasyon ve çocuklarda kurkumin kullanımındaki belirsizlikler ve çalışma sonuçlarındaki farklılıklar da göz önüne alındığında, gastrointestinal hastalıklarda kurkuminin etkisini açıklamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler Kurkumin, gastrointestinal hastalıklar, zerdeçal.

Abstract

Curcumin [1,7-bis (4-hydroxy-3-methoxyphenyl) -1,6-heptadiene-3,5-dione], one of the main chemical components of turmeric, is produced from the rhizome of the *Curcuma longa* plant by processes such as boiling and drying. Curcumin has been used pharmacologically as a traditional medicinal agent in Chinese and Indian medicine for nearly 6000 years. The Food and Drug Administration (FDA) approved curcumin as a "generally recognized as safe" compound. Studies suggest that curcumin may benefit by acting on intestinal microbiota. Some studies have shown that curcumin has beneficial effects in promoting permeability of *H. pylori*, pancreatitis, and gout, including inflammatory bowel disease, colorectal cancer, and hepatic fibrosis, through a variety of mechanisms, notably by suppressing inflammation. Considering the food-drug interactions and the uncertainties in the use of curcumin in pregnant, lactation and children, and the differences in study results, more studies are needed to explain the effect of curcumin in gastrointestinal diseases.

Keywords Curcumin, gastrointestinal diseases, turmeric.

GİRİŞ

Zerdeçalın başlıca kimyasal bileşenlerinden biri olan kurkumin [1,7-bis (4-hidroksi-3-metoksifenil) -1,6-heptadien-3,5-dion], *Curcuma longa* bitkisinin rizomundan kaynatma, kurutma gibi işlemler ile üretilir. Kurkumin farmakolojik olarak, Çin ve Hindistan tıbbında yaklaşık 6000 yıldır geleneksel bir tıbbi ajan olarak kullanılmaktadır.^{1,2} Yüksek kimyasal aktiviteye sahip olan kurkumin nükleofilik istilaya karşı eğilimli geliştirilmiş konjuge bağ sistemi olan bir yapıdır.³

Kurkuminin farmakokinetik, farmakodinamik ve klinik farmakolojik özellikleri, son yıllarda yoğun bir şekilde incelenmektedir. Bazı çalışmalar, kurkuminin bir antioksidan, anti-inflamatuvar ve anti-aterosklerotik olarak işlev gördüğünü göstermiştir. Bunun yanı sıra yara izi, katarakt ve safra taşı oluşumunu inhibe etmede, yara iyileşmesini ve kas yenilenmesini teşvik etmede, karaciğer hasarını ve böbrek toksisitesini önlemede rol oynamaktadır. Sedef hastalığı, diyabet, multipl skleroz, Alzheimer, HIV hastalığı, septik şok, kardiyovasküler hastalık, artrit ve inflamatuvar barsak hastalığına karşı yararlı olduğu görülmüştür.¹ Olumlu etkilerine rağmen kurkuminin en büyük eleştirisi, zayıf biyoyararlanımıdır.⁴

Kurkumin

Zerdeçalın başlıca kimyasal bileşenlerinden biri olan kurkumin [1,7-bis (4-hidroksi-3-metoksifenil)-1,6-heptadien-3,5-dion], *Curcuma longa* bitkisinin rizomundan üretilmektedir. Kurkumin farmakolojik olarak, Çin ve Hindistan tıbbında yaklaşık 6000 yıldır geleneksel bir tıbbi ajan olarak kullanılmaktadır. Besin öğeleri açısından incelendiğinde; kurkumin % 6,3 protein, % 69,4 karbonhidrat, % 5,1 yağ, % 13,1 nem ve % 3,5 mineral içermektedir.⁵ Kurkumin yaklaşık 200 yıl önce Vogel ve Pelletier tarafından “sarı rengi veren madde” olarak tanımlanmıştır. Yapılan araştırmalar ile kurkuminin antibakteriyel ve biyolojik olarak aktif olduğu görülmüştür. Buna bağlı olarak kurkuminin, *Staphylococcus aureus*, *Salmonella paratyphi*, *Mycobacterium tuberculosis* ve *Trichophyton gypseum* pa-

tojenlerine karşı etkili olduğu saptanmıştır. 1953 yılında Srinivasan, kurkuminoid denilen diğer bileşenlerin varlığını, zerdeçalın kromatografi yoluyla analiziyle birlikte kurkumin olarak belirlemiştir. Yapılan başka çalışmalarda, kurkuminin kolesterol düzeyini azaltıcı, diyabete karşı koruyucu, anti-inflamatuvar ve antioksidan özellikleri olduğu ve hem in vitro hem de in vivo modellerde kansere karşı koruyucu etki gösterdiği saptanmıştır. Daha sonra insan klinik çalışmalarında kurkuminin güvenli ve etkili olduğu tespit edilmiştir. Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) kurkumini “genellikle güvenli olarak tanınan” bir bileşik olarak onaylanmıştır.⁶ Kurkumin uzun yıllardır baharat, gıda katkı maddesi, gıdalara ve diğer maddelere renk vermek için kozmetik sektörü, tekstil sanayi ve kağıt üretiminde kullanılmaktadır. Asya mutfağında sıkça kullanılan zerdeçal özellikle Hindistan, Pakistan ve Tayland’da besinlere sunum ve tat zenginleştirme amacıyla kullanılmaktadır. Geleneksel Hint ve Çin tıbbında uzun yıllardır kullanılan zerdeçal alerji, iştahsızlık, astım, safra rahatsızlıkları, bronşiyal hiperaktivite, öksürük, diyabetik yaralar, karaciğer bozuklukları, romatizma, rinit, sinüzit, burkulma gibi çeşitli hastalıkların tedavisinde uygulanmaktadır.⁷ Zerdeçalın etken maddesi kurkumindir. Zerdeçalın 3 gramında ortalama 30-90 mg kurkumin bulunmaktadır. Zerdeçal tercihen sıvı öz, tentür veya toz içeren kapsül şeklinde kullanılabilir. Yetişkinlerde standart toz kurkumin için önerilen tüketim dozu günde 3 kez 400-600 mg kadardır.¹¹

Kurkumin yağda çözünen bir pigment olup asidik ve nötr ortamda çözünmemektedir. Alkali ortamda veya yüksek asitlik seviyelerinde farklı formlarda çözünebilmektedir.⁸ Kurkumin metabolizmasına bakıldığında; temel olarak karaciğer ve bağırsaklarda metabolize olmakta, bağırsaklardan emilmektedir. Kurkumin emilim esnasında biyotransformasyona uğramakta ve sonucunda tetrahidrokurkumin ve heksahidrokurkuminin glukuronidlerine dönüşmektedir.⁷ Bağırsakta ve karaciğerdeki transformasyon, kurkumin glukuronitler ve kurkumin sülfatlar veya alternatif olarak heksahidrokurkumin gibi indirgenmiş moleküller üretilmesine neden olmaktadır.⁹ Yapılan bazı

çalışmalarda, kurkumin metabolitlerinin daha az biyolojik aktiviteye sahip olduğu belirtilmektedir.⁷ Kurkuminin oral alımı sonucunda barsaklarda sınırlı bir kısmı emilirken büyük çoğunluğu gaita yoluyla vücuttan atılmaktadır.¹⁰

Kurkuminin farmakokinetik, farmakodinamik ve klinik farmakolojik özellikleri, son yıllarda yoğun bir şekilde incelenmektedir. Bu çalışmalar, kurkuminin bir antioksidan, anti-inflamatuvar ve anti-aterosklerotik olarak işlev gördüğünü göstermiştir. Bunun yanı sıra yara izi, katarakt ve safra taşı oluşumunu inhibe etmede, yara iyileşmesini ve kas yenilenmesini teşvik etmede, karaciğer hasarını ve böbrek toksisitesini önlemede rol oynamaktadır. Sedef hastalığı, diyabet, multipl skleroz, Alzheimer, HIV hastalığı, septik şok, kardiyovasküler hastalık, artrit ve inflamatuvar barsak hastalığına karşı yararlı olduğu görülmüştür^{1,4}.

Son zamanlarda, kurkumin, hem kemo-koruyucu hem de kemoterapötik amaçlar için potansiyel bir antikanser ajan olarak ilgi kazanmıştır. İn vitro hücre kültürü ve in vivo hayvan çalışmaları kurkuminin, meme kanseri, kolon kanseri, böbrek kanseri, karaciğer kanseri, lösemi, bazal hücreli karsinom gibi kanser türlerini tedavi edebileceğini gösterilmiştir. Kurkumin, transformasyon, tetikleme, anjiyogenez ve metastaz gibi hemen hemen her ana karsinogenez aşamasını etkili bir şekilde inhibe edebilmektedir. Kurkumin, hücre döngüsü durmasının indüksiyonu, hücre proliferasyonun/büyümenin inhibisyonu, hücre hareketliliğinin inhibisyonu, apoptozun indüklenmesi ve anti-inflamatuvar eylemi gibi çok çeşitli farmakolojik etkiler göstermektedir. Bununla birlikte, bileşiğin birincil hücre hedeflerini ve etki mekanizmalarını ortaya çıkarmak çok zor olmuştur¹.

Kurkumin Biyoyaralanım

Kurkuminin olumlu etkilerine rağmen en büyük eleştirisi, zayıf biyoyaralanımıdır¹². Birçok çalışma kanda ve ekstra dokuda çok düşük, hatta tespit edilemeyen konsantrasyonlarda olduğunu göstermektedir. Öngörülen başlıca nedenler; zayıf absorpsiyon, hızlı metabolizma, kimyasal denge-

sizlik ve hızlı sistemik eliminasyondur. Bununla birlikte, daha biyolojik olarak kullanılabilir bu formların standart kurkumin ile terapötik potansiyellerini ve farmakodinamik tepkisini karşılaştıran araştırmalar, henüz insan klinik deneylerinde kapsamlı bir şekilde yürütülmemiştir. Ayrıca, belirli bir klinik veya biyolojik etki elde etmek için gerekli serum konsantrasyonları henüz belirlenememiştir⁴.

Kurkumin ve diğer iki ana kurkuminoid bileşiği, demet-hoxycurcumin ve bisdemethoxycurcumin, benzer biyolojik aktivite ve birçok sağlık yararı olan iyi çalışılmış nutrasötiklerdendir. Çok sayıda literatürden elde edilen kanıtlar, sudaki çözünürlüğü (~11 ng / mL) ve yalnızca gıda matrislerinde çözünürlüğünü/dağılımını değil aynı zamanda biyolojik olarak temin edilebilirliğini sınırlayan hızlı metabolizmasının düşük olduğunu ortaya koymuştur. Bu nedenle, kurkumin üzerinde yapılan araştırmalar, sudaki kurkuminoid çözünürlüğünü arttırmak için emülsiyon veya jel oluşturma gibi teknolojilerin gelişmesine yol açmıştır. Ek olarak, kurkuminin biyolojik olarak kullanılabilirliğini ve biyolojik olarak erişilebilirliğini arttırmak için nanopartiküller, lipozomlar, miseller ve fosfolipid kompleksleri içeren kimyasal/fizikokimyasal ve fiziksel-mekanik yöntemler ile kapsüllenmesi için birkaç girişimde bulunulmuştur¹³. Buna ek olarak, piperin ile beraber alınan kurkuminin uygulanması oral biyoyaralanımı artırıcı etki göstermiştir¹⁴.

Oral alımda, kurkumin metabolitlerinin %75'i ürin değil, sadece gaitada bulunmaktadır⁹. Yarılanma ömrü; sistemik eliminasyon veya kurkuminin vücuttan temizlenmesi, biyolojik aktivitesini belirleyen önemli bir faktördür. Ratlarda yapılan çalışmalarda, oral yolla uygulanan kurkuminin (2 g / kg) yarı ömrünün absorpsiyon ve yarı ömürlerinin sırasıyla $0,31 \pm 0,07$ ve $1,7 \pm 0,5$ saat olduğu rapor edilmiştir. Bununla birlikte, insanlarda aynı kurkumin dozu için bu yarılanma ömür değerleri hesaplanamamıştır, çünkü serum kurkumin seviyeleri, deneklerin çoğunda zaman noktalarının tespit limitinin altında kalmıştır. Literatürdeki mevcut kanıtlar, kurkuminin in vivo eliminasyon yarı

ömrünü kontrol eden faktörler hakkındaki sonuçlar yeterli değildir ve daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır¹⁵.

Kurkumin Toksisitesi ve Yan Etkiler

JECFA (Ortak Birleşmiş Milletler ve Dünya Sağlık Örgütü Gıda Katkı Maddeleri Uzman Komitesi) ve EFSA (Avrupa Gıda Güvenliği Kurumu) raporlarına göre, kurkuminin izin verilen günlük alım (ADI) değeri vücut ağırlığının 0-3 mg/kg'dır. Sağlıklı denekler üzerine yapılan birkaç çalışmada, kurkuminin güvenliği ve etkinliği desteklenmiştir. Bu sağlam güvenliğe rağmen, bazı olumsuz yan etkiler bildirilmiştir. Doz yanıtı çalışmasında 500-12.000 mg alan 7 denekte, 72 saat boyunca ishal, baş ağrısı, döküntü ve sarı dışkı yan etkileri gözlemlenmiştir. Başka bir çalışmada, 1-4 ay boyunca 0.45-3.6 g/gün kurkumin alan bazı deneklerde bulantı ve ishal ve serum alkalın fosfataz ve laktat dehidrojenaz içeriğinde bir artış bildirilmiştir¹⁴.

Kurkumin ve Gastrointestinal Sistem Hastalıkları

Gastrointestinal kanaldaki diğer organlardan daha yüksek biyoyararlanımı nedeniyle, kurkumin terapötik potansiyeli, inflamatuvar bağırsak hastalığı, kolorektal kanser ve hepatik fibroz dahil olmak üzere çeşitli hastalıklarda araştırılmıştır. Daha yakın yıllarda kurkumin, farmakolojik etkilerinden ve anti-inflamatuvar, antioksidan, anti-tümör ve anti-proliferatif özelliklerinden dolayı yeniden ilgi görmüştür. Ek olarak, nörolojik hastalıklarda, nöroprotektif bir ajan olarak hareket ederek faydalı etkileri ile de bilinmektedir. Kurkuminin bu etkilere aracılık ettiği ana mekanizma, aktif hücrelerinin (NF-κB) nükleer faktör kappa-hafif zincir arttırıcı madde bastırılması aktivitesine bağlıdır. Ayrıca, kurkumin aktivitesi, inflamatuvar yanıtların düzenlenmesinde önemli rol oynayan iki ana sitokin olan interlökin-1 (IL-1) ve tümör nekroz faktörü alfa (TNF-a) 'nın baskılanmasını içermektedir¹².

Gut Permeabilitesi ve İnflamasyon

Kurkumin bağırsak bariyer fonksiyonunu modüle ederek, düşük absorpsiyona rağmen bu sağlık etkilerini arttırmaktadır¹⁶. Kurkumin uygulaması, bifidobakteriler,

laktobasiller ve bütirat üreten bakteri bolluğunu artırarak ve *Prevotellaceae*, *Coriobacterales*, *Enterobacteria* yoğunluğunu azaltarak yararlı ve patojenik mikrobiyota arasındaki oranı önemli ölçüde değiştirmiştir. Anti-inflamatuvar ve anti-kolonotropik kanserojenite aktivitesinin yanı sıra bağırsak mikrobiyotasındaki bu değişiklikler, kurkuminin immün modülasyonunu ve anti-hiperlipidemi etkinliğini açıklamaktadır. Kurkuminin zayıf sistemik biyoyararlanımının yanı sıra, oral uygulamadan sonra gastrointestinal kanaldaki yüksek konsantrasyonlarda bulunması beklenmektedir¹⁶.

Gut inflamasyonu, fonksiyonel gastrointestinal sistem hastalıkları (FGİD) patogenezinde önemli bir faktör olarak kabul edilmiştir. Kurkumin, bazı inflamatuvar belirteçleri modüle etmek için prelinik çalışmalarda kullanılmıştır. Siklooksijenaz-2,5-lipoksijenaz, uyarılabilir nitrik oksit sentaz (iNOS) enzimleri, tümör nekroz faktörü-alfa, interlökin (IL) -1, -2, -6, -8 ve -12 dahil olmak üzere pro-inflamatuvar enzimlerin etkinliğinin, kurkumin tarafından inhibe edildiği gözlemlenmiştir. Ayrıca kurkumin, inflamasyon ile bağlantılı çeşitli hücre yüzeyi adezyon moleküllerinin ekspresyonunu da azaltmaktadır. Son zamanlarda yapılan çalışmalar, kurkuminin kolit hayvan modellerinde, Toll benzeri reseptör (TLR) 4 ve NF-κB baskılanmasında etkili olduğu görülmüştür. Bir hayvan kolit modelinde IL 27, TLR4 ve NFκB'de kurkumin ve sülfasalazin ile tedavi edilen gruplar arasında ekspresyon inhibisyonu açısından anlamlı bir fark bulunmazken, kurkumin belirgin bir şekilde hastalık aktivite indeksini sülfasalazinden daha hızlı azalttığı saptanmıştır¹⁷. Ek olarak, *in vitro* bir çalışma, insan bağırsak epitel hücrelerinde heme oksijenaz-1 indüksiyonu ile kurkuminin, oksidatif stres ile indüklenen intestinal bariyer bozulması üzerindeki koruyucu etkilerini ortaya koymuştur¹⁸. FGİD'lerin, özellikle de irritabl bağırsak sendromu patogenezinde, bariyer fonksiyonunun kaybı ve düşük dereceli mukozal inflamasyonun ardından epitel yapının bozulması tanımlandığından, kurkuminin bu hastalıklardaki potansiyel sağlık rolünü destekleyebilir¹⁹.

Tablo 1-Kurkumin dozları, mikrobiyotaya etkisi ve metabolizması¹⁶

Doz	Mikrobiyotaya etkisi	Etkisi ve metabolizması
15 gün boyunca günde bir kez 100 mg / kg kurkumin destekli diyet günde 8000 mg'a kadar dozlarda	Prevotellaceae'nin bolluğunda belirgin bir azalma gözlenirken, Bacteroidaceae ve Rikenellaceae'nin bolluğu anlamlı derecede fazla bulunmuştur. Lactobacillales bolluğunda nispi bir artış ve Coriobacterales sıralamasında azalma gözlenmiştir.	Prevotella türleri kolorektal kanser hastalarında daha fazla bulunmuştur. Prevotella'nın IL-1a ve IL-1b artışındaki rolü ile ilişkilendirilmiştir. Aynı zamanda, COX-2 ve COX-2 olmayan yollardan proliferasyon ve indüklenen apoptozu inhibe etti. Ayrıca kanser kök hücrelerini (CSC) kendini yenileme yolları üzerindeki doğrudan veya dolaylı etkiler yoluyla CSC hedefleme potansiyeline sahiptir.
% 0.2 kurkumin nanoparçacıkları	Bütirat üreten bakteri ve fekal bütirat seviyesinin bolluğunda bir artış gözlenmiştir.	Kurkumin nanoparçacıkları, kolonik epitel hücrelerinde inflamatuvar mediatörlerin mukozal mRNA ekspresyonunu ve NF-κB'nin aktivasyonunu bastırdı.
2000 mg / gün'e kadar	Kurkumin takviyesi daha az proinflamatuvar enterobacteria ve enterococci ve daha yüksek anti-inflamatuvar bifidobakteri ve laktobasil yükleri gösterdi.	İntraselüler sinyal iletim yolları ve immün düzenleyici ve anti-inflamatuvar mekanizmalar dahil olmak üzere farklı moleküler yolların modülasyonu yoluyla intestinal inflamasyonu iyileştirebilir.
Düşük kurkumin dozu (1 g / gün)	Bütirat üreten bakteri bolluğunda bir artış.	Antiaterojenik ve antihiperkolesterolemi HDL düzeylerini artırarak etki eder. Kurkumin, Batı diyetinin neden olduğu tip 2 diabetes mellitus ve ateroskleroz gelişimini hafifletir.
100 mg / kg / gün	Kurkumin, östrojen eksikliği olan sıçanlarda bağırsak mikrobiyotasındaki çeşitlilikteki değişiklikleri kısmen tersine çevirebilir. Filum düzeyinde, Firmicutes ve Bacteroidetes'te bir azalma gözlenmiştir.	Kurkumin, vücut ağırlığı artışı üzerinde önemli bir önleyici etkiye sahipti. Ek olarak, estradiol serum seviyelerini azaltır.

Kurkumin ve İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları

İnflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH), genellikle sindirim sistemi kronik inflamasyonu ile karakterize Crohn hastalığı ve ülseratif kolit (ÜK) içeren bir immün yetmezliktir. Çalışmalar, kurkuminin İBH'nin önlenmesinde ve tedavisinde yararlı olduğunu göstermektedir⁶. Günümüzde, anti-inflamatuvar veya immünoşüpresif ajanlarla yapılan farmakolojik tedaviler faydalı olabilir, ancak bunlar potansiyel yan etkilerinden dolayı dikkatli kullanılmalıdır. Kurkumin yararlı antioksidan, antikanser, nöroprotektif ve temel olarak anti-inflamatuvar özelliklerinden dolayı, İBH için yararlı olabileceği düşünülmektedir. Kurkumin, inflamatuvar transkripsiyon faktörlerinin, protein kinazların, sitokinlerin ve inflamasyonu teşvik eden enzimlerin indirgenmesi yoluyla anti-inflamatuvar etkilere aracılık etmektedir. Kurkumin, siklooksijenaz-1 (COX-1, COX-2),

TNF-a, IFN-c, iNOS ve NF-κB üzerindeki inhibitör etkileri içerebilen birçok hücresel hedef ile etkileşime girebilmektedir. NF-κB'nin bozulmuş aktivasyonu, İBH'da mukozal hasara neden olur. Ayrıca, artan TNF-a seviyeleri, NF-κB üretimini düzenleyerek inflamasyon döngüsüyle sonuçlanmaktadır. Bu etkilerinden dolayı, kurkuminin koliti ve inflamasyon azaltmada, bağırsak bariyerini güçlendirmede etkili olabileceği düşünülmektedir^{6,20}

Tablo 2-FGID'lerin patogeneğinde kurkumin etkilerinin özeti¹⁴

İn vitro ve hayvan çalışmaları

- Proinflamatuvar mediatörleri, sinyal yollarını, hücre yüzeyi adezyon moleküllerini inhibe etme
- Bağırsak epitel hücre bozulmasını önleme
- Mide boşalmasını hızlandırma
- Ghrelin seviyesini arttırma
- H. pylori enfeksiyonunu inhibe etme
- HPA aktivitesini modüle ederek, serotonin ve beyin kaynaklı nörotrofik faktör proteinini düzenleyerek olası antidepresan etki
- Viseral ağrıyı azaltma
- Bağırsak kasılmasını önleme

İnsan çalışmaları

- Dispepsi ve mide iltihabını iyileştirin
- Hidrojen üreten kolonik mikrobiyota artışı
- Antidepresan etkisi

Mesalamin tedavisi alan hafif-orta şiddetteki 50 ÜK hastasında kurkuminin (3g/gün) etkisini incelemek amacıyla yapılan çok merkezli, randomize kontrollü, çift-kör bir çalışmada, mesalamin tedavisine kurkumin ilavesinin, hastalarda klinik ve endoskopik remisyonun indüklenmesinde plasebo ve mesalamin kombinasyonundan daha üstün olduğu görülmüştür²¹. 2017 yılında yapılan başka bir prospektif, randomize, çift-kör, plasebo-kontrollü çalışmada, 62 ÜK hastasına 8 hafta boyunca günde 3 kez plasebo veya 150 mg/gün kurkumin takviyesi verilmiştir. Verilen bu düşük dozda kurkuminin, hafif-orta şiddetteki ÜK hastalarında klinik remisyon ve mukozal iyileşmede anlamlı bir fark oluşturmadığı görülmüştür²². ÜK hastalarında kurkumin takviyesinin etkisini inceleyen 142 hastanın dahil edildiği 3 randomize kontrollü çalışmanın değerlendirildiği sistematik derleme ve meta-analizde; mesalamin ile birlikte kurkumin kullanımı, artmış klinik remisyon oranları ile ilişkili bulunurken (havuzlanmış odds oranı 6.78, %95 CI: 2.39-19.23, p=0,042), klinik iyileşme, endoskopik remisyon ve iyileşme oranı da kur-

kumin grubunda plaseboya göre daha yüksek bir eğilim gözlemlenmiştir²³. Hafif-orta şiddette 45 distal tutulumu olan ÜK hastası üzerinde yapılan bir randomize, çift-kör, tek merkezli, pilot bir çalışmada; lavman ve ilaç tedavisine ek olarak kurkumin takviyesinin (20 ml suda çözdürülmüş günde 140mg NCB-02-kurkumin), tedaviye cevap oranını arttırdığı ve kurkumin grubunda, 8. haftada endoskopide iyileşme, klinik remisyon ve klinik cevapta istatistiksel olarak anlamlı iyileşme saptanmıştır²⁴. ÜK hastalarında remisyonun sağlanmasında kurkuminin etkisini ölçen bir çalışmada, hastalara 6 ay boyunca 2g/gün oral kurkumin takviyesi yapılmasının, 6. ayda klinik aktivite indeksi, endoskopik indeksin, nüksetme oranını düşürdüğü gözlemlenirken, 12. ayda ise nüks oranlarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlemlenmemiştir²⁵. 2018 yılında yapılan, oral kurkumin takviyesinin ÜK üzerindeki etkisini inceleyen randomize-kontrollü çalışmaların meta-analizi ve sistematik bir derlemede, kurkumin tedavisinin remisyon ulaşımda plasebodan daha üstün olmadığı görülmüştür²⁶. Crohn hastalarında kurkumin etkinliği değerlendirilmek üzere 16 çalışmanın incelendiği sistematik bir derlemede, kurkumin takviyesi alan hastalarda hastalık aktivite indeksi puanlarında düşüş, IL-1 ve CRP düzeylerinde azalma olduğu gözlemlenmiştir²⁷.

Kurkumin ve İrritabl Bağırsak Sendromu

Fonksiyonel gastrointestinal hastalıklar, gastrointestinal sistemin tamamını etkileyebilen, kronik ve heterojen hastalık grubudur. Fonksiyonel gastrointestinal hastalıklar global olarak önemli bir halk sağlığı problemi olup, ciddi anlamda hem sosyal hem ekonomik yüke sebep olmaktadır. Fonksiyonel barsak hastalıklarından dünya çapından en sık görülen hastalık grubu irritabl barsak sendromudur (İBS). Uzun yıllardan beri İBS tanımlanması yapılmasına rağmen hastalığın etiyojisi henüz tam anlamıyla aydınlatılmamıştır. Son zamanlarda, intestinal motilitede değişiklikler, visseral hipersensitivite, intestinal bariyer disfonksiyonu, intestinal bakteriyel aşırı çoğalma ve intestinal florada değişiklikler, intestinal mukozal inflamasyon, genetik ve epigenetik değişiklikler, gut-beyin ekseni etki-

leşimi ve psikososyal disfonksiyon durumlarının hastalığın etiyojisinde etkin olduğu düşünülmektedir²⁸. Yapılan çalışmalarda kurkuminin yararlı etkileri ile İBS hastalarında faydalı olabileceği düşünülmektedir²⁹.

2016 yılında diyare baskın 32 İBS hastasında yapılan randomize-kontrollü çaprazlama bir çalışmada, Murraya koenigii (köri), Punica granatum (nar) ve Curcuma longa (zerdeçal) bitkilerinden oluşan karışım 4 hafta boyunca günde 2 kez kaynatılarak tüketirilmiş ve sonucunda İBS semptom yoğunluğu açısından gruplar arasında anlamlı farklılık gözlemlenmemiştir³⁰. Kurkuminin İBS semptomları iyileştirme üzerindeki etkisini gözlemlemek amacıyla 326 hastadan oluşan 3 randomize kontrollü çalışmanın meta-analizinde kurkuminin, İBS semptomları üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkiye sahip olmamasına rağmen, kurkuminin yararlı olduğunu bulmuştur²⁹. Pediatrik İBS hastalarında kurkumin etkinliğini ölçmek için yapılan prospektif bir çalışmada, 11-18 yaş remisyonunda/hafif derecede hastalığı olan 6'sı ÜK veya 5'i Crhon olan 11 hastaya kurkumin takviyesi yapılmıştır (rutin tedavilerine ek, ilk 3 hafta günde 2 kez 500mg, 3.-6. haftalar arası günde 2 kez 1g, 6.-9. haftalar arası günde 2 kez 2g). Hiçbir yan etki gözlemlenmezken, hastalık şiddet skorlarında azalma gözlemlenmiştir³¹.

Pankreatit

Kronik pankreatit (KP) ilerleyici fibrozis, ağrı ve/veya ekzokrin ve endokrin fonksiyonların kaybı ile ilişkili bir hastalıktır. KP'de etiyojik faktörler; alkol ve tütün kullanımı, genetik, çevresel, hipertrigliseridemi, hiperkalsemi, otoimmün olmakla beraber, bazen idiyopattir. Özellikle alkol ve metabolitleri oksidatif stres üretebilmekte, bir dizi oksidasyonla ilişkili faktörleri düzenleyebilmektedir. Bunun sonucunda kronik pankreatit oluşmaktadır. Bu da; asiner hücrelerde NF-κB, aktivatör protein-1 (AP-1) ve antioksidanlar tarafından inhibe edilen üç MAP kinaz sınıfı düzenlenmektedir. Alkol metabolizması ayrıca serbest radikal üretmekte ve CYP450 enzimlerini indüklemektedir³².

Pankreatit patolojilerinin açıkça tanımlanması zordur. Son zamanlarda kronik pankreatitte kaydedilen ilerlemeler; temel olarak hastalığın erken teşhisi, bezin fibrozis derecesinin öngörülmesi, karın ağrısının tıbbi ve cerrahi tedavisinin ve otoimmün pankreatitin doğal öyküsü bilgisi ile ilgili olmaktadır^{14,32}.

Son yıllarda, kurkuminin pankreatit ile sayısız moleküler hedefe temas edebilen oldukça pleiotropik bir moleküle sahip olduğu gösterilmiştir. Hücre kültürü ve hayvan modeli araştırmalar da kurkuminin pankreatitte terapötik bir aday olabileceğini ortaya koymaktadır³².

İndüklenmiş pankreatit sıçan modelinde kurkumin, NF-κB ve AP-1 aktivasyonunu azaltarak ve pankreasta iNOS, TNF-α ve IL-6'nın mRNA indüksiyonunu baskılayarak inflamasyonu azaltmıştır²⁸. Ek olarak, kurkumin, hem etanol hem de serulein ile indüklenen pankreatitte histoloji, serum amilaz, pankreas tripsin ve nötrofil infiltrasyonu ile ölçülen hastalığın şiddetini azaltmak için inflamatuvar mediatörlere etki etmiştir^{14,32}. Altı hafta boyunca oral kurkuminin (500 mg/gün) ve piperinin (5 mg/gün) uygulanan 20 pankreatit hastada, kurkumin tedavisini takiben eritrosit MDA düzeylerinde plaseboya kıyasla anlamlı bir azalma, GSH seviyelerinde önemli bir artış gözlemlenirken, ağrıda anlamlı bir gelişme olmamıştır³⁴.

Karaciğer Hastalıkları

Kurkuminin, karaciğer hastalıklarını önleyici ve tedavi edici etkileri olduğu düşünülmektedir. Bu etki serbest radikal temizleyici olması ve hidrojen salma kapasitesi ile ilişkilendirilmektedir. Demir ve bakır şelatlama kapasitesi ise diğer bir önemli özelliğidir. Karaciğer hastalıklarının progresyonunda, oksidatif stresin önemli bir etkisi vardır. Kurkuminin karaciğer hastalıkları üzerine etkisi NF-κB azaltıcı ve antioksidan kapasitesiyi artırıcı olması ile ilişkilidir³⁵.

Virüs etiyojisi olanlar hariç, hepatik hastalıklarda kullanılabilir ve etkili olan tedavileri hala yetersiz kalmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalar, kurkuminin karaciğer pa-

tolojilerini iyileştirmede yararlı olabileceğini ortaya koymaktadır. Kurkumin hepatobiliyer sistem üzerinde kolorektik-kolik, anti-fibrotik, hepatoprotektif ve antioksidan olmak üzere 4 temel etkiye sahiptir¹⁵. Kurkumin, biliverdin, bilirubin ve diğer antioksidan molekülleri üreten heme oksijenaz-1 ekspresyonunu indüklemektedir. Buna ek olarak kurkumin, HSC'nin aktivasyonunu ve çoğalmasını inhibe ederek, hücre dışı matris kollajen üretiminde bir azalmaya ve karaciğerin fibrojenizden korunmasına neden olmaktadır. Yapılan çalışmalarda kurkumin, lipid hidroperoksit ve MDA gibi lipid peroksidasyon ürünlerinde belirgin bir azalmaya yol açan düşük glutatyon sentezini uyarmıştır. GSH seviyesindeki artış kurkuminin, glutatyon sentezinde ve glutamat sistein ligazındaki (GCL) hız sınırlayıcı enzimin gen ekspresyonunu artırma kabiliyetinden kaynaklanmaktadır. Kurkumin tedavisi TNF- α , INF- γ , IL-1 β ve IL-6 gibi proinflatuvar sitokinlerin seviyesinde belirgin bir düşüşe yol açmaktadır³⁶.

Yapılan çalışmalarda; kurkuminin non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) ve non-alkolik steatohepatit (NASH) üzerinde yararlı etkileri olduğu görülmüştür. Diyet kaynaklı NAFLD'de transaminaz, insülin direnci, lipidler ve inflamatuvar belirteçleri azaltabileceği (karaciğer lipogenezinin inhibisyonu, DNA metilasyonu ile gen ifadesinin modülasyonu), karaciğer steatozlu bireylerde total kolesterol, LDL ve HDL kolesterol, trigliseritler, vücut ağırlığı, transaminazlar, HbA1C'yi iyileştirebileceği görülmüştür. 2018 yılında yapılan randomize kontrollü bir çalışmada, NAFLD hastalarına 12 hafta boyunca 1500mg/gün kurkumin takviyesi yapılmış ve hepatik fibroz, serum kolesterol, glukoz ve alanin aminotransferaz (ALT) kurkumin grubunda anlamlı olarak azalmıştır. Antropometrik indeksler, kan lipid profili, insülin direnci ve hepatik steatoz ise her iki grupta da anlamlı olarak azalmış ve iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır³⁷.

Hepatit-C ile ilişkili karaciğer hasarlarında ise kurkuminin; HO-1 geninin indüklenmesi ve AKT-SREBP-1 yolunun inhibisyonu ile karaciğer hasarını replikasyonunu

inhibe ettiği görülmüştür. Karaciğer fibrozu üzerine olan yararlı etkilerine, hepatik yıldız hücrelerinin aktivasyonunu bloke etmesi (leptin sinyallemesinin kesintisi, hücre içi glukoz konsantrasyonlarının azaltılması, hücre içi lipid konsantrasyonlarının arttırılması, hepatik dokuda AGE birikiminin önlenmesi), matris metaloproteinaz ekspresyonunu düzenlenmesi ve PPARc ifadesini uyarılması yer almaktadır. Bu mekanizmalar aracılığı ile fibroz gelişimini önlediği ve yavaşlatabileceği görülmüştür. Bunun yanı sıra, kurkuminin hepatik karsinom hücrelerinin çoğalmasını azaltma, ROS indüksiyonu, telomerazların aktivasyonunun zayıflatılma yoluyla pro-apoptotik ve anti-proliferatif etkilere sahip olduğu görülmüştür³⁸.

Akila ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, kurkuminin etkinliği ratlarda CCl4 tarafından indüklenen hepatik fibrozisde incelenmiştir. CCl4, serbest radikal üreterek karaciğer hasarına neden olmaktadır. Kurkumin ile tedavinin serum ve doku kolesterol profillerini ve hasarı önemli ölçüde azalttığı sonucuna varılmıştır³⁹. Bruck ve ark. kurkuminin, sıçanlarda tiyoasetamid kaynaklı sirozu inhibe ettiğini ve oksidatif stres, hidroksiprolin seviyeleri, karaciğer histopatolojisi ve dalak ağırlıklarında bir azalma olduğunu göstermiştir⁴⁰. Ratlar üzerinde yapılan başka bir çalışmada, kurkuminin anti-inflamatuvar etkisinin geri dönüşümsüz karaciğer fonksiyon bozukluğunun ilerlemesini önleyebileceği gözlemlenmiştir⁴¹. Supriono ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise, ratlarda kurkumin uygulamasının karaciğerde TGF- β 1 düzeylerini ve ekspresyonunu azalttığı ve karaciğer fibrozisinin gerilemesini hızlandırdığı görülmüştür⁴².

Çeşitli prelinik çalışmalar, oksidatif stresle ilişkili karaciğer hastalıklarının tedavisinde diyet kurkumin etkinliğini desteklemektedir. Bununla birlikte, kurkuminin karaciğer hastalıklarındaki etkinliğini değerlendiren az sayıda randomize kontrollü çalışma vardır. Tablo 2, insanlarda oksidatif ilişkili karaciğer hastalıklarının önlenmesinde ve tedavisinde kurkumin etkisini göstermektedir. Bu nedenle, oksidatif ilişkili karaciğer hastalıklarının yönetiminde

ümit verici koruyucu veya iyileştirici ajan olarak kurkuminin rolünü doğrulamak için daha fazla çalışma gereklidir³⁶.

Kolorektal Kanser

Zerdeçalın sarı renginden sorumlu bileşenlerinin kanser hücrelerinin çoğalmasını engellediği gözlemlenmiştir. Kurkuminin aynı anda çoklu hücre sinyal yollarını modüle ederek hem hayvan modellerinde hem de insanlarda çoklu miyelom ve kolorektal, pankreas, meme, prostat, akciğer, kafa ve boyun kanserleri dahil olmak üzere birçok farklı kanser tipini hafiflettiği veya önlediği gösterilmiştir. Bu durum da kanser hastalıklarında kurkuminin tedavi stratejisi olarak kullanımı konusunda fikirler ortaya çıkarmıştır⁴³.

İnflamatuvar cevap, transform hücrelerin çoğalmasına neden olan büyüme ve/veya anjiyojenik faktörler olarak işlev gören sitokinleri üretmektedir. Lökositler, sitokinler, anjiyojenik faktörlerin yanı sıra tümör hücrelerinin çoğalmasına, istila etmesine ve metastaz yapmasına izin veren matris bozucu proteazlar üretmektedir. Tümör infiltrate edici lenfositler, matris metalloproteinaz 9 (MMP-9) gibi matris bozucu proteinazlar salgılamaktadır. Bu mekanizmalar, inflamasyonun karsinogenezin üç aşamasında da rol oynadığını göstermektedir. Kurkuminin konjugasyon enzimlerinin ekspresyonunu arttırdığı gösterilmiştir. Bunların da ROS aracılı NF- κ B, AP-1 ve mitojenle aktive olan protein kinazlar (MAPK) aktivasyonunu baskıladığı gösterilmiştir. Ayrıca kurkumin, nükleer faktör ile ilişkili faktör 2 (NRF-2) ve NF- κ B yolları aracılığıyla HO-1 ekspresyonunu indüklemekte, iNOS seviyelerini azaltmakta ve böylece oksidatif stresi azaltmaktadır. Kurkumin, proinflamatuvar yolağı veya faz-II enzimlerini indükleyerek tümörlerin çoğalmasını önlemektedir. Buna ek olarak kurkuminin T-hücre proliferasyonunun, IL-2 üretiminin ve NF- κ B hedef genlerini inhibe ederek hücre proliferasyonunu ve sitokin üretimini inhibe ettiği bulunmuştur^{43,44}. Sharma ve ark. oral kurkuminin kolorektal kanser üzerindeki etkisini incelemek için iki ayrı klinik çalışma yürütmüştür. İlk pilot çalışmada, standardize edilmiş bir kurku-

ma ait farmakokinetik ve farmakodinamik olarak, 36-180 mg kurkumin'e karşılık gelen 440 ila 2200 mg / gün arasında değişen dozlarda uygulanmıştır. Kolorektal kanser standart kemoterapilere direnç gösteren 15 hastaya, 4 ay boyunca günlük kurkumin özü verilmiş ve bir hastada 440 mg kurkumin özü ile 2 ay tedaviden sonra karsinoembriyonik antijen seviyelerinde düşüş gözlemlenmiştir. İkinci doz yükseltme çalışmasında, standart kemoterapilere dirençli 15 hastaya, 4 ay boyunca 0,45-3,6g/gün kurkumin takviyesi yapılmış ve prostaglin E2 (PGE2) üretiminde düşüşe neden olmuştur⁴⁵. Kolorektal kanser üzerinde kurkuminin etkisini ölçmek için 126 kolorektal kanser hastasına 1 ay boyunca günde 3 kez 360 mg (1,08 g/gün) kurkumin takviyesi yapılan bir çalışmada, TNF- α ve DNA fragmentasyonunda azalma, tümör apoptozunda artış ve p53 aktivitesinde değişme gözlemlenmesinin yanı sıra vücut ağırlığında da iyileşme gözlemlenmiştir⁴⁶. Yapılan çalışmalarda, ratlarda kurkuminin anormal kriptomatları (ACF), 5-hidroksieikosatetraenoik (5-HETE), PGE2 seviyelerini azaltarak kanser gelişimini önlediği görülmüştür. Carroll ve ark. tarafından yapılan randomize olmayan açık-etiketli klinik çalışmada 56 hastaya (1. aşamada 2g/gün oral kurkumin, 2. aşamada 4g/gün) kurkumin takviyesi yapılmış ve 4g/gün kurkuminin ACF seviyelerini azalttığı fakat hiçbir kurkumin dozunun PGE2 ve 5-HETE seviyelerinde değişikliğe neden olmadığı görülmüştür⁴⁷. Garcea ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, ameliyat öncesi farklı dozlarda kurkumin takviyesi yapılan 12 kolorektal kanseri hastada günlük 3.6 g kurkumin dozunun farmakolojik olarak etkili olduğu sonucuna varmıştır⁴⁸. Bir çalışma, ailesel adenomatoz polipoz hastalarda kurkumin (1440mg/gün) ve kuersetin (60 mg/gün) kombinasyonunun adenomları baskılayabildiği görülmüştür⁴⁹.

Genel olarak, çoğu çalışma, kurkuminin güvenli olduğunu ve kolorektal kanser hastalarının tedavisi için umut olabileceğini göstermektedir. Kurkumin, birkaç farklı hücresel seviyede etkili olan bir ajan olarak tedavi için potansiyel sunmasına rağmen daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır¹⁵.

Helicobacter pylori

Helicobacter pylori, insan gastrik mukoza tabakasında kolonileşen, gram negatif, mikroaerofilik, helisel bir bakteridir. Dünya popülasyonunun %50'sinde *H.pylori* olmasına rağmen, enfeksiyonların çoğu asemptomatiktir ve *H.pylori* ile enfekte olmuş kişilerin %10-15'i atrofik gastrit, peptik ülser ve mide adenokarsinomuna yol açan kronik inflamasyon geliştirmektedir. Enfeksiyon dünya çapında görülmekle birlikte, ülkeler içinde ve arasında enfeksiyon prevalansında önemli farklılıklar vardır. Genel olarak, gelişmiş ülkelerde *H.pylori* enfeksiyonunun genel prevalansı, gelişmiş tıbbi bakım, kişisel hijyen, sanitasyon veya yaşam koşulları nedeniyle gelişmekte olan ülkelere oranla daha düşük bulunmuştur^{50,51}.

Dünya sağlık örgütü *H.pylori*'yi önemli mide kanseri riski olan bir grup kanserojen olarak sınıflandırmıştır. Bu nedenle, enfeksiyon durumunda, *H.pylori*'nin ortadan kaldırılması, *H.pylori* ile ilişkili hastalıklar için en etkili tedavi yöntemidir. *H.pylori* enfeksiyonunun "Üçlü tedavi" (TT) ile tedavi edilerek ortadan kaldırılması, iki anti-mikrobiyal madde (klaritromisin ve amoksisilin veya metronidazol) ve bir proton pompası inhibitörü içermesi önerilmektedir. Bununla birlikte, bu tür çoklu terapi uygulamaları yan etkileri nedeniyle klinik uygulamada çok başarılı olmamıştır^{50,51}.

Son zamanlarda sayısız araştırmanın odağı, *H.pylori*'ye karşı önemli antibakteriyel aktiviteye sahip olduğu gösterilen çeşitli bitkisel ajanlara yoğunlaşmıştır. Bu ajanlardan biri kurkumindir. Birçok çalışma antimikrobiyal, antioksidan, antitümör ve anti-inflamatuvar etkiler dahil olmak üzere kurkumin geniş bir yelpazede sağlık etkilerine sahip olduğunu bildirmiştir. Ek olarak kurkumin, IL-1 ve TNF-a gibi sitokinlerin ekspresyonunu içeren bazı immünsüpresif aktivitelere sahiptir⁵². Son kanıtlar, kurkumin ile yapılan tedavinin, oksidatif stresi ve *H.pylori* ile ilişkili kronik gastritle birlikte görülen histolojik değişiklikleri hafifletebileceğini ortaya koymuştur⁵¹.

Kurkuminin *H.pylori* üzerindeki etkilerini değerlendirmek için yapılan randomize klinik bir çalışmada; üçlü tedaviye ek olarak yapılan kurkumin uygulamasının, MDA belirteçlerini, DNA oksidatif hasarını, glutasyon peroksidlerini önemli ölçüde azalttığı ve mide mukozasının toplam antioksidan kapasitesini arttırdığı görülmüştür⁵³. *H.pylori* ile enfekte olmuş farelerde yapılan bir çalışmada, kurkuminin mide mukozasını kolonize eden bakteri sayısını belirgin şekilde azalttığı ve antimikrobiyal aktivite gösterdiği saptanmıştır⁵⁴. Ratlarda yapılan başka bir çalışmada, kurkuminin anti-*H.Pylori* etkileri gösterdiği gözlemlenmiştir⁵². *H.pylori*-pozitif 25 fonksiyonel dispepsili hastaya rutin tedavilerine ek 1 hafta boyunca 30mg/gün kurkumin takviyesi yapılmış ve % 12'sinde *H.pylori* enfeksiyonu tedavi edilmiş, genel semptomlar ve serum pepsinojenlerinde de anlamlı düşüş gözlenmiştir. Bununla birlikte, bakteri kalıcılığına rağmen, 7 günlük tedavi programının sonunda 2 ay sonra dispeptik semptomlarda belirgin bir iyileşme ve serolojik gastrik inflamasyon belirtilerinin azalması saptanmıştır⁵⁵.

Özet olarak; hem proinflamatuvar NF-κB hem de *H.pylori* ile enfekte olmuş epitel hücrelerinde motojenik cevap, kurkumin tarafından inhibe edilmiştir. Son çalışmalarda, üçlü tedavi rejimlerine kurkumin ilavesi, kronik gastritle ilişkili *H.pylori* enfeksiyonlarında oksidatif stresi ve histopatolojik değişiklikleri iyileştirdiği görülmüştür. Bunlarla ilişkili olarak kurkuminin, kronik inflamasyona karşı gastrik mukozal korumayı geliştirmek için yararlı olabileceği ve *H.pylori* ile ilişkili kronik gastrit hastalarında kanserojen değişiklikleri önleyebileceğini düşünülmektedir^{51,56}.

Sonuç

Kurkuminin farmakokinetik, farmakodinamik ve klinik farmakolojik özellikleri, son yıllarda yoğun bir şekilde incelenmektedir. İn vitro/vivo ve hayvan çalışmalarında kurkuminin antioksidan, anti-inflamatuvar, antikanser, antimikrobiyal etkilerine sahip olduğu görülmüştür. Buna ek olarak bazı çalışmalarda kurkuminin, yara iyileşmesi-

ni hızlandırdığı, otoimmün, gastrointestinal, nörodejeratif, kardiyovasküler hastalıklara karşı faydalı etkileri olduğu saptanmıştır. Yapılan çeşitli klinik çalışmalar da kurkuminin geleneksel tıbbi kullanımını ve terapötik rolünü ortaya koymakta ve desteklemektedir. JECFA ve EFSA raporlarına göre, kurkuminin ADI değeri 0-3 mg / kg'dır. Kurkumin düşük sistemik biyoyararlanımı ve farmakolojik terapötik kullanımları dikkate alındığında, kurkuminin bağırsak mikrobiyotası üzerine etki ederek yarar sağlayabileceği öngörülmektedir. Çalışmaların birçoğu inflamasyonu baskılaması başta olmak üzere, çeşitli mekanizmalar aracılığıyla, İBH, kolorektal kanser ve hepatik fibroz dahil olmak üzere *H.pylori*, pankreatit ve gut permeabilitesini sağlamada yararlı etkilere sahip olduğunu göstermiştir. Kurkuminin gıda takviyesi olarak kullanımının güvenli olduğu görülmektedir. Özellikle güçlü antioksidan etkisi nedeniyle kurkumin çeşitli hastalıkların hem önlenmesi hem de tedavisinde güvenli, etkili ve maliyeti düşük olması nedeniyle tedavide destekleyici bir alternatif olarak değerlendirilmektedir. Kurkuminin gebelerde, laktasyon döneminde ve çocuklarda kullanımının güvenli olduğuna dair çalışmalar yeterli değildir. Tüm bu bilgiler ışığında, gastrointestinal hastalıklarda kurkumin kullanımına yönelik klinik ve epidemiyolojik çalışmalarla kurkuminin etkilerinin desteklenmesi önem taşımaktadır.

Açıklamalar

Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi/kuruluş yoktur ve yazarların herhangi bir çıkar dayalı ilişkisi yoktur.

Kaynaklar

1. Beevers CS, Huang S. Pharmacological And Clinical Properties Of Curcumin. *Botanics*. 2011; (1): 5–18.
2. Hassan, Snur. *Curcuma longa, turmeric: A monograph*. Aust. J. Medical Herbal. 2016; 18: 66-76.
3. Kostalova D, Bezakova L, Rackovac L et. al. Therapeutic Potential of Curcumin In Medicinal Chemistry. *Acta Chimica Slovaca*. 2013; 6(1):88-99.
4. Lopresyti AL. The Problem Of Curcumin And Its Bioavailability: Could Its Gastrointestinal In Uence Contribute To Its Overall Health-Enhancing Effects?. *Adv Nutr*. 2018; 9: 41–50.
5. Prasad S, Gupta S, Tyagi A et. al. Curcumin, a Component of Golden Spice: From Bedside to Bench and Back. *Biotechnol. Adv*. 2014; 32:1053-1064.
6. Kocaadam B, Şanlıer N. Curcumin, An Active Component Of Turmeric (*Curcuma Longa*), And Its Effects On Health. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2017; 57: 13.
7. İçen H, Güneş E. Kurkumin ve İmmün Sistem Üzerine Etki leri . *DBHAD*.2017; 3: (7).
8. Lestari M, Indrayanto G. Curcumin. *Profiles Drug Subst Excip Relat Methodol*. 2014; 39:113-204.
9. Pulido-Moran M, Moreno-Fernandez J, Ramirez-Tortosa C et. al. Curcumin and Health. *Molecules*. 2016; 21:264.
10. Liu W, Zhai Y, Heng X et. al. Oral Bioavailability of Curcumin: Problems and Advancements. *J. Drug Target*. 2016.
11. Karaman BE, Kösele E. Zerdeçalın Kronik Hastalıklarla İlişkisi. *BÜSBİD*. 2017; 2: (2).
12. Brumatti LV, Marcuzzi A, Tricarico PM et. al. Curcumin and Inflammatory Bowel Disease: Potential and Limits of Innovative Treatments. *Molecules*. 2014; 19.
13. Rajkumari S, Sanatombi K. Nutritional value, phytochemical composition, and biological activities of edible *Curcuma* species: A review. *Int J Food Prop*. 2017; 20: (3).
14. Hewlings S, Kalman D. Curcumin: A Review of Its' Effects on Human Health. *Foods*. 2017; 6: (92). doi:10.3390/foods610092.
15. Dublecco P, Savarino V. Therapeutic potential of curcumin in digestive diseases. *World J Gastroenterol*. 2013; 19: (48).
16. Zam W. Gut Microbiota as a Prospective Therapeutic Target for Curcumin: A Review of Mutual Influence. *J Nutr Metab*. 2018. Doi: <https://doi.org/10.1155/2018/1367984>.
17. Zeng Z, Zhan L, Liao H et. al. Curcumin improves TNBS- induced colitis in rats by inhibiting IL-27 expression via the TLR4/ NF-kappaB signaling pathway. *Planta Med*. 2013; 79 (2):102–109.
18. Ali T, Shakir F, Morton J. Curcumin and inflammatory bowel disease: biological mechanisms and clinical implication. *Digestion*. 2012; 85 (4): 249–55.
19. Patcharatrakul T, Gonlachanvit S. Chili Peppers, Curcumins, and Probiotics in Gastrointestinal Health and Disease. *Curr Gastroenterol Rep*. 2016; 18: (19).
20. Mazieiro R, Frizon RR, Barbalho SM et. al. Is curcumin a Possibility to Treat Inflammatory Bowel Diseases?. *J Med Food*. 2018; (1–9). doi: 10.1089/jmf.2017.0146.
21. Lang A, Salomon N, Wu JCY et. al. Curcumin in Combination With Mesalamine Induces Remission in Patients With Mild-to-Moderate Ulcerative Colitis in a Randomized Controlled Trial. *Clin. Gastroenterol. Hepatol*. 2015; 13 :1444–1449.
22. Kedia S, Bhatia V, Thareja S et. al. Low dose oral curcumin is not effective in induction of remission in mild to moderate ulcerative colitis: Results from a randomized double blind placebo controlled trial. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2017; 6 (2): 147-154.
23. Iqbal U, Anwar H, Quadri AA. Use of Curcumin in Achieving Clinical and Endoscopic Remission in Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Med Sci*. 2018; 356 (4) : 350-356.
24. Singla V, Mouli VP, Garg SK et. al. Induction with NCB-02 (curcumin) enema for mild-to-moderate distal ulcerative colitis - A randomized, placebo-controlled, pilot study. *J Crohns Colitis*. 2014; 8 : 208–214.
25. Garg SK, Ahuja V, Sankar MJ et. al. Curcumin for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 10. DOI: 10.1002/14651858.CD008424.pub2.
26. Grammatikopoulou MG, Gkiouras K, Theodoridis X et. al. Oral Adjuvant Curcumin Therapy for Attaining Clinical Remission in Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients*. 2018;10:1737. doi:10.3390/nu10111737.
27. Schneider A, Hossain I, VanderMolen J et. al. Comparison of remicade to curcumin for the treatment of Crohn's disease: A systematic review. *Complement Ther Med*. 2017;33: 32-38.
28. Can G, Yılmaz B. İrritabl Barsak Sendromunun Tanı ve Tedavisinde Yaklaşımlar. *Güncel Gastroenteroloji*. 2015 (19): 3.
29. Ng QX, Soh AYS, Loke W et. al. A Meta-Analysis of the Clinical Use of Curcumin for Irritable Bowel Syndrome (IBS). *J. Clin. Med.*. 2018; 7: 298; doi:10.3390/jcm7100298.
30. Lauche R, Kumar S, Hallman J et. al. Efficacy and safety of Ayurvedic herbs in diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome: A randomised controlled crossover trial. *Complement Ther Med*. 2016. <http://dx.doi.org/doi:10.1016/j.ctim.2016.04.002>.
31. David L, Wahbeh G, Burpee T et. al. Tolerability of Curcumin in Pediatric Inflammatory Bowel Disease: A forced dose titration study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013; 56(3): 277–279. doi:10.1097/MPG.0b013e318276977d.
32. He Y, Yue Y, Zheng X et. al. Curcumin, Inflammation, and Chronic Diseases: How Are They Linked?. *Molecules*. 2015; 20: 9183-9213.
33. Gulcubuk A, Haktanir D, Cakiris A et. al. Effects of curcumin on proinflammatory cytokines and tissue injury in the early and late phases of experimental acute pancreatitis. *Pancreatology*. 2013; 13: 347–354.
34. Dhillon N, Aggarwal BB, Newman RA et. al. Phase II Trial of Curcumin in Patients with Advanced Pancreatic Cancer. *Clin Cancer Res*. 2008;14 (14).
35. Nabavi SF, Daglia M, Moghaddam AH et. al. Curcumin and Liver Disease: from Chemistry to Medicine. *Compr. Rev. Food Sci. Food Saf*. 2014, 13:62-77.
36. Farzaei MH, Zobeiri M, Parvizi F et. al. Curcumin in Liver Diseases: A Systematic Review of the Cellular Mechanisms of Oxidative Stress and Clinical Perspective. *Nutrients*. 2018; 10: 855; doi:10.3390/nu10070855.
37. Saadati S, Hatami B, Yari Z et. al. The effects of curcumin supplementation on liver enzymes, lipid profile, glucose homeostasis, and hepatic steatosis and fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Eur. J. Clin. Nutr*. 2019. <https://doi.org/10.1038/s41430-018-0382-9>.
38. Riccardo BA, Riccardo S, Salvatore N et. al. The role of curcumin in liver diseases. *Arch Med Sci*. 2017. DOI:<https://doi.org/10.5114/aoms.2018.73596>.
39. Akila G, Rajakrishnan V, Viswanathan P et. al. Effects of curcumin on lipid profile and lipid peroxidation status in experimental hepatic fibrosis. *Hepatol*. 1998; 11: 147–157.
40. Bruck R, Ashkenazi M, Weiss S et. al. Prevention of liver cirrhosis in rats by curcumin. *Liver Int*. 2007; 27 :373–383.
41. Kyung EJ, Kim HB, Hwang ES et. al. Evaluation of Hepatoprotective Effect of Curcumin on Liver Cirrhosis Using a Combination of Biochemical Analysis and Magnetic Resonance-Based Electrical Conductivity Imaging. *Mediators Inflamm*. 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/5491797>.
42. Supriono I, Nugraheni A, Kalim H et. al. The Effect of Curcumin on Regression of Liver Fibrosis through Decreased Expression of Transforming Growth Factor-β1 (TGF-β1). *Indones Biomed J*. 2019; 11(1): 52-58.
43. Devassy JG, Nwachukwu ID, Jones PJH. Curcumin and cancer: barriers to obtaining a health claim. *Nutr. Rev*. 2015; 73(3):155–165.
44. Park J, Contreas CN. Anti-carcinogenic properties of curcumin on colorectal cancer. *World J Gastrointest Oncol*. 2010; 15: 2(4): 169-176.
45. Sharma RA, Euden SA, Platton SL et. al. Phase I clinical trial of oral curcumin: biomarkers of systemic activity and compliance. *Clin Cancer Res*. 2004; 10: 6847-6854.
46. He ZY, Shi CB, Wen H et. al. Upregulation of p53 expression in patients with colorectal cancer by administration of curcumin. *Cancer Invest*. 2011;29: 208–213.
47. Carroll RE. Et. al. Phase Ila Clinical Trial of Curcumin for the Prevention of Colorectal Neoplasia. *Cancer Prev Res*. 2011; 4(3).
48. Garcea G, Berry DP, Jones DJL et. al. Consumption of the putative chemopreventive agent curcumin by cancer patients: assessment of curcumin levels in the colorectum and their pharmacodynamic consequences. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005; 14: 120-125.
49. Cruz-Correa M, Shoskes DA, Sanchez P et. al. Combination treatment with curcumin and quercetin of adenomas in familial adenomatous polyposis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006; 4:1035-1038.
50. Sarkar A, De R, Mukhopadhyay AK. Curcumin as a potential therapeutic candidate for *Helicobacter pylori* associated diseases. *World J Gastroenterol*. 2016; 7 22(9): 2736-2748.
51. Kwicien S. Curcumin: A Potent Protectant against Esophageal and Gastric Disorders. *Int. J. Mol. Sci*. 2019; 20. Doi:10.3390/ijms20061477.
52. Vetvicka V, Vetvicka J, Fernandez-Botran R. Effects of curcumin on *Helicobacter pylori* infection. *Ann Transl Med*. 2016;4(24):479.
53. Khonche A, Biglarian O, Panahi Y et. al. Adjuvant therapy with curcumin for peptic ulcer: A randomized controlled trial. *Drug. Res. (Stuttg)*. 2016; 66: 444–448.
54. De R, Kundu P, Swarnakar S et. al. Antimicrobial activity of curcumin against *Helicobacter pylori* isolates from India and during infections in mice. *Antimicrob. Agents Chemother*. 2009; 53: 1592–1597.
55. Mario FD, Cavallaro LG, Nouvenne A et. al. A Curcumin-Based 1-Week Triple Therapy for Eradication of *Helicobacter pylori* Infection: Something to Learn From Failure?. *Helicobacter*. 2007; 12: 238–243.
56. Becit M, Aydın S, Başaran N. Kurkuminin Terapötik ve Toksik Etkilerinin Değerlendirilmesi. *Türkiye Klinikleri J Pharm Sci*. 2017;6(2):126-42.