

# Nar'ın (*Punica granatum*) terapötik etkileri

## Therapeutic use of pomegranate (*Punica granatum*)

Bedriniam Yılmaz<sup>1</sup>, Coşkun Usta<sup>1</sup>

### Özet

*Punicaceae* ailesinin önemli bir üyesi olan nar; (*Punica granatum*) antik dönemden beri tanınan, mistik özelliklere sahip, diğerlerinden oldukça farklı bir meyvedir. Nar, binlerce yıldır farklı kültürler tarafından oldukça yaygın olarak kullanılan, herhangi bir ciddi yan etkisi olmayan ve toplum tarafında oldukça güvenli kabul edilen bir bitkidir. Nar ağacı özellikle de meyvesi halk hekimliğinde yeri olan, medikal değeri keşfedilmesi gereken bir fitokimyasal kaynaktır. Nar ağacı ve meyvesi, değişik ilgi çekici farmakolojik etkilerle sahip anatomik bölümlerden oluşur; çekirdek, nar suyu, kabuk, yaprak, çiçek, ağaç kabuğu ve kök. Nar suyu ve meyve kabuğu güçlü antioksidan etki gösterir, nar suyu, kabuğu ve yağı zayıf östrejenik etkilidir. Nar suyu, kabuğu ve yağının tümör hücre çoğalması, döngüsü, invazyonu ve anjiogenez ile etkileşerek antikanser aktivite gösterdiği kanıtlanmıştır. İnsan ve hayvan çalışmaları, narın antiaterojenik, antioksidan, antikanserojenik ve antiinflamatuar etkilerini göstermiştir. Kanser, kardiyovasküler hastalıklar, diyabet ve ultraviyolenin zararlı etkilerinden koruyucu olarak kullanılabilme potansiyeli vardır. In vitro ve in vivo hayvan modellerinde artan sayıda deney, narın, kanser tedavisinde etkili olduğunu kanıtlamaktadır. Günümüzde, nar ekstralarının terapötik kullanımlarıyla ilişkili birçok çalışma sürdürülmektedir.

**Anahtar sözcükler:** Nar, terapötik kullanımı, *Punica granatum*.

### Summary

The pomegranate, *Punica granatum* L., an ancient, mystical, and highly distinctive fruit, is the predominant member of two species comprising the *Punicaceae* family. The pomegranate has been widely consumed in many different cultures for thousands of years, largely without incidents, and thus is considered generally safe by the general public. The pomegranate tree, *Punica granatum*, especially its fruit, possesses a vast ethnomedical history and represents a phytochemical reservoir of heuristic medicinal value. The tree/fruit can be divided into several anatomical compartments: seed, juice, peel, leaf, flower, bark, and roots, each of which has interesting pharmacologic activity. Juice and peels, for example, possess potent antioxidant properties, while juice, peel and oil are all weakly estrogenic. However, the use of juice, peel and oil have also been shown to possess anticancer activities, including interference with tumor cell proliferation, cell cycle, invasion and angiogenesis. In the human and animal studies, pomegranate has been shown to exert significant antiatherogenic, antioxidant, anticarcinogenic and anti-inflammatory effects. It is possible to use pomegranate in the prevention of cancer, cardiovascular disease, diabetes and ultraviolet radiation-induced skin damage. Increasing body of evidence has underscored the cancer preventive efficacy of pomegranate both in vitro and in vivo animal models. Currently, numerous clinical trials are in progress exploring the therapeutic potential of pomegranate extracts.

**Key words:** *Punica granatum*, therapeutic use, pomegranate.

**P**unicaceae ailesinin önemli bir üyesi olan nar; *Punica granatum*, diğer meyvelerden oldukça farklı, antik çağdan beri tanınan, mistik özelliklere sahip bir meyvedir. Birçok din kitabında üretkenlik, bolluk ve şans

simgesidir. Nar antik çağlarda değişik hastalıklara şifa olarak kullanılmıştır. Ayurveda tıbbında 'eczane bitki' olarak anılan nar, eski dönemlerde aft, diyare, ülser, parazitoz tedavisinde ve kuvvet verici olarak kullanılmıştır. Hindistan

<sup>1</sup> Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı, Araştırma Görevlisi, Antalya

<sup>2</sup> Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı, Prof. Dr., Antalya

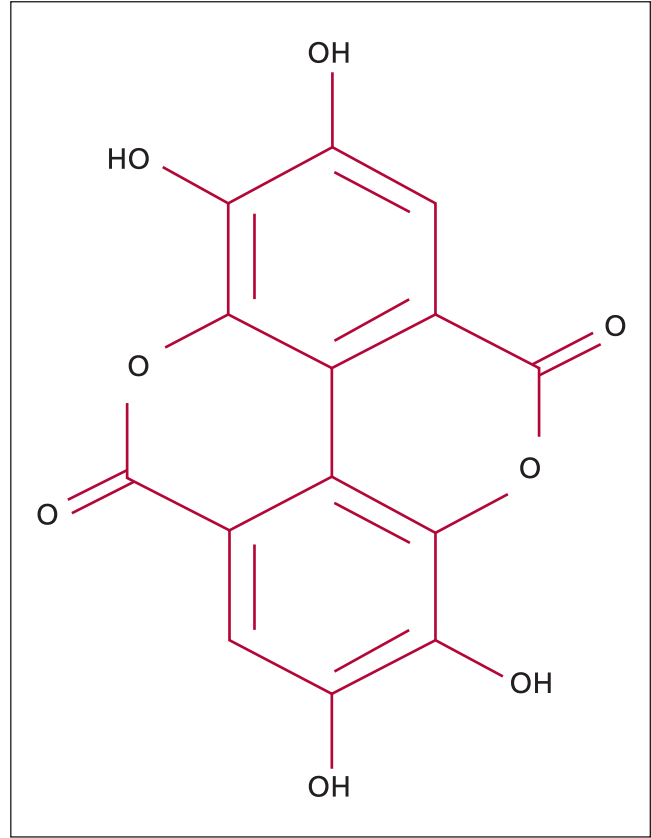
ve Ortadoğuda antidiyabetik olarak kullanıldığını gösteren kanıtlar vardır. Literatürde son yıllarda narın tedavideki yeri üzerine yayınlar artmaktadır. Narın geniş potansiyel terapötik etkileri arasında kanser, kalp-damar hastalıkları, diyabet, diş eti hastalıkları ve morötesi ışınlarından koruma sayılabilir. Diğer olası tedavi alanları infantil beyin iskemisi, Alzheimer hastalığı, artrit ve obezitedir.<sup>1</sup>

### Nar Meyvesinin İçeriği

Nar 3 bölümden oluşur: Tohum (ağırlığın %3'ü), suyu (ağırlığın %30'u) ve kabuk. Son yıllarda nar bileşenlerinin ve farmakolojik etki mekanizmalarının tanımlanmasında önemli ilerlemeler sağlanmıştır. Narın, meyvesinin, kabuğunun, kökünün ve yapraklarının terapötik özellikleri değişik çalışmalarda bildirilmiştir.<sup>2</sup> Nar bazı fenolik bileşikler açısından oldukça zengindir, flavonoidler (antosiyantinler, kateşinler ve diğer kompleks flavonoidler), taninler (punikalın, punisik asid, punikalagin, galagik asid, ellagik asid) içerir<sup>3</sup> (Şekil 1 ve 2). Nar tohumu şeker, doymamış çoklu yağ asidi, vitamin, polisakarid, polifenoller ve minerallerden zengindir. Nar yağı %80 oranında 18 karbonlu punisik asid, fitoöstrojen ve östron içerir. Nar suyu antioksidan polifenollerini bol miktarda barındırır<sup>4</sup> (Tablo 1).

### Nar Meyvesinin Biyokimyası ve Farmakokinetiği

Nar suyundaki fenolik bileşiklerin; antosiyantinlerin, emildiği hızla diğer bileşiklere metabolize olduğu in vitro saptanmıştır.<sup>5</sup> Nara antioksidan özelliğini suyundaki polifenol ve punikalaginler verir.<sup>6</sup> Narın emilimi ve biyoyararlanımına ilişkin bilgiler insanda yapılan üç çalışma



Şekil 1. Ellagik asidin kimyasal formülü.

ve bir olgu çalışmasından elde edilmiştir. Olgu çalışmasında, deneklere 180 mL nar suyu verildikten bir saat sonra plazma ellagik asid düzeyinin 31.9 ng/mL, plazma klirensinin 4 saat olduğu saptanmıştır. Bu veri, insanda nar suyu tüketimi sonrasında ellagik asidin emiliminin ilk doğrudan kanıttır. Aynı araştırma grubunun 18 sağlıklı gönüllüyü kapsayan çalışması da, benzer şekilde, ellagitaninlerin hızlı bir emilim ve plazma klirensine sahip olduğunu doğrulamış, nar suyu içilmesini izleyen 48 saatte idrarda metaboliti ürolitin'in bulunduğu gösterilerek narın



Şekil 2. Punisik asidin kimyasal formülü.

etkisinin uzun süreli olduğu kanıtlanmıştır. Bir diğer klinik çalışmada 6 sağlıklı kişiye 5 gün boyunca 4.37 g/L punikalagin ve 0.49 g/L antosiyanin içeren 1 litre nar suyu içirilmiş ve plazmada ürolitin A, ürolitin B ile tanımlanmamış üçüncü bir minör metabolit saptanmıştır. 24 saatlik idrarda, plazmadaki 3 metabolitin yanısıra bunların 3 aglikon metaboliti de bulunmuş, böylece metabolit sayısı 6'ya ulaşmıştır. Metabolitlerin idrarla maksimum atılım hızı 3-4 gündür. Nar suyunun, ürolitin A ve B metabolitleri oldukça önemlidir çünkü uzun süreli antioksidan etkiden sorumlu oldukları düşünülür.<sup>7</sup> Başka bir çalışmada, 11 sağlıklı erkek ve kadına üç gün süreyle polifenol ve antioksidan içermeyen, 330.4 mg punikalagin, 21.6 mg ellagik asid içeren nar ekstresi 800 mg'lık kapsül şeklinde verilmiş, plazmadaki bir saat sonraki ellagik asid  $C_{maks}$  ve  $T_{maks}$  değerleri (olgu sunumundakine yakın)  $33.8 \pm 12.7$  ng/mL bulunmuştur.

## Nar Meyvesinin Terapötik Etki Mekanizmaları

Nar, değişik mekanizmalarla çok sayıda terapötik yarar sağlamasına karşın birçok araştırmacı antioksidan, antikarsinojen ve antiinflamatuvar özelliklere odaklanmıştır.

### Antioksidan Etkileri

Nar suyundaki temel antioksidan polifenoller, ellagitaninler ve antosiyaninlerdir.<sup>6</sup> Antioksidan etkinin %92'sinden sorumlu ellagitaninler meyvenin kabuk ve özünde bol miktarda bulunur. Punikalaginler meyvedeki temel ellagitanindir ve in vivo olarak ellagik asid ve diğer küçük polifenollere parçalanırlar.<sup>8</sup> Narın sıkılmasıyla el-

de edilen nar suyu, yüksek miktarda suda çözünebilen punikalagin içerir, ve saklama koşullarına bağlı olarak bu düzeyi uzun süre koruyabilir.<sup>6,9</sup> 180 ml nar suyu 25 mg ellagik asid içerir, içildikten 1 saat sonra plazmadaki konsantrasyonu 32 ng/ml'dir, 1 saat içinde bütün vücut sıvılarında saptanır, 4 saat içinde hızla atılır.<sup>8,10</sup> Bu polifenollerden oldukça stabil olan ellagik asid biyomarker olarak kabul edilir.<sup>11</sup> Nar suyunun ve çekirdek ekstraktlarının, kırmızı üzüm ve yeşil çaydan 2-3 kat fazla antioksidan etki gösterdiği in vitro kanıtlanmıştır. Hayvan çalışmalarında nar ekstraktlarının serbest oksijen radikallerini uzaklaştırdığı, makrofajlardaki oksidatif stresi ve lipid peroksidasyonunu azalttığı, yaşlı insanlarda plazma antioksidan kapasitesini artırdığı gösterilmiştir. Karbontetraklorür ile karaciğer hasarı oluşturulmuş sıçanları kontrol grubu ile karşılaştıran farklı çalışmalarda, nar kabuğu ekstresi ile önceden tedavi edilen karaciğer hasarlı deneklerde, lipid peroksidasyonunun %54 oranında azaldığı gösterilmiştir. İnsan araştırmalarında nar özünün antioksidan kapasitesinin, elma özünden daha fazla olduğu saptanmıştır. Guo ve arkadaşları, sağlıklı yaşlı deneklere 4 hafta boyunca günde 250 mL nar suyu verildiğinde, plazmanın antioksidan kapasitesinin 1.33 mmol'den 1.46 mmol'e çıktığını, elma suyunun ise anlamlı bir artışa yol açmadığını saptamışlardır. Elma suyu içen deneklerle karşılaştırıldığında nar suyu içenlerde, inflamatuvar hastalıklarda oksidan/antioksidan bariyeri bozulmasının belirteci plazma karbonil içeriğinde anlamlı bir azalma gösterilmiştir. Gruplar arasında plazma vitamin E, askorbik asid ve azalmış glutatyon değerlerinde anlamlı bir farklılık bulunmamış, bu etkiden nar fenollerinin sorumlu olacağı sonucuna varılmıştır.

**Tablo 1.** Nar bileşenlerinin içeriği

Narın bölümleri	İçeriği
Nar suyu	Antosiyanin, glukoz, askorbik asid, ellagik asid, gallik asid, kateşin, aminoasitler, demir, mineraller
Nar yağı	%95 punisik asid, ellagik asid, diğer yağ asitleri, steroller
Nar kabuğu	Fenolik punikalaginler, gallik asid, kateşinler, flavonoller, antosiyanidinler
Nar yaprağı	Taninler, flavon glikozidler
Nar çiçeği	Gallik asid, ursolik asid
Nar ağacı kökü ve kabuğu	Ellagitaninler, piperidin alkaloidleri

### Antikarsinogen Etkileri

Farklı prostat kanser hücre kültürlerindeki in vitro deneyler değişik nar ekstralarının (meyve suyu, tohum yağı, kabuğu) prostat kanser hücrelerinin yayılmasını, çoğalmasını ve tümörün büyümesini güçlü bir şekilde baskıladığını göstermiştir. Bu çalışmalar, meyvenin değişik bölümlerinin ekstralarının birlikte kullanımının, tek bir ekstreten daha etkili olduğunu da göstermiştir. Hayvan deneyleri, narın potansiyel antikanser etki mekanizmasını da ortaya çıkarmıştır. Farelere prostat kanseri PC-3 hücre soyu yerleştirilerek yapılan iki çalışmada, nar ekstresinin hücre büyümesini baskıladığı, düzenleyici proteinleri modüle ederek apoptozu uyardığı gösterilmiştir. İn vitro deneylerde hastaların plazma ve serum prostat kanseri hücreleri sayılarında anlamlı azalma, apoptozda anlamlı artış gösterilmiştir. Nardaki polifenollerin alınmasıyla, nitrik oksidin zararlı etkilerinden korunma ve PSA değerlerindeki azalma arasında anlamlı bir ilişki görülmüştür. Nar, prostat kanserinde antiproliferatif, apoptotik, antioksidan ve olasılıkla antiinflamatuvar etki göstermektedir.

### Anti-inflamatuvar Etki Mekanizması

Nar suyunun nitrik oksidin oksidatif yıkımını önleyerek antioksidan ve antiinflamatuvar etkileri desteklediği gösterilmiştir.<sup>12</sup> İn vitro deneylerde soğuk baskı ile elde edilen nar tohumu yağının siklooksijenaz ve lipooksijenaz enzimlerini baskıladığı gösterilmiştir. Diğer bir in vitro çalışmada nar meyve ekstresinin osteoartrit eklemlerde yüksek düzeyde bulunan ve hücre dışı eklem matriksinin yapım ve yıkımında rol oynayan kolajenaz enzimlerinin alt grubu matriks metalloproteinazlarını belirgin şekilde baskıladığı gösterilmiştir. İnsan femuru osteoartrit kondrositlerinin nar ekstresiyle önceden tedavisiyle interlökin-1, ile uyarılmış proteoglikanın yıkımı, hücresel düzeyde matriks metalloproteinazlarının yapımı ve mitojenle-aktive edilen protein kinazların (matriks metalloproteinazlarının yapımında rol oynayan sinyal transdüksiyon molekülleri) fosforilasyonu ve aktivasyonu baskılanmıştır. Osteoartrit kondrosit kültürlerinde nar ekstresinin kolajen yıkımını önlediği, belki de osteoartritli hastalarda eklem yıkımının baskılanabileceği gösterilmiştir. Ancak narın anti-inflamatuvar etkileri henüz klinik çalışmalarla gösterilememiştir.<sup>11</sup>

### Diğer Etkileri

Hiperlipemili tip 2 diyabetiklerdeki bir pilot çalışma, yoğunlaştırılmış nar suyunun, kolesterol emilimini azalttığı, kolesterolün dışkı ile atılımını artırdığı, kolesterol metabolizmasında rol oynayan enzimlere yararlı etkiler gösterdiği bulunmuştur. Aynı çalışmada, total ve LDL kolesterol düzeyinde anlamlı azalma ile birlikte total/HDL ve LDL/HDL kolesterol oranında düzelmeye sağlanmıştır. Hipertansiyonlu hastalarda nar suyunun serum anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) aktivitesini baskıladığı gösterilmiştir. Böylece sistolik kan basıncını düşüren ve kalp-damar hastalıklarına karşı potansiyel bir koruyucu etki söz konusudur. Hayvan çalışmalarında nar ekstralarının insülin duyarlılığını düzeltip, glukozidazı baskılayarak sükrözün glükoza dönüşümünü azalttığı, hücrelerinin rejenerasyonu ile kan şekerini düşürdüğü bulunmuştur.

### Klinik Uygulamalar

#### Prostat Kanseri

ABD ve diğer Batı ülkelerinde erkeklerde en fazla ölüm yol açan ikinci kanser türü prostat kanseridir. İn vitro çalışmalarda, nar meyvesi ekstralarının prostat kanseri hücrelerinin büyümesini baskıladığı, oldukça agresif olan PC-3 prostat kanseri hücreleri de dahil olmak üzere, çeşitli primer prostat kanseri hücrelerinin apoptozunu uyardığı, PC-3 hücrelerinin yayılım potansiyelini baskıladığı ve DU-145 prostat kanser hücrelerinin çoğalmasını yavaşlattığı gösterilmiştir. Malik ve arkadaşları, nar ekstresinin, PC-3 prostat kanser hücre soyunda, hücre büyümesini doza bağımlı olarak (10-100 µg/ml 48 saat) baskıladığını göstermişlerdir. Nar suyunun, Bax/Bcl-2 oranını artırıp hücreyi apoptozu yönelterek kanser hücrelerini baskıladığı ileri sürülmektedir. Apoptozu neden olan diğer bir mekanizma, kanser hücrelerinin çoğalma fazı G1-S evresinde durdurulması ve apoptotik sürecin işlemesidir. Burada hücre çoğalmasında rol oynayan siklin D ve E'nin siklin kinaz baskılayıcılarının etkisi söz konusudur.<sup>13</sup> Lansky ve arkadaşları, eşit miktarlarda bir araya getirdikleri nar bileşenlerinin DU-145 prostat kanser hücrelerinin matrikse yayılmasını %99 oranında baskıladığını göstermişlerdir. Nar yağı ya da suyu ekstraları tek başına verildiğinde hücre invazyonu-

nu %60, birlikte verildiğinde %90 baskılamaktadır.<sup>14</sup> Farelerde, nar kabuğu ektresinin prostat tümörü büyümesini engellediği ve PSA düzeylerini azalttığı gösterilmiştir.<sup>15</sup> Aynı araştırmacılar, yineleyen prostat kanserli, yüksek PSA'lı erkeklerde iki aşamalı bir faz II klinik araştırma yürüttüler. Önceden cerrahi işlem ya da radyoterapi gören ve yüksek PSA'lı hormon terapisi görmemiş, metastazı olmayan gruba toplam 8 ons nar suyu (570 mg total polifenol gallik asid eşdeğeri) başlanarak PSA düzeyi, serum lipid peroksidasyonu ve nitrik oksid düzeyi, prostat kanseri hücresinde çoğalma ve apoptoz indüksiyonuna bakılmıştır. Hastaların %35'inde PSA düzeyi düşmüş, 46 hastanın 4'ünde (%8.7) nesnel yanıt ölçütü ve PSA düzeyinin %50'den fazla azaldığı görülmüştür. Hastaların serum oksidatif stresleri ortalama %40 azalmış, buna serum lipid peroksidasyonunda anlamlı azalmalar eşlik etmiştir.<sup>9</sup> ay sonra bazal PSA değerleri ile anlamlı korelasyon gösteren nitrik oksid serum metabolitleri ölçülmüş, ortalama %23 artış saptanmıştır. Çalışmanın 9. ayında hücre büyümesinin hastaların %84'ünde %12 azaldığı saptanmıştır. Hastaların %75'inde apoptoz ortalama %17.5 artmıştır. Bu çalışma nar ve bileşenlerinin özellikle tekrarlayan yüksek PSA düzeyli prostat kanserinin tedavisinde umut verici olduğuna işaret etmektedir; faz III çalışmaları halen sürmektedir.<sup>16</sup>

### Diğer Kanser Türleri

Nar ekstrelerinin çeşitli kanser hücre kültürlerindeki etkileri in vitro araştırılmıştır. Punikalagin, ellagik asit, nar tanninleri ve nar suyunun çeşitli hücre kültürlerindeki etkilerini araştıran bir çalışmada hücre sayılarının azaldığı saptanmıştır.<sup>17</sup> HT-29 kolon kanseri hücrelerinde nar tanninleri veya konsantre nar punikalaginleriyle kanserde olumlu etkiler elde edilmiştir. Bu etkiler narın antiinflamatuar ve antikarsinojen aktivitesinin birlikte olumlu etki yaratacağını ortaya koymaktadır.<sup>18</sup>

Nar bileşenlerinin, meme kanseri hücre kültürlerinde damar oluşumunu, tümör büyümesini, hücre çoğalmasını ve invazyon yeteneğini etkin bir şekilde baskıladığı, apoptozu indüklediği gösterilmiştir.<sup>19-22</sup> Özellikle nardaki polifenollerin aromataz enzimini baskılayarak aktif öströjen biyosentezini bloke ettiği, bazı meme kanseri hücre soyularında yararlı etkilerinin olduğu saptanmıştır.<sup>19</sup> Mayalanmış nar suyunun taze nar suyuna oranla daha fazla etkili

olduğu gösterilmiştir. Aynı şekilde nar yağının da mayalanmış nar suyundan daha etkili olduğu saptanmıştır.<sup>21,22</sup>

İnsan akciğer karsinom hücrelerinde nar ektresinin doza bağımlı bir şekilde kanser hücresi yaşam süresini azalttığı gösterilmiştir.<sup>23</sup> Başka bir çalışmada, içme suyuna nar ekstresi katılan farelerin yalnızca karsinojen alan grupla karşılaştırıldığında akciğer tümörlerinin daha iyi seyrettiği görülmüştür. Bu çalışmada, narın değişik kanserlerde rol oynayan MAPK, PI3K/AKT ve NFκB sinyal yolağını belirgin bir şekilde baskıladığı da gösterilmiştir.<sup>24</sup> Bu çalışmalardan, narın, ileride, akciğer kanserinin tedavisinde kullanılabileceği sonucuna varılmaktadır. Farelerde, nar meyve ektresinin akciğer ve deri kanseri modellerinde tümör oluşumunu baskıladığı saptanmıştır. Çekirdek yağında temel olarak bulunan punisik asid ve trienoik asid çok düşük dozlarda dahi antikarsinojen özelliğe sahiptir. Akciğer kanseri araştırmasında farelere ağızdan verilen nar ektresinin akciğer tümörü büyümesinde anlamlı azalmaya neden olduğu saptanmıştır.

Nar bileşenlerinin güneş ışınlarındaki morötesi A ve B'nin zararlı etkilerine karşı koruyucu olduğunu gösteren çalışmalar vardır.<sup>25,26</sup> Deri kanseri oluşturulmuş farelerde topikal nar ekstresi uygulamasının deri tümörü ve cilt kanseri insidansını önemli ölçüde azalttığı saptanmıştır; bu etkiden inflamasyon (COX-2, MAPKs, NFκB) ve tümör proliferasyon belirteci ornitin dekarboksilazın baskılanmasının sorumlu olduğu düşünülmektedir.<sup>3,27,28</sup>

HL-60 insan lösemi hücre kültürlerinde hücresel farklılaşmayı düzenlediği ve çoğalmayı baskıladığı doğrulanmış, flavonoidden zengin nar ekstrelerinin hücre farklılaşması üzerine benzer etki gösterdiği bilirse de, çalışmada, bu etkide başka bir mekanizmanın rol oynayabileceği ileri sürülmektedir.

### Ateroskleroz

Ateroskleroz atardamar duvarında oksidatif stres ve bir seri inflamatuvar olayın rol oynadığı dejeneratif bir hastalıktır.<sup>29</sup> İn vitro insan ve hayvan çalışmalarında çeşitli nar bileşenlerinin aterosklerozu önleyici ve azaltıcı etkisi araştırılmıştır. Endotel fonksiyonu ve NO biyokimyası konusunda en önemli araştırmacılarından Louis J. Ignarro nar suyu ve diğer meyve sularının endotel fonksiyonu üzerine etkilerini araştırmışlardır. Üzüm ya da yaban

mersini ile karşılaştırıldığında daha yüksek antosiyanin flavonoidleri ve yüksek total flavonoid içeren nar suyunun, oldukça düşük konsantrasyonlarda dahi antioksidan kapasiteye sahip olduğu bulunmuştur. Sıçan aortu düz kas hücrelerinde nar suyunun nitrik oksid sentetaz (eNOS) yapımını etkilemeksizin nitrik oksidin antiproliferatif etkisini artırdığı ve nitrik oksidi serbest radikallerin yıkıcı etkisinden koruduğu gösterilmiştir. Aviram ve arkadaşları apolipoprotein-E geni silinmiş aterosklerotik farelere nar ekstresinin verilmesinin aterogenezi baskılamada olumlu etkisini saptadılar. 4 aylık apolipoprotein-E geni silinmiş farelere ateroskleroz sonrasında 3 ay boyunca nar suyuna göre 8 kat daha yüksek polifenol konsantrasyonuna sahip nar ekstresi verilmiş, total makrofaj peroksid düzeyi %27, hücresel lipid peroksid düzeyi %42, okside LDL'nin periton makrofaj alımı %19 azalmıştır. Nar bileşenleriyle yapılan son çalışmalarda 3 aylık aterosklerozlu fare modellerinde ateroskleroz lezyonlarında oldukça anlamlı azalma saptanmıştır. Bu çalışmadan elde edilen ilginç bir bulgu, nar çiçeği ekstresinin total lif içeriğinin fazla olması nedeniyle aterosklerozun yanında serum kolesterol ve glukoz düzeylerini de belirgin olarak düşürmesidir. Nar yağının ateroskleroza etkisi gösterilememiştir.<sup>30</sup> Fare modellerinde ateroskleroza azaltıcı etki saptanan çalışmalar da vardır.<sup>31-34</sup>

### Karotis Arter Stenozu

Uzun süreli, az sayıda hastada yapılan bir çalışmada, ciddi arter stenozlu (iç karotisi %70-90 daralmış) yaşları 65-75 arasındaki 19 hastanın 10'una bir yıl süreyle randomize 1.5 mmol total polifenol içeren 50 ml/gün nar suyu uygulanmıştır. Eko doppler analiziyle, nar suyu uygulanan deneklerde, sağ karotis arteri darlığının bir yılın sonunda, %35 azaldığı saptanmış, tedavi gören deneklerin beden kitle indeksinde değişiklik olmamış ve çalışma boyunca sistolik kan basıncı ortalama %16 azalmıştır.<sup>35</sup>

### Miyokard Perfüzyonu Üzerine Etkileri

Çift kör, randomize, plasebo kontrollü 39 hastayla yapılan bir çalışmada, 23 hastaya 3 ay boyunca günde 240 ml nar suyu, diğer gruba benzer renk, lezzet ve kaloride bir içecek verilmiştir. Başlangıçta, kontrol ve tedavi gruplarında stresle oluşan iskemi değerleri benzer iken 3. ayın sonunda plasebo grubunda stresle oluşan iskemi de-

ğerleri artmış, nar suyuyla tedavi edilen grupta ise azalmıştır. Plasebo grubunda anjina sıklığı %38 artmış, tedavi grubunda ise %50 azalmıştır. Bu çalışmanın sonuçları nar suyu uygulamasının stresle oluşan miyokard iskemisini azalttığını ve miyokard kanlanmasını düzelttiğini göstermiştir.<sup>1</sup>

### Diyabetes Mellitus

Huang ve arkadaşları diyabetik hayvan modellerinde nar çiçeği ekstresinin obez diyabetik sıçanlarda lipid profilleri ve kalp fibrozisi üzerine olumlu etkisini göstermişlerdir. Rosenblat ve arkadaşları, 4-10 yıldır tip 2 diyabet olan 10 hastada ve 10 sağlıklı kişide 3 ay boyunca 50 mL/gün nar suyunun oksidatif stres, kan şekeri ve yağ profiline etkisini araştırmışlardır. 3 aylık nar suyu kullanımından sonra trigliserid, HDL kolesterol, HbA1C, glukoz ya da insülin değerlerinde anlamlı bir etki görülmemiştir. Nar suyundaki lif oranının düşük olması nedeniyle etkili olmadığı düşünülmektedir. Ancak, diyabetik hastaların bazal değerleri ile karşılaştırıldığında insülin duyarlılığındaki düzelmeye belirti olan serum C-peptid düzeyi %23, lipid peroksid değeri %56 daha düşük bulunmuş, nar suyunun oksidatif stresi anlamlı olarak azalttığı gösterilmiştir. Araştırmacılar nar suyu kullanımının içindeki doğal şekere karşı diyabet parametrelerini olumsuz olarak etkilemediğini, içerdiği polifenollerle oksidatif stresi azaltarak aterojenezi olumlu etkilediği sonucuna varmışlardır.<sup>36</sup>

### Obezite

Şişman hiperlipidemik farelere beş hafta boyunca nar çiçeği ekstresi (400 veya 800 mg/kg/gün) uygulanması, vücut ağırlığı, yağ dokusu ağırlığı yüzdesi, enerji alımı, serum kolesterol, trigliserid, glikoz ve toplam kolesterol/HDL oranlarında anlamlı düşüşe neden olmuştur. Pankreatik lipaz aktivitesinin kısmen baskılanmasıyla yağ azalmış, bağırsak yağ emilimi de azalmıştır.

### Diğer Olası Etkileri

Farelerde yapılan araştırmalar nar suyu tüketiminin epididimal sperm konsantrasyonunu, spermatojenik hücre dansitesini, semifer tüplerin çapını ve sperm motilitesini düzelttiğini ve anormal sperm sayısını azalttığını göstermiştir.

Nar içeriğindeki polifenollerinin nöroprotektif özellikleri Alzheimer hastalığının hayvan modelinde değerlendirilmiştir. Alzheimer patolojisinin benzeri oluşturulan transgenik farelerde nar suyu uygulanmasıyla eriyebilir amiloid-beta birikmesinin ve hipokampal amiloidin azalması narın nöroprotektif etkisi olabileceğini göstermektedir. Kontrol hayvanları ile karşılaştırıldığında, bu hayvanların labirent ve yüzme öğrenme modelinde de daha etkili olduğu ortaya çıkmıştır.

## Potansiyel İlaç Etkileşimleri ve Yan Etkileri

Nar ve bileşenleri herhangi bir yan etkisi olmadan güvenle yüzyıllardır kullanılmakta ve günümüzde de bu konuda yapılan hayvan çalışmalarında nar ve içeriğinin oldukça güvenli olduğunu görülmektedir. Nar suyunda oldukça yoğun olarak bulunan antioksidan polifenol punikalagin ile sıçanlarda yapılan histopatolojik incelemelerde organlar üzerine toksik etkilerinin olmadığı görülmüştür. Gönüllü kilolu insanlarda yapılan bir araştırmada 28 gün süreyle 1420 mg/gün (870 mg gallik asit benzerleri) tablet şeklinde nar meyve ekstresi verildiğinde hiçbir yan etki veya olumsuz kan ve idrar laboratuvar değeri bildirilmemiştir. Karotis darlığı olan 10 hastadaki bir çalışmada 3 yıl süreyle 121 mg/L nar suyu tüketiminin karaciğer, kalp fonksiyonu ve kan kimyası üzerine herhangi bir toksik etkisi saptanmamıştır. Nar polifenol ekstrelerinin 1400 m'a kadar güvenli olacağı klinik çalışmalardan anlaşılmaktadır.<sup>11</sup> Ancak bu çalışmaların yanı sıra nar kabuğunun ve içindeki beyaz kısmının kaynatılıp içilmesi sonucunda içindeki tanninler ve alkaloidler nedeniyle mide irritasyonu yapabildiği bildirilmiştir.<sup>37</sup> Meyve ekstrelerinin iç organlarda konjestiyona ve kreatin düzeyi artışına yol açtığı gösterilmiştir.<sup>38</sup> Narın meyve olarak tüketilmesi sırasında alerjik reaksiyonlar görülebilir.<sup>39-41</sup> Nar çekirdeğinin kronik kullanımıyla özofagus kanseri de bildirilmiştir.<sup>42,43</sup>

## Sonuç

Narın çok sayıda tedavi edici etkisi üzerine ciddi bir ilgi oluşması nedeniyle son yıllarda çok sayıda in vitro hayvan ve klinik çalışma yapılmaktadır. Nar kırmızı şaraptan daha güçlü, yeşil çayla ise eşit derecede antioksidan bir meyvedir. Antikanserojen ve antiinflamatuvar özellikleri

dışında değişik kanserlerin ve kalp-damar hastalıklarının tedavisine yardımcı olarak kullanılabileceği bildirilmiştir. Nar ekstrelerinin Alzheimer hastalığı, osteoartrit, obezitede kullanımı söz konusu olabilir. Nar ve bileşenlerinin terapötik etkileriyle ilişkili çok sayıda klinik çalışma devam etmektedir. Bütün bu çalışmaların sonucunda nar ve bileşenlerinin tıbbın hizmetine çok daha bilinçli bir şekilde sunulacağı düşünülmektedir.

## Kaynaklar

- Jurenka J. Therapeutic applications of pomegranate (*Punica granatum L.*). *Alternative Medicine Review* 2008; 13:128-44.
- Lansky EP, Newman RA. *Punica granatum* (pomegranate) and its potential for prevention and treatment of inflammation and cancer. *J Ethnopharmacol* 2007; 109: 177-206.
- Afaq F, Saleem M, Krueger CG, Reed JD, Mukhtar H. Anthocyanin-and hydrolyzable tannin-rich pomegranate fruit extract modulates MAPK and NF-kappaB pathways and inhibits skin tumorigenesis in CD-1 mice. *Int J Cancer* 2005; 113: 423-33.
- Xu J, Guo CJ, Yang JJ ve ark. Intervention of antioxidant system function of aged rats by giving fruit juices with different antioxidant capacities. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi* 2005; 39; 80-3.
- Perez-Icente A, Gil-Izquierdo A, Garcia-Viguera C. In vitro gastrointestinal digestion study of pomegranate juice phenolic compounds, anthocyanins, and vitamin C. *J Agric Food Chem* 2002; 50: 2308-12.
- Gil MI, Tomas-Barberan FA, Hess-Pierce B, Holcroft DM, Kader AA. Antioxidant activity of pomegranate juice and its relationship with phenolic composition and processing. *J Agric Food Chem* 2000; 48: 4581-9.
- Cerda B, Espin JC, Parra S, Martinez P, Tomas-Barberan FA. The potent in vitro antioxidant ellagitannins from pomegranate juice are metabolised into bioavailable but poor antioxidant hydroxy-6H-dibenzopyran-6-one derivatives by the colonic microflora of healthy humans. *Eur J Nutr* 2004; 43: 205-20.
- Seeram NP, Lee R, Heber D. Bioavailability of ellagic acid in human plasma after consumption of ellagitannins from pomegranate (*Punica granatum L.*) juice. *Clin Chim Acta* 2004; 348: 63-8.
- Seeram NP, Aviram M, Volkova N ve ark. Dietary polyphenols derived from pomegranates are potent antioxidants: evaluation in various in vitro models of antioxidation. 228th National Meeting of the American Chemical Society, 2004; 67: 49-56.
- Seeram NP, Henning SM, Zhang Y, Suchard M, Li Z, Heber D. Pomegranate juice ellagitannin metabolites are present in human plasma and some persist in urine for up to 48 hours. *J Nutr* 2006; 136: 2481-5.
- Basu A, Penugonda K. Pomegranate juice: a heart-healthy fruit juice. *Nutrition Reviews* 67: 49-56.
- Ignarro LJ, Byrns RE, Sumi D, de Nigris F, Napoli C. Pomegranate juice protects nitric oxide against oxidative destruction and enhances the biological actions of nitric oxide. *Nitric Oxide* 2006; 15: 93-102.
- Malik A, Afaq F, Sarfaraz S, Adhami VM, Syed DN, Mukhtar H. Pomegranate fruit juice for chemoprevention and chemotherapy of prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci* 2005; 102: 14813-8.
- Lansky EP, Harrison G, Froom P, Jiang WG. Pomegranate (*Punica granatum*) pure chemicals show possible synergistic inhibition of human PC-3 prostate cancer cell invasion across matrigel. *Invest New Drugs* 2005; 23: 121-2.

15. Malik A, Mukhtar H. Prostate cancer prevention through pomegranate fruit. *Cell Cycle* 2006; 5: 371-3.
16. Pantuck AJ, Leppert JT, Zomorodian N ve ark. Phase II study of pomegranate juice for men with rising prostate-specific antigen following surgery or radiation for prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 4018-26.
17. Seeram NP, Aronson WJ, Zhang Y ve ark. Pomegranate ellagitannin-derived metabolites inhibit prostate cancer growth and localize to the mouse prostate gland. *J Agric Food Chem* 2007; 55: 7732-7.
18. Adams LS, Seeram NP, Aggarwal BB, Takada Y, Sand D, Heber D. Pomegranate juice, total pomegranate ellagitannins, and punicalagin suppress inflammatory cell signaling in colon cancer cells. *J Agric Food Chem* 2006; 54: 980-5.
19. Toi M, Bando H, Ramachandran C ve ark. Preliminary studies on the anti-angiogenic potential of pomegranate fractions in vitro and in vivo. *Angiogenesis* 2003; 6: 121-8.
20. Mehta R, Lanksy EP. Breast cancer chemopreventive properties of pomegranate (*Punica granatum*) fruit extracts in a mouse mammary organ culture. *Eur J Cancer Prev* 2004; 13: 345-8.
21. Kim ND, Mehta R, Yu W ve ark. Chemopreventive and adjuvant therapeutic potential of pomegranate (*Punica granatum*) for human breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2002; 71: 203-17.
22. Jeune MA, Kumi-Diaka J, Brown J. Anticancer activities of pomegranate extracts and genistein in human breast cancer cells. *J Med Food* 2005; 8: 469-75.
23. Khan N, Hadi N, Afaq F, Syed DN, Kweon MH, Mukhtar H. Pomegranate fruit extract inhibits prosurvival pathways in human A549 lung carcinoma cells and tumor growth in athymic nude mice. *Carcinogenesis* 2007; 28: 163-73.
24. Khan N, Afaq F, Kweon M-H, Kim KM, Mukhtar H. Oral consumption of pomegranate fruit extract inhibits growth and progression of primary lung tumors in mice. *Cancer Res* 2007; 67: 3475-82.
25. Syed DN, Malik A, Hadi N, Sarfaraz S, Afaq F, Mukhtar H. Photochemopreventive effect of pomegranate fruit extract on UVA-mediated activation of cellular pathways in normal human epidermal keratinocytes. *Photochem Photobiol* 2006; 82: 398-405.
26. Afaq F, Malik A, Syed D, Maes D, Matsui MS, Mukhtar H. Pomegranate fruit extract modulates UV-B-mediated phosphorylation of mitogen-activated protein kinases and activation of nuclear factor kappa B in normal human epidermal keratinocytes. *Photochem Photobiol* 2005; 81: 38-45.
27. Hora JJ, Maydew ER, Lansky EP, Dwivedi C. Chemopreventive effects of pomegranate seed oil on skin tumor development in CD1 mice. *J Med Food* 2003; 6: 157-61.
28. Aslam MN, Lansky EP, Varani J. Pomegranate as a cosmeceutical source: pomegranate fractions promote proliferation and procollagen synthesis and inhibit matrix metalloproteinase-1 production in human skin cells. *J Ethnopharmacol* 2006; 103: 311-8.
29. Fan J, Watanabe T. Inflammatory reactions in the pathogenesis of atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb* 2003; 10: 63-71.
30. Aviram M, Volkova N, Coleman R, ve ark. Pomegranate phenolics from the peels, arils, and flowers are antiatherogenic: studies in vivo in atherosclerotic apolipoprotein e-deficient (E0) mice and in vitro in cultured macrophages and lipoproteins. *J Agric Food Chem* 2008; 56: 1148-57.
31. Aviram M, Dornfeld L, Rosenblat M, ve ark. Pomegranate juice consumption reduces oxidative stress, atherogenic modifications of LDL, and platelet aggregation: studies in humans and in atherosclerotic apolipoprotein E-deficient mice. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 1062-76.
32. Aviram M, Dornfeld L, Kaplan M ve ark. Pomegranate juice flavonoids inhibit LDL oxidation and cardiovascular disease: studies in atherosclerotic mice and in humans. *Drugs Exp Clin Res* 2002; 28: 49-62.
33. Aviram M. Pomegranate juice as a major source for polyphenolic flavonoids and it is most potent antioxidant against LDL oxidation and atherosclerosis. *Free Radic Res* 2002; 36: 71-3.
34. Kaplan M, Hayek T, Raz A, ve ark. Pomegranate juice supplementation to atherosclerotic mice reduces macrophage lipid peroxidation, cellular cholesterol accumulation and development of atherosclerosis. *J Nutr* 2001; 131: 2082-9.
35. Sumner MD, Elliott-eller M, Weidner G, ve ark. Effects of pomegranate juice consumption on myocardial perfusion in patients with coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2005; 96: 810-4.
36. Rosenblat M, Hayek T, Aviram M. Anti-oxidative effects of pomegranate juice (PJ) consumption by diabetic patients on serum and on macrophages. *Atherosclerosis* 2006; 187: 363-71.
37. Squillaci G, Di Maggio G. Acute morbidity and mortality from decoctions of the bark of *Punica granatum*. *Bollettino Societa Italiana Biologia Sperimentale* 1946; 1095-6.
38. Vidal A, Fallarero A, Pena B.R, ve ark. Studies on the toxicity of *punica granatum* L. (Punicaceae) whole fruit extracts. *Journal of Ethnopharmacology* 2003; 89: 295-300.
39. Igea JM, Cuesta J, Cuevas M, ve ark. Adverse reaction to pomegranate ingestion. *Allergy* 1991; 46: 472-4.
40. Gaig P, Bartolome B, Lleonart R, Garcia-Ortega P, Palacios R, Richart, C. Allergy to pomegranate (*Punica granatum*). *Allergy* 1999; 54: 287-8.
41. Hegde VL, Mahesh PA, Venkatesh YP. Anaphylaxis caused by mannitol in pomegranate (*Punica granatum*). *Allergy and Clinical Immunology International* 2002; 14: 37-9.
42. Ghadirian, P. Food habits of the people of the Caspian Littoral of Iran in relation to esophageal cancer. *Nutrition and Cancer* 1987; 9: 147-57.
43. Ghadirian P, Ekoe JM, Thouez JP. Food habits and esophageal cancer: an overview. *Cancer Detection and Prev* 1992; 16: 163-8.

Geliş tarihi: 10.04.2010

Kabul tarihi: 08.07.2010

#### Çıkar çakışması:

Çıkar çakışması bildirilmemiştir.

#### İletişim adresi:

Prof. Dr. Coşkun Usta  
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Farmakoloji Anabilim Dalı  
Antalya  
Tel: (0242) 249 69 21  
e-posta: fcusta@akdeniz.edu.tr