

Derleme

Kanser Tedavisinde Curcuminin Yeri

Meryem AKPOLAT ¹, Yeter TOPÇU TARLADAÇALIŞIR ², Yeşim Hülya UZ ², Melike SAPMAZ METİN ², Gülnur KIZILAY ²

¹ Zonguldak Karaelmas Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, ZONGULDAK

² Trakya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, EDİRNE

ÖZET

Bitkisel ajanlar alternatif ve tamamlayıcı tıpta en çok kullanılan ürünlerdendir. Curcumin, Curcuma longa bitkisinin yumrularından elde edilen sarı renkli bir pigmenttir. Curcuminin antikanser bir ajan olarak; deri, meme bezleri, oral kavite, mide, özofagus, bağırsak, kolon, akciğer ve karaciğerde tümörögenezi baskıladığı bazı çalışmalarda gösterilmiştir. Ayrıca curcuminin radyoterapinin etkisini artırmak sureti ile tedaviden daha hızlı sonuç alınmasını sağladığı gösterilmiştir. Bu etkilerine ilaveten antioksidan özellik göstermesiyle de alkolün, ilaçların, radyasyonun, ağır metallerin normal dokular üzerinde oluşturduğu hasarları önleyici etkisini vurgulayan pek çok çalışma mevcuttur. Bu derlemede, curcuminin antikanser özellikleri ve radyoprotektif etkileri üzerinde durularak, yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlar özetlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Curcumin, kanser tedavisi, ajan

ABSTRACT

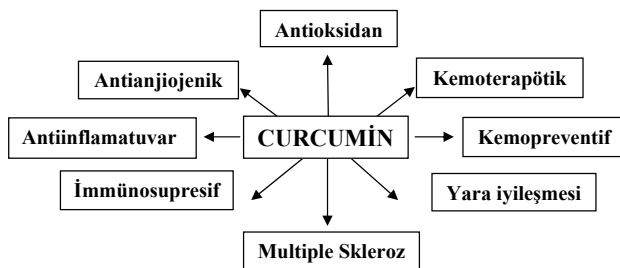
The use of curcumin in cancer treatment

Herbal agents are the most widely used products in alternative and complementary medicine. Curcumin is a yellow pigment derived from the Curcuma longa tuber. As an anticancer agent, curcumin has been found in a number of studies to suppress tumorigenesis in cancers of the skin, breast glands, oral cavity, stomach, esophagus, bowel, colon, lung, and liver. Moreover, curcumin treatment also enhances the effectiveness of radiotherapy. In addition to its antitumor effects, curcumin also has effects on normal tissues. Many studies have demonstrated an effect of the antioxidant properties of curcumin on reducing damage induced by alcohol, drugs, radiation, heavy metals, etc. In this paper, the anticancer properties of curcumin, together with its radioprotective effects, are reviewed. The results obtained from a number of clinical studies using curcumin are also summarized.

Key Words: Curcumin, cancer treatment, agents

GİRİŞ

Bitkisel ajanlar, alternatif ve tamamlayıcı tıpta en çok kullanılan ürünlerdendir. Epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen veriler diyetle alınan bazı bitkisel kimyasalların, örneğin; kırmızı üzümdeki resveratrol, soyadaki genistein ve zerdeçaldaki curcuminin kanseri önleyici özellikleri olduğunu göstermiştir¹. Zerdeçal (Curcuma longa, Turmerik, Hint safranı), Çin ve Hindistan'da yaygın olarak yetiştirilen zencefil ailesine ait sarıçiçekli, büyük yapraklı ve yumrulu çok yıllık otsu bir bitkidir. Zerdeçal kullanımı; çeşitli hastalıklar için tedavi edici bir ajan olarak etkili olduğu bulunduğundan bu yana, daha popüler bir hale gelmiştir (Şekil 1).



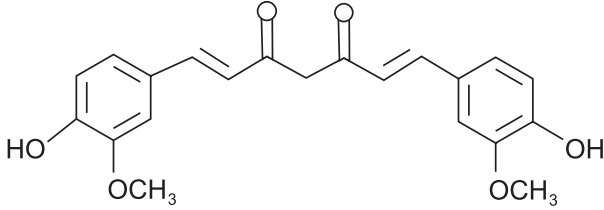
Şekil 1. Curcuminin terapötik kullanım alanları

Zerdeçal, Hint tıbbında bir tonik ve kan temizleyicisi olarak kullanıma girmiş olup, deri hastalıklarının tedavisindeki rolü ve deriyi yumuşatıcı etkisinden dolayı, krem ve banyo sabunu yapımında da kullanılmaktadır. Ayrıca, kesik, yara ve yanıkların tedavisinde de ev ilacı olarak yaygın bir kullanım alanına sahiptir. Anti-inflamatuvar ve antimikrobiyal ajan olarak kullanımı da bilinmektedir. Zerdeçal içinde doğal sarı bir pigment olan curcumin, bitkinin yumrularından elde edilir. Zerdeçal baharatının en aktif bileşeni, %2-5'ini oluşturan curcumindir (Şekil 2)²⁻⁴.

Literatürde curcuminin antineoplastik mekanizmasını araştırmaya adanmış yüzlerce makale bulunmaktadır. Curcuminin bazı tip kanser hücrelerinin ölüm hızını artırdığı ve tümör hücrelerinin bölünmesini durdurduğu bilinmektedir. Curcuminin antikanser bir ajan olarak, deri, meme bezleri, oral kavite, özofagus, mide, bağırsak, kolon, akciğer ve karaciğerde tümörögenezi baskıladığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir^{2,4-12}. Özellikle kolon kanseri ve Crohn hastalığı gibi bağırsak hastalıklarında yüksek konsantrasyonlara ulaşabildiğinden daha etkili olabileceği bildirilmiştir. Ayrıca curcuminin radyoterapinin etkisini artırmak sureti ile tedaviden daha hızlı sonuç alınmasını sağladığı gösterilmiştir. Bu etkilerine ilaveten antioksidan özellik göstermesiyle alkolün, ilaçların, radyasyo-

nun, ağır metallerin; beyin, böbrek, karaciğer, mide, ince ve kalın bağırsak gibi normal organlar üzerinde oluşturduğu hasarları önleme potansiyeline sahip olduğu bildirilmiştir^{13,14}

Son yıllarda curcuminin, kanser tedavisinde yaygın olarak kullanılan radyasyon veya kemoterapötik ajanların etkinliğini artırmada ve tedaviden kaynaklanan normal doku hasarını önlemede etkili olduğunu gösteren pek çok çalışma yayınlanmıştır. Bu derlemede, curcuminin antikanser özellikleri ve radyoprotektif etkileri üzerine yapılan çalışmalarından elde edilen sonuçlar özetlenmiştir.



Şekil 2. Curcuminin kimyasal yapısı

Curcuminin Antikanser Özellikleri

Günlük hayatta, çok sayıda karsinojenik kimyasallarla ve diğer karsinojenik uyanlarla (UV ışınları, X ışınları, virüsler, asbest v.b.) sıkça karşılaşmaktadır. Buna karşın normal diyetle, çok sayıda antimutajenik ve antikarsinojenik özelliklere sahip maddeler alınmaktadır. Bunlardan baharat olarak kullanılan curcuminin, laboratuvar hayvanları üzerinde yapılan çalışmalarda karsinogenezde inhibitör rolü oynadığı gösterilmiştir².

Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, Doğu Hindistan'da adenomların ve kanserlerin insidansının düşük olduğu saptanmıştır. Bunun, bu bölgede curcumin gibi doğal antioksidanların yüksek oranda kullanılmasına bağlı olduğu düşünülmektedir^{15,16}.

Curcuminin farklı tümörler üzerinde çok çeşitli mekanizmalarla antikarsinojenik etki gösterdiği bildirilmiştir. İnflamasyonu, hücre proliferasyonunu, bazı onkogenleri, tümör implantasyonunu ve karsinojenlerin biyotransformasyonunu, transkripsiyon faktörü NF-κB ve COX2 enzimini baskıladığı, buna karşılık; glutatyon-s-transferaz (GST) enzimini aktive ettiği çeşitli çalışmalar ile ortaya konmuştur (Şekil 3)^{5-8,11,17-19}.

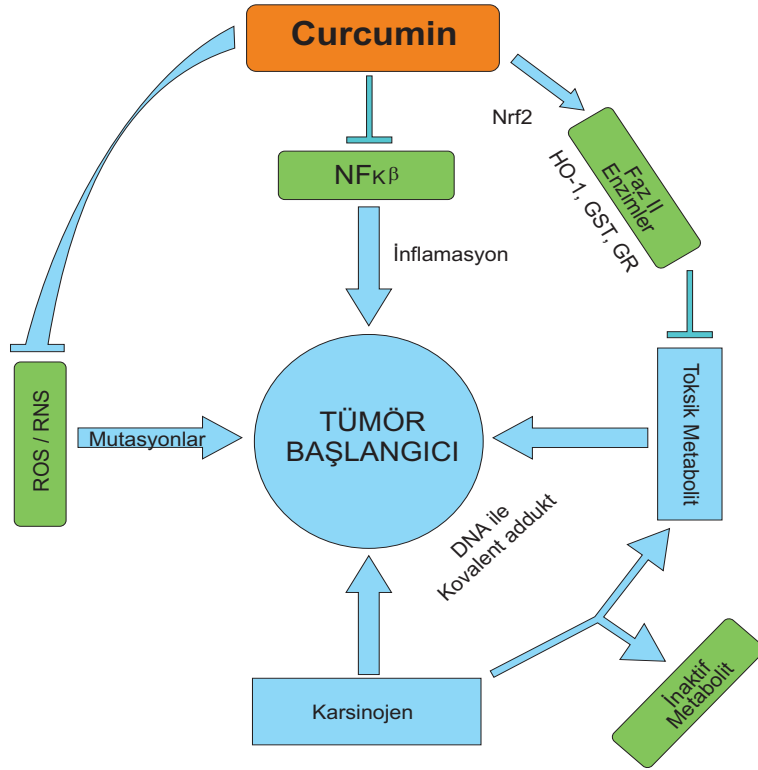
Kanser hastaları üzerinde curcuminin etkisi ile ilgili yapılan pilot çalışmalarda, günlük 3,6 g doz uygulamalarının güvenli olduğu ve gastrointestinal dokularda oksidatif DNA katılım ürünlerinin seviyelerini düşürdüğü bildirilmiştir²⁰.

Curcuminin; B hücreli ve T hücreli lösemileri²¹⁻²⁴, kolon karsinomunu^{25,26}, epidermoid karsinomu²⁷, baş ve boyun skuamöz hücreli karsinomu²⁸ ve mantle hücreli lenfomayı²⁹ içeren kanserlerde, çeşitli tümör hücrelerinin proliferasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir.

İnsan meme kanserinin ksenograft modelinde yapılan bir çalışmada diyetle verilen curcumin tedavisinin, NF-κB ve COX2 ekspresyonunu baskılayarak meme kanserinin akciğer metastazları insidansını önemli ölçüde azalttığı öne sürülmüştür¹⁸. Curcuminin, insan skuamöz hücreli akciğer karsinomu H520 hücrelerinin büyümesini inhibe etmede kullanılan kemoterapötik ajan vinorelbin ile sinerjik etki yaptığı gösterilmiştir. İki ajan da apoptojenik sitokrom c salarak ve kaspaz-9 ve kaspaz-3 aktivitesini artırarak, Bax ve Bcl-XI ekspresyonunu artırıp Bcl-2 ve Bcl-X (L) ekspresyonunu azaltarak apoptoza neden olmaktadır. Tek başına verildiklerinde, vinorelbin H520 hücrelerinde %38 apoptoza neden olurken, curcuminin %23,7 apoptoza yol açtığı görülmüştür. Ancak kombine uygulandıklarında curcumin ile ön tedavi, vinorelbinin neden olduğu apoptozu %61,3 düzeyine çıkarmıştır. Bu bulgular, curcuminin in vitro olarak H520 hücrelerde vinorelbinin kemoterapötik etkinliğini artıran muhtemel etkili adjuvan bir kemoterapötik olduğunu göstermektedir³⁰.

Curcuminin antikanser özelliklerini değerlendirmek için çok sayıda in vivo çalışmalar da yapılmıştır. Bu çalışmalarda kolon, duodenum, mide, özofagus ve oral karsinogenezde curcuminin doz bağımlı olarak kemopreventif etkiye sahip olduğu gösterilmiştir³¹. Forbol esterlerinin DNA hasarına yol açan süperoksit radikal üretimi ile tümör oluşturduğu bilinmektedir. Phorbol-12-myristate-13-acetate ile aktive edilmiş peritoneal makrofajlarda, süperoksit radikallerinin ortaya çıkmasında curcuminlerin inhibitör etkiye sahip oldukları gösterilmiştir. Ayrıca, curcuminin çok etkili sitotoksik bir ajan olarak, Erlich asit tümör modeli oluşturulmuş farelerde, tümör gelişimini anlamlı düzeyde inhibe ederek farelerin yaşam süresini artırdığı bildirilmiştir³². Curcuminin, benzo(a)pyrene ve 7,12 dimethyl benz(a)anthracene ile oluşturulan tümörleri de gerilettiği gösterilmiştir³³⁻³⁵. Huang ve ark. yapmış oldukları bir çalışmada, curcuminin yalnızca tümörlü fare yüzdesini azaltmadığı, aynı zamanda mide ve bağırsaktaki tümör büyüklüğünü de gerilettiğini bildirmişlerdir³⁶. Yine yapılan başka bir çalışmada, N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine ile sıçan midesinde gelişen kanseri curcuminin inhibe ettiği gösterilmiştir³⁷.

Kuttan ve ark., curcuminin antikanser etkisini farelerde in vivo olarak Dalton's lenfoma hücrelerinde çalışmışlar ve curcuminin tümörü azaltmada faydalı olduğunu bildirmişlerdir⁶. Busquets ve ark. curcuminin (20 µg/kg), Yoshida AH-130 asit hepatomalı sıçanlara 6 gün boyunca sistemik verilmesi ile tümör büyümesinin önemli bir şekilde inhibe edildiğini göstermişlerdir³⁸.



Şekil 3. Tumor başlangıcının durdurulmasında curcuminin kemopreventif hedeflerinin şematik sunumu. ROS, reaktif oksijen türleri; RNS, reaktif nitrojen türleri; NFκB, nükleer faktör kapa B; Nrf2, (NF-E2)-aracılı faktör 2; HO-1, heme oksijenaz-1; GST, glutatyon S-transferaz; GR, glutatyon redüktaz¹⁹

Menon ve ark. ise farelerde B16F10 melanoma akciğer metastazını curcuminin inhibe ettiğini bildirmişlerdir³⁹.

Curcuminin 200 nmol/kg oral verilmesi ile akciğer tümör nodülleri sayısının %80 oranında azaltıldığı ve curcuminle tedavi edilen hayvanların yaşam süresinin %143,85 arttığı gözlenmiştir. Buna ilaveten, tedavi edilen hayvanlarda, edilmeyenlere göre akciğer kollajen ve hidroksiprolin seviyesi ile serum siyalik asit seviyesinin anlamlı olarak azaldığı bildirilmiştir³⁹. Bu gözlemleri genişletmek için, Dorai ve ark., curcuminin apoptoz baskılayıcı proteinleri değiştirmek ve büyüme faktör reseptör sinyal yolunu engellemek suretiyle, in vitro androjen-bağımlı ve bağımsız prostat kanser hücrelerinin proliferasyonunu azaltıp, apoptozisini artırdığını nude fare prostat kanser modelinde test etmişlerdir. Çalışmada androjen bağımlı LNCaP prostat kanser hücreleri büyütülüp matrigel ile karıştırılıp, subkutan olarak enjekte edilmiştir. Tedavi grubuna 6 hafta boyunca %2 curcumin içeren sentetik diyet uygulanmıştır. Çalışmanın sonunda, fareler kurbanıye edilmiş ve tümörden alınan kesitler; patoloji, hücre proliferasyonu, apoptoz ve vaskülarite açısından değerlendiril-

miştir. Sonuçlar, curcuminin hücre proliferasyon alanında belirgin bir azalmaya buna karşın apoptozda anlamlı olarak artışa neden olduğunu göstermiştir. Ayrıca, mikrodamar yoğunluğunda da anlamlı düzeyde azalma tespit edilmiştir.

Çalışmada curcuminin, prostat kanser gelişimini inhibe ettiği, hormon dirençli durumda bu kanserin gelişimini önlemede güçlü bir terapötik antikanser ajan olduğu ileri sürülmüştür⁴⁰.

Curcumin ile Anjiogenez ve Metastazın İnhibisyonu

Anjiogenez, yeni vasküler kapiler kanalların oluşumu ile karakterize fizyolojik bir süreçtir. Bu basamaklar embriyonik gelişimden, üretim süreçlerine, yara iyileşmesinden kemik iyileşmesine kadar uzamaktadır. Diğer taraftan da kontrol edilmemiş anjiogeneze bağlı olan birçok patolojik durum da mevcuttur. Bunlar; tümör büyümesi, romatoid artrit, diyabetik retinopati ve hemanjiomları kapsamaktadır. Son 30 yılda primer tümörün büyümesi ve uzak organ metastazlarında anjiogenezin etkin rolü olmasıyla ilgili yoğun çalışmalar yapılmıştır^{41,42}.

KontROLSÜZ anjiogenezin düzenleyicisi olarak birçok modelde curcumin kullanımı faydalı olmuştur.

Laboratuvar şartlarında insan umbilikal ven endotel hücrelerinde, fare oral mukoza hücrelerinde ve tavuk korioallantoik membran hücrelerinde curcumin ile anjiyogenik farklılaşma inhibe edilmiştir^{43,44}. Yapılan bir çalışmada curcuminin fare korneasında temel fibroblast büyüme faktörü (bFGF) uyarısı ile neovaskülarizasyonu inhibe ettiği gösterilmiştir⁴⁵. Bu etkinin, curcumin analoglarının angiogenez ile ilişkili genlerin aşırı ekspresyonunu azaltması sonucu olduğu düşünülmektedir^{43,46}. Shim ve ark., curcuminin tümör invazyonu ve anjiogenezisinde anahtar rol oynayan membranbağımlı CD-13/aminopeptidaz N'ye bağlanarak geri dönüşümsüz olarak aktivitesini inhibe ettiğini gözlemişlerdir⁴⁷. Dorai ve ark. da curcuminin LNCaP prostat kanser hücrelerinin anjiogenezisini in vivo inhibe ettiğini rapor etmişlerdir⁴⁸.

Curcuminin Radyoprotektif Etkileri

Radyasyonun zararlı etkilerine karşı korunmada, kimyasalların kullanımına II. Dünya Savaşından sonra başlanmıştır. Radyoterapi esnasında normal doku korunmasının kanser hücrelerinin tahribatı kadar önemli olduğunun gösterilmesiyle, korunma araştırmaları üzerine odaklanmış çalışmalar yapılmıştır. Bu amaçla, çok sayıda kimyasal bileşikler ve analogları radyoprotektif etkileri açısından araştırılmıştır. Ancak hastaların diğer ilaçlardan daha iyi bir şekilde doğal besinsel ajanları tolere edebilmelerine rağmen, bugüne kadar insanlar tarafından kullanılan besinsel ajanlar, potansiyel radyoprotektör etkileri için hak ettikleri önemi görememişlerdir.

Curcuminin radyoprotektif etkisinden birden fazla mekanizma sorumludur. Radyasyon aracılı serbest radikalleri süpürme ve ışınlanmış sistemlerde curcumin ile hücrel antioksidanların yükseltilmesi bu aktiviteden sorumlu temel mekanizmalar olarak düşünülmektedir. Katalaz, glutatyon transferaz (GST), glutatyon peroksidaz (GSHpx), süperoksit dismutaz (SOD) ve onların mRNA'larının upregülasyonu curcumin aracılı radyasyondan korunmada bir diğer mekanizma olabilir. Lipid peroksidasyonunu azaltma, glutatyonu ve sülfidril gruplarını artırma radyoprotektif aktivitesine yardımcı olabilir. Ayrıca protein kinaz-c, mitojen aktive edici kinazlar (MAPK) ve nitrik oksit (NO) aktivasyonunda, curcumin tarafından oluşturulan inhibisyon, radyasyon aracılı hasara karşı korunmayı destekleyebilir. Curcuminin, GST, GSHpx, SOD, GSH ve sülfidril gruplarını yükselttiği, lipid peroksidasyonunu inhibe ettiği, antioksidan durumunu artırdığı, serbest radikalleri süpürdüğü çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir⁴⁹⁻⁵². Thresiamma ve ark. sıçanlarda oral verilen curcuminin (200 µmol/kg) tüm vücut ışınlamasının meydana getirdiği akciğer fibrozisinde kollajen hidroksiprolinini,

serum ve karaciğer dokusunda ışınlama ile artan lipid peroksidasyon ürünlerini önemli ölçüde azalttığını bildirmişlerdir⁵³. Thresiamma ve ark. diğer bir çalışmada, ışınlamanın neden olduğu genotoksisite üzerine curcuminin koruyucu etkisini araştırmış, farelerde tüm vücut gamma ışınlamasının yaptığı mikronukleus ve kromozomal sapmaların, oral curcumin (400 µmol/kg) verilerek anlamlı olarak inhibe edildiğini göstermişlerdir. Aynı zamanda curcuminin mikronukleuslu polikromatik ve nor-mokromatik eritrositlerin oluşumunu inhibe ettiği de tespit edilmiştir⁵⁴.

En radyosensitif organlar olan kemik iliğindeki hematopoietik progenitor hücreler ve gastrointestinal epitelin rejenerasyonu yaşamı sürdürmek için gereklidir⁵⁵. Bu yüzden sağ kalım çalışmaları ışınlamadan sonra herhangi bir farmakolojik ajanın radyoprotektif yeteneğini test etmek için en etkili parametre olarak göz önüne alınmalıdır. Inano ve Onado, gamma ışınlamanın neden olduğu tümörögen ve mortalite üzerine curcuminin radyoprotektif etkisini araştırmış, diyetle alınan curcuminin anlamlı olarak meme ve hipofiz tümörü insidansını azalttığını görmüşlerdir. Deney sonuna kadar hayatta kalan denekler ile yapılan çalışmalardan alınan sonuçlar, letal doz tüm vücut ışınlamadan sonra 30 güne kadar uzayan sağ kalım süresinin, ilacın rejenerasyon ve iyileşmeyi kolaylaştırıcı yeteneği ile açıklanmıştır⁵⁶.

Radyasyon uygulanarak oluşturulan akut ve kronik kütanöz toksisitede, ışınlamadan 5 gün önce ve sonra 50, 100 ve 200 mg/kg dozlarında verilen curcuminin koruyucu etkileri çarpıcı bir şekilde görülmüş olup, radyoterapi uygulanan meme kanseri, baş-boyun kanserleri ve sarkomlarda curcumin uygulamasının tedaviye yararlı bir katkı sağlayabileceği rapor edilmiştir⁵⁷.

Curcumin aktivitesinin ilginç yönü, hem normal hücreler üzerine radyoprotektif etki göstermesi hem de kanserli hücreleri radyasyona daha duyarlı hale getirmesidir¹³. Chendil ve ark. prostat kanseri hücre serisinde (PC-3) yapmış oldukları çalışmalarda, 2 ve 4 µM konsantrasyondaki curcuminin radyasyonla kombine edildiğinde, radyasyona bağlı gelişen klonojenik inhibisyonu ve apoptozisi anlamlı düzeyde artırdığı gözlenmiştir⁵⁸.

Curcumin ile Klinik Deneyimler

İnsanlarda curcuminin etkinliği ve güvenli kullanımı ile ilgili bazı klinik çalışmalar bildirilmiştir. Örneğin, Cheng ve ark., insanlarda curcuminin toksikolojik, farmakokinetik ve biyolojik etkin dozunu; kısa süre önce çıkarılmış mesane kanseri, derinin arsenik Bowen's hastalığı, servikal intraepitelial neoplazma (CIN), oral lökoplaki ve midenin intestinal metaplazisi gibi beş yüksek risk durumlarından sadece birini içeren hastalarda çalışmış-

lardır. Curcumin oral olarak 3 ay boyunca uygulanmış olup, curcumin tedavisi başlamadan önce ve başladıktan 3 ay sonra lezyon kenarlarından biyopsi örnekleri alınmıştır. Başlangıç dozu 500 mg/gün olarak seçilmiş, evre II ya da daha fazlasında doz sırasıyla 1000, 2000, 4000, 8000 veya 12000 mg/gün'e yükseltilmiştir. Toplam 25 hastanın katıldığı çalışmada, 8000 mg/gün doza kadar tedaviye bağlı toksisite görülmemiştir. CIN'lı 4 hastanın 1'i ve oral lökoplakili 7 hastanın 1'inde curcumin tedavisine rağmen malignensi gelişmiştir. Buna karşılık kısa süre önce çıkarılmış mesane kanserli 2 hastanın 1'inde, oral lökoplakili 7 hastanın 2'sinde, midenin intestinal metaplazisi olan 6 hastanın 1'inde, CIN'lı 4 hastanın 1'inde ve Bowen hastalığı olan 6 hastanın 2'sinde prekanseröz lezyonlarda histolojik iyileşme görülmüştür. Bu çalışmanın sonuçları; curcuminin 8000 mg/gün'e kadar 3 ay oral yoldan alımının insanlarda toksik olmadığını, aynı zamanda kanser kemoprevensiyonunda curcuminin biyolojik etkilerinin olabileceğini ileri sürmektedir⁵⁹.

Cruz-Correa ve ark.'nın kolorektal kanser insidansı yüksek 5 adet Familialadenomatous polyposis (FAP)'li hasta üzerinde yapmış oldukları bir çalışmada, günde 3 kez oral uygulanan 480 mg curcumin dozunun herhangi bir yan etki meydana getirmeden, iyi tolere edilerek, ileal ve rektal adenomların sayısını ve çapını anlamlı düzeyde azalttığı bildirilmiştir⁶⁰.

Sharma ve ark., curcuminin farmakodinamik ve farmakokinetik etkilerini insanlarda doz yükseltme çalışmalarıyla araştırmışlardır^{17,61}. Pilot çalışmalarında, tescilli ilaç kapsülünde yeni standardize edilmiş turmerik ekstrakt, 36-180 mg curcumin içerecek şekilde 440 ve 2200 mg/gün arası dozda verilmiştir. Standart kemoterapiye dirençli ilerlemiş kolorektal kanserli 15 hastaya 4 aya kadar günlük turmerik ekstraktı verilen çalışmada, 440 mg turmerik ekstraktının 29 gün oral olarak alımı, lenfositik GST aktivitesinde %59 azalmaya yol açmış, ancak yüksek doz seviyesinde bu etki gözlenmemiştir. Bu sonuçlar; turmerik ekstraktın

hastalara güvenli olarak günlük 2,2 g'a (180 mg curcumine eşit) kadar verilebileceğini, curcuminin insanlarda düşük oral biyoyararlanıma sahip olduğunu ve intestinal metabolizmaya uğradığını göstermiştir¹⁷. Daha sonra Sharma ve ark. yaptıkları doz yükseltme faz I çalışmalarında, standart kemoterapilere dirençli ilerlemiş kolorektal kanserli 15 hastaya, 4 aya kadar günlük 0,45 ve 3,6 g arasında curcumin dozu uygulamıştır. Sonuç olarak, günlük 3,6 g curcumin dozunun, gastrointestinal kanal dışında kanserin önlenmesi ya da tedavisinde faz II değerlendirme için uygun olduğu savunulmuştur⁶¹.

Garcea ve ark. da, normal ve malign karaciğer dokusu örneklerinde oral uygulanan curcuminin farmakolojik aktivitelerini araştırmak amacıyla, karaciğer metastazı olan kolorektal kanserli 12 hastaya cerrahiden 1 hafta önce günlük 450-3600 mg curcumin uygulamışlardır. Elde ettikleri sonuçlar doğrultusunda, farmakolojik aktiviteyi ortaya koymak için ve hepatik seviyeyi oluşturmak için ihtiyaç duyulan curcumin dozunun insanlarda uygulanabilir olmadığını ileri sürmüşlerdir⁶².

Konu ile ilgili çok sayıda yayınlanmış çalışma ve derlemede de belirtildiği üzere, curcumin diyetle kolaylıkla alınabilen, kullanımı güvenli olan ve özellikle kanser gelişimini önlemede etkili olduğu bildirilmiş bir ajandır. Terapötik etkisini muhtemelen antioksidan ve antienflamatuvar etkileri aracılığı ile oluşturduğu düşünülmektedir. Kanseri tedavi etmek amacı ile curcumin kullanımı için klinik gelişim planı, son zamanlarda Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü tarafından da tanımlanmıştır. Çalışmalar aynı zamanda curcumin tüketilen Hindistan gibi ülkelere göre çok farklı olduğunu göstermektedir. Bugüne kadar elde edilen bilgiler doğrultusunda, curcuminin bazı klinik uygulamalarda kullanımı kabul görebilecek durumdadır.

Gerçekçi açıdan bakıldığında, birkaç yıl içinde curcumin ve bazı kimyasal analoglarının kanseri önlemede ve tedavi etmede önemli bir rol üstleneceği muhtemeldir.

REFERANSLAR

1. Surh YJ. Cancer chemoprevention with dietary phytochemicals. *Nat Rev Cancer* 2003;3: 768-80.
2. Limtrakul P, Lipigorngoson S, Namwong O, Apisariyakul A, Dunn FW. Inhibitory effect of dietary curcumin on skin carcinogenesis in mice. *Cancer Lett* 1997;116: 197-203.
3. Priyadarsini KI. Free radical reactions of curcumin in membrane models. *Free Radic Biol Med* 1997;23: 838-43.
4. Piper JT, Singhal SS, Salameh MS, Torman RT, Awasthi YC, Awasthi S. Mechanisms of anticarcinogenic properties of curcumin: the effect of curcumin on glutathione linked detoxification enzymes in rat liver. *Int J Biochem Cell Biol* 1998;30: 445-56.
5. Huang MT, Smart RC, Wong CQ, Conney AH. Inhibitory effect of curcumin, chlorogenic acid, caffeic acid, and ferulic acid on tumor promotion in mouse skin by 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate. *Cancer Res* 1988;48: 5941-6.
6. Kuttan R, Bhanumathy P, Nirmala K, George MC. Potential anticancer activity of turmeric (*Curcuma longa*). *Cancer Lett* 1985;29: 197-202.
7. Kuttan R, Sudheeran PC, Joseph CD. Turmeric and curcumin as topical agents in cancer therapy. *Tumori* 1987;73: 29-31.
8. Rao TS, Basu N, Seth SD, Siddiqui HH. Some aspects of pharmacological profile of sodium curcumin. *Indian J Physiol Pharmacol* 1984;28: 211-5.
9. Lee SL, Huang WJ, Lin WW, Lee SS, Chen CH. Preparation and anti-inflammatory activities of diarylheptanoid and diarylheptylamine analogs. *Bioorg Med Chem* 2005;13: 6175-81.
10. Chuang SE, Kuo ML, Hsu CH, Chen CR, Lin JK, Lai GM, et al. Curcumin-containing diet inhibits diethylnitrosamine-induced murine hepatocarcinogenesis. *Carcinogenesis* 2000;21: 331-5.
11. Deshpande SS, Ingle AD, Maru GB. Chemopreventive efficacy of curcumin-free aqueous turmeric extract in 7,12-dimethylbenz[a]anthracene-induced rat mammary tumorigenesis. *Cancer Lett* 1998;123: 35-40.
12. Ushida J, Sugie S, Kawabata K, Pham QV, Tanaka T, Fujii K, et al. Chemopreventive effect of curcumin on N-nitrosomethylbenzylamine-

- induced esophageal carcinogenesis in rats. *Jpn J Cancer Res* 2000;91: 893-8.
13. Hatcher H, Planalp R, Cho J, Torti FM, Torti SV. Curcumin: from ancient medicine to current clinical trials. *Cell Mol Life Sci* 2008;65: 1631-52.
 14. Akpolat M, Kanter M, Uzal MC. Protective effects of curcumin against gamma radiation-induced ileal mucosal damage. *Arch Toxicol* 2009;83: 609-17.
 15. Anto RJ, Mukhopadhyay A, Denning K, Aggarwal BB. Curcumin (diferuloylmethane) induces apoptosis through activation of caspase-8, BID cleavage and cytochrome c release: its suppression by ectopic expression of Bcl-2 and Bcl-xL. *Carcinogenesis* 2002;23: 143-50.
 16. Mohandas KM, Desai DC. Epidemiology of digestive tract cancers in India. V. Large and small bowel. *Indian J Gastroenterol* 1999;18: 118-21.
 17. Sharma RA, McLelland HR, Hill KA, Ireson CR, Euden SA, Manson MM, et al. Pharmacodynamic and pharmacokinetic study of oral Curcuma extract in patients with colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2001;7: 1894-1900.
 18. Aggarwal BB, Shishodia S, Takada Y, Banerjee S, Newman RA, Bueso-Ramos CE, et al. Curcumin suppresses the paclitaxel-induced nuclear factor-kappaB pathway in breast cancer cells and inhibits lung metastasis of human breast cancer in nude mice. *Clin Cancer Res* 2005;11:7490-8.
 19. Thangapazham RL, Sharma A, Maheshwari RK. Multiple molecular targets in cancer chemoprevention by curcumin. *AAPS J* 2006;8:443-9.
 20. Garcea G, Berry DP, Jones DJ, Singh R, Dennison AR, Farmer PB, et al. Consumption of the putative chemopreventive agent curcumin by cancer patients: assessment of curcumin levels in the colorectum and their pharmacodynamic consequences. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14: 120-5.
 21. Kuo ML, Huang TS, Lin JK. Curcumin, an antioxidant and anti-tumor promoter, induces apoptosis in human leukemia cells. *Biochim Biophys Acta* 1996;1317: 95-100.
 22. Ranjan D, Johnston TD, Reddy KS, Wu G, Bondada S, Chen C. Enhanced apoptosis mediates inhibition of EBV-transformed lymphoblastoid cell line proliferation by curcumin. *J Surg Res* 1999;87: 1-5.
 23. Piwocka K, Zablocki K, Wieckowski MR, Skierski J, Feiga I, Szopa J, et al. A novel apoptosis-like pathway, independent of mitochondria and caspases, induced by curcumin in human lymphoblastoid T (Jurkat) cells. *Exp Cell Res* 1999;249: 299-307.
 24. Han SS, Chung ST, Robertson DA, Ranjan D, Bondada S. Curcumin causes the growth arrest and apoptosis of B cell lymphoma by downregulation of *egr-1*, *c-myc*, *bcl-XL*, *NF-kappa B*, and *p53*. *Clin Immunol* 1999;93: 152-61.
 25. Chen H, Zhang ZS, Zhang YL, Zhou DY. Curcumin inhibits cell proliferation by interfering with the cell cycle and inducing apoptosis in colon carcinoma cells. *Anticancer Res* 1999;19: 3675-80.
 26. Kawamori T, Lubet R, Steele VE, Kelloff GJ, Kaskey RB, Rao CV, et al. Chemopreventive effect of curcumin, a naturally occurring anti-inflammatory agent, during the promotion/progression stages of colon cancer. *Cancer Res* 1999;59: 597-601.
 27. Korutla L, Kumar R. Inhibitory effect of curcumin on epidermal growth factor receptor kinase activity in A431 cells. *Biochim Biophys Acta* 1994;1224: 597-600.
 28. Aggarwal S, Takada Y, Singh S, Myers JN, Aggarwal BB. Inhibition of growth and survival of human head and neck squamous cell carcinoma cells by curcumin via modulation of nuclear factor-kappaB signaling. *Int J Cancer* 2004;111: 679-92.
 29. Shishodia S, Amin HM, Lai R, Aggarwal BB. Curcumin (diferuloylmethane) inhibits constitutive NF-kappaB activation, induces G1/S arrest, suppresses proliferation, and induces apoptosis in mantle cell lymphoma. *Biochem Pharmacol* 2005;70: 700-13.
 30. Sen S, Sharma H, Singh N. Curcumin enhances Vinorelbine mediated apoptosis in NSCLC cells by the mitochondrial pathway. *Biochem Biophys Res Commun* 2005;331: 1245-52.
 31. Maheshwari RK, Singh AK, Gaddipati J, Simal RC. Multiple biological activities of curcumin: a short review. *Life Sci* 2006;78: 2081-7.
 32. Ruby AJ, Kuttan G, Babu KD, Rajasekharan KN, Kuttan R. Anti-tumour and antioxidant activity of natural curcuminoids. *Cancer Lett* 1995;94: 79-83.
 33. Singh SV, Hu X, Srivastava SK, Singh M, Xia H, Orchard JL, et al. Mechanism of inhibition of benzo[a]pyrene-induced forestomach cancer in mice by dietary curcumin. *Carcinogenesis* 1998;19: 1357-60.
 34. Deshpande SS, Ingle AD, Maru GB. Inhibitory effects of curcumin-free aqueous turmeric extract on benzo[a]pyrene-induced forestomach papillomas in mice. *Cancer Lett* 1997;118: 79-85.
 35. Auzuine MA, Bhide SV. Chemopreventive effect of turmeric against stomach and skin tumors induced by chemical carcinogens in Swiss mice. *Nutr Cancer* 1992;17: 77-83.
 36. Huang MT, Lou YR, Ma W, Newmark HL, Reuhl KR, Conney AH. Inhibitory effects of dietary curcumin on forestomach, duodenal, and colon carcinogenesis in mice. *Cancer Res* 1994;54: 5841-7.
 37. Ikezaki S, Nishikawa A, Furukawa F, Kudo K, Nakamura H, Tamura K, et al. Chemopreventive effects of curcumin on glandular stomach carcinogenesis induced by N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine and sodium chloride in rats. *Anticancer Res* 2001;21: 3407-11.
 38. Busquets S, Carbo N, Almendro V, Quiles MT, Lopez-Soriano FJ, Argiles JM. Curcumin, a natural product present in turmeric, decreases tumor growth but does not behave as an anticachectic compound in a rat model. *Cancer Lett* 2001;167: 33-8.
 39. Menon LG, Kuttan R, Kuttan G. Inhibition of lung metastasis in mice induced by B16F10 melanoma cells by polyphenolic compounds. *Cancer Lett* 1995;95: 221-5.
 40. Dorai T, Cao YC, Dorai B, Buttyan R, Katz AE. Therapeutic potential of curcumin in human prostate cancer. III. Curcumin inhibits proliferation, induces apoptosis, and inhibits angiogenesis of LNCaP prostate cancer cells in vivo. *Prostate* 2001;47: 293-303.
 41. Toda S, Miyase T, Arichi H, Tanizawa H, Takino Y. Natural antioxidants. III. Antioxidative components isolated from rhizome of *Curcuma longa* L. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* 1985;33: 1725-8.
 42. Folkman J. Angiogenesis in cancer, vascular, rheumatoid and other disease. *Nature Medicine* 1995;1: 27-31.
 43. Thallor D, Miller KJ, Gephart J, Mitchell PO, Pavlath GK. Systemic administration of the NF-kB inhibitor curcumin stimulates muscle regeneration after traumatic injury. *American Journal of Physiology Cell Physiology* 1999;277: 320-9.
 44. Hahm ER, Gho YS, Park S, Park C, Kim KW, Yang CH. Synthetic curcumin analogs inhibit activator protein-1 transcription and tumor-induced angiogenesis. *Biochemical Biophysical Research Communication* 2004;321: 337-44.
 45. Arbiser JL, Klauber N, Rohan R, van Leeuwen R, Huang MT, Fisher C, et al. Curcumin is an in vivo inhibitor of angiogenesis. *Molecular Medicine* 1998;4: 376-83.
 46. Mohan R, Sivak J, Ashton P, Russo LA, Pham BQ, Kasahara N, et al. Curcuminoids inhibit the angiogenic response stimulated by fibroblast growth factor-2, including expression of matrix metalloproteinase gelatinase B. *Journal of Biological Chemistry* 2000;275: 10405-12.
 47. Shim JS, Kim JH, Cho HY, Yum YN, Kim SH, Park HJ, et al. Irreversible inhibition of CD13/aminopeptidase N by the antiangiogenic agent curcumin. *Chem Biol* 2003;10: 695-704.
 48. Dorai T, Gehani N, Katz A. Therapeutic potential of curcumin in human prostate cancer. II. Curcumin inhibits tyrosine kinase activity of epidermal growth factor receptor and depletes the protein. *Mol Urol* 2000;4: 1-6.
 49. Varadkar P, Dubey P, Krishna M, Verma N. Modulation of radiation-induced protein kinase C activity by phenolics. *J Radiol Prot* 2001;21: 361-70.
 50. Khopde SM, Priyadarsini KI, Guha SN, Satav JG, Venkatesan P, Rao MN. Inhibition of radiation-induced lipid peroxidation by tetrahydrocurcumin: possible mechanisms by pulse radiolysis. *Biosci Biotechnol Biochem* 2000;64: 503-9.
 51. Subramanian M, Sreejayan, Rao MN, Devasagayam TP, Singh BB. Diminution of singlet oxygen-induced DNA damage by curcumin and related antioxidants. *Mutat Res* 1994;311: 249-55.
 52. Biswas SK, McClure D, Jimenez LA, Megson IL, Rahman I. Curcumin induces glutathione biosynthesis and inhibits NF-kappaB activation and interleukin-8 release in alveolar epithelial cells: mechanism of free radical scavenging activity. *Antioxid Redox Signal* 2005;7: 32-41.
 53. Thresiamma KC, George J, Kuttan R. Protective effect of curcumin, ellagic acid and bixin on radiation induced toxicity. *Indian J Exp Biol* 1996;34: 845-7.
 54. Thresiamma KC, George J, Kuttan R. Protective effect of curcumin, ellagic acid and bixin on radiation induced genotoxicity. *J Exp Clin Cancer Res* 1998;17: 431-4.
 55. Jagetia GC, Venkatesh P, Baliga MS. Fruit extract of *Aegle marmelos* protects mice against radiation-induced lethality. *Integr Cancer Ther* 2004;3: 323-32.
 56. Inano H, Onoda M. Radioprotective action of curcumin extracted from *Curcuma longa* LINN: inhibitory effect on formation of urinary 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine, tumorigenesis, but not mortality, induced by gamma-ray irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53: 735-43.
 57. Okunieff P, Xu J, Hu D, Liu W, Zhang L, Morrow G, et al. Curcumin protects against radiation-induced acute and chronic cutaneous toxicity in mice and decreases mRNA expression of inflammatory and fibrogenic cytokines. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65: 890-8.
 58. Chendil DF, Ranga RS, Meigooni D, Sathishkumar S, Ahmed MM. Curcumin confers radiosensitizing effect in prostate cancer cell line PC-3. *Oncogene* 2004;23: 1599-607.
 59. Cheng AL, Hsu CH, Lin JK, Hsu MM, Ho YF, Shen TS, et al. Phase I clinical trial of curcumin, a chemopreventive agent, in patients with high-risk or pre-malignant lesions. *Anticancer Res* 2001;21: 2895-900.
 60. Cruz-Correa M, Shoskes DA, Sanchez P, Zhao R, Hyland LM, Wexner SD, et al. Combination treatment with curcumin and quercetin of adenomas in familial adenomatous polyposis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4: 1035-8.
 61. Sharma RA, Euden SA, Platton SL, Cooke DN, Shafayat A, Hewitt HR, et al. Phase I clinical trial of oral curcumin: biomarkers of systemic activity and compliance. *Clin. Cancer Res* 2004;10: 6847-54.
 62. Gafner S, Lee SK, Cuendet M, Barthelemy S, Vergnes L, Labidalle S, et al. Biologic evaluation of curcumin and structural derivatives in cancer chemoprevention model systems. *Phytochemistry* 2004;65: 2849-59.

Yazışma adresi:

Dr. Meryem AKPOLAT
Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi
Histoloji ve Embriyoloji AD, 67600 Zonguldak
e-mail: meryemakpolat@yahoo.com
yazının geldiği tarih : 05.11.2009
Yayına kabul tarihi : 19.04.2010