



Sveriges lantbruksuniversitet
Swedish University of Agricultural Sciences

**Fakulteten för veterinärmedicin
och husdjursvetenskap**

Institutionen för biomedicin och veterinär
folkhälsovetenskap

Är gurkmeja ett realistiskt alternativ för behandling av hundar med gastrointestinala besvär?

Josefin Hellgren

*Uppsala
2015*

Kandidatarbete 15 hp inom veterinärprogrammet

Kandidatarbete 2015:43

Är gurkmeja ett realistiskt alternativ för behandling av hundar med gastrointestinala besvär? Is turmeric a realistic option for the treatment of dogs with gastrointestinal problems?

Josefin Hellgren

Handledare: Lars-Erik Appelgren, Institutionen för biomedicin och veterinär
folkhälsvetenskap

Examinator: Eva Tydén, Institutionen för biomedicin och veterinär
folkhälsvetenskap

Kandidatarbete i veterinärmedicin

Omfattning: 15 hp
Nivå och fördjupning: grund nivå, G2E
Kurskod: EX0700

Utgivningsort: Uppsala
Utgivningsår: 2015

Serienamn: Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen / Sveriges lantbruksuniversitet,
Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsvetenskap

Delnummer i serie: 2015:43

Elektronisk publicering: <http://stud.epsilon.slu.se>

Nyckelord gurkmeja, curcumin, hund, magarmsjukdomar, växtbaserat läkemedel,
antiinflammatorisk effekt

Key words: turmeric, curcumin, dog, gastrointestinal disease, herbal medicine, anti-inflammatory
effect

Sveriges lantbruksuniversitet
Swedish University of Agricultural Sciences

Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap
Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsvetenskap

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

Sammanfattning	1
Summary	2
Inledning.....	3
Material och metod.....	3
Litteraturoversikt.....	4
Gurkmeja.....	4
Toxicitet	4
Kontraindikationer	4
Curcumin och gurkmejaextrakt.....	4
Absorption, distribution, metabolism och elimination.....	4
Biologisk aktivitet och effekt	5
Antiinflammatorisk effekt och Inflammatory bowel disease (IBD)	5
Spasmolytisk effekt.....	7
Påverkan på bukspottkörteln (pancreas) och gallsekretionen	7
Minskad produktion av saltsyra	8
Diskussion	9
Referenslista	11

SAMMANFATTNING

Traditionellt sett har gurkmeja använts för medicinskt bruk i många olika länder och kulturer för en rad olika besvär på både djur och människor. Användningen idag är framför allt som kosttillskott, som del i digestionsbefrämjande medel och för att lindra ledbesvär. I Sverige idag är Galexir det enda godkända traditionellt växtbaserade läkemedlet innehållande gurkmeja. Gurkmeja har visat sig ha låg biotillgänglighet, men höga koncentrationer uppnås lokalt i tarmen vilket skulle kunna göra mag-tarmbesvär till en bra indikation för användandet av gurkmeja. Den här litteraturstudien syftar till att ta reda på om gurkmeja kan ha potential att användas på hundar med gastrointestinala besvär.

Sjukdomar såsom gastrit, magsår, enterit, kolit, Inflammatory bowel syndrome (IBS) och Inflammatory bowel disease (IBD) kan ses hos hund. Curcumin har visat sig ha antiinflammatorisk effekt genom att inhibera aktiveringen av transkriptionsfaktorn "Nuclear factor"- $\kappa\beta$ (NF- $\kappa\beta$). På så vis inhiberas även bildandet av en rad olika cytokiner och uttrycket av Cyclooxygenase-2 (COX-2). Det ger även en minskad produktion av Prostaglandin E2 (PGE2) och kväveoxid (NO). Man tror därför att gurkmeja skulle kunna vara ett alternativ till behandling vid IBD. En spasmolytisk effekt har visats och även en påverkan på enzymer från pancreas och galldrivande egenskaper vilket kan förklara varför man traditionellt har använt gurkmeja vid kramptillstånd i gastrointestinalkanalen och vid digestionsstörningar. Ulcus i magsäck och duodenum är inte så vanligt på hund, men en antagonistisk aktivitet av växtextrakt på Histamin-2-receptorn har setts och även en hämmande effekt på tillväxten av *Helicobacter pylori*.

Trots att effekter av gurkmeja har kunnat visas i de modellförsök och de få kliniska studier på människor som tagits upp i den här litteraturstudien och att den teoretiskt verkar ha potential att kunna användas vid vissa gastrointestinala besvär måste kontrollerade studier med bra kvalitet på det aktuella djurslaget utföras för att man ska kunna uttala sig om effekt finns eller inte. Därför framstår inte gurkmeja som ett realistiskt alternativ för behandling av hundar med gastrointestinala besvär, utifrån den kunskap man har idag.

SUMMARY

Turmeric has been used as a traditional remedy for a lot of different disorders in many countries and cultures on both humans and animals. The use today is as a dietary supplement to support the digestive system and to ease the symptoms from osteoarthritis. In Sweden Galexir is the only approved herbal medicine containing turmeric. The bioavailability of turmeric is low, but high concentrations can be found in the intestines and might possess pharmacological effects there. This study was carried out to see whether or not turmeric could be a potential remedy for gastrointestinal problems in dogs.

Diseases like gastritis, stomach ulcer, enteritis, colitis, Inflammatory bowel syndrome (IBS) and Inflammatory bowel disease (IBD) can be a problem in dogs. In *in vitro* studies curcumin has been found to have an anti-inflammatory effect by an inhibiting effect on the activation of the transcription factor “Nuclear factor”- $\kappa\beta$ (NF- $\kappa\beta$), the production of cytokines as well as the expression of Cyclooxygenase-2 (COX-2), which in turn lowers the production of Prostaglandin E2 (PGE₂) and nitrosamines (NO). Because of curcumin’s anti-inflammatory effect it is believed to have potential in treating IBD. It has been shown that turmeric has an antispasmodic effect and stimulating activity on pancreas enzymes and also cholagogue properties. That can explain the traditional use of turmeric in case of abdominal spasm and digestive disorders. Stomach ulcer and duodenal ulcer are not particularly common in dogs but extracts from *Curcuma longa* have been shown to have an antagonistic effect on the Histamine-2-receptor *in vitro*. *In vitro* it also possesses an inhibiting effect on the growth of *Helicobacter pylori*.

The *in vitro* and *in vivo* studies and clinical trials that have been highlighted in this review show that turmeric seems to have a theoretical potential to be used in gastrointestinal problems. But to be sure if the predicted positive effects can be obtained in dogs, controlled studies with good quality on that particular species need to be performed. With the information about turmeric available today, it is not a realistic option for the treatment of dogs with gastrointestinal problems.

INLEDNING

Traditionellt sett har gurkmeja använts för medicinskt bruk i många olika länder och kulturer för en rad olika besvär på både djur och människor. Det har använts vid peptiskt ulcus, diarré, minskad aptit, kolik, reumatoid artrit, på sår, insektsbett, astma, lunginflammation, epilepsi och yrsel (Wynn & Fougère, 2007). Användningen av gurkmeja idag är framför allt som kosttillskott och som del i digestionsbefrämjande medel (Bohlin *et al.*, 2013). Användningen på hund är framför allt för att lindra ledbesvär och gurkmejaextrakt kan hittas som tillsats i preparat med glukosamin och i olika kosttillskott. Exempel på produkter till hund som innehåller extrakt av gurkmeja är Seraquin och Viacutan Plus (Apotek Hjärtat, 2015). Görs en googlesökning på hund/dog, gurkmeja/turmeric hittas fallbeskrivningar om upplevda positiva effekter av gurkmeja och även sidor där det förklaras varför det är bra, hur det ska ges och hur mycket.

Gurkmeja är ett traditionellt växtbaserat läkemedel. Dokumentation och studier på säkerhet och effekt krävs inte för de traditionellt växtbaserade läkemedlen som för konventionella och andra växtbaserade läkemedel. Bedömning av säkerhet och effekt grundar sig istället på traditionell användning av växten i minst 30 år. De traditionellt växtbaserade läkemedlen är receptfria och ska endast användas vid enklare och tillfälliga besvär (Läkemedelsverket, 2015). I Sverige idag är Galexir det enda godkända traditionellt växtbaserade läkemedlet innehållande gurkmeja. Det är ett kombinationspreparat för humant bruk som kan användas vid matsmältningsbesvär innehållande vattenextrakt från *Curcuma longa*-rot, kronärtskocka och gullgentiana, där gurkmeja är den substans som förekommer i minst mängd (FASS, 2013).

Studier har visat att gurkmeja har låg biotillgänglighet vilket begränsar användningsområdena (Ravindranath & Chandrasekhara, 1980; Garcea *et al.*, 2004). Samtidigt har det visats att höga koncentrationer når tarmen (Garcea *et al.*, 2005; Marczylo *et al.*, 2007) vilket skulle kunna göra mag-tarmbesvär till en bra indikation för användandet av gurkmeja. Sjukdomar såsom gastrit, magsår, enterit, kolit, Inflammatory bowel syndrome (IBS) och Inflammatory bowel disease (IBD) kan ses hos hund. De kan ha många bakomliggande orsaker såsom virus, bakterier, parasiter, olämplig föda, foderallergier, användandet av läkemedel, men det kan också vara idiopatiskt. Man behandlar bakomliggande orsaken och även symtomen samtidigt som fodret anpassas. Då de många gånger kan ha en inflammatorisk bakgrund kan kortikosteroider behöva användas vilket kan ge många biverkningar (Steiner & Allenspach, 2008).

Den här litteraturstudien syftar till att ta reda på om gurkmeja har någon positiv medicinsk effekt utifrån det man vet idag och om det kan ha potential till att användas på hundar med gastrointestinala besvär.

MATERIAL OCH METOD

Sökningar har gjorts i databaserna Primo, Web of Science, PubMed och Google Scholar med sökorden dog OR dogs OR canine, curcumin OR turmeric OR "curcuma longa", "herbal medicine" OR "herbal treatment" och "gastrointestinal disorders" som sedan kombinerats på

olika sätt. Från de resultat som fått har vidare sökningar gjorts på referenser från de aktuella artiklarna. Även handböcker inom ämnet har använts.

LITTERATURÖVERSIKT

Gurkmeja

Gurkmeja kommer från roten på växten *Curcuma longa* L. som är en ingefärsväxt tillhörande familjen Zingiberaceae. Gurkmeja har använts som krydda i matlagning för att ge färg och smak. Dess gula färg kommer framför allt från innehållsämnet curcumin som är den bioaktiva beståndsdel (Bohlin *et al.*, 2013), men delvis också från de andra så kallade curcuminoïderna, demethoxycurcumin och bisdesmethoxycurcumin (Asai & Miyazawa, 2000). Gurkmeja innehåller också flyktiga oljor (Bohlin *et al.*, 2013). Växten kan hittas i tropiska länder i Asien där den odlas, bland annat i Indien, Kina och Thailand. Idag används gurkmeja framför allt vid ledproblem och matsmältningsbesvär. Den påstås ha antiinflammatoriska, antioxidativa, anticancer, antikoagulativa, gallstimulerande effekter och kolesterolsänkande egenskaper och ”skyddande” effekt på levern (Wynn & Fougère, 2007).

Toxicitet

In vivo-studier av gurkmejas toxicitet har gjorts på möss, råttor och människor. Då studier gjorts på akuttoxicitet vid en enkel dos har inga allvarliga effekter setts (Gilani *et al.*, 2005; Lao *et al.*, 2006). Några effekter på toxicitet sågs dock, men verkade inte vara kopplat till dos (Lao *et al.*, 2006). Vid användandet av gurkmeja i 28 dagar med en dos på 1 g/kg och dag sågs inga förändringar på leverenzym, totalt kolesterol eller glukosnivåer vilket tyder på att sådana doser inte är skadliga för levern (Micucci *et al.*, 2013). I en studie av gurkmeja som del i fodret under två års tid med doser upp till 50 000 ppm kunde förändringar ses såsom minskad kroppsvikt, hyperaktivitet, guldfärgad päls och avföring, ökad levervikt, förändrad blodbild, ulcerationer, kroniska inflammationer och hyperplasier i gastrointestinalkanalerna och även carcinogen aktivitet (NTP toxicology, 1993).

Kontraindikationer

Kontraindikationer för användandet av gurkmeja är antingen om överkänslighet mot gurkmeja finns eller om gallobstruktion (Wynn & Fougère, 2007) eller andra gallbesvär föreligger (Bohlin *et al.*, 2013). Råd om att vara försiktig om man samtidigt använder antikoagulantia beskrivs också av Wynn & Fougère (2007) då det eventuellt kan ge ökad blödningsrisk. Liknande finns att läsa angående Galexir, samt att det inte bör användas vid magsår (FASS, 2013). Dock har inga kontrollerade studier som beskriver det här hittats. Dessutom har det observerats att en karakteristisk lukt kan uppstå vid användandet av gurkmeja som eventuellt kommer från de turmeriska oljorna - så var fallet vid Innes *et al.*'s studie (2003).

Curcumin och gurkmejaextrakt

Absorption, distribution, metabolism och elimination

Då curcumin administreras oralt absorberas ungefär 60 % av det i gastrointestinalkanalerna och 40 % utsöndras via faeces i sin ursprungliga form (Ravindranath & Chandrasekhara, 1980). De fas-I-metaboliter som hittats av curcumin är dihydrocurcumin, tetrahydrocurcumin,

hexahydrocurcumin, octahydrocurcumin/hexahydrocurcuminol. Dessa metaboliter verkar även bildas på liknande sätt vid metabolism av demethoxycurcumin och bisdesmethoxycurcumin. Sulfatering och glukuronidering av de här fas-I-metaboliterna ger sedan fas-II-metaboliterna (Hoehle *et al.*, 2006). I en studie där man undersökt fas-II-enzymerna hittades aktivitet av dessa i lever, njurar, tunntarm och grovtarm. Det resultatet kan tyda på att curcuminoiderna genomgår glukuronidering i tarmmukosan för att sedan kunna ta sig in i portavenen för att i levern sulfateras. Dessa konjugerade former kan sedan hittas i blodet (Asai & Miyazawa, 2000). Ravindranath & Chandrasekhara (1980) märkte en ökning av sulfater och glukuronider i urinen efter administreringen av curcumin vilket stödjer denna hypotes. De kunde i samma studie endast hitta spår av curcumin i blod från portasystemet och njure, men i blod från hjärtat hittades inget (Ravindranath & Chandrasekhara, 1980). Mycket låga nivåer mättes i blodet i en liknande studie på människor och det är då osannolikt att den låga mängd skulle kunna ha någon farmakologisk effekt (Garcea *et al.*, 2004). Samma författare har visat att oral administrering av curcumin gav högre koncentrationer i kolorektala mukosan. Troligtvis tillräckligt höga för att ge en farmakologisk effekt där (Garcea *et al.*, 2005). Att curcumin är instabil i lösning i vatten kan vara en orsak till att man endast hittat mycket små mängder av det i plasma och urin trots hög dos. Fas-II-metaboliterna och bisdesmethoxycurcumin är däremot mer stabila än curcumin (Hoehle *et al.*, 2006). Vad gäller metaboliternas biologiska aktivitet har de jämförts med curcumin i hämning av Cyclooxygenase-2 (COX-2). Curcumin var effektivare än metaboliterna, även om de flesta av metaboliterna också minskade bildningen av COX-2. Men resultatet skulle kunna innebära att curcumin farmakologiskt inaktiveras då det metaboliseras (Ireson *et al.*, 2001).

Försök att öka den systemiska biotillgängligheten av curcumin har gjorts av Marczyklo *et al.* (2007). I försöket användes curcumin och curcumin-fosfolipidkomplex för att jämföra biotillgängligheten mellan dessa och de gavs till råttor med hjälp av sond. Plasma, levervävnad eller tarmmukosa togs på olika tidpunkter, upp till 2 timmar efter administrering, och mängd curcumin och dess metaboliter mättes. Signifikant högre nivåer av curcumin hittades i plasma och lever när komplexet använts jämfört med användningen av enbart curcumin. Det beror troligen på att fosfolipiden gör molekylerna lipofil, vilket gör det lättare för komplexet att diffundera över biologiska membran och då underlätta för curcumin att ta sig in i cellen och möjliggör ökad absorption. När komplexet använts var nivåerna av curcumin i mukosan i magsäcken något lägre än då man använt enbart curcumin. Det tyder på att det är en fördel att använda curcumin-fosfolipid-komplexet om man har för avsikt att behandla andra vävnader än gastrointestinkanalen. Maximala nivåer av curcumin gastrointestinalt nås med enbart curcumin.

Biologisk aktivitet och effekt

Antiinflammatorisk effekt och Inflammatory bowel disease (IBD)

Curcumin har visat en antiinflammatorisk aktivitet i en modell med carrageenininducerat ödem på råttor. Curcumin gav en initial minskning av den akuta inflammationen, men vid höga doser gav det motsatt effekt. Det tyder på att curcumin har både skyddande och retande

effekt beroende på dos. Studien visar att det är själva curcuminmolekylen som står för den antiinflammatoriska effekten (Mukhopadhyay *et al.*, 1982).

Transkriptionsfaktorn "Nuclear factor" - $\kappa\beta$ (NF- $\kappa\beta$) reglerar uttrycket av många gener som är inblandade i inflammation (Chan, 1995). Den är en viktig del av immuncellernas aktivitet och är inblandad i många processer som man vet blockeras av curcumin (Singh & Aggarwal 1995). Då NF- $\kappa\beta$ är inaktiv finns den bunden i cytoplasman till en inhibitor, men vid inflammation aktiveras den (Chan, 1995) och släpper från sin inhibitor. Det sker genom att inhibitorn fosforyleras och bryts ner och dess ena subenhet translokerar till kärnan. Curcumins inhiberande effekt på NF- $\kappa\beta$ har visats i en rad försök (Chan, 1995; Singh & Aggarwal, 1995; Yadav *et al.*, 2005) och det är fosforylering och degradering av dess inhibitor och translokeringen av subenheten som hämmas av curcumin (Singh & Aggarwal, 1995). Flera *in vitro*-studier har gjorts för att ta reda på om och hur curcumin påverkar produktionen av inflammatoriska cytokiner. Dessa studier har visat att curcumin inhiberar produktionen av bland annat interleukin-1 (IL-1), IL-1 β , IL-2, IL-8, IL-12, "tumor necrosis factor"- α (TNF- α) och Interferon- γ (IFN- γ) (Chan, 1995; Abe *et al.*, 1999; Ukil *et al.*, 2003; Lantz *et al.*, 2005; Yadav *et al.*, 2005). Antagligen sker det genom att inhibera uttrycket av NF- $\kappa\beta$ (Yadav *et al.*, 2005). Påverkan på cytokinproduktionen tyder på att curcumin ändrar cytokinsvaret från ett Th-1-svar till ett möjligt Th-2-svar, genom att Th-1 svaret nedtrycks (Ukil *et al.*, 2003). *In vitro* har det även visats att genom curcumins inhibering av NF- $\kappa\beta$, hämmas också uttrycket av COX-2-gener (Plummer *et al.*, 1999) som vidare ger minskad produktion av Prostaglandin E2 (PGE₂) (Ireson *et al.*, 2001; Lantz *et al.*, 2005). Behandling med curcumin har även visats minska bildandet av kväveoxid (NO) (Ukil *et al.*, 2003; Yadav *et al.*, 2005). Det sker genom att de proinflammatoriska cytokinerna inhiberas av curcumin, som i sin tur nedreglerar iNOS som katalyserar bildandet av NO (Ukil *et al.*, 2003). Vad gäller skillnad mellan de olika curcuminoïderna; curcumin, demethoxycurcumin och bisdesmethoxycurcumin testades de separat i ett försök av Lantz *et al.* (2005). Alla hämmade bildandet av PGE₂ och även TNF- α , men curcumin var den mest effektiva. Resultatet i studien tydde även på att de turmeriska oljorna inhiberade bildandet av PGE₂.

Eftersom curcumin dämpar inflammation genom att inhibera bildandet av proinflammatoriska cytokiner och NO skulle det eventuellt kunna vara ett alternativ till behandling vid "Inflammatory Bowel Disease" (IBD). Detta eftersom bildandet av NO har setts vara en viktig del i utvecklingen av sjukdomen (Ukil *et al.*, 2003). IBD är en vanlig diagnos vid kronisk diarré på hund, men den riktiga prevalensen är dock okänd. Sjukdomen innebär persisterande eller återkommande inflammationer i gastrointestinalkanalen där det förekommer infiltration av inflammatoriska celler i mukosan. Orsaken till sjukdomen är inte känd, men man har sett att toleransen för antigen bryts och det uppstår en immunologisk reaktion. IBD är ett samlingsnamn för flera olika sjukdomar där den vanligaste hos hund är lymfoplasmacytisk enterit. Andra typer av IBD är Crohn's sjukdom och ulcerös kolit som karakteriseras av neutrofilinfiltration och finns hos människor, men är ovanliga på hund. Troligen kan de olika typerna ha samma etiologi. Behandlingen för hundar med IBD är oftast anpassat foder, antibakteriell och immunsuppressiv terapi. Den senare sker framför allt med glukokortikoider som kan leda till muskelsvaghet, ökad aptit (polyfagi), ökad törst (polydipsi) och ökad urinering (polyuri) (Steiner & Allenspach, 2008).

Om curcumin skulle kunna användas som behandling vid IBD har undersökts av Ukil *et al.*, (2003) genom att inducera kolit på möss. Med hjälp av histopatologi såg man att skadan i grovtarmen hos de möss som behandlats med curcumin var signifikant mindre. Och samtidigt sågs en minskad viktnedgång då tillståndet hos de mössen förbättrades. Mätningar gjordes även på NO och O₂ eftersom man sett att fria radikaler och syre frigörs då leukocyter infiltrerar mukosan i tarmen och bidrar till skadan som uppstår. Möss som hade förbehandlats med curcumin visade lägre nivåer av båda dessa ämnen; värden som var signifikanta vid doser över 50 mg/kg. Vid samma dos minskade även neutrofilinfiltrationen och det gav en kraftig sänkning av proteasaktiviteten i kolon. Studier har också visat att NF- κ B finns i större mängd i lamina propria hos patienter med Chron's sjukdom och de med aktiv IBD jämfört med kontroll. De flesta med ulcerös kolit visade också förhöjda mängder av NF- κ B. Därför tror man att NF- κ B kan vara inblandad i regleringen av den inflammatoriska responsen i dessa sjukdomar. Genom att blockera NF- κ B tror författarna att det skulle ge en antiinflammatorisk effekt hos dessa patienter (Schreiber *et al.*, 1998). En randomiserad, dubbelblindad studie på 89 humanpatienter med ulcerös colit har gjorts där en grupp behandlades med curcumin, sulfasalazine och mesalamine och kontrollgruppen med placebo och sulfasalazine och mesalamine. Två av 43 patienter som fått curcumin fick återfall och 8 av de 39 i placebogruppen, vilket tyder på att curcumin i kombination med sulfasalasin eller mesalamin gav bättre effekt mot återfall i sjukdomen än placebo i kombination med dessa (Hanai *et al.*, 2006).

Spasmolytisk effekt

Kumar *et al.* (2010) genomförde en studie på råttor för att se om curcumin i sig påverkade motiliteten i tarmen och på så sätt utvärdera dess lämplighet vid gastrointestinala sjukdomar. Resultatet tydde på minskad motilitet i tarmen där maximal minskning sågs en timme efter administrering, vilket kan förklara varför curcumin har använts vid bland annat diarré, bukkramper och IBD. Även Gilani *et al.* (2005) kunde visa att curcumin och rent extrakt från gurkmeja kunde relaxera spontan kontraktion och kaliuminducerad kontraktion. Det senare tyder på att effekten framför allt sker genom blockering av kalciumkanaler (Gilani *et al.*, 2005). Men gurkmejaextrakt har även setts inhibera histamininducerad kontraktion och att det verkar som kolinerg antagonist (Micucci *et al.*, 2013). Läkemedel för att påverka motilitet kan behöva användas vid IBS, en sjukdom karakteriserad av dysfunktionell kolon som ger diarré. Diagnosen ställs då kända orsaker till diarré uteslutits och är ganska vanligt hos hundar. De behandlas oftast med anpassat foder med hög fiberhalt och läkemedel som påverkar motilitet och lindrar smärta (Steiner & Allenspach, 2008). Läkemedel för att påverka tarmens motilitet kan även behöva användas vid diarré som uppkommit av andra orsaker. Men det viktigaste i de fallen är att behandla bakomliggande orsak och ge vätska och elektrolyter (Shaw & Ihle, 1997).

Påverkan på bukspottkörteln (pancreas) och gallsekretionen

Curcumin användes för att se hur det kunde påverka enzym från pancreas. I studien gavs curcumin som del i föda och som enkel dos. Curcumin ökade enzymaktiviteten hos lipas, amylas och trypsin då det gavs med maten, men vid en enkel dos sågs ingen effekt på enzymerna. Dock sågs en liten ökning av lipas och amylas i tarmen, men även av fosfataser

och disacharider (Platel & Srinivasan, 2000). I studien av Micucci *et al.* (2013) av gurkmejaextrakts påverkan på motilitet i tarmen studerades även andra organ, bland annat gallblåsan. Det observerades att tonus och kontraktion i gallblåsan ökade något via kolinerga receptorer. Man såg en ökning av gallsyror i lever och plasma, samtidigt som de minskade något i gallan (Micucci *et al.*, 2013). Galla och gallsyror är viktigt vid nedbrytningen av fett, även pankreatiskt lipas är en viktig del. Genom att öka sekretion av galla och aktivera enzym från pancreas kan digestionen av föda förbättras (Platel & Srinivasan, 2000). Nedsatt funktion av galla och enzym inblandade i digestionen ger sämre nedbrytning av föda och kan leda till diarré och viktneidgång (Shaw & Ihle, 1997).

Minskad produktion av saltsyra

Parietalcellerna i magsäcken producerar saltsyra som bidrar till ett lågt pH så att föda kan brytas ner. Då histamin binder till Histamin-2-receptorn (H2R) stimuleras cellen att producera saltsyra och vätejoner släpps ut i lumen via protonpumpen och saltsyra kan bildas. Men obalans mellan bildandet av syra och upprätthållandet av skyddet, bestående av mukus, prostaglandiner och bikarbonat, kan ge skador och ulcerationer i magsäcken. Peptiskt ulcus i magsäck eller duodenum är dock inte så vanligt på hund, men det kan uppkomma efter behandling med Non Steroidal Anti-inflammatory Drugs (NSAID) som minskar skyddet av prostaglandin. Även kortikosteroider minskar produktionen av de skyddande prostaglandinerna. Mastcellstumörer hos hund innehållande histamingranula sänker pH ytterligare i magsäcken och man har länge trott att det kan ge upphov till peptiskt ulcus, men det är ej bevisat. Andra potentiella orsaker kan vara infiltrativa och metaboliska sjukdomar och ökad saltsyraproduktion. För att lindra symtomen och förhindra återfall behandlas det med neutraliserande läkemedel och inom veterinärmedicinen används framför allt protonpumpshämmare eller H2R-antagonister (Steiner & Allenspach, 2008). Om gurkmejaextrakt kan inhibera bildandet av ulcus studerades på råttor av Kim *et al.* (2005) som använde sig av ett etanolextrakt från växten och jämförde det med en känd H2R-antagonist. Resultatet visade att etanolextraktet skyddar mukosan lika effektivt som den kända antagonisten. Oral tillförsel av extraktet från gurkmeja inhiberade sekretionen av saltsyra och bildandet av ulcus signifikant genom att direkt verka på H2R. Dock visade det sig att rent curcumin inte hade någon effekt utan att det måste vara andra beståndsdelar i växten som står för blockeringen av receptorn i fråga (Kim *et al.*, 2005).

Bakterien *Helicobacter pylori* har associerats till utvecklingen av gastrit och magsår hos människa. I en studie av Mahady *et al.* (2005) visade det sig att gurkmejaextraktet som använts hade en inhiberande effekt på tillväxten av *Helicobacter pylori in vitro* och hade ett MIC-värde på 50 µg/mL (Mahady *et al.* 2005). Om *Helicobacter spp.* skulle ge upphov till sjukdomar hos hund diskuteras, men man tror att de eventuellt kan vara en orsak till akut gastrit (Steiner & Allenspach, 2008). Men i en pilotstudie där en jämförelse gjordes mellan förekomsten av *Helicobacter spp.* hos friska hundar och hundar med gastrointestinala symtom kunde ingen skillnad mellan dessa grupper hittas och ett samband mellan sjukdom och förekomsten av *Helicobacter spp.* kunde alltså inte fastställas (Lindell, 2007). Det ifrågasätter relevansen av användandet av curcumin i fall av gastrit på hund.

Inga studier av curcumins effekt på magtarmsbesvär hos hund har gjorts. Det är endast gurkmejas effekt på hundar med osteoartrit som studerats (Innes *et al.*, 2003).

DISKUSSION

Många studier har gjorts för att visa och förklara curcumins antiinflammatoriska effekt och dessa tyder på att en effekt finns. Dock är de flesta av dessa *in vitro*-studier och man kan inte säga med säkerhet att det skulle fungera på samma sätt *in vivo*. De modellförsök som gjorts av olika gastrointestinala sjukdomar vad gäller gurkmejas spasmolytiska och antiinflammatoriska effekt och dess verkan på H2R har utförts på antingen gnagare, kanin eller människa. Trots att effekt setts i de försöken måste sådana försök utföras på aktuellt djurslag, för att man med säkerhet ska kunna säga att samma effekt finns på hund.

Av curcuminoiderna i gurkmeja är det curcumin som visats vara den mest aktiva (Ireson *et al.*, 2001; Lantz *et al.*, 2005), men även de andra har viss biologisk aktivitet. Turmeriska oljor är den andra stora beståndsdel hos växten. Det är enbart en av de studier jag har hittat som även hade undersökt deras aktivitet. Den studien visade att de hade någon form av farmakologisk effekt, dock var det *in vitro*-studier och frågan är då vad som händer med de turmeriska oljorna *in vivo* och om de verkligen har effekt. I rättstudien av Kim *et al.* (2005) visade det sig att rent curcumin inte kunde ge samma effekt på H2R som växtextraktet. Alltså verkar växten innehålla någon ytterligare beståndsdel som man ännu inte lyckats komma fram till vad det är och hur den verkar. Därför hade fler effektstudier behövt göras på flera av gurkmejas beståndsdelar. Detta för att veta vilken effekt som kan förväntas vid användning av olika extrakt och isolerade substanser vid olika användningsområden.

Enbart en studie med gurkmeja har gjorts på hundar och den avsåg dess effekt på osteoartrit (Innes *et al.*, 2003). En säker skillnad mellan placebo och gurkmejaextrakt kunde inte fastställas. Men en möjlig orsak till att effekt uteblev är curcumins låga systemiska tillgänglighet. Då studier gjorts på dess distribution och metabolism har däremot höga koncentrationer hittats gastrointestinalt och utifrån de studier jag tittat på tror man att dessa koncentrationer skulle kunna utöva effekt lokalt i tarmen. Endast mycket låga nivåer i blodet har hittats och studier vad gäller dess metabolism tyder på att metaboliterna har lägre effekt, om ens någon effekt, i jämförelse med ursprungliga substansen. Sannolikheten att gurkmeja skulle kunna verka systemiskt är liten och om hypotesen om att metaboliseringen farmakologiskt inaktiverar curcumin stämmer (Ireson *et al.*, 2001), skulle biotillgängligheten av ometaboliserat curcumin behöva ökas för att kunna uppnå någon effekt. Om försök på det området finns har inte undersökts närmare i den här litteraturstudien.

Trots problematiken med biotillgängligheten verkar det finnas potential att använda gurkmejas beståndsdel curcumin vid gastrointestinala sjukdomar, då den i gastrointestinkanalen kommer upp i tillräckligt höga koncentrationer för att kunna ge påstådd effekt. Som beskrivits är dess antiinflammatoriska effekt något som potentiellt kan användas mot de inflammatoriska processer som pågår vid IBD, kolit och gastrit. Vad gäller IBD tror man att etiologin är densamma som hos människa. Om orsak och förlopp av sjukdomen är liknande på hund skulle man kunna förvänta sig att samma förbättring som sågs

i de beskrivna studierna på människa, även skulle kunna uppnås på hund. Men kontrollerade studier med bra kvalitet hade då behövt göras på hund.

Gastrit, magsår och duodenalulcus har kopplats till förekomsten av *Helicobacter pylori* hos människa och för stor produktion av saltsyra. I de försök jag studerat här tydde resultaten på att gurkmeja kunde inhibera både tillväxten av *Helicobacter pylori* och produktionen av saltsyra. Ökad motilitet och även kramp i tarmen kan vara ett problem både vid IBD och diarré av andra orsaker. Studier har kunnat visa en spasmolytisk effekt hos gurkmeja som skulle kunna vara användbar vid dessa åkommor. Det man dock måste komma ihåg är att diarré kan ha många bakomliggande orsaker och att den först måste behandlas. Sedan ställer jag mig även frågan hur stor mängd som får chans att utöva effekt om diarré behandlas med hjälp av en oral dos gurkmeja. Mycket av den traditionella användningen av gurkmeja har varit för att stimulera digestionen och en viss sådan effekt verkar finnas att döma av studien utförd på råttor av Platel & Srinivasan (2000).

Anledningen till att stort intresse finns för just växter, örter och kryddor som potentiella läkemedel är att dessa ses som ”naturliga” och därför antas sakna biverkningar i motsats till de godkända läkemedel som används idag. Jag har tidigare nämnt problematiken kring användandet av glukokortikoider. Vad gäller eventuella biverkningar, kontraindikationer och läkemedelsinteraktioner vid användandet av gurkmeja, hade fler studier behövt genomföras. Många av de inflammatoriska sjukdomarna i mag-tarmkanalen är kroniska och långtidsbehandling krävs. Därför är det viktigt att veta att långtidsexponering för gurkmeja inte är toxiskt. Med de studier på toxicitet som gjorts idag verkar någon akut toxicitet inte föreligga trots höga koncentrationer, men allvarliga effekter vid långtidsbehandling går inte att utesluta. Dessutom hade studier för att hitta en maximal, effektiv dos behövt göras, då någon sådan dos inte finns i dagsläget. Detta behöver även utredas då Mukhopadhyay *et al.* (1982) såg att olika doser gav motsatt effekt.

Gurkmeja verkar teoretiskt ha potential att kunna användas vid vissa gastrointestinala sjukdomar och besvär tack vare dess många effekter. Men fler kliniska studier med bra kvalitet och framför allt studier på djurslaget i fråga behövs för att kunna försvara de många påståenden som förekommer om gurkmejas positiva effekter vid tarmlidande på hund. Därför framstår inte gurkmeja som ett realistiskt alternativ för behandling av hundar med gastrointestinala besvär, utifrån den kunskap man har idag.

REFERENSLISTA

- Abe, Y., Hashimoto, S. & Horie, T. (1999). Curcumin inhibition of inflammatory cytokine production by human peripheral blood monocytes and alveolar macrophages. *Pharmacological Research* 39(1), 41-47.
- Apotek Hjärtat (2015).
<https://www.apotekhartat.se/produkter/djurvard/hund/?sortBy=relevance%3Adesc&count=120>
[2015-03-12]
- Asai, A. & Miyazawa, T. (2000). Occurrence of orally administered curcuminoid as glucuronide and glucuronide/sulfate conjugates in rat plasma. *Life Sciences* 67(23), 2785-2793.
- Bohlin, L., Bruhn J. G., Burman R. (2013). *Läkemedel från naturen: en integrerad del av medicinen*. Stockholm: Apotekarsocieteten, 148-149.
- Chan, M.M.Y. (1995). Inhibition of tumor-necrosis-factor by curcumin, a phytochemical. *Biochemical Pharmacology* 49(11), 1551-1556.
- FASS (2013-12-18). *Galexir*. <http://www.fass.se/LIF/product?userType=2&nplId=20090224000607>
[2015-03-12]
- Garcea, G., Berry, D.P., Jones, D.J.L., Singh, R., Dennison, A.R., Farmer, P.B., Sharma, R.A., Steward, W.P. & Gescher, A.J. (2005). Consumption of the putative chemopreventive agent curcumin by cancer patients: Assessment of curcumin levels in the colorectum and their pharmacodynamic consequences. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* 14(1), 120-125.
- Garcea, G., Jones, D.J.L., Singh, R., Dennison, A.R., Farmer, P.B., Sharma, R.A., Steward, W.P., Gescher, A.J. & Berry, D.P. (2004). Detection of curcumin and its metabolites in hepatic tissue and portal blood of patients following oral administration. *British Journal of Cancer* 90(5), 1011-1015.
- Gilani, A.H., Shah, A.J., Ghayur, M.N. & Majeed, K. (2005). Pharmacological basis for the use of turmeric in gastrointestinal and respiratory disorders. *Life Sciences* 76(26), 3089-105.
- Hanai, H., Iida, T., Takeuchi, K., Watanabe, F., Maruyama, Y., Andoh, A., Tsujikawa, T., Fujiyama, Y., Mitsuyama, K., Sata, M., Yamada, M., Iwaoka, Y., Kanke, K., Hiraishi, H., Hirayama, K., Arai, H., Yoshii, S., Uchijima, M., Nagata, T. & Koide, Y. (2006). Curcumin maintenance therapy for ulcerative colitis: Randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 4(12), 1502-1506.
- Hoehle, S.I., Pfeiffer, E., Solyom, A.M. & Metzler, M. (2006). Metabolism of curcuminoids in tissue slices and subcellular fractions from rat liver. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 54(3), 756-764.
- Innes, J.F., Fuller, C.J., Grover, E.R., Kelly, A.L. & Burn, J.F. (2003). Randomised, double-blind, placebo-controlled parallel group study of P54FP for the treatment of dogs with osteoarthritis. *Veterinary Record* 152(15), 457-460.
- Ireson, C., Orr, S., Jones, D.J.L., Verschoyle, R., Lim, C.K., Luo, J.L., Howells, L., Plummer, S., Jukes, R., Williams, M., Steward, W.P. & Gescher, A. (2001). Characterization of metabolites of the chemopreventive agent curcumin in human and rat hepatocytes and in the rat in vivo, and evaluation of their ability to inhibit phorbol ester-induced prostaglandin E-2 production. *Cancer Research* 61(3), 1058-1064.
- Kim, D.C., Kim, S.H., Choi, B.H., Baek, N.I., Kim, D., Kim, M.J. & Kim, K.T. (2005). Curcuma longa extract protects against gastric ulcers by blocking H-2 histamine receptors. *Biological & Pharmaceutical Bulletin* 28(12), 2220-2224.
- Kumar, A., Purwar, B., Shrivastava, A. & Pandey, S. (2010). Effects of curcumin on the intestinal motility of albino rats. *Indian journal of physiology and pharmacology* 54(3), 284-8.
- Lantz, R.C., Chen, G.J., Solyom, A.M., Jolad, S.D. & Timmermann, B.N. (2005). The effect of turmeric extracts on inflammatory mediator production. *Phytomedicine* 12(6-7), 445-452.

- Lao, C.D., Ruffin, M.T.I., Normolle, D., Heath, D.D., Murray, S.I., Bailey, J.M., Boggs, M.E., Crowell, J., Rock, C.L. & Brenner, D.E. (2006). Dose escalation of a curcuminoid formulation. *BMC Complementary and Alternative Medicine* 6(10), (17 March 2006)-(17 March 2006).
- Lindell, O. (2007). *Kronisk gastroenterit hos hund med avseende på histopatologisk bild och förekomst av Helicobacter spp.* Sveriges lantbruksuniversitet. Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap/Veterinärprogrammet (Examensarbete 2007:19)
- Läkemedelsverket (2015-02-20). *Växtbaserade läkemedel, traditionella växtbaserade läkemedel och naturläkemedel.* <http://www.lakemedelsverket.se/malgrupp/Allmanhet/Vaxtbaserade-lakemedel-Traditionella-vaxtbaserade-lakemedel-och-Naturlakemedel/> [2015-03-12]
- Mahady, G.B., Pendlant, S.L., Stoia, A., Hamill, F.A., Fabricant, D., Dietz, B.M. & Chadwick, L.R. (2005). In vitro susceptibility of *Helicobacter pylori* to botanical extracts used traditionally for the treatment of gastrointestinal disorders. *Phytotherapy Research* 19(11), 988-991.
- Marczylo, T.H., Verschoyle, R.D., Cooke, D.N., Morazzoni, P., Steward, W.P. & Gescher, A.J. (2007). Comparison of systemic availability of curcumin with that of curcumin formulated with phosphatidylcholine. *Cancer Chemother Pharmacol* 60(2), 171-7.
- Micucci, M., Aldini, R., Cevenini, M., Colliva, C., Spinozzi, S., Roda, G., Montagnani, M., Camborata, C., Camarda, L., Chiarini, A., Mazzella, G. & Budriesi, R. (2013). Curcuma longa L. as a Therapeutic Agent in Intestinal Motility Disorders. 2: Safety Profile in Mouse. *Plos One* 8(11).
- Mukhopadhyay, A., Basu, N., Ghatak, N. & Gujral, P.K. (1982). Anti-inflammatory and irritant activities of curcumin analogs in rats. *Agents and Actions* 12(4), 508-515.
- NTP Toxicology and Carcinogenesis Studies of Turmeric Oleoresin (CAS No. 8024-37-1) (Major Component 79%-85% Curcumin, CAS No. 458-37-7) in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Feed Studies) (1993). *Natl Toxicol Program Tech Rep Ser* 427, 1-275.
- Platel, K. & Srinivasan, K. (2000). Influence of dietary spices and their active principles on pancreatic digestive enzymes in albino rats. *Nahrung-Food* 44(1), 42-46.
- Plummer, S.M., Holloway, K.A., Manson, M.M., Munks, R.J.L., Kaptein, A., Farrow, S. & Howells, L. (1999). Inhibition of cyclo-oxygenase 2 expression in colon cells by the chemopreventive agent curcumin involves inhibition of NF-kappa B activation via the NIK/IKK signalling complex. *Oncogene* 18(44), 6013-6020.
- Ravindranath, V. & Chandrasekhara, N. (1980). Absorption and tissue distribution of curcumin in rats. *Toxicology* 16(3), 259-265.
- Schreiber, S., Nikolaus, S. & Hampe, J. (1998). Activation of nuclear factor kappa B in inflammatory bowel disease. *Gut* 42(4), 477-484.
- Shaw, D. H. & Ihle, S. L. (1997). Diarrhea. I: *Small Animal Internal Medicine*. Baltimore: Williams & Wilkins, 15-21.
- Singh, S. & Aggarwal, B.B. (1995). Activation of transcription factor nf-kappa-b is suppressed by curcumin (diferuloylmethane). *Journal of Biological Chemistry* 270(42), 24995-25000.
- Steiner, J.M., Allenspach, K. (2008). *Small animal gastroenterology*. Hannover: Schlütersche, 155-236; 307-350.
- Ukil, A., Maity, S., Karmakar, S., Datta, N., Vedasiromoni, J.R. & Das, P.K. (2003). Curcumin, the major component of food flavour turmeric, reduces mucosal injury in trinitrobenzene sulphonic acid-induced colitis. *British Journal of Pharmacology* 139(2), 209-218.
- Wynn, S.G. & Fougère, B.J. (2007). *Materia medica. I: Veterinary Herbal Medicine*. Missouri: Mosby/Elsevier, 652-654.
- Yadav, V.S., Mishra, K.P., Singh, D.P., Mehrotra, S. & Singh, V.K. (2005). Immunomodulatory effects of curcumin. *Immunopharmacology and Immunotoxicology* 27(3), 485-497.