

## Alkol Dışı Yağlı Karaciğer Hastalığı ve Oksidatif Stres: Kurkumin Etkili Midir?

### *Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Oxidative Stress: Is Curcumin Effective?*

Elif Rana Akbey<sup>1</sup>, Nevra Koç<sup>2</sup>

Geliş tarihi/Received: 14.06.2024 • Kabul tarihi/Accepted: 06.12.2024

#### ÖZET

Alkol Dışı Yağlı Karaciğer Hastalığı (Non-Alcoholic Fatty Liver Disease, NAFLD), küresel nüfusun yaklaşık olarak dördte birini etkileyen en yaygın karaciğer hastalığıdır ve dünya çapında bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. Çalışmalar NAFLD gelişiminin lipid birikimi, oksidatif stres, ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Bir dizi doğal ürünün in vivo ve in vitro çalışmalarda NAFLD düzenleyicileri olduğu rapor edilmiştir. Zerdeçaldan elde edilen bir pigment olan kurkumin, araştırmacılar tarafından hem biyolojik hem de kimyasal açıdan kapsamlı şekilde araştırılan polifenollerden biridir. Klinik bulgular, kurkuminin metabolik hastalıkların iyileştirilmesinde terapötik bir potansiyele sahip olduğunu göstermektedir. Kurkumin, anti-inflamatuar, antioksidatif, antinosiseptif, antiparaziter, antimalarial etkiye sahiptir. Bu etkilere bağlı olarak kan glukozunu ve lipid seviyelerini düşürebilir, insülin direncini olumlu yönde etkileyebilir. Ayrıca inflamasyonu ve oksidatif stresi azaltabilir. Bu bilgiler ışığında etkinliğini doğrulamak ve moleküler mekanizmalarını belirlemek için gelecekte daha yüksek kaliteli klinik çalışmalara ihtiyaç vardır. Ancak, ince bağırsakta zayıf kurkumin emilimi, hızlı metabolizma ve hızlı sistemik eliminasyon, kurkuminin zayıf biyoyararlanımına neden olabilir. Bu konuya ilişkin; biyoyararlanımı arttırmak amaçlı formülasyon çalışmaları devam etmektedir.

*Anahtar kelimeler: Alkol dışı yağlı karaciğer, kurkumin, oksidatif stres*

#### ABSTRACT

Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) is the most common liver disease affecting approximately one quarter of the global population and has become a worldwide public health problem. Studies have shown that the development of NAFLD is associated with lipid accumulation, oxidative stress. A number of natural products have been reported to be regulators of NAFLD in in vivo and in vitro studies. Curcumin, a pigment derived from turmeric, is one of the polyphenols that has been extensively investigated by researchers both biologically and chemically. Clinical findings suggest that curcumin has therapeutic potential in improving metabolic diseases. Curcumin has anti-inflammatory, antioxidative, antinociceptive, antiparasitic, antimalarial effects. Due to these effects, it can lower blood glucose and lipid levels and positively affect insulin resistance. It may also reduce inflammation and oxidative stress. In light of this information, more high-quality clinical studies are needed in the future to confirm its efficacy and determine its molecular mechanisms. However, poor curcumin absorption in the small intestine, rapid metabolism and rapid systemic elimination may result in poor bioavailability of curcumin. Regarding this issue; formulation studies to increase bioavailability are ongoing.

*Keywords: Non-alcoholic fatty liver, curcumin, oxidative stress*

1. **İletişim/Correspondence:** Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, Türkiye  
E-posta: elif.rana167@gmail.com • <https://orcid.org/0009-0000-8214-4881>

2. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, Türkiye • <https://orcid.org/0000-0002-4358-4443>

## GİRİŞ

Küresel bir halk sağlığı sorunu olduğu ifade edilen kronik karaciğer hastalığının önde gelen nedeninin NAFLD olduğu belirtilmiştir (1). Hastalığın küresel prevalansı zamanla artış göstermektedir. Yapılan bir meta-analizde yetişkin popülasyonun %32'sinin NAFLD'den etkilendiği tahmin edilmektedir (2). Ayrıca NAFLD'nin sosyal refahın ve hareketsiz yaşam tarzının biyolojik bir göstergesi olduğu bilinmektedir (1). Günümüz için sağlık otoriteleri tarafından NAFLD tedavisine özgü olarak kullanımı onaylanmış bir ilaç bulunmamaktadır (3). Sağlıklı olmayan yaşam tarzı ve NAFLD arasında kuvvetli ilişki olduğu bilinmektedir (4). Bu bağlamda günümüzde NAFLD tedavisinin temeli Türkiye ve Avrupa kılavuzlarında; kapsamlı yaşam tarzı değişiklikleri, diyet, egzersiz alışkanlıkları ve komorbiditelerin düzeltilmesinden oluşmaktadır (3,4).

Karaciğer ve serum oksidasyon ürünleri NAFLD'de artarken; plazma antioksidan aktivitesinde azalma bildirilmiştir. Ayrıca basit steatozlu bireylerde reaktif oksijen türleri (Reactive oxygen species, ROS) üretiminin daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu hastaların diyetlerini hepatik steatozda olumlu etkinliği kanıtlanmış antioksidanlar ile zenginleştirmenin yararlı bir yöntem olabileceği belirtilmiştir (5). Doğal polifenol olan kurkumin, lipid düzenleyici, antioksidan, anti-inflamatuar, insülin duyarlılığını artırıcı, anti-steatotik ve anti-fibrotik özelliklerinden dolayı NAFLD'nin tedavisine yönelik artan araştırmaların konusu olmuştur (6). Ayrıca kurkumin, serbest radikalleri temizleyerek süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GSH) türevi antioksidan enzimlerin biyoaktivitesini artırır. Böylece kurkuminin oksidatif stresi ve inflamasyonu azaltarak NAFLD gibi karaciğer hastalıklarında olumlu bir rol oynadığı görülmektedir (7). Bu derlemede güncel literatür ışığında; kurkuminin NAFLD beraberinde gelişen oksidatif stres üzerindeki olası iyileştirici etkinliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## NAFLD Tanımı, Oluşumu ve Prevalansı

Hastalığın patofizyolojisinde kabul gören teorilerden biri, beslenme alışkanlıklarının, çevresel faktörlerin ve genetiğin, insülin direncinin gelişiminde rol oynadığını belirten çoklu vuruş hipotezidir. İnsülin direnci sebebiyle karaciğer hücreleri insüline etkili yanıt verememektedir. Sonuç olarak dolaşımda bulunan glukoz miktarının düzenlenmesi zorlaşmaktadır. Karaciğerde serbest yağ asitlerinin (Free fatty acids, FFA) birikmesine bozulmuş glukoz seviyelerinin beraberinde gelişen lipogenezdeki artış sebep olmaktadır (8). Dünya çapında yetişkinlerin %38'inin, çocuk ve ergenlerin %13'ünün yağlı karaciğer hastalığına sahip olduğu tahmin edilmektedir ve bu da onu en yaygın karaciğer hastalığı haline getirmektedir (9). Araştırmalarda Türkiye'de NAFLD sıklığının yaklaşık %48-60 olduğu bildirilmiştir (10). Hastalık semptom göstermeden ilerleyebildiği için erken dönemde tanı konulması gecikebilmektedir. Bu gecikme hastalığın metabolik disfonksiyon ilişkili steatohepatit, siroz ve hepatosellüler karsinomaya evrilmesine yol açıp morbidite ve mortalite oranlarında yükselişe neden olabilmektedir (3,11).

## NAFLD Tanı Kriterleri ve Yöntemi

Karaciğer yağlanması, genel olarak semptomlara yol açmaz ve rutin testler sırasında tesadüfen keşfedilir. Ancak ilerleyen aşamalarda halsizlik, vücut ağırlık kaybı, karın ağrısı gibi belirtiler görülebilir. Tanı, genellikle karaciğer enzim seviyelerinin ölçümü, görüntüleme yöntemleri ve biyopsi ile konur (12).

NAFLD tanısı için aşağıdaki şartların bir arada bulunması gerekmektedir.

1. Karaciğer yağlanması aşağıdaki yöntemlerden biriyle gösterilmiş olmalıdır:

a) Radyolojik olarak abdominal ultrasonografide herhangi bir derecede yağlanma görülmesi ya da başka bir görüntüleme yönteminde belirlenen eşik değer üzerinde yağlanma saptanmış olması,

b) Karaciğer biyopsisinde histolojik olarak hepatositlerin %5'den fazlasında yağlanma bulunması.

2. Belirlenen sınırların (kadınlarda 20 g/gün, erkeklerde 30 g/gün) üzerinde alkol kullanımı olmamalıdır.

3. Sekonder karaciğer yağlanmasına yol açabilecek nedenler veya eşlik edebilecek diğer kronik karaciğer hastalıkları bulunmamalıdır (3).

Tanısı konmuş NAFLD'li bireylerde serum trigliserit (TG) ve düşük dansiteli lipoprotein (Low-density lipoprotein, LDL) kolesterol değerlerinde yükseklik ve yüksek dansiteli lipoprotein (High-density lipoprotein, HDL) kolesterol değerlerinde düşüklük olduğu görülmektedir (13,14).

Karaciğer yağlanmasında iyileşme görülebilmesi için minimum %5, fibroziste düzelme sağlanması için minimum %7-10 vücut ağırlık kaybı sağlanmalıdır (3,15). NAFLD yönetiminde vücut ağırlık kaybı büyük önem taşımaktadır ancak çok düşük kalorili diyetler ve ani vücut ağırlık kaybı karaciğerdeki hasarı kötüleştirebilmektedir. Ani yaşanan vücut ağırlık kayıpları sonucunda steatohepatitin ilerlemesiyle siroz ve karaciğer yetmezliği görülebilmektedir. Bunun yanında aşırı enerji kısıtlaması sürdürülebilir bir yöntem olarak görülmemektedir. Bu sebeple NAFLD'li bireylerde hedef, bireye gerekli zaman verilerek yavaş ve kontrollü vücut ağırlık kaybını sağlamaktır (16).

### NAFLD Patogenezi

Çok sayıda genetik, epigenetik ve çevresel faktörle ilişkili karmaşık ve çok faktörlü bir hastalık olan NAFLD'nin patogenezi henüz tam olarak açıklanamamıştır. Hastalığın patogenezi tanımlamak için iki vuruş hipotezi öne sürülmüştür. İlk vuruş, hepatik lipogenezin artmasıyla birlikte karaciğer steatozuna neden olan ancak FFA yıkımını bozan insülin direncinden kaynaklanmaktadır. Yağ

birikimi, alkolik olmayan steatohepatit (Non Alcoholic Steatohepatitis, NASH) ve fibrozisle sonuçlanan oksidatif strese neden olan ikinci bir patojenik yol olup karaciğeri inflamasyon ve hücre ölümüne karşı duyarlı hale getirmektedir. Şu anda "çoklu vuruş" hipotezi adı verilen ve paralel olarak etki edebilen birtakım faktörleri içeren güncellenmiş bir teori, NAFLD patogenezinin daha uygun bir şekilde tanımlanmasını sağlamaktadır (17).

Sıklıkla dislipidemi, karaciğerde ve periferik dokularda insülin direnci, inflamasyon ve oksidatif stres gibi metabolik olan veya olmayan değişikliklerin eşlik etmesi nedeniyle NAFLD tedavisi, tüm bu değişikliklerin düzenlenmesine yönelik olmalıdır. Doğal polifenol kurkumin; lipit düzenleyici, antioksidan, anti-inflamatuar, insülin duyarlılığını iyileştirici, anti-steatotik ve anti-fibrotik özelliklerinden dolayı NAFLD'nin tedavisine yönelik artan araştırmaların konusu olmuştur (6).

### Zerdeçalın Kimyasal Yapısı ve Ana Bileşeni Olan Kurkumin

Kökene Hindistana dayanan zerdeçal (*Curcuma longa*) günümüzde Güneydoğu Asya, Çin ve Latin Amerika da dahil pek çok farklı coğrafyada yetiştirilen zencefil familyasının (*Zingiberaceae*) bir üyesidir. Zerdeçalın kimyasal bileşimi yaklaşık %70 karbonhidrat, %13 nem, %6 protein, %6 uçucu yağ (phellandrene, sabinene, cineol, borneol, zingiberene ve sesquiterpenes), %5 yağ, %3 mineral (potasyum, kalsiyum, fosfor, demir ve sodyum), %3-5 kurkuminoid ve eser miktarda vitamin (B1, B2, B3, C) içerir. Kurkuminoidler arasında yaklaşık olarak kurkumin %77, demetoksi kurkumin %17 ve bisdemetoksi kurkumin %3-6'lık bir paya sahiptir (18). *Curcuma longa*'daki kurkumin içeriği %1-9 arasındadır. *Curcuma wenyujin*, *Curcuma phaeocaulis* ve *Curcuma kwangsiensis* sırasıyla Çin'in Sichuan, Guangxi ve Zhejiang eyaletlerine özgüdür (19). Üç bitkinin rizomlarındaki kurkumin içeriği, 0.068-1.720 mg/g arasında değişmektedir (20).

### Kurkuminin Bilimsel Tarihi

Kurkumin yaklaşık iki yüzyıl önce zerdeçaldan izole edilen sarı-turuncu bir pigmenttir. İn vitro ortamlarda terapötik potansiyel gösteren, geniş çapta araştırılan doğal bir bileşiktir. Kurkuminin keşfi ve uygulanmasına genel bir bakış Tablo 1'de gösterilmiştir (21).

Çözünürlüğünün düşük, metabolizma ve ayrışma hızının yüksek, biyoyararlanımının ve farmakokinetiğinin zayıf olması kurkuminin verimliliğini sınırlandırmaktadır (22). Kurkumin suda son derece zayıf çözünürlük, ince bağırsakta düşük emilim ve karaciğerde hızlı eliminasyon sergiler. İnsan çalışmaları, kurkuminin pik plazma konsantrasyonunun, 3.6 g kurkumin alımından 1-2 saat sonra yalnızca 11.1 nmol/L olduğunu göstermiştir (23,24). Bu nedenle, kurkuminin düşük biyoyararlanımı, klinik uygulamaları önemli ölçüde sınırlandırdığından biyoyararlanımını artırma yönündeki çalışmalara devam edilmektedir (24).

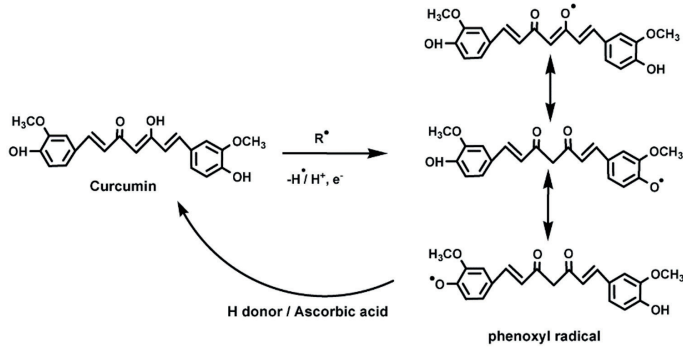
### Kurkumin ve Oksidatif Stres

Kurkuminoidler, Hint mutfağına özgü bir baharat olan ve zerdeçal köksapından (*Curcumae longae rhizoma*) elde edilen kurkuminin sarı renginden sorumlu olan bir grup organik bileşiktir. Kurkumin bu grubun ana ve aynı zamanda en iyi bilinen ve üzerinde çalışılan bileşigidir. Kurkumin, ferulik asidin dimerik bir türevidir. Koleretik ve antiinflamatuvar etkileri bulunmaktadır. Kurkuminoidler antioksidan, antiinflamatuvar, antibakteriyel, antivirüs ve antikanser etkileriyle iyi bilinmektedir (25).

Kurkumin,  $\beta$ -diketo grubu, karbon-karbon çift bağları ve fenil halkaları dahil olmak üzere çeşitli fonksiyonel antioksidan gruplar içerir. Böylece hücre zarındaki lipid radikallerini ortadan kaldırabilir ve bir fenoksil radikali haline gelebilir. Bu özelliği nedeniyle lipitte çözünebilir çok güçlü bir antioksidan olarak kabul edilir. Ayrıca, kurkuminin lipid peroksidasyonunu inhibe ettiği; ROS'u ve reaktif nitrojen parçacıklarını nötralize ettiği bildirilmektedir (26).

**Tablo 1.** Kurkuminin tarihsel gelişimi (21)

Yıl	Keşif
1815	Vogel ve Pelletier, <i>Curcuma longa</i> 'nın rizomundan izole edilen "turuncu-sarı maddeyi" ilk bildiren ve buna kurkumin adını veren bilim insanlarıdır.
1842	Vogel, kurkuminin saf preparatını çıkarmış ancak formülünü bildirmemiştir.
1910	Milobedzka ve Lampe, kurkuminin kimyasal yapısını diferüloilmetan veya 1,6-heptadien-3,5-dion-1,7-bis-(4-hidroksi-3-metoksifenil)-(1E, 6E) olarak tanımlamıştır.
1913	Kurkumin sentezi yayınlanmıştır.
1949	Schraufstätter ve arkadaşları kurkuminin antibakteriyel özelliklere sahip biyolojik olarak aktif bir bileşik olduğunu bildirmiştir.
1953	Srinivasan, kromatografiyi kullanarak kurkumin bileşenlerini ayırmış ve ölçmüştür.
1971	Kurkuminin kolesterolü düşürdüğü ortaya çıkmıştır.
1972	Kurkuminin kandaki şeker seviyesini düşürdüğü keşfedilmiştir.
1973	Kurkuminin antiinflamatuvar etkisi olduğu keşfedilmiştir.
1976	Kurkuminin antioksidan etkisi olduğu keşfedilmiştir.
1980	Kuttan ve arkadaşları kurkuminin hem in vitro hem de in vivo antikanser aktivitesini göstermiştir.
1995	Kurkuminin, proinflamatuvar transkripsiyon faktörü nükleer faktör-kappa B'yi (NF- $\kappa$ B) baskılayarak antiinflamatuvar aktivite gösterdiği saptanmıştır.



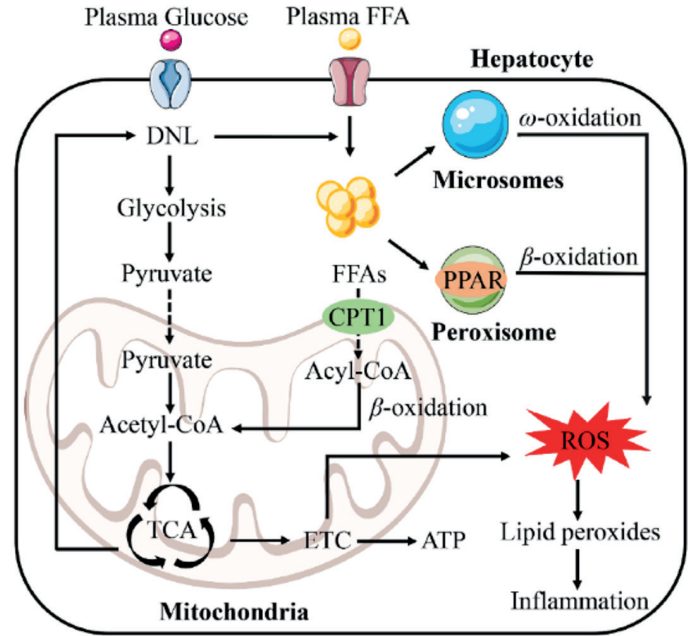
**Şekil 1.** Fenoksil maddesinin stabilizasyonu ve askorbik asit ile rejenerasyonu (27)

Kurkuminin üç aktif bölgesinin tümü, elektron transferi ve hidrojen çıkarılması yoluyla oksidasyona uğrayabilir. Şekil 1’de görüldüğü gibi, serbest radikal reaksiyonları sırasında, kurkuminden en kolay soyutlanabilen hidrojenin, fenol-OH grubundan olduğunu ve bunun da keto-enol yapısı boyunca rezonansa stabil olan fenoksil radikallerinin oluşumuyla ortaya çıktığı doğrulanmıştır. Fenoksil radikallerinin askorbik asit gibi suda çözünür antioksidanlar tarafından kurkumine geri dönüşüm reaksiyonu, moleküle zincir kırıcı bir antioksidan yeteneği kazandırmıştır (27).

Moleküler oksidanlardan peroksinitrit ve hidrojen peroksit ile reaksiyonlar en yaygın olanlardır. Çeşitli biyolojik modellerde kurkuminin bu moleküler oksidanların aşırı üretiminin olduğu koşullar altında hücreleri koruduğu bulunmuştur (27).

### NAFLD Patogenezinde Oksidatif Stresin Rolü ve İnflamasyon

En sık görülen hepatik patoloji olan NAFLD, oksidatif stresin gelişimi ve redoks dengesindeki değişikliklerle karakterizedir. Patogenezi çok faktörlü olup lipid metabolizması değişikliklerini, mitokondriyal fonksiyon bozukluğunu, inflamasyonu ve oksidatif stresi içermektedir (28). Normalde de novo lipogenez (DNL) fazla karbonhidratları yağ asitlerine dönüştürmektedir. Bu yağ asitleri esterleşerek enerji eksikliği olduğu zaman  $\beta$ -oksidasyon yoluyla vücuda



**Şekil 2.** NAFLD’de yağ asidi oksidasyon sistemi (30)

*CPT1*, karnitin palmitoiltransferaz 1, *TCA*, Trikarboksilikasit siklusu, *DNL*, de novo lipogenez, *ETC*, elektron taşıma zinciri; *FFA*, serbest yağ asidi, *PPAR*, peroksizom proliferasyonunu aktive eden reseptör, *ROS*, reaktif oksijen türleri

enerji sağlayan, hepatositlerde depolanan TG’leri oluşturmaktadırlar (29). Çeşitli nedenlere bağlı olarak karaciğerde FFA’ların artması,  $\beta$ -oksidasyon hasarına ve mitokondriyal fonksiyon bozukluğuna yol açarak inflamasyona dolayısıyla oksidatif strese neden olmaktadır (Şekil 2) (17,30).

Yağ asidi oksidasyon sistemi peroksizom, mitokondri ve mikrozomlardan oluşur. Mitokondri, yağ asidi oksidasyonunda ve enerji tedariğinde hayati bir rol oynar. Plazma glukoz yüksekliği DNL yolunun çalışmasına ve FFA sentezinde artışa neden olur. Sentezlenen FFA, karnitin CPT1 yoluyla mitokondriye girer ve Asil-CoA’ya dönüştürülür. Asil-CoA,  $\beta$ -oksidasyon yoluyla Asetil-CoA’ya dönüştürülerek enerji üretmek için TCA’ya girer. Mitokondriyal solunum zincirinin bileşenleri elektronlar tarafından anormal şekilde indirgenir ve oksijenle reaksiyona girerek çok sayıda ROS üretir. İnflamatuar yanıtın önemli araçları olan ROS, lipid birikimini daha da oksitleyerek lipid peroksit oluşturarak inflamatuvar reaksiyona yol açar (Şekil 2) (30).



### **Kurkuminin NAFLD’de İnflamasyon ve Oksidatif Stresi Azaltıcı Etkisi**

Hastalığın patolojik mekanizması oksidatif stresi ve sürekli bir kronik inflamatuvar yanıtı içermektedir (20). Oksidasyona bağlı DNA hasarının potansiyel belirteci olan 8-hidroksi-2’-deoksiguanozinin (8-OHdG), NAFLD’li hastalarda yükseldiği gösterilmiştir (31). Ek olarak, karboksimetil lizin (CML), NAFLD’de artan oksidatif strese yanıt olarak üretilen ileri glikasyon son ürünüdür (Advanced glycation end products, AGE). AGE’lerin hepatositlerde ileri glikosilasyon son ürünleri için reseptör (RAGE) ile etkileşimi oksidatif stresi arttırabilir (20).

Mirhafez et al. (32) tarafından yapılan çift kör randomize kontrollü bir çalışmada (kurkumin grubu n=22, plasebo grubu n=22) 8 hafta boyunca fosfolipid kurkumin kapsüllerinin (250 mg/gün) alınımının plaseboya göre, CML’yi, 8-OHdG’yi, karaciğer enzimlerini, ağırlığı, bel çevresini; vücut yağ oranını ve beden kütle indeksini (BKİ) önemli ölçüde azaltmıştır. Araştırma sonucunda hastaların 8-OHdG ve CML düzeylerindeki bu önemli düşüş kurkuminin NAFLD’deki oksidatif stresi iyileştirebileceğini düşündürmüştür.

Tahrani et al. (33) tarafından yürütülen çift kör randomize kontrollü klinik çalışmada (Nano kurkumin (NC) n = 42, plasebo n = 42) 3 ay boyunca NC kapsüllerinin (İki adet 40 mg/gün kapsül: bir kapsül kahvaltıda ve diğeri akşam yemeğinde) alınımının plasebo ile karşılaştırıldığında HDL, kantitatif insülin duyarlılık kontrol indeksi (QUICKI) ve nesfatini önemli ölçüde artırdığı bulunmuştur. Ayrıca NC alan grupta yağlı karaciğer derecesi, karaciğer transaminazları, bel çevresi, açlık kan glukozu, açlık kan insülini, HbA1c, TG, total kolesterol, LDL, HOMA-IR, TNF- $\alpha$ , hs-CRP ve IL-6 plasebo grubuna göre önemli düzeyde azalmıştır. Kurkuminin inflamatuvar faktörlerin düzeylerini düşürerek NAFLD’li bireylerde inflamasyonu önemli ölçüde azalttığı vurgulanmıştır.

Panahi et al. (34) tarafından yapılan randomize kontrollü çalışmada NAFLD tanısı konan bireyler rastgele kurkumin (fitozomal form; 2 bölünmüş dozda 1000 mg/gün n=50) veya plasebo grubuna (n=52) atanmıştır. Antropometrik ölçümler, hepatik enzimler ve karaciğer ultrasonografisi başlangıçta ve 8 haftalık takipten sonra değerlendirilmiştir. Kurkumin fitozomalinin BKİ’yi plasebo grubuna göre önemli düzeyde azalttığı saptanmıştır. Kurkumin alan grupta, karaciğer enzimleri olan AST, ALT, serum glutamik oksaloasetik transaminaz ve serum glutamat-pirüvat transaminaz düzeyleri kontrol grubuna göre dikkate değer bir düşüş göstermiştir. Ayrıca kurkumin alan gruptaki bireylerde portal ven çapının küçüldüğü, ven akışının arttığı ve karaciğer sonografisinde iyileşme olduğu belirlenmiştir. Çalışma sonucunda NAFLD tedavisinde kısa süreli kurkumin takviyesinin karaciğerdeki yağ içeriğini azaltarak NAFLD şiddetini düşürücü etkisi olduğu bildirilmiştir.

Daha önce bahsedildiği gibi kurkuminin biyoyararlanımının düşük olmasına karşın karaciğer bozuklukları da dahil olmak üzere oksidatif stresle ilişkili farklı hastalıklarda koruyucu ve tedavi edici etkileri bildirilmiştir (26).

### **Kurkumin İçin Tüketim Önerileri**

Kurkumin Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç İdaresi (United States Food and Drug Administration, FDA) tarafından “Genel Olarak Güvenli Olarak Kabul Edilen” (Generally Recognized As Safe, GRAS) sınıfında yer alır ve günde 8 grama kadar tüketildiğinde bile güvenli ve iyi tolere edilir olarak kabul edilmektedir (35). Sağlık üzerinde olumlu etkileri olması nedeniyle Gıda Katkı Maddeleri Uzman Komitesi (Joint Expert Committee on Food Additives, JECFA) ve Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi (European Food Safety Authority, EFSA) raporlarına göre kurkuminin günlük yeterli alım (Acceptable daily intake, ADI) değeri 0-3 mg/kg’dır (36,37). İki bin on tarihli EFSA paneline göre diyetle günlük kurkumin alımı, kabul edilebilir alım miktarı

olan 3 mg/kg/gün'ün %7'sinden daha azdır. Normal diyetle alınabilecek maksimum miktar yetişkinler için 6.9 mg/kg/gün ve 3 yaşındaki tipik bir çocuk için 11.9 mg/kg/gün'dür. Ülkemizde ise T.C. Tarım ve Ormanlık Bakanlığı Türkiye "Takviye Edici Gıdalar Kısıtlı Maddeler Listesi"nde kurkuminin maksimum alım düzeyi 4-10 yaş için 20 mg/gün; 11 yaş ve üzeri bireyler için 600 mg/gün olarak önerilmektedir (38).

## SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmalar, kurkuminin metabolik ve patofizyolojik süreçleri düzenleyerek NAFLD tanısıyla takip edilen bireylerde terapötik etkiye sahip olduğunu göstermektedir. Otoritelerin ADI değerinde hemfikir olmalarının yanı sıra çalışmalarda birbirinden farklı dozlarda kurkumin müdahalelerinde bulunmaktadır. Farklı formlar ve farklı dozlardaki müdahalelerin genel sonucu ele alındığında kurkumin, karaciğer fonksiyonunun ve steatozisin düzenlenmesi, inflamasyon ve oksidatif stresi düşürücü etki göstermesi, kan glukozu ve lipid seviyelerinin düzenlenmesi, insülin direncini iyileştirmesi sebebiyle tedavi sürecinde olumlu rol oynamaktadır. Ayrıca vücut ağırlığı, bel çevresi gibi antropometrik göstergeleri iyileştirebileceği gösterilmiştir. Kurkuminin yağlı karaciğer üzerindeki etkisini araştırmaya devam eden klinik çalışmaların gelecekte bu metabolik bozuklukta kurkuminin terapötik etkisini artırabileceği yönündeki düşünceler yaygındır.

Kurkuminin potansiyel terapötik etkisi yanı sıra düşük biyoyararlanımı, zayıf farmakokinetik profili (ADME- absorption, distribution, metabolism, excretion; emilim, dağılım, metabolizma, atılım) ve gastrointestinal sistemdeki kısa yarılanma ömrü nedeniyle kısıtlılıklara sahip olduğu unutulmamalıdır. Potansiyel terapötik ajan olarak kurkumin için diğer bir zorluk, fizyolojik koşullar altında zayıf stabilitesidir. Şu anda kurkumin, kurkumin kapsülleri, kurkumin tabletleri ve nanokurkumin kapsülleri gibi çeşitli formları bulunmaktadır. Yapılan araştırmalar ve yenilenen uygulamalar kurkuminin

biyoyararlanımını arttırmaya yönelik olarak ilerlemektedir. Kurkuminin takviye ürünlerinin geliştirilmesi ve klinik uygulamalarda teşvik edilmesi amacıyla daha büyük ölçekli, yüksek kaliteli klinik araştırmalara ihtiyaç vardır. Kurkuminin sağlık açısından faydaları daha iyi anlaşıldıkça tedavi amaçlı kullanımı da daha net ve güvenilir hale gelecektir.

**Yazarlık katkısı • Author contributions:** Çalışmanın tasarımı: ERA, NK; İlgili literatürün taranması: ERA; Makale taslağının oluşturulması: ERA; İçerik için eleştirel gözden geçirme: NK; Yayınlanacak versiyonun son onayı: ERA, NK. • **Study design:** ERA, NK; **Literature review:** ERA; **Draft preparation:** ERA; **Critical review for content:** NK; **Final approval of the version to be published:** ERA, NK.

**Çıkar çatışması • Conflict of interest:** Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan ederler. • *The authors declare that they have no conflict of interest.*

## KAYNAKLAR

- Mitra S, De A, Chowdhury A. Epidemiology of non-alcoholic and alcoholic fatty liver diseases. *Transl Gastroenterol Hepatol.* 2020;5:16.
- Riazi K, Azhari H, Charette JH, Underwood FE, King JA, Afshar EE, et al. The prevalence and incidence of NAFLD worldwide: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2022;7(9):851-61.
- Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği. Alkol Dışı Yağlı Karaciğer Hastalığı (NAFLD) Klinik Rehberi 2021. <https://www.tkad.org.tr/2021/07/nafl-d-klinik-rehberi-2021.pdf>.
- European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2016;64(6):1388-402.
- Göncü G, Kargar A. Alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı tedavisinde bazı antioksidanların rolü. *Bes Diy Derg.* 2022;50(2):76-82.
- Zabihi NA, Pirro M, Johnston TP, Sahebkar A. Is There a Role for Curcumin Supplementation in the Treatment of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease? The Data Suggest Yes. *Curr Pharm Des.* 2017;23(7):969-82.
- Safari Z, Bagherniya M, Khoram Z, Ebrahimi Varzaneh A, Heidari Z, Sahebkar A, et al. The effect of curcumin on anthropometric indices, blood pressure, lipid profiles, fasting blood glucose, liver enzymes, fibrosis, and steatosis in non-alcoholic fatty livers. *Front Nutr.* 2023 May;10:1163950.

8. Sivell C. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Silent Epidemic. *Gastroenterol Nurs.* 2019;42(5):428-34.
9. Lazarus JV, Mark HE, Allen AM, Arab JP, Carrieri P, Nouredin M, et al. A global research priority agenda to advance public health responses to fatty liver disease. *J Hepatol.* 2023;79(3):618-34.
10. Kaya E, Yılmaz Y. Türkiye’de ve dünyada nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı epidemiyolojisi. *Türkiye Klinikleri;* 2019;1:1-7.
11. Lazarus JV, Colombo M, Cortez-Pinto H, Huang TT, Miller V, Ninburg M, et al. NAFLD - sounding the alarm on a silent epidemic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2020;17(7):377-79.
12. Doktor takvimi, Makaleler, Karaciğer Yağlanması: Tanı, Belirtiler, Beslenme Tedavisi ve Diyetisyenin Etkili Rolü. Erişim:<https://www.dokortakvimi.com/blog/karaciger-yaglanmasi-tani-belirtiler-beslenme-tedavisi-ve-diyetisyenin-etkili-rolu>. Erişim Tarihi: 15.02.2024.
13. Assy N, Kaita K, Mymin D, Levy C, Rosser B, Minuk G. Fatty infiltration of liver in hyperlipidemic patients. *Dig Dis Sci.* 2000;45(10):1929-34.
14. Du T, Sun X, Yu X. Non-HDL cholesterol and LDL cholesterol in the dyslipidemic classification in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Lipids Health Dis.* 2017;16(1):229.
15. Associazione Italiana per lo Studio del Fegato (AISF), Società Italiana di Diabetologia (SID) and Società Italiana dell’Obesità (SIO). Non-alcoholic fatty liver disease in adults 2021: a clinical practice guideline of the Italian Association for the Study of the Liver (AISF), the Italian Society of Diabetology (SID) and the Italian Society of Obesity (SIO). *Eat Weight Disord.* 2022;27(5):1603-19.
16. Chitturi S, Wong VWS, Chan WK, Wong GLH, Wong SKH, Sollano J. et al. The Asia-Pacific Working Party on non-alcoholic fatty liver disease guidelines 2017—part 2: management and special groups. *J Gastroenterol Hepatol.* 2018; 33(1): 86-98.
17. Chen Z, Tian R, She Z, Cai J, Li H. Role of oxidative stress in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *Free Radic Biol Med.* 2020; 152:116-41.
18. Kotha RR, Luthria DL. Curcumin: Biological, Pharmaceutical, Nutraceutical, and Analytical Aspects. *Molecules.* 2019;24(16):2930.
19. Yin GP, Zhang QZ, An YW, Zhu JJ, Wang ZM. [Advance in chemical constituents and pharmacological activity of Curcuma wenyujin]. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi.* 2012;37(22):3354-60. Chinese.
20. Zeng Y, Luo Y, Wang L, Zhang K, Peng J, Fan G. Therapeutic effect of curcumin on metabolic diseases: evidence from clinical studies. *Int J Mol Sci.* 2023;24(4):3323.
21. Urošević M, Nikolić L, Gajić I, Nikolić V, Dinić A, Miljković V. Curcumin: biological activities and modern pharmaceutical forms. *Antibiotics (Basel).* 2022;11(2):135.
22. Jha NS, Satyendra, Mishra S, Jha SK, Surolia A. Antioxidant activity and electrochemical elucidation of the enigmatic redox behavior of curcumin and its structurally modified analogues. *Electrochimica Acta.* 2015;151:574-83.
23. Li HY, Wang CL, Wang YX, Qi XQ. Research progress of curcumin pharmacokinetics and its anti-breast cancer effect. *New Drugs Tradit. Chin. Med. Clin. Pharmacol.* 2021;32: 744–50.
24. Liu S, Liu J, He L, Liu L, Cheng B, Zhou F, et al. A comprehensive review on the benefits and problems of curcumin with respect to human health. *Molecules.* 2022;27(14):4400.
25. Górnicka J, Mika M, Wróblewska O, Siudem P, Paradowska K. Methods to improve the solubility of curcumin from turmeric. *Life (Basel).* 2023;13(1):207.
26. Farzaei MH, Zobeiri M, Parvizi F, El-Senduny FF, Marmouzi I, Coy-Barrera E, et al. Curcumin in liver diseases: a systematic review of the cellular mechanisms of oxidative stress and clinical perspective. *Nutrients.* 2018;10(7):855.
27. Priyadarsini KI. The chemistry of curcumin: from extraction to therapeutic agent. *Molecules.* 2014;19(12):20091-112.
28. Caldwell SH, Swerdlow RH, Khan EM, Iezzoni JC, Hespeneheide EE, Parks JK, et al. Mitochondrial abnormalities in non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol.* 1999;31(3):430-4.
29. Ameer F, Scanduzzi L, Hasnain S, Kalbacher H, Zaidi N. De novo lipogenesis in health and disease. *Metabolism.* 2014;63(7):895-902.
30. Guo X, Yin X, Liu Z, Wang J. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) pathogenesis and natural products for prevention and treatment. *Int J Mol Sci.* 2022;23(24):15489.
31. Al-Aubaidy HA, Jelinek H F. 8-Hydroxy-2-deoxyguanosine identifies oxidative DNA damage in a rural prediabetes cohort. *Redox Report.* 2010; 15(4), 155-60.
32. Mirhafez SR, Rezai A, Dehabe M, Nobakht M Gh BF, Bidkhorji M, Sahebkar A, et al. Efficacy of phytosomal curcumin among patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Int J Vitam Nutr Res.* 2021;91(3-4):278-86.
33. Jazayeri-Tehrani SA, Rezayat SM, Mansouri S, Qorbani M, Alavian SM, Daneshi-Maskooni M, et al. Nano-curcumin improves glucose indices, lipids, inflammation, and nesfatin in overweight and obese patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a double-blind randomized placebo-controlled clinical trial. *Nutr Metab (Lond).* 2019; 16:8.



34. Panahi Y, Kianpour P, Mohtashami R, Jafari R, Simental-Mendía LE, Sahebkar A. Efficacy and safety of phytosomal curcumin in non-alcoholic fatty liver disease: A randomized controlled trial. *Drug Res (Stuttg)*. 2017; 67(4):244-51.
35. GRAS Notice (GRN) No. 822. Nov 15, 2018. Available at: <https://hfpappexternal.fda.gov/scripts/fdcc/index.cfm?set=GRASNotices&id=822>. Accessed Nov 15, 2024.
36. JECFA (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives). Evaluation of certain food additives and contaminants: sixty-first report of the Joint FAO/WHO expert committee on food additives. Geneva: World Health Organization; 2004. 188p. Report No.:922.
37. EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS). Scientific Opinion on the re-evaluation of curcumin (E 100) as a food additive. *EFSA Journal*. 2010; 8(9):1679.
38. T.C. Tarım ve Orman Bakanlığı. Takviye Edici Gıdalar Kısıtlı Maddeler Listesi. Erişim: [https://www.tarimorman.gov.tr/GKGM/Belgeler/DB\\_Gida\\_Isletmeleri/Takviye\\_Edici\\_Gidalar\\_Kisitli\\_Maddeler\\_Listesi.pdf](https://www.tarimorman.gov.tr/GKGM/Belgeler/DB_Gida_Isletmeleri/Takviye_Edici_Gidalar_Kisitli_Maddeler_Listesi.pdf). Erişim tarihi: 14.11.2024