



2022; Cilt/Volume 6, Sayı/ Number 2

Derleme Makalesi

ZERDEÇALIN SAĞLIĞA ETKİSİ

THE EFFECT OF TURMERIC ON HEALTH

Aleyna ARTAR¹ Yasemin ERTAŞ-ÖZTÜRK²

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada, zerdeçal ve bileşenlerinin tüketiminin hastalıklar ile ilişkisi, mikrobiyotaya etkisi ve potansiyel yan etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Uygun anahtar kelimeler kullanılarak Türkçe veya İngilizce dillerinde yazılmış orijinal araştırma veya derleme yayınlar taranmış ve incelenerek başlıklar halinde sunulmuştur.

Bulgular: Zerdeçal (*Curcuma longa*) geçmişten günümüze tıbbi etkileri sebebiyle Ayurveda ve Çin tıbbında yaygın olarak kullanılan bir bitkidir. Zerdeçalın sağlık üzerindeki etkileri, genellikle bitkinin rizomlarından elde edilen "kurkumin" adı verilen turuncu-sarı renkli, lipofilik bir polifenol sayesinde. Son yıllarda, kurkuminin antioksidan, antiinflamatuvar, antikanser, antihipertansif ve antidiyabetik etkileri olduğu gösterilmiştir. Bu etkileri sayesinde kanser, nörolojik, otoimmün hastalıklar ve diyabet başta olmak üzere çeşitli hastalıkların önlenmesinde ve tedavisinde önemli rol oynamaktadır. Kurkumin tüketiminin mikrobiyotada değişiklikler yarattığı ve disbiyozisin önlenmesinde faydalı olabileceği bildirilmiştir. Bunlara ek olarak kurkumin, COVID-19'da da etkili olan kan damarlarının endotelindeki yüksek ACE2 ekspresyonunun sebep olduğu damar vasküler duvarında enfeksiyona ve iç yaralanmalara bağlı pnömoni ölümler, akciğer fibrozisi, NF-KB, HMGB1 ve IL-6 kaynaklı inflamatuvar yanıtlar üzerine de potansiyel etkili bileşenlerden biridir. Uygun koşullarda saklanan zerdeçal, "genel olarak güvenilir" gıda kategorisinde kabul edilmektedir. Ancak bazı ilaç gruplarının kurkuminin işlevini indüklediği ve yan etkilere sebep olduğu da belirtilmiştir. Ağız yoluyla tüketilen kurkuminin biyoyararlanımı düşüktür. Artırmak amacıyla gıda ve ilaç sanayinde kurkumin analogları sentezlenmekte ve kurkuminin biyolojik aktivitesinin ve vücut üzerindeki fizyolojik etkilerinin artırılması hedeflenmektedir. Bu analoglar arasında

nanopartiküller, lipozomlar, miseller ve fosfolipid kompleksleri içeren çeşitli formülasyonlar bulunmaktadır.

Sonuç: Zerdeçal ve etken maddesi kurkumin birçok hastalık ile ilişkilendirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Zerdeçal, kurkumin, kanser, COVID-19, depresyon, mikrobiyota

ABSTRACT

Objective: In this study, it was aimed to examine the relationship between consumption of turmeric and its components with diseases, its effect on microbiota and potential side effects.

Method: Original research or reviews written in Turkish or English using appropriate keywords were searched, examined and presented.

Results: Turmeric (*Curcuma longa*) is an herb widely used in Ayurveda and Chinese medicine due to its medicinal effects from past to present. The health effects of turmeric are due to an orange-yellow, lipophilic polyphenol called "curcumin", which is usually derived from the plant's rhizomes. In recent years, curcumin has been shown to have antioxidant, anti-inflammatory, anticancer, antihypertensive and antidiabetic effects. Thanks to these effects, it plays an important role in the prevention and treatment of various diseases, especially cancer, neurological, autoimmune diseases and diabetes. It has been reported that curcumin consumption alters the microbiota and may be beneficial in preventing dysbiosis. In addition, curcumin also has potential on pneumonia deaths, lung fibrosis, NF-KB, HMGB1 and IL-6-induced inflammatory responses due to infection and internal injuries in the vascular wall caused by high ACE2 expression in the endothelium of blood vessels, which is also causes COVID-19 disease. Turmeric stored in appropriate conditions is "generally recognized as safe" food category. However, it has been stated that some drug groups interact with curcumin and cause side effects. The bioavailability of orally consumed curcumin is low. In order to increase it, curcumin analogs are synthesized in the food and pharmaceutical industry and it is aimed to increase the biological activity of curcumin and its physiological effects on the body. These analogues include various formulations containing nanoparticles, liposomes, micelles, and phospholipid complexes.

Conclusion: Turmeric and its active substance curcumin have been associated with several diseases.

Key Words: Turmeric, curcumin, cancer, COVID-19, depression, microbiota

¹ORCID: 0000-0002-2777-7624

artaraleyna1960@gmail.com

²Sorumlu Yazar/Corresponding Author: Dr. Öğr. Üyesi, Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Samsun, ORCID: 0000-0002-8232-103X

yasemnertas@gmail.com

GİRİŞ

Zerdeçal, zencefil ailesinin çiçekli bir bitkisi olan *Curcuma longa* rizomlarından üretilen bir baharattır. Çin, Hindistan ve diğer Asya ülkelerinde yaygın olarak yetiştirilen zerdeçal çok yıllık otsu bir bitkidir. Dünya çapında 133 kadar *Curcuma* türü tanımlanmıştır (Prasad ve Aggarwal, 2011). Zerdeçal, ülkemizde zerdeçöp veya hint safranı olarak da bilinmektedir (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2022).

Zerdeçaldan 100'den fazla bileşen izole edilmiştir. Kökün ana bileşeni, turmeron adı verilen uçucu bir yağ (Ruby vd., 1995) ve kurkuminoitler adı verilen renklendirici maddelerdir. Bu ana aktif bileşenler (kirkuminoitler ve uçucu yağlar) işleme sırasında ve ışığa maruz kaldıklarında azalabilirler. Bu nedenle zerdeçal tozunu ultraviyole ışıklardan koruyacak bir kapta saklamak gerekir. Zerdeçalın kurutulmuş formu ortalama %3–15 kurkuminoitleri ve %1.5-5 uçucu yağları içerir (Li vd., 2011). Kurkumin, zerdeçalda bulunan üç kurkuminoitten biridir ve sağlıkla ilişkilendirilen en önemli etken maddesi olarak kabul edilmektedir (Xu vd., 2018). Kurkuminin temel kaynağı olan zerdeçal antiinflamatuvar ve antioksidan etkinlikleri nedeniyle dünya çapında ilgi görmektedir. Kurkuminin oksidatif stresi azaltarak hastalıklar üzerine olumlu etkinlik gösterdiği bildirilmiştir (Zheng vd., 2017). Kurkumin oksidatif stresi azalttığı gibi antioksidan enzimlerin aktivitelerini artırarak da çeşitli kronik hastalık riskini azaltmaktadır (Pompella vd., 2014). Oksidatif stres oluşturduğu patolojik süreç içerisinde inflamasyon ile ilişkilidir. Çoğu inflamasyon hastalığının başlangıç faktörü olan Tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α), sitokin üretimi ve nükleer faktör kB (NF-kB)'nin aktivasyonunu düzenler. Kurkumin NF-kB yolunu baskılayarak antiinflamatuvar etki göstermektedir (Panahi vd., 2016).

Zerdeçal etken maddesi kurkumin antioksidan, antiinflamatuvar, antikanser, nöroprotektif etki, hepatoprotektif etki, kardiyoprotektif etkileri sayesinde, kanser otoimmün, nörolojik, kardiyovasküler hastalıklar ve diyabet gibi çeşitli hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde önemli bir role sahip olmaktadır (Pulido-Moran, vd., 2016; Sharifi-Rad vd., 2020; Xu vd., 2018). Bu derlemede zerdeçal ve bileşenlerinin tüketiminin hastalıklar ile ilişkisi, mikrobiyotaya etkisi ve potansiyel yan etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

MATERYAL-METOT

PUBMED ve Google Akademik veri tabanlarından Türkçe veya İngilizce dillerinde yazılmış orijinal araştırma veya derleme yayınlar taranmış ve

incelenerek başlıklar halinde sunulmuştur. Tarama sırasında; “zerdeçal (turmeric)” ve/veya “kirkumin (curcumin)” ve “hastalık (disease)”, “sağlık (health)”, “artrit (arthritis)”, “kanser (cancer)”, “diyabet (diabetes mellitus)”, “depresyon (depression)”, “COVID-19”, “mikrobiyota (microbiota)” anahtar kelimeleri kullanılmıştır.

Hastalıklarla İlişkisi

Artrit

Artrit 100'den fazla farklı tür içerir ve en yaygın formu osteoartrit (OA). Bunu romatoid artrit (RA), psoriatik artrit ve ilgili otoimmün hastalıklar takip eder (Johnson ve Hunter, 2014). Artrit iltihap ve ağrının eşlik ettiği altında yatan mekanizmanın tam olarak aydınlatılmadığı bir hastalıktır (Marcu vd., 2010). Çoğu zaman tedaviler ağrıyı dindirmek, eklem harabiyetini ve diğer komplikasyonları önlemek ve hastaların günlük aktivitelerini sürdürmesini sağlamak amacıyla uygulanmaktadır. Tedavi sürecinde hedeflenen amaca ulaşmada kullanılan ilaçların etkinliğinin kısıtlı olması minimum yan etkilere sahip bitkisel tedavilere olan ilgiyi artırmaktadır (Funk vd., 2006).

Kirkumin, antiinflamatuvar özelliğinden dolayı inflamatuvar hastalıklarda iyileşme sağlamaktadır. Çeşitli çalışmalar OA ve RA'lı hastalar üzerinde kirkuminin olumlu etkilerinin olduğunu göstermiştir (Ahn vd., 2015; Amalraj vd., 2017). Yapılan randomize kontrollü bir çalışmada 367 OA hastası 4 hafta boyunca izlenmiştir. Hastaların 182'si antiinflamatuvar bir ilaç olan ibuprofen (1.200 mg/gün) ve 185'i *Curcuma domestica* (1.500 mg/gün) kullanmışlardır. Daha sonra bu hastalar takibe alınarak ağrı skorları üzerinden randomize edilmiştir. İbuprofen kullananlarda karın ağrısı/rahatsızlık görülme oranı *Curcuma domestica* kullananlara göre yüksek bulunmuştur. Sonuç olarak *Curcuma domestica* özleri ibuprofen kadar etkili bulunmuş ve yan etkileri benzer özellik göstermiştir. Ancak *Curcuma domestica* kullanan grupta daha az gastrointestinal olaylar gözlenmiştir (Kuptniratsaikul vd., 2014). Yine benzer bir çalışmada 52 ve 55 diz OA hastaları sırasıyla *Curcuma domestica* ekstraktları ve ibuprofen kullanan gruplar karşılaştırılmıştır. Diz OA'nın tedavisi için her iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (Kuptniratsaikul vd., 2009).

RA tedavisi için randomize kontrollü bir çalışmada, 90 gün boyunca günde iki kez biyoyararlanımı yüksek kirkumin formülasyonu kullanılmıştır. Sonuç olarak kirkumin alan gruplarda eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) ve C- reaktif protein (CRP) değerleri ve diğer klinik inflamasyon belirteçleri önemli ölçüde iyileşmiştir (Amalraj vd.,

2017). Kurkuminin biyoyararlanımını artıran formülasyonların kullanılması, kurkuminin etkinliğini artırdığı için hastaların ağrıya bağlı semptomlarını da azaltmıştır (Haroyan vd., 2018). Bu çalışmalara karşılık kurkumin kısa vadede büyük etkilere sahip gibi görünse de, mevcut verilerin kanıt düzeyinin düşük olduğu bildirilmiştir (Liu vd., 2018). Yapılan randomize klinik araştırmaların sistematik incelemesi ve meta analiz çalışmasında, kurkuminin (yaklaşık 1000 mg/gün) artrit tedavisinde kullanılabileceği bildirilse de 5 çalışmanın meta analizinde ağrı değerlerinde anlamlılık bulunmamıştır. Ancak geleneksel tedaviye ek bir diyet takviyesi olarak kullanılabileceği tavsiye edilmiştir (Daily vd., 2016). Artrit tedavisinde beslenmeye bağlı düşük serum D vitamini (Ishikawa vd., 2017), C vitamini (McAlindon vd., 1996) ve K vitamini (Chin, 2020) düzeylerinin osteofit büyümesini etkilediği, eklem boşluğu daralması ve hastalık semptomlarını artırmada etkili olduğu unutulmamalıdır. Bu sebeple RA hastalarının düşük miktarda antioksidan içeriğine sahip mikro besin ögesi tükettiğini gösteren çalışmada antioksidan mikro besin kaynaklarına dayalı beslenme rehberliğinin önemi de vurgulanmıştır (Silva vd., 2014).

Kanser

Kanser anormal hücrelerin kontrolsüz bir şekilde büyüyerek bitişindeki doku/organlara yayılma riski olan bir hastalık grubudur. Kanser dünya çapında ikinci önde gelen ölüm nedenidir (World Health Organization, 2021). Kanserde cerrahi, radyoterapi, kemoterapi ve anti-kanser ilaçların kullanımı gibi çeşitli tedavi yöntemleri kullanılmaktadır (Prasanna vd., 2014). Tedavi sonuçlarını ve tedavi sonrası yaşam kalitesini iyileştirmek için araştırmalar dezavantajları olmayan farmakolojik ajanları belirlemeye odaklanmıştır. Bunlar arasında, zerdeçaldan elde edilen polifenolik bir bileşik olan kurkumin, potansiyel antiinflamatuvar ve anti-kanser etkileri için kapsamlı bir şekilde çalışılmıştır (Shanmugam vd., 2015). Araştırma sonuçları, kurkuminin çeşitli tümörlerin oluşumunu, ilerlemesini ve metastazını baskıladığını göstermiştir (Gao vd., 2015). Transkripsiyon faktörleri (NF - kB, STAT3, cat - katenin ve AP - 1), büyüme faktörleri (EGF, PDGF ve VEGF), enzimler (COX - 2, iNOS ve MMP'ler), kinazlar (siklin D1, CDK'lar, Akt, PKC ve AMPK), inflamatuvar sitokinler (TNF, MCP, IL - 1 ve IL - 6), proapoptotik upregülasyon (Bax, Bad ve Bak) ve antiapoptotik proteinler (Bcl2 ve Bcl-xL) olmak üzere birçok kanser ilişkili molekülleri inhibe etme özelliğine sahip olduğu bulunmuştur (Shehzad vd., 2013).

İleriye dönük bir vaka çalışmasında, 60 meme kanseri hastası 21 gün boyunca zerdeçal takviyesi almıştır. Takip süresi sonunda sağlık durumu, semptom skorları (yorgunluk, bulantı, kusma, ağrı, iştahsızlık, uykusuzluk) ve hematolojik parametrelerde önemli gelişmeler elde edilmiştir (Kalluru vd., 2020). Kolorektal kanser hücreleri üzerinde yapılan bir çalışmada, 5-florourasil ve kurkuminin kombine tedavi etkinliği incelenmiştir. Bu ortak kullanım sonucu kemoterapiye dirençli kolon kanseri hücrelerine karşı daha etkili tedavi stratejileri sağlamıştır. Ayrıca kurkumin, NF-κB ve PI-3K sinyal yolları üzerinde pozitif etkinlik göstermiştir (Shakibaei vd., 2013). Zerdeçal özü tedavisinin uygulandığı başka bir çalışmada ise, ortotopik kolon tümörü büyümesini baskılayabildiği ve karaciğer veya akciğer metastazını engellediği bulunmuştur (Li vd., 2018).

Kurkuminin antikanser, antimikrobiyal, antiinflamatuvar etkileri ile kemoterapinin yan etkilerini azaltılabileceği üzerine yapılan bir çalışmada kurkuminin, kemoterapiye bağlı gastrointestinal toksisiteyi, nefrotoksisiteyi iyileştirdiği; kardiyotoksisiteyi, nörotoksisiteyi, miyelosupresyonu azalttığı; hepatotoksisiteyi, genotoksisiteyi önlediği bulunmuştur. Ancak etki mekanizmalarının daha fazla açıklığa kavuşturulması beklenmektedir (Liu vd., 2018). Kemoterapi ilacı olan ve tümör büyümesini güçlü bir şekilde baskılayan mitomisin C (MMC) ile kurkuminin etkilerinin araştırıldığı başka bir çalışmada, meme kanserinde kurkuminin hem MMC ile ilişkili yan etkileri azaltarak hem de MMC tümörisidal etkisini artırarak kemoterapinin yan etkilerini iyileştirebileceği gösterilmiştir (Zhou vd., 2011).

Yapılan invitro çalışmalarda, kurkuminin akciğer, rahim ağzı, prostat, meme ve karaciğer kanserleri dahil birçok kanser türünde terapötik etkileri olduğu bildirilmiştir. Ancak tümöre özgü klinik çalışmaların yeterli olmadığı görülmektedir (Giordano ve Tommonaro, 2019). Bu sebeple kurkuminin, tedavide etkin olup olmayacağını kanıtlanması gerekmektedir. Ayrıca onkolog ve onkoloji alanında uzmanlaşmış diyet uzmanlarının ve/veya doktorların önerisi ile kontrol altında çok dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir.

Diyabet

Beslenme, kronik hastalıkların özellikle de diyabetin tıbbi tedavisinin temelidir (Cho vd., 2008). Diyabet vakalarının insidansını ve küresel etkisini azaltmak, önlemek ve yönetmek için bitkisel takviyelerin kullanımına yönelik artan kanıtlar vardır (Pivari vd., 2019). Zerdeçalın aktif bileşeni kurkuminin, güvenli ve ucuz bir ilaç olması nedeniyle diyabet

komplikasyonları için potansiyel olabileceği düşünülmektedir. Yapılan son araştırmalar, kurkuminin diyabet ve bununla ilişkili bozuklukların önlenmesinde ve tedavisinde önemli rolü olduğunu doğrulamıştır. Kurkuminin, insülin direnci, hiperglisemi, hiperlipidemi, adacık apoptozu ve nekroz dahil olmak üzere diyabet ile ilişkili durumların çoğunu olumlu yönde etkileyebileceği belirtilmiştir (Zhang vd., 2013).

Yapılan randomize kontrollü bir çalışmada 14 sağlıklı deneğin öğün sonrası plazma glukozu ve insülin üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Plasebo veya *Curcuma longa* içeren kapsüllerle birlikte 75 g oral glikoz tolerans testi (OGTT) uygulanmıştır. Araştırma sonucunda 6 g *Curcuma longa* alınması öğün sonrası serum insülin düzeylerini artırmıştır. Böylece zerdeçalın insülin salınımı üzerinde etkili olabileceği gösterilmiştir (Wickenberg vd., 2010). Bir başka randomize klinik çalışmada, Tip 2 diyabetli 89 hastada 120 gün boyunca sarı çarkıfelek meyvesi albedo ile zerdeçal tüketiminin metabolik ve glisemik kontrol üzerine etkisi incelenmiştir. İlk gruba günde üç kez 500 mg'lık sarı çarkıfelek meyvesi albedo unu; ikinci gruba, piperin ile birleştirilen zerdeçal kapsülleri (5 mg) ve son olarak kontrol grubuna plasebo (500 mg) verilmiştir. Çarkıfelek meyvesi ve piperin+zerdeçal verilen gruplarda açlık glukoz ve HbA1c düzeylerinde plasebo grubuna göre azalma gözlemlenmiştir (Sousa vd., 2020).

Yapılan çalışmalarda olumlu etkiler gözlenmiş olsa da kesin sonuçlar için daha fazla insanla daha uzun tedavi süresi olan çalışmaların yapılması önerilmektedir. Ayrıca, diyabetin önlenmesinde kurkumin ve spesifik dozajının glisemik belirteçler üzerindeki etkileri ve zayıf biyoyararlanımını değerlendirmek için klinik araştırmalara ihtiyaç duyulduğu ifade edilmektedir (Pivari vd., 2019; Vanaie vd., 2019; Zhang vd., 2013).

Depresyon

Depresyon günlük hayatta ilgi ve zevk kaybı, düşük ruh hali ve bir dizi ilişkili duygusal, bilişsel, fiziksel ve davranışsal semptomlarla karakterize edilen çok çeşitli zihinsel sağlık problemlerini ifade eder. Davranışsal ve fiziksel semptomlar tipik olarak ağlama, sinirlilik, sosyal geri çekilme, yorgunluk ve azalan aktivite şeklindedir. Bilişsel değişiklikler ise zayıf konsantrasyon, karamsarlık, tekrarlayan olumsuz düşünceler ve ruminasyonu ile ilişkilendirilmiştir. National Institute for Clinical Excellence (NICE) ve National Collaborating Centre for Mental Health ile geliştirdiği kılavuz, depresyon yönetimi için psikolojik ve farmakolojik tedavilerin kombinasyonlarını önermektedir (National Collaborating Centre for Mental, 2010). Zerdeçal

antiinflamatuvar, antioksidan, oksidatif stres ve toksik etkileri yanında nöroprotektif bir ajan olduğu da ifade edilmiştir (Kaufmann vd., 2016; Zheng vd., 2017). Kurkuminin depresyon gibi çeşitli nörodejeneratif ve nöropsikiyatrik bozukluk için nöro-koruyucu veya antidepresan olarak rol aldığı ifade edilmiştir. Kurkuminin antidepresan etki mekanizması tam olarak anlaşılmış olmasa da serotonin ve dopamin salınımını etkilemesi, monoamin oksidaz enzimini inhibe etmesi ve hipotalamus-hipofiz-adrenal ekseninin düzenlenmesinde rol aldığı ifade edilmiştir (Kaufmann vd., 2016).

Kurkuminin depresyon tedavisinde etkisi üzerine yapılan bir meta-analiz çalışmasında depresif semptomlar üzerine etkisi bulunmuştur. Ayrıca ikincil depresif bozuklukları olan kişilerde anksiyete semptomlarında azalma görülmüştür (Fusar-Poli vd., 2020). Randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada, majör depresif bozukluğu olan 8- 65 yaşları arasındaki insan çalışması, 8 hafta boyunca kurkumin (günde iki kez 500 mg) ve plasebo ile tedavi edilmiştir. Majör depresif bozukluk için DSM-IV kriterleri ile değerlendirilmiştir. Kurkumin, duygu durumu ilgili çeşitli semptomların iyileştirilmesinde plasebodan önemli ölçüde daha etkili bulunmuştur (Lopresti vd., 2014).

Mikrobiyota

İnsan vücudu çok sayıda bakteri, virüs, mantar ve protozoa dahil olmak üzere birçok mikroorganizma içerir. Bu oluşan mikroorganizma birliktelikleri mikrobiyota olarak adlandırılmaktadır (Altveş vd., 2020). Cilt, ağız, yemek borusu, mide, kolon ve vajina dahil olmak üzere insan vücudunda veya içinde mikrobiyal topluluklar bulunmaktadır (Dethlefsen vd., 2007).

Bağırsak mikrobiyomu esas olarak yedi baskın filumdan oluşmaktadır. Bunlar; *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Aktinobakteriler*, *Fusobakteriler*, *Proteobakteriler*, *Verrucomicrobia* ve *Siyanobakteriler*'dir. *Bacteroidetes* ve *Firmicutes* filumları toplam bağırsak popülasyonunun %90'ından fazlasını oluşturmaktadır (Lagier vd., 2016). Bağırsak mikrobiyal topluluğu çok dinamik bir yapıya sahiptir. Mikrobiyota bileşimi yaş, coğrafik adaptasyon, genetik, doğum şekli gibi çevresel ve yaşam tarzı faktöründen etkilenebildiği ve bunlardan beslenme alışkanlıklarının bağırsak mikrobiyom çeşitliliği üzerinde büyük bir etkiye sahip olduğu ifade edilmiştir (Adak ve Khan, 2019). Fareler üzerinde yapılan bir çalışmada oral kurkumin alımının bağırsak mikrobiyotası üzerindeki düzenleyici etkileri araştırılmıştır. Kurkuminin *Prevotellaceae*, *Bacteroidaceae* ve *Rikenellaceae* dahil olmak üzere bağırsak mikrobiyal topluluklarını

önemli ölçüde etkilediği bulunmuştur (Shen vd., 2017). Başka bir çalışmada ise kurkumin, bağırsak mikrobiyotasının çeşitliliğindeki değişiklikleri kısmen tersine çevirmiştir (Zhang vd., 2017). Randomize kontrollü bir pilot çalışmada zerdeçal ve kurkumin besin desteğinin sağlıklı insanlarda bağırsak mikrobiyotası üzerindeki etkileri incelenmiştir. Piperin ekstresi içeren zerdeçal (1000 mg Curcuma longa + 1,25 mg BioPerine), kurkumin (1000 mg kurkumin C3 Kompleksi) ve plasebo tablet (1000 mg) alan gruplar karşılaştırılmıştır. Tedavi sonrası sonuçlara göre bakteri tür oranları plasebo grubunda %15 genel bir azalma, zerdeçal ile tedavi edilen deneklerde %7 artış ve kurkumin alan deneklerde ise tespit edilen türlerde ortalama %69 artış bulunmuştur. Ayrıca bağırsak mikrobiyotasının zerdeçal ve kurkumin tedavisine tepkilerinin bireyler arasında tek tip olmadığı da ifade edilmiştir (Peterson vd., 2018).

Yapılan çalışmalara göre bağırsak mikrobiyotasında disbiyozis sonucu alkolsüz yağlı karaciğer hastalığının gelişmesi, (Feng vd., 2017) kolit ile ilişkili kolorektal kanserin ilerlemesi (McFadden vd., 2015), Crohn's, ülseratif kolit ve nekrotizan enterokolit gibi bağırsağın inflamatuvar hastalıklarının (Burge vd., 2019) ve metabolik hastalıkların (Tip 2 diyabet ve ateroskleroz gibi) (Ghosh vd., 2014) yaygınlaştığı ifade edilmiştir. Bu hastalıklar ile kurkumin üzerine yapılan çalışmaların olumlu etkinlik gösterdiğine dair sonuçlar bulunmaktadır (Burge vd., 2019; Ghosh vd., 2014). Ayrıca kurkuminin, Alzheimer hastalığı için mikrobiyom hedefli tedavide nöroprotektif etkide bulunduğu da ifade edilmiştir (Sun vd., 2020). Başka bir çalışmada ise, kurkuminin bağırsak mikrobiyotasının modülasyonu yoluyla bağırsak-beyin eksenini boyunca kolinerjik antiinflamatuvar yolu etkilediği ifade edilmiştir (Dou vd., 2018).

COVID-19

Aralık 2019'dan bu yana, şiddetli akut solunum sendromu koronavirus 2 (SARS-CoV-2) virüsünün neden olduğu koronavirus hastalığı 2019 (COVID-19), dünya genelinde hızla yayılmıştır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) bunu küresel bir salgın ilan etmiştir (World Health Organization, 2020). COVID-19'un yetişkinlerde ilk semptomlarının temel olarak ateş, öksürük, kas ağrısı, yorgunluk veya nefes darlığı şeklinde olduğu ve hastalığın ilerleyen aşamalarında nefes darlığı, yavaş yavaş akut solunum sıkıntısı sendromuna veya çoklu organ yetmezliğine dönüşebildiği ifade edilmiştir (Huang vd., 2020). Hastalarda sitokin fırtınasının sebep olduğu yorgunluk, iştahsızlık, baş ağrısı, döküntü, ishal, artralji, miyalji ve nöropsikiyatrik bulgular gözlemlenildiği ifade edilmiştir (Fajgenbaum ve June,

2020). Böylece bağışıklık tepkileri ve kontrolsüz inflamatuvar hastalıklara zemin hazırlamaktadır (Hu vd., 2021). COVID-19'un, kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon ve diyabetli hastalarda daha şiddetli olma eğiliminde olduğu ifade edilmiştir (Amirfakhryan ve Safari, 2021). Yapılan bir çalışma kan damarlarının endotelindeki yüksek ACE2 ekspresyonunun, spike protein kullanarak SARS-CoV-2'nin yüksek afiniteli bağlanmasını kolaylaştırdığını ve kan damarlarının vasküler duvarında enfeksiyona ve iç yaralanmaya neden olduğunu ve buna bağlı olarak ciddi yeni koronavirus pnömonili ölümlerde yaygın damar içi pıhtılaşmanın varlığının yaygın olduğunu göstermiştir (Tang vd., 2020).

COVID-19 ortamında viral veya kimyasal olarak indüklenen fibrozis, oksidatif stres, inflamatuvar yanıt ve ilişkili akut akciğer hasarına karşı doğal ürünlerin faydalı özellikleri açıklanmıştır (Thota vd., 2020). Zerdeçalın etken maddesi kurkuminin COVID-19 sonucu gelişen akciğer fibrozisine yol açan pulmoner ödem ve diğer zararlı süreçleri iyileştirme potansiyeline sahip olduğu ve bağışıklığı koruma, hastalık öncesi koruma ve enfekte olmuş bireylerde hastalık sonrası bağışıklığı kazanmada etkili olabileceği bildirilmiştir (Dourado vd., 2021; Thota vd., 2020). Yapılan bir derleme çalışmada kurkuminin, COVID-19 ile enfekte olmuş hastaların semptomlarını yönetmede etkili olabilecek antiviral, antiemetik, antinosiseptif, antiinflamatuvar, ateş düşürücü ve yorgunluk önleyici etkiler gibi bazı yararlı klinik etkilere sahip olduğu ifade edilmiştir (Babaei vd., 2020). Ayrıca başka bir çalışmada kurkumin, nispeten güvenli olması, antiviral aktivite göstermesi, antiviral tepkileri indükleyerek SARS-CoV-2 enfeksiyonunu baskılayabildiği, NF-KB, inflamatuvar, HMGB1 ve IL-6 kaynaklı inflamatuvar yanıtları bloke ederek immünomodülatör aktivite de rol aldığı ifade edilerek terapotik olarak kullanılabilirliğinden bahsedilmiştir (Thimmulappa vd., 2021).

Zerdeçalı düzenli olarak tüketmek, COVID-19'u önlemek için yararlı bir çare olabilir. Ayrıca, antiviral ortamlarda diğer ilaçların aktivitesini iyileştirme potansiyeli ile çeşitli faydaları olan bir adjuvan olarak kurkuminin kullanımı desteklenmiştir (Soni vd., 2020). Başka bir çalışmada ise, COVID-19'dan korunmak için uygulanan aşıların *Curcuma longa* ile birlikte de kullanılabilirliğinden bahsedilmiştir (Nelwan, 2020).

Güvenlik, Biyoyararlanım ve Kontrendikasyonlar

Taze zerdeçal serin ve kuru bir yerde 1-2 hafta kadar saklanabilir. WHO ve FAO (Birleşmiş Milletler

Gıda ve Tarım Örgütü) tarafından ortaklaşa yürütülen uluslararası bir uzman komitesi olan JECFA (Gıda Katkı Maddeleri Uzman Komitesi) raporlarına göre kurkuminin Günlük Kabul Edilebilir Alım Miktarı (ADI) değeri 0-3 mg/kg'dır (Alemanno APA, 2014). Monograflardan önerilen miktar yetişkinler için kuru maddede 3-9 g/gün, toz halinde ise 1,5-3 g/gün şeklindedir (World Health Organization, 2006). Zerdeçal, ABD Gıda ve İlaç İdaresi tarafından bir gıda bileşeni olarak "genel olarak güvenli" (GRAS) olarak kabul edilmektedir (Drugs and Lactation Database, 2006).

Kurkuminin biyoyararlanımı ve biyoaktivitesi arasındaki farklılıkların olası birçok nedeni bulunmuştur. Kurkuminin düşük biyoyararlanımının başlıca üç faktörü; düşük suda çözünürlük, zayıf emilim ve molekülün kapsamlı metabolik dönüşümüdür. Kötü biyoyararlanım, bileşiğin hedeflenen dokuya düşük konsantrasyonlarına neden olur. Bu nedenle, bu sorunun üstesinden gelmek için piyasada farklı kurkumin preparatları mevcuttur. Kurkuminin biyoyararlanımını, daha uzun dolaşımını, daha iyi geçirgenliğini ve metabolik süreçlere direncini artırmak için nanopartiküller, lipozomlar, miseller ve fosfolipid kompleksleri içeren çeşitli formülasyonlar geliştirilmiştir (Toden vd., 2017). Ayrıca kurkumin metabolize eden enzimler üzerinde potansiyel inhibitör etkileri olan adjuvanların (piperin, kersetin, genistein, öjenol ve terpineol, silibinin ve epigallokatesin-3-gallat) eş zamanlı kullanımı biyoyararlanımı artırmada etkili olmuştur (Olotu vd., 2020). Yapılan bir çalışmada, piperinin kurkumin ile birlikte oral yoldan verilmesi biyoyararlanımını artırırken aynı zamanda daha yüksek bağırsak emilimini ve vücut dokularında tutulmasını da kolaylaştırmıştır (Suresh vd., 2010). Başka bir çalışmada, çeşitli yenilebilir yağ nanoemülsiyonları (NE'ler) kullanarak kurkuminin oral biyoyararlanımını ve uzun vadeli sulu stabilitesini geliştirmeyi amaçlanmıştır. İçlerinden zeytinyağının NE'den % 50 oranında kurkuminin 3-8 saat arasına kadar uzatılmış bir salınımı bulunmuştur. Kurkumin vücut tarafından hızla parçalanır. Bu yüzden zeytinyağı eşliğinde kurkumin seviyelerinin korunabileceği ifade edilmiştir. Özetle; zeytinyağının kurkumin için etkili bir oral dağıtım sistemi olarak işlev gördüğü belirtilmiştir (Franklyne vd., 2018). Bir mısır proteini olan zein, son zamanlarda kurkuminin karaciğerdeki biyoyararlanımını geliştirmek için kullanılmıştır (Algandaby vd., 2016). Yapılan klinik bir çalışmada, gastrointestinal hastalıklarda günlük 3.6 g oral alınan kurkumin dozunun, bağırsak dışında ihmal edilebilir düzeyde buna karşı kolorektumda farmakolojik

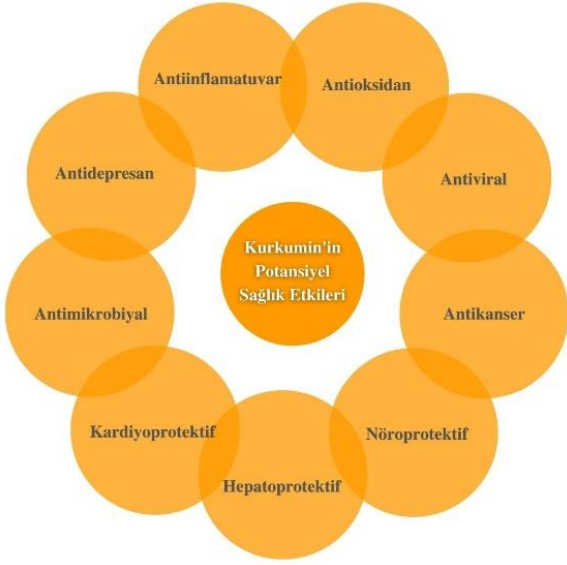
olarak etkili seviyelere ulaştığı gösterilmiştir (Garcea vd., 2005). Büyük kısmı dışkı yoluyla atılan kurkuminin bağırsakta sadece küçük bir kısmı emilir. Emilen kurkuminin, karaciğerde ve plazmada hızlı bir metabolizmaya maruz kaldığı ifade edilmiştir (Hoehle vd., 2006).

Sıcaklığın artırılmasının, özellikle nötr ve alkali pH'ta, geleneksel su içinde yağ emülsiyonlarında kapsüllenen kurkuminin stabilitesini azaltabileceği gösterilmiştir (Kharat vd., 2017). Yapılan bir çalışmada kurkuminin, 10 dakika boyunca 70°C'ye kadar ısıya dayanıklı olduğu, 70°C'nin üzerinde bozulmaya başladığı ve 20 dakikalık kaynatmanın %32 oranında kurkumin kaybına neden olduğu bulunmuştur (Schneider vd., 2015). Başka bir çalışmada ise, zerdeçal tozunun güneş ışığından korunmasının bozulma oranını geciktirdiği ifade edilmiştir (Prasad vd., 2011).

Bitki-ilaç etkileşimleri sağlık uygulamalarında büyük endişe kaynağı olması yanında zerdeçal güvenli olarak kabul edilmektedir. Ancak kurkuminin kardiyovasküler ilaçlar, antidepresanlar, antikoagülanlar, antibiyotikler, kemoterapötik ajanlar ve antihistaminikler gibi farmakolojik ajanlarla birlikte kullanıldığında farmakokinetik değişiklikleri indükleyebildiği gösterilmiştir (Bahramsoltani vd., 2017). Zerdeçal ve kurkumin safra salgısını artırma yeteneklerinden dolayı herhangi bir safra hastalığı olan kişiler tarafından dikkatli kullanılmalıdır (Kim vd., 2012). Ayrıca yüksek dozlarda kullanımında kabızlık, hazımsızlık, ishal, şişkinlik, gastroözofageal reflü, bulantı, kusma, sarı dışkı ve mide ağrısını oluşabildiği ifade edilmiştir (Sharifi-Rad vd., 2020).

BULGULAR VE TARTIŞMA

Son zamanlarda yapılan araştırmalar, zerdeçal ve ana bileşeni olan kurkuminin sağlık üzerindeki yararlı etkilerini göstermektedir (Şekil 1). Özellikle kurkuminin biyoyararlanımının artırılarak kullanımı, antiinflamatuvar özellik göstererek birçok hastalığın metabolik yolağında görev alabilir. Her ne kadar kurkuminin yüksek dozlarda dahi güvenli olduğuna dair çalışmalar rapor edilse de daha kapsamlı grupları inceleyen çalışmaların yetersiz olması dolayısıyla hastalık grupları hakkında daha ileri çalışmaların gerekli olduğu görülmektedir. Ayrıca kurkuminin mikrobiyotaya etkisinin tam olarak belirlenmesi için uzun vadeli çalışmalara ihtiyaç vardır.



Şekil 1. Kurkuminin biyolojik aktivitelerinin şematik gösterimi.

KAYNAKÇA

- Adak, A., & Khan, M. R. (2019). An insight into gut microbiota and its functionalities. *Cell Mol Life Sci*, 76(3), 473-493. <https://doi.org/10.1007/s00018-018-2943-4>
- Ahn, J. K., Kim, S., Hwang, J., Kim, J., Lee, Y. S., Koh, E. M., & Cha, H. S. (2015). Metabolomic Elucidation of the Effects of Curcumin on Fibroblast-Like Synoviocytes in Rheumatoid Arthritis. *PLoS One*, 10(12), e0145539. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0145539>
- Alemanno APA, G. D. (2014). *Foundations of EU food law and policy: Ten years of the european food safety authority*. Ashgate Publishing. Ltd, 392 p.
- Algandaby, M. M., Al-Sawahli, M. M., Ahmed, O. A. A., Fahmy, U. A., Abdallah, H. M., Hattori, M., & Abdel-Naim, A. B. (2016). Curcumin-Zein Nanospheres Improve Liver Targeting and Antifibrotic Activity of Curcumin in Carbon Tetrachloride-Induced Mice Liver Fibrosis. *J Biomed Nanotechnol*, 12(9), 1746-1757. <https://doi.org/10.1166/jbn.2016.2270>
- Altveş, S., Yildiz, H. K., & Vural, H. C. (2020). Interaction of the microbiota with the human body in health and diseases. *Biosci Microbiota Food Health*, 39(2), 23-32. <https://doi.org/10.12938/bmfh.19-023>
- Amalraj, A., Varma, K., Jacob, J., Divya, C., Kunnumakkara, A. B., Stohs, S. J., & Gopi, S. (2017). A Novel Highly Bioavailable Curcumin Formulation Improves Symptoms and Diagnostic Indicators in Rheumatoid Arthritis Patients: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Two-Dose, Three-Arm, and Parallel-Group Study. *J Med Food*, 20(10), 1022-1030. <https://doi.org/10.1089/jmf.2017.3930>
- Amirfakhryan, H., & Safari, F. (2021). Outbreak of SARS-CoV2: Pathogenesis of infection and cardiovascular involvement. *Hellenic J Cardiol*, 62(1), 13-23. <https://doi.org/10.1016/j.hjc.2020.05.007>
- Babaei, F., Nassiri-Asl, M., & Hosseinzadeh, H. (2020). Curcumin (a constituent of turmeric): New treatment option against COVID-19. *Food Sci Nutr*, 8(10), 5215-5227. <https://doi.org/10.1002/fsn3.1858>
- Bahramsoltani, R., Rahimi, R., & Farzaei, M. H. (2017). Pharmacokinetic interactions of curcuminoids with conventional drugs: A review. *Journal of Ethnopharmacology*, 209, 1-12. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2017.07.022>
- Burge, K., Gunasekaran, A., Eckert, J., & Chaaban, H. (2019). Curcumin and Intestinal Inflammatory Diseases: Molecular Mechanisms of Protection. *Int J Mol Sci*, 20(8). <https://doi.org/10.3390/ijms20081912>
- Chin, K. Y. (2020). The Relationship between Vitamin K and Osteoarthritis: A Review of Current Evidence. *Nutrients*, 12(5). <https://doi.org/10.3390/nu12051208>
- Cho, Y.-Y., Lee, M.-K., Jang, H.-C., Rha, M.-Y., Kim, J.-Y., Park, Y.-M., & Sohn, C.-M. (2008). The clinical and cost effectiveness of medical nutrition therapy for patients with type 2 diabetes mellitus. *Journal of Nutrition and Health*, 41(2), 147-155.
- Daily, J. W., Yang, M., & Park, S. (2016). Efficacy of Turmeric Extracts and Curcumin for Alleviating the Symptoms of Joint Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *J Med Food*, 19(8), 717-729. <https://doi.org/10.1089/jmf.2016.3705>
- Dethlefsen, L., McFall-Ngai, M., & Relman, D. A. (2007). An ecological and evolutionary perspective on human-microbe mutualism and disease. *Nature*, 449(7164), 811-818. <https://doi.org/10.1038/nature06245>
- Dou, Y., Luo, J., Wu, X., Wei, Z., Tong, B., Yu, J., & Dai, Y. (2018). Curcumin attenuates collagen-induced inflammatory response through the “gut-brain axis”. *Journal of Neuroinflammation*, 15(1), 6. <https://doi.org/10.1186/s12974-017-1047-7>
- Dourado, D., Freire, D. T., Pereira, D. T., Amaral-Machado, L., N. Alencar, É., de Barros, A. L. B., & Egito, E. S. T. (2021). Will curcumin nanosystems be the next promising antiviral alternatives in COVID-19 treatment trials? *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 139, 111578. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111578>
- Drugs and Lactation Database (LactMed) [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2006-. Turmeric. [Updated 2021 Oct 18]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501846/>
- Fajgenbaum, D. C., & June, C. H. (2020). Cytokine Storm. *New England Journal of Medicine*, 383(23), 2255-2273. <https://doi.org/10.1056/NEJMra2026131>
- Feng, W., Wang, H., Zhang, P., Gao, C., Tao, J., Ge, Z., & Bi, Y. (2017). Modulation of gut microbiota contributes to curcumin-mediated attenuation of hepatic steatosis in rats. *Biochim Biophys Acta Gen Subj*, 1861(7), 1801-1812. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2017.03.017>
- Franklyne, J. S., Nadarajan, A., Ebenazer, A., Tiwari, N., Mukherjee, A., & Chandrasekaran, N. (2018). Preparation And Characterization Of Edible Oil Nanoemulsions For Enhanced Stability And Oral Delivery Of Curcumin. *International Journal of Applied Pharmaceutics*, 10(6), 139-146. <https://doi.org/10.22159/ijap.2018v10i6.28726>
- Funk, J. L., Frye, J. B., Oyarzo, J. N., Kuscuglu, N., Wilson, J., McCaffrey, G., & Jolad, S. D. (2006).

- Efficacy and mechanism of action of turmeric supplements in the treatment of experimental arthritis. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 54(11), 3452-3464. <https://doi.org/10.1002/art.22180>
- Fusar-Poli, L., Voza, L., Gabbiadini, A., Vanella, A., Concas, I., Tinacci, S., & Aguglia, E. (2020). Curcumin for depression: a meta-analysis. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 60(15), 2643-2653. <https://doi.org/10.1080/10408398.2019.1653260>
- Gao, X., Wang, B., Wu, Q., Wei, X., Zheng, F., Men, K., & Gong, C. (2015). Combined Delivery and Anti-Cancer Activity of Paclitaxel and Curcumin Using Polymeric Micelles. *J Biomed Nanotechnol*, 11(4), 578-589. <https://doi.org/10.1166/jbn.2015.1964>
- Garcea, G., Berry, D. P., Jones, D. J., Singh, R., Dennison, A. R., Farmer, P. B., & Gescher, A. J. (2005). 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*, 14(1), 120-125.
- Ghosh, S. S., Bie, J., Wang, J., & Ghosh, S. (2014). Oral supplementation with non-absorbable antibiotics or curcumin attenuates western diet-induced atherosclerosis and glucose intolerance in LDLR^{-/-} mice--role of intestinal permeability and macrophage activation. *PLoS One*, 9(9), e108577. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0108577>
- Giordano, A., & Tommonaro, G. (2019). Curcumin and cancer. *Nutrients*, 11(10), 2376. <https://doi.org/10.3390/nu11102376>
- Haroyan, A., Mukuchyan, V., Mkrtchyan, N., Minasyan, N., Gasparyan, S., Sargsyan, A., & Hovhannisyan, A. (2018). Efficacy and safety of curcumin and its combination with boswellic acid in osteoarthritis: a comparative, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *BMC Complement Altern Med*, 18(1), 7. <https://doi.org/10.1186/s12906-017-2062-z>
- Hoehle, S. I., Pfeiffer, E., Sólyom, A. M., & Metzler, M. (2006). Metabolism of curcuminoids in tissue slices and subcellular fractions from rat liver. *J Agric Food Chem*, 54(3), 756-764. <https://doi.org/10.1021/jf058146a>
- Hu, B., Huang, S., & Yin, L. (2021). The cytokine storm and COVID-19. *J Med Virol*, 93(1), 250-256. <https://doi.org/10.1002/jmv.26232>
- Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., & Cao, B. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*, 395(10223), 497-506. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30183-5)
- Ishikawa, L. L. W., Colavite, P. M., Fraga-Silva, T. F. C., Mimura, L. A. N., França, T. G. D., Zorzella-Pezavento, S. F. G., & Sartori, A. (2017). Vitamin D Deficiency and Rheumatoid Arthritis. *Clin Rev Allergy Immunol*, 52(3), 373-388. <https://doi.org/10.1007/s12016-016-8577-0>
- Johnson, V. L., & Hunter, D. J. (2014). The epidemiology of osteoarthritis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 28(1), 5-15. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2014.01.004>
- Kalluru, H., Kondaveeti, S. S., Telapolu, S., & Kalachaveedu, M. (2020). Turmeric supplementation improves the quality of life and hematological parameters in breast cancer patients on paclitaxel chemotherapy: A case series. *Complementary Therapies in Clinical Practice*, 41, 101247. <https://doi.org/10.1016/j.ctcp.2020.101247>
- Kaufmann, F. N., Gazal, M., Bastos, C. R., Kaster, M. P., & Ghisleni, G. (2016). Curcumin in depressive disorders: An overview of potential mechanisms, preclinical and clinical findings. *Eur J Pharmacol*, 784, 192-198. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2016.05.026>
- Kharat, M., Du, Z., Zhang, G., & McClements, D. J. (2017). Physical and chemical stability of curcumin in aqueous solutions and emulsions: impact of pH, temperature, and molecular environment. *Journal of agricultural and food chemistry*, 65(8), 1525-1532. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.6b04815>
- Kim, M.-S., Chun, S.-S., Kim, S.-H., & Choi, J.-H. (2012). Effect of tumeric (*Curcuma longa*) on bile acid and UDP-glucuronyl transferase activity in rats fed a high-fat and-cholesterol diet. *Journal of Life Science*, 22(8), 1064-1070. <https://doi.org/10.5352/JLS.2012.22.8.1064>
- Kuptniratsaikul, V., Dajpratham, P., Taechaarpornkul, W., Buntragulpoontawe, M., Lukkanapichonchut, P., Chootip, C., & Laongpech, S. (2014). Efficacy and safety of *Curcuma domestica* extracts compared with ibuprofen in patients with knee osteoarthritis: a multicenter study. *Clin Interv Aging*, 9, 451-458. <https://doi.org/10.2147/cia.S58535>
- Kuptniratsaikul, V., Thanakhumtorn, S., Chinswangwatanakul, P., Wattanamongkonsil, L., & Thamlikitkul, V. (2009). Efficacy and safety of *Curcuma domestica* extracts in patients with knee osteoarthritis. *J Altern Complement Med*, 15(8), 891-897. <https://doi.org/10.1089/acm.2008.0186>
- Lagier, J. C., Khelaifia, S., Alou, M. T., Ndongo, S., Dione, N., Hugon, P., & Raoult, D. (2016). Culture of previously uncultured members of the human gut microbiota by culturomics. *Nat Microbiol*, 1, 16203. <https://doi.org/10.1038/nmicrobiol.2016.203>
- Li, M., Yue, G. G.-L., Tsui, S. K.-W., Fung, K.-P., & Lau, C. B.-S. (2018). Turmeric extract, with absorbable curcumin, has potent anti-metastatic

- effect in vitro and in vivo. *Phytomedicine*, *46*, 131-141.
<https://doi.org/10.1016/j.phymed.2018.03.065>
- Li, S., Yuan W., Deng, G., Wang, P., Yang, P., Aggarwal, B.B. (2011). Chemical Composition and Product Quality Control of Turmeric (*Curcuma longa* L.). *National Center for Pharmaceutical Crops*, *2*, 28-54.
<https://doi.org/10.2174/2210290601102010028>
- Liu, X., Machado, G. C., Eyles, J. P., Ravi, V., & Hunter, D. J. (2018). Dietary supplements for treating osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med*, *52*(3), 167-175.
<https://doi.org/10.1136/bjsports-2016-097333>
- Liu, Z., Huang, P., Law, S., Tian, H., Leung, W., & Xu, C. (2018). Preventive Effect of Curcumin Against Chemotherapy-Induced Side-Effects. *Front Pharmacol*, *9*, 1374.
<https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01374>
- Lopresti, A. L., Maes, M., Maker, G. L., Hood, S. D., & Drummond, P. D. (2014). Curcumin for the treatment of major depression: a randomised, double-blind, placebo controlled study. *Journal of affective disorders*, *167*, 368-375.
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.06.001>
- McAlindon, T. E., Jacques, P., Zhang, Y., Hannan, M. T., Aliabadi, P., Weissman, B., & Felson, D. T. (1996). Do antioxidant micronutrients protect against the development and progression of knee osteoarthritis? *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, *39*(4), 648-656.
<https://doi.org/10.1002/art.1780390417>
- Marcu, K. B., Otero, M., Olivotto, E., Borzi, R. M., & Goldring, M. B. (2010). NF-kappaB signaling: multiple angles to target OA. Current drug targets, *11*(5), 599-613.
<https://doi.org/10.2174/138945010791011938>
- McFadden, R. M., Larmonier, C. B., Shehab, K. W., Midura-Kiela, M., Ramalingam, R., Harrison, C. A., & Kiela, P. R. (2015). The Role of Curcumin in Modulating Colonic Microbiota During Colitis and Colon Cancer Prevention. *Inflamm Bowel Dis*, *21*(11), 2483-2494.
<https://doi.org/10.1097/mib.0000000000000522>
- National Collaborating Centre for Mental Health (UK). (2010). National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance. In *Depression: The Treatment and Management of Depression in Adults (Updated Edition)*. Leicester (UK): British Psychological Society. Chapter 7, Psychological And Psychosocial Interventions For People With Depression And A Chronic Physical Health Problem
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK82916/>
- Nelwan, M. (2020). Control of COVID-19.
<http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3748111>
- Olotu, F., Agoni, C., Soremekun, O., & Soliman, M. E. S. (2020). An Update on the Pharmacological Usage of Curcumin: Has it Failed in the Drug Discovery Pipeline? *Cell Biochemistry and Biophysics*, *78*(3), 267-289.
<https://doi.org/10.1007/s12013-020-00922-5>
- Panahi, Y., Hosseini, M. S., Khalili, N., Naimi, E., Simental-Mendía, L. E., Majeed, M., & Sahebkar, A. (2016). Effects of curcumin on serum cytokine concentrations in subjects with metabolic syndrome: A post-hoc analysis of a randomized controlled trial. *Biomed Pharmacother*, *82*, 578-582.
<https://doi.org/10.1016/j.biopha.2016.05.037>
- Peterson, C. T., Vaughn, A. R., Sharma, V., Chopra, D., Mills, P. J., Peterson, S. N., & Sivamani, R. K. (2018). Effects of Turmeric and Curcumin Dietary Supplementation on Human Gut Microbiota: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Pilot Study. *J Evid Based Integr Med*, *23*, 2515690x18790725.
<https://doi.org/10.1177/2515690x18790725>
- Pivari, F., Mingione, A., Brasacchio, C., & Soldati, L. (2019). Curcumin and Type 2 Diabetes Mellitus: Prevention and Treatment. *Nutrients*, *11*(8), 1837. <https://doi.org/10.3390/nu11081837>
- Pompella, A., Sies, H., Wacker, R., Brouns, F., Grune, T., Biesalski, H. K., & Frank, J. (2014). The use of total antioxidant capacity as surrogate marker for food quality and its effect on health is to be discouraged. *Nutrition*, *30*(7-8), 791-793.
<https://doi.org/10.1016/j.nut.2013.12.002>
- Prasad, S., & Aggarwal, B. B. (2011). Turmeric, the golden spice (2nd edition). *Herbal Medicine: Biomolecular and Clinical Aspects*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK92752/>
- Prasanna, A., Ahmed, M. M., Mohiuddin, M., & Coleman, C. N. (2014). Exploiting sensitization windows of opportunity in hyper and hypofractionated radiation therapy. *J Thorac Dis*, *6*(4), 287-302.
<https://doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2014.01.14>
- Pulido-Moran, M., Moreno-Fernandez, J., Ramirez-Tortosa, C., & Ramirez-Tortosa, M. (2016). Curcumin and Health. *Molecules*, *21*(3), 264.
<https://doi.org/10.3390/molecules21030264>
- Ruby, A. J., Kuttan, G., Babu, K. D., Rajasekharan, K. N., & Kuttan, R. (1995). Anti-tumour and antioxidant activity of natural curcuminoids. *Cancer Lett*, *94*(1), 79-83.
[https://doi.org/10.1016/0304-3835\(95\)03827-j](https://doi.org/10.1016/0304-3835(95)03827-j)
- Schneider, C., Gordon, O. N., Edwards, R. L., & Luis, P. B. (2015). Degradation of curcumin: from mechanism to biological implications. *Journal of agricultural and food chemistry*, *63*(35), 7606-7614.
<https://doi.org/10.1021/acs.jafc.5b00244>

- Shakibaei, M., Mobasheri, A., Lueders, C., Busch, F., Shayan, P., & Goel, A. (2013). Curcumin enhances the effect of chemotherapy against colorectal cancer cells by inhibition of NF- κ B and Src protein kinase signaling pathways. *PLoS One*, 8(2), e57218. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0057218>
- Shanmugam, M. K., Rane, G., Kanchi, M. M., Arfuso, F., Chinnathambi, A., Zayed, M. E., & Sethi, G. (2015). The multifaceted role of curcumin in cancer prevention and treatment. *Molecules*, 20(2), 2728-2769. <https://doi.org/10.3390/molecules20022728>
- Sharifi-Rad, J., Rayess, Y. E., Rizk, A. A., Sadaka, C., Zgheib, R., Zam, W., & Martins, N. (2020). Turmeric and Its Major Compound Curcumin on Health: Bioactive Effects and Safety Profiles for Food, Pharmaceutical, Biotechnological and Medicinal Applications. *Front Pharmacol*, 11, 01021. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.01021>
- Shehzad, A., Lee, J., & Lee, Y. S. (2013). Curcumin in various cancers. *Biofactors*, 39(1), 56-68. <https://doi.org/10.1002/biof.1068>
- Shen, L., Liu, L., & Ji, H. F. (2017). Regulative effects of curcumin spice administration on gut microbiota and its pharmacological implications. *Food Nutr Res*, 61(1), 1361780. <https://doi.org/10.1080/16546628.2017.1361780>
- Silva, B. N., Araújo Í, L., Queiroz, P. M., Duarte, A. L., & Burgos, M. G. (2014). Intake of antioxidants in patients with rheumatoid arthritis. *Rev Assoc Med Bras (1992)*, 60(6), 555-559. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.60.06.014>
- Soni, V. K., Mehta, A., Ratre, Y. K., Tiwari, A. K., Amit, A., Singh, R. P., & Vishvakarma, N. K. (2020). Curcumin, a traditional spice component, can hold the promise against COVID-19? *European Journal of Pharmacology*, 886, 173551. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173551>
- Sousa, D. F. d., Araújo, M. F. M. d., de Mello, V. D., Damasceno, M. M. C., & Freitas, R. W. J. F. d. (2020). Cost-Effectiveness of Passion Fruit Albedo versus Turmeric in the Glycemic and Lipaemic Control of People with Type 2 Diabetes: Randomized Clinical Trial. *Journal of the American College of Nutrition*, 1-10. <https://doi.org/10.1080/07315724.2020.1823909>
- Sun, Z. Z., Li, X. Y., Wang, S., Shen, L., & Ji, H. F. (2020). Bidirectional interactions between curcumin and gut microbiota in transgenic mice with Alzheimer's disease. *Appl Microbiol Biotechnol*, 104(8), 3507-3515. <https://doi.org/10.1007/s00253-020-10461-x>
- Suresh, D., & Srinivasan, K. (2010). Tissue distribution & elimination of capsaicin, piperine & curcumin following oral intake in rats. *Indian J Med Res*, 131, 682-691.
- Tang, N., Li, D., Wang, X., & Sun, Z. (2020). Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*, 18(4), 844-847. <https://doi.org/10.1111/jth.14768>
- T.C. Sağlık Bakanlığı, Tıbbi İlaç ve Cihaz Kurumu. (2022). Tıbbi Bitki Monografileri, *Curcuma longa*. https://titck.gov.tr/storage/Archive/2020/dynamicModulesAttachment/CurcumalongaL_9833c2ec-9595-4fd0-abde-21b1865b7569.pdf, Erişim Tarihi:26.02.2021
- Thimmulappa, R. K., Mudnakudu-Nagaraju, K. K., Shivamallu, C., Subramaniam, K. J. T., Radhakrishnan, A., Bhojraj, S., & Kuppasamy, G. (2021). Antiviral and immunomodulatory activity of curcumin: A case for prophylactic therapy for COVID-19. *Heliyon*, 7(2), e06350. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2021.e06350>
- Thota, S. M., Balan, V., & Sivaramakrishnan, V. (2020). Natural products as home-based prophylactic and symptom management agents in the setting of COVID-19. *Phytother Res*, 34(12), 3148-3167. <https://doi.org/10.1002/ptr.6794>
- Toden, S., & Goel, A. (2017). The Holy Grail of Curcumin and its Efficacy in Various Diseases: Is Bioavailability Truly a Big Concern?. *Journal of restorative medicine*, 6(1), 27-36. <https://doi.org/10.14200/jrm.2017.6.0101>
- Vanaie, A., Shahidi, S., Iraj, B., Siadat, Z. D., Kabirzade, M., Shakiba, F., & Parvizian, H. (2019). Curcumin as a major active component of turmeric attenuates proteinuria in patients with overt diabetic nephropathy. *Journal of research in Isfahan University of Medical Sciences*, 24, 77-77. https://doi.org/10.4103/jrms.JRMS_1055_18
- Wickenberg, J., Ingemansson, S. L., & Hlebowicz, J. (2010). Effects of Curcuma longa (turmeric) on postprandial plasma glucose and insulin in healthy subjects. *Nutr J*, 9, 43. <https://doi.org/10.1186/1475-2891-9-43>
- World Health Organization, WHO Consultation on Selected Medicinal Plants. (2006). <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42052>, Erişim Tarihi:26.02.2021
- World Health Organization. (2020, April 27). Archived: WHO Timeline - COVID-19. <https://www.who.int/news/item/27-04-2020-who-timeline---covid-19>, Erişim Tarihi:11.06.2021
- World Health Organization [WHO]. (2021). *Cancer*. <http://www.who.int/cancer/en/>, Erişim Tarihi:11.03.2021
- Xu, X. Y., Meng, X., Li, S., Gan, R. Y., Li, Y., & Li, H. B. (2018). Bioactivity, Health Benefits, and Related Molecular Mechanisms of Curcumin:

- Current Progress, Challenges, and Perspectives. *Nutrients*, 10(10).
<https://doi.org/10.3390/nu10101553>
- Zhang, D. W., Fu, M., Gao, S. H., & Liu, J. L. (2013). Curcumin and diabetes: a systematic review. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013, 636053.
<https://doi.org/10.1155/2013/636053>
- Zhang, Z., Chen, Y., Xiang, L., Wang, Z., Xiao, G. G., & Hu, J. (2017). Effect of Curcumin on the Diversity of Gut Microbiota in Ovariectomized Rats. *Nutrients*, 9(10).
<https://doi.org/10.3390/nu9101146>
- Zheng, Q. T., Yang, Z. H., Yu, L. Y., Ren, Y. Y., Huang, Q. X., Liu, Q., & Zheng, X. (2017). Synthesis and antioxidant activity of curcumin analogs. *J Asian Nat Prod Res*, 19(5), 489-503.
<https://doi.org/10.1080/10286020.2016.1235562>
- Zhou, Q.-M., Wang, X.-F., Liu, X.-J., Zhang, H., Lu, Y.-Y., Huang, S., & Su, S.-B. (2011). Curcumin improves MMC-based chemotherapy by simultaneously sensitising cancer cells to MMC and reducing MMC-associated side-effects. *European journal of cancer*, 47(14), 2240-2247.
<https://doi.org/10.1016/j.ejca.2011.04.032>