

CURCUMİN'İN STRES ÜLSERLERE ETKİSİ *

Ezel USLU

Background and Design.- Curcumin is a phenolic compound known with its antioxidant properties. In this study we have evaluated if curcumin has antiulcerogenic properties as well. For the study twenty wistar rats were evaluated. Brodie's immobility method was performed for inducing stress ulcers. Sialic acid, a component of mucus glycoproteins, protects gastric mucosa against ulcerogenic stress, via conferring resistance against proteolytic cleavage. Sialic acid determination was performed according to thiobarbituric acid assay of Warren.

Results.- We have evaluated sialic acid levels in gastric mucosa and plasma of rats. In the rats fed with curcumin dissolved in sesame oil, neither plasma nor mucosal sialic acid levels did not significantly differ from rats, which only fed sesame oil ($p>0.05$).

Conclusions.- Any protective effect against stress ulcers was not found for curcumin and hence an antioxidant property alone could not significantly modulate this process.

Uslu E. Effect of curcumin on stress ulcers. Cerrahpaşa J Med 2002; 33: 93-96.

Akut stres ülser yoğun bakım ünitesinde, şok, sepsis, respiratuar yetmezlik, yanık, kafa travması, karaciğer ve böbrek yetmezliği, büyük travma gibi çeşitli nedenlerle yatmakta olan hastalarda gastrointestinal sistem (GIS) kanamalarının en sık nedenini oluşturur. GIS kanaması akut gastrik mukozal lezyonlar neticesinde ortaya çıkar.¹ Stres ülserlerin patofizyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Ülserler, mukozal enerji eksikliği, hücre iskemisi, gastrik mukoza bariyerinin bozulması, asit fazlalığı, bikarbonat eksikliği ve safra tuzları faktörlerinin yoğunlaştığı klinik bir tablodur. Mukozal hasarın oluşabilmesi için ön şart luminal asiddir.² lezyonların diğer önemli sebebi de serbest oksijen radikalleridir. Serbest oksijen radikallerinin oluşmasında ise otonom mekanizmalar, humoral ve endokrin etkiler, gastrik mukozal akımın azalmasına bağlı gelişen iskemi-reperfüzyon hasarının rol aldığı düşünülmektedir.^{3,4,5}

Curcumin, curcuma longa bitkisinin yumrusundan elde edilir. Fenolik yapıdaki madde Hindistan'da baharat ve tıbbi ilaç ve kozmetik olarak kullanılmaktadır. İnsanlarda antiinflamatuar ve antioksidan ve antitümör, kimyasal

koruyucu etki yaptığı gösterilmiştir.^{6,7,8,9} Curcumin, büyümesi inhibe edilmiş hücreleri restore ederek apoptozisi engeller. Antioksidan özelliği fenolik yapısından ileri gelmektedir.¹⁰

Siyalik asitler (NANA) nöraminik asidden türemişlerdir. En büyük oranda membranda lokalize olan siyalik asid glikoprotein ve glikolipidlerin terminal karbohidrat komponentini oluştururlar. Fizyolojik pH'da negatif yük taşıyan molekül pozitif yüklü partiküllerin bağlanmasını sağladığı gibi hücre yüzeyinde itici güç oluşturarak agregasyonu da önler. Yüzey reseptörlerinin yapısında, glikoprotein ve glikolipidlerde antijenik bölge olarak yer alan siyalik asidin önemli bir diğer fonksiyonu biyolojik maskeleymedir.¹¹ Mukus glikoproteinlerine bağlı bulunan siyalik asid gastrik mukozayı ülserleşmeye karşı korur.¹² Mukus glikoproteinlerinin siyalilasyonu enzimatik yıkıma karşı direnç kazandırır; siyalik asid içeriği glikoprotein yıkımının indeksi olarak düşünülmektedir.^{13,14}

Bu çalışmada antioksidan özelliği bilinen curcuminin deneysel sıçan modelinde ülser koruyucu etkisinin olup olmadığı incelenerek ülser oluşum mekanizması irdelendi.

* **Anahtar Kelimeler:** Curcumin, Siyalik Asid, Stres Ülser: **Key Words:** Curcumin, Sialic Acid, Stress Ulcer: **Alındığı Tarih:** 02 Temmuz 2001; **Doç. Dr. Ezel Uslu,** İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı; **Yazışma adresi (Address):** Doç Dr Ezel Uslu, İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı; 34303, Cerrahpaşa, İstanbul.

YÖNTEM VE GEREÇLER

Çalışmada, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Laboratuvarı'ndan temin edilen, ağırlıkları 150-200 g arasında değişen Wistar Albino soyu dişi 20 sıçan deney, 10 sıçan ise kontrol grubunu oluşturdu. Stress ülser modeli olarak Brodie'nin hareketsizlik modeli kullanıldı.¹⁵ Ülser oluşturulmuş I. Gruba (n=10) 200 mg/kg susam yağında çözülmüş curcumin, II. Gruba (n=10) ise sadece susam yağı gavaj yoluyla verildi. 7 Gün süre ile beslenen ve bu süre sonunda bir gün önceden aç bırakılan sıçanlar özel hazırlanmış T şeklindeki tahtalar üzerinde yerden 15 cm yükseklikte flaster yardımı ile tamamen hareketsiz hale getirildi, 5-5,5 saat sonra anestezi altında sakrifiye edilerek mideleri laparotomi yoluyla çıkarıldı. Mide mukozasında meydana gelen hasar aşağıdaki skalada gösterildiği gibi değerlendirilerek ortalama ülser indeksi hesaplandı.

0=hiç hasar yok; 1=küçük hasar ½ mm ülser; 2=orta hasar 1-2 mm ülser; 3=geniş hasar 3-4 mm ülser; 4=büyük hasar 5-6 mm ülser.

Alınan kan ve doku örnekleri -70°C'de çalışma gününe kadar saklandı. Siyalik asid düzeyleri Warren'in tiyobarbitürik asid metodu ile tayin edildi.¹⁶ İstatistiksel değerlendirme için tek yönlü varyans analizi yapıldı ve p<0,05 anlamlı fark olarak kabul edildi.

BULGULAR

Ülser oluşturulan Grup I ve Grup II'nin ortalama ülser indeksi sırası ile 1±0,05 ve 0,9±0,04 olarak bulunmuştur. Gruplar arasında ülser şiddet indeksi açısından farklılık görülmemiştir (p>0,05).

Tablo I: Mide dokusu ve plazma siyalik asid düzeyleri

	Doku µg NANA/mg yaş doku	Siyalik asid		% artış
		% artış	Plazma mg NANA/dL	
<i>Grup I</i>				
<i>Curcumin+</i>	0.544±	184	79.5±	7.4
<i>susam yağı</i>	0.057*		7.8*	
<i>Grup II</i>				
<i>Susam</i>	0.507±	165	76.4±	3.2
<i>yağı</i>	0.067*		4.4*	
<i>Grup III</i>				
<i>Kontrol</i>	0.191±	74.0±		
	0.070	4.8		
	*p>0.05		*p>0.05	

Çalışma gruplarına ait bulgular Tablo1'de yer almaktadır. Curcumin ile beslenen sıçanların mide mukoza ve plazma siyalik asid düzeyleri sırası ile 0.544±0.057 µg NANA/mg yaş doku ve 79.5±7.8 mg/dL olarak bulunmuştur. Susam yağı ile beslenen grubun ise sırasıyla 0.507±0.067 µg NANA/mg yaş doku ve 76.4±4.4 mg/dL 'dir.

Curcumin ile beslenen ve susam yağı alan ülserli sıçanların siyalik asid düzeyleri kontrol grubuna göre plazmada sırası ile % 7.4, %3.2; dokuda ise %184 ve %165 oranında artmıştır. Dokuda göre ülser oluşumu ile birlikte siyalik asid düzeyleri kontrol grubuna göre ileri derecede artarken (p<0.001), plazmadaki artış istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur (p>0.05). Ülserli iki grup arasında da doku ve plazma siyalik asid düzeyleri açısından fark bulunmamıştır (p>0.005).

TARTIŞMA

Mukus mukozanın ülserlere karşı korunmasında önemli rol alır. Mukus glikoproteinlerine bağlı siyalik asid intrinsik vizkoziteyi artırır.^{20,21} glikoproteinlerin siyalilasyonu ile kazanılan negatif yük enzimatik yıkıma karşı direnç oluşturur. Gastrik ülserli hastalarda plazma siyalik asid düzeylerinin %7 arttığı gözlemlenmiştir.²² Siyalik asid ile HCl atılımı arasında ilişki olmamasına rağmen pepsin salınımı ile korelasyon tesbit edilmiştir. Bu sebeple bazal siyalik asid atılımı proteolitik aktivite ile ilişkilidir; çözümlü glikoproteinlerin göstergesi²³ ve mukus erozyonu için marker olarak düşünülmektedir.^{24,25}

Fizyolojik olaylar sırasında ortaya çıkan serbest radikaller antioksidan aktivite ile tutulur.^{17,18,19} Curcuminin yapısında, azid, halopiroksil, Br₂⁻ radikalleri ile birlikte birçok reaktif oksidanla reaksiyona giren fenolik OH grubu yer alır.

Çalışmamızda ülser şiddet indeksi 1 olan, küçük hasarlı sıçanlarda curcumin ile beslenmenin doku ve serum siyalik asid içeriğini değiştirmedeği görülmüştür. Fenolik yapıda ve antioksidan özellikteki curcuminin stres ülser-

lerini etkilememesi mekanizmasının oksijen radikallerinin üretimi olmadığını düşündürmektedir. Buna karşılık ülser oluşumu ile birlikte dokuda siyalik asid artmıştır. Mukoza glikoproteinlerine proteolize karşı koruyucu özellik kazandıran siyalik asidin artması mekanizmanın proteolitik aktivite ile yakın ilişkisi olduğunu göstermektedir. Membrana bağlı siyalik asid siyalidaz enzimi vasıtasıyla hidroliz edilerek plazmaya çıkar. Ülserleşme ile birlikte siyalik asid içeriği dokuda büyük oranda artmasına rağmen plazmadaki artış aynı oranda bulunmamıştır. Çalışmamız Okajima ve arkadaşlarının %7'lik artış tespit ettikleri çalışma ile uyum içerisindedir. Bu durumda ülser iyileşmesi sürecinin takip edilerek dokuda yükselen miktarların plazmaya geçişinin izlenmesi konuya açıklık getirebilir. Çalışmamızda ülser şiddet indeksi=1, az hasarlı olarak bulunmuştur. Daha şiddetli ülser modeli sonuçları farklı etkileyebilir. Çalışmada dikkati çeken diğer bir nokta istatistiksel olarak anlamlı tespit edilemese de susam yağının doku ve plazma siyalik asid düzeylerini etkilemesi veya curcuminin ülser oluşumunu arttırması söz konusu olabilir.

Sonuç olarak hareketsizlik modeli ile oluşturulan stres ülserlerde antioksidan özellikteki curcuminin ülser önleyici etkisi olmadığı, artan siyalik asid düzeylerinin ülser oluşumunun radikal üretimi ile değil proteolitik aktivite ile açıklanabileceği görülmüştür.

ÖZET

Curcumin antioksidan özellikleri ile tanınan fenolik yapıda bir maddedir. Mukus glikoproteinlerinin yapısında yer alan siyalik asid mukozayı proteolitik yıkıma karşı korur. Bu çalışmada curcuminin ülser oluşumunda etkisi olup olmadığı incelendi. Bu çalışmada 20 Wistar Albino soyu sıçanda Brodie'nin hareketsizlik modeli ile stres ülser oluşturularak mide mukozaya ve plazma siyalik asid düzeyleri tayin edildi. Siyalik asid ölçümleri Warren'in tiyobarbitürik asid metodu ile yapıldı. Curcumin ile beslenen sıçanların plazma ve doku siyalik asid düzeyleri susam yağı ile beslenen gruba göre farklı olmadığı tespit edildi ($p>0.005$). Çalışmanın

sonucunda curcuminin stres ülserlere karşı koruyucu etkisi olmadığı, bu ülser oluşumunun antioksidan mekanizma ile açıklanamayacağı, ortaya çıkmıştır.

KAYNAKLAR

1. Cheung LY. Pathogenesis, prophylaxis and treatment of stress gastritis. *Am J Surg* 1988; 156:437-440.
2. Merserau WA, Hinshey EJ. Effect of gastric acidity on gastric ulceration induced by heamorrhage in the rat, utilizing a gastric chamber technique. *Gastroenterology* 1973; 64:1130-1135.
3. Salim AS. Removing oxygen derived free radicals stimulates healing of ethanol induced erosive gastritis in the rat. 1990; 47: 24-28.
4. Andrews FJ, Malcontenti C, O'Brien PE: Segue of gastric mucosal injury following ischemia and reperfusion: The role of reactive oxygen metabolites. *Gastroenterology* 1991;100:25.
5. Smith SM, Grisham MB. Gastric mucosal injury in the rat. Role of iron and xanthine oxidase. *Gastroenterology* 1987;92:950-956.
6. Kunchandy E, MNA Rao. Oxygen radical scavenging activity of curcumin. *Int J Phameceut* 1990;58:237-240.
7. Srivastava R, Srimal RC. Modification of certain inflammation induced biochemical changes by curcumin. *Indian J Med Res* 1985;81:215-223.
8. Awasthi S, Srivastawa SK, Piper JT, Singhal SS, ChaubeyM, AwasthiYC. Curcumin protects against 4-hydroxy-2-trans-nonenal-induced cataract formation in the rats lenses. *Am J Clin Nutr* 1996; 64:761-766.
9. Gali HU, Perchellet EM, Kish DS, Perchellet JM. Hydrolyzable tannins: potent inhibitors of hydroperoxide production and tumor promotion in mause skin treated with 12-O- tetradecanoylphorbol-13-acetate in vivo. *Int J Cancer* 1992; 51: 425-432.
10. Sharma OP. Antioxidant activity of curcumin and related compounds. *Biochemical Pharmacology* 1976; 25: 1811-1812.
11. Schauer R. Sialic acids. *Trends Biochem* 1985;7:357-360.
12. Somasundaram K, Ganguly AK. Gastric mucosal protection during restraint stress in rats: alteration in gastric adherent mucus in gastric secretion. *Hepatogastroenterology* 1985;32:24-26.
13. Parker N, Tsai HH, Ryder SD, Raouf AH, Rhodes JM. Increased rate of sialylation of colonic mucin by cultured ulcerative colitis mucosal explants. 1995; 56:52-56.

14. Sobhani I, Denizot Y, Hoclaf S, Rigaut D, Vatie J, Benveniste J, Lewin MJ, Mignon M. Gastric secretion of platelet activating factor and precursors in healthy humans: effect of pentagastrin. *Gut* 1993;34:1051-1056.
15. Brodie DA, Hanson HM. A study of the factors involved in the production of gastric ulcers by the restraint technique. *Gastroenterology* 1960;38:353-360.
16. Warren L. The thiobarbituric acid assay for sialic acid. *J Biol Chem* 1959;234:1971-1976.
17. Priyadarsini KI. Free radical reactions of curcumin in membrane models. *Free Radic Biol Med* 1997;23:838-843.
18. Subramanian M, Sreejayan N, Rao MNA, Devsagayam TPA, Singh BB. Diminution of singlet oxygen-induced DNA damage by curcumin and related antioxidants. *Mutat Res* 1994;311:249-255.
19. Barry Halliwell and John M C Gutteridge. *Free Radicals in Biology and Medicine*, Third edition p 646,647, Oxford, University Press, 2000.
20. Ahmad F, McPhie P. The intrinsic viscosity of glycoproteins. *Int J Biochem* 1980;11:91-96.
21. Schauer R. Chemistry, metabolism and biological functions of sialic acids. *Advances in carbohydrate and biochemistry* 1985;40:218-219.
22. Okajima K, Oyama H, Kimura K, Maeda K, Obata S, Ogata Y, Okabe H, Koga S, Takatsuki K. Plasma concentration of polymorphonuclear leukocyte elastase-alpha-1-proteinase inhibitor complex in patients with gastric ulcer. *Rinsho Byori* 1990; 38: 901-905.
23. Vatie J, Poitevin C, Pasquier MC, Vitre MT, Olivier A, Sfedj D, Mignon M. Gastric functional exploration. Comparison between secretory results in 72 non-ulcer dypeptic patients and 289 non-operated duodenal ulcer patients. Predictive criteria for the efficacy of fundus vagotomy in duodenal ulcer. *Gastroenterol Clin Biol* 1991;15:727-734.
24. Vatie J, Poitevin C, Mignon M. Sialic acid content and proteolytic activity in gastric juice in humans. An approach for appreciating mucus glycoprotein erosion. *Dig Dis Sci* 1988; 33: 144-151.
25. Vatie J, Poitevin C, Mignon M. Is the reduction of the intragastric output of sialic acid bound to glycoproteins of the mucus an index to its gastric protective effect? *Gastroenterol Clin Biol* 1987;11:483-487.