

KURKUMİN İÇERİKLİ DOĞAL ANTİBAKTERİYEL TOPİKAL KREMİN ÜRETİMİ VE ANTİBAKTERİYEL ÖZELLİKLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Yusuf CEYLAN^{1,a,*}, Nesrin KORKMAZ^{2,b}, Hanife ABAKAY^{3,c}, Tuğba DERE^{4,d}, İrem Sümeyye GELDI^{4,e}

¹Bartın Üniversitesi, Fen Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, Genetik Anabilim Dalı, Bartın, Türkiye

²Yozgat Bozok Üniversitesi, Kenevir Araştırma Enstitüsü, Temel Bilimler ve Sağlık Anabilim Dalı, Yozgat, Türkiye

³Kayseri Üniversitesi, İncesu Ayşe ve Saffet Arslan Sağlık Hizmetleri MYO, Kayseri

⁴Yozgat Bozok Üniversitesi, Sarıkaya Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Yüksekokulu, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon, Bölümü, Yozgat

*Corresponding Author:
E-mail: yceylan@bartin.edu.tr

(Received 19th July 2025; accepted 28th July 2025)

a:  ORCID 0000-0001-8186-7252, b:  ORCID 0000-0002-7896-1042, c:  ORCID 0000-0003-4047-796, d:  ORCID 0000-0002-3048-9113, e:  ORCID 0000-0002-2922-8389

ÖZET. Geçmişten günümüze bitki ve bitki bileşenleri beslenme amacıyla kullanımlarının yanında tıbbi amaçlarla da kullanılmaktadır. Özellikle sekonder metabolit içeriği bakımından zengin içeriğe sahip olan bitkilerin insan sağlığını korumak amacıyla ve hastalıkların tedavisinde kullanıldığı bilinmektedir. Kurkumin, zerdeçal bitkisinde bulunan ve tıbbi amaçlar için de kullanıldığı bilinen bir pigmenttir. Çalışmamızda topikal kremlerde kullanılan kimyasal bileşenlere alternatif olarak kurkuminin de kullanılabilmesinin gösterilmesi amaçlanmıştır. Çalışmamızda kurkumin içeriği birbirinden farklı olan iki topikal kremin, insanlarda enfeksiyona sebep olan iki gram pozitif (*Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*) ve iki gram negatif (*Salmonella enteridis*, *Escherichia coli*) bakteri suşuna karşı olan antibakteriyel etkileri incelenmiştir. Elde edilen bulgulara göre kurkumin içeriği bakımından düşük konsantrasyona (1 g kurkumin içeren krem) sahip olan kremin tüm bakterilere karşı bakteriyostatik etki gösterdiği, yüksek konsantrasyona (2 g kurkumin içeren krem) sahip olan kremin ise, tüm bakterilere karşı bakteriyostatik etki göstermesinin yanında *Salmonella enteridis* ve *Staphylococcus aureus* suşlarına karşı bakterisidal etki de gösterdiği tespit edilmiştir. Sonuç olarak, önemli antibakteriyel etkisi bulunan kurkuminin özellikle antibakteriyel amacı ile kullanılan topikal kremlere önemli bir kaynak olacağı düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Antibakteriyel, Doğal krem, Kurkumin, Topikal krem, Zerdeçal

GİRİŞ

İnsanoğlu, eski zamanlardan günümüze, bitkileri ve bitkisel ürünleri beslenme, ısınma, barınma ve tıbbi kullanım amaçları ile kullanmaktadır. Bitkilerin tedavi amacı ile kullanıldığına dair M.Ö. 5000’li yıllarda iki yüz elli bitkinin kaydı tespit edilmiştir [1, 2]. Bitki kökleri, çiçekleri ve yaprakları kullanılarak elde edilen ekstraktların özellikle yara tedavisinde kullanıldığı ve yara iyileşmesini olumlu etkilediği birçok çalışma ile

gösterilmiştir [3, 5]. Bitki ekstraktlarının içeriğinde bulunan flavonoidler, alkaloidler, terpenler gibi sekonder metabolitlerin yara iyileşmeyi hızlandırıcı etkileri olan, fibroblastları uyaran ve kolajen sentezini arttıran etkilerinin yanında bakteri enflamasyonuna karşı antibakteriyel etkilere sahip oldukları bilinmektedir [1, 3].

Yara, canlı dokuda meydana gelen fonksiyonel ve anatomik bütünlüğün bozulmasıdır ve özellikle kronikleşen yaralar yaşam kalitesini olumsuz etkilemektedir. Yaraların iyileşmesi ve dokuda meydana gelmesi muhtemel oksidatif zarardan korunması için özellikle antioksidan içeren bileşiklerin topikal olarak uygulanmasının faydalı olduğuna dair birçok çalışma yapılmıştır [3, 4, 6]. Günümüzde deri enfeksiyonları yaygın olarak görülmekte ve bunların tedavisinde kullanılan çok sayıda antimikrobiyal ajan olmasına rağmen uygulayıcılar için halen birçok terapötik zorluklar ortaya çıkmaktadır. Çoklu ilaca dirençli bakteri, virüs ve mantar suşları ile ilgili artan endişeler nedeniyle yeni antimikrobiyal araçların geliştirilmesine olan ihtiyaç önemli ölçüde artış göstermiştir [7, 8]. Bakterilerin antibiyotiklere karşı oluşturdukları ve her geçen gün artmakta olan antibakteriyel direncin azaltılması amacıyla son yıllarda, doğal antimikrobiyal bileşenler içeren besin ve bitki ekstraktları daha fazla araştırılmaktadır [1, 2].

Kurkumin, zencefilgiller (Zingiberaceae) familyasından zerdeçal (*Curcuma longa*) bitkisinin toprak altı yapısı olan rizomlarından elde edilen sarı renkli biyoaktif, polifenolik bir pigmenttir. Zencefil familyasına ait olan bu ailenin ana bileşeni ve bitkiye sarı rengini veren biyoaktif bileşen, üç farklı türevden meydana gelmektedir. Bu aktif bileşenler kurkuminoid kurkumin, demethoksikurkumin ve bisdemethoksikurkumin olarak bilinmektedir [9, 12].

Kurkumin gıda olarak kullanımının yanı sıra, Çin ve Güneydoğu Asya'da tıbbi amaçla kullanılan geleneksel bir bitki türüdür [13, 14]. Son yıllarda tamamlayıcı alternatif tıp ajanlarından biri olarak kullanılan kurkumin, asidik, suda hemen hemen çözünmeyen, doğal sarı renkli ve yağda çözünen bir pigmenttir [15]. Kurkuminin antioksidan, antikarsinogenik, antiviral, antifungal ve antienflamatuvar etkileri içeren biyolojik aktivitelere sahip olduğu daha önceki çalışmalarda bildirilmiştir [9, 11, 16, 20]. Kurkuminin kanser, kardiyovasküler hastalıklar, enflamatuvar bağırsak hastalıkları, obezite, sedef hastalığı ve romatoid artrit gibi enflamasyonla ilişkili hastalıklarda etkili olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur [14, 18, 21, 25]. Ayrıca kurkuminin çözünürlüğü ve kolay dağılabilmesi ile gelişmiş bir antibakteriyel aktivite göstermektedir. Kurkumin, bakteri hücre duvarına tutunarak hücre duvarının bütünlüğünü bozmakta ve, hücrenin içine nüfuz etmektedir, daha sonra organellerin yapısını bozarak antibakteriyel etkisini göstermektedir [22, 26, 29]. Terapötik kullanım amaçlarına rağmen, kurkuminin sulu çözeltideki kararsızlığı ve insan vücudunda zayıf absorpsiyon göstererek hızlı sistemik eliminasyonu bu bitkinin biyoyararlılığını düşürerek, terapötik ajan olarak kullanımını engellemektedir. Kurkumin zerdeçal gibi bitkisel takviye olarak kullanılmasının yanında [30] sabun, deterjan, krem, losyon ve parfümlerde koku bileşeni olarak da kullanılmaktadır [31, 32].

Günümüzde enfeksiyon gelişmesini engellemeye yönelik antibakteriyel veya antibiyotik içeren ilaçlar, ağrı ve gerginliği azaltmak amacıyla lokal topikal anestezi kremler kullanılmaktadır [33, 34]. Özellikle radyoterapi veya kemoterapiden sonra kronik enflamatuvar reaksiyonları hafifletmek için nonsteroid antienflamatuvar ilaçlar önerilmektedir. Kurkuminin radyoterapi ve kemoterapi sırasında ve sonrasında enflamasyonun yönetimine yardımcı olabileceği gösterilmiştir [14, 15, 35, 36]. Kurkumin siklooksijenaz-2, indüklenebilir nitrik oksit sentaz ve nükleer faktör gibi çeşitli enflamatuvar mediatörleri hedefleyerek, proenflamatuvar ve profibrotik sitokinlerin

salınımını azaltmakta ve kronik serbest radikal üretimini baskılamaktadır [35, 37]. Kurkumin içeriğinin antienflamatuvar özelliği daha önceki çalışmalarda vurgulanmıştır. Ayrıca antienflamatuvar olarak bitkisel ürünlerden krem elde edilmesiyle ilgili de kanıtlar mevcuttur. Hayvan çalışmalarında kurkumin içerikli kremin oksidatif stresi azalttığı ve kandaki IL-1 β , IL-6, TNF- α , PGE-2 ve NF-kB miktarını bloke ettiği, [38] osteoartrit ile ilişkili diz ağrılı bireylerde kurkumin içerikli kremin ağrı şiddetinin azaltılmasında etkili olduğu vurgulanmıştır [33].

Çalışmamızda farklı oranlarda kurkumin içeren doğal krem hazırlanarak, iki gram pozitif (*Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*), iki gram negatif (*Salmonella enteridis*, *Escherichia coli*) bakteri suşuna karşı antibakteriyel özellikleri incelenmiştir.

MATERYAL ve METOT

Kurkumin İçerikli Kremlerin Hazırlanması

1. Krem karışımı: Bu krem karışımı için 1 g kurkumin, 25 g bal mumu, 100 mL su, 100 mL zeytin yağı kullanılmıştır. Zeytin yağı ve bal mumu aynı beher içerisinde, diğer bir beherde su ve kurkumin iyice karıştırılarak 80°C'ye kadar ısıtılmıştır. Su ve kurkumin karışımı yavaş yavaş zeytinyağı, balmumu karışımı üzerine ilave edilerek mekanik karıştırıcıda soğuyana kadar yüksek hızda karıştırılmıştır. Kıvamlı karışım steril cam kaplara alınarak muhafaza edilmiştir.

2. Krem karışımı: Bu krem karışımı için 2 g kurkumin, 25 g bal mumu, 100 mL su, 100 mL zeytin yağı kullanılmıştır. Zeytin yağı ve bal mumu aynı beher içerisinde, diğer bir beherde su ve kurkumin iyice karıştırılarak 80°C'ye kadar ısıtılmıştır. Su ve kurkumin karışımı yavaş yavaş zeytinyağı, balmumu karışımı üzerine ilave edilerek mekanik karıştırıcıda soğuyana kadar yüksek hızda karıştırılmıştır. Kıvamlı karışım steril cam kaplara alınarak muhafaza edilmiştir.

Krem karışımları incelendiğinde 2. krem içeriğindeki 2 g kurkuminden dolayı daha katı bir karışım şeklinde olduğu görülmüştür. Şekil 1'de elde edilen iki karışımın son halleri görülmektedir.



Şekil 1. Elde edilen krem karışımları (Sağdaki 1. Krem Karışımı, soldaki 2. Krem Karışımı)

Minimum İnhibisyon Konsantrasyonun (MİK) Belirlenmesi

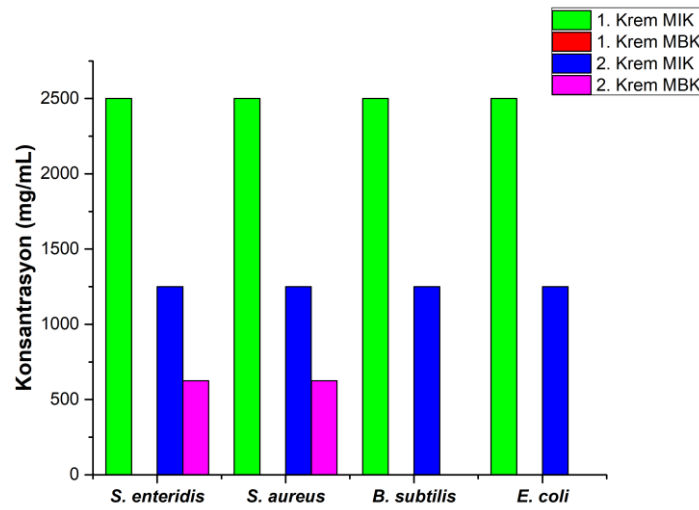
Her iki krem minimum konsantrasyonda antibakteriyel özelliklerinin belirlenmesi için Bartın Üniveritesi, Fen Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü stoklarında bulunan gram pozitif (*Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*), ve gram negatif (*Salmonella enteridis*, *Escherichia coli*) bakteri suşları Luria Bertani (LB) broth besiyerinde McFarland değeri 0,5 olacak şekilde büyütülmüştür. Her iki krem içeriğinde yağ olması nedeni ile organik bir çözücü olan %10 dimetil sülfoksit (DMSO) ile çözümlenerek, uygulama konsantrasyonu 2500 µg/mL olacak şekilde hazırlanmıştır. Kremin içeriğinde yer alan zeytin yağı ile çözünen kurkuminin, sulu bir çözeltide etkisini gösterebilmesi için uygulama konsantrasyonunda ise bakterilere herhangi bir zarar vermeyen, organik çözücü tercih edilmiştir. Steril 96 kuyucuklu plakanın ilk kuyucuğuna aynı hacimde steril LB broth ve krem çözeltisi eklenerek son uygulama konsantrasyonu 78,125 µg/mL olacak şekilde seri dilüsyon yöntemi seyreltme yapılmıştır. Tüm uygulama kuyucuklarına McFarland değeri 0,5 olarak ayarlanan bakteri suşları eklenerek, deney düzeneği 37°C’de bir gece inkübasyona bırakılmıştır [39].

Minimum Bakterisidal Konsantrasyonun (MBK) Belirlenmesi

MİK deney düzeneğinin inkübasyon süresi sonunda, bakteri üremesi olmadığı düşünülen kuyucuklardan alınan karışım Nutrient agar besiyerine ekim yapılarak, bakterisidal ya da bakteriyostatik konsantrasyonlar belirlenmiştir [39].

BULGULAR VE TARTIŞMA

Çalışma sonucu elde edilen veriler doğrultusunda birinci krem tüm bakteriler için 2500 µg/mL konsantrasyonunda bakteri büyümesini inhibe edici etki gösterdiği belirlenmiştir. İkinci krem ise tüm suşlara karşı 1250 µg/mL konsantrasyonda bakteri büyümesini inhibe edici etki gösterdiği belirlenirken, *S. enteridis* ve *S. aureus* suşlarına karşı 625 µg/mL konsantrasyonda bakterisidal etki gösterdiği tespit edilmiştir (Şekil 2).



Şekil 2. 1. ve 2. krem karışımlarının gram pozitif ve gram negatif bakteriler üzerine etkileri

Topikal antibakteriyeller, sistemik ajanlara göre bariz avantajlarından dolayı genellikle yüzeysel piyodermaların ve minör yara enfeksiyonlarının tedavisi ve önlenmesi için tercih edilen ajanlardır. Farklı cilt enfeksiyonlarının tedavisi için çok sayıda topikal antibiyotik formülasyonu mevcuttur. Son zamanlarda doğal içerikli ürünlere olan ilginin artması doğal içerikli yeni formülasyon çalışmalarının artmasına neden olmuştur [1, 2, 6, 40, 41]. Zerdeçalın aktif bileşeni olan kurkumin, birçok çalışmada antibakteriyel aktivitesi açısından incelenmiştir [26, 42]. Güneş ve ark. kurkuminin *B. subtilis*, *Enterococcus faecalis*, *E. coli*, *Klebsiella pneumonia* ve *S. aureus* gibi birçok bakteriye karşı bakterisidal etkisinin yanı sıra, *Pseudomonas aeruginosa* bakterisine karşı da etkili olduğunu tespit etmişlerdir [43]. Wang ve ark. bir çalışmada kurkuminin özellikle test edilen bakteri suşlarına karşı inhibitör etki gösterdiği ancak *S. aureus* üzerinde daha etkili olduğunu vurgulamışlardır [44]. Çalışmamızda kullandığımız suşlardan gram pozitif bakterilerden *S. aureus*, gram negatif suşlardan ise *S. enteridis* suşlarına karşı bakterisidal etki belirlenmiştir. Adamzack vd. (2020) tarafından standart ve klinik bakteri kökenlerine karşı mikrodilüsyon yöntemi ile antibakteriyel aktivite incelenmiş ve MİK değerleri, *S. aureus* için 0,25 mg/mL, *E. faecalis* için 0,50 mg/mL, *E. coli* ve *Klebsiella pneumoniae* için 2 mg/mL, *P. aeruginosa* ve *Stenotrophomonas maltophilia* için 5 mg/mL olarak tespit etmişlerdir [45]. Kurkumin ile yapılan antibakteriyel çalışmalar incelendiğine, çalışmamız sonucunda elde edilen verilerin literatür verileri ile uyum gösterdiği görülmüştür.

Kurkuminin bakterilerin hücre duvar bütünlüğünü bozarak, hücre içerisinde hayati önemi olan enzim, protein ve organeller ile etkileşim kurduğu bilinmektedir [26, 29]. Birinci krem (2500 µg/mL) tüm bakterilere karşı bakteriyostatik etki gösterdiği, ikinci krem ise tüm bakterilere karşı daha düşük konsantrasyonlarda (1250 µg/mL) bakteriyostatik, *S. enteridis* ve *S. aureus* suşlarına karşı (625 µg/mL) bakterisidal etki gösterdiği görülmüştür. Her iki krem tüm bakterilere karşı bakteriyostatik özelliklerinin aynı konsantrasyonlarda olması etki mekanizmalarının da benzer olduğunu göstermektedir. Kurkumin içeriği arttırıldığında elde edilen krem antibakteriyel etkisi artarken aynı zamanda krem kıvamının katılaştığı görülmüştür. Kurkumin içeren krem doğal içerikli olması ve antibakteriyel özellik göstermesi, yüzeysel piyodermaların ve minör yara enfeksiyonlarının tedavisi ve önlenmesi amacı ile kullanılabilir olacağını düşündürmektedir. Krem formülasyonu üzerinde yapılacak ileri araştırmalar ile çalışma, ürüne dönüştürülebilir.

SONUÇ

Bakteri kaynaklı enfeksiyonlar yara bakımı ve tedavisinde en önemli problem arasında yer almaktadır. Yara bakımında enfeksiyonların oluşumunu engellemek için sentetik antibakteriyel ajanlar kullanılmaktadır. Son yıllarda ise kimyasal ajanlar yerine bitki kaynaklı ya da yeşil sentez yolu ile elde edilen bileşenler kullanılmaktadır. Zerdeçal bitkisinden elde edilen kurkumin de bu amaçla kullanılan bitkisel bileşenlere örnektir. Kurkumin antioksidant, antikarsinogenik, antiviral, antifungal, antibakteriyel ve antiinflamatuvar gibi biyolojik aktivitelere sahip olduğu bildirilen kurkuminin, uygun ilaç form ve yoğunluklarının belirlenmesi durumunda, topikal tedavilerde kullanılan sentetik ve kimyasal tedavi yöntemlerine alternatif olabileceği düşünülmektedir.

Teşekkür. Çalışma için finansal destek TÜBİTAK–2209-A üniversite öğrencileri araştırma projeleri desteği tarafından sağlanmıştır (1919B012105492). Çalışmamıza finansal destek sağlayan TÜBİTAK’a, deneylerin gerçekleştirilmesine olanak sağlayan Yozgat Üniversitesi ve Bartın Üniversitesi ilgili birimlerine teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

- [1] Göktaş, Ö., Gıdık, B. (2019). Tıbbi ve Aromatik Bitkilerin Kullanım Alanları. Bayburt Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi, 2: 145–151.
- [2] İnal, Ö. (2023). Yeşil Kozmetikler. Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi. <https://doi.org/10.33483/jfpau.1230565>.
- [3] Özkorkmaz, E., Özay, Y. (2009). Yara İyileşmesi ve Yara İyileşmesinde Kullanılan Bazı Bitkiler. Türk Bilimsel Derlemeler Dergisi, 2: 63–67.
- [4] Sürme, Y., Çürük, G. (2020). Yara Bakımında Fitoterapi: Çay Ağacı Yağı. ERÜ Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi, 7: 35–41.
- [5] Bedir, A., Turgut, F. (2021). Veteriner Fitoterapide Yara Bakımında Yaygın Olarak Kullanılan Bitkiler. Bozok Veterinary Sciences, 2: 73–79.
- [6] Sağlam, K., Düz, E., Mayıs, O., Veteriner, Ü., Cerrahi, F., Dalı, A.-Samsun, Y.Y. Üniversitesi, Meslek, G., Okulu-Van, Y. (2012). Propolisin Yara İyileşmesine Etkileri. The Journal of Faculty of Veterinary Medicine, 75–83.
- [7] Sellar, R.S., Peggs, K.S. (2012). Management of multidrug-resistant viruses in the immunocompromised host. British Journal of Haematology, 156: 559–572. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2011.08988.x>.
- [8] Gulshan, K., Moyo-Rowley, W.S. (2007). Multidrug Resistance in Fungi. Eukaryotic Cell, 6: 1933–1942. <https://doi.org/10.1128/EC.00254-07>.
- [9] Bose, S., Panda, A.K., Mukherjee, S., Sa, G. (2015). Curcumin and tumor immune-editing: Resurrecting the immune system. Cell Division, 10: 1–13. <https://doi.org/10.1186/S13008-015-0012-Z/FIGURES/1>.
- [10] Hatcher, H., Planalp, R., Cho, J., Torti, F. M., Torti, S. V. (2008). Curcumin: From ancient medicine to current clinical trials. Cellular and Molecular Life Sciences, 65: 1631–1652. <https://doi.org/10.1007/s00018-008-7452-4>
- [11] Pulido-Moran, M., Moreno-Fernandez, J., Ramirez-Tortosa, C., Ramirez-Tortosa, Mc. (2016). Curcumin and Health. Molecules, 21: 264. <https://doi.org/10.3390/molecules21030264>.
- [12] Günaydın, A., Özdemir, Z. (2023). Kurkumin Etken Maddesinin Etkileri ve Kalite Kontrol Çalışmaları. Dünya Sağlık ve Tabiat Bilimleri Dergisi, 6: 14–21.
- [13] Nahar, P.P., Slitt, A.L., Seeram, N.P. (2015). Anti-Inflammatory Effects of Novel Standardized Solid Lipid Curcumin Formulations. Journal of Medicinal Food, 18: 786–792. <https://doi.org/10.1089/jmf.2014.0053>.
- [14] Zhang, Y., Jiang, X., Peng, K., Chen, C., Fu, L., Wang, Z., Feng, J., Liu, Z., Zhang, H., Liang, G., Pan, Z. (2014). Discovery and evaluation of novel anti-inflammatory derivatives of natural bioactive curcumin. Drug Design, Development and Therapy, 8: 2161–2171. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S69914>.
- [15] Kumar, A., Sharma, N. (2015). Comparative efficacy of piperine and curcumin in deltamethrin induced splenic apoptosis and altered immune functions. Pesticide Biochemistry and Physiology, 119: 16–27. <https://doi.org/10.1016/J.PESTBP.2015.03.003>.
- [16] Hewlings, S., Kalman, D. (2017). Curcumin: A Review of Its Effects on Human Health. Foods, 6: 92. <https://doi.org/10.3390/foods6100092>

- [17] Noorafshan, A., Ashkani-Esfahani, S. (2013). A Review of Therapeutic Effects of Curcumin. *Current Pharmaceutical Design*, 19: 2032–2046. <https://doi.org/10.2174/138161213805289273>.
- [18] Giordano, A., Tommonaro, G. (2019). Curcumin and Cancer. *Nutrients*, 11: 2376. <https://doi.org/10.3390/NU11102376>.
- [19] Prasad, S., Gupta, S. C., Tyagi, A. K. (2017). Curcumin, a component of golden spice: From bedside to bench and back. *Biotechnology Advances*, 35: 787–804. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2017.07.003>.
- [20] Kunnumakkara, A. B., Bordoloi, D., Padmavathi, G., Monisha, J., Roy, N. K., Prasad, S., Aggarwal, B. B. (2017). Curcumin, the golden nutraceutical: Multitargeting for multiple chronic diseases. *British Journal of Pharmacology*, 174: 1325–1348. <https://doi.org/10.1111/bph.13621>.
- [21] Nelson, K. M., Dahlin, J. L., Bisson, J., Graham, J., Pauli, G. F., Walters, M. A. (2017). The essential medicinal chemistry of curcumin: Miniperspective. *Journal of Medicinal Chemistry*, 60: 1620–1637. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.6b00975>.
- [22] Lopresti, A. L. (2018). The problem of curcumin and its bioavailability: Could its gastrointestinal influence contribute to its overall health-enhancing effects? *Advances in Nutrition*, 9: 41–50. <https://doi.org/10.1093/advances/nmx011>.
- [23] Gupta, S. C., Patchva, S., Aggarwal, B. B. (2013). Therapeutic roles of curcumin: Lessons learned from clinical trials. *The AAPS Journal*, 15: 195–218. <https://doi.org/10.1208/s12248-012-9432-8>.
- [24] Devassy, J. G., Nwachukwu, I. D., Jones, P. J. (2015). Curcumin and cancer: Barriers to obtaining a health claim. *Nutrition Reviews*, 73: 155–165. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuu063>.
- [25] Vareed, S. K., Kakarala, M., Ruffin, M. T., Crowell, J. A., Normolle, D. P., Djuric, Z., Brenner, D. E. (2008). Pharmacokinetics of curcumin conjugate metabolites in healthy human subjects. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 17: 1411–1417. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-07-2693>.
- [26] Shoba, G., Joy, D., Joseph, T., Majeed, M., Rajendran, R., Srinivas, P. S. (1998). Influence of piperine on the pharmacokinetics of curcumin in animals and human volunteers. *Planta Medica*, 64: 353–356. <https://doi.org/10.1055/s-2006-957450>.
- [27] Anand, P., Kunnumakkara, A. B., Newman, R. A., Aggarwal, B. B. (2007). Bioavailability of curcumin: Problems and promises. *Molecular Pharmaceutics*, 4: 807–818. <https://doi.org/10.1021/mp700113r>.
- [28] Reddy, R. C., Vatsala, P. G., Keshamouni, V. G., Padmanaban, G., Rangarajan, P. N. (2005). Curcumin for malaria therapy. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 326: 472–474. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2004.11.051>.
- [29] Aggarwal, B. B., Sung, B. (2009). Pharmacological basis for the role of curcumin in chronic diseases: An age-old spice with modern targets. *Trends in Pharmacological Sciences*, 30: 85–94. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2008.11.002>.
- [30] Menon, V. P., Sudheer, A. R. (2007). Antioxidant and anti-inflammatory properties of curcumin. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 595: 105–125. https://doi.org/10.1007/978-0-387-46401-5_3.
- [31] Banerjee, M., Tripathi, L. M., Srivastava, V. M., Puri, A., Shukla, R. (2003). Modulation of stress-induced immune responses by curcumin in rats. *International Immunopharmacology*, 3: 593–600. [https://doi.org/10.1016/S1567-5769\(02\)00228-8](https://doi.org/10.1016/S1567-5769(02)00228-8).
- [32] Wei, X., Senanayake, T. H., Warren, G., Vinogradov, S. V. (2013). Hyaluronic acid-based nanogel-drug conjugates with enhanced anticancer activity designed for targeted delivery through the CD44 receptor. *Molecular Pharmaceutics*, 10: 3655–3664. <https://doi.org/10.1021/mp400232c>.
- [33] Wang, Y. J., Pan, M. H., Cheng, A. L., Lin, L. I., Ho, Y. S., Hsieh, C. Y., Lin, J. K. (1997). Stability of curcumin in buffer solutions and characterization of its degradation products.

- Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 15: 1867–1876. [https://doi.org/10.1016/S0731-7085\(96\)02024-9](https://doi.org/10.1016/S0731-7085(96)02024-9).
- [34] Sahu, A., Kasoju, N., Bora, U. (2008). Fluorescence study of the curcumin–casein micelle complexation and its application as a drug nanocarrier to cancer cells. *Biomacromolecules*, 9: 2905–2912. <https://doi.org/10.1021/bm800683r>.
- [35] Shehzad, A., Lee, J., Huh, T. L., Lee, Y. S. (2013). Curcumin in various cancers. *BioFactors*, 39: 56–68. <https://doi.org/10.1002/biof.1041>.
- [36] Sahni, N., Tirvengadam, D. D., Misra, R., Raj, R., Mehra, N. K., Jain, N. K. (2016). Controlled release of curcumin using nanocarriers. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 42: 1482–1491. <https://doi.org/10.3109/03639045.2015.1135359>.
- [37] Rajasekaran, S. A. (2011). Therapeutic potential of curcumin in gastrointestinal diseases. *World Journal of Gastrointestinal Pathophysiology*, 2: 1–14. <https://doi.org/10.4291/wjgp.v2.i1.1>.
- [38] Goel, A., Kunnumakkara, A. B., Aggarwal, B. B. (2008). Curcumin as “Curecumin”: From kitchen to clinic. *Biochemical Pharmacology*, 75: 787–809. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2007.08.016>.