

Kurkumin Etken Maddesinin Etkileri ve Kalite Kontrol Çalışmaları

Aysu GÜNAYDIN¹
Zafer Ömer ÖZDEMİR²

Özet: Son yıllarda, çeşitli hastalık ve semptomların tedavisinde bitkisel kökenli ilaçlar daha çok tercih edilmeye başlanmıştır. *Curcuma longa* L. uzun yıllardır tedavi edici etkilerinden faydalanılan bir bitkidir. Bu bitkinin ana bileşenlerinden biri kurkumindir. Doğal bir polifenol olan kurkumin, tıbbi özellikleriyle yaygın olarak bilinir. Yüzyıllardır çeşitli rahatsızlıkları tedavi etmek için geleneksel tıpta kullanılmıştır. Kurkuminin anti-enflamatuvar, antioksidan, antikanser ve antimikrobiyal aktiviteler gibi çok sayıda farmakolojik özelliğe sahip olduğu bulunmuştur. Bununla birlikte, kurkuminin etkileri, kalitesi de dahil olmak üzere çeşitli faktörlerden etkilenebilir. Bu nedenle, kurkuminin kalite kontrol çalışmaları, güvenliğini ve etkinliğini sağlamak için gereklidir. Bu araştırma makalesi, kurkuminin etkilerini ve üzerinde yapılan kalite kontrol çalışmalarını gözden geçirmeyi amaçlamaktadır.

Anahtar kelimeler: kurkumin, farmakolojik etki, kalite kontrol, tağşiş

Effects and Quality Control Studies of Curcumin

Abstract: In recent years, herbal medicines have started to be preferred more in the treatment of various diseases and symptoms. *Curcuma longa* L. is a plant that has been used for its therapeutic effects for many years. Curcumin, is one of the main components of this plant. Curcumin, a natural polyphenol, is widely known for its medicinal properties. It has been used in traditional medicine to treat a variety of ailments for centuries. Curcumin has been found to possess numerous pharmacological properties, such as anti-inflammatory, antioxidant, anticancer, and antimicrobial activities. However, the effects of curcumin can be influenced by various factors, including its quality. Therefore, quality control studies of curcumin are essential to ensure its safety and efficacy. This research paper aims to review the effects of curcumin and quality control studies conducted on it.

Keywords: curcumin, pharmacological effect, quality control, adulteration

GİRİŞ

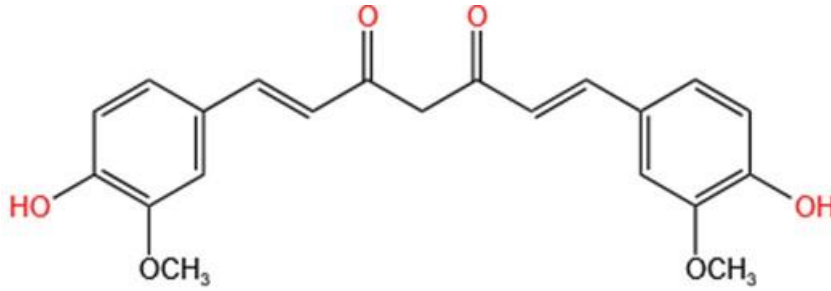
Halk arasında zerdeçal olarak bilinen *Curcuma longa* L., Zingiberaceae familyasına ait bir bitki türüdür. Birçok hastalığa karşı iyileştirici özelliklere sahip olması nedeniyle geçmişten günümüze sürekli olarak kullanılmaktadır. Unani ve Ayurveda tıbbında, safra kanalı tıkanıklığında ve sarılığın tedavisinde kullanılmasının yanı sıra ülser ve enflamasyon durumlarında harici olarak uygulanmıştır. Ayrıca öksürük, soğuk algınlığı, diş sorunları, hazımsızlık, cilt enfeksiyonları, astım, basur, bronşit, tümör, yaralar ve karaciğer rahatsızlıkları gibi diğer birçok rahatsızlıkta antiseptik olarak kullanılmaktadır (Fuloria et al., 2022).

¹Corresponding author, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi İstanbul, Türkiye, gunaydinaysu@gmail.com, ORCID: 0000-0001-6726-5511

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi İstanbul, Türkiye, ozdemirz@gmail.com, ORCID: 0000-0002-8362-3136

Hindistan, tam kurutulmuş rizomlar şeklinde, toz halinde ve katma değerli formlarda ticareti yapılan zerdeçalın en büyük üreticisi, tüketicisi ve ihracatçısıdır. Ağırlıklı olarak ticarete ve gıda, kozmetik ve ilaç endüstrilerinde kullanılan form toz formudur. Zerdeçalın çeşitli rahatsızlıkları tedavi etmedeki tıbbi değeri, tüm dünyada zerdeçal talebini daha da arttırmıştır (Parvathy et al., 2015).

(1,7-bis(4-hidroksi-3-metoksifenil)-1,6-heptadien-3,5-dion) kimyasal formülüne sahip (Şekil 1) kurkumin ve diğer kurkuminoidler, *Curcuma longa* L. bitkisinin ana fitokimyasallarını oluşturur (Zorofchian Moghadamtousi et al., 2014).



Şekil 1. Kurkuminin kimyasal yapısı.

Zerdeçalın en aktif bileşeni olan kurkuminin güvenilirliği ve toksik olmadığı birçok araştırmada gösterilmiştir. Güvenlik ve toksisite ile ilgili ilgili klinik araştırmalara göre, maksimum etkinlik için kabul edilebilir kurkumin dozu günde 4-8 g'dır. İnsanların günde 12 g'a kadar dozda kurkumini tolere edebildiği bildirilmiştir (Barati ve ark., 2019).

Kurkumin Bileşiğinin Farmakolojik Aktiviteleri

Kurkuminin, antibakteriyel aktivite sergilediği ilk olarak 1949'da gösterilmiştir. O zamandan beri bu polifenolün anti-enflamatuvar, hipoglisemik, antioksidan, yara iyileştirici ve antimikrobiyal aktivitelere sahip olduğu gözlenmiştir (Gupta et al., 2013).

Kurkumin doğal bir anti-enflamatuvardır. Mevcut kanıtlar, enflamatuvar araçların seviyelerini düşürmede etkili olduğunu ve anti-enflamatuvar özelliklerinin osteoartrit ve sedef gibi birçok hastalıkta yararlı etkilere sahip olabileceğini düşündürmektedir (Peng et al., 2021). Çok sayıda prelinik çalışma, artrit üzerindeki yararlı etkisini göstermiştir. Diz osteoartriti tedavisinde zerdeçal özü ile yapılan klinik bir çalışmada, zerdeçal özü iltihabı önlemiş, klinik semptomları iyileştirmiştir ve IL-1 β ve oksidatif stresi azaltmıştır (Srivastava et al., 2016). Sedef hastalığı, milyonlarca kişiyi etkileyen kronik enflamatuvar bir deri hastalığıdır. Kurkumin; dendritik hücreleri olgunlaşmamış halde tutabilir, anti-enflamatuvar makrofaj fenotip polarizasyonunu hızlandırabilir, proenflamatuvar faktörü ve T hücrelerini inhibe edebilir. Bu özelliklerinden dolayı sedef hastalığının tedavisinde büyük bir potansiyele sahiptir (Mohammadi et al., 2019).

Kurkumin, çeşitli düzenleyici proteinlerin ekspresyonu ve aktivitesi ile yakından ilişkilidir. Birkaç çalışma, sıçanlarda kardiyovasküler hastalıklar üzerinde kurkuminin koruyucu etkilerini bildirmiştir. 2018'de yapılan bir çalışmada, kurkuminin p38 MAPK, JNK ve ASK1'i artırarak kronik kalp yetmezliğini azaltabileceğini göstermiştir (Cao et al., 2018).

Ayrıca kurkuminin çeşitli kanser türleri üzerinde önleyici ve tedavi edici etkileri olduğu gözlenmiştir. Birkaç çalışmadan elde edilen bulgular, bileşiğin tümörlerin oluşumunu ve yayılmasını önleyebileceği veya boyutlarını küçültebileceğini düşündürmektedir. Kurkuminin antianjiyogenik etkiler

uygulayarak, apoptozu indükleyerek ve hücre proliferasyon döngüsüne müdahale ederek kanser oluşumunu engelleyebildiği gösterilmiştir (Mansouri et al., 2020). Anjiyogenezin kanserdeki rolü iyi bilinmektedir. Kanser hücreleri proanjiyojenik faktörlerin uyarılmasıyla yeni kan damarları üretebilir. 2019'da yapılan bir çalışma, kurkuminin VEGFR ve PI3K/Akt sinyal yolu modülasyonu yoluyla anjiyogenezini inhibe edebildiğini göstermiştir (Astinfeshan et al., 2019).

Kurkuminin klinik çalışmalarının çoğu, esas olarak sağlık sorunları olan insanlara odaklanmıştır. Ancak yakın tarihli bir çalışmada, sağlıklı orta yaşlı katılımcılarda (40-60 yaş) lipide edilmiş kurkuminin; plazma katalaz, miyeloperoksidaz gibi enzimleri ve nitrik oksit üretimindeki kapasiteyi ve tükürük radikal temizleme aktivitelerini arttırdığı gözlenmiştir. Genel olarak, sonuçlar sağlıklı orta yaşlı insanlarda lipide kurkuminin sağlığı geliştirici etkilerini göstermiştir (Disilvestro et al., 2012).

Zerdeçal hepatoprotektif etkileri açısından kapsamlı bir şekilde incelenmiştir. Yapılan çalışmalar kurkuminin ALT, AST ve alkalın fosfataz seviyelerini düşürerek nitrik oksiti azaltarak ve ayrıca ROS üretimini inhibe ederek oksidatif stresle ilişkili karaciğer bozukluğunu önlemede umut verici bir ajan olabileceğini göstermiştir (Farzaei et al., 2018).

Kurkumin Bileşiminde Kalite Kontrol

Pazarlanan bitkisel ürünler genellikle farmakolojik ve toksikolojik etkileri için tam olarak test edilmemektedir. Ayrıca, düşük kaliteli hammaddelerin kullanımı, yanlış tanımlanmış otlar, taşıyıcılar ve kontaminasyonlardan kaynaklanan beklenmedik toksisite ile ilgili olarak bitkisel ürünlerin kalitesinde sorunlar ortaya çıkmaktadır. İyi üretim uygulamalarının (GMP) yardımıyla bu kalite sorunları düzgün bir şekilde ele alınabilir ve bitkisel ilaç üretimi geliştirilebilir (Mukherjee, 2019).

Aktif bileşenlerin tohum kaynakları, habitatlar, bitki yaşı, hasat ve kuru süreç ile varyasyonları nedeniyle, ticari zerdeçal rizomları ve ürünleri kurkumin içeriklerinde önemli farklılıklara (kuru ağırlık bazında %0,58 ila %6,5) sahiptir. Ayrıca kurkuminoidler belirli saklama koşulları altında hızla ayrışabilir. Kimyasal değişkenlik, in vivo ve in vitro yapılacak deneylerde tutarsız sonuçlara ve belirsiz etkinliğe neden olacaktır. Bu nedenle, zerdeçal ürünlerindeki kimyasal bileşenlerin standardizasyonuna ihtiyaç vardır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO), zerdeçaldaki uçucu yağın %4'ten ve kurkuminoidlerin %3'ten az olmaması gerektiğini öne sürmektedir (Li, 2011).

Kurkuminoidlerin bitki, gıda ve formülasyon matrislerinden ekstraksiyonu, ultrasonikasyon, geri akış veya basınçlı sıvı ekstraksiyon teknikleri ile bir alkol çözücü (metanol veya etanol) kullanılarak gerçekleştirilebilir. Zerdeçal ve ilgili ürünlerdeki kurkuminoidlerin hızlı taranması ve katkı maddelerinin tespiti için spektroskopik yöntemler kullanılabilir. Eser miktarda kurkuminoid ve metabolitlerin doğru ölçümü ve tespiti için, düşük LOD (algılama sınırı) ve LLOQ (düşük tayin sınırı) ile yüksek doğruluk, tekrarlanabilirlik ve yüksek hassasiyet sağladıkları için sıvı kromatografisinin (HPLC) fiziksel ayırma yetenekleriyle kütle spektrometrisinin (MS) kütle analizi yeteneklerini birleştiren bir analitik kimya tekniği (LC-MS/MS) kullanılmalıdır (Kotha & Luthria, 2019).

Kurkumin Tağşiş Uygulamaları ve Analizleri

Zerdeçal genellikle toz halinde kök tozu veya kuru ekstrakt olarak satılır; bununla birlikte, benzer partikül boyutuna ve görünümüne sahip bileşenlerle kontaminasyona ve taşıyıcı tabidir. Önceki çalışmalar, zerdeçal bileşenlerinin diğer *Curcuma* türlerinin tozu, nişastalar, talk, manyok, boyalar ve sentetik kurkuminoidler ile karıştırıldığını veya bunlarla değiştirildiğini göstermiştir. Sentetik kurkumin ilavesi UV-VIS spektrofotometre dahil olmak üzere yaygın olarak kullanılan bazı kimlik doğrulama teknolojilerinden gizlenebildiğinden, tespit edilmesi en zorlu taşıyıcılarından biridir.

Genellikle, bu tür tağşişler, ekonomik olarak motive edilmiş tağşiş olarak adlandırılır, çünkü bunlar çok büyük mali karlara yol açabilirler. Diğer bazı tağşiş maddeleri aynı zamanda insan sağlığına tehdit de oluşturabilir (You et al., 2022).

Örneğin, kurşun (II) kromat ile kontamine olmuş zerdeçal tüketiminin Amerika Birleşik Devletleri'ndeki çocukluk çağı kurşun zehirlenmesi vakalarına yol açtığı bulunmuştur (Cowell et al., 2017). Zerdeçal tozu genellikle cilalama aşamasında kurşun (II) kromat (PbCrO₄) ile karıştırılır. PbCrO₄, zerdeçal tozuna sahte parlak sarı bir renk verebilir ve aşırı derecede aşındırıcı olduğu bilinmektedir. Bu tür tağşiş edilmiş zerdeçal tozunun ısıtılması esnasında kurşun ve krom zehirli dumanlar olarak açığa çıkmaktadır (Gleason et al., 2014).

Bu dumanlar kanserojendir ve akciğerleri etkileyerek nefes darlığı, bronşit, pnömoni ve astıma neden olur. Ayrıca yetişkinlerde ve çocuklarda kalp ve beyin hastalıkları ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Zerdeçal tozunun bileşik yapısı, kolorimetrik yöntem kullanılarak PbCrO₄'ın kesin olarak saptanmasını neredeyse imkânsız hale getirir. Benzer şekilde, titrasyon protokollerinin de kısıtlamaları vardır. Bu nedenle, zerdeçal tozunun tağşiş ve güvenlik incelemelerinde en iyi güvenilirlik için cihaz tabanlı analitik teknikler ön koşul haline gelmiştir. Toz X-ışını kırınımı, zerdeçal tozu numunelerinde PbCrO₄'ın kalitatif tayininde yüksek hassasiyet, iyi bir tespit limiti, derinlik profili ile düşük örneklem boyutu, kolay veri yorumlama ve etkili çözünürlük gibi avantajlar sunar. Bu XRD yönteminin en büyük yararı, geleneksel kolorimetrik yöntemle karşılaştırıldığında test süresinin çok kısa olmasıdır (Paranthaman et al., 2021).

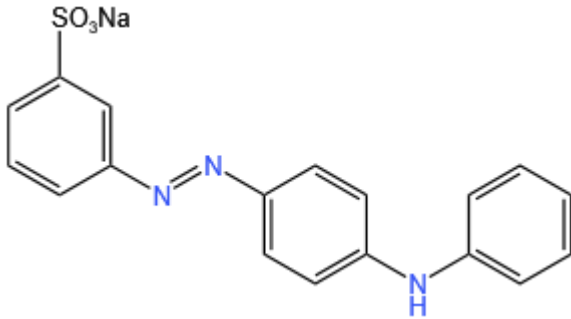
Curcuma longa'nın kalite kontrolü, orijinalliğini teyit etmek için önemlidir. Çünkü *C. longa*, diğer *Curcuma* türleri ile karıştırılma potansiyeline sahiptir. *C. longa*'nın kalite kontrolü için yöntemlerin çoğu, kurkuminoid içeriğini belirlemeye yöneliktir. HPTLC dahil olmak üzere kurkuminoid içeriğinin nicelleştirilmesi için çeşitli yöntemler geliştirilmiştir. Yapılan çalışmalarda, 1H-NMR tabanlı metabolit parmak izi ve kemometri yönteminin de saf ve katkısız *C. longa*'yı *C. heyneana* ile ayırt etmek için güçlü bir yöntem olduğunu kanıtlamıştır (Windarsih et al., 2019).

Zerdeçal; kurkumin veya bunların kurkumin/uçucu yağla ekstrakte edilmiş matrislerini içeren diğer *Curcuma* türleriyle, talk ve yabancı nişastalarla (manyok) ve daha yakın zamanda, daha düşük maliyetli bir ikame olarak hizmet etmesi amaçlanan sentetik kurkumin ile karıştırılabilir. Bu son katkı maddeleri, kurkumin ve zerdeçal kalitesini ve etkinliğini seyreltir ancak güvenliğini etkilemez. Doğal kurkuminin sentetik kurkumin ile değiştirilmesi, çoğu spektroskopik ve analitik testten kaçan kasıtlı bir uygulamadır. Numunedeki 14C'yi ölçmek için gelişmiş bir hızlandırıcı kütle spektrometresi gerektiren karbon izotop ölçümü, bir kurkumin maddesinin bitki kaynaklı mı yoksa sentetik kaynaklı mı olduğunu belirlemek için etkili yöntemdir (Bejar, 2018).

Zerdeçal gibi yumru gövdeli bitkilerde nişasta yaygın bir içeriktir ve zerdeçal tozunu seyreltmek için düzenli olarak nişasta ilavesi de kullanılır. Bu nedenle, bu tür doğal bir içerik bir miktar eklenirse tağşişi maskeleyebilir. Çok değişkenli yöntemlerle kızılötesi spektrum (FT-IR) analizi, yani kemometri, kimlik doğrulamada artırılmış verimliliğe sahiptir ve içerik belirlemelerini gerçekleştirmek için son derece yararlıdır. Temel bileşen analizi (PCA) ve hiyerarşik küme analizi (HCA) gibi veri araştırma yöntemleri, örneğin tağşişinin tespiti için katkı sağlayan yöntemlerdir (Macêdo et al., 2021).

Metanil sarısı (Sodyum 3-[(4-Anilino)fenil]diazenil]benzen-1-sulfonat, Şekil 2), gerçek kurkumin içeriği düşük olduğunda kurkumin görünümünü taklit etmek için zerdeçal tozuna eklenen toksik bir azo boyadır. Toksikolojik olarak, metanil sarısı, Gıda Katkı Maddeleri FAO/WHO Ortak Uzman komitesi tarafından CII kategorisinde toksik bir madde olarak sınıflandırılmıştır. Sıçanlar üzerinde yapılan

çalışmalar, uzun süreli metanil sarısı tüketiminin nörotoksositeye, hepatoselüler karsinomaya, tümör gelişimine, mide mäsini üzerinde zararlı etkiye ve lenfositik lösemiye neden olduğunu göstermektedir. Çalışmalarda, Fourier Dönüşümü-Raman (FT-Raman) ve Fourier Dönüşümü-Kızılötesi (FT-IR) spektroskopisi, zerdeçal tozunda metanil sarısı katkısını saptamak için birbirinden ayrı fakat tamamlayıcı yöntemler olarak kullanılmıştır (Dhakal et al., 2016).



Şekil 2. Metanil sarısının kimyasal yapısı.

Hem metanil sarısı (MY) hem de kurkumin (CU) elektrokimyasal olarak aktiftir. Bu nedenle elektrokimyasal olarak da tespit edilebilirler. Gıda maddelerinde MY'nin elektroanalitik yöntem kullanılarak eşzamanlı tespiti için Shereema ve arkadaşları, Karbon Kuantum Noktaları/Camsı Karbon Elektrot (CQDs/GC) tabanlı metodolojiyi geliştirmiştir. Üretilen elektrotta, CU ve MY, her biri oksidasyon potansiyellerinde iki tepe noktası vermiştir. Elektrot, zerdeçal tozu ve MY katkılı gıda maddelerinde MY analizi için umut verici bir aday olarak gözlenmiştir (Shereema et al., 2018).

TARTIŞMA ve SONUÇ

Kurkuminin etkileri, kalitesi de dahil olmak üzere çeşitli faktörlerden etkilenebilir. Bu faktörler, bitkinin toplandığı bölge, toplanma zamanı, yanlış tanımlanmış otlar, bitkinin safsızlığı ve içeriği, taşıyıcılar, kontaminasyonlar, ekstre hazırlanmasında kullanılan çözücü ve yöntemler, saklanma koşulları olarak sıralanabilir. Bu nedenle, kurkuminin kalite kontrol çalışmaları, güvenliğini ve etkinliğini sağlamak için gereklidir. Sağlık, stabilite ve biyoyararlanım gibi çeşitli parametrelere odaklanan kurkuminin kalitesini değerlendirmek için çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Çeşitli hayvan çalışmalarında, oral kurkuminin çoğunluğunun (≤ 90) dışkıyla atıldığı belirlenmiştir. Bu sorunun üstesinden gelmek için çok sayıda yöntem uygulanmıştır. Bunlar arasında piperin gibi adjuvanların kullanımı, lipozomal kurkumin, kurkumin nanopartikülleri, kurkumin fosfolipid kompleksleri ve zerdeçal yağı gibi kurkuminin yapısal analoglarının kullanımı yer alır (Lopresti et al., 2018). Bu çalışmalar, kurkumin bazlı terapötiklerin geliştirilmesi için yararlı bilgiler sağlayabilir. Stabilite çalışmalarında pH'ın kurkuminin sulu çözeltiler ve emülsiyonlardaki fiziksel ve kimyasal stabilitesi üzerinde önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Asidik koşullar altında kurkumin, numune karıştırıldığında kümelenen küçük kristaller oluşturma eğilimindeyken alkali koşullar altında, kurkumin bir otoksidasyon işlemi yoluyla kimyasal olarak bozulma eğilimindedir. Bu sebeplerle stabilitesi artırıcı yeni formülasyonlar geliştirilebilir. Kurkuminin yağ damlacıkları içinde kapsüllenmesinin, etkili emülsiyon bazlı dağıtım sistemlerinin tasarımı için bir avantaj olabileceği gözlenmiştir (Kharat et al., 2017).

Günümüzde metanil sarısı veya kurşun (II) kromat gibi sentetik boyalar kurkuminle karıştırılmaktadır. Bu renklendiricilerin eklenmesi güvenlik riski oluşturmaktadır. Zerdeçal ayrıca, diğer *Curcuma* türleri ile karıştırılabilir. Üretim maliyetlerini düşürmek amacıyla içerisine nişasta, talk, sentetik kurkuminoidler eklenebilir. Bu eklemeler toksik etki yaratmasa da zerdeçal tozunun seyrelmesine

sebepler. Karbon izotop ölçüm teknolojisinin yardımıyla sentetik kurkumin içeren numuneler tespit edilebilir. Dolayısıyla 14C yöntemi gıda ve ilaç endüstrisinde zerdeçal ürünlerinin kalite kontrolü amacıyla kullanılabilir. Spektroskopik yöntemler, zerdeçal ve ilgili ürünlerde kurkuminoidlerin hızlı bir şekilde taranması ve safsızlıkların saptanması için kullanılabilir. Eser miktardaki kurkuminoidlerin tayininde LC-MS/MS yöntemleriyle birleştirilmiş kromatografik ayırma yöntemleri kullanılabilir.

Zerdeçal uluslararası ticarete yüksek talep gören bir bitkidir. Bu nedenle ekonomik amaçlarla zerdeçal özü ve tozlarının taşıma uygulamaları son derece yaygındır. Sonuç olarak gelişen teknoloji, kurkumin bileşeninin safsızlıklarının ve taşıma uygulamalarının tespit edilmesinde yeni metod ve cihazların kullanımını mümkün kılmaktadır. Zerdeçal tozundan gerekli etkinliğin sağlanması ve sağlığı tehdit eden durumlarla karşılaşmamak için kalite kontrol çalışmalarının rutin olarak uygulanması büyük önem taşımaktadır.

Çıkar Çatışması Beyanı

Yazarlar, bu makale ile ilgili başka kişi veya kurumlar ile çıkar çatışması olmadığını beyan eder.

KAYNAKLAR

- Adrian, L. L. (2018). The problem of curcumin and its bioavailability: Could its gastrointestinal influence contribute to its overall health-enhancing effects?. *Advances in Nutrition*, 9(1), 41-50. <https://doi.org/10.1093/advances/nmx011>
- Astinfeshan, M., Rasmi, Y., Kheradmand, F., Karimipour, M., Rahbarghazi, R., Aramwit, P. ... Saboory, E. (2019). Curcumin inhibits angiogenesis in endothelial cells using downregulation of the PI3K/Akt signaling pathway. *Food Biosci.*, 29, 86-93. <https://doi.org/10.1016/j.fbio.2019.04.005>
- Barati, N., Momtazi-Borojeni, A. A., Majeed, M., & Sahebkar, A. (2019). Potential therapeutic effects of curcumin in gastric cancer. *J. Cell. Physiol.*, 234 (3), 2317-2328. <https://doi.org/10.1002/jcp.27229>
- Bejar, E. (2018). Turmeric (*Curcuma longa*) root and rhizome, and root and rhizome extracts. *Botanical Adulterants Bulletin*, May, 1-11.
- Cao, Q., Zhang, J., Gao, L., Zhang, Y., Dai, M., & Bao, M. (2018). Dickkopf-3 upregulation mediates the cardioprotective effects of curcumin on chronic heart failure. *Mol Med Rep*, 17, 7249-7257. <https://doi.org/10.3892/mmr.2018.8783>
- Dhakal, S., Chao, K., Schmidt, W., Qin, J., Kim, M., & Chan, D. (2016). Evaluation of turmeric powder adulterated with metanil yellow using ft-raman and ft-ir spectroscopy. *Foods*, 5(2), 1-15. <https://doi.org/10.3390/foods5020036>
- Disilvestro, R. A., Joseph, E., Zhao, S., & Bomser, J. (2012). Diverse effects of a low dose supplement of lipidated curcumin in healthy middle aged people. *Nutrition Journal*, 11(1), 2-9. <https://doi.org/10.1186/1475-2891-11-79>
- Farzaei, M. H., Zobeiri, M., Parvizi, F., El-Senduny, F. F., Marmouzi, I., CoyBarrera, E. ... Abdollahi, M. (2018). Curcumin in liver diseases: A systematic review of the cellular mechanisms of oxidative stress and clinical perspective. *Nutrients*, 10(7), 855. <https://doi.org/10.3390/nu10070855>
- Fuloria, S., Mehta, J., Chandel, A., Sekar, M., Rani, N. N. I. M., Begum, M. Y. ... Fuloria, N. K. (2022). A comprehensive review on the therapeutic potential of *Curcuma longa* Linn. in relation to its major active constituent curcumin. *Frontiers in Pharmacology*, 13, 1-27. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.820806>

- Gleason, K., Shine, J. P., Shobnam, N., Rokoff, L. B., Suchanda, H. S., Ibne Hasan, M. O. S. ... Mazumdar, M. (2014). Contaminated turmeric is a potential source of lead exposure for children in rural Bangladesh. *Journal of Environmental and Public Health*, 3-8. <https://doi.org/10.1155/2014/730636>
- Gupta, S. C., Patchva, S., & Aggarwal, B. B. (2013). Therapeutic roles of curcumin: Lessons learned from clinical trials. *AAPS Journal*, 15(1), 195-218. <https://doi.org/10.1208/s12248-012-9432-8>
- 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>
- Kotha, R. R., & Luthria, D. L. (2019). Curcumin: Biological, pharmaceutical, nutraceutical, and analytical aspects. *Molecules*, 24(16), 1-27. <https://doi.org/10.3390/molecules24162930>
- Li, S. (2011). Chemical composition and product quality control of turmeric (*Curcuma longa* L.). *Pharmaceutical Crops*, 5(1), 28-54. <https://doi.org/10.2174/2210290601102010028>
- Macêdo, I. Y. L., Machado, F. B., Ramos, G. S., Costa, A. G. D. C., Batista, R. D., Filho, A. R. G. ... Gil, E. S. (2021). Starch adulteration in turmeric samples through multivariate analysis with infrared spectroscopy. *Food Chemistry*, 340, 127899. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2020.127899>
- Mansouri, K., Rasoulpoor, S., Daneshkhah, A., Abolfathi, S., Salari, N., Mohammadi, M. ... Shabani, S. (2020). Clinical effects of curcumin in enhancing cancer therapy: A systematic review. *BMC Cancer*, 20(1), 1-11. <https://doi.org/10.1186/s12885-020-07256-8>
- Mohammadi, A., Blesso, C. N., Barreto, G.E., Banach, M., Majeed, M., & Sahebkar, A. (2019). Macrophage plasticity, polarization and function in response to curcumin, a diet-derived polyphenol, as an immunomodulatory agent. *J Nutr Biochem*, 66, 1-16. doi: 10.1016/j.jnutbio.2018.12.005
- Mukherjee, P. K. (2019). Quality assurance of herbal drugs and stability testing. Quality Control and Evaluation of Herbal Drugs, *chapter 19*, Elsevier. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-813374-3.00019-3>
- Paranthaman, R., Moses, J. A., & Anandharamakrishnan, C. (2021). Development of a method for qualitative detection of lead chromate adulteration in turmeric powder using X-ray powder diffraction. *Food Control*, 126, 107992. <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2021.107992>
- Parvathy, V. A., Swetha, V. P., Sheeja, T. E., & Sasikumar, B. (2015). Detection of plant-based adulterants in turmeric powder using DNA barcoding. *Pharmaceutical Biology*, 53(12), 1774-1779. <https://doi.org/10.3109/13880209.2015.1005756>
- Peng, Y., Ao, M., Dong, B., Jiang, Y., Yu, L., Chen, Z. ... Xu, R. (2021). Anti-inflammatory effects of curcumin in the inflammatory diseases: Status, limitations and countermeasures. *Drug Design Development and Therapy*, 15, 4503-4525. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S327378>
- Shereema, R. M., Rao, T. P., Sameer Kumar, V. B., Sruthi, T. v., Vishnu, R., Prabhu, G. R. D. ... Sharath Shankar, S. (2018). Individual and simultaneous electrochemical determination of metanil yellow and curcumin on carbon quantum dots based glassy carbon electrode. *Materials Science and Engineering C*, 93, 21-27. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2018.07.055>

- Srivastava, S., Saksena, A. K., Khattri, S., Kumar, S., & Dagur, R. S. (2016). *Curcuma longa* extract reduces inflammatory and oxidative stress biomarkers in osteoarthritis of knee: A four-month, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Inflammopharmacology*, 24(6), 377-388. <https://doi.org/10.1007/s10787-016-0289-9>
- Windarsih, A., Rohman, A., & Swasono, R. T. (2019). Application of ¹H-NMR based metabolite fingerprinting and chemometrics for authentication of *Curcuma longa* adulterated with *C. heyneana*. *Journal of Applied Research on Medicinal and Aromatic Plants*, 13, 100203. <https://doi.org/10.1016/j.jarmap.2019.100203>
- You, H., Gershon, H., Goren, F., Xue, F., Kantowski, T., & Monheit, L. (2022). Analytical strategies to determine the labelling accuracy and economically-motivated adulteration of “natural” dietary supplements in the marketplace: Turmeric case study. *Food Chemistry*, 370, 131007. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2021.131007>
- Moghadamtousi, S. Z., Kadir, H. A., Hassandarvish, P., Tajik, H., Abubakar, S., & Zandi, K. (2014). A review on antibacterial, antiviral, and antifungal activity of curcumin. *BioMed Research International*, 2014, 186864. <https://doi.org/10.1155/2014/186864>