DERLEME REVIEW

DOI: 10.5336/pharmsci.2017-56855

Zerdeçalın (*Curcuma Longa*) Pankreas Kanseri Üzerine Etkileri

The Effects of Turmeric (*Curcuma Longa*) on Pancreatic Cancer

Veysel YILDIZ,[a]
Belma KONUKLUGİL[b]

[a]Serbest,
[b]Farmakognozi AD,
Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi,
Ankara

Received: 08.06.2017
Received in revised form: 27.11.2017
Accepted: 11.12.2017
Available online: 15.08.2018

Correspondence:
Veysel YILDIZ
Serbest, Ankara,
TÜRKİYE/TURKEY
eczveysel23@hotmail.com

ÖZET *Curcuma longa Linn,* halk arasında zerdeçal olarak bilinmekte olup, Zingiberaceae ailesine aittir. Halk arasında çeşitli hastalıkların tedavisi için yaygın olarak kullanılan bir baharat ve tıbbi bitkidir. Kurkumin, *Curcuma longa L.*'nin rizomlarından elde dilen bir polifenoldür. Birçok preklinik çalışma, kurkuminin dünya çapında en kötü kanser türlerinden biri olan pankreatik kanser de dâhil olmak üzere, farklı kanser türlerinde antitümör etkiye sahip olduğunu göstermiştir. Pankreas kanseri, kansere bağlı ölümlerin dördüncü ana nedenidir. Bu çalışmada, zerdeçalın pankreas kanseri üzerindeki etkisinin ve etki mekanizmasının son yıllarda yapılan çalışmalara dayanılarak açıklanması amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Zerdeçal (*Curcuma Longa L.*); kurkumin; pankreas tümörleri

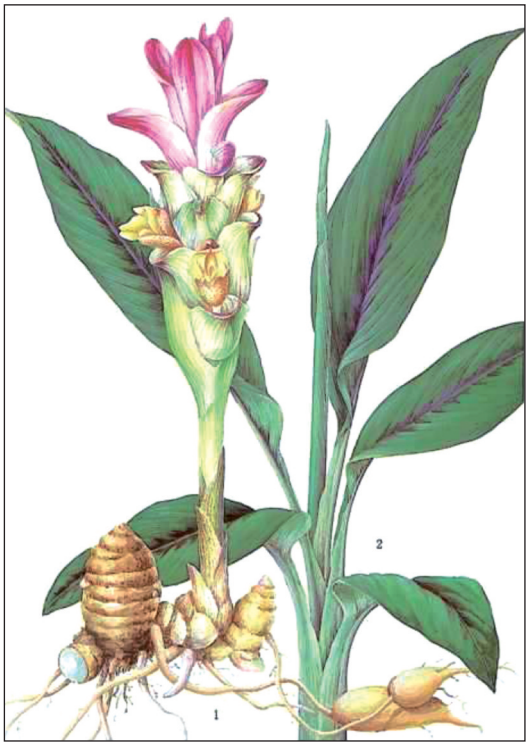
ABSTRACT *Curcuma longa Linn,* also known as commonly "turmeric", is a spice and medicinal plant belonging to Zingiberaceae family and is extensively used in herbal medicine for various diseases. Curcumin is a polyphenol derived from the rhizomes of *Curcuma longa L.* Several precilinical studies have demonstrated the anticancer effects of curcumin in various types of tumors, including pancreatic cancer which is one of the worst cancer type in worldwide. Pancreatic cancer is the fourth main reason of cancer-related deaths. This review describes the some literatures published recent years for effect and mechanism of turmeric on pancreatic cancer.

Keywords: Turmeric (*Curcuma Longa L.*); curcumin; pancreatic neoplasms

Curcuma longa L. (C. longa), çeşitli hastalıkların evde hazırlanan ilaçlarla yapılan tedavisi olarak; Ayurveda, Unani ve Siddha tıbbında yaygın olarak kullanılan tıbbi bir bitkidir (Şekil 1). Botanik açısından zencefilgiller (Zingiberaceae familyası) ile ilişkilendirilen *C. longa*; sarı çiçekli, büyük dikdörtgen yaprakları olan kısa bir sapa sahiptir ve genellikle dallanmış ve kahverengimsi sarı renkte ovat, piriform veya dikdörtgen rizomlar taşıyan çok yıllık bir bitkidir. *C. longa* bitkisinin kurutulmuş rizomlarından elde edilen zerdeçal, Çin ve Güneydoğu da dâhil olmak üzere Asya ülkelerinde baharat, koruyucu ve renk verici madde olarak kullanılmaktadır. Ayrıca, uğurlu olarak kabul edilmektedir ve dini ritüellerin bir parçasıdır. Eski Hint tıbbında, yaralanmanın yol açtığı burkulmalar ve şişmelerin tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır.[1,2]

Zerdeçal birçok ülkede geleneksel olarak kullanılmaktadır. Hindistanda; stomaşik, tonik, ateş düşürücü, karaciğer hastalıklarında kullanıldığı

Copyright © 2018 by Türkiye Klinikleri



ŞEKİL 1: *Curcuma longa L.*

gibi gebelerde kusmaya karşı; harici olarak da deri enfeksiyonlarında, hemoroid, ekzema, konjonktivitte ve yara iyileştirici olarak kullanılmaktadır. Geleneksel Çin Tıbbında "tumer"leri kullanılmaktadır. Rizomları [blood and qi (vital energy)] hayat enerjisi olarak kabul edildiği gibi, stimülan ve analjezik olarak da kullanılmaktadır. Ayrıca; göğüs ve karın ağrılarında, karın şişliğinde ve amenorede kullanılmaktadır. Tuberlerde aynı amaçlar için kullanılmakta olup, farklı kullanımı viral hepatitdir. Tayland'daki geleneksel kullanımına gelince; gastrointestinal ülserde, kanamalarda, deri hastalıklarında, böcek sokmalarında, gonorede ve soğuk algınlığını önlemede kullanılmaktadır. Batı tıbbında geçmişte, aromatik sindirim uyarıcısı ve sarılıkta kullanılmıştır. Son zamanlarda biliyer hastalıklar, anoreksiya, nezle, öksürük, diyabetik yaralar, hepatik bozukluklar, romatizma ve sinüzit tedavisinde zerdeçal tozu kullanılmaktadır. Çin'de *C. longa*, karın ağrılarıyla ilişkili hastalıklar için de kullanılmaktadır.[3-5]

Zerdeçal tozu sarı renklidir ve kurkumin (%77), demetoksi kurkumin (%17) ve bisdemetoksi kurkumin (%3) olmak üzere çeşitli kurkumoidleri içermektedir. Yaklaşık 6.850 yayın ile onlarca yıldır kurkumin hakkında yapılan kapsamlı araştırmalar tıbbi ve sağlık faydaları konusunda daha fazla bilgi sağlamıştır. Zerdeçalın antienfeksiyöz, antioksidan, antiinflamatuar, hepatoprotektif, kardiyoprotektif, trombosüpresif, antiartritik, kimyasalların zararlı etkilerini önleyici ve antikarsinojenik özellikleri hakkında birçok bildiri bulunmaktadır.[6-13]

Geçtiğimiz çeyrek yüzyılda çeşitli klinik çalışmalarda kurkuminin kanser, kardiyovasküler hastalık, diyabet, oral liken planus, artrit ve β-talasemi gibi birçok hastalığa karşı çok yönlü rolü gösterilmiştir. Özellikle oral, akciğer, meme, prostat, pankreas, kolorektal, multipl miyelom ve başboyun skuamöz hücreli karsinom olmak üzere kurkuminin antikanser potansiyeli çeşitli kanser türlerinde başarıyla sergilenmiştir.[14]

Bu çalışmada; yukarıda da belirtildiği üzere çeşitli kanser türleri üzerine tedavi edici etkisi olan *C. longa* bitkisinin, majör etken maddesi olan kurkuminin pankreas kanseri üzerine yapılan çalışmaları değerlendirilmiştir.

ZERDEÇALIN KİMYASAL BİLEŞİMİ

Geçmişte daha çok baharat, boya ve tıbbi amaçla kullanılmıştır. Son yıllarda ise biyoaktiviteleri nedeni ile araştırılmış olup; antioksidan, antiinflamatuar ve antikanser etkileri sebebiyle önem kazanmıştır. Etken maddelerine gelince birçok araştırmalar yapılmıştır. Yapılan bu çalışmalada zerdeçaldaki protein (%6,3), yağ (%5,1), mineraller (%3,5), karbonhidratlar (%69,4) ve su (%13,1) içeriği incelenmiştir. Kananbala ve ark.nın çalışmasında; total fenolleri, alkaoidleri, tanenleri ve flavonoidlerine bakılmış ve sonuçta, total fenolikler 220 mg/g (kuru ağırlık), flavonoidler 132 mg/g (kuru ağırlık), tanen 23 mg/g (kuru ağırlık) ve az miktarda alkaloid saptanmıştır. Diğer çalışmalar, daha çok majör etken maddeleri olan polifenol grubundan kurkuminoidler ve terpenoitler ile ilgilidir. Kurkuminoidler, 1910 yılında Lampe ve Milobedzka tarafından izole edilmiştir. Kurkumin (diferuloilmetan) (%3-4) sarı renkten sorumlu olan maddedir ve

kurkumin 1 (%94), kurkumin 2 (%6) ve kurkumin 3 (%0,3)'ü içermektedir. Sarı renkten sorumlu olduğu gibi antioksidan, antiinflamatuar ve antikanser etkiden sorumludur. Kurkuminoidler; kurkumin, demetoksi kurkumin ve bisdemetoksi kurkumin olarak sınıflandırılmıştır.

Kurkumin ilk kez 1810 yılında izole edilmiştir ve kimyasal yapısı 1973 yılında Roughley ve Whiting tarafından belirlenmiştir. Erime noktası 176-177°C'dir; bazlar ile kırmızımsı kahverengi bir tuz oluşturmaktadır ve etanol, asetik asit ve kloroformda çözünmektedir. Kurkuminin, doğal analogları ve metabolitlerinin kimyasal yapıları Şekil 2'de görülmektedir.

Rizomlarından buhar distilasyonuyla elde edilen uçucu yağ (%5,8); sabinen (%0,6), sineol (%1), borneol (%0,5), zingiberen (%25) ve seskiterpenler (%53) içermektedir. Uçucu yağı ile ilgili yapılan bir başka çalışmada; bergamol, kurkumen, turmeron, germakren D, karyofillen saptanmış ve bu maddelerin antiinflamatuar, antioksidan ve antimikrobiyal aktiviteden sorumlu olduğu, ayrıca uçucu yağın içinde bulunan ar-turmeron, α,β turmeron ve kurlonun da antiplatelet aktiviteden sorumlu olduğu bulunmuştur.[15-18]

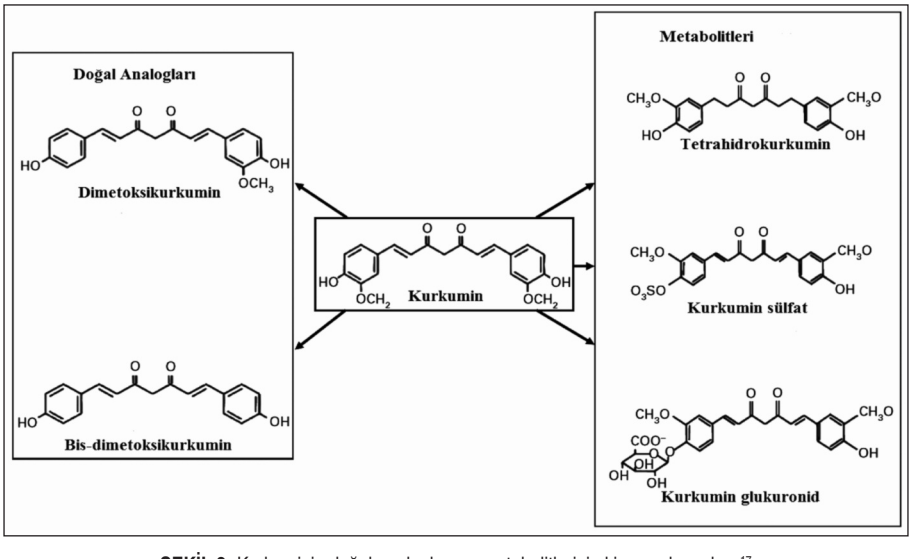
ZERDEÇALIN PANKREAS KANSERİ ÜZERİNE ETKİLERİ

Kurkuminin kanser ile ilişkili birçok aktivitesi reaktif oksijen türleri [reactive oxygen species (ROS)]'ni hücresel seviyede hem azaltması hem de artırması yeteneği antioksidan ve prooksidan özellikleri ile ilişkilendirilebilmektedir. Düşük konsantrasyonlarda kurkumin, ROS'un hücresel seviyesini azaltabilmekte ve karsinogenez proçesini önleyebilmektedir; dolayısıyla kemopreventif bir ajan gibi davranmaktadır. Kurkuminin yüksek konsantrasyonları ise ROS'un hücresel seviyesinin sitotoksik düzeye çıkmasına neden olabilmektedir.[16] Kurkuminin kemopreventif, karsinojenik ve terapötik özelliklerindeki antioksidan ve prooksidan aktivitelerinin olası ilişkisi Şekil 3'te görülmektedir.

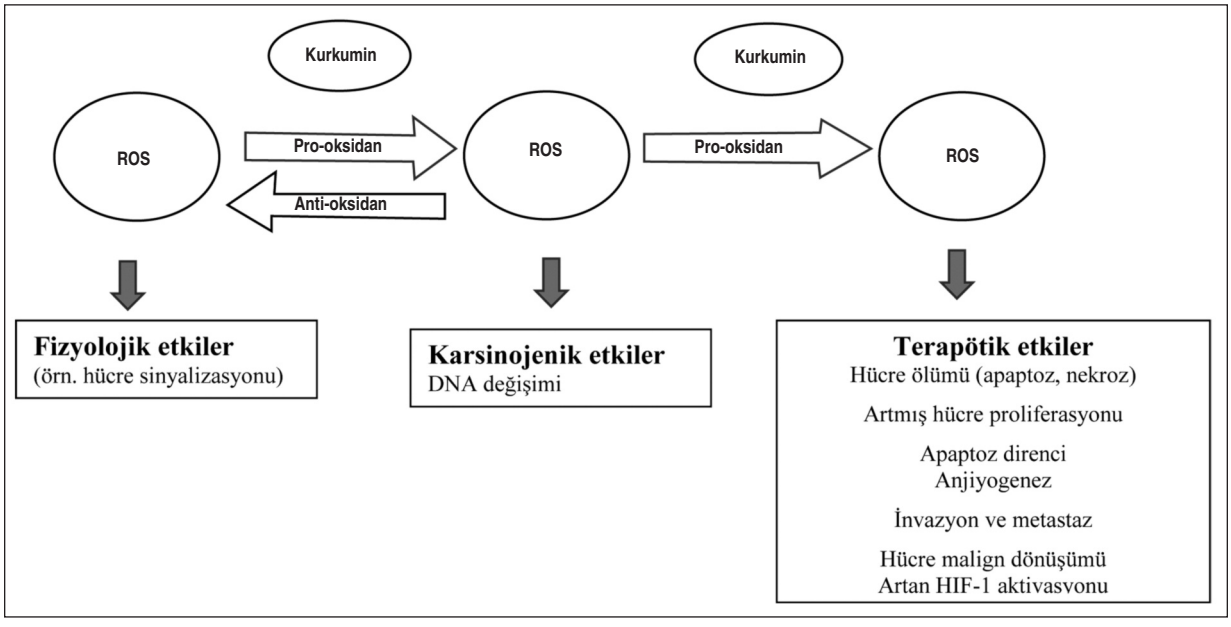
Pankreas kanseri, kansere bağlı ölümlerin önde gelen nedenleri arasında Amerika Birleşik Devletleri'nde dördüncü sırada yer almaktadır. Bunun nedeni; teşhis için hastaların geç evrede başvurmaları, yüksek metastatik potansiyele sahip olması ve pankreas kanseri tanısı konan hastalarda yüksek mortalite ile sonuçlanan etkin terapilerin eksikliği olabilmektedir. Hayal kırıklığı yaratan bu sonuç, bu ölümcül hastalığa yakalanmış hastaların sonuçlarını iyileştirmek için yeni ve hedefe yönelik terapötik ajanların değerlendirilmesinin acilen gerekli olduğunu düşündürmektedir.[18]

PREKLİNİK İN VİTRO ÇALIŞMALARDA ZERDEÇALIN ANTİTÜMÖR AKTİVİTESİ

Panc-1, BXPC-3 ve L3.6pl dâhil olmak üzere, çeşitli pankreas kanseri hücre dizilerinde zerdeçal test



ŞEKİL 2: Kurkuminin doğal analogları ve metabolitlerinin kimyasal yapıları.[17]



ŞEKİL 3: Kurkuminin kanser kemo-önleyici (preventif), karsinojenik ve terapötik özelliklerindeki antioksidan ve prooksidan aktivitelerinin olası ilişkisi.[16]
ROS: Reaktif oksijen türleri; HIF: Hipoksi ile indüklenebilir faktör.

edilmiştir. Sonuçlar; kurkuminin epidermal büyüme faktörü reseptörleri [epidermal growth factor receptor (EGFR)]'nin down-regülasyonu ile ve NF-κB yolağını inhibe ederek apoptozu azaltabildiğini göstermiştir.[19-21] Bir başka çalışmada, hem akciğer hem de pankreatik adenokarsinoma hücre dizilerinde EGFR ve siklooksijenaz-2 [cyclooxygenase-2] (COX-2 enzimi)'nin ekspresyonunu azaltmaktadır. Kurkuminin hücre sağkalımını inhibe ettiği ve apoptozu artırdığı ortaya çıkmıştır.[22] Ayrıca, kurkuminin NF-κB yolağını inhibe ederek zaman ve doza bağımlı şekilde tümör büyümesinin bastırılması yoluyla, pankreas kanseri hücrelerine karşı antikanser etki sergilediği gösterilmiştir.[17] BXPC-3 insan pankreas kanseri hücrelerinin kurkumin ile 24 saat süreyle tedavisinin G2/M fazında hücre döngüsünü inhibe ettiği ve ATM/Chk1 yolağıyla apoptozu indüklediği ortaya çıkarılmıştır.[19] Farklı pankreatik kanser hücre dizilerinde gen ekspresyonu üzerine kurkuminin modüle edici etkisinin araştırıldığı bir çalışmada; kurkuminin pankreatik hücre dizilerinde büyümeyi engellediği ve apoptozu indükleyebildiği gösterilmiştir.[23]

Hipoksi ile indüklenebilir faktör (HIF)'ler ve NF-κB kanser hücresi çoğalması açısından önemlidir. Her iki faktör de ısı şok proteini 90 (Hsp90) tarafından düzenlenmektedir. Pankreas kanseri hücre dizilerinde sırasıyla miR-7'nin ekspresyonunu artırmanın ve daha sonra SET8'in ekspresyonunu düşürmenin yanı sıra; HIF-1α ve NF-κB modülasyonu, COX-2, trombosit türevli büyüme faktörü, vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF), anjiyopoietin 1, anjiyopoietin 2 ve dönüştürücü büyüme faktörü beta (TGFβ) salgılanmasının inhibisyonu, NF-κB'nin, HSP90 ve HIF-1α transkripsiyonunu baskılaması ile kurkumin anjiyojenezi de bozmaktadır.[24]

Bir diğer çalışma, tolfenamik asit ile kurkumin kombinasyonunun Sp1'yi baskılayarak ve nukleusa NF-κB translokasyonunu bozarak, Pc L3.6pl ve MIA Paca-2 hücrelerinde kurkuminin antiproliferatif etkisini geliştirdiğini göstermiştir.[25]

Ek olarak, gemsitabine duyarlı ve gemsitabine dirençli pankreatik kanser hücre dizilerinde kurkuminin sentetik analoğu olan diflorinlenmiş kurkumin veya kurkuminin tek başına veya gemsitabin ile birlikte hücre yaşayabilirliği ve apoptoz üzerine etkileri değerlendirilmiştir. Sonuçlar; AKT, COX-2, prostaglandin E, VEGF ve NF-κB DNA bağlanma aktivitesinin down-regülasyonu

ile ilişkili olarak bu etkinin oluştuğunu göstermiştir.[26]

Zhou ve ark., pankreatik kanser hücrelerinde yes ilişkili protein [yes-associated protein (YAP)] ve TAZ (PDZ bağlama motifli transkripsiyonel ko-aktifleştiriciler) ekpresyonunun down-regülasyonunda kurkuminin antitümör aktivitesini araştırmışlardır. Yapılan çalışmada; kurkuminin pankreatik kanser hücrelerinde hücre büyümesini büyük ölçüde baskıladığı, klonojenik potansiyeli zayıflattığı, migrasyon ve invazyonu inhibe ettiği; apoptozu ve hücre siklusunu azalttığı bulunmuştur. Ayrıca, kurkuminin YAP ve TAZ ekspresyonunu büyük ölçüde azalttığı ve dahası Notch-1 ekspresyonunu baskıladığı bulunmuştur.[27]

Başka bir çalışmada irinotesan gemsitabin ile birlikte (IRINOGEM) kullanıldığında, gemsitabin ile karşılaştırıldığında tümör yanıt oranında daha yüksek oranda etkili olup, ancak genel sağkalıma etkili olmadığı bulunmuştur.[28]

PREKLİNİK İN VİVO ÇALIŞMALARDA ZERDEÇALIN ANTİTÜMÖR AKTİVİTESİ

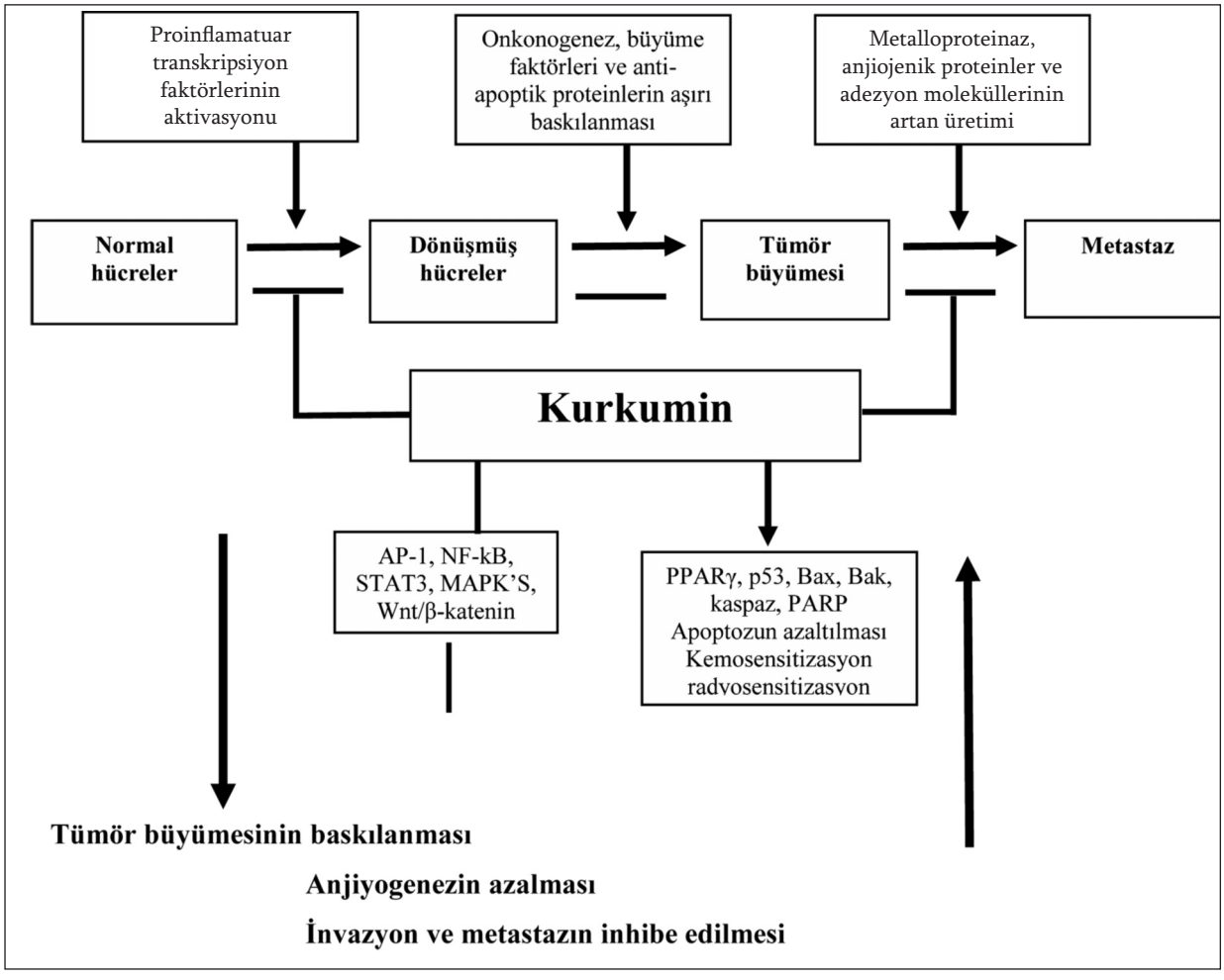
Çeşitli in vivo modellerde kurkuminin aktivitesini değerlendiren ve gösteren kanıtlar artmaktadır. Kurkumin ve analogları olan EF31 ve UBS109'un pankreas kanseri üzerine etkisi araştırılmıştır. Sonuçlar, EF31 ve UBS109'un, farelerde MIA paca-2 tarafından geliştirilen subkütan matrigel tıkaçlarının vaskülarizasyonunu engellediğini göstermiştir.[29] Başka bir çalışmada Ranjan ve ark., ksenograft bir modelde lipozomal bir kurkumin formülasyonunun MIA paca pankreatik kanser hücrelerine karşı antitümör etkilerini belirlemişlerdir. Dört hafta boyunca haftada üç kez 20 mg/kg lipozomal kurkuminin tümör büyümesini %42'ye kadar inhibe ettiği ortaya konulmuştur.[29] Bimonte ve ark., kontrol grubu farelerinde MIA paca-2 hücrelerine enjeksiyon ile pankreatik kanserin ortotopik fare modelinde kurkuminin antitümör özelliklerini araştırmışlardır. Veriler, kurkuminin NF-κB yolağının modülasyonu ile insan pankreas kanseri üzerinde antitümör etki özelliği olduğunu göstermiştir.[21] Kurkuminin potansiyel antikanser yolağı Şekil 4'te görülmektedir.

KLİNİK ÇALIŞMALARDA ZERDEÇAL

Dhillion ve ark. ileri evredeki 25 pankreas kanseri hastasında bir Faz 2 klinik çalışması yürütmüşlerdir. İki ayda bir tekrarlama ile hastalık ilerleyene kadar oral yolla her gün 8.000 mg kurkumin vermişlerdir. Kurkumin ve konjugatları 22-42 ng/mL'de bir pik ile ilk dört hafta boyunca düşük ve kararlı hâl seviyesinde periferik dolaşımda saptanmıştır. İki hastada biyolojik bir etki görülmüştür ve bir hastada hastalık 18 ay boyunca stabil hâlde tutulmuştur. Dikkat çekici olarak, bir hastada serum sitokin düzeylerinde bir artış ile belirgin fakat az bir tümör regresyonu görülmüştür. Hastalarda ayrıca, periferik mononükleer hücrelerde NF-κB, COX-2 ve STAT3 süpresyonu da gözlenmiştir. Oral kurkuminin güvenli olduğu ve iyi tolere edildiği saptanmasına rağmen, biyoyararlanımının düşük olması hâlen bir sorun olmaya devam etmektedir ve kısmen biyolojik aktivitenin yalnızca bazı hastalarda görülmesini açıklamaktadır.[30-32]

Bir başka Faz 2 çalışmasında, ileri evredeki pankreas kanseri hastalarında kurkumin ve gemsitabin kombinasyonu test edilmiştir. Dört hafta boyunca 17 hastaya günde 8.000 mg kurkumin oral olarak ve haftada üç kez 1.000 mg/m^3 gemsitabin intravenöz olarak verilmiştir. Beş hastada, toksisite nedeni ile kurkumin veya tüm tedavi kesilmiştir ve bir hasta aniden ölmüştür. Kalan 11 hastada kısmi bir yanıt görülmüştür; dört hastada hastalık stabil kalır iken, altı hastada tümör ilerlemiştir. Tümör ilerleme süresi 1-12 ay olmuştur, genel sağkalım süresi 1-24 ay saptanmıştır, bu da kombinasyon tedavisinin ılımlı bir etkinliği olduğuna işaret etmektedir. Ayrıca, araştırmacılar gemsitabin ile 8.000 mg/gün kurkuminin maksimum tolere edilen dozun üzerinde olduğuna karar vermişlerdir.[32]

Kanai ve ark.nın yaptığı bir Faz 1/2 çalışmasında, 21 hastada gemsitabine dirençli pankreas kanserini tedavi etmek için gemsitabin ve kurkuminin benzer bir kombinasyonu kullanılmıştır. Bu çalışmada, gemsitabin ve 8.000 mg/gün dozunda kurkumin kombinasyonunun güvenli olduğu ve iyi tolere edildiği bulunmuştur. Sonuçları doğrulamak için daha geniş çapta yapılacak çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.[33]



ŞEKİL 4: Kurkuminin potansiyel antikanser özellikleri.[14]

THERACURMIN® (KURKUMİNİN OLDUKÇA YÜKSEK BİYOYARARLI PİYASA PREPARATI) İLE YAPILAN KLİNİK ÇALIŞMALAR

Yukarıda da açıklandığı üzere, oral olarak 8 g'dan fazla kurkumin alımı insan deneklerde plazma kurkumin seviyesinde daha fazla artışa neden olmamıştır. Dolayısıyla, kurkuminin biyoyararlanımının düşük olması klinik uygulamalarda birincil zorluktur. Bu nedenle ilaç taşıyıcı sistemler (nanopartiküller, lipozomlar ve fosfolipidler) ve yeni kurkumin analoglarının geliştirilmesi dâhil çeşitli yaklaşımlar kullanılarak bu ajanın biyoyararlanımı artırılmaya çalışılmıştır.

Kanai ve ark. tarafından yürütülen bir doz artırma ve farmakokinetik çalışmasında, ratlarda konvansiyonel kurkumin ile karşılaştırıldığında biyoyararlanımı 30 kat artırılmış olan piyasa preparatı olarak nanopartikül bazlı THERACURMIN® kullanılmıştır. Çalışmada, başlangıç dozu olarak 6 sağlıklı gönüllüye 2 hafta boyunca oral olarak 150 mg tek doz THERACURMIN® verilmiştir. Daha sonra aynı gönüllülere 210 mg THERACURMIN®oral olarak tek doz hâlinde verilmiştir. THERACURMIN® alımı ile ilgili olarak hiçbir toksisite gözlemlenmemiştir ve konvansiyonel kurkumin ile elde edilenden daha yüksek bir pik plazma kurkumin seviyesi elde edilmiştir.[34]

Bu çalışmanın ardından, toplam 16 hastadan 10'una standart gemsitabin bazlı kemoterapi ile birlikte başlangıç dozu olarak 200 mg kurkumin içeren THERACURMIN® oral olarak verilmiştir. Altısına başlangıç dozu olarak 400 mg kurkumin içeren THERACURMIN® oral olarak verilmiştir. Çalışma sonucunda, konvansiyonel kurkuminin

8 g'lık dozu kullanılarak yapılan çalışmadan daha yüksek bir pik plazma konsantrasyonu elde edilmiştir.[35]

SONUÇ

Pankreas kanseri dünyadaki en ölümcül kanserlerden biridir. Bu hastalığın kesin tedavisi yalnızca cerrahi rezeksiyon olmasına karşın, geç konulan tanı nedeni ile az sayıdaki hastaya uygulanabilmektedir.

Sistemik gemsitabine dayalı kemoterapi standart tedavi olarak uygulanmaktadır, ancak bunun da yan etkilerinin çok olması ve hayatta kalma oranının düşük olması dezavantajıdır. Pankreas kanserli hastaların hayatta kalma oranını artırmak için gemsitabinin birçok farklı ajanla kombinasyonu denenmiştir. Ancak sonuçlar istenilen düzeyde olmamıştır.

Ek olarak, pankreas kanser modelleri üzerindeki yapılan in vivo çalışmalar; kurkuminin anti proliferatif etkilerinin, oksidatif stres ve anjiyogenezi önlemesinden ve apoptozun indüklenmesinden kaynaklandığını göstermiştir. Bu sonuçlara dayanarak birçok araştırmacı; kurkuminin antikanser etkileri geliştirilen, zayıf olan biyoyararlanımını artıran yeni kurkumin formlarını klinik çalışmalarla denemektedir. Bunlardan biri nanopartikül bazlı THERACURMIN® preparatıdır. Devam eden çalışmalar sonucu zerdeçalın kanser tedavisinde önemli bir yer alacağı beklenmektedir.[36-40]

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Bu çalışma hazırlanırken tüm yazarlar eşit katkı sağlamıştır.

KAYNAKLAR

1. Ammon HP, Wahl MA. Pharmacology of Curcuma longa. Planta Med 1991;57(1):1-7.
2. Eigner D, Scholz D. Ferula asa-foetida and Curcuma longa in traditional medical treatment and diet in Nepal. J Ethnopharmacol 1999;67(1):1-6.
3. Mills S, Bone K. Turmeric. Principles and Practice of Phytotherapy: Modern Herbal Medicine. Chapter 1. 2nd ed. Churcill Living store Elsevier; 2000. p.900-22.
4. Araújo CC, Leon LL. Biological activities of Curcuma longa L. Mem Inst Oswaldo Cruz 2001;96(5):723-8.
5. Chan MM, Adapala NS, Fong D. Curcumin overcomes the inhibitory effect of nitric oxide on Leishmania. Parasitol Res 2005;96(1):49-56.
6. Sreejayan, Rao MN. Nitric oxide scavenging by curcuminoids. J Pharm Pharmacol 1997; 49(1):105-7.
7. Brouet I, Ohshima H. Curcumin, an anti-tumour promoter and anti-inflammatory agent, inhibits induction of nitric oxide synthase in activated macrophages. Biochem Biophys Res Commun 1995;206(2):533-40.
8. Kiso Y, Suzuki Y, Watanabe N, Oshima Y, Hikino H. Antihepatotoxic principles of Curcuma longa rhizomes. Planta Med 1983;49(3): 185-7.
9. Venkatesan N. Curcumin attenuation of acute adriamycin myocardial toxicity in rats. Br J Pharmacol 1998;124(3):425-7.
10. Srivastava R, Dikshit M, Srimal RC, Dhawan BN. Anti-thrombotic effect of curcumin. Thromb Res 1985;40(3):413-7.
11. Deodhar SD, Sethi R, Srimal RC. Preliminary study on antirheumatic activity of curcumin (diferuloylmethane). Indian J Med Res 1980;71:632-4.
12. Chen A, Xu J, Johnson AC. Curcumin inhibits human colon cancer cell growth by suppressing gene expression of epidermal growth factor receptor through reducing the activity of the transcription factor Egr-1. Oncogene 2006;25(2):278-87.
13. Shanmugam MK, Rane G, Kanchi MM, Arfuso F, Chinnathambi A, Zayed ME, et al. The multifaceted role of curcumin in cancer prevention and treatment. Molecules 2015;20(2):2728-69.
14. Chattopadhyay I, Biswas K, Bandyopadhyay U, Banerjee RK. Turmeric and curcumin: biological actions and medicinal applications. Review Current Science 2004;87(1):44-53.
15. Bhardwaj KS, Bhardwaj RS, Ranjeet D, Ganesh N. Curcuma longa leaves exhibits a potential antioxidant, antibacterial and immunomodulating properties. Int J Phytomedicine 2011;3(2):270-8.
16. Lee J, Jung Y, Shin JH, Kim HK, Moon BC, Ryu DH, et al. Secondary metabolite profiling of curcuma species grown at different locations using GC/TOF and UPLC/Q-TOF MS. Molecules 2014;19(7):9535-51.
17. Kananbala S, Mangvung Jamkhoneng H. Secondary metabolites of curcuma species. International Journal of Applied Agricultural Research 2010;5(3):355-9.

18. Wang Z, Zhang Y, Banerjee S, Li Y, Sarkar FH. Notch-1 down-regulation by curcumin is associated with the inhibition of cell growth and the induction of apoptosis in pancreatic cancer cells. Cancer 2006;106(11):2503-13.
19. López-Lázaro M. Anticancer and carcinogenic properties of curcumin: considerations for its clinical development as a cancer chemopreventive and chemotherapeutic agent. Mol Nutr Food Res 2008;52 Suppl 1:S103-27.
20. Sahu RP, Batra S, Srivastava SK. Activation of ATM/Chk1 by curcumin causes cell cycle arrest and apoptosis in human pancreatic cancer cells. Br J Cancer 2009;100(9):1425-33.
21. Bimonte S, Barbieri A, Palma G, Luciano A, Rea D, Arra C. Curcumin inhibits tumor growth and angiogenesis in an orthotopic mouse model of human pancreatic cancer. Biomed Res Int 2013;2013:810423.
22. Zhao Z, Li C, Xi H, Gao Y, Xu D. Curcumin induces apoptosis in pancreatic cancer cells through the induction of forkheadbox O1 and inhibition of the PI3 K/Akt pathway. Mol Med Rep 2015;12(4):5415-22.
23. Lev-Ari S, Starr A, Vexler A, Karaush V, Loew V, Greif J, et al. Inhibition of pancreatic and lung adenocarcinoma cell survival by curcumin is associated with increased apoptosis, down-regulation of COX-2 and EGFR and inhibition of Erk1/2 activity. Anticancer Res 2006;26(6B):4423-30.
24. Youns M, Fathy GM. Upregulation of extrinsic apoptotic pathway in curcumin-mediated antiproliferative effect on human pancreatic carcinogenesis. J Cell Biochem 2013;114(12): 2654-65.
25. Imran M, Ullah A, Saeed F, Nadeem M, Arshad MU, Suleria HAR. Curcumin; anticancer & antitumor perspectives: a comprehensive review. Crit Rev Food Sci Nutr 2016;22:1-23.
26. Basha R, Connelly SF, Sankpal UT, Nagaraju GP, Patel H, Vishwanatha JK, et al. Small molecule tolfenamic acid and dietary spice curcumin treatment enhances anti proliferative effect in pancreatic cancer cells via suppressing Sp1, disrupting NF-kB translocation to nucleus and cell cycle phase distribution. J Nutr Biochem 2016;31:77-87.
27. Ali S, Ahmad A, Banerjee S, Padhye S, Dominiak K, Schaffert JM, et al. Gemcitabine sensitivity can be induced in pancreatic cancer cells through modulation of miR-200 and miR-21 expression by curcumin or its analogue CDF. Cancer Res 2010;70(9):3606-17.
28. Rocha Lima CM, Green MR, Rotche R, Miller WH Jr, Jeffrey GM, Cisar LA, et al. Irinotecan plus gemcitabine results in no survival advantage compared with gemcitabine monotherapy in patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer despite increased tumor response rate. J Clin Oncol. 2004;22(18):3776-83.
29. Zhou X, Su J, Feng S, Wang L, Yin X, Yan J, et al. Antitumor activity of curcumin is involved in down-regulation of YAP/TAZ expression in pancreatic cancer cells. Oncotarget 2016; 7(48):79076-88.
30. Nagaraju GP, Zhu S, Ko JE, Ashritha N, Kandimalla R, Snyder JP, et al. Antiangiogenic effects of a novel synthetic curcumin analogue in pancreatic cancer. Cancer Lett 2015;357(2):557-65.
31. Ranjan AP, Mukerjee A, Helson L, Gupta R, Vishwanatha JK. Efficacy of liposomal curcumin in a human pancreatic tumor xenograft model: inhibition of tumor growth and angiogenesis. Anticancer Res 2013;33(9): 3603-9.
32. Dhillon N, Aggarwal BB, Newman RA, Wolff RA, Kunnumakkara AB, Abbruzzese JL, et al. Phase II trial of curcumin in patients with advanced pancreatic cancer. Clin Cancer Res 2008;14(14):4491-9.
33. Epelbaum R, Schaffer M, Vizel B, Badmaev V, Bar-Sela G. Curcumin and gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer. Nutr Cancer 2010;62(8):1137-41.
34. Kanai M, Yoshimura K, Asada M, Imaizumi A, Suzuki C, Matsumoto S, et al. A phase I/II study of gemcitabine-based chemotherapy plus curcumin for patients with gemcitabine-resistant pancreatic cancer. Cancer Chemother Pharmacol 2011;68(1):157-64.
35. Kanai M, Imaizumi A, Otsuka Y, Sasaki H, Hashiguchi M, Tsujiko K, et al. Dose-escalation and pharmacokinetic study of nanoparticle curcumin, a potential anticancer agent with improved bioavailability, in healthy human volunteers. Cancer Chemother Pharmacol 2012;69(1):65-70.
36. Kanai M. Therapeutic applications of curcumin for patients with pancreatic cancer. World J Gastroenterol 2014;20(28):9384-91.
37. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics. CA Cancer J Clin 2013;63(1):11-30.
38. Stathis A, Moore MJ. Advanced pancreatic carcinoma: current treatment and future challenges. Nat Rev Clin Oncol 2010;7(3):163-72.
39. Burris HA 3rd, Moore MJ, Andersen J, Green MR, Rothenberg ML, Modiano MR, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. J Clin Oncol 1997;15(6):2403-13.
40. Berlin JD, Catalano P, Thomas JP, Kugler JW, Haller DG, Benson AB 3rd. Phase III study of gemcitabine in combination with fluorouracil versus gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic carcinoma: eastern cooperative oncology group trial. J Clin Oncol 2002;20(15):3270-5.