

کورکومین (مستخرج از زردچوبه) و اثرات درمانی آن

آرزو خسروجردی^۱، کاظم مشایخی^۲، هادی زارع مرزونی^{۳*}

۱. گروه ایمونولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.
۲. کمیته تحقیقات دانشجویی، گروه ایمونولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
۳. مرکز تحقیقات ایمونولوژی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.

چکیده

زمینه و هدف: استفاده از داروهای گیاهی در سال‌های اخیر رو به افزایش است. بنابراین تلاش برای بازنگری و احیای این داروهای قدیمی امری منطقی است و شناخت مکانیسم فعالیت آن‌ها می‌تواند منجر به شکل‌گیری و پذیرش درمان‌های جدید برای بسیاری از بیماری‌ها شود. کورکومین مهم‌ترین جزء تشکیل‌دهنده زردچوبه است. هدف از این مقاله، مرور خواص ضد التهابی و ضد میکروبی کورکومین و معرفی آن به عنوان یک مولکول درمانی است.

روش بررسی: در این مطالعه مروری، ۱۲۱ مقاله حاصل از جستجو در منابع الکترونیکی و کتابخانه ای معتبر، نظیر Pubmed، Science Direct، Medline، WOS، DOA SID، Magiran، Iranmedex و موتور جستجوگر Google Scholar استفاده شد. که در آن‌ها کورکومین (زردچوبه) را از جنبه‌های مختلف درمانی مورد بررسی قرار داده بودند، تدوین شده است. **یافته‌ها:** مطالعات انجام شده نشان‌دهنده پاسخ‌های درمانی کارآمد سیستم ایمنی در برابر عوامل التهابی و عفونی با کمک کورکومین می‌باشد. از مشکلات بیان شده در مصرف خوراکی کورکومین، انحلال بسیار کم در آب و زیست‌فراهمی پایین آن است که باعث جذب ضعیف از دستگاه گوارش، متابولیسم شدن سریع و حذف آن از سیستم گردش خون می‌باشد. **نتیجه‌گیری:** بر اساس نتایج این مطالعه مروری، کورکومین دارای خواص ضد التهابی، ضد میکروبی، ضد ویروسی و ضد انگلی بسیار کارآمدی می‌باشد. با این وجود، زیست‌فراهمی پایین این ماده خواص درمانی آن را محدود کرده است. امروزه مکانیسم‌های متعددی برای افزایش این در دسترس بودن زیستی پیشنهاد شده است که می‌تواند جذب این ماده را بهبود بخشد. **کلمات کلیدی:** کورکومین، زردچوبه، التهاب، عفونت، سیستم ایمنی

نویسنده مسئول: هادی زارع مرزونی

آدرس: ایران، مشهد، دانشگاه علوم پزشکی مشهد

ایمیل: Zaremh931@mums.ac.ir



مقدمه

زردچوبه (Turmeric) که در زبان هندی Haldi نامیده می‌شود، پودر ریزوم خشک شده گیاه *Curcuma Longa* است. این گیاه، گیاهی پایا از خانواده زنجبیل (*Ginger*) بوده و ارتفاعی حدود ۹۰ تا ۱۵۰ سانتی متر دارد و پوشیده از برگ‌های بلند و نوک تیز و گل‌های زرد شیپوری است. ریزوم این گیاه بسیار با ارزش است و به طور گسترده در کشورهای آسیایی مانند هند، چین و دیگر کشورها کشت می‌شود. قدمت استفاده از این گیاه به عنوان مکمل غذایی و یا مولکولی درمانی به بیش از ۵۰۰۰ سال می‌رسد. اولین بار در قرن ۱۳، تجار عرب، زردچوبه را به اروپایی‌ها معرفی کردند. این ادویه به دلیل رنگ و مزه‌اش، در اروپا به زعفران هندی شهرت یافت و بعدها به همراه سایر ادویه‌ها به عنوان ادویه کاری به اروپا عرضه شد (۱ و ۲).

از زرد چوبه به طور معمول به عنوان ادویه و رنگ خوراکی استفاده می‌شود اما امروزه این گیاه در صنایع رنگ و دارو نیز جایگاه خوبی کسب کرده است. قرن‌هاست در طب هند و چین از این ماده به عنوان یک ضد التهاب در درمان قلیج، دندان درد، درد قفسه سینه، زردی، بی اشتها و مشکلات قاعدگی استفاده می‌شود (۳). در طب آیورودا از این ماده برای درمان طیف گسترده ای از بیماری‌ها از جمله روماتیسم، بدن درد، بیماری‌های پوستی، کرم‌های روده، اسهال، تب، بیماری‌های کبدی، سوء هاضمه و یبوست استفاده می‌شود. مصرف خوراکی زردچوبه به عنوان ضد نفخ و ادرار آور و مصرف موضعی آن به عنوان ضد تورم، ضد درد و برای درمان کبودی، رگ به رگ شدگی، سینوزیت و بیماری‌های مختلف پوستی توصیه می‌شود. مصرف آن همراه با چای یا شیر داغ به عنوان یک درمان خانگی برای بهبود گلودرد، سرفه و سرماخوردگی استفاده می‌شود (۱-۳).

ترکیبات زرد چوبه

زردچوبه از طیف وسیعی از مواد شیمیایی گیاهی تشکیل شده است که از جمله آن‌ها می‌توان از کورکومین، دی متوکسی کورکومین، بیس دی متوکسی کورکومین، کورکومونول، کورکومول تترا هیدرو کورکومین، تورمرین، تورمرونز و تورمرونول نام برد.

مهم‌ترین مواد تشکیل دهنده زردچوبه، کورکومینوئیدها هستند که رنگ زرد زردچوبه را نیز ایجاد می‌کنند. مهم‌ترین کورکومینوئیدی که بیشترین خواص درمانی زردچوبه را به آن نسبت می‌دهند، کورکومین است که اولین بار در سال ۱۸۱۵ از زردچوبه استخراج و در سال ۱۹۱۰ فرمول مولکولی آن کشف شد. کورکومین با فرمول مولکولی $C_{21}H_{20}O_6$ و با نام شیمیایی *Diferuloyl Methane* مهم‌ترین مولکول جدا شده از گیاهان است که در سال‌های اخیر تحقیقات بسیاری بر روی آن انجام شده است (۴). این مولکول به طور ذاتی هیدروفوبیک بوده و در آب حل نمی‌شود اما در موادی همچون دی متیل سولفوکسید، استون، اتانول و روغن حل می‌شود. در زردچوبه حدود ۳-۸ درصد کورکومین (بسته به فصل کشت) وجود دارد، اگرچه در سایر گونه‌های گیاهی نیز مقادیری از کورکومین یافت می‌شود (۳).

در برخی کشورهای آسیایی روزانه هر فرد 100 mg زردچوبه مصرف می‌کند (۵) و در یک مطالعه کارآزمایی بالینی نیز نشان داده شده است که انسان به دوزی در حدود 12 g/day از کورکومین تحمل دارد (۶).

در تحقیقات و مطالعات مختلف، خواص ضد عفونی کنندگی (۷ و ۸)، ضد التهاب (۹) و آنتی اکسیدانتی (۱۰) زردچوبه قرن‌هاست مورد توجه قرار گرفته است و توسط علوم امروزی نیز اثبات شده است و به عنوان یک درمان مکمل برای آلزایمر (۱۱)، دیابت (۱۲)، آسم (۱۳)، زخم معده (۱۴) و غیره مطرح شده است. خاصیت ضد سرطانی

یافته ها

یافته های حاصل از مرور مقالات به چند بخش کورکومین و التهاب، کورکومین و درمان بیماری های مزمن، خاصیت ضد باکتریایی کورکومین، خاصیت ضد ویروسی کورکومین، خاصیت ضد انگلی کورکومین و فراهمی زیستی تقسیم و به شرح زیر بیان می شود:

۱. کورکومین و التهاب

یافته های علمی نشان می دهند که اغلب بیماری های مزمن به دلیل عدم تنظیم التهاب بوجود می آیند. بنابراین، یافتن مواد با خاصیت ضدالتهابی کارا و امن یک چالش واقعی در پزشکی مدرن است. تا به امروز استروئیدها احتمالاً بهترین مواد ضدالتهابی شناخته شده به شمار می آیند اما مصرف آن ها با عوارض جانبی فراوانی همراه است. علاوه بر استروئیدها، چندین داروی ضدالتهابی غیر استروئیدی (NSAIDs) در قرن های گذشته کشف شده اند از جمله سالسیلات ها، ایبوپروفن، فنیل بوتازون، دیکلوفناک، ایندومتاسین و ناپروکسن، اما تجربه این سال ها نشان داده است که مصرف اغلب این داروها نیز عوارض جانبی جدی بر جای خواهد گذاشت برای مثال مصرف اغلب مهارکننده های سیکلواکسیژنازها (COXibs) با عوارض قلبی-عروقی همراه است (۳). بنابراین نیاز به مواد ضد التهاب کارا تر و امن تر به شدت احساس می شود. شواهد زیادی نشان می دهد که کورکومین دارای خواص ضد التهابی است (۹).

امروزه مکانیسم های مختلفی برای خاصیت ضد التهابی کورکومین مطرح شده است از جمله:

NF- κ B فاکتور نسخه برداری است که به صورت متصل به مهار کننده IK β و به شکل غیر فعال درون سیتوپلاسم سلول وجود دارد. تحریک سابتوکابینی باعث فعال شدن IK β کیناز (IKK) می شود. IKK نیز با فسفریله کردن IK β سبب جدا شدن این مهار کننده از NF- κ B می شود. IK β فسفریله شده به یوبی کوئینین

زردچوبه نیز در مراحل مختلف، در تحقیقات کارآزمایی بالینی و محیط کشت سلولی انجام یافته و همچنان مکانیسم های مؤثر آن ها در درمان این بیماری در حال بررسی است. با توجه به این موارد، بررسی های پایه ای در جهت شناسایی خواص این گیاه از زوایای مختلف بسیار ضروری به نظر رسیده می رسد. بنابراین هدف از انجام این مطالعه ی مروری، بررسی خواص ضد التهابی، ضد میکروبی، ضد ویروسی و ضد انگلی کورکومین و معرفی آن به عنوان یک مولکول درمانی می باشد.

روش بررسی

این مطالعه از نوع پژوهش های مروری نقلی (Narrative) می باشد. جهت یافتن مقالات انگلیسی از طریق جستجو در منابع اطلاعاتی مثل Pubmed, Science Direct, WOS, Medline و DOA برای یافتن مقالات فارسی از منابع اطلاعاتی SID, Magiran, Iranmedex و متور جستجوگر Google Scholar استفاده شد. جستجو مقالات اصیل (اورجینال) در بازه زمانی ۱۹۹۵ تا ۲۰۱۵ با کلید واژه های انگلیس Curcumin, Turmeric, Inflammation, Infection, Imuune system و کلید واژه های فارسی کورکومین، زردچوبه، التهاب، عفونت، سیستم ایمنی صورت پذیرفته است. برای جستجوی ترکیبی، از کلمات ربط and, Plus استفاده شده است. در جستجوی اولیه به ۵۷۴ مقاله پیدا شده که از بین آن ها ۱۲۱ مقاله ای که به صورت اختصاصی در مورد خواص ضد التهابی، ضد میکروبی، ضد ویروسی و ضد انگلی کورکومین و فراهمی زیستی آن و همچنین معرفی آن به عنوان یک مولکول درمانی بود، مورد استفاده قرار گرفت. اعتبار سنجی هر مقاله بر اساس گروه نویسندگان مقاله، میزان ارجاعات و میزان ایندکس و IF مجله ها بود.

کموکاین های مختلف می شود (۱۸ و ۳۶-۲۹). به علاوه کورکومین بر بیان مولکول های اتصالی سطح سلول نیز تأثیر می گذارد (۳۷ و ۱۷).

خاصیت ضد التهابی کورکومین توجه دانشمندان مختلفی را به خود جلب کرده است. آن ها تلاش می کنند تا از این خاصیت کورکومین برای درمان بیماری ها و اختلالات مختلف ناشی از التهاب از جمله آسم (۳۴ و ۱۸)، زخم معده (۱۴)، دیابت (۲۷)، بیماری های مرتبط با چاقی (۳۵)، برطرف کردن التهاب بعد از پرتودرمانی (۳۶ و ۱۳)، حفظ پیوند (۴۳-۴۱)، ترمیم زخم (۴۰-۳۸) و ... استفاده کنند. که در این مقاله، به طور مختصر در مورد برخی از آن ها توضیح داده خواهد شد.

۲. کورکومین و درمان بیماری های مزمن

❖ بیماری های کبدی

کورکومین و کاپساسین (ماده مؤثر فلفل قرمز) می توانند سطح لیپید پراکسیداز را درکبد کاهش داده و از اکسیداسیون LDL جلوگیری کنند. به علاوه می توانند سطح آنزیم های سرمی از جمله آلانین آمینو ترانسفراز، آسپاراتات آمینو ترانسفراز و لاکتات دهیدروژناز را که در طول التهاب کبد افزایش یافته اند، کاهش دهند (۴۷). انجام آزمایشات کارآزمایی بالینی نشان داده است کورکومین می تواند آنزیم های کبدی را که در بیماری های مختلف افزایش می یابند به سطح نرمال برگرداند (۲۲).

❖ بیماری های کلیوی

از کورکومین به منظور برطرف کردن التهاب ناشی از سیس پلاتین در کلیه نیز استفاده شده است در این مطالعه نشان داده شد که تیمار با کورکومین به صورت وابسته به دوز می تواند سبب حفظ عملکرد کلیه، کاهش پراکسیداسیون لیپید و افزایش سطح گلوکوتایون و افزایش فعالیت سوپر اکسید دیسموتاز و کاتالاز شود و کورکومین را

متصل شده و تجزیه می شود. در حالی که NF- κ B به داخل هسته منتقل شده و از ژن های مختلفی رونویسی می کند که مهم ترین آن ها ژن های مربوط به سایتوکاین های التهابی و آنزیم های دخیل در التهاب هستند. کورکومین با اتصال به IKK، آن را غیر فعال کرده و از فسفریله شدن و در نتیجه جدا شدن IK β جلوگیری می کند. به این ترتیب تولید mRNA ی کلیه سایتوکاین ها و مولکول های ناشی از اتصال NF- κ B به DNA متوقف می شود (۱۷ و ۲۵-۲۳). از دیگر مکانیسم های کورکومین در مهار NF- κ B افزایش بیان هیستون داستیلازها است. هیستون داستیلاز سبب داستیله شدن هیستون ها و اتصال هیستون به DNA می شود که منجر به مهار اتصال NF- κ B به DNA می شود (۲۷ و ۲۶). در واقع کورکومین با مهار NF- κ B از ایجاد التهاب جلوگیری می کند.

در حالت طبیعی، تحریک التهابی سیستم ایمنی، سبب فعال شدن کینازهای تنظیم شده با سیگنال خارج سلولی (ERK1 و ERK2) می شود که سبب فسفریله شدن فسفولیپاز A2 (PLA2) و فعال شدن آن می گردد. فسفولیپاز A2 به کمک Ca^{2+} خود را به غشای شبکه آندوپلاسمی رسانده و فسفولیپید غشایی را شکسته و اسید آرشیدونیک تولید می کند. این اسید با قرار گرفتن در یکی از دو مسیر سیکلواکسیژناز و یا لیپواکسیژناز به پروستاگلندین و یا لوکوترین تبدیل می شود که نتیجه آن بروز التهاب و ایجاد درد است. کورکومین این فرایند را در نقاط مختلفی متوقف می کند برای مثال با اتصال به ERK از فسفریله شدن PLA2 جلوگیری می کند، با مهار NF- κ B تولید سیکلواکسیژناز ۲ (COX2) را متوقف می سازد (۲۸) و با اتصال به جایگاه فعال آنزیم های سیکلواکسیژناز و لیپواکسیژناز آن ها را غیر فعال می کند (۲۱) و این چنین علاوه بر کاهش التهاب سبب کاهش درد نیز می شود. مهار تولید سایتوکاین های IL1، IL6، IL8، TNF. α و

ماده می‌تواند سبب بهبود التهاب و فیبروز بافت ریه بعد از پرتو درمانی نیز شود (۳۲).

امروزه بیان می‌شود خاصیت ضد التهابی داروهایی که از کورکومین تخلیص می‌شود در مقایسه با کورکومین و دگزامتازون به مراتب بیشتر است (۵۹).

❖ التهابات مزمن

مطالعات نشان می‌دهد کورکومین می‌تواند التهابات ناشی از عمل جراحی را کاهش دهد (۴۴) به علاوه این ماده همانند ایبوپروفن سطح CRP و سایتوکاین های التهاب زا از جمله $IL-1\beta$, $TNF-\alpha$ را که در طول التهاب مزمن افزایش یافته‌اند، کاهش دهد (۴۵). نشان داده شده است که کورکومین با کاهش بیان سایتوکاین های التهاب زا از جمله $IL-6$, $IL-1\beta$ و $TNF-\alpha$ سبب کاهش التهاب و تب در خرگوش‌ها می‌شود بعلاوه در این تحقیق نشان داده شده است که کورکومین می‌تواند رادیکال‌های هیدروکسیل و پروستاگلاندین ۲ (PGE_2) را نیز کاهش دهد (۴۶).

❖ دیابت و بیماری‌های مرتبط با چاقی

دیابت یک وضعیت پیش التهابی است و در مقالات زیادی نشان داده شده است که سایتوکاین های التهاب زای مونوسیتی در بیماران مبتلا به دیابت افزایش می‌یابد. اما کورکومین اتصال $NF-\kappa B$ به DNA و تولید سایتوکاین های التهابی را سرکوب می‌کند. به عبارت دیگر اثرات قند بالا را بر تولید سایتوکاین های التهابی از منوسیت‌ها یا تغییرات اپی ژنتیک بر روی $NF-\kappa B$ کاهش می‌دهند. در نتیجه از آن جایی که کورکومین التهاب رگ‌ها را نیز کم می‌کند ممکن است از عوارض دیابت جلوگیری کند (۲۷).

به علاوه نشان داده شده است اکسیداتیو استرس ناشی از سایتوکاین های التهابی منجر به مرگ سلول های جزایری در پانکراس در *in vitro* می‌شود بنابراین مواد آنتی اکسیدانتهی ممکن است از آسیب ایجاد شده جلوگیری کند. مشخص شده است که کورکومین با مهار $NF-\kappa B$ از مرگ

به عنوان یک درمان مکمل در نفروتوکسیتی ناشی از سیس پلاتین پیشنهاد می‌کند (۴۸) تحقیقات متعددی بر مؤثر بودن کورکومین در درمان نفروتوکسیتی کلیوی تاکید دارند (۵۰ و ۴۹).

به علاوه کورکومین می‌تواند به شدت کراتین خون، پروتئین ادرار، اسکروز سگمنتال و اتساع مجاری ادراری را در رت های نفروتومايز شده کاهش دهد. این ماده می‌تواند با مهار $NF-\kappa B$ التهاب را کاهش داده و از رد پیوند مزمن کلیه بکاهد (۵۱). کورکومین با مهار $COX1$, $COX2$ و مهار فعالیت PLA2 می‌تواند در درمان بیماری‌های مزمن کلیوی نیز مؤثر باشد (۵۲) و با مهار ترشح $MCP1$ و $IL-8$ سبب سرکوب التهاب در کلیه شود (۵۳).

کورکومین با مهار مسیر $Nrf-2$ و تعدیل کردن فعالیت گلوکوتایون پراکسیداز و مالون دی آلدئید از التهاب، استرس اکسیداتیو و فیبروز کلیوی در کلیه پیوند شده می‌کاهد (۵۴).

❖ آسم و التهاب مجاری هوایی

از بیماری‌های التهابی که امروزه به شدت مورد توجه قرار گرفته است بیماری‌های مربوط به التهاب مجاری هوایی بویژه آسم است. کورکومین با کاهش فعالیت iNOS در سلول‌های بافت ریه سبب کاهش NO می‌شود، به علاوه با کاهش سایتوکاین های التهاب زا و کموکاین‌ها از تجمع ائوزینوفیل‌ها در مجاری هوایی جلوگیری می‌کند (۵۵ و ۵۷ و ۵۸). تحقیقات نشان می‌دهد کورکومین منجر به کاهش $IL17A$ و افزایش $IL10$ شده که نتیجه آن مهار سلول‌های $Th17$ و افزایش سلول‌های Treg است. با توجه به عملکرد کورکومین، در بسیاری از مقالات کورکومین به عنوان یک داروی مکمل برای درمان آسم پیشنهاد شده است (۱۳). کورکومین می‌تواند با مهار التهاب در مجاری هوایی از سرطانی شدن ریه نیز جلوگیری کند (۵۶). این

❖ بیماری التهابی روده IBD

از کورکومین به منظور بهبود التهاب در بیماری IBD نیز استفاده شده است. نتیجه این تحقیق بهبود علائم در تمام بیماران تیمار شده با کورکومین بوده است (۶۵). در تحقیق صورت گرفته بر روی رت های مبتلا به کولیت نشان داده شده است که کورکومین با کاهش بیان ژن های TLR4 MYD88 و NF- κ B در بافت ملتهب، التهاب را مهار کرده و علائم را بهبود می بخشد (۶۶). به علاوه نشان داده شده است که کورکومین به شدت تعداد Treg را در بافت ملتهب روده کوچک افزایش داده و سبب مهار سایتوکاین های التهاب زا و افزایش IL10 می شود که برای کاهش التهاب و بهبود علائم بسیار مناسب است (۶۷). نتایج به دست آمده از سایر تحقیقات نیز مؤثر بودن کورکومین را در درمان بیماری التهابی روده تأیید می کنند (۶۸ و ۶۹).

❖ بیماری های قلبی عروقی

کورکومین می تواند با کاهش آدم و گرانولوماتوز در کبد و قلب از آسیب های کبدی و نکروز قلبی بکاهد و سبب بهبود علائم بافتی در کبد و قلب می شود (۷۰).

❖ آلزایمر

بیماری آلزایمر یک پاسخ التهابی مزمن سیستم عصبی مرکزی است. در آلزایمر (AD) آسیب های اکسیداتیو شدیدی اتفاق می افتد بنابراین آنتی اکسیدانت ها می توانند نوروپات ها را از سمیت β آمیلوئید ها محافظت کنند. تحقیقات بر روی آنتی اکسیدانت های مختلف نشان داد که کورکومین بسیار بیشتر از ویتامین E پتانسیل شکستن رادیکال های آزاد را دارد و به علاوه از مغز در برابر پراکسیداسیون لیپیدها محافظت می کند و رادیکال های ناشی از NO را می شکند (۷۱). به علاوه نشان داده شده است که کورکومین به

و از دست رفتن عملکرد سلول های جزایر لانگرهانس جلوگیری می کند (۱۲).

چاقی یک وضعیت التهابی است که با دیابت نوع دو، آترواسکلروزیس، سرطان و دیگر بیماری های مزمن مرتبط است. نتایج به دست آمده نشان می دهند، کورکومین با مهار فاکتورهای نسخه بردار STAT3، NF- κ B و Wnt/beta catenin و افزایش بیان PPAR و فعال سازی مسیر Nrf2 منجر به کاهش بیان آدیپوکین ها و افزایش بیان آدیپونکتین می شود و می تواند التهاب ناشی از چاقی را کاهش دهد (۶۲) به علاوه کورکومین ورود ماکروفاژ ها به بافت سفید چربی را کاهش و تولید آدیپونکتین را افزایش می دهد. خوراندن کورکومین به موش های چاق و دیابتی منجر به بهبود اختلالات متابولیکی و التهاب مرتبط با چاقی و کنترل قند در موش های مبتلا به دیابت نوع دو می شود (۶۰). به علاوه کورکومین می تواند منجر به کاهش التهاب در بافت سفید چربی و ویسرال و به طور کلی کاهش وزن در موش ها شود (۱۰).

در بیماری دیابت به دلیل کاهش توانایی بدن در از بین بردن رادیکال های آزاد و افزایش بیان مولکول های التهاب زا از جمله IL-1 β ، VEGF و NF- κ B آسیب های مختلفی از جمله آسیب به شبکه چشم امکان پذیر است، نتایج تحقیقات نشان می دهد که کورکومین با شکستن رادیکال های آزاد و مهار تولید مولکول های التهاب زا از پیشرفت آسیب شبکه چشم نیز جلوگیری می کند (۶۱).

❖ التهاب مفاصل

سرکوب بیان ژن های دخیل در التهاب COX, MMP (LOX, VEGF, IL-1 β) در مدل استئوآرتریت (۶۳) توسط کورکومین که منجر به مهار التهاب مفاصل می شود، کورکومین را به عنوان یک مکمل درمانی برای استئو آرتریت پیشنهاد می کند (۶۴).

سطح سلول‌های $CD4^+$ و $CD8^+$ از افزایش تکثیر و ترشح سایتوکاین توسط این سلول‌ها جلوگیری کند (۷۷).

کوکومین با کاهش بیان $IL.1, IL.6$ التهاب پوست را کاهش داده و می‌تواند سطح $TCR\delta$ را در پوست افزایش دهد در حالی که ترشح $IL.23$ را کاهش می‌دهد. سلول‌های ایمنی $TCR\delta$ از انواع سلول‌های T می‌باشند که گیرنده‌های سطح سلولی آنها زنجیره‌های گلیکوپروتئینی از نوع گاما دلتا می‌باشد سلول‌های T وجود در اپیتلیال پوستی معمولاً از این نوع هستند. معمولاً پاسخ‌های ایمنی و التهاب زایی پوستی، توسط سلول‌های $TCR\delta$ شروع شود. این یافته نشان می‌دهد که کوکومین می‌تواند سطح $TCR\delta$ را به صورت غیر وابسته به $IL.23$ افزایش دهد و در درمان بیماری‌های پوستی خود ایمن مؤثر باشد (۷۴).

۳. خاصیت ضد باکتریایی کوکومین

کوکومین علاوه بر خواص ضد التهابی، دارای خواص ضد میکروبی نیز می‌باشد که تعدادی از این خواص به صورت شماتیک در شکل ۲ آورده شده است و در اینجا به برخی از این خواص اشاره خواهد شد.

❖ هلیکو باکتر پیلوری

نتایج حاصل از بررسی اثر کوکومین بر روی گونه‌های مختلف از هلیکو باکتر پیلوری نشان داده است که این ماده می‌تواند در رنجی بین $50-5 \mu g/ml$ سبب مهار رشد باکتری شود (۷۸ و ۷۹). کوکومین می‌تواند با کاهش فعالیت $NF-\kappa B$ و جلوگیری از نشأت ماکرومولکول‌های التهاب زا التهاب ناشی از هلیکو باکتر پیلوری را کاهش دهد (۸۱) و (۸۰). اگرچه کوکومین در غلظت‌های غیرکشنده نمی‌تواند از اتصال هلیکو باکتر به سلول‌های اپیتلیال جلوگیری کند اما سبب کاهش بیان سیستمین دامیناز توسط باکتری

صورت وابسته به دوز می‌تواند پروتئین‌های اکسیداتیو و $IL1\beta$ را در مغز موش‌ها کاهش دهد و سبب کاهش مارکر آستروستیک $GFAP, \beta$ آمیلوئید‌های محلول و غیر محلول و پلاک‌های انباشته شده می‌شود (۱۱).

❖ بیماری‌های خود ایمنی

لنفوسیت‌های T خاطره‌ای از نوع اجرایی ($CCR7-$) و $CD45RO+$ نقش مهمی در بیماری‌های خود ایمنی چون آرتریت روماتوئید و مالتیپل اسکلروزیس دارند. تحقیقات نشان می‌دهند که کوکومین با بلوکه کردن کانال‌های $KV1.3$ که در سطح این سلول‌ها وجود دارد می‌تواند فعالیت و ترشح $IFN\gamma$ را مهار کند (۷۲). از طرفی با توجه به اهمیت بیان محرک‌های لمفوسیت B در پاتوژنیز و پیشرفت بیماری‌های خود ایمن نشان داده شده است، کوکومین می‌تواند بیان فاکتور نسخه بردار $Blys$ را کاهش داده و سبب بهبود علائم شود (۷۳). با توجه به این نتایج از کوکومین به عنوان یک مولکول هدف برای درمان برخی از بیماری‌های خود ایمنی استفاده شده است.

در مطالعه‌ای که بر روی رت‌های مبتلا به میوکاردیت خودایمن انجام گرفته شده است، نشان داده شد که کوکومین با مهار فاکتورهای نسخه بردار $GATA4$ و $NF-\kappa B$ التهاب کاردپاک را کاهش می‌دهد و به شدت عملکرد قلب را بهبود می‌بخشد (۷۵).

مالتیپل اسکلروزیس از دیگر بیماری‌های خودایمنی است که اثر کوکومین بر درمان آن مورد آزمایش قرار گرفته است. نتایج تحقیقات بیان می‌کند که کوکومین ترشح $IL.12$ را کاهش (۷۶) و ترشح $IL.10$ را افزایش می‌دهد که نتیجه آن مهار ترشح سایتوکاین‌های $TH1$ و بهبود علائم مالتیپل اسکلروزیس می‌شود (۲۰). به علاوه کوکومین می‌تواند با کاهش بیان $TLR2, TLR9$ در

را در سلول‌های آلوده به کلامیدیا را مهار کرده و در درمان التهاب اترواسکلروزیس ناشی از کلامیدیا پنومونیه مؤثر باشد (۹۱).

۴. خاصیت ضد ویروسی کورکومین ❖ پاپیلوما ویروس (HPV)

کورکومین با مهار انتقال NF-κB به داخل هسته و کاهش بیان ژن‌های انکوژن پاپیلوما ویروس (HPV) و به علاوه القای آپتوز در سلول‌های آلوده به ویروس HPV می‌تواند از بروز سرطان سرویکس ناشی از پاپیلوما ویروس جلوگیری کند (۹۲). از دیگر مکانیسم‌های بیان شده برای خاصیت ضد سرطانی کورکومین، سرکوب انکوپروتئین‌های HPV و افزایش بیان ژن‌های سرکوب کننده تومور مانند P53 است (۹۳). در تحقیقی از کرم‌ها و کپسول‌های حاوی کورکومین برای درمان ۲۸۷ زن مبتلا به HPV استفاده شده است که نتایج آن پاکسازی ویروس در بیش از ۸۰ درصد موارد و کاهش خارش و سوزش واژینال در این خانم‌ها است (۹۴).

❖ ویروس نقص ایمنی اکتسابی انسانی (HIV)

کورکومین به طور وابسته به دوز، توانایی مهار پروتئاز HIV1 و HIV2 را دارد (۹۵). به علاوه کورکومین می‌تواند فعالیت اینتگراز ویروس HIV را نیز مهار سازد (۹۶). کورکومین از طریق اشغال جایگاه فعال آنزیم‌های پروتئاز و اینتگراز ویروس فعالیت آن‌ها را متوقف می‌کند (۹۷). به علاوه می‌تواند سبب افزایش سطح نیتریک اکساید و کاهش سطح آنیون‌های سوپراکسید شود (۹۸). مصرف کورکومین به همراه داروی IDV می‌تواند سبب کاهش شدید لود ویروس شود (۹۹). نانوکورکومین‌ها با بلوکه کردن سنتز cDNA ویروس در ناحیه gag از همانند سازی DNA ویروس جلوگیری می‌کند (۱۰۱). نتایج تحقیقات

می‌شود (۸۲). به علاوه کورکومین به صورت وابسته به دوز می‌تواند بیان ماتریکس متالو پروتئاز ۳ و ۹ را در سلول‌های اپیتلیال آلوده به هلیکوباکتر سرکوب کند و از این نظر حتی از درمان سه گانه رایج نیز موفق تر خواهد بود (۸۳). مصرف کورکومین بدون مصرف آنتی بیوتیک نمی‌تواند منجر به حذف این باکتری شود اما با توجه به اثرات کورکومین امید است از این ماده به عنوان درمانی کمکی برای کاهش التهاب معده ناشی از هلیکوباکتر استفاده کرد (۸۴).

❖ اشیرشیاکلی (*E.coli*)

کورکومین با مهار تشکیل فاکتور FTsZ از رشد و تقسیم باکتری *E.coli* جلوگیری می‌کند (۸۵) و در غلظتی معادل $8 \mu\text{g/ml}$ از طریق کاهش بیان ژن blaTEM-1 پاسخ‌های SOS ناشی از levofloxacin را در *E.coli* مهار می‌کند (۸۶). در سال ۲۰۱۰، Kastuyama, Y توانست از طریق مهندسی ژنتیک ۱۷ کورکومینوئید غیر طبیعی را به کمک *E.coli* سنتز کند (۸۷).

❖ استافیلوکوکوس اورئوس

کورکومین در غلظت‌هایی بین $125-250 \mu\text{g/ml}$ می‌تواند از رشد ۱۰ گونه مختلف از استافیلوکوکوس اورئوس‌های مقاوم به Methicilin جلوگیری کند به علاوه مخلوط کورکومین با هر یک از آنتی بیوتیک‌ها از جمله Oxacillin, Ampicillin, Ciprofloxacin, Norfloxacin می‌تواند غلظت‌های مهارتی رشد باکتری (MIC) آن‌ها را کاهش دهد (۸۸). به علاوه بیان شده است که کورکومین می‌تواند آسیب حاد ریوی ناشی از استافیلوکوکوس اورئوس را کاهش دهد (۹۰).

❖ کلامیدیا

نتایج تحقیقات نشان می‌دهد که کورکومین به مراتب بهتر از برخی آنتی بیوتیک‌ها می‌تواند فرایند انفجار تنفسی

فالسپاریوم مهار فعالیت هیستون استیل ترانسفراز در این انگل است (۱۱۵). به علاوه بیان می‌شود تیمار موش‌های آلوده به پلاسمودیوم برقی سبب حذف سریع پارازیت از خون می‌شود اما نمی‌تواند پارازیت پنهان شده در کبد و طحال را برطرف کند و سطح زیرکلاس‌های مختلف IgG را نیز افزایش می‌دهد (۱۱۶). در تحقیقات صورت گرفته از مخلوط کورکومین و β -Artemisinin به عنوان درمانی امید بخش برای بیماری مالاریا یاد می‌شود (۱۱۷).

تمام این نتایج خاصیت ضد التهابی و آنتی میکروبیال کورکومین را تصدیق می‌کند و کورکومین را به یک مکمل درمانی مناسب برای بیماری‌های ناشی از التهاب و برخی عفونت‌ها معرفی کرده است.

۶. فراهمی زیستی

با وجود تمام اثرات مفید درمانی کورکومین به دلیل انحلال کم آن در آب، فراهمی زیستی این ماده پایین است. این ماده جذب ضعیفی از راه خوراکی دارد و به سرعت متابولیزه شده و از سیستم گردش خون حذف می‌شود. برای رفع این مشکلات راه‌های مختلفی بررسی شده است. یکی از این راه‌ها استفاده از فلفل به عنوان همراه (ادجوان - Adjuvant) است. نتایج، حاکی از افزایش حدود دو برابر جذب کورکومین در کنار مصرف فلفل است (۱۱۸). علاوه بر فلفل از کیتوزان و آلبومین نیز به عنوان حاملین طبیعی کورکومین استفاده شده است. در این تحقیق که از رت‌های مدل آرتریت روماتوئید استفاده شده است، نشان داده شد که میکروسفرهای زیست تخریب پذیر کورکومین در مقایسه با کورکومین خوراکی و یا کورکومین تزریقی به سبب کوتانئوس در بهبود علائم موفق تر بوده‌اند (۱۱۹). استفاده از نانو ذره‌های حاوی کورکومین از دیگر روش‌های افزایش فراهمی زیستی برای کورکومین است (۱۲۰) برای مثال در مطالعه‌ای که از نانو ذرات حاوی کورکومین

نشان می‌دهد کورکومین برای درمان اسهال ناشی از HIV مناسب بوده است (۱۰۰).

❖ هیپاتیت B و C

کورکومین می‌تواند از طریق کاهش $PGC-1\alpha$ سبب مهار همانند سازی ویروس هیپاتیت B شود (۱۰۲) به علاوه با سرکوب مسیر Akt-SREBP-1 می‌تواند مانع همانند سازی ویروس هیپاتیت C شود (۱۰۳). کورکومین می‌تواند با مهار تولید سایتوکاین‌های التهابی (IL6 و TNF α) از بروز هیپاتیت جلوگیری کند (۱۰۴-۱۰۶) و سبب کاهش التهاب کبد می‌شود (۱۰۷). از طرفی کورکومین می‌تواند از طریق اثر بر سیالیت پوشش ویروس هیپاتیت C از ورود آن به کبد جلوگیری می‌کند (۱۰۸).

۵. خاصیت ضد انگلی کورکومین

❖ لیشمانیا

کورکومین می‌تواند یک مهار کننده DNA توپوایزومراز | برای لیشمانیا دونوانی (L.donovani) باشد (۱۱۰). کورکومین با مهار نیتریک اکساید، سوپراکسید و پراکسی نیتريت از پروماستیگوت‌ها و آماستیگوت‌های L.donovani و پروماستیگوت‌های گونه لیشمانیا ماژور (L.major) محافظت می‌کند (۱۱۱). اما در برخی مطالعات بیان شده است که کورکومین با افزایش سطح کلسیم داخل سلولی و القای ROS منجر به مرگ سلول‌های آلوده به L.donovani می‌شود و از کورکومین به عنوان یک ماده ضد لیشمانیا نام می‌برد (۱۱۲).

❖ مالاریا

نشان داده شده است که مخلوط کورکومین و Artemisinin می‌تواند سبب از بین رفتن پلاسمودیوم فالسپاریوم شود به علاوه تیمار موش‌های آلوده به پلاسمودیوم برقی با مخلوط کورکومین و Artemisinin مانع از عود مجدد بیماری می‌شود (۱۱۳ و ۱۱۴). بیان می‌شود که مکانیسم عمل کورکومین در مهار پلاسمودیوم

کورکومین بر سلول های سرطانی است. برای مثال در بیشتر سلول های درمان شده با کورکومین مولکول های غشایی آپاپتوزا از جمله BCL2 افزایش می یابد اما در مورد کارسینوم مری این مولکول ها دیده نمی شود (۱۲۱).

نتیجه گیری

کورکومین ماده مؤثره موجود در زردچوبه است که خواص درمانی آن سال ها ست مورد توجه دانشمندان قرار گرفته است. بر اساس نتایج این مطالعه مروری، کورکومین خواص ضد التهابی، ضد میکروبی، ضد ویروسی و ضد انگلی بسیار کارآمد داشته و در درمان برخی از بیماری های مزمن بسیار مفید می باشد. علاوه بر آن کورکومین دارای خواص ضد سرطانی است. با این وجود، زیست فراهمی پایین این ماده خواص درمانی آن را محدود کرده است. امروزه مکانیسم های متعددی برای افزایش این زیست فراهمی پیشنهاد شده است که می تواند جذب این ماده را بهبود بخشد.

استفاده شده بود، مشخص شد که تیمار سلول های توموری که با $50 \mu\text{m}$ نانو ذرات حاوی کورکومین به مدت ۴۸ ساعت، بسیار اثربخش بوده و تکثیر سلول های سرطانی به شدت کاهش یافت. مهم ترین ویژگی این نانو ذرات حاوی کورکومین این است که تنها بر روی تکثیر سلول های سرطانی اثر گذاشته و بر سلول های اپی تلیالی سالم بی اثر هستند، این موضوع احتمالاً به الگوی انتقال پیام که در سرطان ها در مقایسه با سلول های سالم شدت دارد بر می گردد. نانوکورکومین ها سطح بیان مولکول های کمک تحریکی CD86 را در سلول های دندریتیک افزایش می دهد و به سمت بلوغ می برد اما بر پروفایل سایتوکاینی سلول های دندریتیک تأثیری ندارد و سبب القای آپاپتوز در سلول های دندریتیک نیز نمی شود. ایمن بودن و تحمل این دارو توسط آزمایشات بالینی اثبات شده است (۱۲۱). با وجود این که نانوپارتیکل ها سبب القای آپاپتوز در سلول های متنوعی از جمله سرطان پانکراس می شود اما بر رده های سلولی سرطانی مری تأثیری نداشته و این موضوع احتمالاً نشان دهنده ی وجود مکانیسم های متنوع

References

1. Ainechi Y, Herbal Materia Medica and Iran. Tehran: Publishing and Printing Institute of Tehran University, November 1370, pages 20 to 56.
2. Ghasemi dehkordi N, Herbal Pharmacopoeia Iran. Tehran: Ministry of Health and Medical Education, Department of Medicine Ghzarv, March 1381, pages 15 to 30.
3. Aggarwal BB, Sundaram C, Malani N, Ichikawa H. Curcumin: the Indian solid gold. *Advances in experimental medicine and biology*. 2007;595:1-75.
4. Glusker J. Intermolecular interactions around functional groups in crystals: data for modeling the binding of drugs to biological macromolecules. *Acta Crystallographica Section D: Biological Crystallography*. 1995;51(4):418-27.
5. Ammon HP, Wahl MA. Pharmacology of *Curcuma longa*. *Planta medica*. 1991;57(1):1-7.
6. Cheng AL, Hsu CH, Lin JK, Hsu MM, Ho YF, Shen TS, et al. Phase I clinical trial of curcumin, a chemopreventive agent, in patients with high-risk or pre-malignant lesions. *Anticancer research*. 2001;21(4B):2895-900.
7. Negi PS, Jayaprakasha GK, Jagan Mohan Rao L, Sakariah KK. Antibacterial activity of turmeric oil: a byproduct from curcumin manufacture. *Journal of agricultural and food chemistry*. 1999;47(10):4297-300.
8. Apisariyakul A, Vanittanakom N, Buddhasukh D. Antifungal activity of turmeric oil extracted from *Curcuma longa* (Zingiberaceae). *Journal of ethnopharmacology*. 1995;49(3):163-9.
9. Arora RB, Kapoor V, Basu N, Jain AP. Anti-inflammatory studies on *Curcuma longa* (turmeric). *The Indian journal of medical research*. 1971;59(8):1289-95.
10. Kuo JJ, Chang HH, Tsai TH, Lee TY. Positive effect of curcumin on inflammation and mitochondrial dysfunction in obese mice with liver steatosis. *International journal of molecular medicine*. 2012;30(3):673-9.
11. Lim GP, Chu T, Yang F, Beech W, Frautschy SA, Cole GM. The curry spice curcumin reduces oxidative damage and amyloid pathology in an Alzheimer transgenic mouse. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*. 2001;21(21):8370-7.
12. Kanitkar M, Gokhale K, Galande S, Bhonde RR. Novel role of curcumin in the prevention of cytokine-induced islet death in vitro and diabetogenesis in vivo. *British journal of pharmacology*. 2008;155(5):702-13.
13. Ma C, Ma Z, Fu Q, Ma S. Curcumin attenuates allergic airway inflammation by regulation of CD4+CD25+ regulatory T cells (Tregs)/Th17 balance in ovalbumin-sensitized mice. *Fitoterapia*. 2013;87:57-64.
14. Mei X, Xu D, Xu S, Zheng Y, Xu S. Novel role of Zn(II)-curcumin in enhancing cell proliferation and adjusting proinflammatory cytokine-mediated oxidative damage of ethanol-induced acute gastric ulcers. *Chemico-biological interactions*. 2012;197(1):31-9.
15. Xu YX, Pindolia KR, Janakiraman N, Chapman RA, Gautam SC. Curcumin inhibits IL1 alpha and TNF-alpha induction of AP-1 and NF-kB DNA-binding activity in bone marrow stromal cells. *Hematopathology and molecular hematology*. 1997;11(1):49-62.
16. Han SS, Chung ST, Robertson DA, Ranjan D, Bondada S. Curcumin causes the growth arrest and apoptosis of B cell lymphoma by downregulation of egr-1, c-myc, bcl-XL, NF-kappa B, and p53. *Clinical immunology*. 1999;93(2):152-61.

17. Jobin C, Bradham CA, Russo MP, Juma B, Narula AS, Brenner DA, et al. Curcumin blocks cytokine-mediated NF-kappa B activation and proinflammatory gene expression by inhibiting inhibitory factor I-kappa B kinase activity. *Journal of immunology*. 1999;163(6):3474-83.
18. Literat A, Su F, Norwicki M, Durand M, Ramanathan R, Jones CA, et al. Regulation of pro-inflammatory cytokine expression by curcumin in hyaline membrane disease (HMD). *Life sciences*. 2001;70(3):253-67.
19. Gao X, Kuo J, Jiang H, Deeb D, Liu Y, Divine G, et al. Immunomodulatory activity of curcumin: suppression of lymphocyte proliferation, development of cell-mediated cytotoxicity, and cytokine production in vitro. *Biochemical pharmacology*. 2004;68(1):51-61.
20. Fahey AJ, Adrian Robins R, Constantinescu CS. Curcumin modulation of IFN-beta and IL-12 signalling and cytokine induction in human T cells. *Journal of cellular and molecular medicine*. 2007;11(5):1129-37.
21. Hong J, Bose M, Ju J, Ryu JH, Chen X, Sang S, et al. Modulation of arachidonic acid metabolism by curcumin and related beta-diketone derivatives: effects on cytosolic phospholipase A(2), cyclooxygenases and 5-lipoxygenase. *Carcinogenesis*. 2004;25(9):1671-9.
22. Kaur G, Tirkey N, Bharrhan S, Chanana V, Rishi P, Chopra K. Inhibition of oxidative stress and cytokine activity by curcumin in amelioration of endotoxin-induced experimental hepatotoxicity in rodents. *Clinical and experimental immunology*. 2006;145(2):313-21.
23. Buhrmann C, Mobasher A, Busch F, Aldinger C, Stahlmann R, Montaseri A, et al. Curcumin modulates nuclear factor kappaB (NF-kappaB)-mediated inflammation in human tenocytes in vitro: role of the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathway. *The Journal of biological chemistry*. 2011;286(32):28556-66.
24. Chuang SE, Cheng AL, Lin JK, Kuo ML. Inhibition by curcumin of diethylnitrosamine-induced hepatic hyperplasia, inflammation, cellular gene products and cell-cycle-related proteins in rats. *Food and chemical toxicology: an international journal published for the British Industrial Biological Research Association*. 2000;38(11):991-5.
25. Meng Z, Yan C, Deng Q, Gao DF, Niu XL. Curcumin inhibits LPS-induced inflammation in rat vascular smooth muscle cells in vitro via ROS-related TLR4-MAPK/NF-kappaB pathways. *Acta pharmacologica Sinica*. 2013;34(7):10-11.
26. Biswas S, Rahman I. Modulation of steroid activity in chronic inflammation: a novel anti-inflammatory role for curcumin. *Molecular nutrition & food research*. 2008;52(9):987-94.
27. Yun JM, Jialal I, Devaraj S. Epigenetic regulation of high glucose-induced proinflammatory cytokine production in monocytes by curcumin. *The Journal of nutritional biochemistry*. 2011;22(5):450-8.
28. Villegas I, Sanchez-Fidalgo S, de la Lastra CA. Chemopreventive effect of dietary curcumin on inflammation-induced colorectal carcinogenesis in mice. *Molecular nutrition & food research*. 2011;55(2):259-67.
29. Abe Y, Hashimoto S, Horie T. Curcumin inhibition of inflammatory cytokine production by human peripheral blood monocytes and alveolar macrophages. *Pharmacological research: the official journal of the Italian Pharmacological Society*. 1999;39(1):41-7.
30. Kang BY, Song YJ, Kim KM, Choe YK, Hwang SY, Kim TS. Curcumin inhibits Th1 cytokine profile in CD4+ T cells by suppressing interleukin-12 production in macrophages.

- British journal of pharmacology. 1999;128(2):380-4.
31. Wu SJ, Tam KW, Tsai YH, Chang CC, Chao JC. Curcumin and saikosaponin a inhibit chemical-induced liver inflammation and fibrosis in rats. *The American journal of Chinese medicine*. 2010; 38(1):99-111.
32. Cho YJ, Yi CO, Jeon BT, Jeong YY, Kang GM, Lee JE, et al. Curcumin attenuates radiation-induced inflammation and fibrosis in rat lungs. *The Korean journal of physiology & pharmacology: official journal of the Korean Physiological Society and the Korean Society of Pharmacology*. 2013;17(4):267-74.
33. Zhong Y, Liu T, Lai W, Tan Y, Tian D, Guo Z. Heme oxygenase-1-mediated reactive oxygen species reduction is involved in the inhibitory effect of curcumin on lipopolysaccharide-induced monocyte chemoattractant protein-1 production in RAW264.7 macrophages. *Molecular medicine reports*. 2013;7(1):242-6.
34. Rennolds J, Malireddy S, Hassan F, Tridandapani S, Parinandi N, Boyaka PN, et al. Curcumin regulates airway epithelial cell cytokine responses to the pollutant cadmium. *Biochemical and biophysical research communications*. 2012;417(1):256-61.
35. Gonzales AM, Orlando RA. Curcumin and resveratrol inhibit nuclear factor-kappaB-mediated cytokine expression in adipocytes. *Nutrition & metabolism*. 2008; 5:17.
36. Grandjean-Laquerriere A, Gangloff SC, Le Naour R, Trentesaux C, Hornebeck W, Guenounou M. Relative contribution of NF-kappaB and AP-1 in the modulation by curcumin and pyrrolidine dithiocarbamate of the UVB-induced cytokine expression by keratinocytes. *Cytokine*. 2002;18(3):168-77.
37. Gu Y, Lee HM, Napolitano N, Clemens M, Zhang Y, Sorsa T, et al. 4-methoxycarbonyl curcumin: a unique inhibitor of both inflammatory mediators and periodontal inflammation. *Mediators of inflammation*. 2013; 329:740.
38. Cheppudira B, Fowler M, McGhee L, Greer A, Mares A, Petz L, et al. Curcumin: a novel therapeutic for burn pain and wound healing. *Expert opinion on investigational drugs*. 2013;22(10):1295-303.
39. Sidhu GS, Singh AK, Thaloor D, Banaudha KK, Patnaik GK, Srimal RC, et al. Enhancement of wound healing by curcumin in animals. *Wound repair and regeneration: official publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society*. 1998;6(2):167-77.
40. Mani H, Sidhu GS, Kumari R, Gaddipati JP, Seth P, Maheshwari RK. Curcumin differentially regulates TGF-beta1, its receptors and nitric oxide synthase during impaired wound healing. *BioFactors*. 2002;16(1-2):29-43.
41. Kliem C, Merling A, Giaisi M, Kohler R, Krammer PH, Li-Weber M. Curcumin suppresses T cell activation by blocking Ca²⁺ mobilization and nuclear factor of activated T cells (NFAT) activation. *The Journal of biological chemistry*. 2012;287(13):10200-9.
42. Ranjan D, Chen C, Johnston TD, Jeon H, Nagabhushan M. Curcumin inhibits mitogen stimulated lymphocyte proliferation, NFkappaB activation, and IL-2 signaling. *The Journal of surgical research*. 2004;121(2):171-7.
43. Chueh SC, Lai MK, Liu IS, Teng FC, Chen J. Curcumin enhances the immunosuppressive activity of cyclosporine in rat cardiac allografts and in mixed lymphocyte reactions. *Transplantation proceedings*. 2003;35(4):1603-5.
44. Satoskar RR, Shah SJ, Shenoy SG. Evaluation of anti-inflammatory property of curcumin (diferuloyl methane) in patients with

- postoperative inflammation. *International journal of clinical pharmacology, therapy, and toxicology*. 1986;24(12):651-4.
45. Banerjee M, Tripathi LM, Srivastava VM, Puri A, Shukla R. Modulation of inflammatory mediators by ibuprofen and curcumin treatment during chronic inflammation in rat. *Immunopharmacology and immunotoxicology*. 2003;25(2):213-24.
46. Huang WT, Niu KC, Chang CK, Lin MT, Chang CP. Curcumin inhibits the increase of glutamate, hydroxyl radicals and PGE2 in the hypothalamus and reduces fever during LPS-induced systemic inflammation in rabbits. *European journal of pharmacology*. 2008;593(1-3):105-11.
47. Manjunatha H, Srinivasan K. Protective effect of dietary curcumin and capsaicin on induced oxidation of low-density lipoprotein, iron-induced hepatotoxicity and carrageenan-induced inflammation in experimental rats. *The FEBS journal*. 2006;273(19):4528-37.
48. Kuhad A, Pilkhwai S, Sharma S, Tirkey N, Chopra K. Effect of curcumin on inflammation and oxidative stress in cisplatin-induced experimental nephrotoxicity. *Journal of agricultural and food chemistry*. 2007;55(25):10150-5.
49. Buyuklu M, Mehmet Kandemir F, Ozkaraca M, Set T, Murat Bakirci E, Topal E. Protective effect of curcumin against contrast induced nephropathy in rat kidney: what is happening to oxidative stress, inflammation, autophagy and apoptosis? *European review for medical and pharmacological sciences*. 2014;18(4):461-70.
50. Ueki M, Ueno M, Morishita J, Maekawa N. Curcumin ameliorates cisplatin-induced nephrotoxicity by inhibiting renal inflammation in mice. *Journal of bioscience and bioengineering*. 2013;115(5):547-51.
51. Ghosh SS, Massey HD, Krieg R, Fazelbhoj ZA, Ghosh S, Sica DA, et al. Curcumin ameliorates renal failure in 5/6 nephrectomized rats: role of inflammation. *American journal of physiology Renal physiology*. 2009;296(5):F1146-57.
52. Ghosh SS, Krieg R, Massey HD, Sica DA, Fakhry I, Ghosh S, et al. Curcumin and enalapril ameliorate renal failure by antagonizing inflammation in 5/6 nephrectomized rats: role of phospholipase and cyclooxygenase. *American journal of physiology Renal physiology*. 2012;302(4):F439-54.
53. Zhong F, Chen H, Han L, Jin Y, Wang W. Curcumin attenuates lipopolysaccharide-induced renal inflammation. *Biological & pharmaceutical bulletin*. 2011;34(2):226-32.
54. Soetikno V, Sari FR, Lakshmanan AP, Arumugam S, Harima M, Suzuki K, et al. Curcumin alleviates oxidative stress, inflammation, and renal fibrosis in remnant kidney through the Nrf2-keap1 pathway. *Molecular nutrition & food research*. 2013;57(9):1649-59.
55. Moon DO, Kim MO, Lee HJ, Choi YH, Park YM, Heo MS, et al. Curcumin attenuates ovalbumin-induced airway inflammation by regulating nitric oxide. *Biochemical and biophysical research communications*. 2008;375(2):275-9.
56. Moghaddam SJ, Barta P, Mirabolfathinejad SG, Ammar-Aouchiche Z, Garza NT, Vo TT, et al. Curcumin inhibits COPD-like airway inflammation and lung cancer progression in mice. *Carcinogenesis*. 2009;30(11):1949-56.
57. Bansal S, Chhibber S. Curcumin alone and in combination with augmentin protects against pulmonary inflammation and acute lung injury generated during *Klebsiella pneumoniae* B5055-induced lung infection in BALB/c mice. *Journal of medical microbiology*. 2010;59(Pt 4):429-37.

58. Oh SW, Cha JY, Jung JE, Chang BC, Kwon HJ, Lee BR, et al. Curcumin attenuates allergic airway inflammation and hyper-responsiveness in mice through NF-kappaB inhibition. *Journal of ethnopharmacology*. 2011;136(3):414-21.
59. Narumoto O, Matsuo Y, Sakaguchi M, Shoji S, Yamashita N, Schubert D, et al. Suppressive effects of a pyrazole derivative of curcumin on airway inflammation and remodeling. *Experimental and molecular pathology*. 2012;93(1):18-25.
60. Weisberg SP, Leibel R, Tortoriello DV. Dietary curcumin significantly improves obesity-associated inflammation and diabetes in mouse models of diabetes. *Endocrinology*. 2008;149(7):3549-58.
61. Kowluru RA, Kanwar M. Effects of curcumin on retinal oxidative stress and inflammation in diabetes. *Nutrition & metabolism*. 2007;4:8.
62. Aggarwal BB. Targeting inflammation-induced obesity and metabolic diseases by curcumin and other nutraceuticals. *Annual review of nutrition*. 2010;30:173-99.
63. Clutterbuck AL, Mobasheri A, Shakibaei M, Allaway D, Harris P. Interleukin-1beta-induced extracellular matrix degradation and glycosaminoglycan release is inhibited by curcumin in an explant model of cartilage inflammation. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2009;1171:428-35.
64. Csaki C, Mobasheri A, Shakibaei M. Synergistic chondroprotective effects of curcumin and resveratrol in human articular chondrocytes: inhibition of IL-1beta-induced NF-kappaB-mediated inflammation and apoptosis. *Arthritis research & therapy*. 2009;11(6):R165.
65. Holt PR, Katz S, Kirshoff R. Curcumin therapy in inflammatory bowel disease: a pilot study. *Digestive diseases and sciences*. 2005;50(11):2191-3.
66. Lubbad A, Oriowo MA, Khan I. Curcumin attenuates inflammation through inhibition of TLR-4 receptor in experimental colitis. *Molecular and cellular biochemistry*. 2009;322(1-2):127-35.
67. Bereswill S, Munoz M, Fischer A, Plickert R, Haag LM, Otto B, et al. Anti-inflammatory effects of resveratrol, curcumin and simvastatin in acute small intestinal inflammation. *PloS one*. 2010;5(12):e15099.
68. Nones K, Dommels YE, Martell S, Butts C, McNabb WC, Park ZA, et al. The effects of dietary curcumin and rutin on colonic inflammation and gene expression in multidrug resistance gene-deficient (mdr1a^{-/-}) mice, a model of inflammatory bowel diseases. *The British journal of nutrition*. 2009;101(2):169-81.
69. Suskind DL, Wahbeh G, Burpee T, Cohen M, Christie D, Weber W. Tolerability of curcumin in pediatric inflammatory bowel disease: a forced-dose titration study. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2013;56(3):277-9.
70. Naik SR, Thakare VN, Patil SR. Protective effect of curcumin on experimentally induced inflammation, hepatotoxicity and cardiotoxicity in rats: evidence of its antioxidant property. *Experimental and toxicologic pathology: official journal of the Gesellschaft fur Toxikologische Pathologie*. 2011;63(5):419-31.
71. Patro BS, Rele S, Chintalwar GJ, Chattopadhyay S, Adhikari S, Mukherjee T. Protective activities of some phenolic 1,3-diketones against lipid peroxidation: possible involvement of the 1,3-diketone moiety. *Chembiochem: a European journal of chemical biology*. 2002;3(4):364-70.

72. Lian YT, Yang XF, Wang ZH, Yang Y, Yang Y, Shu YW, et al. Curcumin serves as a human kv1.3 blocker to inhibit effector memory T lymphocyte activities. *Phytotherapy research: PTR*. 2013;27(9):1321-7.
73. Huang G, Yang Y, Xu Z, Zhou P, Gong W, Li Y, et al. Downregulation of B lymphocyte stimulator expression by curcumin in B lymphocyte via suppressing nuclear translocation of NF-kappaB. *European journal of pharmacology*. 2011;650(1):451-7.
74. Sun J, Zhao Y, Hu J. Curcumin inhibits imiquimod-induced psoriasis-like inflammation by inhibiting IL-1beta and IL-6 production in mice. *PloS one*. 2013;8(6):e67078.
75. Mito S, Watanabe K, Harima M, Thandavarayan RA, Veeraveedu PT, Sukumaran V, et al. Curcumin ameliorates cardiac inflammation in rats with autoimmune myocarditis. *Biological & pharmaceutical bulletin*. 2011;34(7):974-9.
76. Natarajan C, Bright JJ. Curcumin inhibits experimental allergic encephalomyelitis by blocking IL-12 signaling through Janus kinase-STAT pathway in T lymphocytes. *Journal of immunology*. 2002;168(12):6506-13.
77. Chearwae W, Bright JJ. 15-deoxy-Delta(12,14)-prostaglandin J(2) and curcumin modulate the expression of toll-like receptors 4 and 9 in autoimmune T lymphocyte. *Journal of clinical immunology*. 2008;28(5):558-70.
78. Mahady GB, Pendland SL, Yun G, Lu ZZ. Turmeric (*Curcuma longa*) and curcumin inhibit the growth of *Helicobacter pylori*, a group 1 carcinogen. *Anticancer research*. 2002;22(6C):4179-81.
79. De R, Kundu P, Swarnakar S, Ramamurthy T, Chowdhury A, Nair GB, et al. Antimicrobial activity of curcumin against *Helicobacter pylori* isolates from India and during infections in mice. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2009;53(4):1592-7.
80. Foryst-Ludwig A, Neumann M, Schneider-Brachert W, Naumann M. Curcumin blocks NF-kappaB and the mitogenic response in *Helicobacter pylori*-infected epithelial cells. *Biochemical and biophysical research communications*. 2004;316(4):1065-72.
81. Sintara K, Thong-Ngam D, Patumraj S, Klaikeaw N, Chatsuwat T. Curcumin suppresses gastric NF-kappaB activation and macromolecular leakage in *Helicobacter pylori*-infected rats. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2010;16(32):4039-46.
82. Zaidi SF, Yamamoto T, Refaat A, Ahmed K, Sakurai H, Saiki I, et al. Modulation of activation-induced cytidine deaminase by curcumin in *Helicobacter pylori*-infected gastric epithelial cells. *Helicobacter*. 2009;14(6):588-95.
83. Kundu P, De R, Pal I, Mukhopadhyay AK, Saha DR, Swarnakar S. Curcumin alleviates matrix metalloproteinase-3 and -9 activities during eradication of *Helicobacter pylori* infection in cultured cells and mice. *PloS one*. 2011;6(1):e16306.
84. Di Mario F, Cavallaro LG, Nouvenne A, Stefani N, Cavestro GM, Iori V, et al. A curcumin-based 1-week triple therapy for eradication of *Helicobacter pylori* infection: something to learn from failure? *Helicobacter*. 2007;12(3):238-43.
85. Kaur S, Modi NH, Panda D, Roy N. Probing the binding site of curcumin in *Escherichia coli* and *Bacillus subtilis* FtsZ--a structural insight to unveil antibacterial activity of curcumin. *European journal of medicinal chemistry*. 2010;45(9):4209-14.
86. Bellio P, Brisdelli F, Perilli M, Sabatini A, Bottoni C, Segatore B, et al. Curcumin inhibits



- the SOS response induced by levofloxacin in *Escherichia coli*. *Phytomedicine: international journal of phytotherapy and phytopharmacology*. 2013.
87. Katsuyama Y, Hirose Y, Funa N, Ohnishi Y, Horinouchi S. Precursor-directed biosynthesis of curcumin analogs in *Escherichia coli*. *Bioscience, biotechnology, and biochemistry*. 2010;74(3):641-5.
88. Mun SH, Joung DK, Kim YS, Kang OH, Kim SB, Seo YS, et al. Synergistic antibacterial effect of curcumin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Phytomedicine: international journal of phytotherapy and phytopharmacology*. 2013;20(8-9):714-8.
89. Ribeiro AP, Pavarina AC, Dovigo LN, Brunetti IL, Bagnato VS, Vergani CE, et al. Phototoxic effect of curcumin on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and L929 fibroblasts. *Lasers in medical science*. 2013;28(2):391-8.
90. Xu F, Diao R, Liu J, Kang Y, Wang X, Shi L. Curcumin attenuates *Staphylococcus aureus*-induced acute lung injury. *The clinical respiratory journal*. 2014.
91. Deby-Dupont G, Mouithys-Mickalad A, Serteyn D, Lamy M, Deby C. Resveratrol and curcumin reduce the respiratory burst of *Chlamydia*-primed THP-1 cells. *Biochemical and biophysical research communications*. 2005;333(1):21-7.
92. Divya CS, Pillai MR. Antitumor action of curcumin in human papillomavirus associated cells involves downregulation of viral oncogenes, prevention of NFκB and AP-1 translocation, and modulation of apoptosis. *Molecular carcinogenesis*. 2006;45(5):320-32.
93. Maher DM, Bell MC, O'Donnell EA, Gupta BK, Jaggi M, Chauhan SC. Curcumin suppresses human papillomavirus oncoproteins, restores p53, Rb, and PTPN13 proteins and inhibits benzo[a]pyrene-induced upregulation of HPV E7. *Molecular carcinogenesis*. 2011;50(1):47-57.
94. Basu P, Dutta S, Begum R, Mittal S, Dutta PD, Bharti AC, et al. Clearance of cervical human papillomavirus infection by topical application of curcumin and curcumin containing polyherbal cream: a phase II randomized controlled study. *Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP*. 2013;14(10):5753-9.
95. Sui Z, Salto R, Li J, Craik C, Ortiz de Montellano PR. Inhibition of the HIV-1 and HIV-2 proteases by curcumin and curcumin boron complexes. *Bioorganic & medicinal chemistry*. 1993;1(6):415-22.
96. Mazumder A, Neamati N, Sunder S, Schulz J, Pertz H, Eich E, et al. Curcumin analogs with altered potencies against HIV-1 integrase as probes for biochemical mechanisms of drug action. *Journal of medicinal chemistry*. 1997;40(19):3057-63.
97. Vajragupta O, Boonchoong P, Morris GM, Olson AJ. Active site binding modes of curcumin in HIV-1 protease and integrase. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*. 2005;15(14):3364-8.
98. Chai H, Yan S, Lin P, Lumsden AB, Yao Q, Chen C. Curcumin blocks HIV protease inhibitor ritonavir-induced vascular dysfunction in porcine coronary arteries. *Journal of the American College of Surgeons*. 2005;200(6):820-30.
99. Riva DA, Fernandez-Larrosa PN, Dolcini GL, Martinez-Peralta LA, Coulombie FC, Mersich SE. Two immunomodulators, curcumin and sulfasalazine, enhance IDV antiretroviral activity in HIV-1 persistently infected cells. *Archives of virology*. 2008;153(3):561-5.

100. Contreas CN, Panossian AM, Tran TT, Singh HM. Treatment of HIV-associated diarrhea with curcumin. *Digestive diseases and sciences*. 2009;54(10):2188-91.
101. Gandapu U, Chaitanya RK, Kishore G, Reddy RC, Kondapi AK. Curcumin-loaded apotransferrin nanoparticles provide efficient cellular uptake and effectively inhibit HIV-1 replication in vitro. *PLoS one*. 2011;6(8):e23388.
102. Rechtman MM, Har-Noy O, Bar-Yishay I, Fishman S, Adamovich Y, Shaul Y, et al. Curcumin inhibits hepatitis B virus via down-regulation of the metabolic coactivator PGC-1 α . *FEBS letters*. 2010;584(11):2485-90.
103. Kim K, Kim KH, Kim HY, Cho HK, Sakamoto N, Cheong J. Curcumin inhibits hepatitis C virus replication via suppressing the Akt-SREBP-1 pathway. *FEBS letters*. 2010;584(4):707-12.
104. Tu CT, Han B, Liu HC, Zhang SC. Curcumin protects mice against concanavalin A-induced hepatitis by inhibiting intrahepatic intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) and CXCL10 expression. *Molecular and cellular biochemistry*. 2011;358(1-2):53-60.
105. Tu CT, Yao QY, Xu BL, Zhang SC. Curcumin protects against concanavalin A-induced hepatitis in mice through inhibiting the cytoplasmic translocation and expression of high mobility group box 1. *Inflammation*. 2013;36(1):206-15.
106. Wang C, Nie H, Li K, Zhang YX, Yang F, Li CB, et al. Curcumin inhibits HMGB1 releasing and attenuates concanavalin A-induced hepatitis in mice. *European journal of pharmacology*. 2012;697(1-3):152-7.
107. Somanawat K, Thong-Ngam D, Klaikeaw N. Curcumin attenuated paracetamol overdose induced hepatitis. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2013;19(12):1962-7.
108. Anggakusuma, Colpitts CC, Schang LM, Rachmawati H, Frentzen A, Pfaender S, et al. Turmeric curcumin inhibits entry of all hepatitis C virus genotypes into human liver cells. *Gut*. 2013.
109. Gomes Dde C, Alegrio LV, de Lima ME, Leon LL, Araujo CA. Synthetic derivatives of curcumin and their activity against *Leishmania amazonensis*. *Arzneimittel-Forschung*. 2002;52(2):120-4.
110. Das R, Roy A, Ganguly A, Datta N, Majumder HK. WITHDRAWN: Curcumin, a dietary polyphenol, emerges as a novel inhibitor of DNA topoisomerase I of kinetoplastid parasite *Leishmania donovani*. *The Biochemical journal*. 2008.
111. Chan MM, Adapala NS, Fong D. Curcumin overcomes the inhibitory effect of nitric oxide on *Leishmania*. *Parasitology research*. 2005;96(1):49-56.
112. Das R, Roy A, Dutta N, Majumder HK. Reactive oxygen species and imbalance of calcium homeostasis contributes to curcumin induced programmed cell death in *Leishmania donovani*. *Apoptosis: an international journal on programmed cell death*. 2008;13(7):867-82.
113. Nandakumar DN, Nagaraj VA, Vathsala PG, Rangarajan P, Padmanaban G. Curcumin-artemisinin combination therapy for malaria. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2006;50(5):1859-60.
114. Reddy RC, Vatsala PG, Keshamouni VG, Padmanaban G, Rangarajan PN. Curcumin for malaria therapy. *Biochemical and biophysical research communications*. 2005;326(2):472-4.
115. Cui L, Miao J, Cui L. Cytotoxic effect of curcumin on malaria parasite *Plasmodium falciparum*: inhibition of histone acetylation and generation of reactive oxygen species.

Antimicrobial agents and chemotherapy. 2007;51(2):488-94.

116.Vathsala PG, Dende C, Nagaraj VA, Bhattacharya D, Das G, Rangarajan PN, et al. Curcumin-arteether combination therapy of Plasmodium berghei-infected mice prevents recrudescence through immunomodulation. PLoS one. 2012;7(1):e29442.

117.Memvanga PB, Coco R, Preat V. An oral malaria therapy: curcumin-loaded lipid-based drug delivery systems combined with beta-arteether. Journal of controlled release: official journal of the Controlled Release Society. 2013;172(3):904-13.

118.Anand P, Kunnumakkara AB, Newman RA, Aggarwal BB. Bioavailability of curcumin: problems and promises. Molecular pharmaceutics. 2007;4(6):807-18.

119.Kumar V, Lewis SA, Mutalik S, Shenoy DB, Venkatesh, Udupa N. Biodegradable microspheres of curcumin for treatment of inflammation. Indian journal of physiology and pharmacology. 2002;46(2):209-17.

120.Singh AK, Jiang Y, Gupta S, Younus M, Ramzan M. Anti-inflammatory potency of nano-formulated puerarin and curcumin in rats subjected to the lipopolysaccharide-induced inflammation. Journal of medicinal food. 2013;16(10):899-911.

121.Milano F, Mari L, van de Luitgaarden W, Parikh K, Calpe S, Krishnadath KK. Nano-curcumin inhibits proliferation of esophageal adenocarcinoma cells and enhances the T cell mediated immune response. Frontiers in oncology. 2013; 3:137.



Curcumin (Extracted from Tumeric) and its Therapeutic Effects

Arezou khosrojerdi¹, Kazem Mashayekhi², Hadi Zare Marzouni^{3*}

1. Department of Immunology, Faculty of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

2. Student Research Committee, Department of Immunology, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.

3. Immunology Research Center, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

Abstract

Background & Objective: The application of herbal medicine has been rising in recent years. Therefore, it is logical to revise and revive these traditional drugs while identifying their mechanisms of action can result in developing new treatments for many diseases. *Curcumin* is the most important component of Turmeric with numerous therapeutic properties. We aimed to review the anti-inflammatory and anti-microbial properties of *Curcumin* and introduce it as a therapeutic molecule in the present article.

Methods: In this review, 121 articles were selected from authenticated electronic resources and scientific library databases such as Pubmed, Medline, Sciencedirect, WOS, DOAJ, SID, Iranmedex, Magiran and Google Scholar search engine in which Curcumin (Turmeric) had been evaluated as a therapeutic molecule from differeny aspects.

Results: Our findings from the literature revealed that immune responses against infectious and inflammatory factors could be fascilitated by Curcumin. However, the low solubility in water and minimal bioavailability which may lead to poor absorbance from gastrointestinal tract, quick metabolismization and elimination from blood circulation are the most important problems during oral consumption.

Conclusion: According to the results of the present review article, Curcumin possesses efficient anti-inflammatory, anti-microbial, anti-viral and anti-parasitic properties. However, the low bioavailability of this substance has limited its treatment properties. Nowadays, several mechanisms have been proposed to increase the bioavailability which can improve its absorption.

Key words: Curcumin, Turmeric, Inflammation, Infection, Imuune system

Corresponding Author: Hadi Zare Marzouni

Address: Immunology Research Center, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.

E-mail: Zaremh931@mums.ac.ir

