



NAR KABUĞUNUN SAĞLIĞI GELİŞTİRİCİ VE HASTALIK ÖNLEYİCİ AKTİVİTESİ

BETÜL KOÇAK¹ , KARDELEN YOLDAŞ¹ 

ÖZET

Nar kabuğu, potansiyel sağlık yararları ile birlikte güçlü antioksidan aktivite içerir. Nar kabuğunun, polifenol bakımından zengin olması nedeniyle antikanser potansiyelinin araştırıldığı çalışmalar mevcuttur. Nar kabuğunun, in vitro, in vivo ve klinik deneylerde farklı kanser hücre dizileri üzerinde antiproliferatif etkiler göstermiştir. Bu derlemenin amacı nar kabuğunun çeşitli kanser hastalıklarına karşı fonksiyonel özelliklerini ve tıbbi faydalarını değerlendirmektir. Ek olarak, nar kabuğunun in vitro ve in vivo insan ve hayvan klinik deneylerinde kullanımının çeşitli sağlık sorunları üzerine etkisine de yer verilmiştir. Mevcut veriler, Punica granatum (nar) kabuğunun bazı hastalık durumlarının gelişmesinde engelleyici ve potansiyel terapötik olarak kullanılabileceğini ve insan sağlığına fayda sağladığını göstermektedir. Bu derlemede nar kabuğunun potansiyel sağlık yararları, geleneksel tıbbi tedavide kullanımı ve kanser ilerlemesini engelleme mekanizması vurgulanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Punica granatum, Punikalın, Pedunculagin

HEALTH-IMPROVING AND DISEASE PREVENTIVE ACTIVITY OF POMEGRANATE PEEL

ABSTRACT

Pomegranate peel contains powerful antioxidant activity along with potential health benefits. There are studies investigating the anticancer potential of pomegranate peel because it is rich in polyphenols. Pomegranate peel has shown antiproliferative effects on different cancer cell lines in in vitro, in vivo and clinical trials. The purpose of this review is to evaluate the functional properties and medicinal benefits of pomegranate peel against various cancer diseases. In addition, the effects of the use of pomegranate peel in in vitro and in vivo human and animal clinical trials on various health problems are also included. Available data indicate that Punica granatum (pomegranate) peel can be used as an inhibitory and potential therapeutic in the development of some disease conditions and benefits human health. This review highlights the potential health benefits of pomegranate peel, its use in traditional medical therapy, and its mechanism of inhibiting cancer progression.

Keywords: Punica granatum, Punikalın, Pedunculagin

¹ İSTANBUL ATLAS ÜNİVERSİTESİ, SAĞLIK BİLİMLERİ FAKÜLTESİ, BESLENME VE DİYETETİK BÖLÜMÜ, İSTANBUL, TÜRKİYE

KOÇAK B, YOLDAŞ K. NAR KABUĞUNUN SAĞLIĞI GELİŞTİRİCİ VE HASTALIK ÖNLEYİCİ AKTİVİTESİ. ATLJM. 2024;4(10): 101-108.

Sorumlu Yazar: BETÜL KOÇAK
İSTANBUL ATLAS ÜNİVERSİTESİ, SAĞLIK BİLİMLERİ FAKÜLTESİ, BESLENME VE DİYETETİK BÖLÜMÜ, İSTANBUL, TÜRKİYE

Telefon: +905343791658
E-mail: betul.kocak@atlas.edu.tr

Gönderim Tarihi: 31 TEMMUZ 2023
Kabul Tarihi: 21 ARALIK 2023

GİRİŞ

Nar (*Punica granatum L.*) önemli tıbbi özelliklere ve kullanım geçmişine sahiptir (1). Narın üretimi köken olarak, İran'dan Kuzey Hindistan'a kadar Asya ülkeleridir. Antik çağlardan beri tüm Akdeniz bölgesinde yetiştirilmiştir. Nar, çok çeşitli terapötik endikasyonları olan tıbbi bir ajan olarak günümüzde dikkatleri üzerine çekmiştir (2). Nar kabuğu, toplam meyve ağırlığının neredeyse %26-30'unu oluşturur ve bir iç zar ağıyla karakterize edilir, flavonoidler (antosiyaninler, kateşinler ve diğer kompleks flavonoidler) ve hidrolize edilebilir tanenler (punikalın, pedunculagin, Punicalagin, gallik ve ellajik asit) dahil önemli miktarlarda fenolik bileşiklerle karakterize edilir. Bu bileşikler, meyve ile ilişkili antioksidan aktivitenin %92'sini oluşturan nar kabuğunda ve meyve suyunda yoğunlaşmıştır (3). Gallik asit, ellajik asit ve Punicalagin, serbest radikal temizleyici özelliklerine ek olarak ayrıca bağırsak florasına, özellikle enterik patojenlere karşı antibakteriyel özellikler taşır, örneğin *Escherichia coli*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.* ve *Vibrio cholerae* (4). Nar kabuğunun terapötik potansiyeli, farklı kültürler tarafından geniş çapta kabul edilmiştir. Mısır kültüründe, iltihaplanma, ishal, bağırsak kurtları, öksürük ve kısırlık gibi bazı yaygın rahatsızlıklar nar kabuğu ekstresi kullanılarak tedavi edilmiştir. Nar kabuğunun istisnai antioksidan potansiyeli ve güçlü tıbbi özellikleri, insan sağlığındaki rolünü daha fazla araştırmak için son on yılda uluslararası bilim camiasını yoğun araştırmalar başlatmaya yöneltmiştir (5). Çeşitli çalışmalar nar ekstraktlarının aktif bileşenlerinin antimikrobiyal, antihelmintik ve antioksidan potansiyelini göstererek, bunların gastro-mukozal yaralanmalar, kanser kemoprevansiyonu, etanol ve aseton kaynaklı ülserasyon, diyabetik oksidatif hasarda önleyici ve iyileştirici rollerini öne sürmektedir. Nar kabuğu fenoliklerinin antimikrobiyal aktivitesinin mekanizması, mikrobiyal hücre lizisine neden olan zar proteinlerinin çökmesini içerir. Nar kabuğu ekstraktının etnofarmakolojik profili, onu antimikrobiyal ve anti-mutajenik özelliklerinden dolayı değerli bir geleneksel miras haline getirmektedir. Ayrıca, nar kabuğunun fitokimyasal konsantrasyonu, meyvenin diğer herhangi bir fraksiyonunun özütüyle zenginleştirilmeden etkili olacak kadar yüksektir (6).

Geleneksel Tıbbi Kullanımları

Hem gelişmekte olan hem de gelişmiş ülkelerden çeşitli kültürler ve gelenekler, yaygın sağlık sorunlarını tedavi etmek için nar kabuğunu önermektedir. Geleneksel olarak sıvı nar kabuğu özütü, 10- 40 dakika kaynatılarak elde edilir. Ekstrakt, bir antiseptik su ve lavman ajanı olarak

kullanılmasının yanı sıra ishal, dizanteri ve diş plağını tedavi etmek için de kullanılmaktadır (5). Benzer şekilde, ishal, bağırsak kurtları, burun kanamaları ve ülserler, Hindistan Yarımadası'nda kurutulmuş nar kabuğu, bitki kabuğu ve çiçek infüzyonları ile tedavi edilmiştir. Nar kabuğu ekstraktı; boğaz ağrısı ve ses kısıklığını gidermek için sıvı olarak gargara yapılır. Kabuk tozunun topikal uygulaması periodontitisli hastalarda kanayan diş etlerinin ve plağın iyileşmesine yardımcı olabilir. Hiperasiditenin tedavisi için günde iki ila üç kez 5-10 g kabuk tozunun yutulması önerilir (7).

Nar Kabuğunun Bileşimi, Ellajik Asit ve Punicalagin Biyoaktiviteleri

Nar, biyoaktif özelliklerin önemli bir kaynağıdır ve anti-kanser aktiviteleri gösterilmiştir. Nar, güçlü antioksidan aktivite içerir ve yüksek bir elagitannin, antosiyanin ve hidrolize edilebilir tanen kaynağıdır. Narın bileşeni en çok tanen ve polifenoliklerdir (8). Fitokimyasal analizler, nar kabuklarının fenolikler ve flavonoidler de dahil olmak üzere aktif inhibitörlere sahip olduğunu göstermiştir. Nar kabuğu ellagitanninler, ellajik asit ve gallik asitlerin yanı sıra ellajik asit, gallajik asit ve ellajik asit glikozitleri gibi hidroksibenzoik asitleri de içerir. Punicalagin, nar kabuğunun ana biyoaktif bileşenidir. Antosiyanidinler, esas olarak siyanidin, pelargonidin ve delphinidin içerir ve kaempferol, luteolin ve quercetin gibi flavonoidleri içerir (9).

Nar kabuğunun antioksidan aktivitesi, antosiyaninler, gallotanninler, ellagitanninler, galajil esterler, hidroksibenzoik asitler, hidroksisinnamik asitler ve dihidroflavonol şeklindeki fenolik bileşikleriyle ilişkilidir, ancak ellajik asit, gallik asit ve Punicalagin ile karakterize ellagitanninler, narın dominant fenoliklerini (10) oluşturur. Ellajik asit, serbest ve bileşik formlarda (EA-glikozitler ve ellagitanninler) bulunur. Ellajik asidin, bazı hafif kronik bozuklukların çok düşük ilerleme oranlarıyla tedavi edilmesi için bir araç olarak etkinliği, literatürde geniş çapta belgelenmiştir. Ayrıca, kanser tedavisi için önleme ajanı olarak potansiyel bir aday olduğu da gösterilmiştir (6). Ellajik asidin yüksek yağlı diyetlerin düzenli alımında vücutta biriken beyaz yağ dokusunun oluşumunu ve trigliserit düzeylerini azalttığı gösterilmiştir (11). Nar kabuğu ekstraktından elde edilen ellajik asidin oksidatif olarak zarar görmüş canlı hücreleri ve oksidatif DNA hasarı üzerindeki sitoprotektif etkileri doğrulanmıştır. Daha yüksek ellajik asit konsantrasyonları, nar kabuğu ekstraktının antioksidan aktivitesiyle doğrudan ilişkilidir.

Nar kabuğunun ve nar suyunun ellajik asit içeriği sırasıyla 10–50mg/100gr ve 1–2,38mg/100ml olarak bildirilmiştir (12). Nar, tüketilen meyveler arasında en yüksek Punicalagin konsantrasyonuna sahiptir. Çalışmalar, Punicalaginın antioksidan, antifungal ve antibakteriyel özelliklere sahip olduğunu göstermiştir. Nar Punicalaginın alfa ve beta formları polifenolik hidrolize edilebilir tanenler ve 2,3- (S)-heksahidroksidifenol-4,6- (S,S)-gallagil-D-glikoz izomerleridir. Suda çözünür olan Punicalagin, normal fizyolojik koşullar altında ince bağırsakta daha küçük polifenolik bileşiklere hidrolize olur. Punicalagin kabuğu tozu 11–20g/kg elajitanninleri içerir. Nar suyunda bulunan Punicalagin, önemli bir antioksidan polifenoldür ve aynı zamanda tüm hücre hatlarına karşı proliferasyonu %30 ila %100 inhibe eden antiproliferatif aktiviteye sahiptir (13).

Nar Kabuğu Fenoliklerinin Ekstraksiyonu

Nar kabuğundan fenolik bileşiklerin endüstriyel ölçekte ekstraksiyonu; metanol, etanol, aseton, kloroform ve etil asetat gibi çözücüler kullanılarak gerçekleştirilir. Polar çözücüler, polar olmayan çözücülere kıyasla daha fazla antioksidan ekstraksiyon özelliğine sahiptir. Nar kabuğu fenolik ekstraksiyonu için su dışındaki farklı çözücülerin kullanımının farklı fenolik içerik oranları ve ilişkili antioksidan aktivite sağladığı bildirilmiştir (3). Kurutulmuş Nar kabuğundan etil asetat, aseton, metanol ve su ile ekstrakte edilen fenolikler daha yüksek antioksidan aktivite gösterir, ancak sıvı ekstraktlar metanolik ekstraktlara göre daha yüksek anti-mutajenik aktivite sergiler. Metanolün yüksek polaritesi nedeniyle, nar kabuğunun metanolik özütleri diğer çözücülerden daha yüksek antioksidan aktiviteye sahiptir (6). Çözücü tipi, katı-sıvı oranı, ekstraksiyon sıcaklığı ve kabuk partiküllerinin boyutu antioksidan ekstraksiyonunu önemli ölçüde etkilediği gösterilmiştir. Küçük boyutlu kabuk partikülleri, tozun yüzey alanını artırır ve partiküller arasında çözücü transfer süresini azaltır, daha fazla antioksidan ekstraksiyon verimliliği sağlar. Benzer şekilde, nar kabuğu ekstraktının toplam fenolik içeriği ve antioksidan aktivitesi, kabuk partikül boyutuna ters oranda artar. En ekonomik yöntemde nar kabuğu ekstraktı, 0,2mm ağdan geçecek büyüklüğe kadar meyvenin kurutulmuş kabuklarının öğütülmesi ve ardından 25°C'de 2 dakika boyunca 50/1 ağırlıkta su/kabuğu oranında ekstrakte edilerek üretildi. Bir çalışmada, böyle bir prosedür, 6,2g/g DPPH (2,2-difenil-1- pikrilhidrazil) serbest radikal süpürme aktivitesine karşılık gelen, %22,9 antioksidan içeriği taşıyan %11,5 toplam fenol verimlidir (14).

Polifenollerin su ile ekstraksiyonu, toplam verimi artıran ancak tüm antioksidan aktiviteyi azaltan daha yüksek bir ekstraksiyon sıcaklığı gerektirir. Nar fenolik özütlenme modellemesi son yıllarda çok ilerlemiştir. Ekstrelerin aktif bileşenlerinin fraksiyonlanması ve ekstraktların antioksidan ve antimutajenik aktivitesini artırmak için en uygun ekstraksiyon tekniklerinin belirlenmesi, bu yararlı meyvenin gerçek etnofarmakolojik temelini tanımaya yönelik adımlardır. Sonuç olarak, <40°C'de ince kabuk tozları (0,2 mm'ye kadar) olarak metanolik ekstraksiyonların kullanılması, ekstraktların antioksidatif özelliklerini artırır. Amberlite reçine vakumla aspire edilmiş kolon kromatografisi ve yüksek hızlı kromatografi, toplam fenollerin yanı sıra Punicalagin ve ellajik asit gibi aktif biyomoleküllerin verimini en üst düzeye çıkarmak için en uygun tekniklerdir (6).

Antioksidan Potansiyeli

Normal hücre metabolik süreçleri sırasında üretilen veya iyonlaştırıcı radyasyona veya ksenobiyotiklere maruz kalmadan türetilen reaktif oksijen türleri (ROS), kardiyovasküler hastalıklar ve kanser de dahil olmak üzere çok sayıda kronik hastalıkta bilinen faktörlerdir. ROS'un toksik etkileri, DNA, RNA, proteinler ve membran lipidleri gibi ilgili ve hassas biyolojik substratlara zarar verme kapasitelerine bağlıdır. ROS, süperoksit radikalleri, lipoperoksitler, hidrojen peroksit ve hidroksil serbest radikallerini içerir. İnsanlarda oksidatif hasarı iyileştirmek için gelişigüzel kemoterapinin kullanılması, maligniteleri tedavi etmek için tercih edilen bir terapötik araç olarak görülmemiştir. Antioksidatif ve antiproliferatif terapötik ajanlar olarak kullanıldıklarında fitonutrientler ve nutrasötikler, bazı maligniteleri önlemek ve tedavi etmek için yeni yollar yaratır. Bu nedenle, meyve ve sebzeler doğal antioksidan kaynakları olduğundan, farmakolojik potansiyelleri araştırılmalıdır. Literatürdeki birçok çalışma, nar kabuğunu dikkate değer bir antioksidan kaynağı olarak, özellikle ellagitanninler ve flavonoidler açısından doğrulamıştır. Nar kabuğunun %90 saflıkta; %3,5 ellajik asit (15) ve %4,23 (42,36mg eşdeğeri/g) toplam flavonoid taşıdığı bildirilmiştir (16). Ferrik indirgeyici antioksidan güç testi ile değerlendirilen nar kabuğu ekstraktı, tüm meyvelerin kabuk ekstraktları arasında en zengin antioksidan kaynağı olduğu bulunmuştur. Benzer şekilde nar kabuğu, nar çekirdeği ve yaprak özütlerine kıyasla 2,8 kat daha yüksek antioksidan aktivite göstermiştir (17). Nar kabuğu fenoliklerinin serbest radikal temizleme aktivitesi, onları daha kararlı bileşiklere dönüştüren serbest radikallere elektron vermeleri sayesinde. Çalışmalar, bitki özütlerinin antioksidan aktivitesinin fenolik bileşiklerin konsantrasyonuna bağlı olduğunu doğrulamıştır (6).

Kimyasal olarak indüklenen yaralanmalara karşı nar antioksidan fraksiyonunun kemoprotektif rolünü kanıtlayan çeşitli çalışmalar vardır. Bu çalışmalar, karsinogenezde ve ilerlemesinde oksidatif hasara karşı önleyici ve koruyucu bir rol olduğunu göstermektedir. İn vivo çalışmalar, plasental işlev bozukluğunun tedavisinde nar ellagitanninleri tarafından oksidatif stresin zayıflatılmasını doğrulamıştır. Ellagitanninlerin metabolik fraksiyonlarının meyve suyunda doğum öncesi tüketilmesini, plasental dokularda oksidatif stresi ve apoptozisi azaltmıştır, bu durum hipoksi şikayeti yaşayan anne adaylarının plasental dokularının alt kültürlenmesine uygulanan narın in vitro sonuçlarını teyit eder (18).

Kardiyovasküler Koruyucu Etki

Ateroskleroz, özellikle aterosklerotik ölümlerin daha yüksek bir yüzdesinin gözlemlendiği gelişmiş ülkelerde önde gelen ölüm nedenlerinden biridir. Düşük densite lipoproteinler (LDL), kan damarlarının iç katmanlarında birikir ve ardından zararlı bir süreç olan oksidasyona uğrar. LDL oksidasyonunun inhibisyonu, köpük hücrelerin birikmesini ve nihayetinde arterlerdeki kolesterol birikimini önlemek için iyi bir strateji olduğu düşünülmektedir. Nar kabuğu ekstraktı, mükemmel antioksidan aktivitesi nedeniyle, LDL oksidasyonunu inhibe etme potansiyeline sahiptir ve böylece aterosklerozun ilerlemesini arteriyel köpük hücre seviyelerinde önemli bir azalma ile geciktirir. Nar polifenollerini punicalagin, gallik asit ve daha az ölçüde ellajik asit, doza bağlı bir şekilde hepatosit paraksonaz 1 ekspresyonunu ve sekresyonunu artırır, böylece ateroskleroz gelişme riskini azaltır (19). Nar kabuğu ellagitanninlerin (10-100µm) kardiyovasküler hastalık önleyici etkileri in vitro olarak gözlenmiştir; bununla birlikte nar ellagitanninlerinin nispeten daha az kalp koruyucu etkileri in vivo olarak fark edilmiştir. Bu sonuçlar, kardiyoprotektif etkilerin, meyvede antioksidan fraksiyonların daha düşük biyoyararlanımı ile ilişkili olduğunu göstermektedir (20). Nar ekstraktının (100mg/kg) bir sıçan modelinde kardiyoprotektif etkileri, kreatin kinaz-MB, laktat dehidrojenaz ve glutatidyondaki bir azalma yoluyla daha yakın zamanda gösterilmiştir (21). Nar polifenollerinin oksidasyona duyarlı genlere, nitröz oksit sentaz ekspresyonu inhibisyon potansiyeline ve redoksa duyarlı ELK-1 ve p-JUN genlerinin aşağı regülasyonuna ve endotelial duvar stresi altında endotelial nitröz oksit ekspresyonu (20) üzerine olumlu etkileri daha önce yapılan çalışmalarda rapor edilmiştir. Ekstratı ile ilişkili biyokimyasal özelliklerin yanı sıra, nar kabuğu tozu, hiperkolesterolemi ve ateroskleroz tedavisi için diyet lifi kaynağı olarak da değerlendirilmiştir. Dört haftalık bir süre boyunca 5, 10 ve

15g/100g konsantrasyonda kabuk tozu ile diyet takviyesi, hiperkolesterolemik sıçanlarda serum toplam kolesterol, trigliserit, LDL ve lipid peroksidasyon seviyelerini önemli ölçüde düşürmüştür (22).

Antiinflamatuvar ve Anti Alerjik Özellikleri

Narın ve fraksiyonlarının terapötik faydalarına ilişkin ikna edici bilimsel kanıtların varlığı, nar kabuğu metanolik özütünün inflamasyon ve alerjileri önleme yeteneğine sahip olduğu konusunda bilimsel bir fikir birliği oluşturmuştur (23). Nar kabuğunun anti-enflamatuvar bileşenleri, yani punicalagin, punikalın, striktinin A ve granatin B, proinflamatuvar proteinlerin ekspresyonunu inhibe ederek nitrik oksit ve PGE2 üretimini önemli ölçüde azaltır (24). Nötrofiller, makrofajlar ve monositler gibi iltihaplı hücreler yakın dokulara zarar verebilir, bu durum amfizem, akut solunum sıkıntısı sendromu, ateroskleroz, reperfüzyon hasarı, malignite ve romatoid artrit gibi çok sayıda hastalıkta patojenik önemi olduğu düşünülen bir olaydır. İzole edilmiş insan nötrofilleri üzerine yakın zamanda yapılan bir çalışma, sıvı nar kabuğu ekstraktının, nötrofil miyeloperoksidaz aktivitesini ve 50ng/ml'lik bir konsantrasyonda hidrojen peroksitten hipoklorik asitin enzimatik üretimini doğrudan engellediğini göstermiştir (6). Bir grup araştırmacı intraperitoneal ve intraserebroventriküler uygulamayı takiben nar kabuğu ekstraktının anti-inflamatuvar özelliklerini bildirdi. Deneyler, aynı intraperitoneal dozaj seviyelerinde ağrı indeksinde %52-82 azalma ve arka ayak iltihabı stimulatörlerinde önemli bir azalma olduğunu gösterdi. Benzer şekilde başka bir çalışma, granatin B'nin (2,5 ve 10 mg/kg) oral uygulamasını takiben farelerde pençe ödemi sırasında inflamasyon uyarıcılarına karşı güçlü bir inhibitör etkiyi rapor etti. İndometasin ile karşılaştırıldığında 6 saatlik kabuk aktif bileşen uygulamasından sonra önemli inhibitör etkiler gözlenmiştir (24). Başarılı in vitro ve in vivo deneyler, nar kabuğu ekstraktı ve standartlaştırılmış aktif bileşenler formundaki hidrolize edilebilir tanenlerin, enflamatuvar bozukluklara karşı çok etkili bir tedavi önlemi olduğunu gösterdi.

Antikanser Özellikleri

Kanser, hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde önde gelen ölüm nedenidir. Bu hastalık, düşük ve orta gelirli nüfus arasında daha yüksek ölüm oranları sunmaktadır. Yoksul ülkelerde daha fazla ölüm oranının önemli belirleyicileri, öncelikle uygun sağlık sistemlerinin yokluğuyla ilgilidir. Bir çalışmada, 2008 yılında dünyanın 20 bölgesinde 7,6 milyon kanser ölümüyle sonuçlanan 12,7 milyon yeni kanser vakası bildirilmiştir. Kanser yükünü

azaltmak için erken teşhis ve uygun önleyici tedbirlerin uygulanması önerilmektedir (6). ROS, kanser gelişiminde nedensel ve/veya sonuçsal bir faktörü temsil eder. DNA'daki kapsamlı ROS hasarı, nihayetinde somatik mutasyonlara ve organ malignitelerine yol açar. Hücresel ve doku düzeyinde, makromoleküllerin bakır ve demir bağlama bölgeleri, serbest radikallerin üretimi için merkezi yerler olarak hizmet eder. Bu tür bölgeye özgü serbest radikal oluşumu, metal iyonlarının biyolojik kökenli antioksidanlar, örneğin flavonoidler tarafından kenetlenmesiyle engellenir. Ayrıca, ellajik asit ve Punicalagin, çok adımlı bir hücre ölümü programını indükleyerek kanser hücresi büyümesini durdurur. Sentetik veya bitkisel kaynaklardan gelen antioksidanların, kanserojeneze karşı önleyici bir yaklaşım olduğu düşünülmektedir. Doğal antioksidanlar, piyasada sentetik olanların varlığına rağmen, yüksek güvenli tüketilebilirlik limitleri nedeniyle geniş bir kabul görmüştür.

Prostat ve Kolon Kanseri

Meyve ellagitanninlerinin antikarsinojenik etkileri, hidrolize ürünleri ile ilişkilendirilmiştir, özellikle kolon kanseri hücrelerinde (HT-29, HCT116) ve prostat kanseri hücrelerinde apoptozisi indükleyen 100µg/ml'lik bir konsantrasyonda ellajik asit ve punicalagin ile ilişkilendirilmiştir (20). Los Angeles prostat kanseri hücrelerinin (LAPC4) %37 punicalagin içeren standardize nar ekstraktı (10µg/ml) ile tedavisi, hücre proliferasyonunun inhibisyonuna ve apoptozis indüksiyonuna dayanır. İnsan prostat kanseri hücrelerinin ve umbilikal ven endotel hücrelerinin %37 standardize ellagitannin açısından zengin nar ekstraktı ile in vitro inkübasyonu, hipoksik ve normoksik koşullar altında hem prostat kanseri hem de umbilikal ven endotel hücrelerinin proliferasyonunu inhibe eder. Prostat kanseri hücreleri ile subkütan enjeksiyondan dört hafta sonra ellagitannin bakımından zengin nar ekstraktının farelere oral uygulamasının ardından benzer inhibitör etkiler gözlemlenmiştir. Kanser hücresi proliferasyonunda, prostat kanseri ksenograft boyutunda ve tümör damar yoğunluğunda büyük bir azalma gözlemlenmiştir (25). Bununla birlikte, nar ekstraktının hücre büyüme faktörleriyle birlikte pozitif ve negatif sinerjik etkileri hakkında öğrenilmesi gereken çok şey vardır.

Melanogenez/Cilt Kanseri

Nar kabuğu ekstraktı, tirozinaz aktivitesini inhibe ederek melanosit proliferasyonunu ve melanin sentezini inhibe eder. İnhibisyonun büyüklüğü arbutin ile karşılaştırılabilir. Ağızdan uygulanan 1g/kg konsantrasyonda, %90 ellajik asit içeren nar kabuğu ekstraktının, su ile beslenen

bir gruba kıyaslandığında koruyucu rolü, kahverengi kobaylarda UV radyasyonuna maruz kalmanın neden olduğu cilt pigmentasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir (26). Çeşitli çalışmalar, nar kabuğu ekstraktı ve nar ellagitanninlerinin (500-10000mg/L) UVA ve UVB ile ışınlanmış insan cildinde serbest radikal oluşumunu inhibe etme ve böylece onu DNA hasarından, cilt yanıklarından ve depigmentasyondan koruduğunu doğrulamıştır (6). Başka bir çalışma, nar ekstraktının UVB kaynaklı cilt hasarına aracılık etmedeki engelleyici rolünü açıklamıştır. UVB kaynaklı (60 mJ/cm²) cilt hasarından önce nar ekstraktı (5-10 µg/0,1ml/oyuk) ile epidermal ön tedavi, cilt bağ dokularının, kollajen bileşenlerinin, oksidatif stres belirteçlerinin bozulmasında rol oynayan matriks metaloproteinaz bileşiklerini ve genotoksisiteyi inhibe eder (27).

Meme Kanseri

Nar kabuğu ekstraktının insan meme kanseri hücrelerinde (MCF-7) apoptozisi indüklediği gösterilmiştir. Geçmiş çalışmalarda, nar kabuğu ekstraktı ve genistein uygulaması, meme kanseri hücrelerinin tedavisinde önemli ölçüde daha yüksek MCF-7 inhibitör ve sitotoksik etkiler ortaya koymuştur. Ayrıca nar kabuğu ekstraktı, hücre proliferasyonunu ve anjiyogenez markör ekspresyonunu, p38'in fosforilasyonunu ve C-Jun mitojenle aktive olan protein kinazları ve hücrelerin hayatta kalmasını sağlayan sinyal yollarının aktivasyonunu inhibe etme potansiyeli gösterdi. Nar kabuğu ekstraktının ayrıca agresif meme kanseri fenotiplerinde proliferasyon, istila ve motilite ile ilişkili nükleer faktör kapp B (NF-κB) bağımlı raportör gen ekspresyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir (28). Antikanser özellikleri sergileyen nar ekstraktı, 1µM tamoksifen ile kombinasyon halinde 300 µg/ml'lik bir konsantrasyonda, dirençli MCF-7 hücre proliferasyonunu inhibe ettiği başarıyla test edilmiştir (29). Meme kanseri hücre çoğalması ve östrojen reseptörü pozitif tümörlerin oluşumu, antiaromataz bileşikleriyle kontrol edilebilen östrojen uyarımlı aktivitelerdir. Bir nar ellagitannin metaboliti olan ürolitin B, testosteron kaynaklı MCF7 hücre proliferasyonunun inhibisyonuna ek olarak, maksimum antiaromataz aktivitesine sahip aktif bileşen olarak bir mikrozomal aromataz analizi ile tanımlanmıştır (30). Nar ekstraktlarının bileşenleri üzerinde in vitro kültürlenmiş hücre ve hayvan anti-östrojenik çalışmalar başarıyla yürütülmüş olsa da, nar ekstraktı ve nar kabuğu ekstraktı nutrasötiklerin serum hormon seviyeleri ve ilgili aktivite üzerindeki etkisini daha sistematik bir şekilde açıklığa kavuşturmak için insan çalışmaları gerekmektedir.

Kabuk Ekstratının Antimikrobiyal Potansiyeli

Meyvelerden, sebzelerden, bitkilerden ve baharatlardan ekstrakte edilen polifenoller, flavonoidler, yoğunlaştırılmış ve hidrolize edilebilir tanenler, çok çeşitli enfeksiyonları tedavi etmek veya önlemek için potansiyel ajanlar olarak araştırılmıştır. Fenolik bileşiklerin antimikrobiyal mekanizmaları, fenoliklerin mikrobiyal hücre zarı proteinleri ve/veya zar protein çökmesi nedeniyle bakteri ölümüne sebep olan protein sülfhidril grupları ve glikosiltransferazlar gibi enzimlerin inhibisyonu ile reaksiyonunu içerir. Gıda kaynaklı hastalıklar ve idrar yolu enfeksiyonları, Hindistan Yarımadası'nda geleneksel olarak nar kabuğu ekstraktı kullanılarak tedavi edilirken doğal antimikrobiyal ajanlar olarak nar kabuğu ellagitanninler, punicalagin, ellajik asit ve gallik asiti *Staphylococcus aureus* ve hemorajik *Escherichia coli*'ye karşı kullanılırken, membran proteinlerini çöktürme ve glikosiltransferazlar gibi enzimleri inhibe ederek hücre lizisine yol açması nedeniyle yaygın olarak kullanılmaktadır (6). Nar kabuğunun %80 metanolik özütünün in vivo ve in situ uygulaması, *Listeria monocytogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* ve *Yersinia enterocolitica*'ya karşı önleyici bir etki göstermiştir (31). Bununla birlikte, daha yüksek nar kabuğu ekstraktı dozlarının (24,7 mg/ml) *Listeria monocytogenes* için minimum bakterisidal konsantrasyon olduğu bildirilmiştir.

Anti-Influenza ve Anti-Sıtma Etkisi

Punikalin, punicalagin, gallik asit ve ellajik asit dahil nar hidrolize olabildiği tanenleri, solunum yolu enfeksiyonlarını ve influenzayı modüle eden antiviral özellikler sergiler. Antiviral özellikler, influenza virüsünün RNA replikasyonunun nar ile saflaştırılmış polifenol özütü ile inhibisyonu sayesinde. 40 µg/ml'ye kadar inhibe edici konsantrasyonlara sahip punicalagin bileşiklerinin viral RNA replikasyonunu bloke etmede en aktif olduğu gösterilmiştir (6). Benzer şekilde kabuk fenolikleri, doğrudan yapısal hasar ve viral replikasyonun dolaylı hücreler arası inhibisyonu yoluyla virüsleri inaktive eder. Glikoprotein zarflı virüslerin, zarfsız virüslere kıyasla polifenollerin neden olduğu yapısal hasara daha duyarlı olduğu bildirilmiştir (32).

Yara İyileştirme Potansiyeli

Epitelizasyon, antioksidan bağışıklık ve karakteristik biyokimyasal özellikler, yaralı dokularda hakim olan yara iyileşme sürecinin ortak özellikleridir. Çalışmalarda, 100mg/kg'lık sıvı nar kabuğu ekstraktı özütünün Wistar sıçanlarına oral uygulaması ve hidrofilik jel ile formüle

edilmiş nar kabuğu ekstraktının topikal uygulaması, tüm yara modellerinde önemli iyileşme sağlamıştır. Metanolik nar kabuğu ekstraktları, mide mukozal yaralanmalarının güçlü inhibitörleri olarak işlev görür. 250 ve 500mg/kg'da %70 metanolik nar ekstraktının oral uygulaması, ülserlerin ilerlemesini; aspirinin neden olduğu mide ülseri olan sıçanlarda sırasıyla %22,37 ve %74,21, etanol ile indüklenen mide ülseri olan sıçanlarda sırasıyla %21,95 ve %63,41 inhibe etmiştir (33).

Toksikolojik Sınırlar

Nar kabuğu ekstraktının diyet takviyelerinde dünya çapında yayılması göz önüne alındığında, kronik ve subkronik tüketimden herhangi bir toksikolojik etkinin ortaya çıkıp çıkmayacağını belirlemek önemlidir. Nar kabuğu ekstraktı, daha yüksek tüketim oranlarında veya uzun süreli uygulamalardan toksik etkiler üretebilen zengin bir fitokimyasal kaynağıdır. Literatürün yetersizliği, NOAEL'deki nar fitokimyasallarının güvenli sınırlarını net bir şekilde anlamamızı engelliyor. Oral ve intraperitoneal uygulama nar kabuğu ekstraktı önerilse de LD her iki durumda da değişir. 28 günlük bir süre boyunca 1420mg/gün ellagitannin ile zenginleştirilmiş fenolik bileşikler oral yoldan verilen insanların kan parametreleri ve serum enzimleri için gözlenen bir değişiklik bildirilmemiştir (6). Hidroalkolik nar bütün meyve özütünün genotoksitesisi hem in vitro hem de in vivo test edilmiştir. Sonuçlar toksik olması için 70mg/kg vücut ağırlığından daha yüksek dozların gerekli olduğunu göstermiştir (34). Araştırmacılar tarafından bildirilen bu genotoksik etkiler, insanlarda yüksek miktarda nar ekstraktı alımının güvenliği konusunda bazı endişeleri gündeme getirdi. Tüm meyve ekstraktının veya bileşenlerinin insan sağlığına zarar vermeden ne ölçüde tüketilebileceğini belirlemek için daha fazla araştırma yapılması gerekir.

SONUÇLAR

Birçok araştırma nar kabuğunun biyolojik aktivitesine odaklanmıştır. Polifenollerin sağlığı geliştirici ve hastalık önleyici aktivitesinin kanıtları mevcuttur. Serbest radikallerin artrit, kanser, Alzheimer hastalığı, diyabetik komplikasyonlar ve Parkinson hastalığı gibi birçok hastalığı uyardığı ve şiddetlendirdiği bilinmektedir (35). Bu sonuçlar, nar kabuğunun olası bir doğal antioksidan madde ve tirozinaz inhibitörü kaynağı olarak kullanılabilirliğini göstermektedir.

Nar, çeşitli kültürler ve medeniyetler arasında farklı hastalıkları tedavi etmek için kullanılmıştır. Nar kabuğunun potansiyel terapötik maddesi, kanser tedavisi için

laboratuvar ve klinik kanıtlarla önleyici etki göstermiştir. Antimikrobiyal, antifungal ve antiviral etkisi in vitro ve in vivo kanıtlarla gösterilmiştir. Wistar sıçanlarında kardiyovasküler hastalık, hiperglisemik sıçanlarda diyabet önleyici etki ve ağız lezyonu tedavisinde etkili sonuçlar göstermiştir. Klinik deneylerde ultraviyole ışınlanmış insan deri fibroblastlarında ultraviyole radyasyondan koruyucu aktivite göstermiştir. Diğer potansiyel kullanımlar arasında fare modelinde Alzheimer hastalığı, sıçan modelinde ve insanda serebral iskemi, insan kondrositlerinde artrit, sıçanlarda deri lezyonu, sıçanlarda obezite ve lipit düşürücü etki, in vitro çalışmalarda sıtma, klinik deneyde prostat kanseri, farelerde ateroskleroz, Wistar sıçanlarında hipertansiyon önleyici etkileri kaydedilmiştir (9).

Nar meyvesi ve kabuğu yüksek antioksidan potansiyeliyle; prostrat, kolon ve karaciğer kanserleri, mide ülserleri, kardiyovasküler hastalıklar ve sindirim bozuklukları gibi ciddi hastalıklara karşı farmakolojik faaliyetlerinde geniş bir kabul görmüştür. Bu meyvenin ve kabuğunun sitoprotektif ve inhibe edici etkileri, bazı insan kansinomlarını önleme potansiyelini göstermektedir (6). Meyve ve kabuk özütünün etnofarmakolojik kullanımı, fitokimyasal profili ve toksikolojik sınırı dikkate alınmaksızın yaygın hastalıkları iyileştirmek için çeşitli kültürlerde yaygın olduğundan, modern tıp tarafından farmakolojik kullanımından önce güvenlik doğrulaması ve klinik araştırmalara ihtiyaç vardır. Nar meyvesinin ve kabuğunun özellikle de hijyenik uygulamaların zayıf olduğu ve sağlıklı koşulların olduğu gelişmekte olan ülkelerde ishal rahatsızlıklarının tedavisi için kullanılması için daha entegre bir yaklaşıma ihtiyaç vardır. Benzer şekilde, meyvenin ölümcül in vivo mantar çoğalmasını tedavi etme potansiyelini değerlendirmek için in vivo deneylere ihtiyaç vardır. Meyvenin ve kabuğunun viral epidemilere, özellikle influenza'ya karşı profilaktik potansiyeli, beslenme ve tıp alanlarında incelenmesi gereken yeni araştırmalara konu olabilir.

KAYNAKLAR

- Longtin R. The pomegranate: nature's power fruit? *CancerSpectrum Knowledge Environment*. 2003;95(5):346-8.
- Ahangari B, Sargolzaei J. Extraction of pomegranate seed oil using subcritical propane and supercritical carbon dioxide. *Theoretical Foundations of Chemical Engineering*. 2012;46(3):258-65.
- Zahin M, Aqil F, Ahmad I. Broad spectrum antimutagenic activity of antioxidant active fraction of *Punica granatum L.* peel extracts. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*. 2010;703(2):99-107.
- Pai V, Chanu TR, Chakraborty R, Raju B, Lobo R, Ballal M. Evaluation of the antimicrobial activity of *Punica granatum* peel against the enteric pathogens: an in vitro study. *Asian Journal of Plant Science and Research*. 2011;1(2):57-62.
- Lansky EP, Newman RA. *Punica granatum* (pomegranate) and its potential for prevention and treatment of inflammation and cancer. *Journal of ethnopharmacology*. 2007;109(2):177-206.
- Ismail T, Sestili P, Akhtar S. Pomegranate peel and fruit extracts: a review of potential antiinflammatory and anti-infective effects. *Journal of ethnopharmacology*. 2012;143(2):397-405.
- Amruthesh S. Dentistry & Ayurveda V-An evidence based approach. *International Journal of Clinical Dental Science*. 2011;2(1).
- Amakura Y, Okada M, Tsuji S, Tonogai Y. High-performance liquid chromatographic determination with photodiode array detection of ellagic acid in fresh and processed fruits. *Journal of Chromatography A*. 2000;896(1-2):87-93.
- Bassiri-Jahromi S. *Punica granatum* (Pomegranate) activity in health promotion and cancer prevention. *Oncology reviews*. 2018;12(1).
- Larrosa M, González-Sarrias A, García-Conesa MT, Tomás-Barberán FA, Espin JC. Urolithins, ellagic acid-derived metabolites produced by human colonic microflora, exhibit estrogenic and antiestrogenic activities. *Journal of agricultural and food chemistry*. 2006;54(5):1611-20.
- Lei F, Zhang X, Wang W, Xing D, Xie W, Su H, et al. Evidence of anti-obesity effects of the pomegranate leaf extract in high-fat diet induced obese mice. *International Journal of Obesity*. 2007;31(6):1023-9.
- Akbarpour V, Hemmati K, Sharifani M. Physical and chemical properties of pomegranate (*Punica granatum L.*) fruit in maturation stage. *American-Eurasian Journal of Agricultural & Environmental Sciences*. 2009;6(4):411-6.
- Fischer UA, Carle R, Kammerer DR. Identification and quantification of phenolic compounds from pomegranate (*Punica granatum L.*) peel, mesocarp, aril and differently produced juices by HPLC-DAD-ESI/MSn. *Food chemistry*. 2011;127(2):807-21.
- Qu W, Pan Z, Ma H. Extraction modeling and activities of antioxidants from pomegranate marc. *Journal of food engineering*. 2010;99(1):16-23.
- Lu J, Yuan Q. A new method for ellagic acid production from pomegranate husk. *Journal of food process engineering*. 2008;31(4):443-54.
- Viuda-Martos M, Perez-Álvarez JA, Sendra E, Fernandez-Lopez J. In vitro antioxidant properties of pomegranate (*Punica granatum*) peel powder extract obtained as coproduct in the juice extraction process. *Journal of Food Processing and Preservation*. 2013;37(5):772-6.
- Tehranifar A, Selahvarzi Y, Kharrazi M, Bakhsh VJ. High potential of agro-industrial byproducts of pomegranate (*Punica granatum L.*) as the powerful antifungal and antioxidant substances. *Industrial Crops and Products*. 2011;34(3):1523-7.
- Chen B, Tuuli MG, Longtine MS, Shin JS, Lawrence R, Inder T, et al. Pomegranate juice and punicalagin attenuate oxidative stress and apoptosis in human placenta and in human placental trophoblasts. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2012;302(9):E1142- E52.
- Khateeb J, Gantman A, Kreitenberg AJ, Aviram M, Fuhrman B. Paraoxonase 1 (PON1) expression in hepatocytes is upregulated by pomegranate polyphenols: a role for PPAR-gamma pathway. *Atherosclerosis*. 2010;208(1):119-25.
- Larrosa M, García-Conesa MT, Espin JC, Tomás-Barberán FA. Ellagitannins, ellagic acid and vascular health. *Molecular aspects of medicine*. 2010;31(6):513-39.
- Hassanpour Fard M, Ghule AE, Bodhankar SL, Dikshit M. Cardioprotective effect of whole fruit extract of pomegranate on doxorubicin-induced toxicity in rat. *Pharmaceutical Biology*. 2011;49(4):377-82.

22. Hossin FLA. Effect of pomegranate (*Punica granatum*) peels and its extract on obese hypercholesterolemic rats. *Pak J Nutr.* 2009;8(8):1251-7.
23. Panichayupakaranant P, Tewtrakul S, Yuenyongsawad S. Antibacterial, anti-inflammatory and anti-allergic activities of standardised pomegranate rind extract. *Food Chemistry.* 2010;123(2):400-3.
24. Lee S-I, Kim B-S, Kim K-S, Lee S, Shin K-S, Lim J-S. Immune-suppressive activity of punicalagin via inhibition of NFAT activation. *Biochemical and biophysical research communications.* 2008;371(4):799-803.
25. Sartippour MR, Seeram NP, Rao JY, Moro A, Harris DM, Henning SM, et al. Ellagitannin-rich pomegranate extract inhibits angiogenesis in prostate cancer in vitro and in vivo. *International journal of oncology.* 2008;32(2):475-80.
26. Yoshimura M, Watanabe Y, Kasai K, Yamakoshi J, Koga T. Inhibitory effect of an ellagic acid-rich pomegranate extract on tyrosinase activity and ultraviolet-induced pigmentation. *Bioscience, biotechnology, and biochemistry.* 2005;69(12):2368-73.
27. Afaq F, Zaid MA, Khan N, Dreher M, Mukhtar H. Protective effect of pomegranate-derived products on UVB-mediated damage in human reconstituted skin. *Experimental dermatology.* 2009;18(6):553-61.
28. Khan GN, Gorin MA, Rosenthal D, Pan Q, Bao LW, Wu ZF, et al. Pomegranate fruit extract impairs invasion and motility in human breast cancer. *Integrative cancer therapies.* 2009;8(3):242-53.
29. Aiyyer HS, Bouker KB, Cook KL, Facey CO, Hu R, Schwartz JL, et al. Interaction of dietary polyphenols with molecular signaling pathways of antiestrogen resistance: possible role in breast cancer recurrence. *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation.* 2012;9(2):127-41.
30. Adams LS, Zhang Y, Seeram NP, Heber D, Chen S. Pomegranate ellagitannin-derived compounds exhibit antiproliferative and antiaromatase activity in breast cancer cells in vitro. *Cancer Prevention Research.* 2010;3(1):108-13.
31. Al-Zoreky N. Antimicrobial activity of pomegranate (*Punica granatum* L.) fruit peels. *International journal of food microbiology.* 2009;134(3):244-8.
32. Kotwal GJ. Genetic diversity-independent neutralization of pandemic viruses (eg HIV), potentially pandemic (eg H5N1 strain of influenza) and carcinogenic (eg HBV and HCV) viruses and possible agents of bioterrorism (variola) by enveloped virus neutralizing compounds (EVNCs). *Vaccine.* 2008;26(24):3055-8.
33. Ajaikumar K, Asheef M, Babu B, Padikkala J. The inhibition of gastric mucosal injury by *Punica granatum* L. (pomegranate) methanolic extract. *Journal of Ethnopharmacology.* 2005;96(1-2):171-6.
34. Sánchez-Lamar A, Fonseca G, Fuentes JL, Cozzi R, Cundari E, Fiore M, et al. Assessment of the genotoxic risk of *Punica granatum* L. (Punicaceae) whole fruit extracts. *Journal of Ethnopharmacology.* 2008;115(3):416-22.
35. Sen S, Chakraborty R, Sridhar C, Reddy Y, De B. Free radicals, antioxidants, diseases and phytomedicines: current status and future prospect. *International journal of pharmaceutical sciences review and research.* 2010;3(1):91-100.