

Ratlarda Kurkuminin Kadmiyum ile İndüklenen Karaciğer Apoptozu Üzerine Koruyucu Etkisi

Protective Effect of Curcumin on Cadmium-Induced Liver Apoptosis in Rats

Nihan BAYINDIR¹, Mukaddes ESREFOGLU¹, Meltem KUMAS¹, Meryem IRAZ², Sıddıka KESGIN³, Elif KILIC³

¹Department of Histology and Embryology, Bezmalem Vakıf University, İstanbul, Turkey

²Department of Medical Microbiology, Bezmalem Vakıf University, İstanbul, Turkey

³Department of Medical Biochemistry, Bezmalem Vakıf University, İstanbul, Turkey

ÖZ

Amaç: Kadmiyum (KD) endüstriyel amaçlı kullanılan son derece toksik bir ajandır. KD karaciğerde birikir ve toksik dozları karaciğer hasarına yol açar. Sıçanlarda yapılan çalışmalar kadmiyumun hepatositlerde apoptozu indüklediğini göstermiştir. Kurkumin (KUR) Curcuma longa bitkisinden elde edilen doğal bir bileşiktir. Güçlü anti-inflamatuar ve reaktif oksijen süpürücü özelliklere sahiptir. Bununla birlikte doz bağımlı anti-apoptotik etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada KD uygulamasının ardından tedavi edici dozda uygulanan kurkuminin karaciğerde meydana gelen KD'ya bağlı apoptotik, biyokimyasal ve inflammatuar değişiklikler üzerine etkisinin incelenmesi amaçlandı.

Yöntemler: Bu çalışmada 24 dişi Sprague-Dawley sıçan (6 aylık) rastgele 4 ana gruba ayrıldı (n=6); kontrol, kadmiyum, kadmiyum+kurkumin, kurkumin. Deney süresinin sonunda kalpten kan örnekleri alındı ve sıçanlar sakrifiye edilerek karaciğer dokuları histopatolojik ve biyokimyasal incelemeler için çıkarıldı. Karaciğer dokularında apoptotik hücre sayıları, TAD (total antioksidan durumu), TOD (total oksidan durumu), tiyol ve MPO seviyeleri, serum örneklerinde IL-6 ve PCT düzeyleri incelendi.

Bulgular: Kronik kadmiyum uygulamasının karaciğerde apoptozu indüklediği saptandı. Apoptotik hücre sayısının KD grubunda kontrol grubuna oranla arttığı (yaklaşık 2 kat), tedavi grubunda ise KD grubuna oranla önemli derecede azaldığı (yaklaşık 2 kat) belirlendi. Bununla birlikte gruplar arasında istatistiksel anlamlılık görülmedi.

Sonuç: Kurkumin, karaciğerde toksin ile indüklenen apoptotik hücre ölümünü azaltıcı etkiye sahip olabilir.

Anahtar Kelimeler: Apoptoz, kadmiyum, kurkumin, karaciğer

ABSTRACT

Objective: Cadmium (CD), which is used for many industrial purposes, is a toxic agent. CD accumulates in the liver; therefore, exposure to toxic doses of Cd results in hepatic damage. Studies in rats have shown that CD induces apoptosis in hepatocytes. Curcumin is a natural compound isolated from Curcuma longa. It has a powerful anti-inflammatory affect and scavenges reactive oxygen radicals. Additionally, it has been shown to have an anti-apoptotic effect in a dose-dependent manner. The aim of the present study was to evaluate the effects of therapeutic doses of curcumin on Cd-induced hepatic apoptosis as well as hepatic biochemical and inflammatory changes in Sprague-Dawley rats.

Methods: In this study, 24 female Sprague-Dawley rats (6 months old) were randomly assigned to four main groups (n=6): control, CD, CD +curcumin, and curcumin. At the end of the experiment, after collecting blood samples from the heart, the rats were sacrificed and their livers were removed for histopathological and biochemical examinations. The number of apoptotic cells, total anti-oxidant status, total oxidant status, and thiol and MPO levels were measured in liver tissue; interleukin-6 and procalcitonin levels were measured in sera.

Results: Chronic CD administration induced apoptosis. The number of apoptotic cells was significantly increased in the Cd group (almost 2 fold) compared to that in the control group. However, in the CD+curcumin group, the number of apoptotic cells was significantly decreased (almost 2 fold) compared to that in the Cd group. However, there were no statistically significant differences.

Conclusion: We suggest that curcumin protects the liver against toxin-induced apoptosis.

Keywords: Apoptosis, cadmium, curcumin, liver

Giriş

Ağır bir metal olan kadmiyum (KD) kanserojen etki gösteren son derece toksik bir çevresel ajandır. Sıklıkla endüstriyel amaçlı kullanılan kadmiyumun başlıca kaynakları fosil yakıtlar, atık sular, maden yatakları ve tütün ürünleridir (1). Hava, su ve besin zinciri yolu ile insan vücuduna girerek çeşitli organlarda birikir (2, 3). Yarılanma süresinin çok uzun olması ve vücutta indirgenmemesi nedeniyle başlıca karaciğer ve böbrek olmak üzere akciğer, kalp ve kemik gibi çeşitli organlarda birikir. Bu organlarda hücresel düzeyde oksidatif stres oluşumunu indükleyerek DNA hasarına, protoonkogenlerin aktivasyonuna ve DNA tamir

Yazışma Adresi / Address for Correspondence: Nihan BAYINDIR; Bezmalem Vakıf Üniversitesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye E-mail: nihannar@gmail.com

Geliş Tarihi / Received: 05.10.2015

Kabul Tarihi / Accepted: 29.02.2016

©Telif Hakkı 2016 Bezmalem Vakıf Üniversitesi - Makale metnine www.bezmalemscience.org web sayfasından ulaşılabilir.

©Copyright 2016 by Bezmalem Vakıf University - Available online at www.bezmalemscience.org

mekanizmalarının inhibisyonuna yol açar (4-6). Yapılan çalışmalarda kadmiyumun karaciğer, böbrek gibi birçok organda apoptozu indüklediği gösterilmiştir (7, 8). Fakat hangi sinyal yolları üzerinden etki gösterdiği henüz tam olarak anlaşılamamıştır. KD toksisitesinin böbrek ve karaciğer yetmezliği, osteoporoz, arterioskleroz, anemi ve kanser gibi çeşitli hastalıklara yol açtığı rapor edilmiştir (9-12).

Kurkumin yemeklerde baharat olarak kullanılan sarı renkli zerdeçal (*Curcuma longa* L.) bitkisinden elde edilir. Kurkuminin anti-inflamatuar (13, 14), anti-mikrobiyal (15) ve anti-oksidan (16-18) özelliklere sahip olduğu bilinmektedir. Hücre kültürü ve deneysel hayvan modellerinde kurkuminin anti-kanserojen etkisi ortaya konmuştur (19-21).

Bu çalışmada erişkin sıçanlarda kronik KD uygulamasının karaciğerdeki apoptoz oranına etkisi araştırıldı. Ayrıca karaciğer dokularında total oksidan durumu (TOD), total antioksidan durumu (TAD), tiol, miyeloperoksidaz (MPO) düzeyleri ölçüldü. Ayrıca serum interlökin-6 (IL-6) ve prokalsitonin (PCT) seviyeleri belirlendi. KD uygulamasının ardından tedavi edici dozlarda uygulanan kurkuminin Kd' a bağlı apoptotik, biyokimyasal ve inflammatuar değişiklikler üzerine etkisinin incelenmesi amaçlandı.

Yöntemler

Deney Yöntemi

Çalışmamızda 24 adet 6 aylık dişi Sprague-Dawley sıçan kullanıldı. Hayvanlar rastgele olarak aşağıdaki dört gruba ayrıldı: Grup I (n=6); Kontrol grubu (K), Grup II (n=6); Kadmiyum grubu (KD), Grup III (n=6); Kadmiyum+Kurkumin grubu (KD+KUR), Grup IV (n=6); Kurkumin grubu (KUR). Kadmiyum grubundaki hayvanlara 10 gün süre ile 0,5 mg/kg CdCl₂ intraperitoneal (i.p) olarak verildi. Kadmiyum+kurkumin grubundaki hayvanlara 10 gün süre ile 0,5 mg/kg CdCl₂ i.p verilmesini takiben 10 gün süre ile zeytinyağında çözölen kurkumin 50 mg/kg dozda i.p olarak verildi. Kurkumin grubundaki hayvanlara 10 gün süre ile aynı yolla hazırlanan kurkumin 50 mg/kg dozda i.p olarak verildi. Kontrol grubuna 10 gün süre ile 0,5 mL zeytinyağı i.p olarak uygulandı. Deney süresi sonunda tüm hayvanlara 80mg/kg ketamin (Ketalar, Pfizer, Türkiye) ve 5 mg/kg Ksilazin HCl (Rompun, Bayer, Türkiye) i.p olarak verilerek, genel anestezi sağlanıp kalpten kan örnekleri alındı. Ayrıca karaciğer dokuları çıkarıldı. Dokuların yarısı biyokimyasal incelemelerin yapılacağı döneme kadar geçici olarak -80 derece dondurucuda korundu. Diğer yarısı ise immunfloresan yöntemlerin uygulanması için %10'luk tamponlanmış formaldehit solüsyonuna alındı.

Bu çalışma Bezmialem Vakıf Üniversitesi Araştırma Merkezi Deney Hayvanları Etik Kurulu onayı ile aynı merkezde gerçekleştirildi.

TUNEL Metodu

Mikroskopik inceleme için %10'luk nötral tamponlanmış formalin ile fikse edilen karaciğer örnekleri rutin histolojik

takiple parafine gömüldü. Parafin bloklardan 4 µm kalınlığında alınan kesitlere TUNEL (terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated dUTP-X nick end labelling assay, Roche- 11 684 795 910-kit) yöntemi kit içerisinde önerilen işlem sırasına göre uygulandı. Apoptotik hücre sayısı immunfloresan mikroskopta (Nikon Eclipse 80i) her bir kesitte X 20 büyütmede rastgele seçilen 20 alanda TUNEL pozitif hücreler sayılarak elde edildi.

Biyokimyasal Analiz

Karaciğer örnekleri tartılarak Tris-HCl tamponu (pH 7,4) içinde 16000 rpm'de 3 dakika homojenize edildi. Homojenizasyon bir buz kabının içerisinde gerçekleştirildi. Homojenat 5000 xg'de 1 saat (+4°C'de) santrifüjlenerek süpernatant elde edildi. Süpernatant örneklerinin TAD ve TOD, tiol ve MPO düzeyleri Erel metodu (Rel Assay Diagnostics, Gaziantep, Türkiye) kullanılarak belirlendi.

Serum İnflamatuar Faktör Seviyelerinin Belirlenmesi

Kalpten alınan kan örnekleri 3000 rpm'de 5 dk santrifüj edilerek serumları elde edildi. Serum örnekleri analiz süresine kadar -80°C de muhafaza edildi. IL-6 ve PCT seviyeleri ticari kit kullanılarak (Rat IL-6 Platinum ELISA, eBioscience, Bender MedSystems GmbH, Vienna, Austria), (Rat PCT Elisa Kit, Eastbio Pharm, Hangzhou Eastbiopharm Co., Hangzhou, China) ölçüldü. Metot firmanın kitiinde yer alan işlemlere uyularak gerçekleştirildi.

İstatistiksel analiz

Tüm istatistiksel analiz GraphPad Prism 6 (ABD) programı kullanılarak gerçekleştirildi. Post-hoc testi olarak Dunnett çoklu karşılaştırma testi kullanılmıştır. Sonuçlar anlamlılık p<0,05 düzeyinde değerlendirildi.

Bulgular

Apoptoz Bulguları

Kontrol grubunun ortalama apoptotik hücre sayısı 132,50±58,52 iken, bu değer KD grubunda 242,66±170,02 idi. KD+KUR grubunda ise ortalama apoptoz sayısı 112,33±15,38 olarak saptandı. Sadece kurkumin verilen grupta bu sayı 75,16±26,55 idi. Grupların apoptotik hücre sayıları oldukça farklı olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. KD+KUR ile kontrol grubunun değerlerinin çok yakın olduğu dikkat çekiciydi. Sadece kurkumin verilen grubun apoptotik hücre sayısı ise kontrol grubundan bile düşüktü (Tablo 1) (Şekil 1, Resim 1).

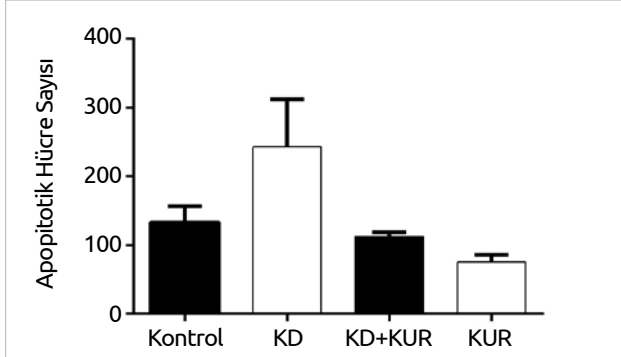
Oksidatif Stres Parametreleri

Ortalama TOD seviyeleri kontrol grubunda 8,26±2,55 iken; KD grubunda 11,31±3,56 idi. Bu seviye KD+KUR grubunda 9,70±2,42, KUR grubunda ise 12,80±1,99 idi. Ortalama TAD ise kontrol grubunda 1,13±1,55, KD grubunda 1,08±0,87 iken; KD+KUR grubunda 1,00±1,20, KUR grubunda ise 0,59±,60 idi. Böylece KD grubunda kontrol grubuna oranla total oksidan seviyesinin arttığı, total antioksidan seviyesinin ise düştüğü gözlemlendi. Tedavi grubunda ise KD grubuna oranla TOD'un ve TAD'ın azaldığı belirlendi. En

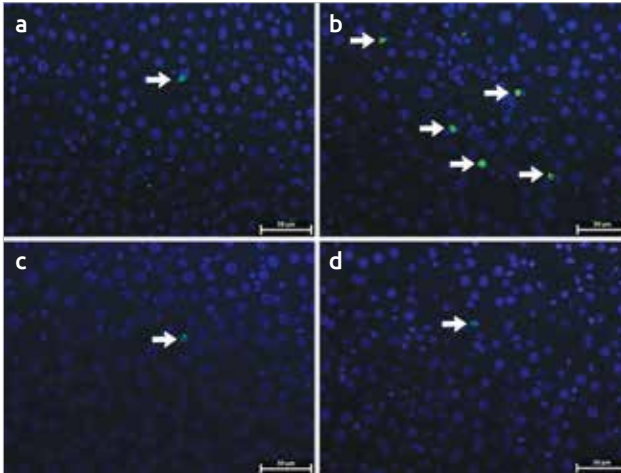
Tablo 1. Tüm grupların ortalama apoptotik hücre sayıları verilmiştir

Gruplar	Apoptoz (Mean±SD)
K	132,50±58,52
KD	242,66±170,02
KD+KUR	112,33±15,38
KUR	75,16±26,55

K: Kontrol; KD+KUR: kadmiyum+kurkumin; SD: standard deviation



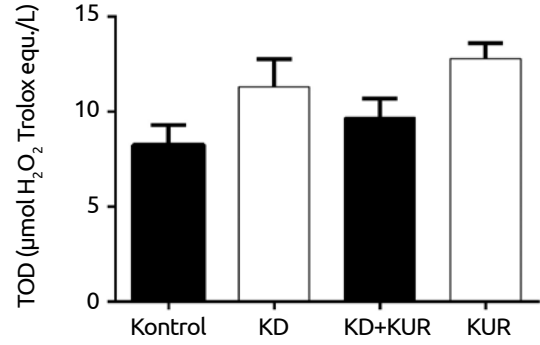
Şekil 1. Tüm grupların apoptotik hücre sayısı ortalamaları



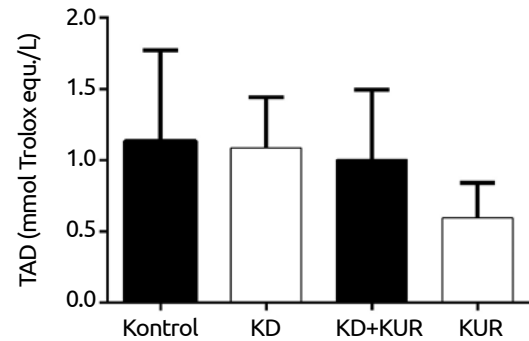
Resim 1. Karaciğer kesitlerinde apoptotik hücreler gösterilmektedir (ok işareti)
A: Kontrol grubu; B: KD grubu; C: KD+KUR grubu; D: KUR grubu (Tünel Metodu. 40X büyütmede, Bar 50 µm)

yüksek TOD ve en düşük TAD değerlerinin kurkumin grubunda olduğu belirlendi. Sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Şekil 2, 3).

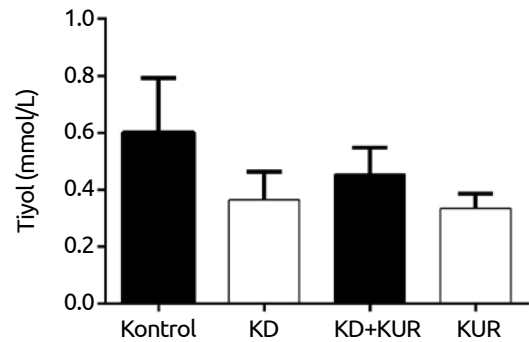
Ortalama Tiyoil seviyeleri kontrol grubunda 0,60±0,46 iken, KD grubunda 0,36±0,24 idi. Bu seviye KD+KUR grubunda 0,45±0,22, KUR grubunda ise 0,33±0,12 idi. Böylece KD grubunda tiyoil seviyesinin kontrol grubuna oranla azaldığı, tedavi grubunda ise KD grubuna oranla arttığı belirlendi. Kurkumin grubunda ise en düşük seviyede olduğu belirlendi. Sonuçlar istatistik olarak anlamlı bulunmadı (Şekil 4).



Şekil 2. Tüm grupların TOD ortalamaları
TOD: total oksidan durumu



Şekil 3. Tüm grupların TAD ortalamaları
TAD: total antioksidan durumu



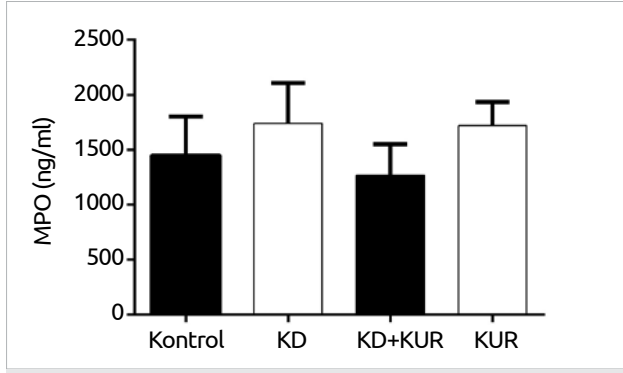
Şekil 4. Tüm grupların Tiyoil ortalamaları

Ortalama MPO değeri kontrol grubunda 1449,89±868,12 iken, KD grubunda ise 1739,92±901,75 idi. KD+KUR grubunda 1269,58±690,12 iken, kurkumin grubunda 1719,35±529,82 idi. MPO değerlerinin KD grubunda en yüksek, tedavi grubunda ise en düşük değere sahip olduğu belirlendi. Sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Şekil 5).

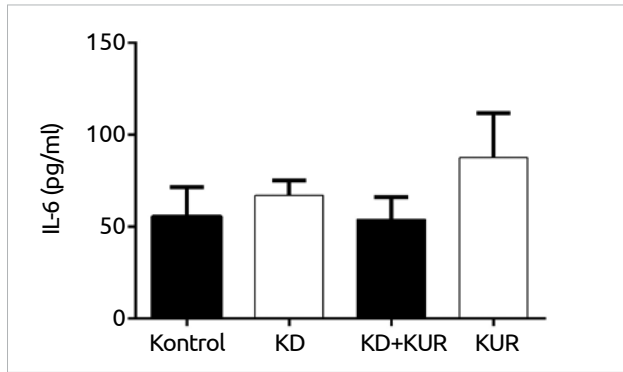
Biyokimyasal verilerin ortalama değerleri Tablo 2'de verilmiştir.

İnflamatuvar Belirteç Parametreleri

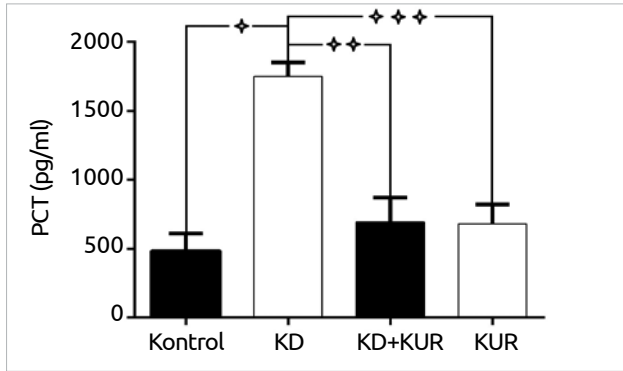
Ortalama IL-6 seviyesi kontrol grubunda 55,39±39,23 iken, KD grubunda 66,96±20,56 idi. KD+KUR grubunda 53,96±29,58,



Şekil 5. Tüm grupların MPO ortalamaları
MPO: miyeloperoksidaz



Şekil 6. Tüm grupların IL-6 ortalamaları



Şekil 7. Tüm grupların PCT ortalamaları
PCT: prokalsitonin
*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001

kurkumin grubunda ise 87,50±59,71 idi. En yüksek IL-6 seviyesinin kurkumin grubunda olduğu belirlendi. KD grubunda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında IL-6 seviyesinin arttığı, tedavi grubunda ise en düşük seviyede olduğu gözlemlendi. Sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Şekil 6).

Ortalama PCT değerleri kontrol grubunda 480,90±321,48 iken, KD grubunda 1750,19±250,38 idi. KD+KUR grubunda 694,13±434,54 iken, kurkumin grubunda ise 681,10±342,87 idi. En yüksek PCT değerinin KD grubunda olduğu belirlendi. KD+KUR grubunda ise PCT değerini düşüğü gözlemlendi. Sonuçlar istatistik olarak anlamlı bulundu (p<0,000) (Şekil 7).

Tablo 2. Tüm grupların ortalama biyokimyasal değerleri verilmiştir

Ortalama biyokimyasal değerler (Mean±SD)				
Gruplar	TAD (mmol Trolox equ./L)	TOD (µmol H ₂ O ₂ equ./L)	Tiyol (mmol/L)	MPO (ng/mL)
K	1,13±1,55	8,26±2,55	0,60±0,46	1449,89±868,12
KD	1,08±0,87	11,31±3,56	0,36±0,24	1739,92±901,75
KD+KUR	1,00±1,20	9,70±2,42	0,45±0,22	1269,58±690,12
KUR	0,59±,60	12,80±1,99	0,33±0,12	1719,35±529,82

K: Kontrol; KD: kadmiyum; KUR: kurkumin; SD: standard deviation; TAD: total antioksidan durumu; TOD: total oksidan durumu; MPO: miyeloperoksidaz

Tablo 3. Tüm grupların ortalama inflamatuvar belirteç sonuçları gösterilmiştir

İnflamatuvar belirteçler (Mean±SD)		
Gruplar	IL-6 (pg/mL)	PCT (pg/mL)
K	55,39±39,23	480,90±321,48*
KD	66,96±20,56	1750,19±250,38*, **, ***
KD+KUR	53,96±29,58	694,13±434,54**
KUR	87,50±59,71	681,10±342,87***

KD+KUR: Kadmiyum+Kürkumin; SD: standard deviation; PCT: prokalsitonin; K: kontrol;

*p<0,05; K grubu ile KD grubu

**p<0,01; KD grubu ile KD+KUR grubu

***p<0,001; KD grubu ile KUR grubu

İnflamatuvar belirteç parametrelerinin ortalama değerleri Tablo 3'de verilmiştir.

Tartışma

Vücuda giren kadmiyumun büyük bir bölümü bağırsaklardan emilerek portal dolaşım yoluyla karaciğere taşınır (22). Hepatositlerde biriken kadmiyum iki farklı yol üzerinden toksik etki oluşturur. Primer yol kadmiyumun doğrudan hasar oluşturduğu yoldur. KD mitokondrideki önemli bazı moleküllerin sülfidril grupları ile bağlanır, tiyol gruplarının inaktivasyonu ile oksidatif stresi indükler. Sekonder olarak ise Kupffer hücrelerinin aktivasyonunu indükleyerek sitotoksik ve inflamatuvar mediyatörlerin salınması yolu ile gerçekleştirilen inflamatuvar yoldur (23). Yapılan çalışmalarda kadmiyumun karaciğer, böbrek gibi birçok organda apoptozu indüklediği gösterilmiştir (7, 8). Fakat hangi sinyal yolları üzerinden etki gösterdiği henüz tam olarak anlaşılamamıştır.

Akut olarak kadmiyuma maruz kalınması ciddi karaciğer hasarına neden olur (23). Bunun yanı sıra böbrek, testis, pankreas ve kemik gibi birçok organda da hücre hasara

yol açar. Bunun sonucunda hücreler nekroz veya apoptoz yolu ile ölürler (24-27). Apoptoz birçok hücre içi sinyal yolağı tarafından indüklenen oldukça karmaşık bir hücre ölüm mekanizmasıdır. Daha önce yapılan çalışmalarda kadmiyumun oksidatif stresi arttırdığı ve apoptozu indüklediği gösterilmiştir (28-31). Bizim çalışmamızda da KD grubundaki hayvanların karaciğerlerinde apoptotik hücre sayısının kontrol grubuna oranla 2 kat daha fazla olduğu, total oksidan seviyesinin arttığı ve total antioksidan seviyesinin azaldığı gözlemlendi. Kurkuminin anti-proliferatif, apoptozu indükleyici, anti-tümörojenik (34) etkileri olduğu bilinmektedir (32-34). Fakat hücre kültüründe yapılan çalışmalarda kurkuminin insan meme kanseri hücrelerinde reaktif oksijen türlerinin oluşumunu engelleyerek kemoterapi ile indüklenen apoptozu inhibe ettiği, insan epidermoid karsinoma hücrelerinde ise apoptotik biyokimyasal değişiklikleri inhibe ettiği gösterilmiştir (35, 36). Benzer şekilde bizim çalışmamızda da KD grubunda artan apoptotik hücre sayısının tedavi grubunda yarıya indiği gözlemlendi.

Normal şartlarda hücre metabolizması sırasında kullanılan oksijenin yıkım ürünleri olan serbest radikaller hücre içi antioksidan sistemi tarafından yok edilerek hücreye zarar vermeleri engellenir. Ancak, çeşitli patolojik durumlarda artan miktarlarda oluşan serbest radikallerin baskılanmış antioksidan sistem tarafından nötralize edilememesi hücre ölümüne yol açar. Bizim çalışmamızda da KD grubunun ortalama TOD değeri kontrol grubundan yüksek, TAD değeri ise düşüktü. Bu veriler kadmiyumun oksidatif strese yol açtığını göstermektedir. KD+KUR grubunda ise TOD değeri düşmüştü. Kurkumin uygulamasının ortalama TAD seviyelerinde önemli bir artışa yol açmamasından dolayı kurkuminin hepatositlerde total oksidan seviyesinin azalmasında başarı gösterdiği fakat antioksidan kapasitenin artırılmasına fazla bir etkisi olmadığı söylenebilir.

İnflamasyon bölgesine göç eden nötrofiller serbest radikaller oluşturarak oksidatif hasara önemli ölçüde katkıda bulunurlar. Dokuda MPO seviyesinin artması inflamasyonu, dolayısı ile oksidatif stresi gösterir. Benzer şekilde tiol seviyeleri de oksidatif stresle bağlantılı olarak değişiklik gösterir. Serbest radikaller proteinlerdeki tiol gruplarının oksidasyonuna yol açarak oksidatif protein hasarına neden olur. Tiol seviyesi ile oksidatif hasar seviyesi ters orantılıdır. Bizim çalışmamızda KD grubunun ortalama MPO seviyesi kontrol grubundan yüksekti. KD+KUR grubunda ise bu düzey KD grubundan daha düşüktü. KD grubunda tiol seviyesinin kontrole oranla azaldığı, KD+KUR grubunda ise KD grubuna oranla arttığı gözlemlendi. Bu veriler ışığında KD grubunda inflamasyonun ve oksidatif stresin arttığı, kurkuminin ise inflamasyonu baskılayarak hücre hasarını azalttığı söylenebilir.

Bunun dışında sadece kurkumin verilen grupta ortalama TOD seviyesinin oldukça yüksek, TAD seviyesinin ise düşük olması sağlıklı kişilere kurkuminin bir antioksidan olarak verilmesinin prooksidan gibi davranarak oksidatif stresi indükleyebileceğini düşündürmektedir. Bu durum diğer pek çok antioksidan için de geçerlidir. Oksidatif stre-

sin yoğun olduğu dokularda antioksidan ve serbest radikal süpürücü olarak rol oynayan herhangi bir antioksidan, sağlıklı dokularda tersine prooksidan olarak oksidatif hasara yol açabilmektedir. Vardığımız bu sonuç sadece kurkumin verilen grubun ortalama MPO ve tiol seviyeleri ile de desteklenmektedir. Bu grubun MPO ve tiol seviyeleri de KD grubuna çok yakın seyretmekteydi.

Kurkuminin antioksidan özellikle bir bileşik olduğu bilinmektedir. Ancak yapılan çalışmalar kurkuminin hem hücre koruyucu, hem de sitotoksik etkisi bulunduğunu ortaya koymuştur. Hücre kültüründe yapılan çalışmalarda NG108-15 sinir hücrelerinin kültür ortamına aynı anda H_2O_2 ve kurkumin eklendiğinde kurkuminin hücreleri H_2O_2 'nin yol açtığı oksidatif hasardan koruduğu, önce kurkumin ile tedavi edilip daha sonra H_2O_2 ile hasar oluşturulan hücrelerde ise kurkuminin H_2O_2 'nin sitotoksik etkisini tolere edemediği gösterilmiştir (37). Farklı çalışmalarda kurkuminin doz bağımlı prooksidan etki gösterdiği belirtilmiştir (38, 39).

IL-6, immün yanıtın düzenlenmesinde, hematopoezde ve inflamasyonda görev alan çok fonksiyonlu bir sitokindir. Çeşitli toksinler, bakteriyel ve viral enfeksiyonlar ve kanserler IL-6 ve diğer birçok sitokin artışıyla yol açar (40). Souza ve ark. (41) hücre kültüründe $CdCl_2$ 'ün HepG2 hücrelerinde IL-6 ekspresyonunu arttırdığını göstermişlerdir. Yine farklı çalışmalarda kadmiyumun IL-6 seviyesini arttırdığı, kurkuminin ise azalttığı gösterilmiştir (42, 43) Bizim çalışmamızda da serum IL-6 seviyesinin KD grubunda arttığı ($254,09 \pm 40,27$), tedavi grubunda ise azaldığı ($209,77 \pm 39,92$) belirlenmiştir.

Prokalsitonin (PCT), tiroidin C hücrelerinde, pankreasta, akciğerde, bağırsakta nöroendokrin hücreler tarafından üretilen kalsitonin hormon prekürsörü ve erken dönem bir inflamasyon belirtecidir (44). Nitekim çalışmamızda KD grubunda PCT düzeyi yükselirken tedavi grubunda düştüğü görüldü ($p < 0,01$). PCT ve IL-6 seviyelerinin benzer seyretmesi, KD hasarının inflamasyonun arttırdığı, kurkumin verilmesinin ise inflamasyonu azalttığı şeklinde yorumlanabilir.

Sonuç

Sonuç olarak, kurkuminin kadmiyum ile indüklenen apoptotik hücre ölümünü azalttığı, inflamasyonu ve oksidatif stresi baskıladığı görüldü. Ancak prooksidan özelliğini de saptadığımız kurkuminin sağlıklı kişilerde profilaktik olarak kullanılması konusunda prooksidan özelliğinin de göz önünde bulundurulması ve bu konuda ilave çalışmaların yapılması gerektiği sonucuna varıldı.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için Bezmialem Vakıf Üniversitesi Araştırma Merkezi Deney Hayvanları Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır.

Hasta Onamı: Bu çalışma için hasta onamına gerek yoktur.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - N.B., M.E., M.K., M.I., S.K., E.K.; Tasarım - N.B., M.E., M.K., M.I., S.K., E.K.; Denetleme - N.B., M.E., M.K., M.I.,

S.K., E.K.; Kaynaklar - N.B., M.E., M.K., M.I., S.K., E.K.; Malzemeler - N.B., S.K.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - N.B., M.K., S.K.; Analiz ve/veya Yorum - N.B., M.E., M.I., E.K.; Literatür Taraması - N.B., M.K.; Yazıyı Yazan - N.B., M.E.; Eleştirel İnceleme - N.B., M.E., M.K., M.I., S.K., E.K.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadığını belirtmiştir.

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was received for this study from the central ethics committee for laboratory animals of Bezmialem University.

Informed Consent: Informed consent is not required in this study.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - N.B., M.E., M.K., M.I., S.K., E.K.; Design - N.B., M.E., M.K., M.I., S.K., E.K.; Supervision - N.B., M.E., M.K., M.I., S.K., E.K.; Funding - N.B., M.E., M.K., M.I., S.K., E.K.; Materials - N.B., S.K.; Data Collection and/or Processing - N.B., M.K., S.K.; Analysis and/or Interpretation - N.B., M.E., M.I., E.K.; Literature Review - N.B., M.K.; Writing - N.B., M.E.; Critical Review - N.B., M.E., M.K., M.I., S.K., E.K.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Kaynaklar

- Muntau H, Baudo R. Sources of cadmium, its distribution and turnover in the freshwater environment. IARC 1992; 118: 133-48.
- Nriagu J. A silent killer of environmental metal poisoning. Environ Pollut 1988; 50: 139-61. [CrossRef]
- Flora SJS, Mittal M, Mehta A. Heavy metal induced oxidative stress & its possible reversal by chelation therapy. Indian J Med Res 2008; 128: 501-23.
- Bertin G, Averbeck D. Cadmium: cellular effects, modifications of biomolecules, modulation of DNA repair and genotoxic consequences (a review). Biochimie 2006; 88: 1549-59. [CrossRef]
- Joseph P. Mechanism of cadmium carcinogenesis. Toxicol Appl Pharmacol 2009; 238: 272-79. [CrossRef]
- Giaginis C, Gatzidou E, Theocharis S. DNA repair systems as targets of cadmium toxicity. Toxicol Appl Pharmacol 2006; 213: 282-90. [CrossRef]
- Xie J, Shaikh ZA. Cadmium-induced apoptosis in rat kidney-epithelial cells involves modulation of nuclear factor-kappa-B activity. Toxicol Sci 2006; 91: 299-308. [CrossRef]
- Pham TN, Marion M, Denizeau F, Jumarie C. Cadmium-induced apoptosis in rat hepatocytes does not necessarily involve caspase-dependent pathways. Toxicol. In Vitro 2006; 20: 1331-42. [CrossRef]
- Jarup L, Akesson A. Current status of cadmium as an environmental health problem. Toxicol Appl Pharm 2009; 238: 201-8 [CrossRef]
- Goyer RA, Cherian MG. Renal effects of metals. In Metal Toxicology 1995; 389-412. [CrossRef]
- Åkesson A, Bjellerup P, Lundh T, Lidfeldt J, Nerbrand C, Samsioe G, Skerfving S, Vahter M. Cadmium-Induced Effects on Bone in a Population-Based Study of Women. Environ Health Perspect 2006; 114: 830-4. [CrossRef]
- Waalikes MP, Anver MR, Diwan BA. Chronic toxic and carcinogenic effects of oral cadmium in the Noble (NBL/Cr) rat: Induction of neoplastic and proliferative lesions of the adrenal, kidney, prostate, and testes. J Toxicol Environ Health 1999; 58: 199-214. [CrossRef]
- Tonnesen, HH. Chemistry of curcumin and curcuminoids. In: Phenolic Compounds in Food and their Effect of Health, Vol. 1: Analysis, Occurrence and Chemistry 1992. [CrossRef]
- Satoskar RR, Shah SJ, Shenoy SG. Evaluation of antiinflammatory property of curcumin (diferuloyl methane) in patients with postoperative inflammation. Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol 1986; 24: 651-4.
- Negi PS, Jayaprakasha GK, Jagan MRL, Sakariah KK. Antibacterial activity of turmeric oil: a byproduct from curcumin manufacture. J Agric Food Chem 1999; 47: 4297-300. [CrossRef]
- Sharma OP. Antioxidant activity of curcumin and related compounds. Biochem. Pharmacol 1976; 25: 1811-12. [CrossRef]
- Ruby AJ, Kuttan G, Dinesh BK, Rajasekharan KN, Kuttan R. Antitumor and antioxidant activity of natural curcuminoid. Cancer Lett 1995; 94: 79-83. [CrossRef]
- Araujo CC, Leon LL. Biological activities of Curcuma longa L. Mem Inst Oswaldo Cruz 2001; 96: 723-8. [CrossRef]
- Chauhan DP. Chemotherapeutic potential of curcumin for colorectal cancer. Curr Pharm Des 2002; 8: 1695-706. [CrossRef]
- Aggarwal BB, Kumar A, Bharti AC. Anticancer potential of curcumin: preclinical and clinical studies. Anticancer Res 2003; 23: 363-98.
- Mahady GB, Pendland SL, Yun G, Lu ZZ. Turmeric (Curcuma longa) and curcumin inhibit the growth of Helicobacter pylori, a group 1 carcinogen. Anticancer Res 2002; 22: 4179-181.
- DelRaso NJ, Foy BD, Gearhart JM, Frazier JM. Cadmium uptake kinetics in rat hepatocytes: correlation for albumin binding. Toxicol Sci 2003; 72: 19-30. [CrossRef]
- Rikans LE, Yamano T. Mechanisms of cadmium-mediated acute hepatotoxicity. J Biochem Mol Toxicol 2000; 14: 110-7. [CrossRef]
- Axelsson B, Piscator M. Renal damage after prolonged exposure to cadmium. An experimental study. Arch Environ Health 1966; 12: 360-73. [CrossRef]
- Martynowicz H, Skoczynska A, Karczmarek-Wdowiak B, Andrzejak R. Effect of cadmium on testis function. Med Pr 2005; 56: 167-74.
- Rastogi RB, Singhal RL. Effect of chronic cadmium treatment on rat adrenal catecholamines. Endocr Res Commun 1975; 2: 87-94. [CrossRef]
- Jarup L, Alfvén T. Low level cadmium exposure, renal and bone effects-the OSCAR study. Biometals 2004; 17: 505-9. [CrossRef]
- Hassoun EA, Stohs SJ. Cadmium induced production of superoxide anion and nitric oxide, DNA single strand breaks and lactate dehydrogenase leakage in J774a. 1 cell cultures. Toxicology 1996; 112: 219-26. [CrossRef]
- Tzirogiannis, KN, Panoutsopoulos GI, Demonakou MD, Hereti RI, Alexandropoulou KN, Basayannis AC, et al. Time-course of cadmium-induced acute hepatotoxicity in the rat liver: the role of apoptosis. Archives of Toxicology 2003; 77: 694-701. [CrossRef]
- Kim MS, Kim BJ, Woo HN, Kim KW, Kim KB, Kim IK, et al. Cadmium-induced caspase-mediated cell death: suppression by Bcl-2. Toxicology 2000; 145: 27-37. [CrossRef]
- Li M, Kondo T, Zhao QL, Li FJ, Tanabe K, Arai Y, et al. Apoptosis induced by cadmium in human lymphoma U937 cells through Ca²⁺-calpain and caspase-mitochondria-dependent pathway. Journal of Biological Chemistry 2000; 275: 39702-9. [CrossRef]
- Panchal HD, Vranizan K, Lee CY, Ho J, Ngai J, Timiras PS. Early Anti-Oxidative and Anti-Proliferative Curcumin Effectson Neuroglioma Cells Suggest Therapeutic Targets. Neurochem Res 2008; 33: 1701-10. [CrossRef]
- Chen HW, Huang HC. Effect of curcumin on cell cycle progression and apoptosis in vascular smooth muscle cells. British Journal of Pharmacology 1998; 124: 1029-40. [CrossRef]
- Kuo ML, Huang TS, Lin JK. Curcumin, an antioxidant and anti-tumor promoter, induces apoptosis in human leukemia cells. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease 1996; 1317: 95-100. [CrossRef]
- Somasundaram S, Edmund NA, Moore DT, Small GW, Shi YY, Orłowski RZ. Dietary Curcumin Inhibits Chemotherapy-induced Apop-

- tosis in Models of Human Breast Cancer. *Cancer Research* 2002; 62: 3868-75.
36. Chan WH, Wu CC, Yu JS. Curcumin Inhibits UV Irradiation-Induced Oxidative Stress and Apoptotic Biochemical Changes in Human Epidermoid Carcinoma A431 Cells. *Journal of Cellular Biochemistry* 2003; 90: 327-38. [\[CrossRef\]](#)
37. Mahakunakorn P, Tohda M, Murakami Y, Matsumoto K, Watanabe H, Vajragupta O. Cytoprotective and Cytotoxic Effects of Curcumin: Dual Action on H₂O₂-Induced Oxidative Cell Damage in NG108-15 Cells. *Biol Pharm Bull* 2003; 26: 725-8. [\[CrossRef\]](#)
38. Halliwell B. Are polyphenols antioxidants or pro-oxidants? What do we learn from cell culture and in vivo studies? *Arch Biochem Biophys* 2008; 476: 107-12. [\[CrossRef\]](#)
39. Chattopadhyay D, Somaiah A, Raghunathan D, Thirumurugan K. Dichotomous effect of caffeine, curcumin, and naringenin on genomic DNA of normal and diabetic subjects. *Scientifica* 2014; 1-7. [\[CrossRef\]](#)
40. Akramiene D, Kondrotas A, Didziapetrienė J, Kevelaitis E. Effects of beta-glucans on the immune system. *Medicina (Kaunas)* 2007; 43: 597-606.
41. Souza V, Escobar Md Mdel C, Gómez-Quiroz L, Bucio L, Hernández E, Cossio EC, Gutiérrez-Ruiz MC. Acute cadmium exposure enhances AP-1 DNA binding and induces cytokines expression and heat shock protein 70 in HepG2 cells. *Toxicology* 2004; 197: 213-28. [\[CrossRef\]](#)
42. Alghasam A, Salem TA, Meki AR. Effect of cadmium pollutes water on plasma levels of tumor necrosis factor- α , interleukin-6 and oxidative status biomarkers in rats: protective effect of curcumin. *Food Chem Toxicol* 2013; 59: 160-4. [\[CrossRef\]](#)
43. Rennolds J, Malireddy S, Hassan F, Tridandapani S, Parinandi N, Boyaka PN, Cormet-Boyaka E. Curcumin regulates airway epithelial cell cytokine responses to the pollutant cadmium. *Biochem Biophys Res Commun* 2012; 417: 256-61. [\[CrossRef\]](#)
44. Taga T, Kishimoto T. Gp130 and the interleukin-6 family of cytokines. *Annu Rev Immunol* 1997; 15: 797-819. Intis dem hilit aut omnimodis isciatem nones sitatur? [\[CrossRef\]](#)