

DERLEME MAKALE

Zerdeçalın Genel Sağlık Üzerine Etkileri

Cahit ERKUL¹, Aliye ÖZENOĞLU², Elif REİS²

ÖZ

Bitkisel ürünler insanlık tarihi boyunca çeşitli amaçlarla kullanılmıştır. Bu ürünlerin çoğu, ilaçların keşfi ve tasarımında yararlanılabilecek farmakolojik veya biyolojik aktiviteye sahiptir. Zerdeçal, zencefil ailesinin bir üyesi *Curcuma longa* bitkisinden elde edilmiştir. Zerdeçal, Hint ayurvedik tıbbında ve Unani geleneksel tıbbında en az 2500 yıldır sindirim ve karaciğer hastalıkları, deri enfeksiyonları ve artrit tedavisinde kullanılmaktadır. İlk kez 1815'te Vogel ve Pelletier tarafından zerdeçaldan izole edilmiş olan kürkümünin 1870'de saf ve kristal formu, 1910'da ise diferuloilmetan yapısı bulunmuştur. Zerdeçalın 100 gramında; 390 kcal, toplam 10 g yağ, 3 g doymuş yağ, 0 mg kolesterol, 0.2 g kalsiyum, 0.26 g fosfor, 10 mg sodyum, 2500 mg potasyum, 47.5 mg demir, 0.9 mg tiamin, 0.19 mg riboflavin, 4.8 mg niasin, 50 mg askorbik asit, toplam 69.9 g karbonhidrat, 21 g diyet lifi, 3 g şeker ve 8 g protein bulunmaktadır. Zerdeçaldaki ana biyoaktif bileşen olan kürkümün, antioksidan, anti-inflamatuar, anti-bakteriyel ve anti-aterosklerotik özelliklere sahiptir. Bu özellikleri zerdeçalı, Alzheimer, kanser, kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, obezite ve depresyon gibi pek çok hastalığın tedavisinde ilgi çekici kılmıştır. Bu derlemede zerdeçalın genel sağlık üzerine etkilerinin irdelenmesi amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Antioksidanlar; İnflamasyon; Kürkümün; Sağlık

The Effects of Turmeric on Overall Health

Cahit ERKUL¹, Aliye ÖZENOĞLU², Elif REİS²

ABSTRACT

Herbal products have been used for various purposes throughout human history. Many of these products have pharmacological or biological activity that can be utilized in the discovery and design of drugs. Turmeric is derived from the *Curcuma longa* plant, a member of the ginger family. Turmeric has been used in Indian Ayurvedic medicine and Unani traditional medicine for at least 2500 years to treat digestive and liver diseases, skin infections and arthritis. Curcumin, which was first isolated from turmeric by Vogel and Pelletier in 1815, was found in its pure and crystalline form in 1870 and its diferuloylmethane structure in 1910. In 100 grams of turmeric; 390 kcal, 10 g total fat, 3 g saturated fat, 0 mg cholesterol, 0.2 g calcium, 0.26 g phosphorus, 10 mg sodium, 2500 mg potassium, 47.5 mg iron, 0.9 mg thiamine, 0.19 mg riboflavin, 4.8 mg niacin, 50 mg ascorbic acid, a total of 69.9 g carbohydrates, 21 g dietary fiber, 3 g sugar and 8 g protein. Curcumin, the main bioactive ingredient in turmeric, has antioxidant, anti-inflammatory, anti-bacterial and anti-atherosclerotic properties. These properties have made turmeric interesting in the treatment of many diseases such as Alzheimer's, cancer, cardiovascular diseases, diabetes, obesity and depression. In this review, it is aimed to examine the effects of turmeric on general health.

Keywords: Antioxidants; Inflammation; Curcumin; Health

¹Yakın Doğu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Beslenme ve Diyetetik Bölümü

²Üsküdar Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü

Sorumlu Yazar: Aliye ÖZENOĞLU

E-posta adresi: aozenoglu@yahoo.com

ORCID No: 0000-0003-3101-7342

Gönderi Tarihi: 10.06.2021

Kabul Tarihi: 31.07.2021

GİRİŞ

Bitkisel ürünler insanlık tarihi boyunca çeşitli amaçlarla kullanılmıştır. Bunlardan zerdeçal, zencefil ailesinin bir üyesi *Kurkuma longa* bitkisinden elde edilir. Yetişen bölgenin coğrafi koşulları ve toprağının özellikleri bitkinin büyümesini, besin bileşimini ve kalitesini etkileyebilir (1). Zerdeçal bitkisi uzun saplı ve basit yapraklardan oluşmaktadır. Bitkinin yüksekliği yaklaşık bir metreye kadar ulaşır. Yapraklar, toprak yüzeyinin hemen altında yer alan dallanma kök saplarından çıkar (2). Zerdeçaldaki ana biyoaktif bileşen olan kürkümün (diferuloil metan), antioksidan, anti-inflamatuar, anti-bakteriyel ve anti-aterosklerotik özelliklere sahiptir (3). Bu makalede zerdeçalın çeşitli hastalıklar üzerindeki etkilerine ilişkin literatür bilgilerinin derlenmesi amaçlanmıştır.

Tarihçe

Zerdeçal, Hint ayurvedik tıbbında ve Unani geleneksel tıbbında en az 2500 yıldır sindirim ve karaciğer hastalıkları, deri enfeksiyonları ve artrit tedavisinde kullanılmaktadır. Çin'de geleneksel tıp uygulayıcıları karın ağrısı, sarılık ve menstural sorunlar için zerdeçalı kullanmışlardır. Batı bitkisel

tıbbında ise zerdeçala olan ilgi Alman bilim insanlarının bitkinin tedavi edici özelliklerini araştırılmasıyla 20. yüzyılın ortasında başlamıştır (4). Marco Polo'nun Çin ve Hindistan'a yaptığı 1280 yılındaki seyahatine ilişkin yazılarında zerdeçaldan bahsedilmiş ve ilk olarak 13. yüzyılda Arap tüccarlar tarafından Avrupa'ya tanıtılmıştır. Portekizli bir denizci olan Vasco de Gama 15. yüzyılda Hindistan'ı ziyaretinden sonra zerdeçalı Batı'ya tanıtmıştır (5). Kürkümün, ilk kez 1815'te Vogel ve Pelletier tarafından zerdeçaldan izole edilmiş, 1870' de saf ve kristal formu, 1910'da diferuloilmetan olarak yapısı bulunmuştur. Kürkümün'in izolasyonundan bir yüzyıl sonra, 1913 yılında Lampe tarafından sentezi bildirilmiştir. Biyolojik özelliklerine ilişkin erken bir çalışma, 1937'de Lancet dergisinde yayınlanmış, 1949'da Nature dergisinde kürkümün'in antibakteriyel etkisinin olduğu rapor edilmiştir (6).

Besin İçeriği ve Kimyasal Yapısı

Zerdeçalın 100 g'ı 390 kcal enerji, 10 g toplam yağ, 3 g doymuş yağ, 0 mg kolesterol, 0.2 g kalsiyum, 0.26 g fosfor, 10 mg sodyum, 2500 mg potasyum, 47.5 mg demir, 0.9 mg tiamin, 0.19 mg riboflavin,

4.8 mg niasin, 50 mg askorbik asit, 69.9 g toplam karbonhidrat, 21 g diyet lifi, 3 g şeker ve 8 g protein içerir (9). Turuncu-sarı kristalimsi bir toz olan kürkümün, suda ve eterde hemen çözünmez fakat etanol, dimetilsülfoksit ve asetonda çözünür. Kürküminin kimyasal yapısı 1.7-bis-(4-hidroksi-3-metoksifenil)-hepta-1.6-dien-3.5-dion veya dipheruloilmetan; kimyasal formülü ise $C_{21}H_{20}O_6$ 'dır (7).

Hastalıklar Üzerinde Etkileri

Alzheimer Hastalığı

Alzheimer, yaşlılık döneminde rastlanan insanda hafıza kaybına ve günlük yaşam aktivitelerinde bozulmaya yol açan beyin hastalıklarından birisidir. Alzheimer hastalığı, abeta amiloidleri olarak adlandırılan peptid plaklarının oluşumu nedeniyle beyin hücrelerinin ölümünden kaynaklanan nörodejeneratif bir hastalıktır. Kürkümin, Alzheimer hastalığının tedavisinde önemli bir rol oynar (7, 8). Kürküminin abeta kaynaklı oksidatif stresi azaltmanın yanı sıra, Alzheimer hastalığının patofizyolojisinde önemli bir etkiye sahip olan tau proteininin aşırı fosforilasyonunu azalttığı da gösterilmiştir. Bu açıdan, kürkümin tau proteininin mikrotübül

bağlanma bölgesine bağlanmasını ve birikmesini önler (9).

Bağırsaklardaki bakteriler beyin işlevini etkileyebilir ve hatta nörodejenerasyonu destekleyebilir. Bir çalışmada, yüksek kan lipopolisakkarit (LPS) seviyeleri ve bazı kısa zincirli yağ asitleri (asetat ve valerat) beyindeki büyük amiloid birikintileriyle ilişkili bulunmuştur. Aksine, başka bir kısa zincirli yağ asidi (SCFA) olan bütiratın yüksek seviyeleri, daha az amiloid patolojisiyle ilişkilendirilmiştir (10). Çalışma, Alzheimer hastalığı olan kişilerde bağırsak mikrobiyotasının, hastalığı olmayanlardan farklı olduğunu göstermektedir. Bağırsak florasını optimize etmek, Alzheimer hastalığı ve diğer birçok kronik hastalığı önlemek için önemli bir strateji olabilir.

Kürkümin bağırsak mikrobiyotasına etki ederek fayda sağlayabilir. Buna ek olarak, bağırsak mikrobiyotasının bileşiminin, kolondaki kürküminin biyotransformasyonu üzerinde, çeşitli işlemlerle, esas olarak indirgeme ve ardından konjugasyon yoluyla derin bir etkiye sahip olduğu kanıtlanmıştır. Bu durum özellikle diyet kürküminin sağlık etkileri üzerinde önemli bir etkiye sahip olabilir. Kürkümin uygulaması,

bifidobakteriler, laktobasiller ve bütirat üreten bakterilerin bolluğunu arttırırken Prevotellaceae, Coriobacterales, enterobacteria ve enterokok türlerini azaltarak faydalı ve patojenik mikrobiyota arasındaki oranı önemli ölçüde değiştirmiştir (11). Alzheimer hastalığında glial hücrelerin aktivasyonu proinflamatuvar sitokinlerin ve ROS'un oluşmasına neden olabilir. Kürkümün, PC12 hücrelerindeki gibi poli (adenozin difosfat riboz) polimeraz bölünmesini, kaspazların aktivasyonunu ve abeta ile indüklenen reaktif oksijen türleri (ROS) aracılı DNA hasarını önleyebilir (12). Kürkümün, bir anti-enflamatuar ve immünoşüpresif molekül olan interlökin-10 sitokinlerinin salgılanmasını arttırma eğilimindedir. Bu gelişmiş anti-inflamatuar sitokin seviyesi, Alzheimer hastalığı nöropatolojisinin tersine çevrilmesinde yardımcı olabilir (13). Başka bir çalışmada 5xFAD transgenik fare modeline intragastrik olarak, 60 gün boyunca 150 veya 300 mg/kg/gün dozlarında uygulanan kürküminin, mekansal öğrenmeyi ve bellek bozulmasını iyileştirdiği gösterilmiştir (14).

Diyabet

Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF), bulaşıcı olmayan bir hastalık olan Diyabetes Mellitus (DM)'un insan yaşamı ve sağlık üzerinde ciddi

sonuçları olan küresel bir sorun haline geldiğini belirtmektedir. Bir araştırmaya göre, yetişkinlerde DM'nin dünya çapında tahmin edilen prevalansının 2010'da 285 milyon olduğu ve bu değer 2030 yılına kadar yaklaşık 439 milyona yükseleceği tahmin edilmektedir (15). Diyabet, insülin sekresyonu, etkisi veya her ikisindeki kusurlardan kaynaklanan hiperglisemi ile karakterize bir metabolik hastalık grubudur. Diyabet, kronik hiperglisemi ve farklı organlarda (gözler, böbrekler, sinirler, kalp ve kan damarları) uzun vadeli hasar ile ilişkilidir.

Kürkümin, üç yolla insülin duyarlılığını arttırır. İlk olarak, kürkümin karaciğerde glukokinaz aktivitesini tetikleyerek glukoz homeostazını iyileştirir, ikincisi, trigliseridi azaltmak için lipoprotein lipaz aktivitesini yükselterek lipid metabolizmasını indükler, üçüncüsü, kürkümin periferik glukoz alımını arttırmak için glikoz taşıyıcı-4 (GLUT4) ekspresyonunu indükleyerek insülin yolunu etkiler (16). Ayrıca, kürkümin, tümör nekroz faktör alfa (TNF- α), plazma serbest yağ asidi ve tiyobarbitürik asit gibi reaktif maddelerin seviyesi ile sorbitol dehidrojenaz aktivitesini de azaltır. Kürkümin ve analoglarının antihiperglisemik etkisinin, onaylanmış bir

antidiyabetik ajan olan tiazolidindion grubunun etkisi ile karşılaştırılabilir olması oldukça ilginçtir (17). Çin’de 2013 yılında 100 fazla kilolu/obez ve diyabetik hasta üzerinde yapılan çift kör bir vaka-kontrol çalışmasında 50 katılımcıya 3 ay boyunca günde 300 mg kürküminoid kalan 50 katılımcıya ise plasebo uygulanmıştır. Kürküminoid takviyesi verilen tip 2 diyabetik hastalarda açlık kan glukozu, HbA1c seviyeleri ve insülin direnci belirteci (HOMA-IR) önemli ölçüde azalmıştır (18).

Kardiyovasküler Hastalıklar

Kardiyovasküler hastalıklar (KVH), dünya çapında en fazla ölüme neden olan, morbidite ve mortalite düzeyleri her geçen gün artış gösteren küresel bir sağlık sorunudur. Yaklaşık bir dekat sonrasında 2030 yılına gelindiğinde, ABD’deki bireylerin %40.5’inde kardiyovasküler hastalıklar görüleceği ve bu hastaların tedavileri için yaklaşık 818 milyar dolar harcanacağı tahmin edilmektedir. Bu nedenle, ilaç tedavisine ek olarak, maliyetler ile kardiyovasküler komplikasyonları azaltmak ve daha da önemlisi KVH'ların ilerlemesini yavaşlatmak için önleyici müdahale stratejileri geliştirmek acildir. Çalışmalar, kürküminin kalp hipertrofisi, kalp yetmezliği, ilaca bağlı kardiyotoksisite, miyokard enfarktüsü,

ateroskleroz, aort anevrizması, felç ve diyabetik kardiyovasküler komplikasyonların gelişimini baskılamasında koruyucu bir rol oynadığını göstermiştir (19,47,48).

Ateroskleroz

Ateroskleroz, inflamatuvar yanıtlardan, oksidatif stresten (OS), lipit deregülasyonundan ve epigenetik bozukluklardan kaynaklanan kronik ve ilerleyici bir arter problemidir. Hiperlipideminin ortaya çıkması, ateroskleroz gelişimini destekleyen subendotelyal alanda düşük yoğunluklu okside lipoproteinlerin (LDLox) artmasını ve birikmesini sağlar. Kurkuminin, antioksidan ve anti-inflamatuvar aktivitesi ile birlikte ateroskleroz insidansını azaltmaya katkıda bulunabileceği ve hipolipidemik etkilere sahip olduğu kanıtlanmıştır (20).

Miyokard İnfarktüsü

Miyokard infarktüsü (MI), elektrokardiyografik (EKG) bulgular, miyokard nekrozunun biyokimyasal belirteçlerinin yüksek değerleri ve görüntüleme ile tanımlanabilir. MI için risk faktörleri arasında hipertansiyon, diabetes mellitus ve dislipidemi bulunur. Akut MI tedavisi için hızlı reperfüzyon, beta-blokerleri, mineralokortikoid reseptör blokerleri, anjiyotensin dönüştürücü

enzim (ACE) inhibitörleri ve statinler gibi ilaçlar uygulanmaktadır. İnflamasyon koroner arter tıkanmasından sonra miyokard infarktüsü boyutunun belirlenmesinde rol oynar. İnflamatuar kaskad, iskemiden hemen sonra başlar, büyük miktarda reaktif oksijen türlerinin (ROS) serbest bırakılmasını ve pro-inflamatuar proteinlerin ve transkripsiyon faktörlerinin, özellikle nükleer faktör-kB ve aktive edici protein (AP-1) aktivasyonunu içerir. ROS'un salgılanması ve inflammatuar durum da sarkoplazmik retikulumda Ca⁺⁺ hareketini ve miyokard kontraktilitesini düzenler. Kürkümünün, TNF- α 'nın olumsuz etkisine karşı koruma sağladığı, ayrıca mRNA ve protein sentezi düzeylerinde MCP-1 ve IL-8 gibi inflammatuar faktörleri baskıladığı gösterilmiştir (21).

İnme

Genel olarak, kürkümünün inmeyi önleme mekanizmaları dört yolla açıklanabilir: İlk olarak, kürkümünün Nrf-2'yi aktive etmiş ve SOD, katalaz ve glutatyon peroksidaz (GPx) aktivitesi dâhil olmak üzere antioksidan enzimlerin aşağı regülasyonunu inhibe etmiştir. Sonuç olarak, daha az ROS üretilmiş, bu da lipid peroksidasyon inhibisyonuna, artan nitrik oksit (NO) üretimine ve arterlerde

endotel fonksiyonunun gelişmesine yol açmıştır. İkincisi, kürkümünün, NF-KB'nin azalmış aktivitesi ve azalmış proinflamatuar sitokin seviyesi ile belirtildiği gibi iskemik alanda inflammatuar tepkileri inhibe etmiştir (22). Üçüncüsü, mitokondriyal fonksiyon restore edilmiş ve artan Bcl-2 protein seviyesi ve azaltılmış Bax ve kaspaz 3 proteini ile apoptoz inhibe edilmiştir (23). Son olarak, p38 gibi birkaç sinyal yolu, serebral iskemide kürkümünün koruyucu etkisine katılmıştır. Dört ay boyunca kürkümünün tedavisi gören farelerin (0,3 mg/gün/fare), trigliserit, kolesterol konsantrasyonları veya hayvanların vücut ağırlıkları üzerinde herhangi bir etki olmamasına rağmen, aterosklerozun insidansı ve ilerlemesini önemli ölçüde azaltmıştır (24). Enalapril tedavisine tamamlayıcı supleman olarak kürkümünün (6 hafta boyunca 50 mg/kg/gün) MI olan sıçanlarda sol ventrikül fraksiyonel kısalmasının (LVFS) artmasında ve perivasküler fibrozisin inhibe edilmesinde sinerjistik bir etkiye neden olmuştur (25).

Obezite

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) obeziteyi, sağlık için risk oluşturan anormal veya aşırı yağ birikimi olarak tanımlamaktadır. Beden Kütle İndeksi

(BKİ) 25 kg/m² veya daha fazla olan kişiler fazla kilolu, BKİ'si 30 kg/m² veya daha fazla olanlar obez olarak sınıflandırılmaktadır (26). Obezite, kalp-damar hastalıkları, diyabet, osteo-artrit gibi kas-iskelet sistemi hastalıkları ve endometriyal, meme ve kolon kanserleri gibi bazı kanserler de dâhil olmak üzere spesifik kronik hastalıklar için risk faktörlerini arttırmaktadır. Diyet kürkümün ve kürkümoidler, adipoz dokudan salgılanan tehlikeli inflamatuvar yapıların üretimini veya algılanmasını azaltabilir ve bu yolla uzun süreli obezite ile ilişkili patolojik kronik hastalığa karşı koruma sağlayabilir. Kürkümün ve diğer fitokimyasalların, proinflamatuvar sinyalleri, özellikle NOD2'nin dimerizasyonundan kaynaklanan sinyaller ile NOD2'nin NF-kB'ye gönderdiği sinyalleri inhibe ettiği gösterilmiştir (27). Adipoz doku makrofajlarında ve diğer birkaç hücre ve dokuda kürkümün, inflamatuvar transkripsiyon faktörleri olan NF-kB ve AP-1'in DNA-bağlanma ve transkripsiyonel aktivitelerini düşürür, reaktif oksijen türlerini temizler. Düşük doz kürkümün, Nrf2'nin hepatositlerde nükleer translokasyonunu artırır. Kürkümün, Nrf2'yi muhtemelen Keap1'in modifikasyonu ile aktive eder. Dolayısıyla,

kürkümün koruyucu antioksidan sistemleri aktive edebilir (28).

Yağ dokusunda obezite kaynaklı inflamasyonun giderilmesi kürkümünün etki mekanizması ile açıklanabilir. Ancak kürkümün SIRT1'i doğrudan aktive edici bir bileşik olarak tanımlanamamıştır. Buna rağmen, obezitede kürkümün tedavisinin fare modellerinde adipoz dokuda endoplazmik retikulum stresini azalttığı ve buna SIRT1 ekspresyonunda belirgin artışların eşlik ettiği gösterilmiştir. Non-Alkolik steatohepatit tanısı almış 84 aşırı kilolu veya obez hastayı içeren bir klinik çalışmada; deney grubuna kürkümün, kontrol grubuna ise plasebo verilmiştir. Sonuçta kürkümün alan grupta TNF- α , CRP, IL-6 ve LDL-kolesterolde bir azalmaya, ayrıca kandaki HDL-kolesterolde bir artışa dikkat çekilmiştir. Ayrıca, iştah düzenleyici bir protein olan Nesfatin, kürkümün alan hastalarda önemli ölçüde artmıştır. Plasebo alan hastalar kürkümün kullananlarla karşılaştırıldığında, her iki grupta da BKİ benzer azalmaya sahip bulunmuş ancak, kürkümün alanların karın çevresindeki azalmanın daha belirgin olduğu görülmüştür (29). Yüksek yağlı diyet nedeniyle obez olan fareler üzerinde yapılan bir çalışmada kürkümün alımının kilo alımını

inhibe ettiğini, yüksek yağlı diyet nedeniyle yağ birikimini azalttığını ve serum lipit profilini (trigliseritlerin serum seviyeleri, toplam kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol ve serbest yağ asitleri dâhil) önemli ölçüde iyileştirdiği bildirilmiştir. Ayrıca, kürkümün lipidleri parçalamış ve glikolipid metabolizmasını geliştirmiştir (30).

Kanser

Kanser, anormal bölünme ve çoğalma ile karakterize olan, hücrelerin vücut boyunca yayılarak organ ve dokulara zarar verdiği bir hastalık tablosudur. Genellikle tek bir hastalık olarak düşünülen kanser, aslında 100'den fazla farklı türden oluşmaktadır. Kanser, yaşamı en çok tehdit eden ikinci hastalık ve dünyadaki en önemli halk sağlığı sorunlarından birisidir. Sadece ABD'de 2018 yılında yaklaşık 1.73 milyon yeni kanser vakası ve 609.000'den fazla ölüm olduğu bildirilmiştir. Kanser tedavisindeki somut gelişmelere rağmen, son 30 yılda hastalık ve ölüm oranlarında belirgin bir azalma olmamıştır (31).

Kanserin ana nedenlerinden biri hücre proliferasyonu ve hücre ölümü arasındaki denge kaybıdır. Hücreler apoptotik sinyallerin yokluğu nedeniyle apoptozu gerçekleştiremezse, kontrolsüz

hücre çoğalması meydana gelir ve bu da farklı kanser türlerine yol açar (32). Apoptotik sinyaller iki ana yoldan üretilir; iç yol ve dış yol. İç yol, antiapoptotik proteinlerin (bcl-2 ve bcl-xl) ekspresyonunu inhibe etmek için mitokondri zarını stimüle ederek çalışır (33). Kürkümün, mitokondriyal membran potansiyelindeki dengeyi bozar, bu da bcl-xl proteininin baskılanmasına yol açar. Dış apoptotik yol, hücrelerdeki ölüm reseptörlerinin (DR'ler) artırılması ve tümör nekroz faktörü (TNF) ile ilişkili apoptozun tetiklenmesi yoluyla çalışır (34). In vitro çalışmalar, hücre içi transkripsiyon faktörlerini inhibe ederek ya da azaltarak farklı hücre çizgilerinde apoptozu indüklemek için kürkümün ve türevlerinin olağanüstü bir yeteneğini göstermiştir. Bu faktörler arasında NF-κB, aktivatör protein1 (AP-1), siklooksijenaz II (COX-2), nitrikoksit sentaz, matris metaloproteinaz-9 (MMP-9) ve STAT3 bulunur (35).

Prostat Kanseri

Amerikan Kanser Birliği tarafından bildirilen son bilgilere göre, Amerika Birleşik Devletleri'nde 2.9 milyon erkeğe prostat kanseri (PCa) teşhisi konduğunu ve bu durumun kanserden kaynaklı ölümlerde ikinci ölüm nedeni olmuştur (36).

Kürkümün, mitojenle aktive olan protein kinaz (MAPK), epidermal büyüme faktörü (EGFR) ve nükleer faktör k (NFκB) dâhil olmak üzere birçok hücre yoluna müdahale ederek prostat kanserinde proliferasyonu inhibe etme ve apoptozu indüklemeye güçlü bir etki göstermiştir. Prostat kanseri nedeniyle radyoterapi alan 40 hastaya, ışın tedavisi sırasında kürkümün (toplam 3 g/gün) veya plasebo verilmiştir. Plazma total antioksidan kapasitesi (TAC) ve süperoksit dismutaz (SOD), katalaz ve glutatyon peroksidaz (GPx) aktivitesi başlangıçta ve radyoterapi tamamlandıktan üç ay sonra ölçülmüştür. Kürkümün verilen grupta TAC anlamlı derecede artmış ($p < 0.001$) ve radyoterapiden sonra SOD aktivitesi azalmıştır ($p = 0.018$) (39).

Kolorektal Kanser

Kolorektal kanser, en sık görülen malign kanserlerden olan prostat kanseri ve akciğer kanserinden sonra üçüncü sırada yer alır (37). Kürkümün uygulamasının, COX-2 protein seviyelerini değiştirmeden, malign kolorektal hücrelerde M(1)G seviyelerini azalttığı bulunmuştur. Ek olarak kürkümün tedavisi, kolorektal kanser hücrelerinde aşırı eksprese edilen miR-21 genini, miR-21 promotörüne AP-1

(aktivatör proteini) bağlanmasını inhibe ederek aşağı yönde regüle edebilmiştir. Ayrıca HCT 116 kolorektal kanser hücrelerinin kürkümünün etkisi sonucu, miR-21 gen düzenlemesi yoluyla hücre döngüsünün G2/M fazında durmasına neden olmuş ve tümör dokusu büyümesini inhibe etmiştir (38).

Çin’de 2011 yılında yapılan bir çalışmada kolorektal kanserli hastalarda kürkümün inhibitör mekanizmasının kanser hücrelerinde incelenmesi amaçlanmıştır. Sonuçlar, kürkümün uygulamasının vücut ağırlığını arttırdığını, serum TNF-α seviyelerini düşürdüğünü, apoptotik tümör hücrelerini arttırdığını, tümör dokusunda p53 molekülünün ekspresyonunu arttırdığını göstermiştir. Kürkümün tedavisinin, tümör hücrelerinde artan p53 molekülü ekspresyonu mekanizmasıyla kolorektal kanserli hastaların genel sağlığını iyileştirdiği ve sonuçta tümör hücresi apoptozunu hızlandırdığı sonucuna varılmıştır (40).

Depresyon

Major depresif bozukluk (MDB) duygu-durum değişiklikleri, davranış bozukluğu ve farklı vejetatif semptomlarla karakterize kronik psikiyatrik bir hastalıktır. DSÖ’ye göre dünya çapında 322 milyon civarında insan MDB’tan

muzdariptir (41). MDB'nin etiolojisi iyi anlaşılmamıştır ve çeşitli risk faktörleri, bu hastalığın gelişimi ve ilerlemesi ile ilişkilidir. Bu faktörler arasında genetik, çevresel faktörler, stres ve sıkıntıların yanı sıra diğer klinik veya psikiyatrik bozukluklar da bulunmaktadır. Kürkümün'in MDB patofizyolojisindeki potansiyel etkileri muhtemelen bu rahatsızlıkla kuvvetli bir şekilde ilişkili olan farklı nörobiyolojik substratları modüle etme kabiliyeti ile ilişkilidir. Kürkümünin, hayvanların depresyon modellerinde olduğu kadar, klinik çalışmalarda da, nörotransmitterlerin salınması, alımı ve metabolizması, inflamasyonun azaltılması, HPA ekseninin modülasyonu, oksidatif strese karşı koruma gibi çeşitli mekanizmalar yoluyla etkili olduğu gösterilmiştir (42). Kürkümün tedavisi, mikrogliya hücre çizgilerinde inflamatuvar uyarıcılarla indüklenen interlökin-1 (IL-1), interlökin-6 (IL-6) ve TNF- α üretimini önleyebilmiş. İlginç bir şekilde, mikrodizi analizi, kürkümün muamelesinin mikrogliya transkriptomunu değiştirebildiğini, anti-inflamatuvar sinyaller üretebildiğini ve proinflamatuvar molekülleri azalttığını göstermiştir (43). Randomize çift kör plasebo kontrollü 40 kişi üzerinde 5 hafta süre ile yapılmış bir çalışmada

kontrol grubuna placebo+escitalopram verilmiştir. Deney grubuna ise aynı ilaç gruplarına ek olarak 500 mg kürkümün takviyesi yapılmıştır. Sonuç olarak sadece anti-depresan tedavisi alan gruba göre tamamlayıcı kürkümün tedavisi alan grupta belirtiler biraz daha hızlı düzelmiştir (44).

Kürkümün Kullanım Önerisi/Dozu

Zerdeçalın adı geçen sağlık etkilerini gösterebilmesi için saklama ve hazırlama koşullarına dikkat edilmesi önemlidir. Zerdeçal serin ve kuru yerde birkaç hafta saklanabilir. Zerdeçalın etken maddesi kürkümünin daha iyi emilebilmesi ve söz konusu sağlık yararlarını gösterebilmesi için karabiber ve zeytinyağı ile tüketilmesi önerilmektedir (45). Yapılan çalışmalarda kişi başına günde 1-5 g (150 mg kürkümün) zerdeçal tüketiminin insanlarda herhangi bir yan etkiye neden olmadığı gösterilmiştir. Bir tatlı kaşığı (silme) zerdeçal ortalama 30-90 mg arasında kürkümün içermektedir. İnsanlarda 12000 mg/gün'e kadar kürkümün tüketilmesinin tolere edilebildiği bulunmuştur. Güvenlik ve toksisiteye dayanarak en uygun tedavi için 4000-8000 mg/gün kürkümün alınması önerilmektedir (46,49,50).

SONUÇ

Son birkaç on yılda yapılan kapsamlı araştırmalar, kürkümün birçok hastalığın önlenmesi ve iyileştirilmesinde önemli bir potansiyele sahip olduğunu göstermektedir. Zerdeçalın bir bileşeni olan kürkümün, birçok sağlık yararı yanında uygun maliyetli olması ve bilinen yan etkilerinin olmaması nedeniyle yüzyıllardır kullanılmaktadır. Kürkümün koruyucu sağlık etkilerinin temel olarak antiinflamatuvar ve antioksidan özellikleri yoluyla ortaya çıktığı sonucuna varılabilir. Bundan başka, mikrobiyota-beyin-bağırsak eksenini aracılığı ile salınan nöral, immün ve endokrin sinyallerin sağlık üzerinde önemli belirleyici etkileri olduğu bilindiğine göre; zerdeçalın bağırsak mikrobiyotası üzerine etkilerine ilişkin gelecek çalışmalar söz konusu kronik dejeneratif hastalıklarda zerdeçalın etki mekanizmasını daha iyi açıklamaya yardımcı edebilir.

KAYNAKLAR

- 1.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):2889-5. doi: 10.1080/10408398.2015.1077195.
- 2.Gupta SC, Sung B, Kim JH, Prasad S, Li S, Aggarwal BB. Multitargeting by turmeric, the golden spice: From kitchen to clinic. *Mol Nutr Food Res*. 2013;57(9):1510-28. doi: 10.1002/mnfr.201100741.
- 3.Kalkan İ. Zerdeçal (Hint Safranı) ve Sağlık. In: Tayfur M, editör. *Beslenme ve Diyetetik Güncel Konular-5*. 1. Baskı. Ankara: Alp Ofset Matbaacılık Ltd. Şti; 2018. p. 193-204.
- 4.Johnson RL, Foster S, Dog TL, Kiefer D. Zerdeçal (*Curcuma longa*). In: Sebeer BH, editör. *National Geographic Şifalı Bitkiler*

1. Baskı. İstanbul: Promat Basım Yayın Sanayi ve Tic. A.Ş.; 2016. p. 183-185.
- 5.Chamoli RP, Bahuguna G. Turmeric (*Curcuma Longa*): From ancient medicine to current potential therapeutic agent as curcumin. *Sci Cult*. 2019;85:93-9.
- 6.Deogade S, Ghatge S. Curcumin: Therapeutic applications in systemic and oral health. *Int J Biol Pharm Res*. 2015;6(4):281-90.
- 7.Morales I, Cerda-Troncoso C, Andrade V, Maccioni RB. The natural product curcumin as a potential adjuvant in Alzheimer's treatment. *J Alzheimers Dis*. 2017;60(2):451-60. doi: 10.3233/JAD-170354.
- 8.Rane JS, Bhaumik P, Panda D. Curcumin inhibits tau aggregation and disintegrates preformed tau filaments in vitro. *J Alzheimers Dis*. 2017;60(3):999-1014. doi: 10.3233/JAD-170351.
- 9.Fan CD, Li Y, Fu XT, Wu QJ, Hou YJ, Yang MF, et al. Reversal of beta-amyloid-induced neurotoxicity in pc12 cells by curcumin, the important role of ros-mediated signaling and erk pathway. *Cell Mol Neurobiol*. 2017;37(2):211-22. doi: 10.1007/s10571-016-0362-3.
- 10.Marizzoni M, Cattaneo A, Mirabelli P, Festari C, Lopizzo N, Nicolosi V, et al. Short-Chain fatty acids and lipopolysaccharide as mediators between gut dysbiosis and amyloid pathology in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2020;78(2):683-97. doi: 10.3233/JAD-200306.
- 11.Zam W. Gut Microbiota as a Prospective Therapeutic Target for Curcumin: A review of mutual influence. *J Nutr Metab*. 2018;2018:1367984. doi: 10.1155/2018/1367984.
- 12.Mollazadeh H, Cicero AFG, Blesso CN, Pirro M, Majeed M, Sahebkar A. Immune modulation by curcumin: The role of interleukin-10. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2019;59(1):89-101. doi: 10.1080/10408398.2017.1358139.
- 13.Zheng K, Dai X, Xiao N, Wu X, Wei Z, Fang W, et al. Curcumin ameliorates memory decline via inhibiting BACE1 expression and β -Amyloid pathology in 5xFAD transgenic mice. *Mol Neurobiol*. 2017;54(3):1967-77. doi: 10.1007/s12035-016-9802-9.
14. Danaei G, Finucane MM, Lu Y, Singh GM, Cowan MJ, Paciorek CJ, et al. National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants. *Lancet*. 2011;378(9785):31-40. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60679-X.
- 15.Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010;87(1):4-14. doi: 10.1016/j.diabres.2009.10.007.
- 16.Jiménez-Osorio AS, Monroy A, Alavez S. Curcumin and insulin resistance-Molecular targets and clinical evidences. *Biofactors*. 2016;42(6):561-80. doi: 10.1002/biof.1302.
- 17.Kim HS, Hwang YC, Koo SH, Park KS, Lee MS, Kim KW, et al. PPAR- γ activation increases insulin secretion through the up-regulation of the free fatty acid receptor GPR40 in pancreatic β -cells. *PLoS One*. 2013;8(1):e50128. doi: 10.1371/journal.pone.0050128.
- 18.Na LX, Li Y, Pan HZ, Zhou XL, Sun DJ, Meng M, et al. Curcuminoids exert glucose-lowering effect in type 2 diabetes by decreasing serum free fatty acids: a double-blind, placebo-controlled trial. *Mol Nutr Food Res*. 2013;57(9):1569-77. doi: 10.1002/mnfr.201200131.
- 19.Hodaie H, Adibian M, Nikpayam O, Hedayati M, Sohrab G. The effect of curcumin supplementation on anthropometric indices, insulin resistance and oxidative stress in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind clinical trial. *Diabetol Metab Syndr*. 2019;11:41. doi: 10.1186/s13098-019-0437-7.
- 20.Heidenreich PA, Trogon JG, Khavjou OA, Butler J, Dracup K, Ezekowitz MD, et al. Forecasting the future of cardiovascular disease in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123(8):933-44. doi: 10.1161/CIR.0b013e31820a55f5.
- 21.Li H, Sureda A, Devkota HP, Pittalà V, Barreca D, Silva AS, et al. Curcumin, the golden spice in treating cardiovascular diseases.

- Biotechnol Adv. 2020;38:107343. doi: 10.1016/j.biotechadv.2019.01.010.
- 22.Xu S, Kamato D, Little PJ, Nakagawa S, Pelisek J, Jin ZG. Targeting epigenetics and non-coding RNAs in atherosclerosis: from mechanisms to therapeutics. *Pharmacol Ther.* 2019;196:15-43. doi: 10.1016/j.pharmthera.2018.11.003.
- 23.Fraccarollo D, Galuppo P, Bauersachs J. Novel therapeutic approaches to post-infarction remodelling. *Cardiovasc Res.* 2012;94(2):293-303. doi: 10.1093/cvr/cvs109.
- 24.Lan C, Chen X, Zhang Y, Wang W, Wang WE, Liu Y, et al. Curcumin prevents strokes in stroke-prone spontaneously hypertensive rats by improving vascular endothelial function. *BMC Cardiovasc Disord.* 2018;18(1):43. doi: 10.1186/s12872-018-0768-6.
- 25.Xie CJ, Gu AP, Cai J, Wu Y, Chen RC. Curcumin protects neural cells against ischemic injury in N2a cells and mouse brain with ischemic stroke. *Brain Behav.* 2018;8(2):e00921. doi: 10.1002/brb3.921.
- 26.Lu Z, Liu Y, Shi Y, Shi X, Wang X, Xu C, et al. Curcumin protects cortical neurons against oxygen and glucose deprivation/reoxygenation injury through flotillin-1 and extracellular signal-regulated kinase1/2 pathway. *Biochem Biophys Res Commun.* 2018;496(2):515-22. doi: 10.1016/j.bbrc.2018.01.089.
- 27.Sunagawa Y, Morimoto T, Wada H, Takaya T, Katanasaka Y, Kawamura T, et al. A natural p300specific histone acetyltransferase inhibitor, curcumin, in addition to angiotensin-converting enzyme inhibitor, exerts beneficial effects on left ventricular systolic function after myocardial infarction in rats. *Circ J.* 2011;75(9):2151-9.
- 28.Flegel KM, Carroll MD, Kit BK, Ogden CL. Prevalence of obesity and trends in the distribution of body mass index among US adults, 1999-2010. *JAMA.* 2012;307(5):491-7. doi: 10.1001/jama.2012.39.
- 29.Zhao L, Lee JY, Hwang DH. Inhibition of pattern recognition receptor-mediated inflammation by bioactive phytochemicals. *Nutr Rev.* 2011;69(6):310-20. doi: 10.1111/j.1753-4887.2011.00394.x.
- 30.Magesh S, Chen Y, Hu L. Small molecule modulators of Keap1-Nrf2-ARE pathway as potential preventive and therapeutic agents. *Med Res Rev.* 2012;32(4):687-726. doi: 10.1002/med.21257.
- 31.Jazayeri-Tehrani SA, Rezayat SM, Mansouri S, Qorbani M, Alavian SM, Daneshi-Maskooni M, et al. Nano-curcumin improves glucose indices, lipids, inflammation, and Nesfatin in overweight and obese patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a double-blind randomized placebo-controlled clinical trial. *Nutr Metab (Lond).* 2019;16:8. doi: 10.1186/s12986-019-0331-1.
- 32.Chuengsamarn S, Rattanamongkolgul S, Phonrat B, Tungtrongchitr R, Jirawatnotai S. Reduction of atherogenic risk in patients with type 2 diabetes by curcuminoid extract: a randomized controlled trial. *J Nutr Biochem.* 2014;25(2):144-50. doi: 10.1016/j.jnutbio.2013.09.013.
- 33.Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(1):7-30. doi: 10.3322/caac.21442.
- 34.Tuorkey MJ. Curcumin a potent cancer preventive agent: Mechanisms of cancer cell killing. *Interv Med Appl Sci.* 2014;6:139-46.
- 35.Ashour AA, Abdel-Aziz AA, Mansour AM, Alpay SN, Huo L, Ozpolat B. Targeting elongation factor-2 kinase (eEF-2K) induces apoptosis in human pancreatic cancer cells. *Apoptosis.* 2014;19(1):241-58. doi: 10.1007/s10495-013-0927-2.
- 36.Lee WH, Loo CY, Young PM, Traini D, Mason RS, Rohanizadeh R. Recent advances in curcumin nanoformulation for cancer therapy. *Expert Opin Drug Deliv.* 2014;11(8):1183-201. doi: 10.1517/17425247.2014.916686.
37. Cheng MA, Chou FJ, Wang K, Yang R, Ding J, Zhang Q, et al. Androgen receptor (AR) degradation enhancer ASC-J9® in an FDA-approved formulated solution suppresses castration resistant prostate cancer cell growth. *Cancer Lett.* 2018;417:182-91. doi: 10.1016/j.canlet.2017.11.038.
- 38.Nautiyal J, Banerjee S, Kanwar SS, Yu Y, Patel BB, Sarkar FH, et al. Curcumin enhances dasatinib-induced inhibition of growth and transformation of colon cancer cells. *Int J Cancer.* 2011;128(4):951-61. doi: 10.1002/ijc.25410.
- 39.Mudduluru G, George-William JN, Muppala S, Asangani IA, Kumarswamy R, Nelson LD, et al. Curcumin regulates miR-21 expression and inhibits invasion and metastasis in colorectal cancer. *Biosci Rep.* 2011;31(3):185-97. doi: 10.1042/BSR20100065.
- 40.Hejazi J, Rastmanesh R, Taleban FA, Molana SH, Hejazi E, Ehtejab G, et al. Effect of curcumin supplementation during radiotherapy on oxidative status of patients with prostate cancer: A double blinded, randomized, placebo-controlled study. *Nutr Cancer.* 2016;68(1):77-85. doi: 10.1080/01635581.2016.1115527.
- 41.He ZY, Shi CB, Wen H, Li FL, Wang BL, Wang J. Upregulation of p53 expression in patients with colorectal cancer by administration of curcumin. *Cancer Invest.* 2011;29(3):208-13. doi: 10.3109/07357907.2010.550592.
- 42.Friedrich MJ. Depression Is the leading cause of disability around the world. *JAMA.* 2017;317(15):1517. doi: 10.1001/jama.2017.3826.
- 43.Biswas SK. Does the Interdependence between oxidative stress and inflammation explain the antioxidant paradox?. *Oxid Med Cell Longev.* 2016;2016:5698931. doi: 10.1155/2016/5698931.
- 44.Laveti D, Kumar M, Hemalatha R, Sistla R, Naidu VG, Talla V, et al. Anti-inflammatory treatments for chronic diseases: a review. *Inflamm Allergy Drug Targets.* 2013;12(5):349-61. doi: 10.2174/18715281113129990053.
- 45.Bergman J, Miodownik C, Bersudsky Y, Sokolik S, Lerner PP, Kreinin A, et al. Curcumin as an add-on to antidepressive treatment: a randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot clinical study. *Clin Neuropharmacol.* 2013;36(3):73-7. doi: 10.1097/WNF.0b013e31828ef969.
- 46.Karaman BE, Kösele E. Zerdeçalın kronik hastalıklarla ilişkisi. *Başkent Üniv Sağlık Bilim Fak Derg.* 2017;2(2): 96-112.
- 47.Wongcharoen W, Phrommintikul A. The protective role of curcumin in cardiovascular diseases. *International journal of cardiology.* 2009;133(2), 145-51.
- 48.Miriyala S, Panchatcharam M, Rengarajulu P. Cardioprotective effects of curcumin. The molecular targets and therapeutic uses of curcumin in health and disease. 2007; 595:359-77.
- 49.Hatcher H, Planalp R, Cho J, Torti FM, Torti SV. Curcumin: from ancient medicine to current clinical trials. *Cellular and molecular life sciences.* 2008; 65(11):1631-52.
- 50.Anand P, Kunnumakkara AB, Newman RA, Aggarwal BB. Bioavailability of curcumin: problems and promises. *Molecular pharmaceutics.* 2007; 4(6), 807-18.