

Zerdeçal'ın İskemi/Reperfüzyonda Önemi

The Importance of Turmeric in Ischemia/Reperfusion

Seda İkikardeş^{*1}, Ergül Belge Kurutaş²

¹Sütçü İmam Üniversitesi, Biyomühendislik AD, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kahramanmaraş, Türkiye

²Sütçü İmam Üniversitesi, Tıbbi Biyokimya AD, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Kahramanmaraş, Türkiye

* Corresponding author: seda-2703@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received: 24.11.2023
Kabul Tarihi / Accepted: 24.12.2023

Derleme Makalesi/Review Article
DOI: 10.5281/zenodo.10445899

ÖZET

İskemi, perfüzyonun yetersizliği sebebi ile, dokunun ihtiyacı olan oksijenin, dolaşım ile karşılanamayan farklı metabolitlerin ve oluşan artıkların dolaşım ile atılamamasıdır. Reperfüzyon; kardiyak arrest, kanama, vasküler, hepatik, şok ve farklı operasyonların sebebi olan iskemi sonrasında; O₂, kanın akışı ve besinlerin geri dönüşünün gerçekleşmesidir. Yalnız reperfüzyon esnasında hücreye oksijenin girmesiyle oluşan serbest oksijen radikalleri (SOR), iskemiden çok daha fazla hasar oluşturur. Zerdeçal; antioksidan, antimikrobiyal, antimutagenik, antiinflamatuvar, antimetastatik, antikarsinojenik, angiogenez artırıcı ve nöroprotektif birçok özelliği mevcuttur. Zerdeçaldaki rizomların kurutulması ve öğütülmesi ile oluşturulan tozun %2-8 kurkumin, % 2,5-5 esans yağı ve %25-70 nişasta bulundurduğu tespit edilmiştir. Zerdeçalın ana bileşeni olan kurkuminoidler; kurkumin (diferuloil metan), bisdemetoksikurkumin ve demetoksikurkumin bileşenlerini içerir. Polifenol yapısında olan kurkumin, serbest oksijen radikallerinin atılımını kolaylaştırır ve lipid peroksidasyonunu bloke eder. Kurkuminin miyokardiyal infarktüs, kardiyovasküler hastalıklar, artrit, diyabet, kanser gibi birçok hastalığı önlemede potansiyel yararları olduğu bilinmektedir. Bu nedenle bu derlemede zerdeçalın iskemi/reperfüzyon üzerindeki etkisine değinilmiştir. Yapılan çalışmalar sonucunda zerdeçalın anti-koagülan, antiinflamatuvar, antiplatelet, hipolipidemik, antiproliferatif, membranı stabilize etme ve Ca⁺² homeostazına oluşturdukları etkileri sebebiyle kardiyovasküler hastalıklarda koruyuculuğu düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Kurkumin, zerdeçal, İskemi/Reperfüzyon, antiinflamatuvar

ABSTRACT

Ischemia is the inability to meet the oxygen and other metabolites required for the tissue by the circulation due to insufficient perfusion and the resulting waste products cannot be removed from there by circulation. Reperfusion; after ischemia caused by bleeding, cardiac arrest, vascular, shock, hepatic and other surgeries; blood flow, O₂ and nutrients return. However, free oxygen radicals that occur when molecular oxygen enters the cell during reperfusion cause more damage than ischemia. Turmeric; It has many antioxidant, antimicrobial, antimutagenic, anti-inflammatory, antimetastatic, anticarcinogenic, angiogenesis-enhancing and neuroprotective properties. It has been determined that the powder created by drying and grinding the rhizomes of turmeric contains 2-8% curcumin, 2.5-5% essential oil and 25-70% starch. Curcuminoids, the main component of turmeric; It contains curcumin (diferuloyl methane), bisdemethoxycurcumin and demethoxycurcumin components. Curcumin, which has a polyphenol structure, facilitates the elimination of free oxygen radicals and blocks lipid peroxidation. It is known that curcumin has potential benefits in preventing many diseases such as myocardial infarction, cardiovascular diseases, arthritis, diabetes and cancer. Therefore, in this review, the effect of turmeric on ischemia/reperfusion is mentioned. Studies suggest that turmeric may be protective against cardiovascular diseases due to its anti-

inflammatory, anti-coagulant, hypolipidemic, antiplatelet, antiproliferative, membrane stabilizing effects and effects on Ca^{+2} homeostasis.

Keywords: Turmeric, curcumin, Ischemia/Reperfusion, anti-inflammatory

1. GİRİŞ

İskemi, perfüzyonun yetersizliği sebebi ile, dokunun ihtiyacı olan oksijenin, dolaşım ile karşılanamayan farklı metabolitlerin ve oluşan artıkların dolaşım ile atılamamasıdır (Siemionow & Arslan, 2004). İskeminin sırasında; hücreler ATP'yi kullanıp kısa bir an hayatına devam etmesine rağmen, sonrasında hücre enerji ihtiyacını karşılamak için anaerobik solunum yapar. Sonuç olarak asidoz oluşur (Güney, 2018). ATP kaybının uzun sürmesi, protein sentezinde yapısal bozukluklara neden olur. Böylece mitokondrilerde ve lizozom membranında geri dönüşümsüz hasar oluşur (Kumar vd., 2014). İskemi süresinin aşırı uzamasıyla nekroz meydana gelir ve hücre ölür (Bayraktar & Çelikel, 2021). Reperfüzyon; kardiyak arrest, kanama, vasküler, hepatik, şok ve farklı operasyonların sebebi olan iskemi sonrasında; O_2 , kanın akışı ve besinlerin geri dönüşünün gerçekleşmesidir (Chapp, 2012).

Reperfüzyon, iki aşamada gerçekleşir.

1) İlk aşamada; kan akışının sağlanmasıyla aerobik solunumuna geri dönülmesidir. NADH tüketilir ve hücre antioksidan özellikleri büyük oranda azalır. Serbest oksijen radikali (SOR) kaynağı mitokondrial elektron transport sisteminden sızıntı ile (SOR)'da hızla büyüyen bir artış olur. Mitokondri zarında oksidasyon artar ve devamında hücresel işlevler daha fazla bozulur (Chapp, 2012).

2) Reperfüzyon ikinci aşamada; nötrofilin infiltrasyonu, histaminin salınımını ve devamında inflamatuvar cevap içerir. Apoptoz da inflamasyon da artar (Chapp, 2012).

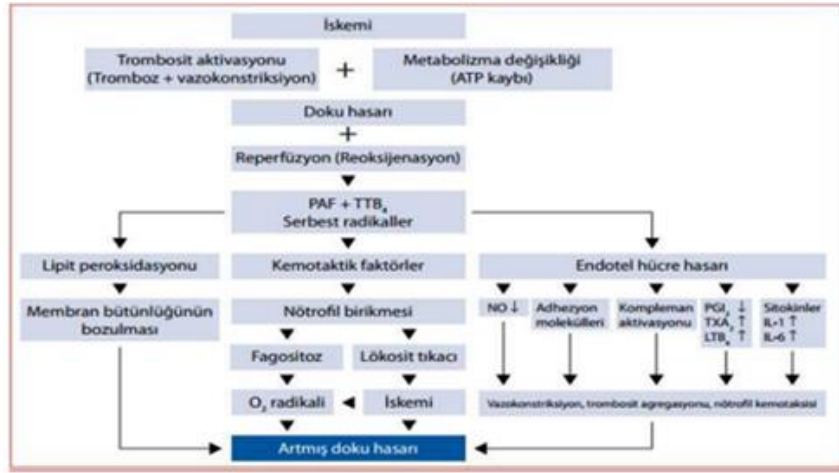
İskemi/Reperfüzyon hasarı doku ve organlarda farklı nedenlerle oluşur (Ergün, 2017).

2. İSKEMİ/REPERFÜZYON HASAR MEKANİZMASI

İskemiye maruz kalan dokunun reperfüzyon esnasında dokuya verilen oksijen ve metabolitleri, hasarın gerilemesine veya ilerlemesine sağlayabilir. Bu ince fark, iskeminin oluşturduğu hasarların geri dönüşümlü olup olmamasına bağlıdır (Siemionow & Arslan, 2004).

İskemi/Reperfüzyon Hasarı Özellikleri;

- Serbest oksijen radikaller (SOR)
- Polimorfonükleer lökositler (PMNL)
- Kompleman sistemi
- Endotel hücreler olarak başlıca dört ana neden hasarın sebepleri arasındadır (Şener & Yeğen, 2009) (Şekil 1).



Şekil 1: İskemi/Reperfüzyon hasarlarında ortaya çıkan olaylar (Şener & Yeğen, 2009).

2.1. Serbest oksijen radikalleri (SOR)

Serbest radikaller, en dıştaki yörüngelerinde tek sayıda elektrona sahip olan, reaktivitesi yüksek ve ömrü kısa olan moleküler yapılarıdır. Moleküler oksijen indirgenmesiyle, serbest oksijen radikalleri üretilebilir (Bayraktar & Çelikel, 2021).

Reperfüzyon; iskemik dokularda, süper oksit anyon (O_2^-), hidroksil radikalleri (OH^-), hidrojen peroksit (H_2O_2), hipokloröz asit ($HOCl$), NO 'dan oluşup peroksinitritin de katılımıyla SOR oluşumuna sebep olur (Eltzschig & Collard, 2004).

İskemik hasarın geri dönüşümünde doku reperfüzyonunun önemi büyüktür. Yalnız reperfüzyon esnasında hücreye moleküler oksijen girmesiyle üretilen serbest oksijen radikalleri, iskemiden çok daha fazla hasar oluşturur (Bayraktar & Çelikel, 2021). İskemiye maruz kalan dokunun reperfüze olmasının ardından reaktif oksijen metabolitleri ve nitrik oksit miktarında farklılıklar meydana gelir. Reaktif oksijen metabolitlerinin miktarı artarken, diğer taraftan da nitrik oksitin miktarında azalma görülür (Güney, 2018). Bu kontrol dışı oluşan oksidasyon, hücre savunma mekanizmalarını baskılayıp inflamatuvar sitokin salınmasını da artırır. Oksidasyon oluşturan serbest radikaller; süperoksit anyonları, hipoklorik asit, ozon, hidrojen peroksit, lipid peroksitler, kloraminler, azot dioksit, ozon ve hidroksil radikalleridir (Sarıoğlu Yardımcı, 2017). SOR paylaşılmayan elektronları sebebiyle nükleik asit, karbonhidrat, lipid, protein gibi moleküllerin oksidatif hasarını oluştururlar. SOR ve reaktif nitrojen türleri (RNOS); iskem/reperfüzyon hasarı, arterit, inflamasyon, yaşlanma, kanser, ateroskleroz ve birçok dejeneratif olayın patogeneğinde rol oynarlar (Güney, 2018).

Serbest radikallerin oluşturduğu hüresel hasarlarda üç reaksiyon tipi önemlidir;

a. Lipid peroksidasyonu: Serbest radikallerin en zararlı etkisi, hücrelerde başlattığı lipid peroksidasyonudur. Doymamış yağ asitlerin serbest radikallerle olan oksidasyonu lipid peroksidasyonudur (Girotti, 1998).

b. Protein oksidatif modifikasyonu: SOR, aminoasitin yan zincir oksidasyonuna sebep olup protein-protein çapraz bağları oluşumuna, protein yapıda ana zinciri okside edip protein parçalanmasına sebep olmaktadır. Sonuç olarak hücrelerde önemli enzimlerde bozunmalar meydana gelmektedir (Berlett & Stadtman, 1997).

c. DNA hasarı: SOR, mitokondrial ve nükleer DNA'da timinle etkileşime girip, tek zincirde kırılmalar meydana getirirler. Ardından hücrelerde enerji kaybı olup, nekrozla sonuçlanan hücrelerin ölümü açığa çıkar (Cuzzocrea & Reiter, 2001).

2.2. Polimorfonükleer lökosit (PMNL)

Dokularda iskemi sonrasında, trombosit, endotel ve farklı lökositlerden oluşan kemotaktik sinyallerle nötrofilde yuvarlanma, adhezyon ve diapedezi meydana getirir. Bu aşamada ise; endotel hücrelerin ve lökositlerin üzerinde olan glikoproteinler, hareketli kanın mikro dolaşıma verdiği kuvveti, endotel hücrelerinin ve lökositlerin birbirine olan elektrostatik itici kuvveti ve hücrelerin (endotel, lökosit, trombosit) meydana getirdiği NO, PAF, SOR gibi kimyasallar görevde yer alırlar (Granger & Kubes, 1994).

Bu PMNL göçünün oluşumu üç basamakta meydana gelir. PMNL'lerin migrasyonu ve aktivasyonu lökositlerde ve endotelde olan, selektinler denilen adhezyon molekülleri aracılığı ile meydana gelir. Aktifleşen lökosit hücreleri, damarın dışına ulaştığında hasarlı bölgeye göç edip kemotaksisi oluştururlar (Güney, 2018).

Aktive olmuş lökosit yanıtı şu mekanizmalarla açığa çıkarılır;

- Fosfolipaz A2 aktivasyonunun sonucunda araşidonik asitin metabolitleri olan lökotrienler ve prostaglandinler üretilirler.

- SOR üretilir.

- Degranülasyonun oluşumu ile lizozomal enzimler ortama salınır.

Oluşan ürünler, doku zedelenmesi ve endotel hasarın güçlü olan mediatörleridir. Bunlar, en baştaki inflamatuvar uyaran etkisini çok daha güçlendirirler. Bazı farklı durumlarda da lizozomal enzimler hücrenin dış kısmına salınabilirler. İnflamatuvar yanıt, hasar oluşturan faktörü yok etmeye yöneliktir. Bu olay sonucunda, mikrovasküler permeabilitede artış, ödem ile tromboz oluşumu ve parankimlerin ölümü gerçekleşmektedir. Görevi biten lökositler apoptotik hücre ölümüne uğrar, sonrasında ise lenfatik dolaşım ile ortamdaki uzaklaştırılırlar (Şener & Yeğen, 2009).

Hücreler önce doğup ardından çoğalırlar (proliferasyon), sonra değişirler, farklılaşırlar (diferansiasyon) ve sonunda ise ölürlar (apoptozis). Bunların tamamı denge halindedir. Bir düzen içerisinde yapım ve yıkımın oluşması yani doku homeostazisi, apoptozis/proliferasyon dengesinin sağlam olarak devamlılığına bağlıdır. Bu dengenin bozulması birçok hastalığın patogenezi için neden olur. Örneğin; azalmış apoptozisin ve artmış proliferasyonun karsinogeneziste / kanserojen etkide bulunduğu düşünülmektedir (Yildirimvuran, 2019).

Apoptozisi uyarıp ona engel olan birçok gen vardır ve Tablo 1'de gösterilmiştir (Öktem & ark., 2001).

Tablo 1. Apoptozis ve genler (Öktem & ark., 2001).

Apoptozisi baskılayan genler	Apoptozisi indükleyen genler
<ul style="list-style-type: none">• Bcl-2 grubundan;BHRL-1, , bcl-w, bcl-xl, bfl-1, brag-1, A1,mcl-1,• c-abl geni• p35• çözünebilir fas• ras onkogeni• A20	<ul style="list-style-type: none">• Bcl-2 grubundan;Bax, Bad, Bak, Bcl-xS, bik, bid,Hrk1• c-myc• p21, p53• fas (CD95/APO1)FADD/MORT, FAST, RIP• interlökin dönüştürücü enzim benzeri proteinler (ICE)• LOH (MTS1/CDK41)

Reperfüzyon hasarının önlenmesine yönelik araştırmalar, reperfüzyonda mikrovasküler permeabilitede olan artışa nötrofillerin sebep olduğu vurgulanmıştır. İ/R sonucunda kemotaksis,

lökosit aktivasyonu ve lökosit endotel hücre adhezyonu oluşur. Aynı zamanda, PMNL büyük oranda SOR üretim kapasitesine de sahiptir.

Son çalışmalarda; nötrofil aktivasyonu ve doku infiltrasyonu derecesiyle reperfüze olan dokudaki apoptozis ve nekroz derecesi arasında bağlantının varlığı bulunmuştur (Atik & Kılıç, 2022).

PMNL'lerin migrasyonları ve aktivasyonları endotelde ve lökositlerde olan adhezyonlar vasıtasıyla olur. Aktive olmuş lökositler damarın dış kısmına ulaştıklarında hasar alanına göç ederler. İ/R hasara maruz kalmış bölgeye bir defa nötrofil göç etmişse doku hasarını meydana getiren farklı mediatörler de o bölgede fazlaca bulunurlar. Nötrofil aktivasyonu ve dokuya olan infiltrasyon derecesiyle reperfüze dokuda oluşan apoptozis ve nekroz derecesi arasında korelasyon tespit edilmiştir (Atik & Kılıç, 2022).

2.3. Komplemanın rolü

İ/R hasarında komplemanın rolü tam bilinmemektedir. Komplemanın aktivasyonu neticesinde proinflamatuvar komponentler açığa çıkar. Bunlar C3a, iC3b, C5a ve C5b-9'dur. C3a ve C5a anaflatoksinler ve lökositleri aktiveleştirirler (Atik & Kılıç, 2022). İskemi/Reperfüzyon (İ/R)'a bağlı oluşan kompleman sistemin aktivasyonu, damarsal olan hemostazı etkisi altına alan inflamatuvar aracı faktörlerin meydana gelmesine sebep olur (Eltzschig & Collard, 2004). Kompleman sistem konağın savunma sisteminde bulunur. Komplemanın aktivasyonu ile inflamasyon oluşturan anaflotoksinler (C3a, C4a ve C5a) ortama salınırlar (Güney, 2018). C3a, C4a ve C5a gibi anaflotoksinler farklı inflamatuvar hücrelerin aktifleşip biraraya gelmesine neden olurlar. C5a, kemotaksis uyarımını, nötrofilin aktivasyonunu ve SOR'ların ortama bırakılmasını sağlar (Arumugam vd., 2006). Ayrıca İ/R'ye bağlı olarak oluşan kompleman sistemin aktivasyonu, vasküler hemostaz farklılıklarını ve endotel-lökosit adhezyon etkileşmesini oluşturup, doku iskemisinde artışa sebep olur (Eltzschig & Collard, 2004).

2.4. Endotel hücrelerinin rolü

İ/R hasarı oluşumunda endotel hücrelerinin önemi büyüktür. Oksidatif stres, endotel hücrelerin aktivasyonuna ve işlev kaybına sebep olur. Endotel hücreler, SOR açısından hedef durumundayken aynı zamanda da SOR üretimi kaynağıdır. İskemi/reperfüzyon hasarda endotelin/NO oranı endotelinden yana bozulur. Sonuç olarak arteriyel vazokonstriksiyon venlerde vazodilatasyon açığa çıkar. Endotel hücresi, NO'yu ve endotelin (ET)'i üretir. Nitrik oksitlerin lipit radikaller ile kimyasal reaksiyona girmesiyle NO antioksidan özellik kazanır. NO, oksihemoglobince nitrata (NO₃⁻) oksitlenirip aktivitesi bitirilir (Atik & Kılıç, 2022). Endoteller, damarların iç yüzeyini sarar ve vasküler homeostasinin temelini oluştururlar. Endoteller, İ/R'nin zararlarına karşı duyarlıdırlar. Hipoksi uzaması ise membranın aktivitesini değiştirir, iyon dağılımını bozup, hücre içinin volümünü artırır, membranın akışkanlık özelliğini azaltır ve devamında endotellerin hücre iskeleti işbirliğini bozar (Güney, 2018).

Reperfüzyonun sonrasında, SOR oluşumu artar ve NO'nun oluşumu azalır (Güney, 2018).

3. İSKEMİ/REPERFÜZYON HASARINDA İNFLAMASYONUN KİMYASAL ARACILARI

3.1. Araşidonik asit (AA) metabolitleri (eikosanoidler)

İskemi oluşumu ile sitozolik kalsiyumun miktarı artar, bu durum fosfolipaz A2'yi aktiveleştirir sonuç olarak hücre membranının fosfolipidlerinden araşidonik asit sentezi oluşur (Güney, 2018).

3.2. Trombosit/platelet aktive edici faktör (PAF)

PAF, inflamasyonda çok güçlü biyolojik bir mediatördür ve İ/R hasarını çok fazla etkiler. İ/R hasarı oluştuğunda, oksidatif stres koşullarında, PAF nötrofillerce ve monositlerce serbest bırakılırlar. İ/R

hasarda PAF'ın; vasküler geçirgenlik farklılıklarını, nötrofilin aktivitesini, trombosit aktivasyonunu ve kemotaksisi etkilediği tespit edilmiştir (Güney, 2018).

3.3. Sitokinler

Sitokinler, aktifleşmiş lenfositler ve makrofajlarca açığa çıkarılan, bağışıklıkta, inflamatuvar cevapta önemi büyük olan polipeptit moleküllerdir. Meydana geldikleri hücreleri (otokrin etki) ve komşu hücreleri (parakrin etki) etkiler. Aynı zamanda sistemik etkilere (endokrin etki) de sahiptir. TNF- α , tümör nekroz faktör beta (TNF- β), IL-1, interferon- γ gibi sitokinlerde inflamatuvar yanıtta görevleri vardır ve sistemik akut-faz reaksiyonları stimüle eder (Güney, 2018).

4. İSKEMİ/REPERFÜZYONA BAĞLI OLARAK GELİŞEN UZAK ORGAN HASARI

Doku reperfüzyon sonucunda, en baştaki iskemik hasara uğramayan organlarda da hasar gelişip, multiple organ disfonksiyon sendromu (MODS) meydana gelir. Bu sendroda meydana gelen sistemik inflamasyon neredeyse her organda hasarlar bırakır. İlk hasar akciğer yetmezliğidir ve bu hasarlar ayrıca böbrek, karaciğer, gastrointestinal sistem, santral sinir sistemi ve miyokartta da oluşabilir (Güney, 2018).

5. SERBEST RADİKALLER

Biyolojik sistemlerde üretilen serbest radikallerin endojen kaynakları mitokondriyal elektron transport sistemi, plazma membranı, oksijen, nitrik oksit (NO), uyarılmış nötrofil, peroksizom ve endoplazmik retikulum sayılabilir. Ekzojen kaynaklar ise zararlı gazlar (ozon, oksijen, hiperbarik oksijen), ilaçlar, alkol, virüsler, bakteriler, non-iyonize ve iyonize radyasyondur (Atik & Kılıç, 2022).

Hidroksil radikali (OH⁻) oldukça reaktif ve toksik olan radikaldir. Hidroksil radikali molekül yapısı büyük olan ve elektronegativitesi sebebiyle karbonhidrat, DNA, protein, lipid gibi makromoleküllerle kimyasal tepkimeye girip bu oluşumlarda oksidatif hasara sebep olurlar. Herhangi bir in vivo OH⁻ radikal süpürücüsünün etkin olması için hedef yapıların büyük bir kısmını kaplayacak miktarda yüksek derişimde bulunmalıdır. Bundan dolayı OH⁻ radikali üretiminin engellenmesi, bu radikalın süpürülmesinden büyük oranda etkindir (Atik & Kılıç, 2022).

Serbest radikaller en başta proteinler, nükleik asitler ve lipidler olarak farklı birçok molekülde hasar bırakırlar. ROT'ların oluşturdukları hasarlar nitrozatif stres veya oksidatif stres olarak nitelendirilir. Hücrelerde serbest radikallerin karşılıklarına ilk çıkan yapılar membranların lipid komponentleridir (Atik & Kılıç, 2022).

Serbest radikaller, bir ya da birden fazla eşleşmemiş elektronu olan, molekül ağırlığı düşük, kısa ömürlü, çok etkin ve kararsız moleküller olarak belirtilir. Serbest radikaller (nitrik oksit, hidrojen peroksit, süperoksit) birçok fizyolojik ve patolojik olay esnasında oluşan atom veya moleküllerdir. Serbest radikaller; iskemi ve E vitamini eksikliği, ağır metal nefrotoksitesisi, kurşun zehirlenmesi, toksin ve ilaçla açığa çıkan tepkimeler, hepatit B, glomerulonefritis, karaciğer hasarı, amfizem, bronko pulmoner displazi, kanser, romatoidartrit, arteroskleroz ve pankreatitis vb. birçok hastalığın patogenezisine neden olduğu belirtilmiştir (Yildirimvuran, 2019).

6. ANTIOKSİDAN SAVUNMA SİSTEMİ

İnsan vücudunda reaktif oksijen türleri (ROS) nin üretimine bağlı olarak bazı hasarlar oluşmaktadır. Oluşan bu hasarları önlemek ve detoksifikasyonu sağlamak için vücutta "antioksidan" olarak isimlendirilen ve savunmada görev alan bileşikler mevcuttur (Şener & Yeğen, 2009).

Antioksidanlar, serbest radikalleri etkisiz hale getirip koruyucu görev üstlenirler (Sen vd., 2010). Ayrıca antioksidanların bağışıklık ve sinir sisteminde görülebilecek zayıflamaların, kalp damar hastalıklarının oluşmasını azaltmaya yönelik etkileri bildirilmiştir (Diplock, 1991).

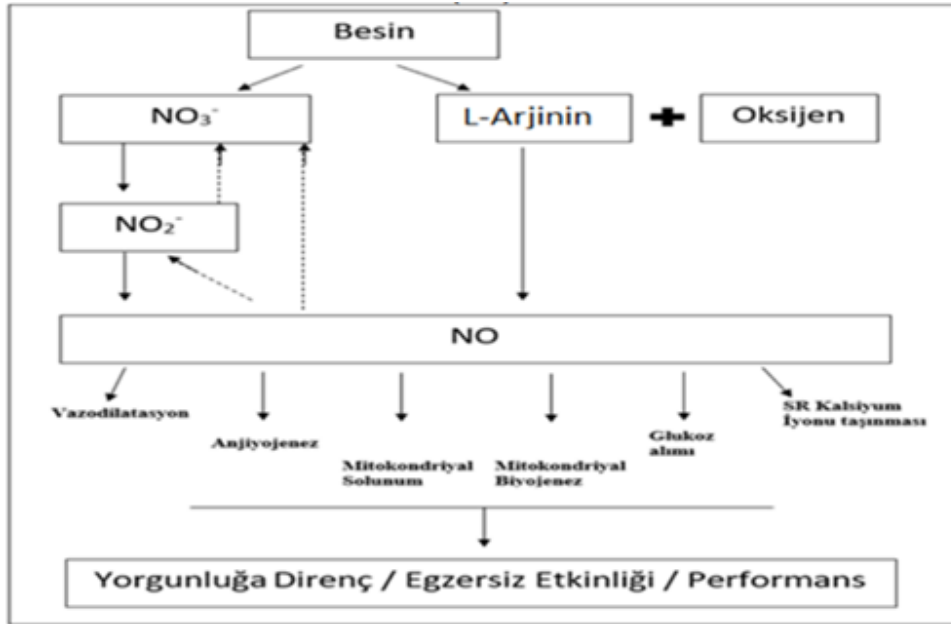
Antioksidanlar, istenmeyen durumlara karşı hücreleri korurlar. Vitamin E, A ve C betakaroten, poliaminler, sistein, katalaz, melatonin, nitrok oksit sentaz, adozin ve eozinfil peroksidaz bu gruba girer (Yildirimvuran, 2019).

Antioksidanlar ayrıca ROS'ların oluşumunu önlemek, etkilerini azaltıp oluşturdukları hasarları engelleyerek detoksifikasyonu sağlamak için hücrelerde görev alan savunma sistemleridir (Şener & Yeğen, 2009).

Nükleik asitler, proteinler, şekerler, yağlar gibi neredeyse tüm hücrel bileşenler ROS'ların birer hedefi konumundadır ve oksidatif stresi oluştururlar. Oksidatif strese bağlı hasarın derecesi; ortamda bulunan ROS miktarına, ROS'lara maruz kalma süresine ve bazı hücre dışı faktörlere de bağlıdır. ROS molekülleri; radikal (NO, süperoksit, hidroksil iyonu, peroksil) ve radikal olmayan (lipit peroksit, tekli oksijen, ozon, hidrojen peroksit) molekülleri olarak dağılım gösterir. Ayrıca, reaktif nitrojen molekülleri (peroksinitrit, nitröz oksit, nitroksil iyonu) serbest nitrojen metabolitleri (NO) olup bunlar da ROS'un alt sınıfı kategorisinde kabul edilirler (Darley-Usmar et al., 1995).

7. NİTRİK OKSİT VE GENEL BAKIŞ

Nitrik oksit (NO) bir diğer ismi ile azot monoksit ya da azot oksit, vücudun farklı bölgelerinde üretilen, çözülmüş gaz halinde bulunan bir moleküldür (Schmidt & ark., 1988). NO'nun temel oksidasyon ürünleri nitrit ve nitrat (Lundberg & ark., 1994) olarak bilinir (Stamler & Meissner, 2001). Genel olarak NO'nun üretim yolunu incelediğimizde, NOS'un özel enzimleri karmaşık bir tepkimeyi katalizler ve L-arjininle NO açığa çıkar (Moncada & Higgs, 1993) (Şekil 2).



Şekil 2. NO oluşumu ve etki mekanizması (Jones, 2014'den uyarlanmıştır).

Lipit peroksidasyonu ürünlerinden malondialdehit (MDA) aynı zamanda biyokimyasal testlerde de kullanılmaktadır (Aitken et al., 1994).

ROS, hücrelerde DNA hasarına, membran bütünlüğüne neden olup; lipid peroksidasyonunun ve hücrenin canlılığının yitilmesi ile sonuçlanır. ROS'un yarı ömrünün kısa olması ve yüksek olan aktivitesi sebebiyle direkt dokulardan ölçümü zordur. İskemiye maruz kalan doku reperfüzyonu, parankim hücrede ksantin oksidaz sistemin aktivasyonu, intersitisyel dokuya işleyen lökosit varlığı ve SOR'ların oluşumunu teşviklediği saptanmıştır (Atik & Kılıç, 2022).

8. ZERDEÇAL

Zerdeçal, hint safranı, turmerik, zerdeçay, sarı boya, zerdeçöp, safran kökü gibi değişik isimlere sahiptir. Tropikal ve subtropikal bölgelerde özellikle de Hindistan ve Çin'in de dahil olduğu bölgelerde sıkça üretilmektedir (Bayraktar & Çelikel, 2021).

Zerdeçalın özellikle de Hindistan'da kullanımı çok yaygındır. Bitkinin ismi de muhtemelen Hintlilerin eski dilinde 'Kunkuman' kelimesine dayanıp, safran anlamına gelmektedir (Haksel, 2019).

Zerdeçal bitkisi ayıklandıktan sonra su ile kaynatılıp kurutulup, koyu sarı olan köklerin saplarının öğütülmesinden sonrasında baharat olarak tüketilebilir. Oluşan baharatın, safran olarak da tüketildiği bilinmektedir. Serin, kuru ve karanlık ortamlarda muhafaza edilmelidir (Dirik, 2011).

Zerdeçalın bitkisi, kökü ve toz şekli Şekil 3'te gösterilmektedir (Yılmaz, 2011).



Zerdeçal Bitkisi

Zerdeçal Kökü ve Tozu

Şekil 3. Zerdeçal bitkisi, zerdeçal kökü ve tozu

Botanik Sınıflandırmada zerdeçal;

ALEM : Bitkiler Alemi

SINIF : Liliopsida (Tek çenekliler)

ALT SINIF : Commelinids

TAKIM : Zingiberales

FAMİLYA : Zingiberaceae

CİNS : Curcuma

TÜR : Curcuma longa

Linnaeus'un Curcuma longa ve taksonomisi yukarıda gösterildiği gibidir (Bayraktar & Çelikel, 2021).

Polifenol yapısında olan kurkumin, serbest oksijen radikallerinin atılımını kolaylaştırır ve lipid peroksidasyonunu bloke eder (Yıldırım, 2019).

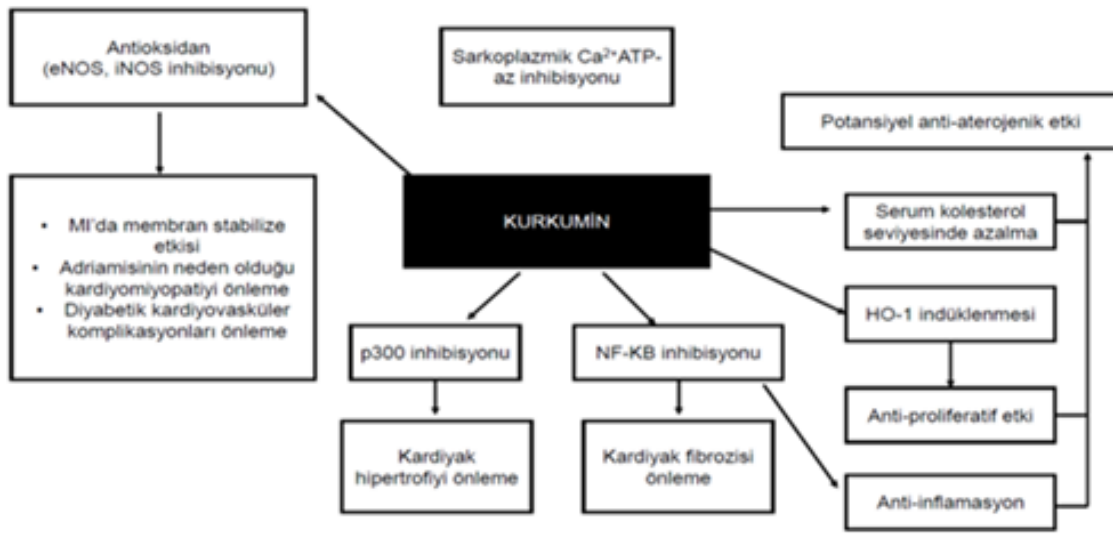
Kurkuminin miyokardiyal infarktüs, kardiyovasküler hastalıklar, artrit, diyabet, kanser gibi birçok hastalığı önlemede potansiyel yararları olduğu bilinmektedir (Singletary, 2010).

Kurkuminin kardiyovasküler hastalıklar üzerinde etkisi ise;

- 1) inflamatuvar cevabı sonlandırması,
- 2) LDL oksidasyonu sonlandırması,
- 3) platelet agregasyonu sonlandırması,
- 4) fibrinojen sentezini sonlandırması
- 5) HDL ve LDL düzeylerini artırması ile bağlantılıdır.

Bu reaksiyonlar kurkuminin kardiyovasküler üzerine olan etkisine katkıda bulunur (Yildirimvuran, 2019).

Kardiyovasküler hastalıklardan kurkuminin koruma mekanizmaları Şekil 4'te gösterilmiştir.



Şekil 4. Kardiyovasküler hastalıklardan kurkuminin koruma etkileri (Wongcharoen & Phrommintikul, 2009).

Kurkumin doğal gıda ve katkı maddesidir, gıda endüstrisindeki ismi E100'dür. Hardal, tereyağı, konserve balık, hamur işi, peynir gibi pek çok alanda kullanılır. Zerdeçalın tüketim şekli yetişkinler için; sıvı özütü, toz içerikli kapsül, tentür şeklindedir. Taze zerdeçal kuru ve serin ortamda birkaç hafta süresince besin değerlerini koruyabilir. Kullanımında ise zeytinyağı, karabiber ve pul biber eklenmesi emilimini hızlandırmaktadır (Giordano & Tommonaro, 2019).

Chiang Mai Üniversitesi hastanesinde koroner arter bypass olan 121 hastadan yapılan çalışmada katılımcılar kurkuminoid ve plasebo grubu olmak üzere ikiye ayrılıp, bir gruba 5 gün boyunca 250 mg kurkuminoid içerikli 4 kapsül verilmiştir. Kurkuminoid grubu CRP (C-reaktif protein) seviyesi plasebo grubuyla kıyaslandığında ameliyat sonrasında anlamlı şekilde düşme gözlemlenmiştir. Plasebo grubunda ise serum malondialdehid (MDA) seviyeleri ameliyat sonrasında artarken, kurkuminoid grubunda ise anlamlı şekilde azalmıştır. Ayrıca, kurkuminoid grubunun ameliyat sonrasında MI (miyokard infarktüs) insidansı anlamlı olarak düşük bulunmuştur (Wongcharoen et al., 2012).

8.1. Zerdeçalın kimyasal özellikleri

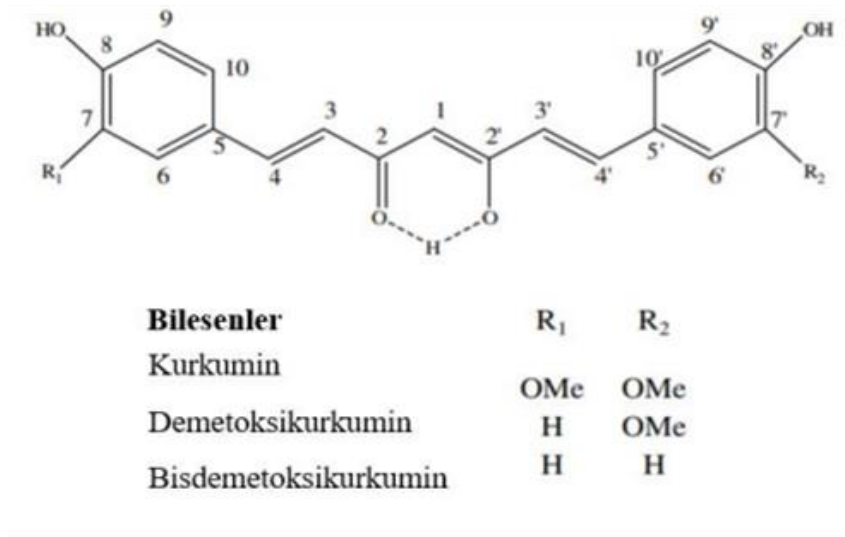
Zerdeçalın 100 g'ında 8.9 g yağ, 390 kcal enerji, 8.5 g protein, 69.9 g CHO ve 50 mg askorbik asit içerir (Sirisidthi et al., 2016).

Zerdeçal içeriğinde %3-5 mineraller (potasyum), %45-55 jelatinize nişasta, C vitamini, karoten, suda çözünen peptitleri ihtiva eder (Baser, 2012). Ikpeama et al., (2014), zerdeçal (*Curcuma longa*) bitkisinin %4,60 selüloz, %9,40 protein, %67,38 karbonhidrat ve %6,85 yağ içerdiğini bulmuşlardır. Farklı bir çalışmada ise zerdeçalın %5,1 yağ, %6,3 protein, %69,4 karbonhidrat, %13,1 nem %3,5 mineral içerdiği tespit edilmiştir (Chattopadhyay et al., 2004).

Zerdeçaldaki rizomların kurutulması ve öğütülmesi ile oluşturulan tozun %2-8 kurkumin, % 2,5–5 esans yağı ve %25-70 nişasta bulundurduğu tespit edilmiştir (Leonela et al., 2003).

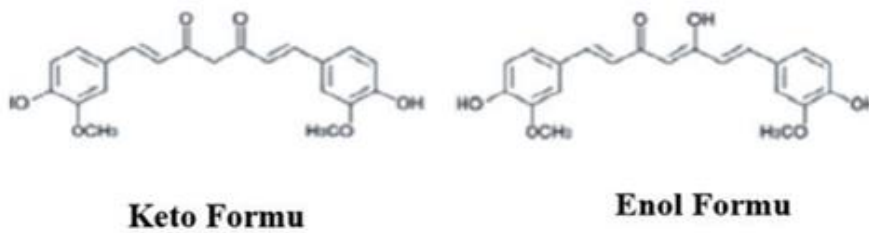
Işığa olan hassasiyeti, alüminyum iyonu eklenerek hafifletilebilir. Alüminyum iyonu kurkuminle kompleks oluşturup ışığın kurkumini bozmasına engel olur (Dirik, 2011).

Zerdeçalın ana bileşeni olan kurkuminoidler (Çoban & Patır, 2010); kurkumin (diferuloil metan), bisdemetoksikurkumin ve demetoksikurkumin bileşenlerini içerir (Chainani-Wu, 2003) (Şekil 5).



Şekil 5. Kurkuminoidlerde kimyasal yapıları (Chainani-Wu, 2003).

Genellikle besinlere sarı renk vermesi için tüketilen zerdeçal kokusuz, ısıya dayanıklı, antioksidan bileşik tetrahidrokurkumin ihtiva eder. Kurkuminin erime sıcaklığı 184°C, molekül formülü ise C₂₁H₂₀O₆'dır. Zerdeçalın kurkuminoid içeriği %3-5 oranındadır. Asetonda ve etanolde çözünür, suda çözünmezler. Kurkumin, çözeltilerde keto-enol olarak bulunur.



Şekil 6. Kurkuminin keto formu ve enol formu (Mishra & Palanivelu, 2008).

Kurkuminin kimyasal ismi 1,7-bis (4-hidroksi-3-methoksifenil)-1,6-heptadien3,5-dion'dur (Mishra & Palanivelu, 2008), (Şekil 6).

9. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sharma, (1976), zerdeçalın içeriğindeki fenolik bileşenlerden dolayı güçlü bir antioksidan özellik gösterdiğini bildirmiştir (Priyadarsini et al., 2003; Barzegar, 2012). Zerdeçal, lipit oksidasyonunu önlemede E vitamininden daha etkindir (Jayaprakasha vd., 2005). Bu zamana kadar insanlarda ve hayvanlarda yapılan hiçbir araştırmada, kurkumin kullanımı ile bağlantılı herhangi bir toksisiteye rastlanmamıştır (Goel et al., 2008). Sindirim sistemi hastalıklarında, cilt ve yara iyileşmesinde yaygın olarak kullanılmıştır. Antioksidan, antimikrobiyal, antimutajenik, antiinflamatuvar, antimetastatik, antikarsinojenik, angiogenez artırıcı ve nöroprotektif birçok özelliği mevcuttur. Zerdeçalın etken maddesi olan curcumin; nöron hasarında, serebral reperfüzyon hasarda, miyokardiyal iskemi, oksidatif stres, şok, hipoksi ve kanamalarda önemli etkiye sahiptir.

Kurkuminin antioksidan özelliği E ve C vitaminleri ile kıyaslandığında hemen hemen aynı etkide güçlü bir antioksidan özellikte olduğu bulunmuştur. Sonuçta zerdeçalın, güçlü antioksidan etkisi sayesinde çoğu hastalığın temelinde olan oksidatif hasarın etkisini azalttığı ve pek çok hastalığın tedavisinde olumlu yanıtları sebebiyle yeni ilaç sistemlerinde aktif olarak kullanılabilmesi öngörülmektedir (Öztürk, 2017).

Ancak çok daha fazla hayvan ve in vitro çalışmaların yapılması, insanlardaki etkisinin ne yönde bulunduğu, dozunun ve etkilerinin hakkında sınırlı çalışmaların yapılmış olmasından dolayı bitkiye dair henüz bilinmeyen durumlar mevcut olabilir.

KAYNAKLAR

1. Aitken, J., Krausz, C. & Buckingham, D. (1994). Relationships between biochemical markers for residual sperm cytoplasm, reactive oxygen species generation, and the presence of leukocytes and precursor germ cells in human sperm suspensions. *Mol Reprod Dev*, 39: 268-279.
2. Arumugam, T.V., Shiels, I.A., Woodruff, T.M., Granger, D.N. & Taylor, S.M. (2004). The role of the complement system in ischemia-reperfusion injury. *shock*, 21(5): 401-409.
3. Atik, Ö.Ü.D. & Kılıç, U.D.N. (2022). Sağlık Bilimleri Alanındaki Gelişmeler, 69-82.
4. Barzegar, A. (2012). "The role of electron-transfer and H-atom donation on the superb antioxidant activity and free radical reaction of curcumin", *Food Chemistry*, 135: 1369-1376.
5. Baser, K.H.C. (2012). "Zerdeçal (Curcuma longa L.)", *Bağbahçe Dergisi*, 44.
6. Bayraktar, Ö.Ü.B. & Çelikel, Ö.G.S. (2021). Sağlık Bilimleri Alanında Akademik Araştırmalar, 37-92, 209-238.
7. Berlet, B.S. & Stadtman, E.R. (1997). Protein oxidation in aging, disease, and oxidative stress. *Journal of Biological Chemistry*, 272(33): 20313-20316.
8. Chainani-Wu, N. (2003). Safety and anti-inflammatory activity of curcumin: a component of tumeric (Curcuma longa). *The Journal of Alternative & Complementary Medicine*, 9(1): 161-168.
9. Chapp, A. (2012). Indole based antioxidants for the treatment of ischemia reperfusion injury. (master of science), Michigan Technological University.
10. Chattopadhyay, I., Biswas, K., Bandyopadhyay, U. & Banerjee, R.K. (2004). "Turmeric and curcumin: biological actions and medicinal applications", *Current Science-Bangalore*, 87: 44-53.

11. Cuzzocrea, S. & Reiter, R.J. (2001). Pharmacological action of melatonin in shock, inflammation and ischemia/reperfusion injury. *European journal of pharmacology*, 426(1): 1-10.
12. Darley-Usmar, V., Wiseman, H. & Halliwell, B. (1995). Nitric oxide and oxygen radicals: a question of balance. *FEBS Lett*, 369: 131-135.
13. Diplock, A.T. (1991). Antioxidant Nutrients and Disease Prevention: An Overview. *Am J Clin Nutr*, 53(1):189-193.
14. Dirik, C. (2011). “Zerdeçal Bitkisinden Elde Edilen Pigmentin Yün, Pamuk ve İpek Kumaşlardaki Boyama Özelliklerinin İncelenmesi”, Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi Eğitim Bilimleri Enstitüsü, Doküman-Örgü Eğitimi Bilim Dalı, Ankara.
15. Eltzschig, H.K. & Collard, C.D. (2004). Vascular ischaemia and reperfusion injury. *British medical bulletin*, 70(1): 71-86.
16. Ergün, Y. (2017). “Deney hayvanlarındaki iskemi-reperfüzyon hasarı modellerinde yeşil çayın etkileri”, *Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 12(2): 4-13.
17. Giordano, A. & Tommonaro, G. (2019). Curcumin and cancer. *Nutrients*, 11(10): 2376.
18. Girotti, A.W. (1998). Lipid hydroperoxide generation, turnover, and effector action in biological systems. *Journal of lipid research*, 39(8): 1529-1542.
19. Goel, A., Kunnumakkara, A.B. & Aggarwal, B.B. (2008). “Curcumin as ‘‘curecumin’’: From kitchen to clinic”, *Biochemical pharmacology*, 75: 787–809.
20. Granger, D.N. & Kubes, P. (1994). The microcirculation and inflammation: modulation of leukocyte-endothelial cell adhesion. *Journal of Leukocyte Biology*, 55(5): 662-675.
21. Güney, T. (2018). Hipoksi ve iskemi yaklaşımında kaskatı etkileyen; Fucoidan/Fukoidin. *Türk Dünyası Uygulama ve Araştırma Merkezi Yenidoğan Dergisi*, 1: 155-181.
22. Haksel, M. (2019). “Zerdeçal (Curcuma Longa, Curcuma Xanthorrhzia) [online]”, (26Şubat2019), <http://e-kutuphane.teb.org.tr/pdf/eczaciodyayinlari/izmir/9.pdf>.
23. Ikpeama, A., Onwuka, G.I. & Nwankwo, C. (2014). “Nutritional composition of turmeric (Curcuma longa) and its antimicrobial properties”, *International Journal of Scientific and Engineering Research*, 5: 1085-1089.
24. Jayaprakasha, G.K., Jagan, L. & Sakariah, K.K. (2005). Chemistry and biological activities of *C. longa*. *Trends Food Sci Tech*, 16: 533–548.
25. Jones, A.M. (2014). Dietary Nitrate Supplementation and Exercise Performance. *Sports Med*, 44 (Suppl 1): 35– 45.
26. Kumar, V., Abbas, Abul K. & Aster, J.C. (2014). *Robbins Temel Patoloji*.
27. Leonela, M., Sarmiento, B.S.S. & Ceredaa, M.P. (2003). “New starches for the food industry: Curcuma longa and Curcuma zedoaria”, *Carbohydrate Polymers*, 54: 385– 388.
28. Lundberg, J.O., Weitzberg, E., Lundberg, J.M. & Alving, K. (1994). Intra gastric nitric oxide production in humans: measurements in expelled air. *Gut* 35: 1543-1546.
29. Mishra, S. & Palanivelu, K. (2008). The effect of curcumin (turmeric) on Alzheimer's disease: An overview. *Annals of Indian Academy of Neurology*.
30. Moncada, S. & Higgs, A. (1993). The L-arginine-nitric oxide pathway. *N. Engl. J. Med*, 329: 2002-2012.
31. Öktem, S., Özhan, M.H. & Özol, D. (2001). Apoptozisin önemi. *Toraks Dergisi*. 2 (1): 91-5.

32. Öztürk, K. (2017). “Metabolik Sendromda Zerdeçal (Curcuma Longa)’ın Rat Karaciğerindeki Etkilerinin Araştırılması”, Yüksek Lisans Tezi, Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Biyokimya Anabilim Dalı, Elazığ.
33. Priyadarsini, K.I., Maity, D.K., Naik, G.H., Kumar, M.S., Unnikrishnan, M.K., Satav, J.G. & Mohan, H. (2003). “Role of phenolic O-H and methylene hydrogen on the free radical reactions and antioxidant activity of curcumin”, *Free Radical Biology & Medicine*, 35 (5): 475-484.
34. Sarioğlu, Yardımcı. (2017). “Sıçan Overinde İskemi Reperfüzyon Hasarında Diazoksidin Koruyucu Etkisinin İncelenmesi”, Tıpta Uzmanlık Tezi, Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
35. Schmidt, H.H., Nau, H. & Wittfoht, W. (1988). Arginine is a physiological precursor of endothelium-derived nitric oxide. *Eur J Pharmacol*, 154 (2): 213-6.
36. Sen, S., Chakraborty, R., Sridhar, C., Reddy, Y.S.R. & De, B. (2010). Free radicals, antioxidants, diseases and phytomedicines: Current status and future prospect. *Int J Pharm*, 3(1): 91-100.
37. Sharma, O.P. (1976). “Antioxidant activity of curcumin and related compounds”, *Biochemical Pharmacology*, 25: 1811–1812.
38. Siemionow, M. & Arslan, E. (2004). Ischemia/reperfusion injury: a review in relation to free tissue transfers. *Microsurgery*, 24(6), 468-475. doi: 10.1002/micr.20060.
39. Singletary, K. (2010). Turmeric: An overview of potential health benefits. *Nutrition Today*, 45(5): 216–225.
40. Sirisidthi, K., Kosai, P., Jiraungkoorskul, K. & Jiraungkoorskul, W. (2016). Antithrombotic activity of turmeric (Curcuma longa): a review. *Indian J Agric Res*. 50(2): 101– 6.
41. Stamler, J.S. & Meissner, G. (2001). Physiology of nitric oxide in skeletal muscle. *Physiol. Rev.*, 81: 209-237.
42. Şener, G. & Yeğen, B. Ç. (2009). Iskemi reperfüzyon hasarı. *Klinik Gelişim*, 22(3): 5-13.
43. Wongcharoen, W., Jai-Aue, S., Phrommintikul, A., Nawarawong, W., Woragidpoonpol, S., Tepsuwan, T., et al. (2012). Effects of curcuminoids on frequency of acute myocardial infarction after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol. Elsevier*. 110(1): 40–4.
44. Wongcharoen, W. & Phrommintikul, A. (2009). The protective role of curcumin in cardiovascular diseases. *Int J Cardiol. Elsevier*. 133(2): 145–51.
45. Yılmaz, M. (2011). “Safran (Crocus sativus), Nar çiçeği (Punica granatum), Havacıva otu (Alkana tinctoria) ve Zerdeçal (Curcuma longa)’ın, Protein Poliakrilamid Elektroferez Jellerinin Boyanmasında Kullanılabilirliğinin Araştırılması”, Yüksek Lisans Tezi, Gaziosmanpaşa Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı, Tokat.
46. Yildirimvuran, D. (2019). “Sıçanlarda Ultraviyole A ve B ile indüklenmiş deneysel deri hasarı modelinde curcumin ve alfa lipoik asitin antiapoptotik, antioksidan ve doku koruyucu etkilerinin, moleküler stereolojik ve biyokimyasal yöntemlerle değerlendirilmesi”, Yüksek Lisans Tezi, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Van.