

FONKSİYONEL BİR BESİN OLARAK NAR

İrem ALAÇIK DEVELİOĞLU¹, Muteber Gizem KESER², Nurhan ÜNÜSAN³

Öz

Punicaceae ailesinin bir üyesi olan nar, *Punica granatum L.*, tıpkı diğer pek çok bitki gibi antik çağdan günümüze kadar ulaşan, tıbbi amaçlı olarak kullanıldığı bilinen, yenilebilir bir meyvedir. Narın kökleri, çiçeği, meyvesi, kabuğu, aril (çekirdek) ve diğer kısımları sağlık sektöründe aktif olarak kullanılmaktadır. Bu güncel çalışmanın amacı geçmişten günümüze fonksiyonel besin olarak tüketilebilen narın sağlığa olan etkilerinin farklı alt başlıklarda değerlendirilmesidir. Nar ve yan ürünleri anti-bakteriyel, anti-oksidan, anti-kanser, anti-obezite, anti-nörodejeneratif, anti-aterosklerotik, yara iyileşmesi gibi pek çok alanda kullanılmakta ve her geçen gün narın tıbbi kullanımına olan ilgi artmaktadır. Nar meyvesine bu fonksiyonelliği veren içindeki flavonoidler, polifenoller, ellajitaninler (gallik asit, ellajik asit, punikalın, punikalagin, luteolin, kuersetin, kamferol, glikosid, pedunkulagin) gibi fenolik maddelerdir. Bu maddeler sayesinde nar, kan glikoz düzeyini azaltma, kanser hücrelerinde apoptozisi artırma, LDL ve total kolesterol gibi bazı kan yağları düzeylerini ve bel çevresini azaltma, nöroinflamasyonu azaltma ve oksidatif stresi azaltarak antioksidan etkiyi artırma gibi etkilere sahiptir. Narda bulunan aktif maddelerin ilaç etkileşimlerine neden olup olmadığı halen tartışmalıdır. Nar ve türevlerinin özellikle anjiyotensin dönüştürücü enzimi (ACE) inhibe eden ilaçlar, antihipertansifler, karbamazepin, CYP 2D6 substratları, varfarin, rosuvastatin ve tolbutamid ile etkileşime girebileceği bilinmeli ve dikkatli olunmalıdır. Narın farklı kısımlarının içinde bulunan punikalagin ve punikalın başta olmak üzere bazı biyoaktif maddeler narın bu denli eşsiz olmasını sağlayan temel faktörlerdir. Bu maddelerin meyveye

¹ Öğr. Gör., KTO Karatay Üniversitesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Konya, Türkiye, iremalacik@gmail.com ORCID: 0000-0002-4698-319

² Sorumlu Yazar: Öğr. Gör., KTO Karatay Üniversitesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Konya, Türkiye, muteber.gizem.keser@karatay.edu.tr, ORCID: 0000-0001-9425-9088

³ Prof. Dr., KTO Karatay Üniversitesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Konya, Türkiye, nurhanunusan@gmail.com ORCID: 0000-0002-7445-6903

Makale gönderim tarihi: 26.08.2022

Makale kabul tarihi: 23.11.2022

Künye Bilgisi: Alaçık Develioğlu, İ., Keser, M.G., Ünüsan, N. (2022). Fonksiyonel Bir Besin Olarak Nar. *Selçuk Sağlık Dergisi*, 3(3), 300 – 323.

kazandırdığı fonksiyonlar sayesinde nar, sağlığın korunması ve sürdürülmesinde etkin rol oynamaktadır. Günlük beslenme örüntüsünde nara yer verilmesi önerilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Beslenme, Fonksiyonel Besin, Nar, Sağlık.

Pomegranate as a Functional Food

Abstract

Pomegranate, *Punica granatum L.*, a member of the *Punicaceae* family, is an edible fruit known to be used for medicinal purposes from ancient times to the present day, just like many other plants. The roots, flowers, fruit, bark, aril (seed), and other parts of the pomegranate are actively used in the health sector. The aim of this current study is to evaluate the health effects of pomegranate, which can be consumed as a functional food from past to present, under different subtitles. Pomegranate and its by-products are used in many areas such as anti-bacterial, anti-oxidant, anti-cancer, anti-obesity, anti-neurodegenerative, anti-atherosclerotic, wound healing, and the interest in the medical use of pomegranate is increasing day by day. The phenolic substances such as flavonoids, polyphenols, ellagitannins (gallic acid, ellagic acid, punicalin, punicalagin, luteolin, quercetin, kaempferol, glycoside, pedunculagin) give this functionality to the pomegranate fruit. Thanks to these substances, pomegranate has effects such as reducing blood glucose levels, increasing apoptosis in cancer cells, reducing the levels of some blood fats such as LDL and total cholesterol and waist circumference, reducing neuroinflammation, and increasing the antioxidant effect by reducing oxidative stress. It is still controversial whether the active substances in pomegranate cause drug interactions. It should be known that pomegranate and its derivatives may interact with drugs that inhibit angiotensin-converting enzyme (ACE), antihypertensives, carbamazepine, CYP 2D6 substrates, warfarin, rosuvastatin, and tolbutamide, and care should be taken. Some bioactive substances, especially punicalagin and punicalin, found in different parts of the pomegranate, are the main factors that make the pomegranate so unique. Owing to the functions these substances bring to the fruit, pomegranate plays an active role in the protection and maintenance of health. It is recommended to include pomegranate in the daily diet.

Keywords: Nutrition, Functional Food, Pomegranate, Health

GİRİŞ

Bitkilerin antik çağlardan bu yana tıbbi amaçlı olarak kullanıldığı bilinmektedir. Hipokrat'ın 400'den fazla bitki çeşidini tıbbi amaçlarla kullandığına dair kayıtlar bulunmaktadır (Choudhary vd., 2021). Punicaceae ailesinin bir üyesi olan nar, *Punica granatum L.*, antik çağdan günümüze kadar ulaşan, yenilebilir bir meyvedir (Holland vd.,2009). Yunan ve Mısır mitolojisinde nar; evlilik, çoğalma, bereket, kutsallık, şans ve büyü gibi kavramları temsil etmektedir (Bhandari, 2012; Jurenka, 2008; Kumari vd.,2021). İran, Türkiye, Hindistan ve Akdeniz kıyıları gibi tropikal ve subtropikal ülkelerde yetiştiği bilinmektedir. Narın pek çok çeşidi bulunmaktadır. Bunlardan bazıları; Hicaz narı, Kadı narı, sulu nar, Deve dişi, tatlı nar, ekşi nar, çekirdeksiz nar, Silifke aşısı, Kuytucak, Fellahyemez'dir (Adana Tarım Orman Müdürlüğü). Ülkemizde 43 tane nar çeşidi tescil edilmiştir. Hicaznar başta olmak üzere ülkemize özgü iyi kalite olarak kabul edilen nar çeşitleri dış pazarda da talep görmektedir (Kurt ve Şahin, 2013). Ülkemizde başta Ege ve Akdeniz bölgeleri olmak üzere birçok yörede yetiştirilen narın, yaklaşık 1/3'ü ihraç edilmektedir (TMMOB Ziraat Mühendisleri Odası, 2020). Nar, genellikle taze olarak tüketilmektedir. Ancak bununla birlikte pek çok farklı kullanım alanı da bulunmaktadır. Nar pekmezi, nar ekşisi, nar sirkesi, boya yapımı, nar suyu ve konservesi, hayvan yemi, nar çekirdeği yağı üretimi, etken maddelerinin takviyelerde kullanımı, kozmetik sanayii ve çeşitli içkilerde kullanımı bunlardan bazılarıdır (Şimşek ve İkinci, 2017).

Narın kökleri, çiçeği, meyvesi, kabuğu, aril (çekirdek) ve diğer kısımları sağlık sektöründe aktif olarak kullanılmaktadır (Ge vd., 2021). %40-50'si kabuk, %40'ı taneler ve %10'u çekirdekten oluşan narın farklı çeşitleri bulunmaktadır (Holland vd., 2009). Aril ve kabuk gibi kısımları çekici renk, aroma ve tatları nedeniyle farklı sektörlerde kullanılmaktadır (Seeram vd., 2005). Ayrıca nar kabuğunun, tüketilebilir narın öz kısmına kıyasla endüstriyel atık ürünü (toksik olmayan) olarak biyolojik aktif bir bileşen olduğu düşünülmektedir (Ragab, 2019). Nar ve yan ürünleri anti-bakteriyel, anti-oksidan, anti-kanser, anti-obezite, anti-nörodejeneratif, anti-aterosklerotik, yara iyileşmesi gibi pek çok alanda kullanılmakta ve her geçen gün narın tıbbi kullanımına olan ilgi artmaktadır (Kumar ve Kumar, 2018).

Bu güncel çalışmanın amacı geçmişten günümüze fonksiyonel besin olarak tüketilebilen narın sağlığa olan etkilerinin farklı alt başlıklarda değerlendirilmesidir.

1. NARIN BİLEŞENLERİ

Güncel çalışmalar narın temel bileşenlerinin taninler, alkaloidler, organik asitler ve flavonoidler olduğunu ve bu kimyasal bileşenlerin, narın kabuk, meyve, çiçek, çekirdek, arın, kök gibi çeşitli kısımlarına göre farklılık gösterdiğini belirtmektedir (Sharma ve Maiti, 2010; Ge vd., 2021). Doğada punisik asitin, punikalagin ve punikalinin en çok bulunduğu kaynak olarak bilinen narın punikalagin miktarı, meyvenin kabuk, tane gibi bulunduğu kısma, meyvenin olgunluğuna, yetiştiği bölgeye ve saklama koşulları gibi faktörlere bağlı olarak değişkenlik göstermektedir (Vlachojannis vd., 2015). Yürütülen bir çalışmada Türkiye, İspanya, İsrail, İran ve Tunus'ta yetişen 15 çeşit narın ortalama punisik asit değerlerinin %74 – 85 aralığında değiştiği görülmüştür (Verardo vd., 2014). Punikalagin miktarlarının değerlendirildiği bir çalışmada punikalagin miktarları nar meyvesi ve meyve suyu özütünde 9-310 mg/L, meyve suyu ve konsantresinde 1400-29900 ml/L ve meyve suyu özütü kapsülünde ise 38400-103000 mg/kg olarak bulunmuştur (Vlachojannis vd., 2015).

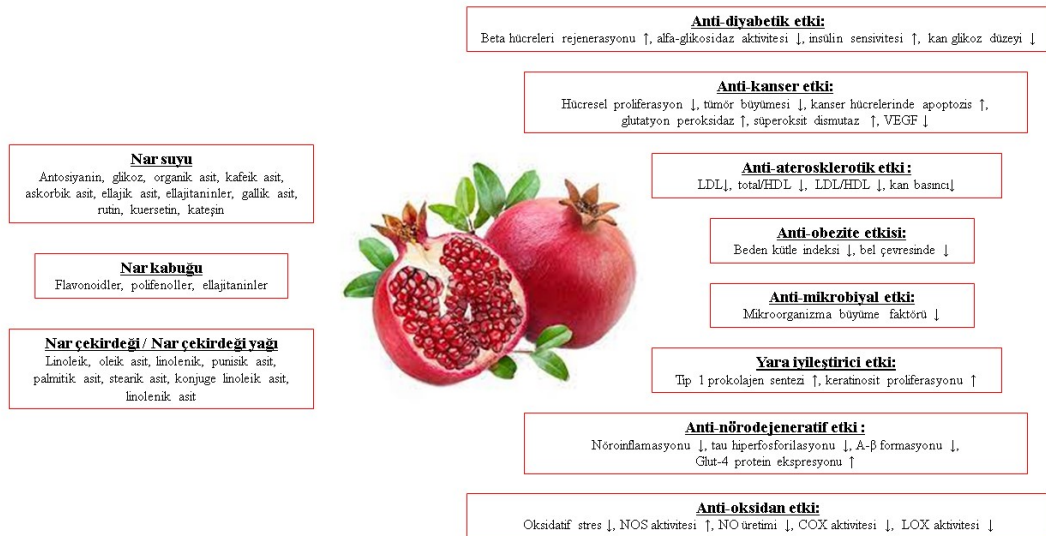
Nar kabuğu, nar meyvesinin yüksek besleyiciliğe sahip bir yan ürünüdür ve flavonoidler, polifenoller, ellajitaninler (gallik asit, ellajik asit, punikalın, punikalagin, luteolin, kuersetin, kamferol, glikosid, pedunkulagin), mineraller (kalsiyum, fosfor, nitrojen, potasyum, magnezyum ve sodyum) ve polisakkaritler açısından zengin bir biyoaktif kaynaktır (Van Elswijk vd., 2004; Seeram vd., 2005; Li vd., 2006; Mirdehghan ve Rahemi 2007). Narın antioksidan aktivitesi en yüksek kısmı kabuğudur (Kulkarni vd., 2007; Zahin vd., 2010).

Nar çekirdeği yağı doymamış yağ asiti ve protein açısından zengin bir kaynaktır. Çekirdek yağının fizikokimyasal bileşenleri çeşitli hastalıkların tedavisinde etkin role sahiptir (Lansky ve Newman, 2007; Abbasi vd., 2008; Kyralan vd., 2009). Meyve çekirdeğinden elde edilen yağ, linoleik, oleik asit, linolenik, punisik asit, palmitik asit, stearik asit gibi yağ asitleri açısından güçlü bir kaynaktır (Özgül, 2005; Fadavi vd., 2006). Çekirdekler ayrıca pektin, ham lif, mineraller, vitaminler, protein, polifenol ve isoflavon da içermektedir (El-Nemr vd., 2006; Syed vd., 2007).

Nar suyu, organik asit (askorbik asit, sitrik asit ve malik asit), şeker (glikoz ve fruktoz), pektin ve diğer fenolik bileşen kaynağıdır. Nar taneleri işlendikten sonra meyve suyu üretilmektedir.

Nar suyu, fenolik bileşikler, antosiyanin, glikoz, organik asit, kafeik asit, askorbik asit ellajik asit, ellajitaninler, gallik asit, rutin, kuersetin, kateşin, konjuge linolenik asit, linoleik asit ve mineraller gibi flavonoid bileşiklerinin önde gelen kaynaklarından biridir (Lansky ve Newman 2007; Heber vd., 2007; Mousavinejad vd., 2009; Tezcan vd., 2009; Jaiswal vd., 2010). Çok güçlü bir antioksidan ve anti-inflamatuvar aktiviteye sahiptir (Newman vd., 2007).

Nar meyvesinin içindeki biyoaktif maddelerden olan ellajitaninler kozmetik ve ilaç sanayinde, plastik cerrahide kullanılmaktadır. Punikalagin ve punikalın kabuk, çekirdek ve nar meyvesinin suyunda bulunan temel polifenollerdendir. Nar meyvesi inflamatuvar biyobelirteçleri (TNF- α) önleme yeteneğine sahiptir ve antioksidan aktivite göstermektedir (Newman vd., 2007). Diğer taraftan nar meyvesinde bulunan punisik asit, omega -5, uzun zincirli çoklu doymamış asitlerinden biridir (LnA; C18:3-9c,12c,15c). Sağlığa pek çok yarar bulunan bu yağ asiti, yapısal olarak konjuge linoleik aside ve a-linolenik asite benzemektedir (Yuan vd., 2009). Nar meyvesinin kısımlarına göre biyoaktif bileşenleri ve sağlık üzerine genel etkileri Şekil 1’de özetlenmiştir.



Şekil 1. Nar meyvesinin kısımlarına göre biyoaktif bileşenleri ve sağlık üzerine genel etkileri

100 gr narın enerji değeri yaklaşık 61 kcal'dir. Nar arilinin 100 gramının yetişkin bir bireyin günlük C vitamini gereksiniminin %16'sını karşıladığı bilinmektedir. Nar, iyi bir pantotenik

asit (B₅), potasyum ve fenolik madde kaynağıdır. (Tiwari, 2012). Narın besin değeri Tablo 1’de belirtilmiştir.

Tablo 1. Nar meyvesinin besin değeri (Ulusal Gıda Kompozisyonu Veri Tabanı)

Nar meyvesi (100 gr)	Miktar aralığı
Enerji	57-64 kcal
Protein	0.12-0.38 gr
Yağ	0.19-0.23 gr
Lif	9.52-10.72 gr
Demir	0.21-0.86 mg
Potasyum	156-326 mg
C vitamini	4.3-9.6 mg
Kalsiyum	10-16 mg
Çinko	0.18-0.35 mg

2. NARIN SAĞLIK ÜZERİNE ETKİLERİ

Nar ve yan ürünleri anti-bakteriyel, anti-oksidan, anti-kanser, anti-obezite, anti-nörodejeneratif, anti-aterosklerotik, yara iyileşmesi gibi pek çok alanda kullanılmakta ve her geçen gün narın tıbbi kullanımına olan ilgi artmaktadır.

2. Antioksidan Aktivite

Biyoaktif maddelerin alımı, arteriyel makrofajlarda ve lipoproteinlerde lipit peroksidasyonunu indükleyen oksidatif stresi önlemekte ve buna bağlı olarak kardiyovasküler, inflamatuvar ve diğer hastalıkların önüne geçilmesinde etkilidir (Seeram, 2016). Güçlü bir antioksidan, immünomodülatör ve anti-inflamatuvar ajan olan narın oksidatif stresi engellediği, nitrik oksit sentaz (NOS) aktivitesini ve nitrik oksit (NO) üretimini azalttığı, oksidasyon duyarlılığına yatkınlık oluşturan genlerin endotel aktivasyonunu inhibe ettiği bilinmektedir (Stefanou vd., 2021). Bunlara ek olarak narın inflamasyonu farklı mekanizmalarla da inhibe ettiği gösterilmiştir. Araşidonik asidin önemli inflamatuvar aracılardan prostaglandinlere ve lökotrienlere dönüştürülmesinde anahtar enzimler olan siklooksijenaz (COX) ve lipooksijenaz (LOX), nar tarafından inhibe edilmektedir (Sturgeon, 2010). Narın çiçek ve yaprak özütlerinin tüketilmesi ile deney farelerindeki akciğer inflamasyonunda nötrofil miyeloperoksidazı inhibe ederek akciğer inflamasyonunu azalttığı bilinmektedir (Bagri vd., 2010).

Ahmet ve ark. yürüttüğü 6.25–25 mg/L nar kabuğu özütü ile yapılan çalışmada, osteoartrit kondrosit kültürlerinde matris metalloproteinazların (MMP'ler) ekspresyonunu baskılayarak ve kolajen bozulmasını önleyerek osteoartrit (OA) üzerinde önemli bir inhibitör etkisi olduğunu göstermiştir (Ahmed, 2005). Yürütülen başka çalışmalarda nar suyu tüketiminin, ultraviyole-A&B kaynaklı hücre hasarına karşı koruma sağlama, Sitokrom P450 (CYP), CYP1A2 ve CYP3A ekspresyonu sayesinde prokarsinojeni inaktive etme ve hepatik oksidatif stresi azaltma özelliklerine sahip olduğu gözlenmiştir (Pacheco- Palencia vd., 2008; Sun vd., 2016).

Örneklemin 4 gruba ayrıldığı deney hayvanları ile yapılan bir başka çalışmada 3 hafta süresince bir gruba salin, bir gruba akrilamid (20 mg/kg/gün), bir diğer gruba nar kabuğu özütü (150 mg/kg/gün), son gruba ise önce nar kabuğu özütü 1 hafta ardından akrilamid verilmiştir. Nar kabuğu özütünün IL-1B ve IL-6 gibi inflamatuvar markerları azalttığı görülmüştür. Deney hayvanlarında üç hafta boyunca günlük 150 mg/kg nar kabuğu özütünün etkilerinin incelendiği bir araştırma çalışmasında glutatyon perosidaz, süperoksit dismutaz, katalaz, IL-10 gibi antioksidan belirteçlerinin yükseldiği, lipid markerlardan biri olan malondialdehitin ise anlamlı olarak düştüğü saptanmıştır (Sayed vd., 2022).

2.1. Anti-aterosklerotik Etki

Yüksek düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) ve düşük yüksek yoğunluklu (HDL) lipoprotein düzeyleri ile karakterize olan dislipidemi, koroner kalp hastalıklarının gelişimindeki temel risk faktörlerinden bir tanesidir. İn vivo ve in vitro çalışmalar nar çekirdeği yağında bulunan konjuge yağ asitlerinden biri olan punisik asit, hidrolize tanin (ellajitanin ve gallotanin) ve bunların türevleri olan ellajik asit veya metabolitleri olan ürolitinin anti-aterojenik etkisi olduğu ve kan basıncını düşürdüğü saptanmıştır (Kumagai vd., 2015; Bhandari vd., 2015). Nar suyunun inflamasyon ve kan basıncı üzerindeki etkisini inceleyen bir çalışmada deney hayvanları iki gruba ayrılmış ve 8 hafta süresince yüksek yağlı diyet veya standart diyet ile beslenmişlerdir. İki gruba da intragastrik olarak günde 10 ml/kg nar suyu verilmiştir. Çalışma sonucunda nar suyunun LDL kolesterolü %39 azalttığı, HDL kolesterolü %27 arttırdığı görülmüştür. Bu da toplam kardiyovasküler hastalık riskini %12-18 oranında azaldığını göstermiştir. Diğer yandan meyve suyu tüketimi anlamlı olarak adiponektin düzeylerini arttırmış, inflamasyon markerlarını azaltmıştır (TNF- α , PAI-1, IL-17A, IL-6, IL-1B, MCP-1) (Michicotl-Meneses vd., 2021). Katılımcıların 40-65 yaş diyabetiklerden oluştuğu bir

çalışmada katılımcılar her gün 200 ml nar suyunu 6 hafta süresince tüketmişlerdir. Çalışma sonucunda okside LDL seviyesinin azaldığı, total serum antioksidan kapasitesinin anlamlı olarak yükseldiği saptanmıştır (Esmailzade vd., 2006). Dislipidemi ve obezite tanısına sahip kadın katılımcılarla gerçekleştirilen bir başka çalışmada ise günde 2 kez 500 mg nar kabuğu özütü kapsülü 8 hafta süresince verilmiş ve sistolik kan basıncında azalma ve serum lipid profilinde iyileşme olduğu gözlenmiştir (Hakhighian vd., 2021).

2.3. Anti-kanser Etki

Nar meyvesi akciğer, meme, kolon, akciğer, prostat kanseri gibi bazı kanser türlerine karşı koruyucu etki gösterebilmektedir. (Khan vd., 2007; Koyama vd., 2010; Sturgeon vd., 2010; Kasimsetty vd., 2010). Nar suyu özütünün içindeki biyoaktif bileşenler nedeniyle hücresel proliferasyonu ve tümör büyümesini inhibe ettiği, bazı kanser hücrelerinde apoptozis aracılığıyla hücre ölümüne yol açtığı bilinmektedir (Dahlawi vd., 2012). Bu bileşenler faz 1'de karsinojenlerin oluşumu engellemekte ve bloke etmektedir. Ayrıca nar ve ürünleri enzimlerin detoksifikasyonunu, DNA-reaktif ajanların temizlenmesini, homeostatik hormon uyarımını, karsinojenlerle indüklenen hiperhücre proliferasyonunun baskılanmasını, faz 2 enzimlerinin indüklenmesini (detoksifikasyon), tümör anjiogenezisin supresyonunu sağlayabilmektedir (Tanaka ve Sugie, 2010).

Nar yağı ve suyunun 17-betahidroksisteroid dehidrojenazı inhibe etme yeteneği nedeniyle kanser proliferasyonuna karşı prostat bezinde koruyucu etkisi bulunmaktadır (Seeram vd., 2005; Pantuck vd., 2006; Adams vd., 2006). İn vivo ve in vitro çalışmalarda yüksek konsantrasyonlu nar bileşenleri içindeki punisik asitin meme kanserinde östrojen reseptörleri üzerinde anti-östrojenik ve anti-proliferatif etkiye neden olduğu bilinmektedir (Khwaitrakpam vd., 2018; Sreeja vd., 2012). Ancak düşük konsantrasyonlu punisik asit, durumu tam tersine çevirmekte, östrojen reseptörüne agonistik etki göstermektedir (Tran vd., 2010). Bu durum punisik asitin selektif bir östrojen modülatörü olduğunu göstermektedir.

Nar çekirdeği özütünün, glutatyon S-transferaz konsantrasyonunu güçlendirerek, glutatyon peroksidaz ve süperoksit dismutaz aktivitesini iyileştirmektedir. Ayrıca nar özütü, steroid östrojenler (γ - tokoferol, 17- α -estradiol, stigmasterol, β -estriol sitosterol ve testosteron) ve nonsteroidal bileşikler (kompesterol, kumestrol) içermektedir. Bu östrojenlerin varlığı, 17- β -estradiolün östrojenik aktivitesini engellemektedir. Bu nedenle nar, östrojene bağımlı ve östrojenden bağımsız her iki tip için meme kanseri hücrelerini inhibe edebilmektedir (Vučić

vd., 2019). Başka bir çalışmada Turrini ve ark. farklı kanser türlerinin tedavisinde narın etki mekanizması ve etkisi incelemiştir. Çalışmalarda narın reaktif oksijen türlerini azaltarak ve glutatyon S-transferazı artırarak antioksidan aktiviteye sahip olduğu belirtilmiştir. Nar ayrıca vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) seviyesini azaltarak anjiyogenez ve metastazın önlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır (Turrini vd., 2015). Pantuck ve ark. yürüttüğü bir çalışmada nar meyve özütünün PSA düzeylerinde azalmaya yol açtığı sonucuna varılmıştır (Pantuck vd., 2006).

2.4. Anti-diyabetik Etki

Tip 2 diyabet insülin salınımı, insülin sensitivitesi, glikoz veya lipid metabolizmasında bozulma ile seyreden ve oksidatif stres belirteçlerinin arttığı, multifaktöriyel ve kompleks bir hastalıktır. Tip 2 diyabetik bireylerde kan glikoz düzeyinin istenilen aralıkta seyretmesi kişinin makro ya da mikrovasküler komplikasyonlara yakalanma riskini ve hayat kalitesini etkilemektedir.

Nar çiçeği, çekirdekleri ve suyunun özellikle hipoglisemik aktivite göstermeleri, peroksizome-aktive edilmiş reseptör gama bağlanması ve nitrik oksit üretimini azaltarak tip 2 diyabet üzerinde pozitif etkiye sahip olduğu düşünülmektedir (Banihani vd., 2013; Khateeb vd., 2010; Ignarro vd., 2006). Çalışmalar nar püresinin α -amilaz aktivitesini artırmaya ve serum insülin düzeylerinin azalmasına katkı sağladığı, nar çiçeği özütünün ise insülin reseptör sensitivitesini iyileştirerek ve bağırsaktan glikoz emilimini sınırlandırarak anti-diyabetik aktivite gösterdiğini belirtmektedir (Bhandari, 2015; Scalbert vd., 2005; Szkudelski, 2001; Parmar ve Kar, 2007). Gharib ve ark tarafından 2019 yılında diyabetik ratlar üzerinde yürütülen bir çalışma sonucunda nar meyvesinin sulu çözelti özütünün verildiği grupta açlık glikoz düzeylerinde belirgin bir azalma olduğu gözlenmiştir.

Nekooeian ve ark. yürüttüğü bir çalışmada Streptozotocin ile indüklenen diabetik ratlara 600 mg/kg/gün kadar nar çekirdeği yağı verilmiş ve bazı biyobelirteçlere olan etkisi değerlendirilmiştir. Çalışma sonunda nar çekirdeği yağının kan glikozunu düşürdüğü, insülin düzeylerini yükselttiği, serum glutatyon peroksidaz düzeylerini arttırarak oksidatif strese bağlı diyabeti azalttığı ve nar çekirdeği yağının açlık kan glikozunu değiştirmeksizin insülin sekresyonunu iyileştirdiği görülmüştür (Nekooeian vd., 2014). Gonzalez-Ortiz ve arkadaşlarının yürüttüğü randomize kontrollü, klinik bir çalışmada nar suyunun obeziteye sahip bireylerde insülin sekresyonu, sensitivitesine olan etkisi gözlenmiştir. Katılımcılar 1 ay

süresince aç karnına 120 ml nar suyu veya plasebo içecek tüketmişlerdir. Sonuçta insülin sekresyonu ve sensitivitesş değişmemiş ancak vücut ağırlığı artışının durduğu görülmüştür. (Gonzalez-Ortiz vd., 2011).

Sonuç olarak nar çiçeği özütünün ratlarda pankreastaki beta hücrelerinin rejenerasyonunu sağlayarak ve alfa-glikosidaz aktivitesini inhibe ederek insülin sensitivitesinde iyileşme ve glikoz düzeyinde azalma sağladığı gözlenmiştir (Huang, 2005; Khalil, 2004).

2.5. Anti-nörodejeneratif Etki

Farklı tedavi yöntemlerinin denendiği ve oksidatif stres ile inflamasyonun hastalığın gelişiminde temel rol oynadığı bilinen nörodejeneratif hastalıkların güncel tedavi yöntemleri arasında fitokimyasallar bulunmaktadır. Anti-oksidatif ve anti-inflamatuvar özellikleri, biyoaktif maddelerin kullanımını desteklemekte, hastalıktan korunma ve hastalık gelişiminin yavaşlatılmasında umut vadetmektedir (Guerra-Vázquez vd., 2022). Nörodejeneratif hastalıkların gelişiminde apoptozis, otofaji, mitokondriyal fonksiyon, oksidatif hasar ve iyileşme gibi hücre içi mekanizmalar, hücre adezyonu, endositozis, sinir iletimi, prionlar ve bulaşıcı faktörler gibi lokal doku mekanizmaları, inflamasyon, immün yanıt, lipid ve endokrin metabolizması gibi sistemik mekanizmalar ve epigenetik, nörotrofik faktörler ve telomerleri içeren yaşlanma ilişkili mekanizmalar olmak üzere 4 farklı mekanizma vardır (Ramanan ve Saykin, 2013). Punisik asitin bu 4 farklı mekanizma üzerinden nörodejeneratif hastalıklar üzerinde etkili olabileceği görülmektedir. Punisik asitin PPARs agonisti olarak etkinlik gösterdiği ve nöroinflamasyonu, tau hiperfosforilasyonu, agregasyonu ve A-β formasyonunu azalttığı bilinmektedir. Punisik asitin Glut-4 protein ekspresyonunu arttırdığı, glikoz beyin metabolizmasını düzenlediği, insülin direncini azalttığı çalışmalarca saptanmıştır. (Guerra-Vázquez vd., 2022).

2.6. Anti-mikrobiyal Etki

Nar meyvesi ve ürünleri, flavonoidler, taninlerce (lignin, punikalagin, paeoniflorin, punikalın, gallik asit ve ellajik asit) zengin olması nedeniyle yüksek patojenite ve antibiyotik dirençli organizmalara karşı anti-bakteriyel aktivite göstermektedir (Al-Zoreky, 2009; Choi vd., 2009; Viuda-Martos vd., 2010). Anti-mikrobiyal ajanlar mikroorganizmaların büyüme faktörünü inhibe etmektedir. Gıda endüstrisinde besinlerin korunması amacıyla kullanılmaktadır (Viuda vd., 2008). Örneğin et ve et ürünlerinin raf ömrünü uzatma ve bakteriyel büyüme ile lipid

oksidasyonunun inhibisyonu için nar kabuğu özütünden yararlanılabilmektedir (Mehdizadeh vd., 2020). Haidari ve ark. tarafından yürütülen bir çalışmada nar özütündeki 4 temel polifenolün antimikrobiyal etkisi değerlendirilmiştir. Çalışma sonunda narda bulunan punikalaginın anti-influenza bileşeni olduğu, RNA virüsünün replikasyonunu bloke ettiği gözlenmiştir (Haidari vd., 2009).

2.7. Anti-obezite Etki

Dünyada önemli bir halk sağlığı problemi haline gelen obezite için Dünya Sağlık Örgütü'nün hazırladığı 2022 Avrupa Obezite Raporuna göre Türkiye %32.1 oran ile birinci sırada bulunmaktadır (Dünya Sağlık Örgütü,2022). Multifaktöriyel zeminde geliştiği bilinen obezitenin tedavisinde bugün pek çok yöntem kullanılsa da sağlıklı ve bireysel beslenme obezitenin çözümünde halen ilk sırada yerini almaktadır. Fonksiyonel besinler ise bu sürecin temelini oluşturmaktadır. Lei ve ark. tarafından yürütülen bir çalışmada yüksek yağlı diyetle indüklenen obez farelere 400 veya 800 mg/kg/gün kadar nar yaprağı özütü 5 hafta süresince verilmiştir. Çalışma sonucunda nar yaprağı özütünün obezite ve hiperlipidemi gelişimini engelleyebileceği görülmüştür. Bu etkinin pankreatik lipaz aktivitesinin inhibisyonunun ve enerji alımının suprese edilmesiyle ile gerçekleşebileceği, nar yaprağı özütünün yüksek yağlı diyet nedeniyle gelişen obeziteyi engelleyebileceği belirtilmiştir (Lei vd., 2007).

Vroegrijk ve ark. yürüttüğü bir çalışmada ise yüksek yağlı diyetle indüklenen obezite ve insülin direncine sahip farelerde punisik asidin metabolik etkilerini değerlendirmek amaçlanmıştır. On iki hafta süresince %1 nar çekirdeği yağı içeren yüksek yağlı diyetle beslenen farelerde, çalışma sonunda enerji alımından bağımsız olarak insülin sensitivitesinde artış olduğu, yağ kütlelerinde ise azalış olduğu görülmüştür (Vroegrijk vd., 2011). Song ve arkadaşlarının 2022 yılında yayınladığı çalışmada 30 fare randomize olarak 3 gruba ayrılmış, düşük yağlı diyet (%10), yüksek yağlı diyet (%45), yüksek yağlı diyet ve nar meyve püresi desteği ile 14 hafta süresince beslenmiştir. Nar meyvesinin posasının, farelerde yüksek yağlı diyetin neden olduğu obeziteyi, insülin direncini ve hepatik steatozu hafiflettiği ve bağırsak mikrobiyotasındaki değişiklikler sağladığı, nar posasının obezite ve obezite ile ilgili bozuklukları iyileştirdiği görülmüştür (Song vd., 2022). Altmış tip 2 diyabetik, fazla kilolu, metformin alan hasta ile yürütülen randomize kontrollü bir çalışmada katılımcılar plasebo ve 250 mg nar püresi özütünü 8 hafta süresince günde iki kez almışlardır. Tedavi grubunda beden

kütle indeksinde ve bel çevresinde anlamlı düzeyde bir azalma, yağ kütlelerinde ise anlamlı olmayan bir azalma olduğu görülmüştür (Grabez vd., 2020).

2.8. Yara İyileşmesi Etkisi

Cilt sağlığı ve deri bütünlüğünün sürdürülmesi kolajen, fibroblast üretimi ve epitelizasyon ile doğrudan ilişkilidir. Oksidatif stres, yaşlanma, radyasyon, immun sistemin baskılanması gibi pek çok faktör cilt sağlığı üzerinde negatif etki gösterebilmektedir (Hayouni vd., 2011; Widmer vd., 2006; Aslam vd., 2006). Bazı çalışmalar nar ve yan ürünlerinin monolayer kültüründe keratinosit proliferasyonunu uyardığı, tip 1 prokolajen sentezini desteklediği, cilt fibroblastları aracılığıyla matris metalloproteinaz-1' i azalttığı fakat keratinositlerin gelişimi üzerine etki göstermediğini belirtmektedir (Pacheco- Palencia vd., 2008). Narın fenolik aktivitesi, insan derisi fibroblastlarının ultraviyole A ve B kaynaklı hücre apoptozuna karşı koruma sağlaması, hücre içi antioksidan kapasitesinin artması ve hücre içi reaktif oksijen türlerinin oluşumunun azalması ile ilişkilendirilebilmektedir. Narın ultraviyole ışınlarını inhibe ettiği ve fenolik aktivite nedeniyle proinflamatuvar sitokinler IL-1 β ve IL-6' ı azalttığı görülmüştür (Syed vd., 2006; Bae vd., 2010). Nasiri ve ark. tarafından 2017 yılında yürütülen bir çalışmada %1 silvadiazin içeren kremler veya %5 -10 nar çiçeği özütü içeren kremler termal yaraları olan ratlarda kullanılmıştır. Çalışmada nar çiçeği özütünün tanin içeriği nedeniyle yara büyüklüğünü azalttığı ve yaranın iyileşmesini desteklediği saptanmıştır (Nasiri vd.,2017).

2.9. Diğer Fonksiyonlar

Narın yukarıda belirtilen fonksiyonları dışında hepatoprotektif, anti-infertilite, ağız sağlığı vb. gibi etkileri de bulunmaktadır. Genç yetişkinlerle yürütülen bir çalışmada, katılımcılara 4 hafta süresince %30'luk punikalagin içeren standardize edilmiş üründen günde 3 kez 35 ml verilmiştir. Çalışma sonunda plak oluşturan bakteri ile korele toplam proteinin ve hücre hasarının göstergesi olan aspartat aminotransferaz enzim aktivitesinin azaldığı, alfa-glukosidaz enzim aktivitesinin azaldığı, antioksidan enzimlerden biri olan seruloplazmin enzim aktivitesinin arttığı saptanmıştır (Di Silvestro vd., 2009).

Nar meyvelerinin fenolik içeriğinin ağız boşluğu hastalıklarına karşı da potansiyel olarak etkili olduğu bilinmektedir. Bakteriyel enzimler tarafından metabolize edilip, emilmeden ve

glikonlara aktive edilmeden önce dokularla doğrudan temas halindedirler (Walle vd., 2005; Halliwell vd., 2000). Narın ayrıca protez stomatitiyle ilişkili kandidiyazdan etkilenen hastalarda (Vasconcelos vd., 2003), ağız ve diş eti bölgelerinde antibakteriyel ve antioksidan ajan olarak rol aldığı ve periodontal tedavide de etkili olduğu bilinmektedir (Badria ve Zidan 2004; Di Silvestro vd., 2009).

Nar meyvesi ve türevlerinin alkol ve sulu çözeltilerde anti-diyare etkisi mevcuttur. Çalışmalarda ileumun spontan hareketinin konsantrasyona bağlı inhibisyonu ve asetilkolin kaynaklı kasılmaları azalttıkları görülmüştür (Pillai, 1992; Olapour vd., 2009). Bunun aksine günde 3 gram üzeri nar meyvesi özütünün diyareye sebep olabileceği düşünülmektedir (Paller vd., 2013). Buna ek olarak nar meyvesi ve yan ürünlerinde bulunan ellajitaninler kolonda birikmekte ve bağırsak mikroflora kompleksi ile birleşmektedir (Seeram vd., 2006; Bialonska vd., 2009). Nar suyunun epididim sperm konsantrasyonunu, spermatogenik hücre yoğunluğu, seminifer tübüllerin diameterini ve germinal hücre tabaka kalınlığını arttırdığı bilinmektedir. Anormal sperm oranını azaltmaya yardımcı olmaktadır. İncelenen çeşitli çalışmalarda narın ellajitaninleri testis ve spermatozoal toksisite, oksidatif strese karşı koruyucu etkiye ve sperm kalitesini (siklosporin A) iyileştirici etkiye sahip olduğu saptanmıştır (Turk vd., 2008; Turk vd., 2010). Nar ve ürünlerinin bu alanlar dışında karaciğer fonksiyonlarını ve biyobelirteçlerini iyileştirdiği de bilinmektedir (Sayed vd.,2022). Kumar ve ark. 2018 yılında yürüttükleri çalışmada ise deney hayvanlarına 250 mg/kg ve 500 mg/kg olarak verilen nar yaprağının sulu özütünün toplam protein seviyesini arttırdığı, bilirubin, aspartat aminotransferaz (AST), alanin tranaminaz (ALT) ve alanin fosfataz (ALP) gibi güvenilir karaciğer biyobelirteci olan enzim seviyelerini önemli ölçüde düşürdüğü görülmüştür.

3. NAR VE İLAÇ ETKİLEŞİMİ

Besinlerin ilaçlarla beraber alınması, ilacın salınımı, emilimi, dağılımı, metabolizmasını, emilimi (farmakokinetik) üzerinde önemli etkilere sahiptir. Son zamanlarda, herhangi bir gıda maddesinin ilaçların farmakokinetik özelliklerini değiştirebileceği mekanizmaları incelemek için çalışmalar yoğunlaşmaktadır (Koziolek vd., 2019). Narın ilaç etkileşimlerine neden olup olmadığı halen tartışmalıdır. Nar suyunun in vitro ve hayvan çalışmalarında CYP3A'yı inhibe ettiği gösterilmiştir. Nar suyunun, CYP3A'nın substratı olan dar bir terapötik ilaç olan siklosporin ile birlikte uygulanması, ilaç toksisitesine yol açabilir. Sağlıklı Taylandlı

gönüllülerde nar suyunun siklosporinin farmakokinetiği üzerindeki etkisini araştırıldığı bir çalışmada, Siklosporin ile nar suyunun tek doz uygulamasının, siklosporinin oral biyoyararlanımını önemli ölçüde etkilemediği gözlenmiştir. Bununla birlikte, narın dar terapötik ilaçlar üzerindeki etkisini kapsamlı bir şekilde değerlendirmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç bulunmaktadır (Anlamlert ve Sermsappasuk, 2020).

Farklı çalışmalar nar suyunun bazı ilaçların bağırsaktan emilimini engellediğini öne sürmüştür, ayrıca birçok rapor narın vücuttaki CYP3A enzimlerini inhibe ettiğini öne sürmüştür (Hidaka vd., 2005). Nar ve türevlerinin özellikle anjiyotensin dönüştürücü enzimi (ACE) inhibe eden ilaçlar, antihipertansifler, diüretikler, karbamazepin, CYP 2D6 substratları, varfarin, rosuvastatin, metformin ve tolbutamid ile etkileşime girebileceği ve kullanımında dikkatli olunması gerektiği bilinmektedir (Hidaka vd., 2005; Awad vd.,2016).

4. GÜVENLİK

Takviye edici gıda yönetmeliğine göre punisik asitin üst limit belirlenmemiş etken madde miktarı bulunmamaktadır. Ancak günde 3000 mg'dan fazla tüketiminin diyareye neden olabileceği bunun dışında herhangi bir yan etki bildirilmediği belirtilmektedir (Vlachoianis vd., 2015). Nar meyve kabuğundan elde edilen ellajik asitin 4-10 yaş grubunda günlük alım dozuna ilişkin bir veri bulunmamakla birlikte, 11 yaş üzeri yetişkinler için günde maksimum alınabilecek miktarı 240 mg 'dır. Bunun dışında narın bir başka etken maddesi olan Punisik asitin (omega-5) 4-10 yaş ve yetişkinler tebliğde belirtilen günlük alım dozu bulunmamaktadır (Türk Gıda Kodeksi Takviye Edici Gıdalar Tebliği, 2022).

5. SONUÇ

Bu çalışma nar meyvesi ve kısımlarının pek çok hastalığın önlenmesi, tedavisi ve sağlığın sürdürülmesinde doğal bir çözüm olduğunu belirten, literatür çalışmalarının derlendiği güncel bir çalışmadır. Narın farklı kısımlarının içinde bulunan punikalagin ve punikalalin başta olmak üzere bazı biyoaktif maddeler narın bu denli eşsiz olmasını sağlayan temel faktörlerdir. Bu maddelerin nar meyvesine kazandırdığı antioksidan, yara iyileşmesi, anti-aterosklerotik, anti-kanser, anti-diyabetik, anti-nörodejeneratif, anti-mikrobiyal, anti-obezite etkileri sayesinde nar, sağlığın korunması ve sürdürülmesinde doğal bir seçenek olarak etkin rol oynamaktadır. Son dönemde takviye kullanımına olan talebin artmasıyla narın içindeki etken maddelerin

takviye formlarının güvenliğine ilişkin diüretikler, metformin, alfa blokerler, beta blokerler, vazodilatörler, ACE inhibitörleri, anjiyotensin 2 reseptör blokerleri gibi bazı kardiyovasküler hastalıklar ve hipertansiyonda kullanılan ilaçlarla etkileşimine dair dikkatli kullanılması gerektiği unutulmamalıdır.

Destekleyen Kuruluş

Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi ya da kuruluş yoktur.

Çıkar Çatışması

Yazarların herhangi bir çıkar dayalı çatışması yoktur.

KAYNAKÇA

- Anis, A. H., Zhang, W., Bansback, N., D.P.Guh, Amarsi, Z., & Birmingham, C. L. (2010). Obesity And Overweight In Canada: An Updated Cost-Of-Illness Study. *Obesity Reviews*, 11, 31–40.
- Arroyo-Johnson, C., & Mincey, K. D. (2016). Obesity Epidemiology Trends By Race/Ethnicity, Gender, And Education: National Health Interview Survey, 1997–2012. *Gastroenterology Clinics Of North America*, 45(4): 571–579.
- Abbasi, H., Rezaei, K., Rashidi, L. (2008). “Extraction of essential oils from the seeds of pomegranate using organic solvents and supercritical CO₂”, *Journal of the American Oil Chemists' Society*, 85, 83-89.
- Adams, L.S., Seeram, N.P., Aggarwal, B.B., Takada, Y., Sand, D., Heber, D. (2006). “Pomegranate juice, total pomegranate ellagitannins and punicalagin suppress inflammatory cell signalling in colon cancer cells“, *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 54(3), 980-985.
- Adana Tarım Orman Müdürlüğü. Erişim adresi: https://adana.tarimorman.gov.tr/Belgeler/SUBELER/bitkisel_uretim_ve_bitki_sagligi_sube_mudurlugu/meyve_yetistiriciligi_ve_mucadelesi/Nar.pdf Erişim tarihi: 23.08.2022
- Ahmed, S., Wang, N., Hafeez, B.B., Cheruvu, V.K., Haqii, T.M. (2005). “Punica granatum L. extract inhibits IL-1 beta-induced expression of matrix metalloproteinases by inhibiting the activation of MAP kinases and NF-kappaB in human chondrocytes in vitro”, *Journal of Nutrition*, 135(9), 2098-3102.
- Al-Zoreky, N.S. (2009). “Antimicrobial activity of pomegranate (punica granatum l.) fruit peel”, *International Journal of Food Microbiology*, 134(3), 244-248.

- Anlamlert, W., Sermsappasuk, P. (2020). "Pomegranate juice does not affect the bioavailability of cyclosporine in healthy thai volunteers", *Current Clinical Pharmacology*, 15(2), 145-151.
- Aslam, M.N., Lansky, E.P., Varani, J. (2006). "Pomegranate as a cosmeceutical source: Pomegranate fractions promote proliferation and procollagen synthesis and inhibit matrix metalloproteinase-1 production in human skin cells", *Journal of Ethnopharmacolog*, 103(3), 311-318.
- Awad, R., Mallah, E.M., Khawaja, B.A., Dayyih, W.A., Elhajji, F., Matalka, K. (2016). "Pomegranate and licorice juices modulate methformin phamrcokinetics in rats", *Neuro Endocrinol. Lett*, 37 (3):202-206.
- Badria, F.A., Zidan, O.A. (2004). "Natural products for dental caries prevention", *Journal of Medicinal Food*, 7(3), 381-384.
- Bae, J.Y., Choi, J.S., Kang, S.W., Lee, Y.J., Park, J., Kang, Y.H. (2010). "Dietary compound ellagic acid alleviates skin wrinkle and inflammation induced by UV-B irradiation", *Experimental Dermatology*, 19(8), 82-90.
- Bagri P, Ali M, Aeri V, Bhowmik M, Sultana S. (2009). "Antidiabetic effect of Punica granatum flowers: effect on hyperlipidemia, pancreatic cells, lipid peroxidation and antioxidant enzymes in experimental diabetes", *Food and Chemical Toxicology*, 47(1), 50-54.
- Banihani, S., Swedan, S., & Alguraan, Z. (2013). "Pomegranate and type 2 diabetes", *Nutrition Research*, 33, 341-348.
- Bhandari, P. (2015). "Pomegranate (Punica granatum L.) ancient seeds for modern cure? Review of potential therapeutic applications", *International Journal of Nutrition, Pharmacology, Neurologic Diseases*, 2(03), 171- 184
- Bialonska, D., Kasimsetty, S.G., Schrader, K.K., Ferreira, D. (2009). "The effect of pomegranate (Punica granatum L.) byproducts and ellagitannins on the growth of human gut bacteria", *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 57(18), 8344-8349.
- Choi J.G., Kang O.H., Lee Y.S., Chae H.S., Oh Y.C., Brice O.O., Kim M.S., ve ark. (2009). "In vitro and in vivo antibacterial activity of Punica granatum peels ethanol extract against salmonella", *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 17, 1-8.
- Choudhary, S., Kaurav, H., Chaudhary. G. (2021). "Kasani beej (cichorium intybus): ayurvedic view, folk view, phytochemistry and modern therapeutic uses", *International Journal for Research in Applied Sciences and Biotechnology*, 8(2), 114-25.
- Dahlawi, H., Jordan-Mahy, N., Clench, M., McDougall, G.J., Maitre, C.L. (2013). "Polyphenols are responsible for the proapoptotic properties of pomegranate juice on leukemia cell lines", *Food Sci Nutr*, 1(2), 196-208.

- Di Silvestro, R.A., Di Silvestro, D.J., Di Silvestro, D.J. (2009). "Pomegranate extract mouth rinsing effects on saliva measures relevant to gingivitis risk", *Phytotherapy Research.*, 23(8),1123-1127.
- Dünya Sağlık Örgütü. (2022). Avrupa Bölgesel Obezite Raporu. ISBN: 9789289057738. Erişim adresi: <https://www.who.int/europe/publications/i/item/9789289057738> Erişim tarihi: 13.08.2022
- El-Nemr, S.E., Ismail, I.A., Ragab, M. (2006). "Chemical composition of juice and seeds of pomegranate fruit", *Die Nahrung*, 34(7), 601-606.
- Esmailzadeh, A., Tahbaz, F., Gaieni I., Alavi-Majd, H., Azadbakht, L. (2006). "Cholesterol-lowering effect of concentrated pomegranate juice consumption in type 11 diabetic patients with hyperlipidemia", *International Journal for Vitamin and Nutrition Research*, 76 (3), 147-151
- Fadavi, A., Barzegar, M., Aziz, H. (2006). "Determination of fatty acids and total lipid content in oil seed of 25 pomegranate varieties grown in Iran", *Journal of Food Composition and Analysis*, 19, (6-7), 676-680.
- Ge, S., Duo, L., Wang, J., GegenZhula, Yang, J., Li, Z., Tu, Y. (2021). "A unique understanding of traditional medicine of pomegranate, *Punica granatum* L. and its current research status", *J Ethnopharmacol*, 10, 271, 113877.
- Grabez, M., Skrbic, R., Stojiljkovic, M. P., Rudic-Grujic, V., Paunovic, M., Arsic, A., ve ark. (2020). "Beneficial effects of pomegranate peel extract on plasma lipid profile, fatty acids levels and blood pressure in patients with diabetes mellitus type-2: a randomized, double-blind, placebo-controlled study", *J Funct Foods*, 64, 103692.
- Guerra-Vazquez, C. M., Martinez-Avila, M., Guajardo-Flores, D., Antunes-Ricaro, M. (2022). "Punicic acid and its role in the prevention of neurological disorders: a review", *Foods*, 11,252.
- Haghighian, H.K., Rafraf, M., Hemmati, S., Haghavan, S., Asghari-Jafarabadi, M. (2021). "Effects of pomegranate (*Punica granatum* L.) peel extract supplementation on serum lipid profile and oxidative stress in obese women with knee osteoarthritis: A double blind, randomized, placebo controlled study", *Advances in Integrative Medicine*, 8(2), 107-113.
- Halliwell, B., Zhao, K., Whiteman, M.L. (2000). "The gastrointestinal tract: a major site of antioxidant action?", *Free Radical Research*, 33(6), 819-830.
- Haidari, M., Ali, M., Casscells, S.W., Madjid, M. (2009). "Pomegranate (*Punica granatum*) purified polyphenol extract inhibits influenza virus and has a synergistic effect with oseltamivir", *Phytomedicine*, 16(12), 1127-1136.

- Hayouni, E., Miled, K., Boubaker, S., Bellasfar, Z., Abedrabba, M., Iwaski, H. (2011). "Hydroalcoholic extract based-ointment from *Punica granatum* L. peels with enhanced in vivo healing potential on dermal wounds", *Phytomedicine*, 18, 976-984.
- Heber, D., Seeram, N.P., Wyatt, H., Henning, S.M., Zhang, Y., Ogden, L.G., Dreher, M., ve ark. (2007). "Safety and antioxidant activity of a pomegranate ellagitannin-enriched polyphenol dietary supplement in overweight individuals with increased waist size", *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 55(24), 10050-10054.
- Holland, D., Hatib, K., Bar-Ya'akov, I. (2009). "Pomegranate: botany, horticulture, breeding". *Hortic. Rev*, 35 (2), 127–191.
- Huang, T.H.W., Peng, G., Kota, B.P., Li, G.Q., Yamahara, J., Roufogalis, B.D., ve ark. (2005). "Anti-diabetic action of *Punica granatum* flower extract: activation of PPAR-g and identification of an active component", *Toxicology and Applied Pharmacology*, 207(2), 160-169.
- Ignarro. L.J., Byrns, R.E., Sumi, D., de Nigris, F., Napoli, C. (2006). "Pomegranate juice protects nitric oxide against oxidative destruction and enhances the biological actions of nitric oxide", *Nitric Oxide*, 15(2), 93-102.
- Isha, K., Hemlata, K., Gitika, C. (2021). "Punica granatum L. (Dadim), Therapeutic Importance of World's Most Ancient Fruit Plant", *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 11(3), 113-121
- Jaiswal, V., Der Marderosian, A., Porter, J.R. (2010). "Anthocyanins and polyphenol oxidase from dried arils of pomegranate (*Punica granatum* L.)", *Food Chemistry*, 118(1), 11-16.
- Jurenka, J. S. (2008). "Therapeutic applications of pomegranate (*Punica granatum* L.): a review" *Altern. Med. Rev*, 13, 128–144.
- Kasimsetty, S.G., Bialonska, D., Reddy, M.K., Ma, G., Khan, S.I., Ferreira, D. (2010). "Colon cancer chemopreventive activities of pomegranate ellagitannins and urolithins", *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 58, 2180-2187.
- Khalil, E. A. M. (2004). "A hepatoprotective effect of an aqueous extract of pomagranate (*Punica granatum* L.) rind against acetaminop hen treated rats", *EJHM*, 16, 112-18.
- Khan, N., Hadi, N., Afaq, F., Syed, D.N., Kweon, M.H., Mukhtar, H. (2007). "Pomegranate fruit extract inhibits prosurvival pathways in human A549 lung carcinoma cells and tumor growth in athymic nude mice", *Carcinogenesis*, 28(1), 163-173.
- Khateeb, J., Gantman, A., Kreitenberg, A. J., Aviram, M., & Fuhrman, B. (2010). "Paraoxonase 1 (PON1) expression in hepatocytes is upregulated by pomegranate polyphenols: a role for PPAR-gamma pathway", *Atherosclerosis*, 208, 119–125.

- Khwairakpam, A.D., Bordoloi, D., Thakur, K.K., Monisha, J., Arfuso, F., Sethi, G., Mishra, S., Kumar, A.P., Kunnumakkara, A.B. (2018). "Possible use of punica granatum (pomegranate) in cancer therapy", *Pharmacol. Res.*, 133, 53–64.
- Koyama, S., Cobb, L.J., Mehta, H.H., Seeram, N.P., Heber, D., Pantuck, A.J., Cohen, P. (2010). "Pomegranate extract induces apoptosis in human prostate cancer cells by modulation of the IGF-IGFBP axis", *Growth Hormone & IGF Research*, 20(1), 55-62.
- Kozirolek, M., Alcaro, S., Augustijns, P., Basit, A., Grimm M., Hens B., ve ark. (2019). "The mechanisms of pharmacokinetic food-drug interactions- a perspective from the UNGAP group", *European Journal of Pharmaceutical Sciences:Official Journal of the European Federation for Pharmaceutical Sciences*,134, 31-59.
- Kulkarni, A.P., Mahal, H.S., Kapoor, S., Aradhya, S.M. (2007). "In-vitro studies on the binding, antioxidant, and cytotoxic actions of punicalagin", *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 55, 1491-1500.
- Kumagai, Y., Nakatani, S., Onodera, H., Nagatomo, A., Nishida, N., Matsuura, Y., Kobata, K., & Wada, M. (2015). "Anti-glycation effects of pomegranate (punica granatum l.) fruit extract and its components in vivo and in vitro", *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 63 (35), 7760-7764.
- Kumar, M., Dandapat, S., Sinha, M.P. (2018). "Hepatoprotective activity of punica granatum leaf extract against carbon tetrachloride induced hepatotoxicity in rats", *Balneo Research Journal.*, 1; 9(1), 24-7.
- Kumar, N., Kumar N. S. (2018). "Functional properties of pomegranate (punica granatum l.)", *The Pharma Innovation Journal.*, 7(10), 71-81.
- Kumari, I., Hemlata, K., Gitika, C. (2021). "Punica granatum l. (dadim), therapeutic importance of world's most ancient fruit plant", *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 11(3), 113-121.
- Kurt, H. ve Şahin, G. (2013). "Bir ziraat coğrafyası çalışması: Türkiye'de nar (punica granatum l.) tarımı", *Marmara Coğrafya Dergisi*, 27, 551-574.
- Kyralan, M., Gölükcü, M., Tokgöz, H. (2009). "Oil and conjugated linolenic acid contents of seeds from important pomegranate cultivars (punica granatum L.) grown in Turkey", *Journal of the American Oil Chemists' Society*, 86(10), 985-990.
- Lansky, E.P., Newman, R.A. (2007). "Punica granatum (pomegranate) and its potential for prevention and treatment of inflammation and cancer", *Journal of Ethnopharmacology*, 109(2), 177-206.
- Lei, F., Zhang, X. N., Wang, W., Xing, D. M., Xie, W. D., Su, H., Du, L. J. (2007). "Evidence of anti-obesity effects of the pomegranate leaf extract in high-fat diet induced obese mice", *International Journal of Obesity*, 31, 1023–1029.

- Li, Y., Guo, C., Yang, J., Wei, J., Xu, J., Cheng, S. (2009). "Evaluation of antioxidant properties of pomegranate peel extract in comparison with pomegranate pulp extract", *Food Chemistry*, 96(2), 254-260.
- Mehdizadeh, T., Tajik, H., Mojaddar Langroodi, A., Molaei, R., Mahmoudian, A. (2020). "Chitosan-starch film containing pomegranate peel extract and thymus kotschyanus essential oil can prolong the shelf life of beef", *Meat Science*, 163, 1-11.
- Michicotl-Meneses, M.M., Thompson-Bonilla, Md.R., Reyes-López, C.A., García-Pérez, B.E., López-Tenorio, I.I., Ordaz-Pichardo, C., Jaramillo-Flores, M.E. (2021). "Inflammation markers in adipose tissue and cardiovascular risk reduction by pomegranate juice in obesity induced by a hypercaloric diet in wistar rats", *Nutrients*, 13(8), 2577.
- Mirdehghan, S.H., Rahemi, M. (2007). "Seasonal changes of mineral nutrients and phenolics in pomegranate (*Punica granatum* L.) fruit", *Scientia Horticulturae*, 111(2), 120-127.
- Mousavinejad, G., Emam-Djomeh, Z., Rezaei, K., Khodaparast, M.H.H. (2009). "Identification and quantification of phenolic compounds and their effects on antioxidant activity in pomegranate juices of eight Iranian cultivars", *Food Chemistry*, 115(4), 1274-1278.
- Nasiri, E., Hosseinimehr, S.J., Akbari, J., Azadbakht, M., Azizi, S. (2017). The Effects of *Punica granatum* Flower Extract on Skin Injuries Induced by Burn in Rats. *Adv Pharmacol Sci* 2017:3059745. doi: 10.1155/2017/3059745.
- Nekooian, A., Eftekhari, M. H., Adibi, S., Rajaeefard, A. (2014). "Effects of pomegranate seed oil on insulin release in rats with type 2 diabetes", *Iranian journal of medical sciences*, 39, 130-135.
- Newman, R.A., Lansky, E.P., Block, M.L. (2007). "Pomegranate: the most medicinal fruit. laguna beach, california: basic health publications", *A Wealth of Phytochemicals*, ISBN: 1591202108.
- Nizama-Chapoñan, A., Rodriguez-Liñan, O., Paucar-Menacho, L.M. (2020). "Pomegranate (*Punica granatum*): a functional superfruit with therapeutic properties", *Agroindustrial Science*, 10(3), 311 – 318.
- Olapour, S., Mousavi, E., Sheikhzade, M., Hoseininezhad, O., Najafzadeh, H. (2009). "Evaluation antidiarrheal effects of pomegranate peel extract", *Journal of the Iranian Chemical Society*, 6,115-143.
- Ozgul-Yucel, S. (2005). "Determination of conjugated linolenic acid content of selected oil seeds grown in Turkey", *Journal of the American Oil Chemists' Society*, 82(12), 893-897.
- Pacheco-Palencia, L.A., Noratto, G., Hingorani, L., Talcott, S.T., Mertens-Talcott, S.U. (2008). "Protective effects of standardized pomegranate (*Punica granatum* L.)

- polyphenolic extract in ultraviolet-irradiated human skin fibroblasts”, *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 56(18), 8434-8441.
- Paller, C.J., Ye, X., Wozniak, P.J., ve ark. (2013). “A randomized phase II study of pomegranate extract for men with rising PSA following initial therapy for localized prostate cancer”, *Prostate Cancer and Prostatic Dis.*, 16, 50–55.
- Pantuck, A.J., Leppert, J.T., Zomorodian, N., Aronson, W., Hong, J., Barnard, R.J., Seeram, N., Liker, H., ve ark (2006). “Phase II study of pomegranate juice for men with rising prostate-specific antigen following surgery or radiation for prostate cancer”, *Clinical Cancer Research*, 12(13), 4018-4026.
- Parmar, H.S., Kar, A. (2007). “Antidiabetic potential of citrus sinensis and punica granatum peel extracts in alloxan-treated male mice”, *BioFactors*, 31(1), 17-24.
- Pillai, N.R. (1992). “Anti-diarrhoeal activity of Punica granatum in experimental animals”, *International Journal of Pharmaceutical*, 30(3), 201-204.
- Ragab, T. Ahmed N., Eman, A., Al Shimaa S, Ahmed S., Mahmoud E., Mohamed, E. (2019). “Soft hydrogel based on modified chitosan containing Punica granatum peel extract and its nano-forms: Multiparticulate study on chronic wounds treatment”, *International of Biological Macromolecules*, 135, 407- 421.
- Ramanan, V. K., Saykin, A. J. (2013). “Pathways to neurodegeneration: mechanistic insights from GWAS in alzheimer’s disease, parkinson’s disease, and related disorders”, *Am. J. Neurodegener. Dis.*, 2,145-175.
- Sayed, S., Alotaibi, S. S., El-Shehawi, A. M., Hassan, M. M., Shukry, M., Alkafafy, M., Soliman, M. M. (2022). “The anti-inflammatory, anti-apoptotic, and antioxidant effects of pomegranate-peel extract against acrylamide induced hepatotoxicity in rats”, *Life*, 12, 224.
- Scalbert, A., Manach, C., Morand, C., Remesy, C., Jimenez, L. (2005). “Dietary polyphenols and the prevention of diseases”, *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 45(4), 287-306.
- Seeram, N. P. (2016). *Pomegranate Juice*. In *Handbook of Functional Beverages and Human Health* CRC Press, syf: 537-550.
- Seeram, N. P., Adams, L. S., Henning, S. M., Niu, Y., Zhang, Y., Nair, M. G., ve ark. (2005). “In vitro antiproliferative, apoptotic and antioxidant activities of punicalagin, ellagic acid and a total pomegranate tannin extract are enhanced in combination with other polyphenols as found in pomegranate juice”, *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 16(6), 360-367.
- Seeram, N.P., Henning, S.M., Zhang, Y., Suchard, M., Li, Z., Heber, D. (2006). “Pomegranate juice ellagitannin metabolites are present in human plasma and some persist in urine for up to 48 h”, *Journal of Nutrition*, 136(10), 2481-2485.

- Sreeja, S., Santhosh Kumar, T.R., Lakshmi, B.S., Sreeja, S. (2012). "Pomegranate extract demonstrate a selective estrogen receptor modulator profile in human tumor cell lines and in vivo models of estrogen deprivation", *J Nutr Biochem*, 23(7), 725-32.
- Sharma, J. ve Maity, A. (2010). "Pomegranate phytochemicals: nutraceutical and therapeutic values", *Fruit, Vegetable and Cereal Science and Biotechnology*, 4(2), 56-76.
- Simmler, C., Graham, J.G., Chen, S.N., Pauli, G.F. (2018). "Integrated analytical assets aid botanical authenticity and adulteration management", *Fitoterapia*, 1; 129, 401-14.
- Song, H., Shen, X., Chu, Q., Zheng, X. (2022). "Pomegranate fruit pulp polyphenols reduced diet-induced obesity with modulation of gut microbiota in mice", *J Sci Food Agric.*, 102, 1968–1977.
- Sreeja, S., Kumar, T.R.S., Lakshmi, B.S., Sreeja, S. (2012). "Pomegranate extract demonstrate a selective estrogen receptor modulator profile in human tumor cell lines and in vivo models of estrogen deprivation", *J. Nutr. Biochem*, 23 (7), 725–732.
- Stefanou, V., Timbis, D., Antonopoulos, D., Papatheodorou, S., Panourgias, G., Gouti, A., Makri, M., Andreou, A., Lougovois, V. (2021). "Pomegranate as an anti-viral agent and immune system stimulant", *Int. J. Adv. Res. in Microbiology and Immunology*, 3 (1), 1-12.
- Sturgeon, S.R., Ronnenberg, A.G. (2010). "Pomegranate and breast cancer: possible mechanisms of prevention", *Nutrition Reviews*, 68, 122-128.
- Sun, W., Yan, C., Frost, B., Wang, X., Hou, C., Zeng, M. vd. (2016). "Pomegranate extract decreases oxidative stress and alleviates mitochondrial impairment by activating AMPK-Nrf2 in hypothalamic paraventricular nucleus of spontaneously hypertensive rats", *Scientific Reports*, 6, 34246.
- Syed, D.N., Afaq, F., Mukhtar, H. (2007). "Pomegranate derived products for cancer chemoprevention", *Seminars in Cancer Biology*, 17(5), 377-385.
- Syed, D.N., Malik, A., Hadi, N., Sarfaraz, S., Afaq, F., Mukhtar, H. (2006). "Photochemopreventive effect of pomegranate fruit extract on UVA-mediated activation of cellular pathways in normal human epidermal keratinocytes", *Photochemistry and Photobiology*, 82(2), 398-405.
- Szkudelski, T. (2001). "The mechanism of alloxan and streptozotocin action in β cells of the rat pancreas", *Physiological Research*, 50(6), 536-546.
- Şimşek, M. ve İkinci, A. (2017). "Narın (*punica granatum l.*) insan sağlığına etkileri", *Harran Tarım ve Gıda Bilimleri Dergisi*, 21(4), 494-506.
- Tanaka, T., Sugie, S. (2008). "Inhibition of colon carcinogenesis by dietary non-nutritive compounds", *Journal of Toxicologic Pathology*, 20(4), 215-235.

- Tezcan, F., Gultekin- Ozguven, M., Diken, T., Ozcelik, B., Erim, F.B. (2009). "Antioxidant activity and total phenolic, organic acid and sugar content in commercial pomegranate juices", *Food Chemistry*, 115(3), 873-877.
- Tiwari, S. (2012). "Punica granatum- A 'Swiss Army Knife' in the field of ethnomedicines", *J Nat Prod.*, 5, 4.
- Tran, H.N., Bae, S.Y., Song, B.H., Lee, B.H., Bae, Y.S., Kim, Y.H., Lansky, E.P., Newman, R.A. (2010). "Pomegranate (Punica granatum) seed linolenic acid isomers: concentration-dependent modulation of estrogen receptor activity", *Endocr Res.*, 35(1), 1-16.
- Turk, G., Sonmez, M., Aydin, M., Yuce, A., Gur, S., Yksel, M., ve ark. (2008). "Effects of pomegranate juice consumption on sperm quality, sperm at genic cell density, antioxidant activity and testosterone level in male rats", *Clinical Nutrition*, 27(2), 289-296.
- Turk, G., Sonmez, M., Ceribasi, A.O., Yuce, A., Atessahin, A. (2010). "Attenuation of cyclosporine A-induced testicular and spermatozoal damages associated with oxidative stress by ellagic acid", *International Immunopharmacology*, 10(2), 177-182.
- Turrini, E., Ferruzzi, L., & Fimognari, C. (2015). "Potential effects of pomegranate polyphenols in cancer prevention and therapy", *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 938475.
- Türk Gıda kodeksi Takviye Edici Gıdalar Tebliği. (2022). Erişim adresi: <https://www.tarimorman.gov.tr/GKGM/Duyuru/473/Mevzuat-Taslagi-Takviye-Edici-Gidalar-Yonetmeli>. Erişim tarihi: 15.08.2022
- TMMOB Ziraat Mühendisleri Odası, Nar Raporu. Erişim adresi: https://www.zmo.org.tr/genel/bizden_detay.php?kod=32164&tipi=38&sube=0. Erişim tarihi: 15.08.2022
- Ulusal Gıda Kompozisyonu Veri Tabanı (TURKOMP). Erişim adresi: <http://www.turkomp.gov.tr/food-369>
- Walle, T., Browning, A.M., Steed, L.L., Reed, S.G., Walle, U.K. (2005). "Flavonoid glucosides are hydrolyzed and thus activated in the oral cavity in humans", *Journal of Nutrition*, 135(1), 48-52.
- Wang, D., Ozen, C., Abu-Reidah, I. M., Chigurupati, S., Kumar Patra, J., Horbanczuk, J. O., r Józwik, A., Tzvetkov, N. T., Uhrin, P., Atanasov, A. G. (2018). "Vasculoprotective effects of pomegranate (punica granatum l.)", *Frontiers in Pharmacy*, 9, 544.
- Widmer, R., Ziaja, I., Grune, T. (2006). "Protein oxidation and degradation during aging: Role in skin aging and neurodegeneration", *Free Radical Research*, 40(12), 1259-1268.

- Van Elswijk, D.A., Schobel, U.P., Lansky, E.P., Irth, H., van der Greef, J. (2004). "Rapid dereplication of estrogenic compounds in pomegranate (*Punica granatum*) using on-line biochemical detection coupled to mass spectrometry", *Phytochemistry*, 65(2), 233-241.
- Vasconcelos, L.C., Sampaio, M.C., Sampaio, F.C., Higino, J.C. (2003). "Use of *Punica granatum* as an antifungal agent against candidosis associated with denture stomatitis", *Mycoses*, 46: (5-6), 192-196.
- Verardo, V., Garcia-Salas, P., Baldi, E., Segura-Carretero, A., Fernandez-Gutierrez, A., Fiorenza Caboni, M. (2014). "Pomegranate seeds as a source of nutraceutical oil naturally rich in bioactive lipids", *Food Research International*, 65, Part C, 445-452.
- Viuda-Martos, M., Fernández-López, J., & Pérez-Álvarez, J.A. (2010). "Pomegranate and its many functional components as related to human health: a review", *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 9(6), 635-654.
- Viuda-Martos, M., Fernández-López, J., & Pérez-Álvarez, J.A. (2008). "Antibacterial activity of lemon (*Citrus lemon* L.), mandarin (*Citrus reticulata* L.), grapefruit (*Citrus paradisi* L.) and orange (*Citrus sinensis* L.) essential oils", *Journal of Food Safety*, 28, 567-576.
- Vlachojannis, C., Zimmermann, B.F., Chrubasik-Hausmann, S. (2015). "Efficacy and safety of pomegranate medicinal products for cancer", *Evid Based Complement Alternat Med.*, 258598.
- Vroegrijk, I., Van Diepen, J., Van den Berg, S., Westbroek, I., Keizer, H., Gambelli, L., Hontecillas, R., Bassaganya-Riera, J., Zondag, G., Romijn, J., Havekes, L., Voshol, P. (2011). "Pomegranate seed oil, a rich source of punicic acid, prevents diet-induced obesity and insulin resistance in mice. *Food and chemical toxicology : an international journal published for the British Industrial Biological Research Association.* 49(6):1426-30.
- Vucic, V., Trchounian, A., Arsic, A., Grabez, M. (2019). "Composition and potential health benefits of pomegranate: a review", *Current Pharmaceutical Design*, 25(16), 1817-1827.
- Yuan, G., Sinclair, A.J., Xu, C., Li, D. (2009). "Incorporation and metabolism of punicic acid in healthy young humans", *Mol. Nutr. Food Res*, 53, 1336–1342.
- Zahin, M., Aqil, F., Ahmad, I. (2010). "Broad spectrum antimutagenic activity of antioxidant active fraction of *Punica granatum* L. peel extracts", *Mutation Research*, 703, 99-107.