



**T.C.  
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**KURKUMİNİN *TOXOCARA CANIS* YUMURTALARINA  
OVİSİDAL VE LARVİSİDAL AKTİVİTESİNİN  
İN VİTRO BELİRLENMESİ**

**SELMA KOCADEMİR  
PARAZİTOLOJİ ANABİLİM DALI**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN  
Prof. Dr. Kader YILDIZ**

**KIRIKKALE-2023**





**T.C.  
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**KURKUMİNİN *TOXOCARA CANIS* YUMURTALARINA  
OVİSİDAL VE LARVİSİDAL AKTİVİTESİNİN  
İN VİTRO BELİRLENMESİ**

**SELMA KOCADEMİR  
PARAZİTOLOJİ ANABİLİM DALI**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN  
Prof. Dr. Kader YILDIZ**

**KIRIKKALE-2023**

## TEZ KABUL VE ONAYI

Selma KOCADEMİR tarafından hazırlanan “KURKUMİNİN *TOXOCARA CANIS* YUMURTALARINA OVİSİDAL VE LARVİSİDAL AKTİVİTESİNİN İN VİTRO BELİRLENMESİ” adlı tez çalışması, aşağıdaki jüri tarafından OY BİRLİĞİ ile Kırıkkale Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Parazitoloji Anabilim Dalında YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.



Tez Savunma Tarihi: ...../...../.....

Jüri tarafından kabul edilen bu tezin Yüksek Lisans Tezi olması için gerekli şartları yerine getirdiğini onaylıyorum.

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

## ETİK BEYANI

Kırıkkale Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu,

bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Selma KOCADEMİR

.../.../2023

# ÖZET

## KURKUMİNİN *TOXOCARA CANİS* YUMURTALARINA OVİSİDAL VE LARVİSİDAL AKTİVİTESİNİN İN VİTRO BELİRLENMESİ

Kırıkkale Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Parazitoloji Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi

Danışman: Prof. Dr. Kader YILDIZ

Temmuz 2023 53 sayfa

Bu tez çalışmasında; farklı kurkumin dilüsyonlarının *Toxocara canis* yumurtaları üzerindeki ovisidal ve larvisid aktivitelerinin in vitro belirlenmesi amaçlanmıştır. *Toxocara canis* yumurtaları ve yumurtadan çıkan enfektif dönem larvaları 6, 12 ve 24 saat boyunca kurkumin dilüsyonları (36.8 mg/ml, 18.4 mg/ml ve 3.6 mg/ml) ile inkübe edilmiştir. Çalışma sonucunda, tüm kurkumin gruplarında yumurta kabuğu yapısında herhangi bir değişiklik gözlemlenmemiştir. Yumurta içindeki en düşük embriyogenez oranı (%75) sadece en yüksek kurkumin dilüsyonunda (36,8 mg/ml) 12 ve 24 saatlik inkübasyonlarda gözlenmiş ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Kurkumin'in *T. canis* üçüncü dönem larvaları üzerine düşük düzeyde larvisidal etkisi tespit edilmiştir. En yüksek kurkumin dilüsyonunda (36.8 mg/ml) hareketli larva oranı 12. saatte %80, 24. saatte %76 olarak bulunmuştur. *Toxocara canis* larvaları 36.8 mg/ml kurkumin ile 24 saat inkübe edildikten sonra RPMI-1640 içinde dört gün canlı kalmıştır. Kurkumin uygulanmayan gruptaki larvaların bu sürede hala aktif olduğu tespit edilmiştir. Kurkuminin hayvan modellerinde *T. canis* larvalarının göçü üzerindeki etkisi ileride yapılacak çalışmalarla ortaya konulması önerilir.

**Anahtar kelimeler:** İn vitro, Kurkumin, larva, larvisidal, ovisidal, *Toxocara canis*, yumurta.

## ABSTRACT

### IN VITRO DETERMINATION OF OVICIDAL AND LARVICIDAL ACTIVITY OF CURCUMIN ON *TOXOCARA CANIS* EGGS

Kırıkkale University

Health Sciences Institute

Department of Parasitology, MSc Thesis

Supervisor: Prof. Dr. Kader YILDIZ

July 2023 53 pages

The aim of the study was to determine the ovicidal and larvicidal activities of different curcumin dilutions on *Toxocara canis* eggs in vitro. *Toxocara canis* eggs and the hatched infective stage larvae were incubated with the curcumin dilutions (36.8 mg/ml, 18.4 mg/ml and 3.6 mg/ml) for 6, 12 and 24 hours. In the present study, disruption in the eggshell structure was not observed in all curcumin groups. The lowest embryogenesis rate (75%) was observed only at the highest curcumin dilution (36.8 mg/ml) at the 12 and 24-hour incubations, but the difference was not found statistically significant. This study did not detect a significant larvicidal effect dependent on curcumin incubations. The moving larvae rate was detected at 80% at 12 hours and 76% at 24 hours in the highest curcumin dilution (36.8 mg/ml). *Toxocara canis* larvae were motile in RPMI-1640 for four days after incubating with 36.8 mg/ml curcumin for 24 hours. The untreated larvae were still active at this time. The effect of curcumin on the migration of *T. canis* larvae in animal models is recommended to be revealed in future studies.

**Key words:** Curcumin, eggs, in vitro, larvae, larvicidal, ovicidal, *Toxocara canis*.

## TEŞEKKÜR

Tez çalıŐmalarını maddi olarak destekleyen Kırıkkale Üniversitesi Bilimsel AraŐtırmalar Projeleri Birimi'ne (Proje no: 2022/029), kıymetli bilgilerini her daim paylaşan saygıdeğer hocam Prof. Dr. Kader YILDIZ'a, sürecimi destekleyen sevgili annem, babam ve kardeŐime çok teşekkür eder, saygı ve sevgilerimi sunarım. Katkılarından dolayı saygıdeğer Prof. Dr. Adil KORKMAZ'a ve laboratuvar çalıŐmaları esnasında yardımlarını esirgemeyen Veteriner Hekim Gözde Nur AKKUŐ'a teşekkür ederim.



# İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
<b>ÖZET</b> .....	<b>iv</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>v</b>
<b>TEŞEKKÜR</b> .....	<b>vi</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	<b>vii</b>
<b>ÇİZELGELER DİZİNİ</b> .....	<b>ix</b>
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b> .....	<b>x</b>
<b>SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ</b> .....	<b>xi</b>
<b>1. GİRİŞ</b> .....	<b>1</b>
1.1. Kurkumin .....	1
1.1.1. Zerdeçal .....	1
1.2. Kurkuminin Metabolizması .....	3
1.3. Kurkuminin Etkileri .....	5
1.3.1. Antioksidan Aktivite.....	5
1.3.2. Anti-inflamatuar Aktivite .....	6
1.3.3. Antikanser Etkisi .....	7
1.3.4. Antibakteriyel Etkisi.....	7
1.4. Metal Kompleksleri .....	8
1.5. Kurkuminin Toksisitesi.....	9
1.6. Köpeklerde Kullanımı.....	10
1.7. Kurkuminin Parazitlere Etkisi.....	11
1.7.1. Protozoonlara Etkisi.....	11
1.7.2. Helmintlere Etkisi.....	14
1.7.2.1. Trematodlar Üzerindeki Etkisi .....	14
1.7.2.2. Cestodlar Üzerindeki Etkisi.....	15
1.7.2.3. Nematodlar Üzerindeki Etkisi .....	16
1.8. Toxocara Canis .....	17
1.8.1. Morfoloji.....	17

1.8.1.1. Yumurta.....	17
1.8.1.2. Larva.....	17
1.8.1.3. Erişkin .....	18
1.8.2. Konakları .....	18
1.8.3. Bulaşma Yolları.....	19
1.8.4. Biyolojisi .....	19
1.8.4.1. Yumurta İçinde Larva Gelişimi.....	19
1.8.4.2. Konak İçinde Gelişim.....	22
1.9. Klinik Belirtiler .....	23
1.10. Teşhis .....	24
1.11. Tedavi .....	24
1.11.1. Visceral Larva Migrans .....	25
1.11.2. İnsanda.....	25
1.11.3. Hayvanlarda.....	26
1.11.4. Tedavi .....	26
<b>2. MATERYAL VE YÖNTEM.....</b>	<b>28</b>
2.1. <i>Toxocara canis</i> Yumurtalarının Elde Edilmesi.....	28
2.2. Kurkumin Süspansiyonlarının Hazırlanması .....	28
2.3. Deney Gruplarının Belirlenmesi .....	29
2.4. Deney Dizaynı .....	29
2.4.1. Ovisidal Etkinin Belirlenmesi.....	29
2.4.2. Larvisidal Etkinin Belirlenmesi .....	30
2.4.2.1. Larvanın Elde Edilmesi .....	30
2.4.2.2. Larvisidal Etkinin Belirlenmesi.....	30
2.5. İstatistiksel Analiz.....	31
<b>3. BULGULAR .....</b>	<b>32</b>
3.1. Erişkin Dişi <i>T. canis</i> 'ler .....	32
3.2. Kurkuminin Ovisidal Etkisi .....	33
3.3. Kurkuminin Üçüncü Dönem Larvaya Etkisi .....	36
<b>4. TARTIŞMA .....</b>	<b>38</b>
<b>5. SONUÇ VE ÖNERİLER.....</b>	<b>43</b>
<b>KAYNAKLAR .....</b>	<b>44</b>
<b>ÖZGEÇMİŞ.....</b>	<b>53</b>

## ÇİZELGELER DİZİNİ

### Sayfa

- 3.1. Farklı inkubasyon süreleri kurkumin dilusyonları ile inkube edilen  
*T. canis* yumurtalarında larva gelişme oranı..... 35
- 3.2. Farklı inkubasyon süreleri kurkumin dilusyonları ile inkube edilen  
*T. canis* larvalarında canlılık oranı ..... 37

## ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>ŞEKİL</u>	<u>Sayfa</u>
1.1. Zerdeçal rizomu.....	1
1.2. Kurkuminin içerdiği kimyasallar.....	2
1.3. PubMed veri tabanında kurkumin ile ilişkili bilimsel çalışmaların yıllara göre durumu .....	3
1.4. Kurkuminin vücuttaki metabolizması sonucunda şekillenen formları .....	4
1.5. Kurkuminin farklı hastalıklarda moleküler hedefleri .....	5
1.6. İnkubatörde <i>T. canis</i> yumurtasında larva gelişimi .....	20
1.7. <i>Toxocara canis</i> larvasının morfolojisi.....	21
1.8. <i>Toxocara canis</i> 'in biyolojisi.....	22
1.9. <i>Toxocara canis</i> ile enfekte yavru köpek.....	23
1.10. <i>Toxocara canis</i> yumurtası .....	24
3.1. Doğal enfekte köpek dışkıyla atılan erişkin <i>T. canis</i> 'ler. ....	32
3.2. <i>Toxocara canis</i> yumurtası .....	33
3.3. 18,4 mg/ml dozda kurkuminle 12 saat inkube edilen grupta 28. Gün sonunda içinde larva gelişmiş <i>T. canis</i> yumurtası .....	34
3.4. Pozitif kontrol ile 12 saat inkube edilen grupta 28. gün sonunda içinde larva gelişmiş <i>T. canis</i> yumurtası .....	35
3.5. 36,8 mg/ml dozda kurkuminle 12 saat inkube edilen grupta hareketli <i>T. canis</i> larvası.....	36
3.6. Pozitif kontrol grubunda <i>T. canis</i> larvası .....	37

## SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

ATCC	Amerikan Tipi Kültür Koleksiyonu
COX-2	Siklooksijenaz 2
DMSO	Dimetil Sülfoksit
EFSA	Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi
ET-1	Endotelin 1
FAO	Birleşmiş Milletler Gıda ve Tarım Örgütü
FDA	Gıda ve İlaç İdaresi
G2/M	Gap 2 fazı
IFN- $\gamma$	İnterferon Gama
IgG	İmmunglobülin G
IgM	İmmunglobülin M
IL	İnterlökin
IL-1 $\beta$	İnterlökin-1 Beta
JECFA	Birleşmiş Milletler ve Dünya Sağlık Örgütü Gıda Katkı Maddeleri
MIP-1	Makrofaj İnflamatuar Protein 1
miRNA	MikroRNA
mPGES-1	Mikrozomal Prostaglandin E Sentaz-1
NFATC1	Aktif T Hücrelerinin Nükleer Faktörü, Sitoplazmik 1
NF- $\kappa$ B	Nükleer Faktör Kappa B
NKR-P1	Prototipik Doğal Öldürücü Hücre Yüzey Antijenleri
PGE2	Prostaglandin E 2
PLGA	Poli (Laktik-Ko-Glikolik) Asit
ROS	Reaktif Oksijen Ürünleri
RPMI	Roswell Park Memorial Institute
sIgA	Salgılayıcı İmmunglobülin A
TGF- $\beta$	Transforme Edici Büyüme Faktörü beta
TH	(T helper) Yardımcı T Hücre
TNF- $\alpha$	Tümör Nekrozis Faktör Alfa

WHO	Dünya Sağlık Örgütü
ml	Mililitre
mg	Miligram
g	Gram
kg	Kilogram
°C	Santigrad Derece
µl	Mikrolitre



# 1. GİRİŞ

## 1.1. Kurkumin

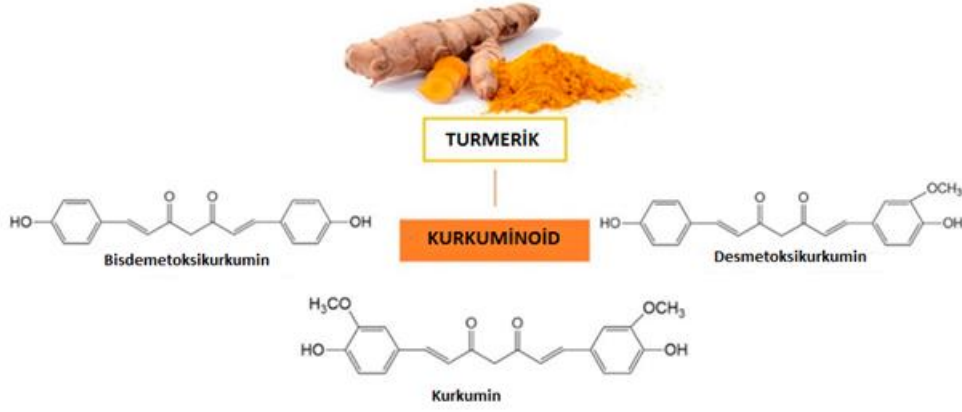
### 1.1.1. Zerdeçal

Doğal bileşikler insanlık tarihi boyunca beslenme ve pekçok farklı amaç için kullanılmıştır. Farmakolojik etkileri nedeniyle bu bileşiklerin insan hastalıklarını önlemek veya tedavi etmek için kullanılmasına yönelik ilgi yıllar içinde artmıştır. Doğal bileşiklerden biri olan zerdeçalın geçmişi 5000 yıl öncesine kadar uzanır ve “Wonder drug of life=yaşam için mucize bileşik” olarak tanımlanır (Aggarwal, Sundaram, Malani ve Ichikawa, 2007). Zerdeçal, Marco Polo'nun uzakdoğu seyahatine dair yazılarında söz edilmiştir ve Arap tüccarlar tarafından Avrupa'ya ilk kez 13. yüzyılda tanıtılmıştır (Aggarwal vd., 2007).

Zingiberaceae ailesinde yer alan *Curcuma longa* (*C. longa*) bitkisinin rizomundan toz zerdeçal elde edilir (Şekil 1.1). Zerdeçal içeriğinde üç büyük curcuminoid bileşiği (kurkumin (60–70%), demethoxycurcumin (20–27%), and bisdemethoxycurcumin (10–15%) bulunmaktadır (Şekil 1.2) (Nelson vd., 2017).



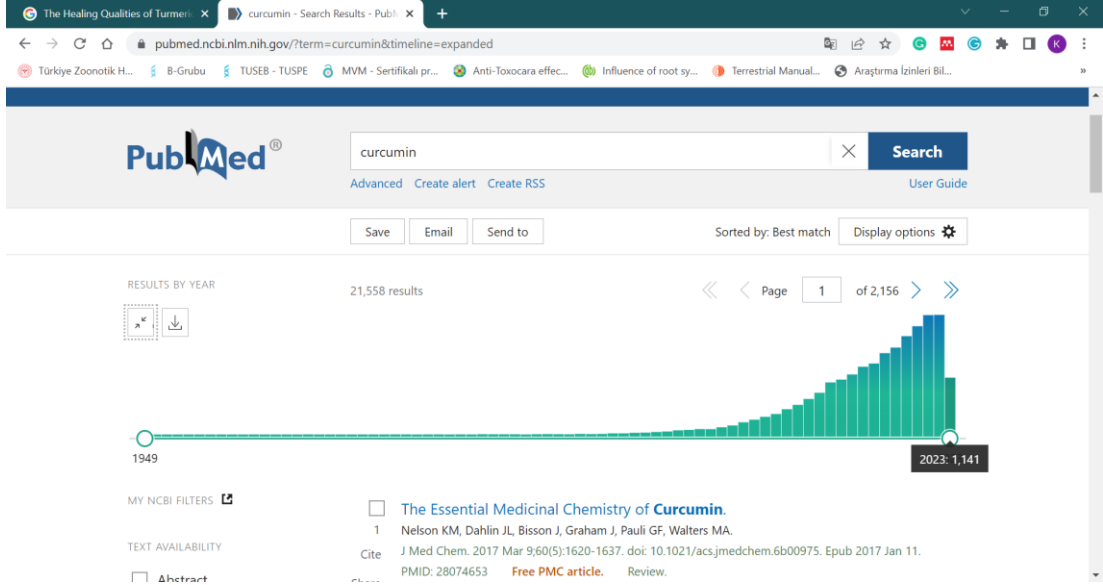
Şekil 1.1. Zerdeçal rizomu (The Healing Qualities of Turmeric | Medicinal-Foods™)



Şekil 1.2. Kurkuminin içerdiği kimyasallar (Xu vd., 2018)

Zerdeçal Hint halkı tarafından yüzyıllardır bilinen, sadece renk ve aroması sebebiyle değil, aynı zamanda çok çeşitli hastalıkları tedavi etmek için de kullanılır (Bigford ve Del Rossi, 2014). Kurkuminin biyoaktivitesi ve sağlık üzerine etkilerinin belirlenmesi amacıyla çok sayıda bilimsel çalışma yapılmıştır. En yaygın bilimsel arama motorlarından birisi olan PubMed'e anahtar kelime olarak "curcumin" yazıldığında bu konuda 1980 yılında 5, 1995 yılında 38, 2000 yılında 108 bilimsel makalenin basıldığı görülmektedir. Ancak yakın zamanda bu bileşiğin bilim insanlarının dikkatini çektiği görülmüş olup bu konuda yayınlanan makale sayısının 2020 yılında 2173'e, 2022 yılında ise 2410'a ulaştığı görülmektedir (Şekil 1.3). Bu çalışmalar sonucunda bu bileşiğin antioksidan, antiinflamatuvar, immun sistem düzenleyici, antikanserojenik, antidiyabetik, nöroprotektif, kardiyovasküler sistem ve karaciğer üzerine koruyucu etkilerinin olduğu anlaşılmıştır. (Cao, Wang ve Wang 2018; Wang, Li, Zhao, Li, Yin, 2018).





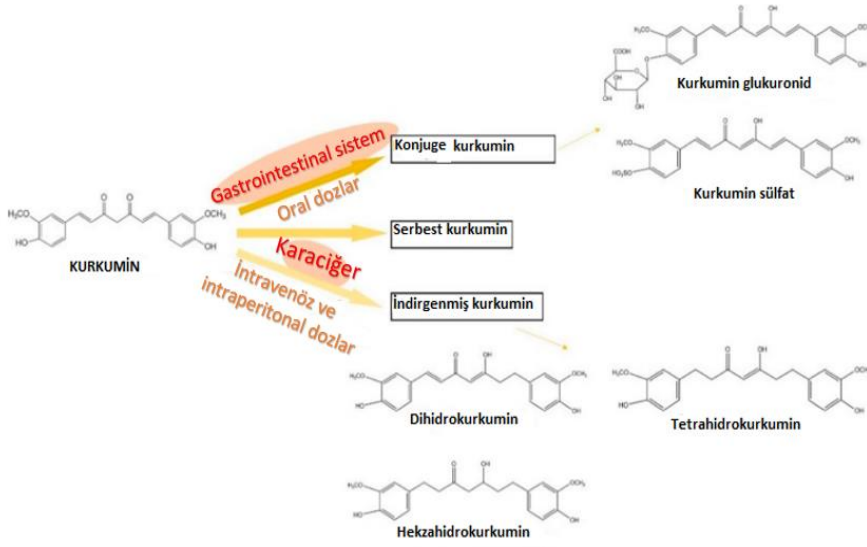
Şekil 1.3. PubMed veri tabanında kurkumin ile ilişkili bilimsel çalışmaların yıllara göre durumu

## 1.2. Kurkuminin Metabolizması

Memelilerde kurkumin üç farklı formda (serbest, konjuge ve indirgenmiş formda) bulunur (Jankun vd., 2016). Ağızdan alındıktan sonra sindirim sisteminde çoğunlukla konjuge kurkumin formuna dönüşürken, intraperitoneal ya da intravenöz uygulandığında ise dihidrokurkumin, tetrahidrokurkumin ve heksahidrokurkumine indirgenir (Prasad, Tyagi ve Aggarwal, 2014).

Uygulamayı takiben azalan biyoyararlanımı, kısa yarı ömrünü ve son derece düşük serum ve doku konsantrasyonlarında görülür. Kurkumin, karaciğer ve bağırsakta kapsamlı bir metabolizmaya maruz kalır (Shehzad, Qureshi, Anwar ve Lee 2017). Günlük 8 g/kg dozda kurkuminin kısa bir süre iyi tolere edildiği bildirilmiştir. Bununla birlikte 1-4 ay süreyle günlük 0,9 – 3,6 g dozların insanda mide bulantısı ve ishal gibi istenmeyen bazı etkileri olabilir. Laktat dehidrojenaz ve serum alkalin fosfataz düzeyini artırabilir. İnsanlarda diğer yan etkiler daha yüksek kurkumin dozuna uzun süre maruz kaldıktan sonra kaydedilmiştir. Bu yan etkiler arasında göğüste sıkışma, gastrointestinal rahatsızlık ve deri döküntüleri yer alır (Sharma vd., 2004). Zerdeçalın oldukça geniş bir biyolojik aktivitesinin olduğu yapılan çalışmalarda görülmüştür. Birçok klinik çalışma, kurkuminin birçok hastalıkta anti-inflamatuar etki gösterdiğini doğrulamıştır (Kahkhaie vd., 2019; Shehzad vd., 2017). Kurkumin kanser, diyabet, serebral ödem, skleroderma, alerji ve bronşiyal astım, romatoid artrit, nörodejeneratif hastalıklar, renal iskemi, kardiyovasküler hastalıklar, sedef hastalığı, obezite ve

inflamatuar barsak hastalığı gibi farklı hastalıklarda çeşitli hücre sinyal yollarını etkilemektedir (Faixová, Hřčková, Mačák Kubašková ve Mudroňová 2021).

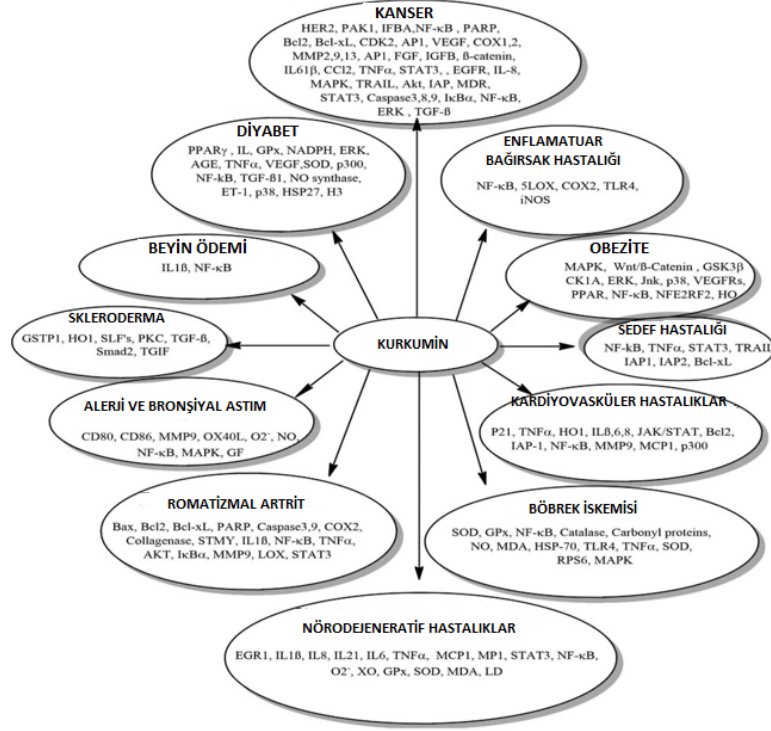


Şekil 1.4. Kurkuminin vücuttaki metabolizması sonucunda şekillenen formları (Xu vd., 2018)

Kurkuminin kimyasal stabilitesinin ve biyoyararlanımının zayıf olması nedeniyle, vücutta dönüştüğü metabolitleri daha çok ilgi çekmektedir (Pfeiffer vd., 2007). Metabolitlerinin temel yapısı kurkumine benzemekle birlikte bazı yapısal farklılıkları kimyasal stabiliteyi değiştirmektedir. Örneğin heksahidrokurkumin, kurkumin ile aynı fenolik gruplara sahip olmakla birlikte moleküler yapısında bazı çift bağlar bulunmamaktadır, bu özelliği heksahidrokurkumini pH 7.4 ortamında daha kararlı bir bileşik yapmaktadır (Huang vd., 2018) Kurkumin ve metabolitlerinin bağırsakta emiliminde bazı farklılıklar bulunmaktadır. Kurkumin bağırsakta zayıf emilirken, indirgenmiş ve konjuge metabolitleri orta derecede emilir. Bu özellik dikkate alındığında kurkuminin vücutta karaciğer ve böbrek gibi dokulardaki biyolojik etkilerinin metabolitlerinden kaynaklandığı düşünülmektedir (Metzler, Pfeiffer, Schulz ve Dempe, 2013) Ancak vücutta kurkumin metabolize olurken biyoaktivitesinin etkilendiği düşünülmektedir. Kurkuminin in vitro ortamda insan kanser hücre hattında G2/M fazını durdurduğu ve mitotik katastrofu indüklediği belirlenmiş olmasına rağmen in vivo metabolizasyonu sonucunda kanser hücresinin ölümüne neden olma yeteneğinin ortadan kalktığı belirtilmektedir (Dempe, Pfeiffer, Grimm ve Metzler, 2008).

### 1.3. Kurkuminin Etkileri

Kurkuminin farklı hastalıklarda moleküler hedefleri Şekil 1.5'te gösterilmiştir.



Şekil 1.5. Kurkuminin farklı hastalıklarda moleküler hedefleri (Shehzad vd., 2017)

#### 1.3.1. Antioksidan Aktivite

Organizmada biyolojik süreç esnasında üretilen serbest radikaller ve reaktif oksijen ürünlerinin (ROS) vücutta aşırı üretimi oksidatif stresi tetikleyerek önemli biyomoleküllere zarar verir. Vücuttaki bazı antioksidan enzim ve bileşikler organizmayı serbest radikaller ve ROS etkilerinden koruyarak kronik hastalıkların ilerlemesini azaltabilir (Asouri, Atae, Ahmadi, Amini ve Moshaei, 2013; Derochette, vd., 2013). Kurkuminin antioksidan aktivitesi ortaya konulmuş olup özellikle bu etkinin fenolik hidroksil grubunda önemli olduğu bulunmuştur. Kurkumin vücutta şekillenen serbest radikalleri uzaklaştırır, dış faktörlere bağlı gelişen istenmeyen değişimleri düzeltir ve ayrıca oksidasyonla ilgili olan bazı transkripsiyon faktörlerini baskılar. Bu etkileri ile kurkumin, dokulardaki oksidatif stresin ve kronik hastalık şekillenme riskini azaltır. Bununla birlikte, antioksidan aktivite sonuçları in vitro çalışmalardan elde edilmiştir. Bazı araştırmacılar in vitro antioksidan etkiye sahip bir bileşiğin in vivo olarak etkili bir antioksidanı temsil edemeyeceği ve belirli koşullar

altında bir pro-oksidan olabileceği ve sağlık açısından hiçbir faydası olmayacağı da ifade etmektedir (Pompella vd., 2014).

### **1.3.2. Anti-inflamatuar Aktivite**

Birçok faktöre bağlı şekillenen kronik yangı vücutta hastalıkların ortaya çıkması için önemli bir aracıdır. Kurkumin, vücutta oksidatif stresi azaltmasının yanı sıra proinflamatuvar sitokinlerin salınımını engelleyerek ve bazı sinyal yollarını düzenleyerek yangıya karşı korunma sağlar (Xu vd., 2018).

Kurkuminin çeşitli T lenfosit alt kümeleri, makrofajlar, dendritik hücreler, B lenfositler ve katil hücreler gibi bağışıklık sisteminde görevli çeşitli hücreleri düzenlediği ve böylelikle bağışıklık sistemiyle ilgili bazı hastalıklara karşı etkili olduğu gösterilmiştir (Abdollahi, Momtazi, Johnston ve Sahebkar, 2018).

Zerdeçal, duyarlı farelerde Th1/Th2 dengesini düzenleyerek Th1 hücreleri üzerinde uyarıcı, Th2 hücreleri üzerinde ise inhibe edici etki oluşturur. Th1 hücreleri IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  üretirken Th2 hücreleri IL-4, IL-10 ve TGF- $\beta$  üretir (Shakeri ve Boskabady, 2017). T hücresi ortak uyarıcı moleküllerin ekspresyonunu inhibe eder, dengeyi Th1/Th17'den Th2/Treg'e kaydırır, NKR-P1+ hücrelerinin sayısını artırır ve B hücrelerinin B10 hücrelerinin bir alt kümesine farklılaşmasını destekler. Th17 hücreleri, IL-17 üretebilir ve bağışıklık baskılayıcı Treg hücreleri, otoimmün hastalığı önleyebilir. T hücrelerinin bu alt popülasyonunun dengesi, bağışıklık sisteminin modülasyonu için çok önemlidir (WHO, 2020). Bu arada, proinflamatuvar M1 makrofajları ve antiinflamatuvar M2 makrofajları, sırasıyla Th1 ve Th2 hücrelerine karşılık gelir. M1 ve M2 makrofajlarının seviyeleri, bağışıklık sistemi homeostazı için büyük önem taşımaktadır (Yang vd.,2018).

Ayrıca, kurkumin içeren kemik iliği kaynaklı mezenkimal kök hücreleri kullanılarak yapılan in vitro çalışmada kutanöz yara iyileşmesi için uygun bir immün mikro ortam sağlayan M2 makrofaj polarizasyonuna doğru artan bir eğilim göstermektedir (Yang vd., 2018). Ayrıca, kurkumin daha düşük seviyede makrofaj infiltrasyonuna aracılık eder ve makrofajlarda NF- $\kappa$ B aktivasyonunu inhibe eder (Liu vd.,2016). Kurkuminin CD4 ve CD8 reseptörlerine güçlü bağlanma afinitesi mevcuttur (Kumar, Sasmal, Jadav ve Sharma, 2015). Ayrıca, kurkuminin tip-2 sitokin üretimini değiştirerek, Treg hücre popülasyonunu azaltarak ve T hücresi apoptozunu inhibe ederek bağışıklığın korunmasını sağladığı bildirilmiştir (Bose, Panda, Mukherjee ve Sa, 2015). Kurkumin

IFN- $\gamma$  artışının yanı sıra IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6, IL-17A ve TNF- $\alpha$  azalmasını indükleyebilir. Lenfosit ve makrofajlar gibi bağışıklık hücreleriyle etkileşim göstererek bağışıklık sistemini geliştirir. IgG, IgM ve sIgA gibi bağışıklık moleküllerini düzenler (Xu vd., 2018).

### **1.3.3. Antikanser Etkisi**

Kurkumin özellikle meme, akciğer ve kolon kanseri hücreleri üzerinde bazı antikanserojenik etkiler göstermiştir (Zheng vd., 2016). Kurkuminin bu etkisi esas olarak kanser hücresi büyümesinin inhibisyonuna, apoptozunun indüklenmesine ve metastazının baskılanmasına bağlıdır (Zhou vd., 2016). Anjiyogenez, tümör gelişimi esnasında önemlidir. Kurkumin, anjiyogenez inhibitörü olarak kabul edilir ve tümör büyümesini inhibe eder. Aynı zamanda kurkumin, çeşitli kanser hücrelerinde bazı biyomolekülleri ve birkaç sinyal yolunu etkileyerek apoptozu da indükler (Ono, Higuchi, Takeshima, Chen ve Nakano, 2013). Kanser hücrelerinde büzülme, sitoplazmik taşma, şekil düzensizliği ve hücre zarında bulunan fosfatidilserin yapısının bozulması gibi bazı morfolojik değişikliklere yol açar (Mahmud, Piwoni, Filiczak, Janicka ve Gubernator, 2016).

Kurkumin kanser tedavisi etkilerini de olumlu yönde destekler. Işın tedavisi alan hastalara kullanıldığında, NF- $\kappa$ B yolunun radyasyona bağlı aktivasyonunu önler, iyonlaştırıcı radyasyona duyarlılığı ve tümör hücrelerinin apoptozunu artırır, hücre proliferasyonunu azaltarak ışın tedavisinin antikanser etkinliğini artırır (Orr vd., 2013). Ayrıca, kurkumin ilavesinin, kolorektal kanser hücrelerinde proliferasyonu azalttığı, bu hücrelerin 5-fluorourasile karşı kemosenitivitesini arttırdığı ve apoptozu indüklediği belirlenmiştir (Zhang vd., 2017). Kurkumin ayrıca tümör metastazında; transkripsiyon faktörlerinin, inflamatuvar sitokinlerin, proteazların, protein kinazların inhibisyonunda ve miRNA'ların düzenlenmesinde rol oynar (Deng, Verron ve Rohanizadeh, 2016).

### **1.3.4. Antibakteriyel Etkisi**

Zerdeçal, antimikrobiyal ve böcek kovucu olarak kullanılır (Rudrappa ve Bais 2008). Zerdeçalın antiviral ve antifungal aktivitesi de bilinmektedir. *Staphylococcus epidermis* ATCC 12228, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 10031 ve *E. coli* ATCC 25922, *Bacillus subtilis*, *Vibrio harveyi*, *Vibrio alginolyticus*, *Vibrio vulnificus*, *Vibrio parahaemolyticus*, *Vibrio cholerae*, *Bacillus*

*subtilis*, *Bacillus cereus*, *Aeromonas hydrophila*, *Streptococcus agalactiae*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* ve *Edwardsiella tarda*, *Aeromonas hydrophila*, *Bacillus subtilis*, *Salmonella typhimurium*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Escherichia coli* 0157:H7; *Listeria monocytogenes* gibi pekçok patojen üzerine antibakteriyel etki göstermiştir (Moghadamtousi vd., 2014).

Tekstil malzemeleri için de uygun bir antimikrobiyal ajan olarak da bilinmektedir. Pamuk, yün ve tavşan kıllarında mikrobiyal artışı engellediği, zerdeçalla işlenmiş yünün yarı dayanıklı antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğu görülmüştür. Kurkumin'in diğer antimikrobiyal ajanlarla karışımı, cilt koruması ve yara pansuman özellikleri ile deride kullanım için uygun antimikrobiyal jel ve emülsiyonlarının geliştirilmesi için kullanılmaktadır. Zerdeçal ile hidrojel gümüş nanopartiküllerin bileşimi, hidrojel gümüş nanokompozitlerin antimikrobiyal uygulamalar ve yara pansumanı için işaretlenmiş maddeler olarak kullanılır (Moghadamtousi vd., 2014).

#### **1.4. Metal Kompleksleri**

Zerdeçal rizomunun aktif bir bileşeni olan kurkumin, antiinflamatuvar, antioksidan, hipoglisemik, antimikrobiyal, nöroprotektif ve immünomodülatör aktivitelere sahiptir. Aynı zamanda, hidrofobik yapısı, suda çözünmezliği, zayıf biyoyararlanımı, hızlı metabolizması ve sistemik eliminasyonu nedeniyle kurkuminin sağlığı geliştirici faydası sınırlı olduğundan bazı metal kompleksleri sentezlenmiştir.

Kurkumin, metal kompleksleri oluşturmak için genellikle  $\beta$ -diketon kısmı aracılığıyla reaksiyona girer. Böylece bor, kobalt, bakır, galyum, gadolinyum, altın, lantan, manganez, nikel, demir, paladyum, platin, rutenyum, gümüş, vanadyum ve gibi birçok metal iyonunu güçlü bir şekilde şelatlayabilir. Metal-kurkumin kompleksleri, kurkuminin çözünürlüğünü, hücresel alımını ve biyoyararlanımını artırır aynı zamanda antioksidan, antiinflamatuvar, antimikrobiyal ve antiviral etkilerini geliştirir. Metal-kurkumin kompleksleri kanser, artrit, osteoporoz ve Alzheimer hastalığı gibi nörolojik bozukluklar dâhil olmak üzere çeşitli kronik hastalıklara karşı etkinlik göstermiştir. Metal-kurkumin komplekslerinin bu biyolojik aktiviteleri, inflamatuvar mediatörlerin, transkripsiyon faktörlerinin, protein kinazların, antiapoptotik proteinlerin, lipid peroksidasyonun ve antioksidan enzimlerin modülasyonu ile ilişkilendirilmiştir. Ek olarak, metal-kurkumin kompleksleri biyolojik görüntüleme ve

radıogörüntüleme de yararlılık göstermiştir. Metal-kurkumin komplekslerinin gelecekteki kullanımı, kronik hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde yeni bir yaklaşımı temsil edebilir (Prasad, DuBourdieu, Srivastava, Kumar ve Lall, 2021).

### **1.5. Kurkuminin Toksisitesi**

Kurkuminin faydaları yapılan çalışmalar sonucunda ortaya konulmuş, kanser dâhil birçok hastalığın önlenmesi ve tedavisinde güvenle kullanılabilceği öne sürülmüştür. Bu sonuçlara dayanılarak günümüzde kurkumin besin takviyesi olarak satılmaktadır. Birleşmiş Milletler ve Dünya Sağlık Örgütü Gıda Katkı Maddeleri Uzman Komitesi (JECFA) ve Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi (EFSA), Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) gibi kuruluşlar günlük kurkumin alımının 0-3 mg/kg vücut ağırlığı arasında ise “Genel Olarak Güvenli” olarak kabul eder. Kurkumin'in olumsuz etkilerine ilişkin in vitro çalışmalardan elde edilen birkaç rapor vardır ancak kullanımından kaynaklanan ciddi toksisiteye ilişkin önemli bir kanıt yoktur. İnsanda 1-4 ay süreyle 0.9 ila 3.6 g/gün arasında değişen dozda alınması sonucunda bazı olumsuz etkiler (mide bulantısı, diyare, serum alkale fosfataz ve laktat dehidrojenazda artışı) bildirilmiştir (Burgos-Morón, Calderón-Montaño, Salvador, Robles ve López-Lázaro 2010).

Kurkuminin terapötik potansiyelini destekleyen kanıtların çoğu düşük konsantrasyonlarda test edildiği in vitro çalışmalara dayanmaktadır. Bu bileşiği yüksek dozda oral yolla alan kişilerde plazma konsantrasyonunun çok düşük olduğu görülmüştür. Sağlıklı gönüllülere oral yolla 10-12 g'lık kurkumin uygulanmasından 0,25-72 saat sonra farmakokinetiğini incelendiğinde yalnızca bir gönüllünün kan plazmasında serbest kurkumin saptanmıştır. Kurkumin bağırsak ve karaciğerde metabolize edildiğinden ağızdan alındıktan sonra plazma ve dokularda yüksek konsantrasyonda bulunmaz. Bu özelliği kurkuminin klinik uygulamasını sınırlandırmakta, terapötik potansiyelini düşürmektedir. Zayıf biyoyararlanımı nedeniyle kurkumin ağızdan alındığında gastrointestinal sistem dışındaki dokularda yüksek konsantrasyonlara ulaşamaz. Ayrıca bağırsak ve karaciğerdeki metabolizasyonu nedeniyle ulaştığı konsantrasyon gastrointestinal sistemde çok uzun süre kalmaz. Bu durum oral yolla uygulanan kurkuminin kemoterapötik potansiyelinin, gastrointestinal sistem kanserlerinin tedavisi için bile sınırlı olduğunu düşündürmektedir. İlerlemiş kolorektal kanserden müzdarip 15 hastaya 4 ay süreyle

günlük 3,6 g dozda kurkumin verildiğinde, tümör belirteçlerinde azalma gözlenmemiştir (Burgos-Morón vd., 2010).

## 1.6. Köpeklerde Kullanımı

Bazı patojenlerle doğal enfekte Beagle ırkı köpekler kurkumin eklenmiş köpek mamasıyla beslenmiş, bu köpeklerin dolaşımında alyuvar, nötrofil ve lenfosit sayısında artış gözlenmiş, bunun kurkuminin anti-inflamatuar etkisi sonucu olduğu düşünülmüştür. Zerdeçal verilen köpeklerin serum glikoz, üre, trigliseritler ve kolesterol seviyesinin yüksek olduğu bildirilmiştir. Köpeklere kurkumin verilmesinin, büyümeyi veya kilo alımını sağlamadığı ancak vücudun antioksidan sisteminin uyarıldığı ve anti-inflamatuar etki gösterdiği ileri sürülmüştür (Campigotto vd., 2020).

Köpeklere kurkuminin biyoyararlanımına ilişkin bilgi oldukça sınırlıdır. İnsanda düşük biyoyararlanımı bilinen kurkumin ve metaboliti olan tetrahidrokurkumin, farmakodinamiğinin belirlenmesi amacıyla Beagle ırkı köpeklere intravenöz uygulanmış (10 mg/kg'lık toplam doz 2 saat süre boyunca), her iki bileşiğin plazma yarı ömrü 0,4-0,7 saat olmuştur (Helson vd., 2012). Zerdeçal, anti-inflamatuar özelliği sebebiyle osteoartritli köpeklerde etkili olduğu kanıtlanmıştır (Innes, Fuller, Grover, Kelly ve Burn 2003). Dişi köpeklerden cerrahi olarak elde edilen meme tümör hücrelerine uygulanan kurkuminin bu hücrelerinin büyümesini inhibe ettiği bildirilmiş, uygulanan hücrelerde sitoplazmik vakuolizasyon, apoptotik cisimler ve hücre zarında taşma gözlenmiştir (Turna vd., 2022). Lipozom kapsülü içinde ticari kurkumin formülasyonu köpek osteosarkoma, melanoma ve meme karsinomu hücre hattı üzerinde antikanserolojik etkili bulunmuş, anti-anjiyojenik aktivitesi in vitro olarak izlenmiş, takibinde haftalık 8 saat süreyle 10 mg/kg dozda infuze edilen kanserli köpekler tarafından iyi tolere edildiği ancak radyografik yanıt saptanmadığı ifade edilmiştir (Withers vd., 2018).

Prognozu genelde olumsuz kabul edilen ve omuriliğin ilerleyici bir hastalığı olan dejeneratif miyelopatiden müzdarip köpeklere uygulanan kurkuminin hastalığı ilerlemesini yavaşlattığı bildirilmekte ancak bu sonuçların desteklenmesi önerilmektedir (Kobatake vd., 2021).

Kurkumin etlik piliç ve koyun gibi bazı çiftlik hayvanlarının yemlerine eklenmiş ve buna bağlı olarak kuzu ve piliçlerde artan besin emilimi ile bağlantılı olduğu düşünülen



kilo artışı bildirilmiştir. Bu duruma sebep olarak kurkuminin bağırsak villuslarının yüzey alanını arttırmanın yanı sıra sindirim enzimlerinin aktivitelerini de arttırdığı düşünülmüştür (Galli vd., 2018; Molosse vd., 2019).

## 1.7. Kurkuminin Parazitlere Etkisi

### 1.7.1. Protozoonlara Etkisi

Sıtma geçmişten bugüne insanları etkileyen önemli bir hastalıktır. Kurkuminin *Plasmodium* türleri üzerine etkisinin araştırıldığı çok sayıda çalışma mevcuttur. *Plasmodium berghei* üzerine PLGA ile kapsüllenmiş kurkuminin 5 mg/kg dozda uygulandığında parazit oranını %56.8 azaltmış, bu oran 10 mg/kg dozda uygulanan kurkuminden (%40.5) daha yüksek bulunmuştur (Busari vd.,2017) *Curcuma caesia* ve *Curcuma longa*'nın etanol ekstraktları klorokin dirençli *Plasmodium vivax*'a karşı etkili bulunmuştur (Donipati ve Hara Sreeramulu 2015).

*Besnoitia besnoiti*, sığırlarda besnoitiosis'inin etkenidir. Besnoitiosise bağlı olarak sığırlarda gelişen anasarka, ödem, orşitis, hiperkeratozis ve karakteristik deri lezyonları sebebiyle pekçok ülkede ciddi ekonomik kayıplar bildirilmektedir. Polifenolik bir bileşik olan kurkumin in vitro *B. besnoiti* takizoitlerinin canlılığı, hareketliliği, hücre içine giriş kapasitesi ve çoğalma yeteneği üzerine etkileri araştırılmıştır. Kurkumine maruz kalan takizoitlerin canlılığının azaldığı, takizoitlerin %57'sinde lethal etkiye neden olduğu bildirilmiştir. Kurkumin ile inkube edilen takizoitlerin sadece sarmal kayma ve dönme aktivitelerini azaldığı, uzunlamasına kayma hareketliliğinin önemli ölçüde etkilenmediği belirtilmiştir (Cervantes-Valencia vd., 2019).

*Curcuma longa* ekstraktının *Acanthamoeba triangularis*'in kontakt lenslere ve plastik yüzeylere yapışmasını önleyici aktivitesini araştırmayı amaçlayan bir çalışmada, *C. longa* ekstraktı ve kurkumin ile inkube edilen trofozoit ve kistlerin plastik yüzeye yapışmasında %80-90'lık bir azalma tespit edilmiştir. Kontakt lens modelinde ise curcumin ile muamele edilen trofozoit ve kistlerin sayısı kontrol grubuna kıyasla azalmıştır. *Acanthamoeba triangularis* trofozoitlerinin yapışmasındaki azalma, lensler hem ekstrakt hem de zerdeçal ile ön işleme tabi tutulduğunda gözlendi. *Curcuma longa* ekstresi ve zerdeçal ile muamele edilen *A. triangularis* trofozoitlerinin diken benzeri

çıkıntılar şeklinde izlenen psödopodlarını kaybettiğini göstermiştir (Mitsuwan vd., 2020).

*Trypanosoma cruzi* özellikle orta ve güney Amerika'da yaşayan insanlarda Chagas hastalığı olarak adlandırılan ve ölüme kadar ilerleyebilen kardiyak enfeksiyon oluşturan bir protozoondur. *Trypanosoma cruzi* ile akut olarak deneysel enfekte farelerde benznidazol (Bz) bazlı kemoterapiyi kurkuminin etkinliğini ile birlikte değerlendiren araştırmacılar, farelere 100 mg/kg dozda Bz, 50 mg/kg Bz, 100 mg/kg kurkumin, 100 mg/kg Bz +100 mg/ kurkumin ve 50 mg/kg Bz+100 mg/kg kurkumin uygulamıştır. Kanda trypomastigotlarının mikroskopik olarak tanımlanmasından sonra her iki etken madde 20 gün boyunca günde bir kez gavaj yoluyla uygulanmıştır. Kurkumin tek başına uygulandığında sınırlı antiparazitik, antiinflamatuvar ve antioksidan etkiler gösterirken Bz birlikte uygulandığında enfekte hayvanlarda parazitemi, parazit yükü, ölüm oranında ciddi bir azalma olmuştur. Önerilen terapötik Bz dozunun %50'si ile tedavi edildiğinde bile kurkuminle birlikte verildiğinde Bz tarafından tetiklenen karaciğer toksisitesini hafifletmede, parazitolojik iyileşme oranını artırmada etkili olmuştur. Kurkumin-benznidazol ile kombine uygulanması sonucunda deneysel olarak akut enfekte hayvanlarda *T. cruzi*'ye bağlı parazitemi, ölüm, sitokin (IFN $\gamma$ , IL-4 ve MIP-1) düzeyi ve miyokardiyal yangıda ciddi bir azalma gözlenmiş, kurkumin benznidazolün tedavi etkinliğini arttırmıştır (Novaes vd., 2016) Kurkumin akut *T. cruzi* ile enfekte fare modelinde in vivo, parazitle enfekte fare kardiyomiyositlerinde in vitro denenmiş, kurkumin kalsiyuma bağımlı NFATc1 transkripsiyonunu bloke etmiş, COX-2 ve mPGES-1 ekspresyonunu azalttığı ve parazitle enfekte kardiyomiyositlerde ET-1'de PGE2 üretimini baskıladığı bildirilmiştir. Böylelikle Chagas hastalığı esnasında gelişen kardiyak hastalığın prognozunda ümit verici olmuştur (Hernández, Wicz ve Corral, 2016). Bir kurkumin analogu olan kurkuminoid, güçlü bir trypanosidal aktivite göstermiştir (Sueth-Santiago vd., 2016). Kurkumin fibroblastlara *T. cruzi* girişini engellemiş, yangı, oksidatif stres ve apoptozisin ilişkili olduğu sinyalizasyon yolağını değiştirmiştir (Nagajyothi, Zhao, Weiss ve Tanowitz 2012).

*Giardia intestinalis* hem insan hem de hayvanlarda ishal oluşturan protozoonlardan biridir. Giardiasisi kontrol etmek ve ortadan kaldırmak için kullanılan ilaçların gösterdiği yan etkiler zaman zaman hastaların tedaviyi yarıda bırakmasına sebep olmaktadır. *Giardia intestinalis* (Portland 1 suşu) kültürü, farklı kurkumin

konsantrasyonlarına maruz bırakıldıktan sonra kurkuminin parazit çoğalması, tutunma kapasitesi, morfolojisi ve apoptoz benzeri etki yaratma kapasitesi değerlendirilmiştir. Kurkumin trofozoit büyümesini ve yapışmasını engellemiş, parazitte apoptoz benzeri gelişimi indüklemiştir. *Giardia intestinalis* üzerinde sitotoksik etki göstermiştir (Pérez-Arriaga vd.,2006).

*Cryptosporidium* spp. çeşitli konaklarda bağırsak bozuklukları oluşturan özellikle de bağışıklık sistemi zayıflamış canlılarda ciddi sorun teşkil eden bir protozondur. Kurkuminin *Cryptosporidium parvum*'a karşı aktivitesinin paramomisin ile kıyaslandığı bir çalışmada deneysel enfekte farelerde anticryptosporidial ve antioksidan aktivitesi doğrulanmıştır (Asadpour, Namazi, Razavi ve Nazifi 2018).

*Toxoplasma gondii* hem insan hem de geniş bir hayvan grubunu etkileyen zoonoz nitelikte bir protozoon parazittir. Hücre içinde glikolysis esnasında üretilen ve sitotoksik özellikte olan methylglyoxal'ın uzaklaştırılmasında glyoxalase 1 ve 2 (Glo1 and Glo2) enzimleri rol oynar. *Toxoplasma gondii* takizoitlerinde de glikolysis esnasında methylglyoxal şekillenir. Kurkumin Glo1 inhibitörüdür ve bu yönü ile anti-protozoon tedavide aday olarak etkisinin araştırıldığı in vitro çalışmada; *T. gondii* takizoitlerinde Glo1'in enzimatik aktivitesini inhibe ettiği görülmüştür (Goo vd., 2015).

Amipli dizanteri etkeni olan *Entamoeba histolytica* trofozoitleri in vitro ortamda 100, 200 ve 300 µm kurkumin ile 6, 12 ve 24 saat inkube edilmiş, kurkumin parazit canlılığı ve çoğalmasını doza ve süreye bağlı biçimde etkilemiştir. 24 saat süreyle 300 µm dozda en yüksek inhibitör etkiyi göstermiştir. Ayrıca trofozoitlerin morfolojisi ve adhezyonunu etkilemiş, trofozoit membranındaki hasar, büyüklük değişimleri ve hücrel bütünlükteki kayıplar taramalı elektron mikroskopik izlenmiştir. Kurkumin metronidazol ile birlikte sinerjik etki göstermiş, ilaç etkinliğini arttırmıştır (Rangel-Castañeda vd., 2018).

*Ichthyophthirius multifiliis*'in neden olduğu ichthyophthiriasis tatlısu balıklarında yaygın olarak görülen bir protozoon hastalığı olup balık çiftliklerinde önemli ekonomik kayıplara yol açmaktadır. Bu hastalığın tedavisinde kullanılan malaşit yeşili isimli kimyasalın kullanımının yasaklanmasının ardından, Ichthyophthiriasis tedavisinde etkinliği araştırılan kurkumin (1 mg/litre dozda) ile 38.7 dakika süreyle inkubasyonun ardından parazitin teront formları ölmüş, 8 mg/litre dozda 47.3 dakika

inkubasyon sonrasında kistlenmemiş tomont formlarında %100 ölüme neden olmuştur. In vivo denemelerde, 10 gün boyunca 4 mg/litre kurkumin maruziyeti tüm parazitik formları yok etmiş, aynı zamanda balıkları *I. multifiliis* enfeksiyonundan korumuştur. In vitro ve in vivo sonuçlar kurkuminin parazite karşı etkili olduğunu kanıtlamıştır. Kurkuminin *I. multifiliis*'e karşı etkili ilaçların geliştirilmesi için potansiyel bir öncü bileşik olarak kullanılabilmesi ileri sürülmüştür (Liu vd., 2017).

## 1.7.2. Helminlere Etkisi

### 1.7.2.1. Trematodlar Üzerindeki Etkisi

Fasciolosis, *Fasciola hepatica* ve *Fasciola gigantica* tarafından oluşturulan özellikle ruminantların ekonomik açıdan önemli hastalığıdır. Tedavide kullanılan bazı anthelmintiklere karşı gelişen direnç nedeniyle alternatif bileşikler araştırılmaktadır. Kurkumin farklı konsantrasyonlarda erişkin *F. gigantica* ile üç saat süreyle inkube edilmiş, 60 µM konsantrasyonda inkube edilen kebekler canlı olmasına rağmen motilitesinde önemli azalma görülmüş, parazitin posterior bölgesinde ve asetabulum çevresinde belirgin tegumental bozulmalar ve tegümentteki dikenlerinde erozyon izlenmiştir. Bu parazitlerde Glutasyon-S-transferaz ve süperoksit dismutaz aktivitesinde anlamlı azalma, glutasyon seviyesinde artma gözlenmiş, kurkuminin *F. gigantica*'nın detoksifikasyon yeteneğini azalttığı, bu bileşiğin antihelmintik olarak umut vaad ettiği ifade edilmiştir (Ullah vd., 2017). Kurkuminin tegümental değişikliklere sebep olması, muhtemelen parazitin sinsityumundaki şişme sebebiyle Na<sup>+</sup> –K<sup>+</sup> taşınmasındaki bozulma parazit hareketliliğinin azalmasına sebep olmuştur. Şekillenen tegümental hasarın parazitte boşaltım/salgı süreçlerini etkilediği, sinyal yollarını değiştirdiği ve metabolik yolları etkilediği bildirilmiştir (Faixová, Hřčková, Mačák Kubašková ve Mudroňova, 2021).

*Fasciola gigantica* ile in vitro inkube edilen kurkumin (60 µM dozda) parazitte reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretiminin artmasına neden olurken, birincil bir redoks düzenleyici olan indirgenmiş glutasyon seviyesinin önemli ölçüde azaldığı bildirilmiştir (Rehman vd., 2020). Kurkumin, redoks homeostazının korunmasında hayati önem taşıyan antioksidan enzimler olan glutasyon peroksidaz ve glutasyon redüktazın aktivitesini önemli ölçüde inhibe etmiştir. Apoptotik benzeri olayların tetiklenmesi ve oksidatif stres parazitin konak içinde yaşama kabiliyetini azaltmaktadır. Oksidatif stres; hücrel makromoleküllerde değişikliğe neden olur,

anahtar enzimlerin / proteinlerin normal işlevini değiştirir ve ayrıca hücre ölümünü teşvik ettiğinden parazitler için zarar kabul edilir (Faixová vd., 2021).

Kurkumin (50 µM ve 100 µM dozda) *Schistosoma mansoni* ile in vitro ortamda inkübe edildiğinde tüm parazitlerin öldüğü gözlenmiştir. Daha düşük dozda (5 µM ve 20 µM) kurkuminle maruz kalan parazitlerde ise kontrol grubuna kıyasla yumurta üretiminde %50 oranında azalma görülmüştür (Magalhaes vd., 2009). Yüksek dozlarda kurkumin (500 µM) ile iki saat inkübe edilen *S. mansoni* ve *Schistosoma haematobium* ölmüş, 125 – 500 µM konsantrasyonlarında ise parazit yumurtalarının kabuk duvarı yapısını bozarak miracidium'un açığa çıkıp ölümüne yol açmıştır. Zerdeçal maruziyetinin neden olduğu tegumental değişiklikler muhtemelen Ca<sup>2+</sup> alımını uyararak ve Ca<sup>2+</sup> sızıntısını azaltarak parazitlerdeki kalsiyum seviyesini modüle etmiş, Ca<sup>2+</sup>'ya bağlı hücresel olayları etkilemiştir (Abou El Dehabvd., 2019).

Çözünmeyen bileşiklerin vücutta daha yüksek plazma seviyelerine ulaştırabilmek için uygun bir taşıyıcı içinde formüle edilir. 100 µM dozda kurkumin in vitro olarak erişin *Schistosoma mansoni*'nin ölümüne sebep olmuş, parazit yüzeyinde bazı değişiklikler gözlenmiştir (Luz vd., 2012). Kurkuminin *S. mansoni*'nin embriyogenez ve oogenezi etkileyen önemli sinyal yollarının da içinde olduğu birçok genindeki aktiviteyi değiştirmiştir (Morais vd., 2013).

Kurkumin'in in vitro erişkin *S. mansoni*'de oksidatif stres oluşturduğu, apoptoz, DNA hasarı ve parçalanmasını indüklediği gösterilmiştir. DNA parçalanması hücre apoptozuna yönelik bir işaret olarak kabul edilir (De Paula Agular vd., 2016). *Schistosoma mansoni* serkerleri ile deneysel enfekte farelere 400 mg/kg dozda periton içine enjekte edilen kurkuminin dokuda parazite ait yumurta yükünü hepatik granülom hacmini, karaciğer kollajen içeriğini ve hepatik enzim aktivitesini etkilemiştir (Allam, 2009). Mevcut raporlar, kurkumin'in, sağlığı teşvik edici aktivitesi ile birlikte sestod ve trematod enfeksiyonlarına karşı kullanılan anthelmintiklere ek olarak kullanılma potansiyelini vurgulamaktadır (Faixová, Hřčková, Mačák Kubašková ve Mudroňová, 2021).

#### **1.7.2.2. Cestodlar Üzerindeki Etkisi**

Tavuklarda bulunan bir cestod olan *Raillietina cesticillus* üzerine antelmintik aktivitesini belirlemek amacıyla enfekte tavukların bağırsaklarından elde edilen cestodlar üç farklı konsantrasyonda kurkumin (250, 500 ve 1000 mg/10 ml) ile inkübe

edilmiştir. Konsantrasyona bağlı olarak *R. cestillus*'un fiziksel aktivitesinin (hareketinin) azaldığı, 25 mg/ml-100 mg/ml konsantrasyonlarında kurkumine 48 saat maruz kaldıktan sonra cestodların %65-80'inin yok olduğu gözlenmiştir. Enfekte tavuklara 1000 mg dozda uygulanan kurkumin ekstraktının antiparazitik aktivitesi nispeten düşük bulunmuş, bu tavuklardan elde edilen cestodların %40-50'sinin canlı olduğu gözlenmiştir. Ekstraktın zararlı etkisinin öncelikli olarak cestodun tegümentinde olduğu bildirilmiştir. Böylelikle inkubasyon sonrasında parazitte glukoz emilim/penetrasyon metabolizmasını etkileyerek ölüme sebep olduğu düşünülmüştür (El-Bahy ve Bazh 2014). Kurkumin in vitro ortamda *R. cesticillus*'a etkili bulunmasına rağmen in vivo etkinliğinin düşük bulunmasının kanatlıların sindirim sistemindeki pH farklılığına bağlı olabileceği, bu farklılığın lipofilik nitelikteki kurkuminin emilimi ve farmakokinetiğini etkileyebileceği ileri sürülmüştür.

Kurkuminin *Taenia crassiceps* sistiserkusu üzerine anthelmintik etkisini belirlemek amacıyla 500 µM dozda kurkumin ile iki saat inkube edilen sistiserkuslarda ölüm görülmüştür, bu larvalarda şekillenen ölümün reaktif oksijen ürünlerinin üretiminde önemli bir artış ve tioredoksin-glutatyon redüktazın kısmi inhibisyonu sonucu olabileceği ifade edilmiştir. Enfekte farelere 30 gün boyunca günde 20, 40 veya 60 mM kurkumin intraperitoneal olarak enjekte edilmiş, 60 mM kurkumin dozu uygulanan grupta sistiserkus yükünde azalma (%46) gözlenmiş, bu bileşik potansiyel bir anthelmintik olabileceği ileri sürülmüştür (Martínez-González vd., 2022).

### 1.7.2.3. Nematodlar Üzerindeki Etkisi

Kanatlıların bağırsağında yaşayan bir nematod olan *Ascaridia galli*'ye kurkuminin anthelmintik etkisinin araştırıldığı bir çalışmada doğal enfekte tavuğun bağırsağından elde edilen canlı parazitler 37°C'de farklı dozlarda kurkumin ile inkube edilmiştir (25, 50 ve 100 mg/ml). Ekstraktların parazit üzerine etkinliğinin konsantrasyon ve zamana bağlı olduğu tespit edilmiş, en iyi etki 100 mg/ml dozda 48 saat sonra izlenmiştir. In vivo çalışmada ise deneysel enfekte tavuklara her iki ekstrakt 100 mg dozda, kontrol grubuna ise albendazol 7,5 mg dozda kullanılmıştır. Çalışma sonucunda kurkumin ekstraktının *A. galli*'ye karşı potansiyel antelmintik özelliklere sahip olduğu sonucuna varılmıştır (Bazh ve Bahy, 2013).

Kurkuminin deneysel enfekte farelerde trichinellosise tek başına ya da albendazolün etkisine katkısının belirlenmesi amacıyla yapılan bir çalışmada farelere kurkumin (150

mg/kg ve 300 mg/kg), albendazol (50 mg/ kg), kurkumin (150 mg/kg) ve albendazol (50 mg/kg) kombinasyonu uygulanmıştır. Parazitin konakta bağırsak fazına etkisinin değerlendirilmesi için enfeksiyon sonrası 7.günde (tedavi bittikten 3 gün sonra), kastaki larva yüküne etkisinin değerlendirilmesi için ise p.i. 30.günde (tedavi bittikten 3 hafta sonra) nekropsi yapılmış, kurkuminin parazit yükünü azalttığı tespit edilmiştir. Gruplardaki farelerin kan serumunda malondialdehide düzeyinin düşük olduğu bildirilmiştir. İnce bağırsak, iskelet kasları ve kalp dokusunun histopatolojisinde belirgin anti-inflamatuvar etki gözlenmiştir. Kurkuminin antiinflamatuvar, antioksidan, anti-anjiyogenik özelliklerinin trichinellosise bağlı şekillenen patolojinin düzelmesine yardımcı olduğu ileri sürülmüş, kurkumin geleneksel antiparaziter tedaviye katkısı olduğu ifade edilmiştir (Hamed vd., 2022).

## **1.8. Toxocara canis**

### **1.8.1. Morfoloji**

#### **1.8.1.1. Yumurta**

*Toxocara canis* yumurtaları küresel-oval formda, 74-80 µm çapında, kahverengi, dış yüzeyi pürüzlüdür ve kabukları oldukça kalın bir tabakaya sahiptir. (Şekil 1.10) Dişi parazit günde yaklaşık 200.000 civarında yumurta üretir (Toparlak ve Tüzer, 2000). Kabuk kısmı dört tabakadan oluşur. Dışkıyla konağı terk eden yumurtanın içi ışık mikroskopik olarak koyu renkte görülen bir blastomer ile tamamen doludur (Kocademir ve Yıldız 2020).

#### **1.8.1.2. Larva**

Konakta iç organ göçüne sebep olan larvaları 400 µm uzunluğundadır (Bowman, 2020). Hipodermis, larvanın tüm vücudu boyunca kütikulanın altında yer alır, büyüme ve gömlek değiştirme aşamasında kütikuler rejenerasyon ve kütikula oluşturulmasında görevlidir. Tüm nematodlar kolajenden yapıları bir kütikulaya sahiptir. Gömlek değiştirirken nematod kütikulayı değiştirir. Larvaların yüzeyindeki kütikula sadece birkaç noktada açıklık içerir (yemek borusunun girişine giden ağız deliği, anüs ve boşaltım deliği). Özefagus yaklaşık 135 µm uzunluğunda ve tüm vücudun uzunluğunun yaklaşık üçte biri kadardır. Ağız kapsül çanak şeklinde olup larvanın ön kısmında ileriye doğru çıkıntı yapar. Yemek borusunun lümeni, dorsal ve iki

subventral kısım arasındaki kütikül ile kaplanmıştır. Özefagusu dört bölge oluşturur (prokorpus, metakorpus, isthmus ve terminal ampul). Ağız boşluğunun ön kısmında görülen lamellar tabakanın boşaltımdan ziyade osmoregülasyon amacıyla kullanıldığı ifade edilmektedir. Bağırsak lümenine sahip edildir, yedi bitişik hücreden oluşan bir zincir şeklindedir. En sondaki hücre, ince bir kutiküler tüple anüse bağlanır. Larvanın anüs yoluyla atılan salgıları nispeten düşük miktardadır ve antijenik özelliği düşüktür (Bowman, 2020).

*Toxocara canis* larvaları oldukça dikkat çekicidir. Üçüncü dönem larva (L3) in vitro ortamda canlılığını sürdürmek için minimal desteğe ihtiyaç duyar. Tuzlar, amino asitler, vitaminler, D-glukoz ve glutasyon içeren bir hücre vasatı olan RPMI-1640 larvanın yaşamak için ihtiyacı olan kimyasalları içerir. Bu hücre kültürü vasatında larva uzun süre canlı kalabilir. Enfektif dönem olan L3 paratenik konak dokularında da uzun süre canlılığını koruyabilir. Ayrıca besin zinciri kapsamında bir paratenik konaktan diğerine geçebildiği ifade edilmektedir. Bu enfektif larvalar, hücre sayılarında herhangi bir artış olmadan veya yaşlanma ile ilişkili hücre kaybı göstermeden uzun süreler yaşar. *Toxocara canis* enfektif dönem larvası, üçüncü dönem bir larva olmasına rağmen, birçok yönden *Chonarrhabditis elegans*'ın ikinci aşamadaki “dauer” larvasına benzer şekilde davranır. Üçüncü dönem larva uygun konağa ulaştığında bu özelliği sonlanır (Bowman, 2020).

### **1.8.1.3. Erişkin**

Beyaz-krem renkli parazitler olan *T. canis* dişileri 10-18 cm, erkekleri ise 4-10 cm uzunluktadır. Ön uçta ağız deliğini üç küçük dudak çevreler. Dudakların arkasından başlayacak şekilde parazitin ön ucuna “ok başı”na benzer görünüm veren bir çift servikal kanat bulunur. Erkek parazitte arka son kıvrılmış şekilde izlenir ve bir çift küçük simetrik spiküle (0,75-0,95 mm) sahiptir. Dişi parazitlerde vulva açıklığı vücudun yaklaşık olarak ortasında yer alır ve arka son düz şekilde sonlanır (Öge, 2018; (Kocademir ve Yıldız, 2020).

### **1.8.2. Konakları**

Köpek başta olmak üzere Canideler parazitin konaklarıdır. Erişkinler konağın ince bağırsağında yaşar. Parazitin yaşam çemberinde ara konak yer almaz, buna karşılık bazı hayvan türleri ve insan paratenik konak olarak rol oynar (Öge, 2018).



### 1.8.3. Bulaşma Yolları

*Toxocara canis* pek çok yol kullanarak konakları arasında bulaşır (enfektif dönem larva gelişmiş yumurta ya da paratenik konak canlıların köpek tarafından çiğ yenilmesi, intrauterin ve galaktojen yol) (Öge, 2018).

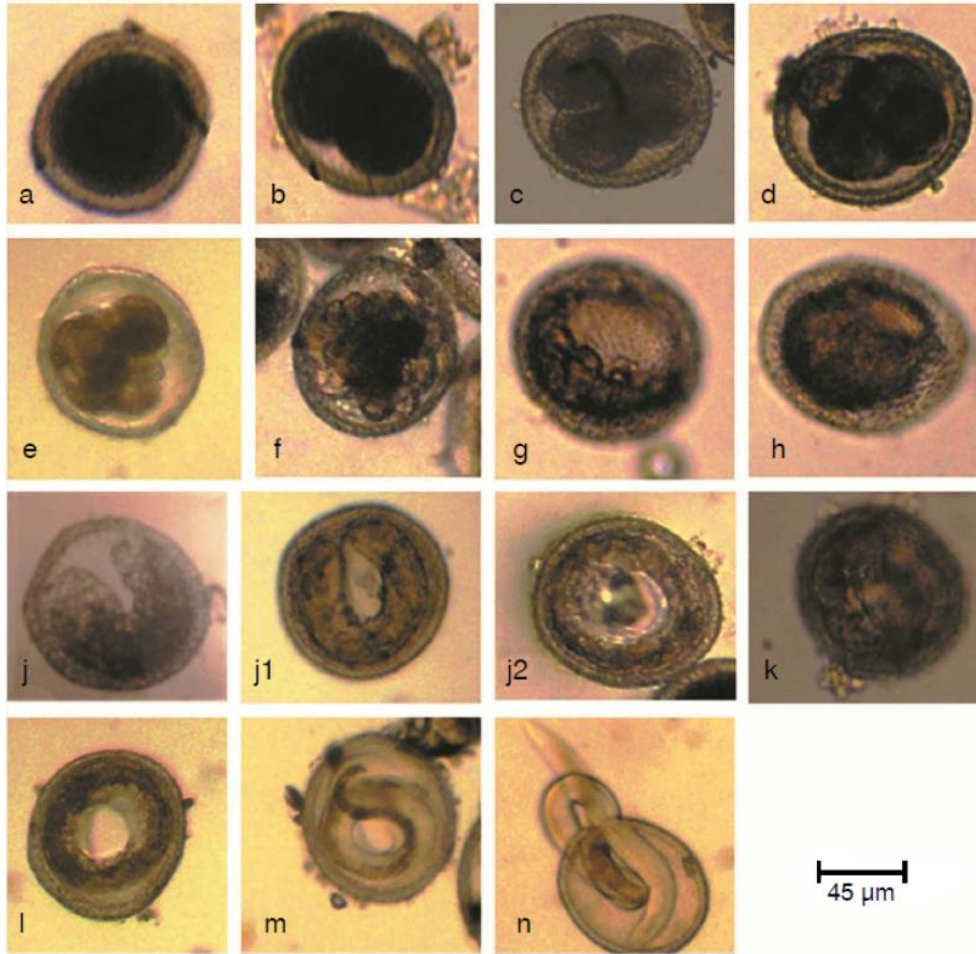
### 1.8.4. Biyolojisi

#### 1.8.4.1. Yumurta İçinde Larva Gelişimi

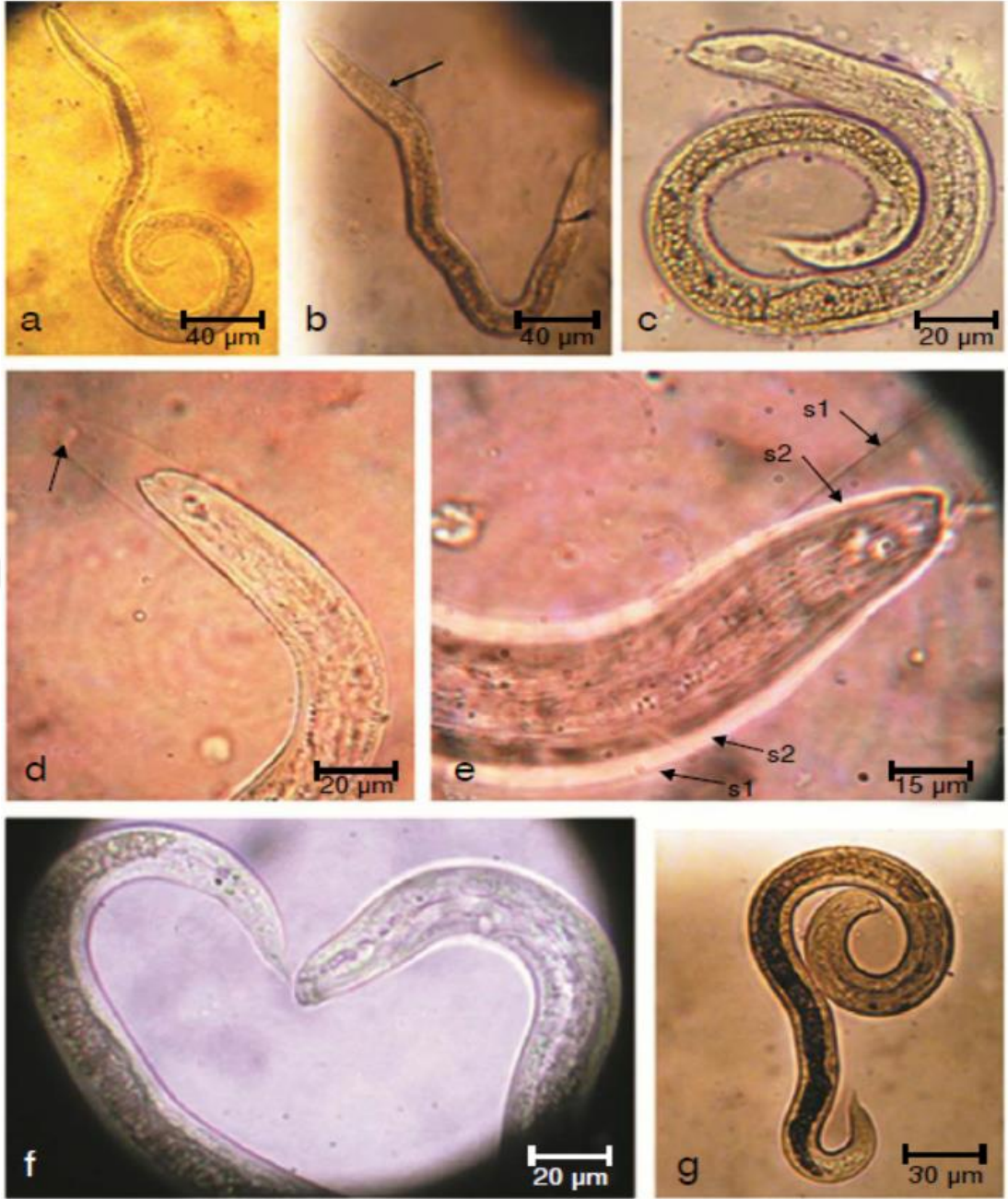
Köpek dışkısı ile doğaya atılan *T. canis* yumurtalarında 15°C'nin üstündeki hava sıcaklığında larva gelişimi başlar ve yaklaşık 3-4 haftalık bir sürede içerisinde enfektif dönem larva gelişir. (Kocademir ve Yıldız 2020).

*Toxocara canis* yumurtası içinde hücre bölünmesi ilk 24 saatten sonra başlar. Üç hücreli aşama inkubasyonun 36. saatinde görülür. Larva 10. günde yumurta içinde gelişir (Şekil 1.6). İnkubasyonun 12. ve 13. günlerde birinci dönem larvanın özefagusu izlenebilir. 13. günde gömlek değişiminin başladığı dikkati çeker. 16. günde gömlek genellikle kaybolur ve ikinci dönem larvalarında genelde gömlek bulunmaz. On dokuzuncu günde ikinci gömlek değişimi başlar. İkinci gömlek birinciye göre daha kalındır ve ayrıca ön uçta granüler koni benzeri bir yapı bulunur. Üçüncü dönem larvaları 21. günde görülmeye başlar. Üçüncü dönem larva iyi gelişmiş dudaklara, granüler bir bağırsak bölgesine ve belirgin bir boşaltım deliğine sahiptir. İnkubasyon esnasında yumurtada canlılık/gelişim oranı %84.7 civarındadır. İnkubasyon esnasında bazı yumurtaların içinde sadece bir hücre bölünmesi olduğu daha ileri gelişim olmadığı bildirilmiştir (Şekil 1.6 ve 1.7), (Abou-El-Naga, 2018).

Larva gelişmiş yumurta uzun süre enfektivitesini korur. Bu larvalı yumurta konak köpek tarafından ağız yoluyla alınarak enfeksiyon şekillendirebilir. Ayrıca paratenik konaklar tarafından da alındığında bu canlıların dokularında uzun süre canlılığını korur. Paratenik konak dokularının çiğ/az pişmiş yenilmesi sonucunda köpeklere enfektif dönem larva ulaşır.



Şekil 1.6. İnkubatorde *T. canis* yumurtasında larva gelişimi. a: tek hücreli evre. b: iki hücreli aşama. c: üç hücreli aşama. d: dört hücreli aşama. e: erken morula. f: geç morula. g: blastula. h: gastrula. j: pre-larva. j1: embriyo, "u"nun iki ucunun birbiriyle buluşmasına izin verecek kadar uzun hale gelir. j2: daha fazla büyüme ile embriyo yakın bir halka oluşturur ve yenisini başlatır. k: birinci aşama larva. l: ikinci aşama larva. m: üçüncü aşama larva. n: larva, yumurta kabuğundaki delikten doğal olarak çıkan larva (Abou-El-Naga, 2018).

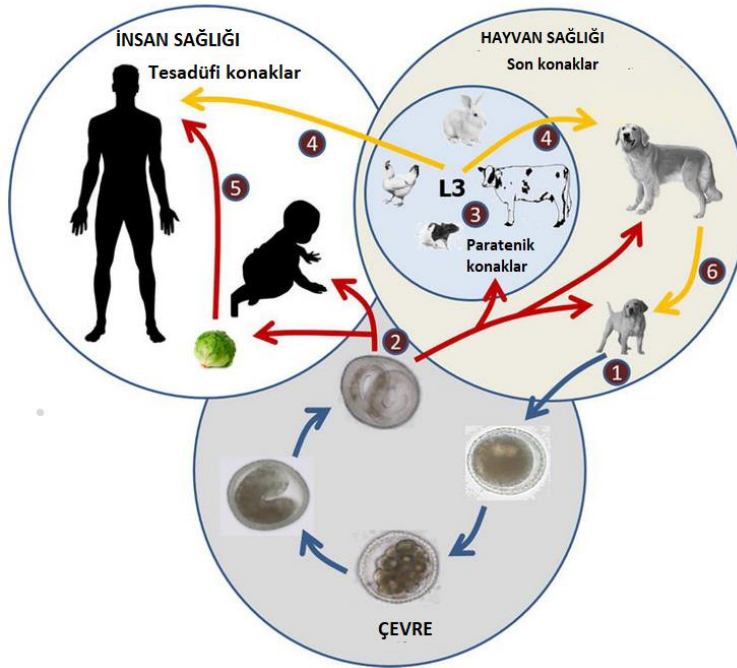


Şekil 1.7. *Toxocara canis* larvasının morfolojisi. a: yemek borusu, bağırsak ve kuyruk bölgelerinin sınırlarının zayıf olduğu birinci dönem larva. b: birinci dönem larvanın ağız kısmındaki kılıf c: özofagus ve kaudal bölgelerde yoğunluğun azaldığı ikinci dönem larva. d: ön uçta granüler koni benzeri bir yapı ile karakterize edilen ikinci bir kılıfa sahip ikinci dönem larva. e: inkübasyonun 21. gününde iyi gelişmiş dudaklara, granüler bağırsak bölgesine sahip üçüncü dönem larva. g: inkübasyonun 30. gününde üçüncü dönem larva (Abou-El-Naga, 2018).

#### 1.8.4.2. Konak İçinde Gelişim

Köpeğin duodenumunda sindirim esnasında serbest kalan enfektif dönem larva bağırsak mukozasına girer. Dokuya girişte larvanın salgı ve boşaltım ürünleri ile larvanın mekanik etkisinin rolü vardır. Lenf kanalları ile mezenterik lenf düğümlerine ulaşan larva venöz kapillar aracılığıyla portal dolaşım üzerinden karaciğere gelir. Karaciğer dokusundan yaklaşık 12 saat içinde ayrılan larvalar kalp ve takibinde akciğere ulaşır (Schnieder, Laabs ve Welz, 2010). Akciğer dokusundaki larvalar ya bağırsağa dönerek erişkin hale dönüşür (patent enfeksiyon) veya somatik dokulara ilerler (larva migrans) (Şekil 1.8).

Larva ilk gömlek değişimini akciğere ulaşmadan önce olduğu tahmin edilmektedir. Larva ince bağırsakta son gömlek değişimini gerçekleştirir. Deneysel yolla enfeksiyonu yapılmış köpek yavrularında erişkin parazitın şekillenmesi ve yumurtlaması enfeksiyon sonrası 4-5 hafta içinde olur. Erişkin köpeklerde ise bu sürenin 40-56 güne kadar uzadığı görülmüştür. Erişkin parazit konakta dört ay civarında yaşar (Schnieder vd., 2010).



Şekil 1.8. *Toxocara canis*'in biyolojisi (Intechopen, 2021).

Köpeklerde *T. canis*'in en önemli bulaşma yolu transplasental ya da intrauterin geçiştir. Bu bulaşma hem anne köpeğin gebeliği esnasında şekillenen enfeksiyona bağlı görüldüğü gibi anne köpeğin gebelikten önceki enfeksiyonda vücudundaki somatik *T. canis* larvalarının gebelikte hormonal etkiyle reaktivasyonu sonucunda

şekillenir. Enfekte köpeğin dokularında 3. dönem *T. canis* larvalarının yaşam süresi hakkında net bilgi yoktur ancak dişi köpeğin üç gebeliğinde enfeksiyonu yavrularına geçirdiği belirlenmiştir. Gebe köpekte somatik larvaların reaktive olduğu ve fötusa geçtiği zaman tam bilinmese de gebeliğin 42. gününden sonra olduğu düşünülmektedir. Larvalar fötusun karaciğerinde doğuma kadar beklemekte, doğumdan sonra yavrunun akciğerine doğru göç etmektedir. Doğumdan sonra yedi gün içinde parazit larvaları bağırsağa gelir. Yavrularda gelişen prenatal enfeksiyonda prepatent süre değişkendir (21-30 gün, 25-46 gün, 28 gün) (Schnieder vd.,2010).

Köpeklere galaktojen yolla da bulaşma görülmektedir. Doğuma yakın zamanda ya da doğumu takiben enfeksiyon şekillenen anne köpek galaktojen yolla 28 gün süreyle yavrularını enfekte eder (Schnieder vd, 2010).

### 1.9. Klinik Belirtiler

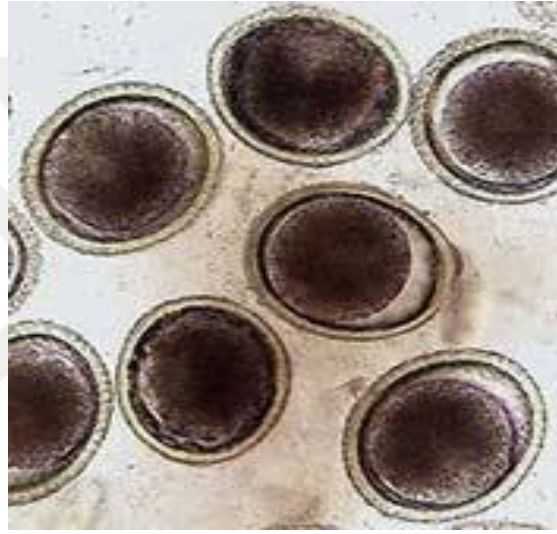
Köpekte larvaların göçü esnasında dokularda hasar oluşur. Larvaların akciğerde verdiği zarar sonucu öksürük ve dispne, bağırsakta verdiği zarar sonucu enteritis şekillenir. Çok sayıda parazitin olduğu köpeklerde bağırsaktaki erişkin askaritler tıkanma ve yırtılmaya neden olur. İntrauterin yolla çok sayıda larva geçen yavru köpeklerin bağırsaklarındaki askaritler davul şeklinde karın görünümü şekillendirir. Yavrularda ayrıca kaşeksi, büyümenin durması ve raşitik durum izlenebilir (Schnieder vd., 2010) (Şekil 1.9).



Şekil 1.9. *Toxocara canis* ile enfekte yavru köpek (Ahadduzzaman vd., 2014)

## 1.10. Teşhis

Ölen yavruların nekropsisi esnasında bağırsaktaki erişkin parazitler görülür. Ayrıca karaciğer ve akciğer gibi dokuların histopatolojisinde göç eden larvalar mikroskopik olarak görülür. Enfekte köpek yavrularında karın bölgesinde davul biçiminde şişkinlik, kusma, ishal ve zayıflama görülür. Ayrıca yavrunun dışkısı ile dışarı attığı askaritlerin bulunması tanıya yardımcı olur. Köpeklerde doymuş sıvılar kullanılarak yapılan flotasyon yöntemi en etkili dışkı bakışıdır ve *T. canis*'e ait yumurtalar bu yöntemle mikroskopik olarak teşhis edilir (Şekil 1.10). Köpek dışkısında *T. canis* antijenini saptamaya yönelik bazı testler geliştirilmiştir.



Şekil 1.10. *Toxocara canis* yumurtası (<https://www.havenah.com/>).

## 1.11. Tedavi

Köpeklerin bağırsaklarında bulunan erişkin *T. canis*, farklı grup anthelmintiklerle (benzimidazol bileşikleri, pirantel, nitroskanat vb) tedavi edilir. Bu parazitlerin yaygın olduğu yerlerdeki yavru köpekler ve anneleri beraber tedavi edilmeli ve bu tedavide yaşlarına uygun ilaçlar tercih edilmelidir. Yavru köpeklere iki haftalıktan itibaren iki hafta ara ile iki kez tedavi yapılması, yavru köpek altı aylık olana dek aylık ilaç uygulaması tavsiye edilir (Bowman, 2020). İki haftalık yavrularda ruhsatlı anthelmintik pirantel pamoate'dır.

### 1.11.1. Visceral Larva Migrans

#### 1.11.2. İnsanda

Visceral larva migrans ya da iç organ larva göçü; “bazı nematod larvalarının çeşitli hayvan türleri ve insanın iç organ ve dokularında bulunması ile gelişen patolojik bozukluklar” olarak tanımlanmaktadır. İç organ larva göçü ilk kez 1952’de üç yaşında bir çocuktan tespit edilmiştir. İnsanda bu tabloyu oluşturan en önemli etkenler *T. canis* ve *T. cati*’dir. İçinde enfektif dönem larva gelişmiş parazit yumurtaları park, bahçe, oyun alanı ile çiğ sebze ve meyveler aracılığıyla ağız yoluyla alınır. Ayrıca paratenik konaklar olan tavuk, kuzu ve tavşan gibi hayvanların dokularında bulunan enfektif dönem larvaların bu dokuların çiğ ya da az pişmiş yenilmesi ile de bulaşır.

Enfektif dönem larva taşıyan parazite ait yumurtaların ya da paratenik konak dokularının yenilmesi sonucunda ince bağırsakta serbest kalan üçüncü dönem *T. canis* larvası insanın kan dolaşımına girer. Larvalar ilk olarak karaciğere ulaşır, oradan diğer doku ve organlara doğru göçe devam eder. Ancak daha ileri gömlek değiştirmeyen larva köpekteki gibi bağırsağa dönüp erişkin hale gelmez. İnsanda toksokariasis; visceral larva migrans, oküler toksokariasis, covert toksokariasis ve nöro-toksokariasis olmak üzere dört farklı klinik formda görülür (Chen vd., 2018).

Visceral larva migrans; insan tarafından çok sayıda *Toxocara* spp.’ye ait enfektif dönem larvanın yenilmesi ya da tekrarlanan enfeksiyona bağlı şekillenir. Bu klinik tablo daha çok yedi yaşına kadarki çocuklarda rastlanılsa da Güney Kore ve Japonya’da erişkinlerden de rapor edilmiştir (Lee vd., 1976; Park vd., 2012). Enfeksiyon; paratenik konak dokularındaki (sığır eti, kuzu, tavuk veya devekuşu karaciğerinin) enfektif dönem larvaların bu dokuları çiğ ya da az pişmiş yenilmesi ile alınması sonucu şekillenmiştir. Visceral larva migranstan en çok etkilenen organ olan karaciğerde bazı granüloamatöz lezyonlar ve hepatitis şekillenir. Vücutta göç eden larvaların kalp, akciğer, böbrek ve kas dokusunda oluşturduğu yangı reaksiyonu sonucunda miyokarditis, eozinofilik polimiyoziter miyalji, artrit ve nefritis şekillenir. Bazı dermatolojik değişiklikler (döküntü, kaşıntı, egzama, pannikülitis, ürtiker ve vaskülit) de enfekte insanlardan bildirilmiştir (Chen vd., 2018).

Oküler toksokariasis; küçük çocuklarda görülür ve genelde tek gözü etkiler. Gözde parazite bağlı üveitis ve eozinofilik granülom şekillenir. Ayrıca vitreus kısmında matlaşma, retinokoroiditis, skleritis, kronik endoftalmitis ve panüveitis de gelişir.

Canlı larva göz içinde izlenebilir, larvanın gözdeki konumu, gelişen eozinofilinin derecesi, distorsiyon, heterotopi ve makula bölgesinin dekolmanına sebep olan granüloamatöz yanıtın şiddeti görme bozukluğuna sebep olur (Chen vd., 2018).

Kovert toksokariazis tablosunda tipik olmayan bazı klinik belirtiler izlenir. Bu belirtiler arasında ateş, baş ağrısı, iştahsızlık, karın ağrısı, bulantı, kusma, farenjit, hırıltılı solunum, öksürük ve servikal bölgede lenfadenitis bulunur. Enfekte insanların kanında yüksek eozinofili ve *Toxocara* spp. yönünden seropozitiflik bulunur (Chen vd.,2018).

Nöro-toksokariazis ise larvaların merkezi sinir sistemi organları olan beyin ve omurilikteki göçü sonrasında şekillenir. Enfeksiyon oluşturan larvalı yumurta sayısı, konağın bu larvalarla önceden enfekte olmuş olması ve bazı genetik faktörlerin larvaların vücutta bu şekilde seyrine sebep olacağı ileri sürülmektedir. Konaktaki larvalar, beyin ve omurilikte hasar oluşturarak miyelitis, ensefalitis, mental konfüzyon ve/veya menenjit gibi bazı nörolojik belirtiler geliştirir (Chen vd., 2018).

### **1.11.3. Hayvanlarda**

Enfektif dönem *T. canis* larvasına bağlı olarak çeşitli hayvanlarda (kemirenler, koyun, keçi tavuk sığır tavşan) de visceral larva migrans tablosu şekillenmektedir. Ayrıca visceral larva migrans gelişen bu hayvanların bazıları deneysel çalışmalar için hayvan modeli olarak kullanılır (Holland ve Cox 2001). Özellikle insanlar tarafından tüketilen çiftlik hayvanlarının dokularında parazitin enfektif dönem larvalarını taşıması zoonotik bakımdan önem arz etmektedir. Bu dokuları çiğ/az pişmiş yiyen insanlar enfekte olabilmektedir (Choi vd., 2008).

### **1.11.4. Tedavi**

Genel olarak bu hastalığı tedavi etmek için kullanılan ilaçlar sınırlı etkinliğe sahiptir. Örneğin dietilkarbamazin ve tiyabendazol zayıf tolere edilebilirlik ve uzun süreli kullanım ihtiyacı ile karşı karşıyadır. İnsanda tedavide ilk seçenek olarak albendazol kullanılır. Albendazol oral yolla verildikten sonra hızla albendazol sulfoksite metabolize olur ve kan beyin bariyerini aşar (Schneier ve Durand, 2011). Ancak tedavi rejimi henüz standardize edilmemiştir. Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri'nde hem erişkin hem de çocuklarda oral yolla albendazol 400 mg dozda günde iki kez 5 gün süreyle uygulanır. Ancak bu uygulamanın klinik olarak tedavi etme oranı ancak



%32 olarak belirlenmiştir. Japonya’da ise günde 10-15 mg/kg dozda oral yolla 4 haftalık bir tedavi takibinde 2 haftalık ilaçsız süre ve bu süreyi izleyen 4 haftalık bir tedavi tekrarı önermektedir. Bu uygulama kistik echinococcosis için uygulanan protokoldür (Hombu vd., 2019). Bu tedavi hastalarda bazı yan etkilere neden olur. Bu nedenle *T. canis*'in şekillendirdiği visceral larva migransın tedavisi için etkili bir ilaca ihtiyaç duyulmaktadır.

Visceral larva migrans tedavisinde bitki ekstraktlarının etkinliği de araştırılmıştır. Buna yönelik bir çalışmada 100 mg/kg albendazole ve 0.15 ml çörek otu yağı deneysel enfekte farelere ağızdan uygulanmıştır. Tedavi etkinliği her iki bileşiğin uyguladığı, sadece albendazol uygulanan grupta ve sadece çörekotu yağı uygulanan grupta sırasıyla %72.46, %48.81 ve %36.25 olmuştur. Çörekotu yağı albendazolün etkinliğini arttırdığı vurgulanmıştır (Aştı ve Öge, 2023).

Deneysel enfekte farelerde *Cassia nodosa*'nın etanol ekstraktının etkinliğinin araştırıldığı bir çalışmada; ekstraktın vücuttaki total larva sayısının azalması bakımından albendazole göre etkili olduğu bildirilmiştir. Ekstrakt ayrıca bu parazite bağı patolojik lezyonlarda düzelmeye de sebep olmuştur (El-Nahas vd., 2020).

*Zingiber officinale* etanol ekstraktı (25, 50 ve 100 mg/ml) ile 6, 12 ve 24 saat *T. canis* yumurtalarının inkübe edildiğinde ovisidal aktivite bildirilmiş, en yüksek aktivite 100 mg/ml konsantrasyonda 24 saat sonra %98.2 olarak rapor edilmiş, bu duruma sebep olarak da ekstraktın yumurta kabuğundan daha iyi difüzyonu olabileceği ve bu da bitkide bulunan zingibainin etkisini daha da artırdığını sağladığı ileri sürülmüştür (El-Sayed, 2017).

*Toxocara canis* larvaları in vitro 2 mg/ml konsantrasyonda dört phenazin ve lapachol ile inkübe edilmiş, larvisitik/larvistik aktiviteleri %100 bulunmuştur (Mata-Santos vd., 2015). Carocchia vd., (2013) 0.01, 0.05 ve 0.1 mg/ml kurkumin dilusyonu ile 48 ve 72 saat inkübe edilen üçüncü dönem *T. canis* larvalarının mobilitesinin azaldığını ifade etmiştir.

Bu tez çalışmasının amaçlarından biri; kurkuminin in vitro ortamda *T. canis* yumurtalarında larva gelişimine etkisinin belirlenmesidir. Diğer amaç ise yumurtayı terk eden *T. canis* 'in enfektif dönem larvasına etkisinin in vitro belirlenmesidir.

## 2. MATERYAL VE YÖNTEM

### 2.1. *Toxocara canis* Yumurtalarının Elde Edilmesi

Köpek dışkıyla atıldıktan sonra hayvan sahipleri tarafından Ankara il merkezindeki veteriner kliniklerine getirilen erişkin parazitler kullanılmıştır. Bu parazitler Tarım ve Orman Bakanlığı Merkez Veteriner Kontrol Enstitüsü bünyesinde bulunan Parazitoloji Laboratuvarı'na getirilmiştir. Laboratuvarda petri kutusu içine alınan parazitler bir fırça yardımıyla distile su içinde dikkatlice yıkanmış ve dışkı parçaları uzaklaştırılmıştır. Takibinde mikroskop altında erişkin parazitlerin ön ve arka kısımları incelenmiştir. Parazitlerin ön uçlarının morfolojik özellikleri dikkate alınarak *T. canis* olarak teşhisi yapılmıştır. Erkek parazitler hem büyüklükleri hem de arka uçlarının morfolojik özelliği sebebiyle dişilerden ayırt edilmiştir.

Dişi *T. canis*'ler petri kutusu içinde üç kez distile su ile yıkanmıştır. Parazitlerin uterus kısmı steril bisturi ile diseke edilmiş, yumurtalar distile su içinde toplanmıştır. Yumurta süspansiyonu bir süzgeçten geçirildikten sonra dibi konik steril bir falkon tüpte toplanmıştır. Yumurta süspansiyonu steril distile su kullanılarak üç kez santrifüj edilmiştir (500xg'de 3 dakika). Bu yıkama işlemi tamamlandığında yumurta süspansiyonu steril bir pastör pipeti kullanılarak pipetaj ile homojen hale getirilmiştir. Otomatik pipet kullanılarak yumurta süspansiyonundan 50 ul örnek çekilmiş, lam üzerine damlatılan örnek üzerine lamel kapatılarak ışık mikroskobuna yerleştirilmiştir. Mikroskobun x10 büyütmesi kullanılarak tüm yumurtalar sayılmıştır. Bu sayma işlemi beş kez yapıp kaydedilmiş ve sayıların ortalaması alınmıştır. Elde edilen sonuca göre yumurta süspansiyonunun ml'sinde 1000 *T. canis* yumurtası olacak şekilde distile su ile sulandırılmıştır.

### 2.2. Kurkumin Süspansiyonlarının Hazırlanması

Bu tez çalışmasında Kurkumin (Sigma C1386) toz kullanılmıştır. Bu bileşik deneylerde kullanılıncaya dek -18°C'de ışıktan korunacak şekilde saklanmıştır. Kurkumin süspansiyonları deneylerden hemen önce hazırlanmış ve kullanılıncaya dek

ışığından korunmuştur. Kurkumin (0.5 gr) 1 ml DMSO içinde çözdürülmüştür. Üzerine 12.5 ml RPMI-1640 eklenerek falkon tüpünde final konsantrasyonu olan 36.8 mg/ml'lık süspansiyon elde edilmiştir. Bu süspansiyondan RPMI-1640 kullanılarak 18.4 mg/ml ve 3.6 mg/ml süspansiyonlar elde edilmiştir.

### **2.3. Deney Gruplarının Belirlenmesi**

Bu aşama steril mikrosantrifüj tüplerinde yapılmıştır. Üç ayrı kurkumin dozu (36,8 mg/ml, 18.4 mg/ml ve 3.6 mg/ml), negatif kontrol, pozitif kontrol olmak üzere 5'er mikrosantrifüj tüpü bir deney grubunu oluşturmuştur. Üç farklı inkübasyon süresi (6, 12 ve 24 saat) için aynı gruplar oluşturulmuştur. Deneylerde RPMI-1640 negatif kontrol olarak kullanılmıştır. Pyrantel pamoate içeren bir ticari preparat (725 mg pyrantel pamoate/tablet) pozitif kontrol olarak kullanılmıştır. Bu preparat RPMI-1640 içinde 725 µg/ml olacak şekilde çözdürülmüştür.

### **2.4. Deney Dizayını**

#### **2.4.1. Ovisidal Etkinin Belirlenmesi**

Üç farklı inkübasyon süresi için üç deney grubu oluşturulmuştur. Bu amaçla mikrosantrifüj tüplerine *T. canis* yumurtaları içeren süspansiyon (1000 yumurta/ml) pipetle nazikçe karıştırılarak 100'er µl örnekler eklenmiştir. Bu tüplere kurkumin süspansiyonlarından (36,8 mg/ml, 18.4 mg/ml ve 3.6 mg/ml) 100'er µl eklenmiş, pipetaj yapılarak dağılması sağlanmıştır. Bu aşamada negatif kontrol grubuna RPMI-1640 (100 µl), pozitif kontrol grubuna ise pyrantel pamoate süspansiyonu (100 µl) eklenmiştir. Tüplerin kapakları kapatılarak 28°C'lik inkubatore konulmuş, her bir inkübasyon süresi (6, 12 ve 24 saat süreyle) boyunca ışıktan korunarak inkübe edilmiştir.

İnkübasyon süreleri tamamlandığında (ilk grup 6 saat sonunda, ikinci grup 12 saat sonunda, üçüncü grup 24 saat sonunda) tüplerdeki süpernatant pipetle çekilerek uzaklaştırılmış, takibinde üzerine steril distile su eklenerek santrifuj işlemi yapılmıştır (x2000, 3 dakika). Santrifuj sonrası süpernatant atılmış, yine steril distile su eklenerek santrifuj yapılmış, bu işlem üç kez tekrarlanmıştır. Aynı yıkama işlemi pozitif ve negatif kontrol grubunu oluşturan tüpler için de yapılmıştır. Son santrifujden sonra süpernatant uzaklaştırılmış ve % 0,5'lik formalin solusyonu eklenerek aynı koşullarda

santrifüj edilmiştir. Formalin solüsyonu içindeki yumurtalar steril kapaklı polistren mikropleyt kuyucuklarına alınmıştır. Bu pleytler 28°C'ye ayarlı inkubator içine konulmuş, kuyucuklar hergün karıştırılarak yumurtaların oksijen alması sağlanmış, azalan formalin solüsyonu eklenmiştir. Deney 28 günlük inkubasyon süresi tamamlandığında sonlandırılmış, yumurta içinde larva gelişimi ışık mikroskopik olarak değerlendirilmiştir.

## **2.4.2. Larvisidal Etkinin Belirlenmesi**

### **2.4.2.1. Larvanın Elde Edilmesi**

Erişkin parazitten elde edilen *T. canis* yumurtaları Materyal ve Yöntem kısmının 2.1. bölümünde belirlenen şekilde hazırlanmıştır. Son santrifüj işlemi %0.5'lik formalin solüsyonu ile yapılmıştır. İnkubatöre (28°C) alınan yumurtalar günlük karıştırılarak larva gelişimi yönünden ışık mikroskopik olarak takip edilmiştir. 28 gün süren inkubasyon süresi esnasında eksilen formalin solüsyonu eklenmiştir. İnkubasyon süresi sonunda larvalı yumurtalar falkon tüpe alınmış, santrifüj sonrasında formalin içeren süpernatant uzaklaştırılmış, distile su ile yıkandıktan sonra protein örtüsünün uzaklaştırılması amacıyla hipoklorid solüsyonu içine alınmış, cam boncuk eklenerek nazikçe çalkalanmıştır. Larva süspansiyonundan hipoklorid solüsyonunu uzaklaştırma için steril distile su ile iki kez santrifüj yapılmış, son santrifüj RPMI-1640 ile yapılmıştır (500 xg de 3 dakika).

Yıkama işlemi tamamlandığında larva süspansiyonu steril bir Pastör pipeti kullanılarak nazikçe homojen hale getirilmiştir. Otomatik pipet ile larva süspansiyonundan alınan 50 µl hacminde beş farklı örnekte bulunan larva sayısı ışık mikroskobu altında sayılmış ve ortalaması alınmıştır. Elde edilen sonuca göre larva süspansiyonunun ml'sinde 1000 *T. canis* larvası olacak şekilde RPMI-1640 ile sulandırılmıştır.

### **2.4.2.2. Larvisidal Etkinin Belirlenmesi**

Üç farklı inkubasyon süresi için üç deney grubu oluşturulmuştur. Larva süspansiyonundan (1000 larva/ml) 100'er µl her bir mikrosantrifüj tupune yerleştirilmiştir. Üç ayrı kurkumin süspansiyonundan (36.8 mg/ml, 18.4 mg/ml ve 3.6 mg/ml) 100'er µl eklenerek pipetaj yapılmıştır. Deneyde 100 µl RPMI-1640 içindeki larvalar negatif kontrol, 100 µl pyrantel pamoade solüsyonu eklenmiş larvalar ise

pozitif kontrol grubunu oluşturmuştur. Grupları oluşturan tüpler ışıktan korunarak 37°C'de 6, 12 ve 24 saat süreyle inkube edilmiştir. Her bir inkubasyon süresi tamamlandığında tüplerin içindeki süpernatant uzaklaştırılmış ve larvalar üç kez RPMI-1640 ile yıkanmıştır. Gruplardaki larvalarda hareketlilik trypan blue testi ile yapılmıştır (Sena-Lopes vd., 2020). Işık mikroskobu ile incelenen larvalardan boya alan (mavi renkteki) ve almayanlar sayılarak canlılık oranı (%) belirlenmiştir. Motilite ve canlılık oranı Reis, Trinca, Ferreira, Monsalve-Puello ve Gracio, (2010)'a göre belirlenmiştir. Buna göre hareket etmeyen larvalar, ölü (paralize) olarak kabul edilmiştir.

Bu aşamada 36,8 mg/ml kurkumin süspansiyonu ile 24 saat inkube edilen larva grubu yukarıda belirtildiği gibi yıkanarak kurkuminden uzaklaştırılmış RPMI-1640 içine alınarak 28°C'lik inkubatöre yerleştirilmiş, RPMI-1640 günlük olarak değiştirilerek inkube edilmiştir. Bu deneyde kurkuminle muamele edilmemiş larvalar negatif kontrol olarak kullanılmış ve bunların bulunduğu RPMI-1640 günlük değiştirilmiştir. Bu larvaların hareketi ışık mikroskobu kullanılarak günlük takip edilmiştir.

## **2.5. İstatistiksel Analiz**

Bu çalışma kapsamında elde edilen veriler Chi-square testi kullanılarak analiz edilmiştir.  $P < 0.05$  olan veriler istatistiksel olarak önemli kabul edilmiştir.

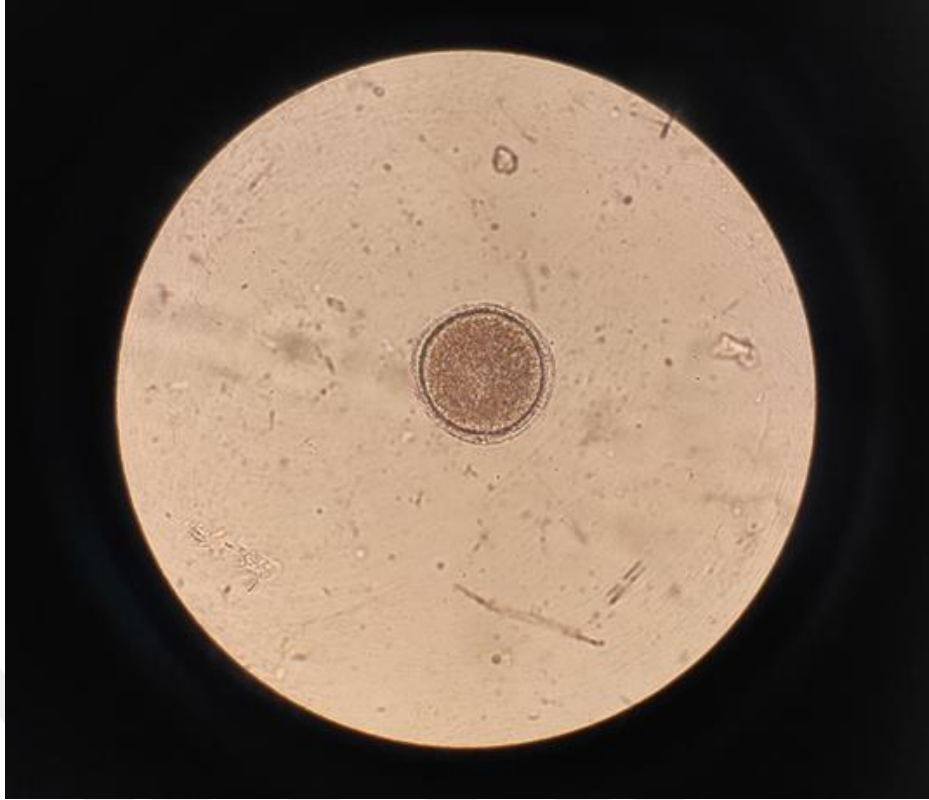
### 3. BULGULAR

#### 3.1. Erişkin Dişi *T. canis*'ler

Çalışma kapsamında doğal enfekte köpeğin dışkıyla atılan erişkin *T.canis*'ler Şekil 3.1.'de, dişi parazitlerin uteruslarının parçalanması ile elde edilen yumurta Şekil 3.2'de görülmektedir.



Şekil 3.1. Doğal enfekte köpek dışkıyla atılan erişkin *T. canis*'ler.



Şekil 3.2. *Toxocara canis* yumurtası (x10).

### 3.2. Kurkuminin Ovisidal Etkisi

Üç ayrı kurkumin dozu (36,8 mg/ml, 18.4 mg/ml ve 3.6 mg/ml), RPMI-1640 (negatif kontrol), 100 µl pyrantel pamoade solüsyonu (pozitif kontrol) ile farklı sürelerde inkube edildikten sonra %0,5'lik formalin solüsyonuna alınan *T. canis* yumurtalarında larva gelişimi 28 gün süreyle ışık mikroskopik olarak değerlendirilmiştir (Tablo 3.1). İnkubasyon süresi tamamlandığında;

Kurkumin dilusyonları ile 6 saat inkube edilen yumurtalarda 28. gün sonunda larva gelişimi olmuştur. Larva gelişim oranının, pozitif kontrol grubu da dahil olmak üzere tüm gruplarda benzer olduğu tespit edilmiştir. Deney gruplarında yumurta içinde larva gelişim oranında kurkumin dozuna bağlı bir farklılık görülmemiştir ( $P > 0.05$ ).

Kurkumin dilusyonları ile 12 saatlik inkubasyon sonrasında yumurta içinde larva gelişim oranının pozitif kontrol grubuna kıyasla daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $P > 0.05$ ). En düşük larva gelişimi 36,8 mg/ml dozda kurkumin inkubasyonu sonrasında saptanmıştır.

(%75). Bu inkubasyon aşamasında larva gelişmemiş *T. canis* yumurtalarında sadece bir veya iki hasarlı blastomer olduğu gözlenmiştir.

Kurkumin dilusyonları ile 24 saatlik inkubasyon sonrasında tüm kurkumin dozlarında; larva gelişimi oranları pozitif kontrol grubundan daha düşük düzeyde olduğu tespit edilmiştir ( $P > 0.05$ ). Yumurta içinde larva gelişim oranında kurkumin dozuna bağlı bir farklılık görülmüştür. En düşük larva gelişiminin 36.8 mg/ml dozda kurkumin inkubasyonu sonrasında olduğu belirlenmiştir.

Tüm kurkumin grupları ve pozitif kontrol grubunda bulunan yumurtaların kabuk yapısında herhangi bir morfolojik değişiklik gözlenmemiştir. Bununla birlikte kurkumin konsantrasyonu ve inkübasyon süresine bağlı olarak yumurta kabuğu renginde sarıya dönüşüm tespit edilmiştir (Şekil 3.3). Bu renk değişimi pozitif kontrol grubunda bulunan yumurtalarda izlenmemiştir (Şekil 3.4). Tüm gruplarda 28. günün sonunda gelişmiş olan larvaların yumurta içinde hareket ettiği gözlenmiştir.



Şekil 3.3. 18,4 mg/ml dozda kurkuminle 12 saat inkube edilen grupta 28. Gün sonunda içinde larva gelişmiş *T. canis* yumurtası(x40).





Şekil 3.4. Pozitif kontrol ile 12 saat inkübe edilen grupta 28. gün sonunda içinde larva gelişmiş *T. canis* yumurtası (x40).

Çizelge 3.1. Farklı inkübasyon süreleri kurkumin dilüsyonları ile inkübe edilen *T. canis* yumurtalarında larva gelişme oranı

Inkübasyon süresi (saat)	Kurkumin sulandırması (mg/ml)	Yumurta içinde larva gelişme oranı (%)
6	36.8	90
	18.4	85
	3.6	93
	PK	92
	NK	95
12	36.8	75
	18.4	91
	3.6	88
	PK	93
	NK	98
24	36.8	75
	18.4	91
	3.6	89
	PK	97
	NK	92

PK: Pozitif kontrol  
NK: Negatif kontrol

### 3.3. Kurkuminin Üçüncü Dönem Larvaya Etkisi

Farklı kurkumin dilusyonları (36,8 mg/ml, 18,4 mg/ml ve 3.6 mg/ml) ile farklı sürelerde inkube edilen *T. canis* larvalarının hareketi ışık mikroskopik olarak değerlendirilmiştir (Çizelge 3.2).

Kurkumin dilusyonları ile 6 saatlik inkubasyon sonrasında hareketli larva oranının doza bağlı olarak %89-92 arasında olduğu belirlenmiştir (Şekil 3.5). Bu inkubasyon aşamasında pyrantel pamoate ile inkube edilen (pozitif kontrol grubu) larvaların tamamının hareketsiz olduğu saptanmıştır (Şekil 3.6).

Deneyin 12 saat inkubasyon aşamasında; pozitif kontrol grubundaki tüm larvaların hareketsiz ve düz biçimde olduğu mikroskopik olarak görülmüştür. Kurkumin dilusyonlarında canlı larva oranının %74-92 oranında olmuştur. 24 saat inkubasyonda tutulan grupta da pozitif kontrolde yer alan larvaların hareketsiz olduğu buna karşılık kurkumin gruplarında larvalarda hareketliliğin %74-92 arasında olduğu görülmüştür. Kurkuminle inkubasyon sonrasında yumurta kabuğunda görülen renk değişimi larvalarda izlenmemiştir.



Şekil 3.5. 36,8 mg/ml dozda kurkuminle 12 saat inkube edilen grupta hareketli *T. canis* larvası (x40).



Şekil 3.6. Pozitif kontrol grubunda *T. canis* larvası (x10).

Bu çalışmada 36,8 mg/ml kurkumin ile 24 saat inkübe edildikten sonra larvalar RPMI-1640'ta sadece dört gün yaşayabilmiştir, bu süre sonunda kurkuminle inkübe edilmeyen larvaların (negatif kontrol) hareketli olduğu izlenmiştir.

Çizelge 3.2. Farklı inkübasyon süreleri kurkumin dilusyonları ile inkübe edilen *T. canis* larvalarında canlılık oranı

Inkübasyon süresi (saat)	Kurkumin sulandırması (mg/ml)	Larvalarda canlılık oranı (%)
6	36.8	89
	18.4	92
	3.6	90
	PK	0
	NK	90
12	36.8	80
	18.4	93
	3.6	90
	PK	0
	NK	85
24	36.8	76
	18.4	84
	3.6	93
	PK	0
	NK	84

PK: Pozitif kontrol  
NK: Negatif kontrol

## 4. TARTIŞMA

Günümüzde tedavi amacıyla ruhsatlanmış olan pek çok bitki kökenli ilaç geleneksel tıp uygulamalarıyla keşfedilmiştir (Fabricant ve Farnsworth, 2001). Moleküler, biyokimyasal ve analitik yöntemlerdeki ilerlemeler sayesinde bitkilerin kimyasal analizi daha başarılı yapılmakta ve içeriklerinde bulunan fitokimyasallar kolaylıkla izole edilebilmektedir.

Bitkilerde bulunan ikincil metabolitler moleküler formüllerine göre birkaç sınıfa ayrılabilir. Bunlar arasında en çok bulunanlar flavonoidler, uçucu yağlar, alkaloidler, saponinler, glikozitler, tanenler, peroksidik yapıya sahip seskiterpen laktonlar, enzimatik aktiviteye sahip amidler ve proteinlerdir (Hrčková ve Velebný 2013). Flavonoidler düşük moleküler ağırlıkta polifenollerdir ve bazı hastalıklar için terapötik seçenek olarak ilgi görmektedir. Flavonoidlerden biri olan kurkumin geleneksel Çin ve Ayurveda tıbbı başta olmak üzere dünya üzerinde bilinen ve kullanılan bir polifenol bileşiktir (Prasad ve Aggarwal, 2011).

Kurkuminin anti-inflamatuar, antioksidan, antikanserojenik, antibakteriyel etkileri farklı hücre kültürü modellerinde yapılan pekçok in vitro deney sonucunda belirlenmiştir. Kurkuminin farklı helmint sınıflarında yer alan parazitlere karşı potansiyel anthelmintik etkiye sahip olduğuna dair bazı raporlar mevcuttur (Ullah vd., 2017; Faixová, vd., 2021; Rehman vd., 2020; Magalhaes vd., 2009; Abou El Dehab vd., 2019; Luz vd., 2012; Morais vd., 2013; De Paula Agular vd., 2016; Allam, 2009; El-Bahy ve Bazh 2014; Martínez-González vd., 2022; Bazh ve Bahy, 2013; Hamed vd., 2022). Bu raporlarda çoğunlukla yassı helmintler olan trematod ve cestodlara ilişkin veriler bulunmaktadır. Lipofilik özellikteki kurkuminin trematod ve cestodlarda iyon kanallarını, reseptörlerin ve enzimlerin yapısını ve fonksiyonlarını modüle edebildiği ve böylece in vitro ortamda parazitlerin fizyolojisinde bozulma ve ölüme yol açabileceği bildirilmiştir. Ayrıca yassı helmintlerin tegümentine penetre olarak glikojen depolarını etkilediği, enerji metabolizmasının bozulmasına yol açtığı ifade edilmektedir. Ayrıca kas aktivitesinin koordinasyonunda görevli diğer enzimatik

sistemlere de etki göstermektedir (Faixová vd., 2021). Kurkumin (60 µM konsantrasyonda) ile in vitro inkübe edilen erişkin *F.gigantica* canlı olmasına rağmen parazit hareketinde azalma, parazitin ön ve arka kısmında tegumental bozulma ve erozyon bildirilmiştir (Ullah vd., 2017). Buna karşılık 50 ve 100 µM 'lik dozlarda kurkuminin *S. mansoni*'yi öldürdüğü ve parazitin yüzeyinde bazı morfolojik anomallilere sebep olduğu gözlemlenmiştir (Magalhaes vd., 2019). Kurkumin, konsantrasyona (25, 50 ve 100 mg/ml) bağlı olarak *R. cestillus*'un hareketini azaltmıştır (El-Bahy ve Bazh, 2015). Faixová vd. (2021), azalan parazit motilitesinin, kurkuminin neden olduğu tegumental değişiklikler nedeniyle muhtemelen Na<sup>+</sup> –K<sup>+</sup> taşınmasını tetiklediğini bildirmiştir. *Reilliettina cesticillus* in vitro olarak 25 mg/ml veya 100 mg/ml konsantrasyonlarda kurkumine 48 saat maruz kaldıktan sonra %65-80 oranında gözden kaybolmuştur. Kurkuminin öncelikle *R. cesticillus*'un tegumentinde olumsuz etki gösterdiği, parazitte glukoz emilim/penetrasyon metabolizmasını etkileyerek ölümüne neden olduğu ifade edilmiştir (El-Bahy ve Bahzy, 2013).

Nematodlar üzerine kurkuminin etkinliğine dair sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır (Bazh ve Bahy, 2013; Caroccia vd., 2013; Hamed vd., 2022). Tavuklarda parazitlenen bir askarit türü olan *A. galli*'ye kurkuminin potansiyel anthelmintik etkisi olduğu belirlenmiştir. Erişkin parazitler in vitro farklı dozlarda kurkumin (25, 50 ve 100 mg/ml) ile inkübe edildiğinde etkinin konsantrasyon ve zamana bağlı olduğu bildirilmiştir. *Ascaridia galli*'ye karşı en iyi etki 100 mg/ml dozda 48 saat sonra izlenmiştir (Bazh ve Bahy 2013). Caroccia vd., (2013) 0.01, 0.05 and 0.1 mg/ml konsantrasyondaki kurkumin dilasyonları ile 48 ve 72 saat inkubasyon sonrasında *T. canis* larvalarında hareketliliğin azaldığını ifade etmiştir. Bu çalışmada kurkumin dilasyonlarının (36.8 mg/ml, 18.4 mg/ml and 3.6 mg/ml) *T. canis* larvalarına larvisidal etkisinin 24 saatlik inkubasyon sonrası sınırlı olduğu tespit edilmiştir. Altı saatlik inkubasyon sonrasında pyrantel pamoate grubunda (pozitif kontrol) larvaların %20'si hareketli iken, bu oran kurkumin dilasyonlarında %88-90 arasında bulunmuştur. 12 ve 24 saat inkubasyonda tutulan grupta pozitif kontroldeki tüm larvaların hareketsiz ve düz biçimde olduğu mikroskopik olarak görülmüştür. Aynı sürede kurkumin dilasyonlarında canlı larva oranı %74-92 oranında olmuştur. 36.8 mg/ml konsantrasyonda kurkumin ile 24 saat süre ile inkübe edilen larvalar daha sonra RPMI-1640 içinde inkübe edildiğinde canlılık oranının azaldığı, 4. günün sonunda tüm

larvaların öldüğü gözlenmiştir. Bu inkubasyon süresinde negatif kontroldeki larvaların oldukça hareketli olduğu izlenmiştir.

Kurkumin dişi parazitlerde yumurta üretiminde azalmaya sebep olmaktadır (Magalhaes vd., 2009). Kurkumin parazitlerde embriyogenez ve oogenezi etkileyen sinyal yollarında etkili olan genlerin aktivitesini değiştirmektedir (Morais vd., 2013). Kurkuminin *Schistosoma* spp.'ye ait yumurtalarda kabuk yapısını bozduğu ve bunun sonucunda içerideki larvayı olumsuz etkilediği bildirilmiştir (Abou El Dehab vd., 2019). Bu çalışmada kurkumin ile inkube edilen *T. canis* yumurtalarında yumurta kabuğunda bozulma tespit edilmemiştir. *T. canis* yumurtaları kalın bir kabuk yapısına sahiptir (Öge, 2018). Bu kalın kabuk yapısı yumurtaları hem doğa koşullarından hem de dezenfektan ve kimyasalların zararlı etkilerinden korur (Aycicek vd., 2001). Bu çalışmada kurkuminin ovisidal etkinliğinin belirlendiği aşamada kurkuminle inkube edilen *T. canis* yumurtalarında inkubasyon süresi arttığında yumurta içinde larva gelişim oranının nispeten düştüğü gözlenmiştir. Bu çalışmada en yüksek ovisidal aktivite 36.8 mg/ml kurkumin dilüsyonu ile 12 saatlik inkubasyon sonrasında gözlenmiştir (%75). Larva gelişim oranı 12 ve 24 saatlik inkubasyon basamaklarında, kurkumin dilüsyonlarında pozitif kontrol grubuna göre daha düşük olduğu tespit edilmiştir.

Parazitte şekillenen tegumental hasarın boşaltım/salgı süreçlerini etkilediği, sinyal yollarını ve metabolik yolları değiştirdiği bilinmektedir (Ullah vd., 2017; Abou El Dehab vd., 2019; Rehman vd., 2020; Faixová vd., 2021). Enfektif dönem *T. canis* larvaları in vitro ortamda hayatta kalmak için minimum desteğe ihtiyaç duyar (Bowman, 2020). RPMI-1640 gibi hücre kültürü ortamları, *T. canis* larvalarının yaşayabileceği bazı kimyasallar içerir (Bowman, 2020). Bu larvalar hücre kültürü ortamında uzun süre canlı kalabilmektedir (Bowman, 2020). Mevcut araştırmada, enfektif dönem *T. canis* larvaları, 24 saat boyunca 36,8 mg/ml kurkumin dilüsyonuna maruz kaldıktan sonra RPMI-1640'ta sadece 4 gün canlı kalabilmiştir. Bununla birlikte negatif kontrol grubunu oluşturan larvaların bu sürede hala aktif olarak hareketli oldukları gözlemlendi. Kurkuminin, enfektif dönem *T. canis* larvasının enerji enerjisi metabolizmasını bozduğu ve bunun sonucunda larvaların depolarındaki glikojen bittikten sonra öldüklerini düşündürmüştür.

Üçüncü dönem *T. canis* larvasının in vitro ortamda yaşaması için çok gereksinim duyduğu besin yoktur, bu minimal gereksinimi sebebiyle hücre vasatlarında uzun süre

canlılığını koruyabildiği bilinmektedir. Ancak larva köpeğe ulaştığında konak dokularında göç geçirebilmektedir. Köpek bağırsağında yumurtayı terk eden *T. canis* larvaları hem mekanik hem de enzimatik olarak bağırsak duvarına girip lenf dolaşımı ile mezenterik lenf düğümlerine, daha sonra portal dolaşıma girer. Bu yolla larvalarının çoğunun köpekte enfeksiyonu takiben 24 saat içinde karaciğere ulaştığı bildirilmiştir. Karaciğerdan sonra kalbe ve takibinde pulmoner arter yoluyla akciğere ulaşır (Schnieder, Laabs and Welz 2010). Bu çalışma sonuçları dikkate alındığında kurkuminle inkube edilen larvaların konak dokularındaki göçünün tamamlanmayacağı öngörülmektedir. Ancak bu varsayımın in vivo parazit-deney hayvanı modellerinde denenmesi gerekmektedir. Kurkuminin yararlı biyolojik aktiviteleri genelde in vitro deneylerde kanıtlanmıştır. Ancak bu bileşiğin bağırsaktan zayıf absorpsiyonu, karaciğerde hızlı metabolizması sebebiyle biyoyararlanımı nispeten düşük olmaktadır. Bununla birlikte köpek mamaları ile verildiği taktirde konaktaki *T. canis* larva göçünü etkileyebilir.

Ağızdan alınan kurkumin öncelikle bağırsaklardan emilir. Erişkin *T. canis* konakta dört ay civarında yaşar (Schnieder vd., 2011). Mama ile günlük kurkumin alan köpeklerde bağırsakta yaşayan erişkin parazit etkilenebileceği düşünülmektedir. In vivo çalışmada *A.galli* ile deneysel enfekte tavuklara kurkumin 100 mg dozda, albendazol ise 7.5 mg dozda kullanılmıştır. Çalışma sonucunda kurkumin ekstraktının *A. galli*'ye karşı potansiyel antelmintik özelliklere sahip olduğu sonucuna varılmıştır (Bazh ve Bahy 2013). Kurkuminin köpek ve tavuk sindirim sisteminde metabolizasyonu farklı olabileceği şüphesizdir. Köpeklere kurkuminin biyoyararlanımına ilişkin bilgi oldukça sınırlıdır. İnsanda düşük biyoyararlanımı bilinen kurkumin ve metaboliti olan tetrahidrokurkumin Beagle ırkı köpeklerde farmakodinamiğini belirlemek amacıyla intravenöz uygulanmış (10 mg/kg'lık toplam doz 2 saat süre boyunca), her iki bileşiğin plazma yarı ömrü 0,4-0,7 saat olmuştur (Helson vd., 2012). Bazı patojenlerle doğal olarak enfekte Beagle ırkı köpekler, kurkumince zenginleştirilmiş mamalarla beslendikten sonra kırmızı kan hücreleri, nötrofiller ve lenfosit sayılarında artış gözlenmiş, bu da kurkuminin anti-inflamatuar etkisinin bir sonucu olarak rapor edilmiştir (Campigotto ve ark., 2020). Bu çalışmanın sonuçları dikkate alındığında kurkuminden zengin mama ile beslenmenin hem bağırsakta yaşayan erişkin *T. canis* hem de köpeklerde göç aşamasında olan enfektif dönem *T. canis* larvaları üzerinde olumsuz etkileri olabilir.

İnsanda toksokariasis; enfektif dönem larva gelişmiş *T. canis* yumurtalarının ya da enfektif dönem larva taşıyan paratenik konak dokularının ağız yoluyla alınması ile şekillenmektedir. Paratenik konak dokuları olarak enfeksiyondan sorumlu tutulan başlıca dokular; sığır eti, kuzu, tavuk veya devekuşu karaciğeridir (Chen vd., 2018). İçeriğinin büyük kısmını kurkuminin oluşturduğu zerdaçal pekçok mutfakta baharat olarak kullanılmaktadır. *Toxocara canis* larvası barındırma potansiyaline sahip paratenik konaklara ait dokuların zerdeçalla marinasyonu bu larvaların insan dokularında göçünü olumsuz yönde etkileyebileceği düşünülmektedir. Bununla birlikte kurkuminin vücuttaki metabolizasyonu esnasında biyoaktivitesinde değişiklik olduğu bilinmektedir (Dempe vd., 2008). Buna rağmen larvanın bağırsakta bulunduğu aşama kurkuminin etkilerinden direkt etkilenebilir.





## 5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak; bu çalışmada in vitro ortamda *T. canis* yumurtalarında embriogenesis oranında kurkumin dozuna bağlı bir farklılık görülmüştür. Yumurtalardaki en düşük embriogenesis oranı (%75), 36.8 mg/ml dozda kurkumin inkubasyonu sonrasında tespit edilmiştir. Ancak bu oran istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu çalışmada belirlenen kurkumin dozlarının inkübasyon sürelerinde inkube edilen *T. canis* larvalarının canlılığı üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkisi bulunmamıştır. Bağırsaktan düşük düzeyde emilen ve vücutta hızla metabolize olan kurkuminin hayvan modellerinde *T. canis* larvalarının göçü üzerindeki etkisi ileride yapılacak çalışmalarla ortaya konulabilir.

## KAYNAKLAR

Abdollahi, E., Momtazi, A. A., Johnston, T. P., ve Sahebkar, A. (2018). Therapeutic effects of curcumin in inflammatory and immune- mediated diseases: A nature- made jack- of- all- trades?. *Journal of Cellular Physiology*, 233(2), 830-848.

Abou El Dahab, M. M., Shahat, S. M., Mahmoud, S. S., ve Mahana, N. A. (2019). In vitro effect of curcumin on Schistosoma species viability, tegument ultrastructure and egg hatchability. *Experimental Parasitology*, 199, 1-8.

Aggarwal, B. B., Sundaram, C., Malani, N., ve Ichikawa, H. (2007). Curcumin: the Indian solid gold. *The Molecular Targets and Therapeutic Uses of Curcumin in Health and Disease*, 1-75.

Ahaduzzaman, M., Amin, A., Imtiaz, M.A, ve Rahman M. (2014). Gut obstructive toxocariasis. *Research Journal for Veterinary Practitioners*, 2 (3), 42 – 43

Alba- Hurtado F. ve Munoz-Guzman MA (2022). Toxocariasis From a one health perspective. Intechopen, doi:10.5722/intechopen.104508

Allam, G. (2009). Immunomodulatory effects of curcumin treatment on murine schistosomiasis mansoni. *Immunobiology*, 214(8), 712-727.

Asadpour, M., Namazi, F., Razavi, S. M., ve Nazifi, S. (2018). Comparative efficacy of curcumin and paromomycin against *Cryptosporidium parvum* infection in a BALB/c model. *Veterinary Parasitology*, 250, 7-14.5

Asouri, M., Ataee, R., Ahmadi, A. A., Amini, A., ve Moshaei, M. R. (2013). Antioxidant and free radical scavenging activities of curcumin. *Asian Journal of Chemistry*, 25(13), 7593-7595.

Aştı, C., ve Öge, H. (2022). Evaluation of effect of albendazole and *Nigella sativa* combination to Visceral Larvae Migrans (*Toxocara canis*) in mice. *Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 1-24.

Bazh, E. K., ve El-Bahy, N. M. (2013). In vitro and in vivo screening of anthelmintic activity of ginger and curcumin on *Ascaridia galli*. *Parasitology Research*, 112(11), 3679-3686.

Bigford, G. E., ve Del Rossi, G. (2014). Supplemental substances derived from foods as adjunctive therapeutic agents for treatment of neurodegenerative diseases and disorders. *Advances in Nutrition*, 5(4), 394-403.

Bose, S., Panda, A. K., Mukherjee, S., ve Sa, G. (2015). Curcumin and tumor immune-editing: resurrecting the immune system. *Cell Division*, 10(1), 1-13.

Bowman, D. D. (2020). The anatomy of the third-stage larva of *Toxocara canis* and *Toxocara cati*. *Advances in Parasitology*, 109, 39-61.

Burgos- Morón, E., Calderón- Montaña, J. M., Salvador, J., Robles, A., ve López- Lázaro, M. (2010). The dark side of curcumin. *International Journal of Cancer*, 126(7), 1771-1775.

Busari, Z.A., Dauda, K.A., Morenikeji, O.A., Afolayan, F., Oyeyemi, O.T., Meena, J., Sahu, D. ve Panda, A.K. (2017). Antiplasmodial activity and toxicological assessment of curcumin PLGA-encapsulated nanoparticles. *Frontiers in Pharmacology*, 8, 622.

Campigotto, G., Alba, D. F., Sulzbach, M. M., Dos Santos, D. S., Souza, C. F., Baldissera, M. D., Gundel, S., Ourique, A.F., Zimmer, F., Petrolli, T.G., Paiano, D., Da Silva, A.S. (2020). Dog food production using curcumin as antioxidant: effects of intake on animal growth, health and feed conservation. *Archives of Animal Nutrition*, 74(5), 397-413.

Cao, J., Wang, T., ve Wang, M. (2018). Investigation of the anti-cataractogenic mechanisms of curcumin through in vivo and in vitro studies. *BMC Ophthalmology*, 18, 1-8.

Caroccia, G. H. G., de Freitas Anibal, F., de Almeida Rodolpho, J., Magalhães, L. G., Camillo, L., ve de Oliveira, S. R. P. (2014). Atividade dos compostos curcumina e albendazol contra o nematódeo *Toxocara canis* in vitro. *Revista Saúde-UNG-Ser*, 7(1-2), 11-16.

Cervantes-Valencia, M. E., Hermosilla, C., Alcalá-Canto, Y., Tapia, G., Taubert, A., ve Silva, L. M. (2019). Antiparasitic efficacy of curcumin against *Besnoitia besnoiti* tachyzoites in vitro. *Frontiers in Veterinary Science*, 5, 333.

Chen, J., Liu, Q., Liu, G. H., Zheng, W. B., Hong, S. J., Sugiyama, H., Zhu, X. Q. ve Elsheikha, H. M. (2018). Toxocariasis: a silent threat with a progressive public health impact. *Infectious Diseases of Poverty*, 7, 59.

Choi, D., Lim, J. H., Choi, D. C., Paik, S. W., Kim, S. H. ve Huh, S. (2008). Toxocariasis and ingestion of raw cow liver in patients with eosinophilia. *The Korean Journal of Parasitology*, 46, 139-143

De Paula Agular, D., Brunetto Moreira Moscardini, M., Rezende Morais, E., Graciano De Paula, R., Ferreira, P.M., Afonso, A., Belo, S., Tomie Ouchida, A., Curti, C., Cunha, W. R., Rodrigues, V. ve Magalhães, L.G. (2016). Curcumin generates oxidative stress and induces apoptosis in adult *Schistosoma mansoni* worms. *PLoS One*, 11: e0167135.

Dempe, J. S., Pfeiffer, E., Grimm, A. S., ve Metzler, M. (2008). Metabolism of curcumin and induction of mitotic catastrophe in human cancer cells. *Molecular Nutrition & Food Research*, 52(9), 1074-1081.

Deng, Y. I., Verron, E., ve Rohanzadeh, R. (2016). Molecular mechanisms of anti-metastatic activity of curcumin. *Anticancer Research*, 36(11), 5639-5647.

Derochette, S., Franck, T., Mouithys-Mickalad, A., Ceusters, J., Deby-Dupont, G., Lejeune, J. P., Neven, P., ve Serteyn, D. (2013). Curcumin and resveratrol act by different ways on NADPH oxidase activity and reactive oxygen species produced by equine neutrophils. *Chemico-biological Interactions*, 206(2), 186–193. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2013.09.011>

Donipati, P. ve Hara Sreeramulu, S. (2015). In vitro anti-malarial activity of Rhizome extracts of Curcuma species. *International Journal of Pharma and Bio Sciences* 5: 488–494.

El-Bahy, N.M. ve Bazh E.K.A. (2015). Anthelmintic activity of ginger, curcumin, and praziquantel against *Raillietina cesticillus* (in vitro and in vivo). *Parasitology Research*, 114: 2427–2434.

El-Nahas, N. S., Abd-Elatty, A. F., Rady, A. A., El-Aswad, B. E. D. W., Attallah, A. M. ve Hemida, A. S. (2020). Anti-Toxocara effects of *Cassia nodosa* plant extract in experimentally infected mice. *Menoufia Medical Journal*, 33, 191.

El-Sayed, N. M. (2017). Efficacy of Zingiber officinale ethanol extract on the viability, embryogenesis and infectivity of *Toxocara canis* eggs. *Journal of Parasitic Diseases*, 41, 1020-1027.

Fabricant D.S. ve Farnsworth N.R. (2001). The value of plants used in traditional medicine for drug discovery. *Environmental Health Perspectives*, 109:69–75.

Faixová, D., Hřčková, G., Mačák Kubašková, T. ve Mudroňová, D. (2021). Antiparasitic effects of selected isoflavones on flatworms. *Helminthologia* 58:1-16.

Galli, G.M., Da Silva, A.S., Biazus, A.H., Reis, J.H., Boiago, M.M., Topazio, J.P., Migliorini, M.J., Guarda, N.S., Moresco, R.N. ve Ourique A.F. (2018). Feed addition of curcumin to laying hens showed anticoccidial effect, and improved egg quality and animal health. *Research in Veterinary Science*, 118:101–106.

Goo, Y.K., Yamagishi, J., Ueno, A., Terkawi, M.A., Aboge, G.O., Kwak, D., Hong, Y., Chung, D.II., Igarashi, M., Nishikawa, Y. ve Xuan, X. (2015). Characterization of *Toxoplasma gondii* glyoxalase 1 and evaluation of inhibitory effects of curcumin on the enzyme and parasite cultures. *Parasites & Vectors* 8: 654.

Haven Animal Hospital. <https://www.havenah.com/> Erişim: 14.06.2023

Hamed, A.M.R., Abdel-Shafi, I.R., Elsayed, M.D.A., Mahfoz, A.M., Tawfeek, S.E. ve Abdeltawab, M.S.A. (2022). Investigation of the effect of curcumin on oxidative stress, local inflammatory response, COX-2 expression, and microvessel density in *Trichinella spiralis* induced enteritis, myositis and myocarditis in mice. *Helminthologia*. 59:18-36.

Helson, L., Bolger, G., Majeed, M., Vcelar, B., Pucanj, K. ve Matabudul, D. (2012). Infusion pharmacokinetics of Lipocurc (liposomal curcumin) and its metabolite tetrahydrocurcumin in Beagle dogs. *Anticancer Research*, 32, 4365–4370.

Hernández, M., Wicz, S. ve Corral, R.S. (2016). Cardioprotective actions of curcumin on the pathogenic NFAT/COX-2/prostaglandin E2 pathway induced during *Trypanosoma cruzi* infection. *Phytomedicine* 23: 1392–1400.

Holland, C. V. ve Cox, D. M. (2001). Toxocara in the mouse: a model for parasite-altered host behaviour?. *Journal of Helminthology*, 75, 125–135

Hombu, A., Yoshida, A., Kikuchi, T., Nagayasu, E., Kuroki, M. ve Maruyama, H. (2019). Treatment of larva migrans syndrome with long-term administration of albendazole. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, 52:100-105.

Hrčková, G. ve Velebný, S. (2013). Pharmacological Potential of Selected Natural Compounds in the Control of Parasitic Diseases; Springer Science & Business Media; Berlin/Heidelberg, Germany, p. 115.

Huang, Y.Y., Cao, S.J., Zhang, Q., Zhang, H.Y., Fan, Y.Q., Qiu, F. ve Kang, N. (2018). Biological and pharmacological effects of hexahydrocurcumin, a metabolite of curcumin. *Archives Biochemistry and Biophysics*. 646, 31–37.

IDEXX (2021). Fecal Dx antigen testing Erişim Adresi: (<https://www.idexx.com/en/veterinary/reference-laboratories/fecal-dx-antigen-test/fecal-study>). Erişim Tarihi: 25.12.2021.

Innes, J. F., Fuller, C. J., Grover, E. R., Kelly, A. L. ve Burn, J. F. (2003). Randomised, double-blind, placebo-controlled parallel group study of P54FP for the treatment of dogs with osteoarthritis. *Veterinary Record*, 152, 457–460.

Jaguezeski, A.M., Perin, G., Bottari, N.B., Wagner, R., Fagundes, M.B., Schetinger, M.R.C., Morsch, V.M., Stein, C.S., Moresco, R.N. ve Barreta, D.A. (2018). Addition of curcumin to the diet of dairy sheep improves health, performance and milk quality. *Animal Feed Science and Technology*, 246:144–157.

Jankun, J., Wyganowska-Świątkowska, M., Dettlaff, K., Jelińska, A., Surdacka, A., Wątróbska-Świetlikowska, D. ve Skrzypczak-Jankun, E. (2016). Determining whether curcumin degradation/condensation is actually bioactivation. *International Journal of Molecular Medicine*, 37(5), 1151-1158.

Kahkhaie, K.R., Mirhosseini, A., Aliabadi, A., Mohammadi, A., Mousavi, M.J., Haftcheshmeh, S.M., Sathyapalan, T. ve Sahebkar, A. (2019). Curcumin: a modulator of inflammatory signaling pathways in the immune system. *Inflammopharmacology*, 27:885-900.

Kobatake, Y., Nakata, K., Sakai, H., Sasaki, J., Yamato, O., Takashima, S., Nishii, N., Maeda, S., Islam, M.S. ve Kamishina, H. (2021). The long-term clinical course of canine degenerative myelopathy and therapeutic potential of curcumin. *Veterinary Science*, 8:192.

Korkmaz, M. (1984). Visseral Larva Migrans: İkinci Evre *Toxocara canis* Larvalarının İn Vitro Kültürü. Eksretuar/Sekretuar Antijeninin Elde Edilmesi ve ELISA Yöntemi İle Tanısı. Uzmanlık Tezi. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi.

Kumar, A., Sasmal, D., Jadav, S.S. ve Sharma, N. (2015). Mechanism of immunoprotective effects of curcumin in DLM-induced thymic apoptosis and altered immune function: An in silico and in vitro study. *Immunopharmacology and Immunotoxicology*, 37, 488-498.

Lee, K. T., Min, H. K., Chung, P. R. ve Chang, J. K. (1976). Studies on the inducing possibility of human visceral larva migrans associated with eating habit of raw liver of domestic animals. *The Korean Journal of Parasitology*, 14, 51–60.

Liu, Y., Chen, L.Y., Shen, Y., Tan, T., Xie, N.Z., Luo, M., Li, Z.H. ve Xie, X.Y. (2016). Curcumin ameliorates ischemia-induced limb injury through immunomodulation. *Medical Science Monitor*, 22, 2035–2042.

Liu, Y.M., Zhang, Q.Z, Xu, D.H., Fu, Y.W., Lin, D.J., Zhou, S.Y. ve Li, J.P. (2017). Antiparasitic efficacy of curcumin from *Curcuma longa* against *Ichthyophthirius multifiliis* in grass carp. *Veterinary Parasitology*, 236:128-136.

Luz, P.P., Magalhães, L.G., Pereira, A.C., Cunha, W.R., Rodrigues V., Andrade E. ve Silva M.L. (2012). Curcumin-loaded into PLGA nanoparticles: preparation and in vitro schistosomicidal activity. *Parasitology Research*, 110:593–598.

Magalhaes, L.G., Mac had o, C.B., Morais, E.R., Moreira, E.B., Soares C.S., Da Silva, S.H., Da Silva, F.A.A. ve Rodrigues V. (2009). In vitro schistosomicidal activity of curcumin against *Schistosoma mansoni* adult worms. *Parasitology Research*, 104:1197–1201.

Mahmud, M., Piwoni, A., Filiczak, N., Janicka, M. ve Gubernator, J. (2016). Long-circulating curcumin-loaded liposome formulations with high incorporation efficiency, stability and anticancer activity towards pancreatic adenocarcinoma cell lines in vitro. *PLoS ONE* 11: e0167787.

Martínez-González, J.J., Ríos-Morales, S.L., Guevara-Flores, A., Ramos-Godinez, M.D.P., López-Saavedra, A. ve Rendón, J.L., (2022). Del Arenal Mena IP. Evaluating the effect of curcumin on the metacestode of *Taenia crassiceps*. *Experimental Parasitology*, 239:108319.

Mata-Santos, T., Pinto, N.F., Mata-Santos, H.A., De Moura, K.G., Carneiro, P.F., Carvalho Tdos, S., Del Rio, K.P., Pinto Mdo, C., Martins, L.R., Fenalti, J.M., Da Silva, P.E. ve Scaini, C.J. (2015). Anthelmintic activity of lapachol,  $\beta$ -lapachone and its derivatives against *Toxocara canis* larvae. *Revista do Instituto Medicina Tropical de Sao Paulo* 57:197-204.

Medicinal Foods. The Healing Qualities of Turmeric | Medicinal-Foods™ Erişim 14.06.2023.

Metzler, M., Pfeiffer, E., Schulz, S. I., & Dempe, J. S. (2013). Curcumin uptake and metabolism. *Biofactors*, 39(1), 14-20.

Mitsuwan, W., Sangkanu, S., Romyasamit, C., Kaewjai, C., Jimoh, T.O., de Lourdes Pereira, M., Siyadatpanah, A., Kayesth, S., Nawaz, M., Rahmatullah, M., Butler, M.S., Wilairatana, P., Wiart, C. ve Nissapatorn, V. (2020). *Curcuma longa* rhizome extract and Curcumin reduce the adhesion of *Acanthamoeba triangularis* trophozoites and

cysts in polystyrene plastic surface and contact lens. *International Journal for Parasitology: Drugs Drug Resistance*, 14, 218–229

Moghadamtousi, S.Z., Kadir, H.A., Hassandarvish, P., Tajik, H., Abubakar, S. ve Zandi, K. (2014). A review on antibacterial, antiviral, and antifungal activity of curcumin. *Biomed Research International*, 2014, 186864

Molosse, V., Souza, C.F., Baldissera, M.D., Glombowsky, P., Campigotto, G., Cazaratto, C.J., Stefani, L.M. ve Da Silva, A.S. (2019). Diet supplemented with curcumin for nursing lambs improves animal growth, energetic metabolism, and performance of the antioxidant and immune systems. *Small Ruminant Research* 170:74–81.

Morais, E.R., Oliveira, K.C., Magalhaes, L.G., Moreira, É.B.C., Verjovski-Almeida, S. ve Rodrigues, V. (2013). Effects of curcumin on parasite *Schistosoma mansoni*: A transcriptomic approach. *Molecular and Biochemical Parasitology*, 187:91–97.

Nagajyothi, F., Zhao, D., Weiss, L.M. ve Tanowitz, H.B. (2012). Curcumin treatment provides protection against *Trypanosoma cruzi* infection. *Parasitology Research* 110:2491-9.

Nelson, K.M., Dahlin, J.L., Bisson, J., Graham, J., Pauli, G.F. ve Walters, M.A. (2017). The essential medicinal chemistry of curcumin. *Journal of Medicinal Chemistry*, 60, 1620–1637.

Novaes, R.D., Sartini, M.V., Rodrigues, J.P., Gonçalves, R.V., Santos, E.C., Souza, R.L. ve Caldas, I.S. (2016). Curcumin enhances the anti-*Trypanosoma cruzi* activity of benzimidazole-based chemotherapy in acute experimental Chagas disease. *Antimicrobial Agents Chemotherapy* 60: 3355–3364.

Ono, M., Higuchi, T., Takeshima, M., Chen, C. Ve Nakano, S. (2013). Antiproliferative and apoptosis-inducing activity of curcumin against human gallbladder adenocarcinoma cells. *Anticancer Research*, 33:1861–1866

Orr, W.S., Denbo, J.W., Saab, K.R., Ng, C.Y., Wu, J.R. ve Li, K. (2013). Garner J.M., Morton C.L., Du Z.Y., Pfeffer L.M., et al. Curcumin potentiates rhabdomyosarcoma radiosensitivity by suppressing NF-kappa B activity. *PLoS ONE*. 8 :e51309

Öge, S. (2018). Ascaridoidea. In: Doğanay, A. Editor. *Helminтологи*. Ankara Nobel Tıp Kitapevleri, Ankara; 2018. Sayfa: 248-274.

Park, J. E., Oh, M. J., Oh, D. H., Oh, I. M., Yoo, K. H., Im, S. G. & Ghil, H. K. (2012). A case of toxocariasis with visceral larva migrans combined with ocular larva migrans. *Korean Journal of Medicine*, 83, 543-549.

Pérez-Arriaga, L., Mendoza-Magaña, M.L, Cortés-Zárate, R., Corona-Rivera, A., Bobadilla-Morales, L., Troyo-Sanromán, R. ve Ramírez-Herrera, M.A. (2006). Cytotoxic effect of curcumin on *Giardia lamblia* trophozoites. *Acta Tropica* 98:152-61

- Pfeiffer, E., Hoehle, S.I., Walch, S.G., Riess, A., Solyom, A.M. ve Metzler, M. (2007). Curcuminoids form reactive glucuronides in vitro. *Journal Agricultural and Food Chemistry*, 55, 538–544.
- Pompella, A., Sies, H., Wacker, R., Brouns, F., Grune, T., Biesalski, H.K. ve Frank, J. (2014). The use of total antioxidant capacity as surrogate marker for food quality and its effect on health is to be discouraged. *Nutrition*. 30, 791–7933.2
- Prasad, S. Ve Aggarwal, B.B. (2011). Turmeric, the Golden Spice. Herbal Medicine: Biomolecular and Clinical Aspects. 2nd edition. Benzie IFF, Wachtel-Galor S, editors. Boca Raton: CRC Press/Taylor & Francis.
- Prasad, S., DuBourdieu, D., Srivastava, A., Kumar, P. ve Lall R. (2021). Metal-Curcumin Complexes in Therapeutics: An Approach to Enhance Pharmacological Effects of Curcumin. *International Journal of Molecular Sciences*.22:7094.
- Prasad, S., Tyagi, A.K. ve Aggarwal, B.B. (2014). Recent developments in delivery, bioavailability, absorption and metabolism of curcumin: The golden pigment from golden spice. *Cancer Research and Treatment*. 46, 2–18.
- Rangel- Castañeda, I.A., Hernández- Hernández, J.M., Pérez- Rangel, A., González-Pozos, S., Carranza-Rosales. P., Charles-Niño, C.L., Tapia-Pastrana, G., Ramírez-Herrera, M.A. ve Castillo –Romero, A. (2018) Amoebicidal activity of curcumin on *Entamoeba histolytica* trophozoites. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 70: 426–433.
- Rehman, A., Ullah, R., Gupta, D., Khan, M. A. H., Rehman, L., Beg, M. A., Khan, A. U. ve Abidi S. M. A. (2020). Generation of oxidative stress and induction of apoptotic like events in curcumin and thymoquinone treated adult *Fasciola gigantica* worms. *Experimental Parasitology* 209, 107810.
- Reis, M., Trinca, A., Ferreira, M.J.U., Monsalve-Puello, A.R. ve Gracio, M.A.A. (2010). *Toxocara canis*: potential activity of natural products against second-stage larvae in vitro and in vivo. *Experimental Parasitology*, 126: 191-197
- Rudrappa, T. ve Bais, H.P. (2008). Curcumin, a known phenolic from *Curcuma longa*, attenuates the virulence of *Pseudomonas aeruginosa* PAO1 in whole plant and animal pathogenicity models. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 56:1955–1962.
- Schneier, A.J. ve Durand, M.L. (2011). Ocular toxocariasis: advances in diagnosis and treatment. *Int Ophthalmol Clin*, 51:135–144.
- Schnieder, T., Laabs, E. M. ve Welz, C., (2011). Larval development of *Toxocara canis* in dogs. *Veterinary Parasitology*, 175, 193–206.
- Sena-Lopes, A., Remiao, M.H., Alves, M.S.D., Da Rocha Fonseca, B. ve Seixas, F.K. (2020). Cell viability analysis of *Toxocara cati* larvae with LIVE/DEAD® Viability/Cytotoxicity kit. *Experimental Parasitology*, 212, 107871
- Shakeri, F. ve Boskabady, M.H. (2017). Anti-inflammatory, antioxidant, and immunomodulatory effects of curcumin in ovalbumin-sensitized rat. *BioFactors*, 43, 567–576



Sharma, R.A., Euden, S.A., Platton, S.L., Cooke, D.N., Shafayat, A., Hewitt, H.R., Marczylo, T.H., Morgan, B., Hemingway, D., Plummer, S.M., Pirmohamed, M., Gescher, A.J. ve Steward, W.P. (2004). Phase I clinical trial of oral curcumin: biomarkers of systemic activity and compliance. *Clinical Cancer Research* 10:6847-54.

Shehzad, A., Qureshi, M., Anwar, M.N. ve Lee, Y.S. (2017). Multifunctional curcumin mediate multitherapeutic effects. *Journal of Food Science*, 82, 2006-2015

Springer, A., Heuer, L., Janecek-Erfurth, E., Beineke, A. ve Strube, C. (2019). Histopathological characterization of *Toxocara canis*- and *T. cati*-induced neurotoxocarosis in the mouse model. *Parasitology Research*, 118, 2591–2600

Sueth-Santiago, V., Moraes, J. B., Sobral Alves, E. S., Vannier-Santos, M. A., Freire-de-Lima, C. G., Castro, R. N., Mendes-Silva, G. P., Del Cistia, C. N., Magalhães, L. G., Andricopulo, A. D., Sant Anna, C. M., Decoté-Ricardo, D. ve Freire de Lima, M. E. (2016). The effectiveness of natural diarylheptanoids against *Trypanosoma cruzi*: Cytotoxicity, ultrastructural alterations and molecular modeling studies. *PLoS One* 11: e0162926.

Turna, O., Baykal, A., Sozen Kucukkara, E., Deveci Ozkan, A., Guney Eskiler, G. ve Yildirim, F. (2022). Evaluation of curcumin therapeutic effects on histological subtypes of canine mammary gland tumours. *Nutrition and Cancer*. 74:3015-3025

Ullah, R., Rehman, A., Zafeer, M. F., Rehman, L., Khan, Y. A., Khan, M. A., Khan, S. N., Khan, A. U. ve Abidi, S. M. (2017). Anthelmintic potential of thymoquinone and curcumin on *Fasciola gigantica*. *PLoS One* 12: e0171267.

Wang, R., Li, J.B., Zhao, Y.L., Li, Y.P. ve Yin, L. (2018). Investigating the therapeutic potential and mechanism of curcumin in breast cancer based on RNA sequencing and bioinformatics analysis. *Breast Cancer*, 25, 206–212

Withers, S.S., York, D., Johnson, E., Al-Nadaf, S., Skorupski, K.A., Rodriguez, C.O. Jr Burton, J.H., Guerrero, T., Sein, K., Wittenburg, L. ve Rebhun, R.B. (2018). In vitro and in vivo activity of liposome-encapsulated curcumin for naturally occurring canine cancers. *Veterinary and Comparative Oncology* 16:571-579.

WHO 2020.

Wu, T. ve Bowman, D. D. (2020). Visceral larval migrans of *Toxocara canis* and *Toxocara cati* in non-canid and non-felid hosts. *Advances in Parasitology*, 109, 63-88.

Xu, X.Y., Meng, X., Li, S., Gan, R.Y., Li, Y. ve Li, H.B. (2018). Bioactivity, health benefits, and related molecular mechanisms of curcumin: current progress, challenges, and perspectives. *Nutrients*. 10:1553

Yang, Z., He, C., He, J., Chu, J., Liu, H. ve Deng, X. (2018). Curcumin-mediated bone marrow mesenchymal stem cell sheets create a favorable immune microenvironment for adult full-thickness cutaneous wound healing. *Stem Cell Research & Therapy*, 9(1), 1-18.

Zhang, P., Lai, Z. L., Chen, H. F., Zhang, M., Wang, A., Jia, T., Sun, W. Q., Zhu, X. M., Chen, X. F., Zhao, Z., ve Zhang, J. (2017). Curcumin synergizes with 5-fluorouracil by impairing AMPK/ULK1-dependent autophagy, AKT activity and enhancing apoptosis in colon cancer cells with tumor growth inhibition in xenograft mice. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, 36, 1-12.

Zhou, Y., Zheng, J., Li, Y., Xu, D. P., Li, S., Chen, Y. M., ve Li, H. B. (2016). Natural polyphenols for prevention and treatment of cancer. *Nutrients*, 8(8), 515.



# ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı

Doğum Tarihi

Yabancı Dil

Eğitim Durumu

Lisans

Yüksek Lisans

Çalıştığı Kurumlar ve Yıllar :

Yayımları (Diğer) :

Araştırma Alanları :