

Mevcut sayıya ait içindekiler listesine [DergiPark](#) üzerinden ulaşılabilir

## Selçuk Üniversitesi Fen Fakültesi Fen Dergisi

Dergi web sayfası: [dergipark.org.tr/tr/pub/sufefd](http://dergipark.org.tr/tr/pub/sufefd)

### Derleme Makale

## Naringenin nedir?

Emel Demirtaş<sup>a,1\*</sup>, Hasan Demirtaş<sup>b,2</sup><sup>a</sup> Kimya Bölümü, Aksaray Üniversitesi, Aksaray, Türkiye, [ror.org/026db3d50](http://ror.org/026db3d50)<sup>b</sup> MEB, Aksaray, Türkiye, [ror.org/00jga9g46](http://ror.org/00jga9g46)

### MAKALE BİLGİSİ

#### Makale Geçmişi

Geliş 28 Aralık 2022

Revizyon 3 Haziran 2023

Kabul 19 Temmuz 2023

#### Anahtar Kelimeler

Naringenin

Flavanon

Vitamin P

### ÖZ

Flavonoidler, sebze ve bitkilerin çoğunda yaygın olarak gözlenen geniş bir kapsamı olan bitki besinleri sınıfıdır. Flavonoidler, çeşitli biyolojik aktiviteleri olan önemli doğal bileşiklerdir. Narenciye flavonoidleri önemli bir flavonoid serisini oluşturur. Narenciye flavonoidleri, greyfurt, limon, mandalina, misket limonu, portakal gibi turuncgillerde bulunmaktadır ve terapötik açıdan önemli bir flavanoid sınıfıdır. Narenciye besin bileşenleri, yaygın olarak Vitamin P olarak adlandırılan bir grup biyoaktif flavonoiddir ve naringenin, naringin, quercetin, diosmetin, narirutin, diosmin, nobiletin, neohesperidin, rutin, hesperidin, tangeritin vb. içerir. Naringenin (5,7,4'-trihidroksiflavanon) flavanonlar adı verilen flavonoidler sınıfına aittir. Naringenin, osteoporoz, kanser ve kardiyovasküler hastalıklarda faydalı etkilerle ilişkilidir. Naringenin'in başlıca etkileri arasında ksantin oksidaz, nikotinamid adenin dinükleotid fosfat oksidaz, lipoksijenaz ve siklooksijenaz gibi pro-oksidan enzimlerin inhibisyonu; metal iyon şelasyonu ve en önemlisi serbest radikallerin temizlenmesi yer alır.

### Review Article

## What is Naringenin?

### ARTICLE INFO

#### Article History

Received 28 December 2022

Revised 3 June 2023

Accepted 19 July 2023

#### Keywords

Naringenin

Flavanone

Vitamin P.

### ABSTRACT

Flavonoids are a broad class of phytonutrients, commonly observed in most vegetables and herbs. Flavonoids are important natural compounds with various biological activities. Citrus flavonoids form an important series of flavonoids. Citrus flavonoids are found in citrus fruits such as grapefruit, lemons, tangerines, limes, oranges and are a class of therapeutically important flavonoids. Citrus nutritional components are a group of bioactive flavonoids, commonly referred to as Vitamin P, and include naringenin, naringin, quercetin, diosmetin, narirutin, diosmin, nobiletin, neohesperidin, rutin, hesperidin, tangeritin, etc. includes. Naringenin (5,7,4'-trihydroxyflavanone) belongs to the class of flavonoids called flavanones. Naringenin is associated with beneficial effects in osteoporosis, cancer, and cardiovascular disease. The main effects of naringenin include inhibition of pro-oxidant enzymes such as xanthine oxidase, nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase, lipoxygenase and cyclooxygenase; metal ion chelation and, most importantly, scavenging of free radicals.

\* Sorumlu Yazar

E-posta adresleri: [emeldemirtas88@gmail.com](mailto:emeldemirtas88@gmail.com) (E. Demirtaş), [demirtashasan@gmail.com](mailto:demirtashasan@gmail.com) (H. Demirtaş)<sup>1</sup> ORCID: 0000-0003-1561-5692<sup>2</sup> ORCID: 0009-0008-5185-4440Doi: [10.35238/sufefd.1225990](https://doi.org/10.35238/sufefd.1225990)

E-ISSN: 2458-9411

## Atıf / Cite as

Demirtaş, Emel; Demirtaş Hasan. "Naringenin nedir?". *Selçuk Üniversitesi Fen Fakültesi Fen Dergisi* 49 (2) 2023, 18-28, 10.35238/sufefd.1225990

### Makale Bilgisi Article Information

#### Makale Türü Article Type

Derleme Review

#### Geliş Tarihi Date Received

28 Aralık 2022 28 December 2022

#### Revizyon Tarihi Date Revised

3 Haziran 2023 3 June 2023

#### Kabul Tarihi Date Accepted

19 Temmuz 2023 19 July 2023

#### Yayın Tarihi Date Published

30 Ekim 2023 30 October 2023

#### Değerlendirme Review Process

İki Dış Hakem, Çift Taraflı Körleme Two External Reviewers, Double-Blind Peer Review

#### Etik Beyan Ethical Statement

Bu çalışmanın hazırlanma sürecinde bilimsel ve etik ilkelere uyulduğu ve yararlanılan tüm çalışmaların kaynakçada belirtildiği beyan olunur (E. Demirtaş). It is declared that scientific and ethical principles have been followed while carrying out and writing this study and that all the sources used have been properly cited (E. Demirtaş).

#### İntihal Kontrolü Plagiarism Check

Bu makale, iTenticate yazılımı ile taranmış ve intihal tespit edilmemiştir. This article has been scanned with iTenticate software and no plagiarism detected.

#### Çıkar Çatışması Conflict of Interest

Yazarlar, bu makalede bildirilen çalışmayı etkiliyor gibi görünebilecek bilinen hiçbir rakip mali çıkarları veya kişisel ilişkileri olmadığını beyan ederler. The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

#### Finansman Funding

Çalışmanın gerçekleşmesinde 121Z173 numaralı proje kapsamında maddi destek sağlayan TÜBİTAK kurumuna çok teşekkür ederim. I would like to thank TÜBİTAK for providing financial support within the scope of project number 121Z173 for the realization of the study.

#### Telif Hakkı & Lisans Copyright and License

Yazarlar dergide yayınlanan çalışmalarının telif hakkına sahiptirler ve çalışmaları CC BY-NC 4.0 lisansı altında yayımlanmaktadır. Authors own the copyright of their work published in the journal and their work is published under the CC BY-NC 4.0 license.

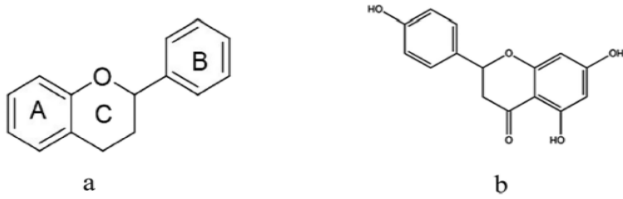
## 1. Giriş

### 1.1. Flavonoidler

Flavonoidler, sebze ve bitkilerin çoğunda yaygın olarak gözlenen geniş bir kapsamı olan bitki besinleri sınıfıdır. Meyve ve sebzelerle canlı renk ve tat vermekten sorumludurlar. Flavonoidler, hücre döngüsü inhibisyonu, nitrojen fiksasyonu, UV (ultraviyole) filtrasyonu için gereklidir ve yüksek bitkilerde kimyasal haberciler olarak görev yapar. Flavonoidlerin ayrıca bitki hastalıklarından koruma sağlamak için sporları engellediği bilinmektedir (Tapas vd., 2008). Temel olarak flavonoidler, bitkilerin ikincil metabolitleridir. Hidroksilasyon seviyesi, kendine özgü konjugasyonları, süstitüsyonları ve ayrıca polimerizasyon seviyesi için flavonoidlerin karmaşıklığı temel benzer bölümlerine bağlıdır (Renaud ve de Lorgeril, 1992; Alam vd., 2014; Joshi vd., 2018).

Meyve ve sebzelerde flavonoidler normalde glikozitler olarak bulunur. Açılınmış, metillenmiş ve sülfat glikozitleri gibi nadir formlara ek olarak açıl glikozidler de bitkilerde rapor edilmektedir. Flavonoidler genellikle suda çözünür bileşiklerdir ve hücre vakuollerinde depolanırlar. Flavonoidlerin güçlü antioksidan aktivitesi ve metal şelasyon aktivitesi, fenolik doğalarına atfedilir. Ayrıca, antiinflamatuvar, antialerjik, antihepatotoksik, antikanserijen ve antitrombotik etkiler gösterdikleri bilinmektedir (Wilcox vd., 1999; Joshi vd., 2018).

Bir polifenolik molekül olan flavonoidler, kapalı bir piran halkası olan kısa üç karbon zinciriyle birbirine bağlanan on beş karbon atomu ve iki benzen halkası (A halkası ve B halkası) içerir. Flavonoidler, hemen hemen tüm sebze ve meyvelerde bulunan Şekil 1.1a'da gösterildiği gibi benzo-y-piron yapısına sahiptir (Galluzzo vd., 2008; Joshi vd., 2018).



Şekil 1.1. a. Flavonoidlerin kimyasal iskeleti; b. Naringenin kimyasal yapısı (Joshi vd., 2018).

### 1.2. Kimyasal yapılarına göre flavonoidler

Kimyasal yapılarına göre flavonoidler altı farklı sınıfa ayrılır: flavonlar, izoflavonlar, flavanoller, antosiyanidinler, flavonoller ve flavanonlar (Kulkarni vd., 2016; Joshi vd., 2018).

**Flavonlar:** Flavonların benzersiz yapısal özelliği, 2. ve 3. konum arasında çift bağ bulunması ve C halkasının 4. konumunda bir keton bulunmasıdır. Ayrıca sebze ve meyvelerin flavonlarının çoğu için A halkasının 5. konumunda hidroksil grubu gözlenir (Şekil 1.2a). Bu flavonoid sınıfından bilinen örnekler arasında luteolin ve apigenin bulunur. Kereviz, maydanoz, çeşitli otlar, acı biber vb. sebzeler iyi flavon kaynaklarıdır. Genel antioksidan etkileri kolaylaştırırlar ve ilaçların metabolizmasını geciktirirler (Yao vd., 2004; Tripoli vd., 2007; Joshi vd., 2018).

**Antosiyanidinler:** Bu grupta şeker bileşenleri C halkasının 3. konumunda bağlanır ve genellikle fenolik asitlerle bağlanır (Şekil 1.2b). Antosiyanidinlerin glikozitleri antosiyaninlerdir. Antosiyanidinler arasında pelargonidin, peonidin, siyanidin ve malvidin bulunur. Mor, mavi meyveler

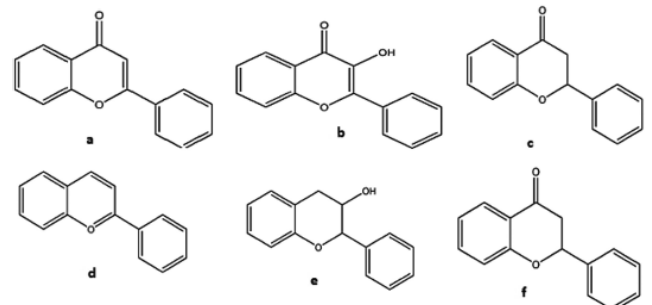
ve kırmızı meyveler, mor üzümler, erikler, narlar ve kırmızı şarapta bol miktarda bulunurlar. Bu flavonoid grubu, obezite ve diyabetin önlenmesinde faydalıdır. Ek olarak, antioksidan etkiler ve kalp sağlığı ile de ilişkilidirler (Tripoli vd., 2007; Graf vd., 2005; Joshi vd., 2018).

**Flavanonlar:** Flavonlar ve flavanonlar arasındaki tek yapısal fark, C halkasının doymuş olması ve dolayısıyla 2. ve 3. pozisyonda bulunan çift bağın da doymuş olmasıdır (Şekil 1.2c). Son yirmi yılda flavanonlar keşfedilmiştir. Bu sınıfın iyi bilinen örnekleri, turunçgillerde bol miktarda bulunan hesperetin, eriodictyol ve naringenin'dir. Antioksidan, antiinflamatuvar ve kardiyovasküler aktivitelere sahiptirler (Kulkarni vd., 2016; Yao vd., 2004; Joshi vd., 2018).

**İzoflavonlar:** Yapısal olarak izoflavonlar, B halkasının C halkasına 3. konumunda bağlanmasıyla karakterize edilir (Şekil 1.2d). Ayrıca, östrojen hormonunun aktivitesini taklit eden ve yapısal benzerliklere sahip olan fitoöstrojenler olarak da bilinirler. Buna örnek daidzein, genistein ve glycitein'dir. Baklagiller, soya ürünleri ve soya fasulyesinin izoflavonlar açısından oldukça zengin olduğu bulunmuştur. Araştırmalar, çeşitli çalışmalar karışık görüşler sunsa da, prostat kanseri, meme ve endometrial kanser gibi hormonal kanser riskini azaltma kapasitesine sahip olduklarını ileri sürülür (Setchell ve Cassidy, 1999). Bazı araştırmalar bu grubun antioksidan olduğunu iddia ederken, diğer birkaç çalışma oksidan olarak iddiada bulunur ve dolayısıyla izoflavonların antikanser aktivitesi hala belirsizdir (Djuric vd., 2001; Joshi vd., 2018).

**Flavonoller:** Kimyasal olarak flavonollerde C halkasının 3. konumunda hidroksil grubu bulunur, bazen de glikosillenmiş formda bulunur (Şekil 1.2e). Bu geniş çapta dağılmış flavonoid grubu, quercetin ve kaempferol'ü içerir. Flavonoller brokoli, fasulye, pırasa, çay, Brüksel lahanası, soğan, filiz ve elmada bulunur. Quercetin, antiinflamatuvar aktiviteye ek olarak, antihistaminik aktiviteye de sahiptir, bu nedenle kurdeşen ve saman nezlesi tedavisinde faydalıdır. Kaempferol gibi diğer flavanoller, güçlü antiinflamatuvar ve antioksidan ajanlardır, kronik hastalıkların önlenmesine yardımcı olur (Aherne ve O'Brien, 2002; Joshi vd., 2018).

**Flavanoller:** Hidroksil grubunun C halkasının 3. pozisyonuna bağlanmasından dolayı bu grup flavan-3-oller olarak da adlandırılır (Şekil 1.2f). Flavanoller ayrıca kateşinler olarak da adlandırılır ve molekülde 2. ve 3. pozisyonda iki kiral merkeze sahiptir. Üç ana flavanol türü monomerler, dimerler ve polimerlerdir. Bu flavanoller çoğunlukla kırmızı şarap, elma, çilek, kakao ve çay içinde yayılmıştır. Kateşinler özellikle yeşil ve beyaz çaylarda bulunurken, siyah çayda kolesterolü düşürmekle ilgili dimerler bulunur. Ayrıca kardiyovasküler ve nörolojik sağlık yararlılıkları ile ilişkilendirilirler (Hollman ve Arts, 2000; Joshi vd., 2018).



Şekil 1.2. Kimyasal yapılarına göre flavonoidlerin gösterimi (a: Flavonlar, b: Antosiyanidinler, c: Flavanonlar d: İzoflavonlar, e: Flavonoller, f: Flavanoller) (Joshi vd., 2018).

### 1.3. Naringenin

Bitkiler, insanlar tarafından eski çağlardan beri gıda ve ilaç gibi çeşitli amaçlarla kullanılmıştır. Şu anda mevcut olan ilaçların çoğu doğal kaynaklardan elde edilmiştir. Dünya çapında reçete edilen ilaçların %25'inden fazlası bitkilerden elde edilmektedir ve bu tür 121 aktif fito-bileşen farklı bozukluklar için kullanılmaktadır (Patel, Kumar vd., 2011; Patel, Laloo vd., 2011). Çok sayıda Afrika ve Asya nüfusu, birincil sağlık hizmetleri için geleneksel ilaçlara güvenmektedir. Yaklaşık 20-30 yıl öncesine kadar, ilaçların çoğunun bitkisel kökenli olduğu görülmektedir (Patel, Prasad vd., 2011).

Bu bitkisel kökenli aktif moleküller farklı bozukluklar için kullanılmaktadır. Flavonoidler, çeşitli biyolojik aktiviteleri olan önemli doğal bileşiklerdir. Narenciye flavonoidleri önemli bir flavonoid serisini oluşturur (Venkateswara Rao vd., 2017). Narenciye flavonoidleri, greyfurt, limon, mandalina, misket limonu, portakal gibi turunçgillerde bulunan terapötik açıdan önemli bir flavonoid sınıfıdır. Narenciye besin bileşenleri, yaygın olarak Vitamin P olarak adlandırılan bir grup biyoaktif flavonoiddir ve naringenin, naringin, quercetin, diosmetin, narirutin, diosmin, nobiletin, neohesperidin, rutin, hesperidin, tangeritin vb. içerir (Joshi vd., 2018).

Narenciye flavanonları öncelikle glikozit veya aglikon olmak üzere iki formda bulunur. Glikozit formu ayrıca spesifik bir tadı olmayan rutinosidler (didymin, narirutin, hesperidin) ve tadı acı olan neohesperidoside (neohesperidin, neohesperidin ve naringin) olarak tanımlanır. Aglikon formunda hesperetin ve naringenin hayati flavanonlar olarak kabul edilir (Rice-Evans vd., 1995; Treutter, 2006; Joshi vd., 2018).

Narenciye kabuğu ve tohumları fenolik karışımlar açısından son derece zengindir, burada kabuklar tohumlara kıyasla flavonoidler açısından daha zengin görünmektedir. Örneğin limon tohumlarının temel elementleri hesperidin ve eriocitrin iken, kabukları neoeriocitrin, naringin ve neohesperidin açısından zengindir. Bu nedenle, turunçgillerde kabuk ve çekirdeğin flavonoid içeriği genellikle aynı değildir (Patel vd., 2014; Rani vd., 2016; Joshi vd., 2018).

Naringenin, portakal, üzüm meyvesi, mandalina çiğ limon kabuğunda ve çiğ misket limonu kabuğunda bulunan birincil bir flavanondur. İlginç bir şekilde, portakallar ve üzüm meyveleri bol miktarda naringenin içerir, portakalda 1,47-11,15 mg/100 g arasında değişen bu oran, üzüm meyvesinde ise 14,17-53 mg/100 g arasında değişmektedir (Nogata vd., 2006). Naringenin, diyetimizdeki bolluğu ile birlikte farmakolojik özelliklerinin çeşitliliği nedeniyle bilim camiasının ilgisini çeken bir flavonoid haline gelmiştir (Justesen vd., 1998; Garg vd., 2001; Joshi vd., 2018).

Naringenin, 272,256 g/mol moleküler ağırlığa sahip naringin aglikonudur (Şekil 1.1b). Hidrojen tutuculuğu verici sayısı ve alıcı sayısı sırasıyla 3 ve 5 olmaktadır (Yao vd., 2004; Graf vd., 2005; Tripoli vd., 2007). 208-251°C erime noktası ile doğada katıdır. Naringenin etanol, dimetil formamid ve dimetil sülfoksit gibi organik çözücülerde serbestçe çözünür. Bununla birlikte, sulu tamponlarda naringenin çok az çözünür. Naringenin'in suda çözünürlüğü 475 mg/l, logP (LogP, bir molekülün, genellikle oktanol (CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>OH) ve su olarak kabul edilen sulu ve lipofilik fazlar arasındaki bölünme katsayısı olarak tanımlanır) değeri ise 2,42 olarak gözlenmiştir. Naringenin zayıf bazik yapısını gösteren 7,05 ve 8,84 olmak üzere iki pKa değeri sergiler (Justesen vd., 1998; Garg vd., 2001; Zhang vd., 2015; Joshi vd., 2018).

Oral uygulamadan sonra, naringenin insan gastrointestinal kanalında iyi emilmez ve sadece %15 oral biyoyararlanım göstermiştir. Naringenin emilimi hem pasif difüzyon hem de aktif taşıma yoluyla gerçekleşir (Justesen vd., 1998; Garg vd., 2001; Zhang vd., 2015; Joshi vd., 2018).

Naringenin'in insan bağırsağı Caco-2 hücrelerinde geçirgenliği Chabane ve ark. (Chabane vd., 2009) tarafından incelenmiştir ve naringenin'in kısmen pasif difüzyon tarafından emildiği ve absorpsiyonun pH'a bağlı olmadığı bildirilmiştir (Joshi vd., 2018).

Emilimden sonra, flavanonlar kandaki albümine bağlanır ve karaciğer, beyin, böbrek, dalak ve kalp gibi yüksek oranda perfüze olan organlara hızla dolaşır. Araştırmalarda, iki ana konjugenin, bunlar glukuronidler ve sülfatlardır, genellikle serumda bulunmuştur ve ikinci olarak karaciğer, dalak, kalp ve beyin dokularında bulunmuştur (Spencer ve Crozier, 2012; Orrego-Lagarón vd., 2015; Joshi vd., 2018).

Herhangi bir bileşiğin biyoyararlanımı, gastrointestinal sistem geçirgenliğine ek olarak ya hepatik metabolizma yoluyla ya da vücuttan atılım yoluyla eliminasyon sürecine bağlıdır. Flavanonların şimdiki kadar ayırt edilen başlıca metabolitleri, glukuronid ve sülfat konjugatlarıdır (Felgines vd., 2000; El Mohsen vd., 2004; Wang vd., 2006; Joshi vd., 2018).

Emilim sonrası, naringenin, glukuronidasyonun önemli bir metabolik basamağına girer ve %98 naringenin-o-β-D-glukuronid plazmada bir metabolit olarak saptanır. Ayrıca yüksek düzeyde naringenin glukuronid karaciğer, böbrek, kalp ve beyinde de bulunur (Joshi vd., 2018).

Naringenin glukuronidin doku penetrasyonu, lipofilik hücre zarını geçmek için artan polaritesi nedeni ile sınırlı olmasına rağmen, doku b-glukuronidaz, devridaim için naringenin'i serbest bırakmak üzere bu metabolitin hidrolizine katılabilir. Benzer şekilde, naringenin hidrolizi, bağırsakta kolayca emilen 3-(4-hidroksifenil) propiyonik asit oluşturmak için kolonik bakteriyel mikroflora tarafından gerçekleşir (Day vd., 1998; Felgines vd., 2000; El Mohsen vd., 2004). Naringenin glukuronidasyonunun çoğunlukla 7- ve 4'-hidroksil gruplarında UDP (Üridin difosfat)-glukuroniltransferaz enzimi aracılığıyla gerçekleştiğini belirten raporlar vardır. Sonuç olarak, sülfotransferazlar naringenin'in 7-, 4'- veya 5-hidroksil gruplarında O-sülfatlanmasında rol oynar (Justesen vd., 1998; Joshi vd., 2018).

Naringenin, çekumda emilmeden önce, ince bağırsakta beta-glukosidaz tarafından hidrolize edilir (Yao vd., 2004). Naringenin, bağırsak bakteriyel mikroflorası tarafından plazma ve idrarda görülen hidroksibenzoik asit, p-hidroksifenilpropiyonik asit ve p-kumarik aside metabolize edilir (Erlund vd., 2001; Joshi vd., 2018).

Naringenin'in antioksidan potansiyeli, çeşitli hayvan modellerinde ve hücre hattı çalışmalarında doğrulanmıştır. Naringenin'in başlıca etkileri arasında ksantin oksidaz, nikotinamid adenin dinükleotid fosfat oksidaz, lipoksijenaz ve siklooksijenaz gibi pro-oksidan enzimlerin inhibisyonu, metal iyon şelasyonu ve en önemlisi serbest radikallerin temizlenmesi yer alır. Ayrıca naringenin, glutatyon peroksidaz, süperoksit dismutaz ve katalaz gibi çeşitli antioksidan enzimlerin fizyolojik seviyesini artırır. Ayrıca peroksinitrit tarafından kolaylaştırılan protein nitrasyonunu ve oksidasyonu azalttığı da bilinmektedir (Wang vd., 2010). Naringenin ile karşılaştırıldığında, naringenin daha fazla antioksidan, süperoksit ve hidroksil radikal süpürme aktivitesi gösterir. Ayrıca lipidlerin ve iyonların şelasyonunun neden olduğu oksidatif hasara karşı daha yüksek koruma kapasitesi göstermiştir (Cavia-Saiz vd., 2010; Joshi vd., 2018).

Naringenin (5,7,4'-trihidroksiflavanon) flavanonlar adı verilen flavonoidler sınıfına aittir. Flavanonlar greyfurt (*Citrus paradisi*) ve portakal (*Citrus sinensis*) gibi turunçgillerde bol miktarda bulunur. Naringenin ve ilgili turunçgil flavanon hesperetinin hastalık tedavisinde rolü, antikanser ve antiaterojenik bileşikler olarak büyük ilgi görmüştür (Wilcox vd., 1999). Naringenin, osteoporoz, kanser ve kardiyovasküler hastalıklarda faydalı etkilerle ilişkilidir (Galluzzo vd., 2008). Antikanser, antimutajenik, antiinflamatuvar ve antiaterojenik aktivitelere sahiptir. Son zamanlarda naringenin'in, farelerde dimetilnitrozamin kaynaklı karaciğer hasarında kollajen liflerinin birikimini azalttığı ve antifibrojenik etkiler sergilediği gösterilmiştir (Liu vd., 2006). Naringenin narenciye ve domateslerde daha bol bulunur ve kolon, meme ve rahim kanserli hücre dizileri dahil olmak üzere farklı kanser hücre dizilerinde antiproliferatif (çoğalmı önleyici) etkilere sahip olduğu bildirilmiştir (Galluzzo vd., 2008, Yoshida vd., 2010). Aynı zamanda hem lipid düşürücü hem de insülin benzeri özellikler göstermiştir. Kolesterolle beslenen sıçanlarda naringenin, hepatik kolesterol sentezini ve esterifikasyonu inhibe ederek plazma kolesterolünü düşürmüştür (Mulvihill vd., 2009).

Naringenin, B halkasındaki bir 4'hidroksil grubu nedeniyle serbest radikalleri etkili bir şekilde söndürmüştür (van Acker vd., 2000). Son zamanlarda, Ortiz-Andrade ve ark. (2008) bildirdiği gibi, naringenin toksik değildir, yüksek (5.000 mg/kg) bir LD<sub>50</sub> (LD<sub>50</sub>, bir grup deney hayvanının %50'sinin ölümüne neden olan, bir defada verilen bir maddenin miktarıdır) ile ve insüline bağımlı olmayan diabetes mellituslu sıçanlarda bağırsaktan glikoz emilimini önlemiştir.

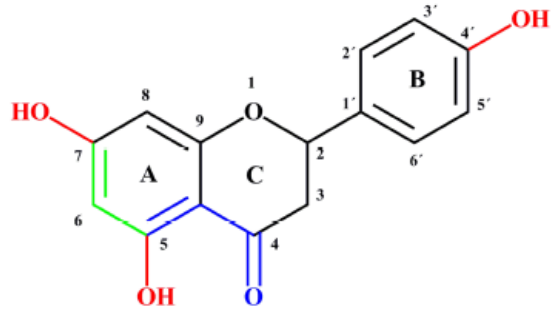
Naringenin dağılımına göre mide, ince bağırsak, karaciğer, böbrek, soluk borusu, akciğer, kalp, yağ, kas, testis, yumurtalık, dalak, beyin ve idrarda bulunmuştur (Choudhury vd., 1999; El Mohsen vd., 2004; Simons vd., 2010; Zou vd., 2012). Ayrıca naringenin ve metabolitleri, albümin (Bolli vd., 2010; Hu vd., 2010; Khan vd., 2011) gibi plazma proteinlerine bağlanır (Hernández-Aquino ve Muriel, 2018).

Normalde flavonoid antioksidan aktivitesi, flavonoidlerin yapı-aktivite ilişkisine atfedilir. Bununla birlikte, serbest radikal süpürücü aktivite ile doğrudan bir antioksidan özelliğine ek olarak, naringenin endojen antioksidan sistemi indüklemeye kabiliyetine sahiptir (Hernández-Aquino ve Muriel, 2018).

Klasik olarak, naringenin'in antioksidan etkisi, içerdiği hidroksil süstitüentlerinden (OH) kaynaklanmaktadır ve bu hidroksil süstitüentleri, reaktif oksijen türlerine (ROS) ve reaktif nitrojen türlerine (RNS) karşı yüksek reaktiviteye sahiptir. Genel olarak, belirli bir molekölün antioksidan kapasitesi, moleköldeki OH radikallerinin sayısı ile fonksiyonel olarak artar, bu naringenine bakıldığında, 3'tür. O zaman OH, serbest radikallere (R•) H'nini verebilir ve sonra naringenin rezonans yaparak yapıyı stabilize edilebilmektedir (Heim vd., 2002; Rice-Evans vd., 1996; Hernández-Aquino ve Muriel, 2018).

Flavonoidlerin tipik yapısı içinde, B halkası çok önemlidir çünkü halkada OH grupları vardır, flavonoidlerin hidroksili (OH•), peroksil (ROO•) ve peroksinitrit (ONOO•) radikallerini stabilize edebilir, böylece nispeten kararlı bir flavonoid radikali üretir. Öte yandan, A halkasında 5-OH ikamesi ve 5,7-m-dihidroksi düzenlemesi naringenin önemli bir özelliğidir, bu onu bir antioksidan yapar ve aynı zamanda H'ni R•'ye verdikten sonra yapının stabilize edilmesine hizmet eder. Son olarak, 5-OH ve 4-okso süstitüentleri arasındaki ilişki, naringenin ağır metaller gibi bileşikler

şelatlama yeteneğine katkıda bulunmaktadır (Şekil 1.3) (Heim vd., 2002; Hernández-Aquino ve Muriel, 2018).



Şekil 1.3. Naringenin antioksidan aktivite-yapı ilişkisi.

Kırmızı renkte: Reaktif oksijen türlerine ve reaktif nitrojen türlerine karşı yüksek reaktiviteye sahip hidroksil süstitüentleri (OH). Yeşil renkte: A halkasındaki 5,7-m-dihidroksi düzenlemesi, elektronları serbest radikallere verdikten sonra yapıyı stabilize etmeye hizmet eder. Mavi renkte: 5-OH ve 4-okso ikame edicileri arasındaki ilişki, ağır metaller gibi bileşiklerin şelatlanmasına katkıda bulunur (Hernández-Aquino ve Muriel, 2018).

Hem naringenin hem de naringenin güçlü antioksidanlardır (Renugadevi ve Prabu, 2009, Jung vd., 2003); bununla birlikte, naringenin, naringenin ile karşılaştırıldığında daha az etkilidir, çünkü ilkindeki şeker kısmı, süpürücü grubun sterik engellenmesine neden olmuştur. Bağırsak mikrobiyotası, naringeni bağırsaktaki aglikon naringenine parçalamış; daha sonra bağırsaktan emilmiştir (Choudhury vd., 1999).

Naringenin, lipid peroksidasyonunu önemli ölçüde azaltmış ve karaciğerdeki antioksidan savunma seviyelerini restore etmiştir (Pari ve Amudha, 2011; Renugadevi ve Prabu, 2010). Naringenin takviyesi ayrıca serum albümini ve toplam protein konsantrasyonlarını da geri yüklemiş ve farelerde dimetilnitrozamin kaynaklı hepatotoksitede malondialdehitin hepatik konsantrasyonunu düşürmüştür (Lee vd., 2004). Ayrıca dimetilnitrozamin kaynaklı kolajen birikimi ve a-düz kas hücresi birikimi naringenin tedavisi ile azaltılmıştır (20 ve 50 mg/kg dozlar) (Lee vd., 2004).

Naringenin, insan sağlığı üzerinde geniş biyolojik etkilere sahiptir, lipit peroksidasyon biyobelirteçlerini ve protein karbonilasyonunu azaltmıştır, karbonhidrat metabolizmasını teşvik eder, antioksidan savunmaları arttırmış, reaktif oksijen türlerini temizlemiş, bağışıklık sistemi aktivitesini modüle etmiş, ayrıca antiaterojenik ve antiinflamatuvar etkiler de uygulamıştır. Ayrıca, yağ asitleri metabolizması ile ilgili sinyal yollarını modüle etme konusunda büyük bir kabiliyete sahip olduğu bildirilmiştir, yağ asitlerinin oksidasyonunu desteklemiş, karaciğerde lipit birikimini bozmuş ve böylece karaciğer yağlanmasını önlemiştir, ilave olarak plazma lipitlerini ve lipoprotein birikimini etkin bir şekilde bozmuştur. Ek olarak, naringenin, hepatositleri insüline duyarlı hale getirerek düşük insülin dozlarına hücre içi sinyal tepkilerini güçlendirmiş, ek olarak, protein kinaz C sinyal yollarıyla etkileşime girme kabiliyeti sayesinde, kan-beyin bariyerini geçebilmiş ve çeşitli nöronal etkiler gösterebilmiştir (Salehi, Valere vd., 2019).

Öte yandan, antikanser, antiproliferatif ve antikarsinojenik etkiler de bu metabolite atfedilmiştir, bu çoğunlukla DNA (Deoksiribo nükleik asit) onarım yeteneğiyle bağlantılıdır. Aslında, 24 saat boyunca 80 mM naringenin'e maruz kalan hücreler, %24 DNA hidroksil hasarlarının azaltılmasına yol açmıştır. Ayrıca, antiviral etkiler bildirilmiştir. Naringenin Dang virüsüne karşı doza

bağımlı bir inhibitör etki göstermiş, Chikungunya virüsünün hücre içi replikasyonunu önlemiş ve doza bağlı olarak enfeksiyöz hepatit C virüsü partiküllerinin bir araya gelmesini ve uzun süreli üremesini inhibe etmiştir (Salehi, Valere vd., 2019).

Naringenin in vitro biyolojik etkileri üzerine çok fazla veri olmasına rağmen, sadece birkaç klinik çalışma yapılmıştır, bunun ana nedeni, bu bileşiğin metabolik akıbeti ve kimyasal kararsızlığıdır. Ayrıca, yüksek izolasyon ve saflaştırma maliyetleri klinik denemelerin fizibilitesini daha da etkilemektedir. Şimdiye kadar, "naringenin" veya "naringin" (onun glikozidini) anahtar kelimeler olarak kullanarak klinik araştırmalar.gov veri tabanında sadece 10 klinik çalışma kaydedilmiştir (Salehi, Valere vd., 2019).

Hücre kültürü sistemini kullanan çalışmalar göstermiştir ki, naringenin, çeşitli hücre tiplerinde inflamatuvar (yangısal-iltihabi) tepkiyi inhibe edebilmiştir. Ayrıca, çeşitli hayvan modellerini kullanan araştırmalar, naringenin'in çeşitli iltihaplanma ile ilişkili sepsis, fulminan hepatit, fibroz ve kanser gibi bozuklukların tedavisinde terapötik potansiyellerini daha da ortaya koymuştur. Naringenin'in etki mekanizması tam olarak anlaşılmamış ancak son mekanistik çalışmalar ortaya çıkarmıştır ki, naringenin, hem transkripsiyonel hem de transkripsiyon sonrası mekanizmalar ile inflamatuvar sitokin üretimini baskıladığını ortaya koymuştur. Şaşırtıcı bir şekilde, naringenin sadece sitokin mRNA ekspresyonunu engellemekle kalmaz, aynı zamanda lizozoma bağlı sitokin protein degradasyonunu da desteklemiştir. Naringenin'in bu eşsiz özelliği, sitokin üretimini esasen transkripsiyonel seviyede düzenlenmesi ile, apigenin ve curcumin gibi geniş çapta incelenmiş bazı doğal ürünlerle keskin bir tezat oluşturmuştur. Bu nedenle naringenin, yeni antiinflamatuvar ajanların geliştirilmesi sağlanabilir ve böylece tedavi sağlayabilir (Zeng vd., 2018).

Şu anda birkaç çalışma doğal bileşiklerle ilgili, anti-SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus) potansiyeli araştırılmaktadır. ACE2 (Anjiyotensin dönüştürücü enzim-2) reseptörü ile rekabet edebilecek veya ACE2 ekspresyonunu azaltabilecek maddeler, COVID-19'da (Corona virus) alternatif veya adjuvan (birincil yöntem ek olarak kullanılan yeniden tedavi) bir tedavi sunabilir (Chen ve Du, 2020). Aslında, naringenin tüketimi, sıçanların böbreklerinde ACE2 ekspresyonunda bir azalma (Wang vd., 2019) ve doğrudan ACE2 reseptörüne bağlanabilirliği (Cheng vd., 2020) ile ilişkilendirilmiştir (Alberca vd., 2020).

Bununla birlikte, SARS-CoV-2 giriş reseptörü ACE2'nin düzenlenmesini amaçlayan bir beslenme müdahalelerinin dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi gerekir, çünkü ACE2'nin düşük regülasyonu daha fazla inflamasyona ve akciğer hasarına yol açabilir (Imai vd., 2005; Diaz, 2020). Daha önceki çalışmalar, naringenin oral tüketiminin bir fare modelinde akut akciğer hasarını azaltabileceğini (Zhao vd., 2017) ve proinflamatuvar sitokinlerin üretimini azaltabileceğini (Gupta vd., 2014) göstermiştir. Bu son derece önemlidir, çünkü COVID-19'un oluşturduğu akciğer hasarının bir parçası ARDS (akut solunum sıkıntısı sendromu) olarak sınıflandırılabilir (Gattinoni vd., 2020; Alberca vd., 2020).

2019'daki koronavirüs hastalığı ayrıca sitokin fırtınasına, septik şoka ilerlemeye ve ölüme neden olabilir (Chousterman vd., 2017; Ye vd., 2020). Bu nedenle sitokin fırtınasının modüle edilmesi COVID-19'u tedavi etmek için hayati bir süreçtir. Naringenin deneysel modellerde IL-6 (İnterlökin-6) ve TNF (Tümör nekroz faktörü) üretimini düzenlemek için kullanılmıştır (Jin vd., 2017), bu iki sitokin COVID-19'da artan ve ciddi vakalarda daha da artan sitokinlerdir (Zhang vd., 2020; Chen vd., 2020). Ayrıca septik

şoklu bir hayvan modelinde, naringenin tüketiminin antioksidan enzimlerdeki bir artış yoluyla böbrek hasarını azaltmıştır (Mu vd., 2019; Alberca vd., 2020).

Çalışmalar, insan hücrelerinde viral replikasyonun ortadan kaldırılmasında naringenin doğrudan rolünü doğrulamıştır, enfeksiyondan önce (Goldwasser vd., 2011) ve enfeksiyondan sonra (Pohjala vd., 2011) olarak. SARS-CoV2'nin in silico analizi gösterdi ki, naringenin SARS-CoV-2 3CL<sup>PRO</sup>'yu (3C benzeri proteaz-3CL<sup>PRO</sup>) inhibe etme ve sonuç olarak viral replikasyonu (Khaerunnisa vd., 2020) inhibe etme potansiyeline sahiptir, ki bunun hala deneysel olarak daha fazla doğrulanması gerekmektedir (Alberca vd., 2020).

Narenciyeler ile naringenin tüketimi (Romaszko vd., 2017) veya takviyeler ile tüketilmesi (Breinholt vd., 2008) dolaşımdaki naringenin seviyelerini hızla artırabilir ve hücre içi naringenin seviyesi artar (Recourt vd., 1989; Breinholt vd., 2008). Plazma numunelerinde naringenin konsantrasyonunda, oral tüketimden 20 dakika sonra artış gözlemlenmiş ve tüketimden yaklaşık 3,5 saat sonra zirveye ulaşmıştır (Kanaze vd., 2007). Ek olarak, in vivo antiviral aktiviteye dair çok az kanıt olmasına rağmen (Salehi, Fokou vd., 2019), in vitro modellerde ayrıca uzun vadeli bir antiviral fayda göstermiştir, ki bu naringenin takviyesinin kesilmesinden sonrası bile gerçekleşmiştir (Goldwasser vd., 2011; Alberca vd., 2020).

Naringenin açısından zengin portakal suyu, 8 hafta boyunca 500 ml/gün tüketimi ile yapılan klinik öncesi deneylerde, antiviral tedavide adjuvan bir etki göstermiştir (Gonçalves vd., 2017). Günde 340 ml grefurt suyu tüketimi (yaklaşık 210 mg naringenin içerir) menopoz sonrası kadınlarda kalple ilgili ölçümleri de iyileştirmiştir (Habauzit vd., 2015). Naringenin, doğal olarak oluşan en önemli flavonoidlerden biri olmasına rağmen, farmakokinetik yönlere, metabolik akıbeti ve kimyasal kararlılığa ilişkin klinik araştırma ve veri eksikliği vardır, ki buda bu biyoaktif bileşiğin insanlarda kullanımını sınırlayabilmektedir (Salehi, Fokou vd., 2019; Alberca vd., 2020).

Naringenin bir diğer uyarısı, oral tüketimidir. Hastalar tarafından yaygın olarak oral tüketimi red edmemesine rağmen, bu şiddetli COVID-19 hastalarında, oral tüketimin mümkün olmadığı veya red edildiği durumlar bir engel olabilir. Bu nedenle naringenin, koruyucu bir müdahale olarak veya SARS-CoV-2 enfeksiyonunun başlangıcında uygulanabilir. ACE2 azalması daha fazla inflamasyona yol açabileceğinden, naringenin ACE2 reseptörü üzerindeki olası etkisinin de araştırılması gerekir (Imai vd., 2005; Diaz, 2020). Naringenin çoğunlukla ince bağırsakta emilir (Nielsen vd., 2006) ve mikrobiyotadaki farklılıklar nedeniyle bireyler arası önemli bir değişkenlikte sunabilmektedir (Erlund vd., 2001; Kanaze vd., 2007; Alberca vd., 2020).

Başka bir uyarı, naringenin suda zayıf çözünürlüğü ve biyoyararlanımıdır; şu anda lipozomlarının, nanopartiküllerin ve diğer formülasyonlarının kullanımı kendisini bir çözüm olarak sunabilir (Khan vd., 2015; Wang, Kumar ve Abraham, 2016; Wang vd., 2017; Gera vd., 2017). Ayrıca naringenin, COVID-19 hastalarında spesifik olarak kullanılan veya düzenli kullanılan ilaçlarda, ilacı metabolize eden enzimleri ve önemli ilaçların farmakokinetiklerini etkileyebileceğinden, sitokrom P450 (CYP) sistemi ile naringenin etkileşimlerinin değerlendirilmesi gereklidir (Fuhr ve Kummert, 1995; Bourian vd., 1999; Lu vd., 2011; Alberca vd., 2020).

Sonuç olarak, naringenin bir beslenme müdahalesi olarak antiinflamatuvar potansiyelini, SARS-CoV-1 ve MERS-CoV (Middle East Respiratory Syndrome-Coronavirus) gibi birçok farklı hastalıkta gösterilmiştir. Özellikle SARS-CoV-2 enfeksiyonu ve COVID-19 olmak üzere viral bir enfeksiyon

sırasında insanlarda naringenin tüketiminin rolünün anlaşılmasına yardımcı olmak için daha fazla araştırma ve klinik denemeye ihtiyaç vardır (Alberca vd., 2020).

Naringenin, daha yüksek antioksidan kapasite ve hidroksil ve süperoksit radikal süpürücü etkinliği sergiler. Glikozilasyonda, ksantin oksidaz enzimini inhibe etme etkinliğini azaltır ve aglikon, glikozitten daha aktif bir metalik iyon şelatörü gibi davranabilir. Ek olarak, naringenin, doza bağlı bir şekilde lipidlerin oksidatif hasarına karşı korumada daha büyük bir etkinlik gösterir. Bu

flavanon, DNA hasarını azaltmada etkilidir (Kim ve Lee, 2015).

Naringenin ve naringin, diyabetle birlikte bulunan KVH (kardiyo vasküler hastalıklar) hastalarını tedavi etmek için potansiyel ajanlar olabilir. Naringenin'in hayvanlarda ve kültürlenmiş hücrelerde CVD (kalp-damar hastalığı) üzerindeki etkilerinin bazıları Tablo 1.1'de gösterilmiştir (Moghaddam, 2020).

**Tablo 1.1.** Bazı çalışmalarında elde edilen naringenin'in CVD üzerindeki etkileri.

Doz	Deneysel Model	Sonuç	Referans
%0.05 ağırlık/ağırlık diyet	Yüksek kolesterolle beslenen tavşanlar.	Vasküler duvarda, MCP-1 ve VACM-1 ekspresyonlarında köpük hücre gelişimini inhibe etti.	Lee vd., (2001)
100 mg/kg	Sıçanlarda sol ventrikül hipertrofisi.	Miyokard dokusunda azalmış ACE1 ve Ang II seviyeleri.	Gao vd., (2018)
4 ve 40 µM	Yaşlı miyokard hücreleri.	Kalsiyum tutma kapasitesini arttırdı; Serbest bırakılan estradiol ve mitokondriyal potasyum kanallarının modüle edilmiş seviyeleri.	Da Pozzo vd., (2017)
3 veya 30 µM	Endotel hücrelerinde yüksek glikoz	Artmış eNOS aktivitesi, nitrik oksit seviye; Engellenen ROS üretimi, PKCβII ifadesi.	Qin vd., (2016)
0-100 µM	İnsan umbilikal ven endotel hücreleri.	Nrf2 ile geliştirilmiş HO-1 ifadesi aktivasyon; Artan Akt, ERK ve JNK yolu.	Feng vd., (2019)
50 mg/kg	Yüksek kolesterol ile beslenen sıçanlar.	Artmış kalp mitokondriyal enzimleri, enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidanlar; Engellenen ROS üretimi.	Chtourou vd., (2015)
100 µM	Microglia ve makrofaj hücresi.	İnhibe edilmiş iNOS, COX-2, nitrik oksit sentaz.	Chao vd., (2010)

Naringenin'in silimarine benzer bir hepatoprotektif özelliğe sahip olduğu bulunmuştur. Naringenin'in sıçanlarda dimetilnitrozamin (DMN) ile indüklenen karaciğer hasarı üzerindeki koruyucu kapasitesi araştırılmıştır. Naringenin (4 hafta boyunca günde 20 ve 50 mg/kg) oral yoldan verilmesi ile, karaciğer ağırlığı değerlendirildiğinde DMN'nin neden olduğu hasarın yanı sıra alanin transaminaz (ALAT), aspartat transaminaz (ASAT), alkalın fosfat (ALP) ve bilirubin seviyelerini önemli ölçüde azaltmıştır. Naringenin ayrıca serum içindeki doğal protein seviyelerini ve albümin ve hepatik malondialdehit (MDA) seviyelerini de düzeltmiştir. Naringenin antifibrinojenik ve hepatoprotektif etkilere sahiptir, bununda hepatik fibrozisin tedavisinde yararlı olabileceğini düşünülmektedir (Lee ve Reidenberg, 1998).

Ülseratif kolit (UC) gibi inflamatuvar bağırsak hastalığının (IBD) patogenezi genellikle azalmış antioksidan kapasite ile ilişkilidir. Reaktif oksijen türleri (ROS) gibi serbest radikallerin üremesi belirgin kolonik inflamasyona neden olur. Hasta uyumluluğunun yanı sıra geleneksel tedavilerin olumsuz etkilerini azaltmak için enflamasyonun yönetimi için güvenli ve tolere edilebilir bileşiklerin araştırılmasına büyük ihtiyaç vardır. Naringenin, narenciye, domates, kiraz, greyfurt ve kakaodan elde edilebilen doğal olarak oluşan bir flavonoiddir. Flavonoidlerin çoğu gibi, naringenin de, naringenin, kendisine ROS'u temizleme yeteneği veren yeterli hidroksil (-OH) ikameleri üretme özelliklerine sahip olması nedeniyle, antiinflamatuvar dahil olmak üzere birçok farmakolojik potansiyele sahip olduğu deneysel olarak bulunmuştur. Bu nedenle, naringenin oksidasyon veya inflamasyonun hayati bir rol oynadığı kabul edilen patolojik durumları azaltabileceği ve/veya iyileştirebileceği düşünülmektedir (Middleton ve Kandaswami, 1992).

İnsan hücre dizilerini kullanan in vitro çalışmaların yanı sıra, sıçanları ve fareleri içeren hayvan çalışmaları, naringenin üç aşamada karsinogenezini inhibe etme kabiliyetini göstermiştir: tümör gelişimi, anjiyogenez ve

tümör büyümesi. Naringenin ayrıca doza bağlı bir şekilde çeşitli kanser hücre dizilerinde sitotoksik ve apoptotik etkilere neden olduğu bilinmektedir, dahası sarkom S-180 implante edilmiş farelerde tümör büyümesini inhibe etmiştir, naringenin potansiyel olarak tümör büyümesini inhibe etmek için kullanılabilirliğini düşündürmektedir (Hughes vd., 2008; Erdogdu vd., 2009; Verbeek vd., 2004). Yüksek konsantrasyonlarda naringenin uygulandığında insan kanserli hücre dizisinde sitotoksik etkiyi uyarmıştır (%50 etkili konsantrasyon: 150-560 µM). Bununla birlikte, flavonoidlerin kanser kemo önleyici veya kemoterapötik ajanlar olarak kullanımı, hücre tipine bağlı bir şekilde düşük konsantrasyonlarda sitotoksikiteyi indükleyebilen yeni flavonoidlerin veya naringenin türevlerinin geliştirilmesini gerektirmektedir (Nagy vd., 1985).

## 2. Sonuç

Naringenin gerek diyetle fazla miktarda bulunmasına karşı biyoyararlılığının düşüklüğü gerekse insan sağlığı bakımından terapötik özelliklerinin dikkat çekici düzeyde olması bakımından önemlidir. Bu nedenle özellikle nadir maddelerden mucizeler beklemek yerine doğanın bize sunduğu bu bileşikten hakkıyla faydalanmanın yolu araştırılmalıdır.

## Teşekkür

Çalışmanın gerçekleşmesinde 121Z173 numaralı proje kapsamında maddi destek sağlayan TÜBİTAK kurumuna çok teşekkür ederim.

## Yazar Katkı Beyanı

Emel Demirtaş: Yazma, araştırma, düzenleme, kavramsallaştırma, yazma-özgün taslak geliştirme.  
Hasan Demirtaş: Yazma, yazma-özgün taslak geliştirme.

## Kaynaklar

- Aherne, S.A. ve O'Brien, N.M., 2002, Dietary flavonols: Chemistry, food content, and metabolism, *Nutrition*, 18(1), 75-81. [https://doi.org/10.1016/S0899-9007\(01\)00695-5](https://doi.org/10.1016/S0899-9007(01)00695-5).
- Alam, M.A., Subhan, N., Rahman, M.M., Uddin, S.J., Reza, H.M. ve Sarker, S.D., 2014, Effect of citrus flavonoids, naringin and naringenin on metabolic syndrome and their mechanisms of action, *Advances and Nutrition*, 5(4), 404-17. <https://doi.org/10.3945/an.113.005603>.
- Alberca, R.W., Teixeira, F.M.E., Beserra, D.R., de Oliveira, E.A., de Andrade, M.M.S., Pietrobon, A.J. ve Sato, M.N., 2020, Perspective: the potential effects of naringenin in COVID-19, *Frontiers in Immunology*, (2020) 11, 1.
- Bolli, A., Marino, M., Rimbach, G., Fanali, G., Fasano, M. ve Ascenzi, P., 2010, Flavonoid binding to human serum albumin, *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 398, 444-449. PMID: 20599706 DOI: 10.1016/j.bbrc.2010.06.096.
- Bourian, M., Runkel, M., Krisp, A., Tegtmeier, M., Freudenstein, J. ve Legrum, W., 1999, Naringenin and interindividual variability in interaction of coumarin with grapefruit juice, *Experimental and Toxicologic Pathology*, (1999) 51, 289-93. doi: 10.1016/S0940-2993(99)80008-6.
- Breinholt, V.M., Svendsen, G.W., Dragsted, L.O. ve Hossaini, A., 2008, The citrus-derived flavonoid naringenin exerts uterotrophic effects in female mice at human relevant doses, *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology*, (2008) 94, 30-6. doi: 10.1111/j.1742-7843.2004.pto\_940106.x.
- Cavia-Saiz, M., Busto, M.D., Pilar-Izquierdo, M.C., Ortega, N., Perez-Mateos, M. ve Muñiz, P., 2010, Antioxidant properties, radical scavenging activity and biomolecule protection capacity of flavonoid naringenin and its glycoside naringin: a comparative study, *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 90(7), 1238-44. <https://doi.org/10.1002/jsfa.3959>.
- Chabane, M.N., Ahmad, A.A., Peluso, J., Muller, C.D. ve Ubeaud-Séquier, G., 2009, Quercetin and naringenin transport across human intestinal Caco-2 cells, *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 61(11), 1473-83. <https://doi.org/10.1211/jpp/61.11.0006>.
- Chao, C.L., Weng, C.S., Chang, N. C., Lin, J.S., Kao, S.T. ve Ho, F.M., 2010, Naringenin more effectively inhibits inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 expression in macrophages than in microglia, *Nutrition Research*, 30, 858-864.
- Chen, G., Wu, D., Guo, W., Cao, Y., Huang, D., Wang, H., vd., 2020, Clinical and immunologic features in severe and moderate forms of Coronavirus disease 2019, *medRxiv[Preprint]* (2020). doi: 10.1101/2020.02.16.20023903.
- Chen, H. ve Du, Q., 2020, Potential natural compounds for preventing SARS-CoV-2 (2019-nCoV) infection, *Preprints*. doi: 10.20944/preprints202001.0358.v3.
- Cheng, L., Zheng, W., Li, M., Huang, J., Bao, S., Xu, Q., Ma, Z., 2020, Citrus fruits are rich in flavonoids for immunoregulation and potential targeting ACE2, *Preprints*. doi: 10.20944/preprints202002.0313.v1.
- Choudhury, R., Chowrimootoo, G., Srail, K., Debnam, E. ve Rice-Evans, C.A., 1999, Interactions of the flavonoid naringenin in the gastrointestinal tract and the influence of glycosylation, *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 265, 410-415. PMID: 10558881 DOI: 10.1006/bbrc.1999.1695.
- Chousterman, B.G., Swirski, F.K. ve Weber, G.F., 2017, Cytokine storm and sepsis disease pathogenesis, *Semin Immunopathol*, (2017) 39, 517-28. doi: 10.1007/s00281-017-0639-8.
- Chtourou, Y., Slima, A.B., Makni, M., Gdoura, R. ve Fetoui, H., 2015, Naringenin protects cardiac hypercholesterolemia-induced oxidative stress and subsequent necroptosis in rats, *Pharmacological Reports*, 67, 1090-1097.
- Da Pozzo, E., Costa, B., Cavallini, C., Testai, L., Martelli, A., Calderone, V. ve Martini, C., 2017, The citrus flavanone naringenin protects myocardial cells against age-associated damage, *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, (2017) 9536148. doi: 10.1155/2017/9536148.
- Day, A. J., Du, Pont, M.S., Ridley, S., Rhodes, M., Rhodes, M.J., Morgan, M.R. ve Williamson, G., 1998, Deglycosylation of flavonoid and isoflavonoid glycosides by human small intestine and liver  $\beta$ -glucosidase activity, *FEBS Letters*, 436(1), 71-5. [https://doi.org/10.1016/S0014-5793\(98\)01101-6](https://doi.org/10.1016/S0014-5793(98)01101-6).
- Diaz, J.H., 2020, Hypothesis: angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers may increase the risk of severe COVID-19, *Journal of Travel Medicine*, (2020) 27, 1-2. doi: 10.1093/jtm/taaa041.
- Djuric, Z., Chen, G., Doerge, D.R., Heilbrun, L.K. ve Kucuk, O., 2001, Effect of soy isoflavone supplementation on markers of oxidative stress in men and women, *Cancer Letters*, 172(1), 1-6. [https://doi.org/10.1016/S0304-3835\(01\)00627-9](https://doi.org/10.1016/S0304-3835(01)00627-9).
- El Mohsen, M.A., Marks, J., Kuhnle, G., Rice-Evans, C., Moore, K., Gibson, G., Debnam, E., Srail, S.K., 2004, The differential tissue distribution of the citrus flavanone naringenin following gastric instillation, *Free Radical Research*, 38, 1329-1340. PMID: 15763957 DOI:10.1080/10715760400017293.
- Erdogdu, Y., Unsalan, O., Gulluoglu, M.T., 2009, Vibrational analysis of flavone, *Turkish Journal of Physics*, 33, 249-259.
- Erlund, I., Meririnne, E., Alfthan, G. ve Aro, A., 2001, Plasma kinetics and urinary excretion of the flavanones naringenin and hesperetin in humans after ingestion of orange juice and grapefruit juice, *The Journal of Nutrition*, (2001) 131, 235-41. doi: 10.1093/jn/131.2.235.
- Felgines, C., Texier, O., Morand, C., Manach, C., Scalbert, A., Régerat, F. ve Rémésy, C., 2000, Bioavailability of the flavanone naringenin and its glycosides in rats, *The American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 279(6), 1148-54. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.2000.279.6.G1148>.
- Feng, J., Luo, J., Deng, L., Zhong, Y., Wen, X., Cai, Y. ve Li, J., 2019, Naringenin-induced HO-1 ameliorates high glucose or free fatty acids-associated apoptosis via PI3K and JNK/Nrf2 pathways in human umbilical vein endothelial cells, *International Immunopharmacology*, 75, 105769.
- Fuhr, U. ve Kummert, A.L., 1995, The fate of naringin in humans: a key to grapefruit juice-drug interactions?, *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 58, 365-73. doi: 10.1016/0009-9236(95)90048-9.
- Galluzzo, P., Ascenzi, P., Bulzoni, P. ve Marino, M., 2008, The nutritional flavanone naringenin triggers antiestrogenic effects by regulating estrogen receptor  $\alpha$ -palmitoylation, *Endocrinology*, 149, 2567-2575. <https://doi.org/10.1210/en.2007-1173>.



- Gao, Y., Wang, Z., Zhang, Y., Liu, Y., Wang, S., Sun, W., Guo, J., Yu, C., Wang, Y., Kong, W. ve Zheng, J., 2018, Naringenin inhibits N(G)-nitro-l-arginine methyl ester-induced hypertensive left ventricular hypertrophy by decreasing angiotensin-converting enzyme 1 expression, *Experimental and Therapeutic Medicine*, 16, 867–873.
- Garg, A., Garg, S., Zaneveld, L.J. ve Singla, A.K., 2001, Chemistry and pharmacology of the citrus bioflavonoid hesperidin, *Phytotherapy Research*, 15(8), 655-69. <https://doi.org/10.1002/ptr.1074>.
- Gattinoni, L., Coppola, S., Cressoni, M., Busana, M. ve Chiumello, D., 2020, Covid-19 does not lead to a “Typical” acute respiratory distress syndrome, *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, (2020) 201, 1299–300. doi: 10.1164/rccm.202003-0817LE.
- Gera, S., Talluri, S., Rangaraj, N. ve Sampathi, S., 2017, Formulation and evaluation of naringenin nanosuspensions for bioavailability enhancement, *AAPS PharmSciTech*, (2017) 18, 3151–62. doi: 10.12249/s12249-017-0790-5.
- Goldwasser, J., Cohen, P.Y., Lin, W., Kitsberg, D., Balaguer, P., Polyak, S.J. Chung, R.T., Yarmush, M.L. ve Nahmias, Y., 2011, Naringenin inhibits the assembly and long-term production of infectious hepatitis C virus particles through a PPAR-mediated mechanism, *Journal of Hepatology*, (2011) 55, 963–71. doi: 10.1016/j.jhep.2011.02.011.
- Gonçalves, D., Lima, C., Ferreira, P., Costa, P., Costa, A., Figueiredo, W. ve Cesar, T., 2017, Orange juice as dietary source of antioxidants for patients with hepatitis C under antiviral therapy, *Food & Nutrition Research*, (2017) 61, 1296675. doi: 10.1080/16546628.2017.1296675.
- Graf, B. A., Milbury, P. E. ve Blumberg, J. B., 2005, Flavonols, flavones, flavanones, and human health: epidemiological evidence, *Journal of Medicinal Food*, 8(3), 281-90. <https://doi.org/10.1089/jmf.2005.8.281>.
- Habauzit, V., Verny, M.A., Milenkovic, D., Barber-Chamoux, N., Mazur, A., Dubray, C. ve Morand C., 2015, Flavanones protect from arterial stiffness in postmenopausal women consuming grapefruit juice for 6 mo: a randomized, controlled, crossover trial, *The American Journal of Clinical Nutrition*, (2015) 102, 66–74. doi: 10.3945/ajcn.114.104646.
- Heim, K.E., Tagliaferro, A.R. ve Bobilya, D.J., 2002, Flavonoid antioxidants: chemistry, metabolism and structure-activity relationships, *Journal of Nutritional Biochemistry*, 13, 572-584. PMID: 12550068 DOI: 10.1016/S0955-2863(02)00208-5.
- Hernández-Aquino, E. ve Muriel, P., 2018, Beneficial effects of naringenin in liver diseases: Molecular Mechanisms, *World Journal of Gastroenterology*, (2018 April 28) 24(16), 1679-1707. DOI: 10.3748/wjg.v24.i16.1679, ISSN 1007-9327 (print).
- Hollman, P.C. ve Arts, I.C., 2000, Flavonols, flavones and flavanols–nature, occurrence and dietary burden, *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 80(7), 1081-93. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0010\(20000515\)80:7<1081::AID-JSFA566>3.0.CO;2-G](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0010(20000515)80:7<1081::AID-JSFA566>3.0.CO;2-G).
- Hu, Y.J., Wang, Y., Ou-Yang, Y., Zhou, J. ve Liu, Y., 2010, Characterize the interaction between naringenin and bovine serum albumin using spectroscopic approach, *Journal of Luminescence*, 130, 1394-1399. DOI:10.1016/j.jlum.2010.02.053.
- Hughes, L.A., Arts, I.C., Ambergen, T., Brants, H.A., Dagnelie, P.C., Goldbohm, R.A. van den Brandt, P.A., Weijenberg, M.P., Study, N.C., 2008, Higher dietary flavone, flavonol, and catechin intakes are associated with less of an increase in BMI over time in women: a longitudinal analysis from the Netherlands Cohort Study, *The American Journal of Clinical Nutrition*, 88, 1341-1352.
- Imai, Y., Kuba, K., Rao S., Huan, Y., Guo, F., Guan, B., Yang, P., Sarao, R., Wada, T., Leong-Poi, H., Crackower, M.A., Fukamizu, A., Hui, C.C., Hein, L., Uhlig, S., Slutsky, A.S., Jiang, C. ve Penninger, J.M., 2005, Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure, *Nature*, (2005) 436, 112–6. doi: 10.1038/nature03712.
- Joshi, R., Kulkarni, Y.A. ve Wairkar, S., 2018, Pharmacokinetic, pharmacodynamic and formulations aspects of Naringenin: An update, *Lfs (Life Sciences)*. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2018.10.066>.
- Jung, U.J., Kim, H.J., Lee, J. S., Lee, M.K., Kim, H.O., Park, E.J., Kim, H.K., Jeong, T.S. ve Choi, M.S., 2003, Naringin supplementation lowers plasma lipids and enhances erythrocyte antioxidant enzyme activities in hypercholesterolemic subjects, *Clinical Nutrition*, 22, 561–8.
- Justesen, U., Knuthsen, P. ve Leth, T., 1998, Quantitative analysis of flavonols, flavones, and flavanones in fruits, vegetables and beverages by high-performance liquid chromatography with photo-diode array and mass spectrometric detection, *Journal of Chromatography A*, 799(1), 101-10. [https://doi.org/10.1016/S0021-9673\(97\)01061-3](https://doi.org/10.1016/S0021-9673(97)01061-3).
- Kanaze, F.I., Bounartzi, M.I., Georgarakis, M. ve Niopas, I., 2007, Pharmacokinetics of the citrus flavanone aglycones hesperetin and naringenin after single oral administration in human subjects, *European Journal of Clinical Nutrition*, (2007) 61, 472–7. doi: 10.1038/sj.ejcn.1602543.
- Khaerunnisa, S., Kurniawan, H., Awaluddin, R. ve Suhartati, S., 2020, Potential inhibitor of COVID-19 main protease (M pro) from several medicinal plant compounds by molecular docking study, *Preprints*. doi: 10.20944/preprints202003.0226.v1.
- Khan, A.W., Kotta, S., Ansari, S.H., Sharma, R.K. ve Ali, J., 2015, Self-nanoemulsifying drug delivery system (SNEDDS) of the poorly water-soluble grapefruit flavonoid Naringenin: design, characterization, in vitro and in vivo evaluation, *Drug Delivery*, 22, 552–61. doi: 10.3109/10717544.2013.878003.
- Khan, M.K., Rakotomanomana, N., Dufour, C. ve Dangles, O., 2011, Binding of citrus flavanones and their glucuronides and chalcones to human serum albumin, *Food and Function*, 2, 617-626. PMID: 21952533 DOI: 10.1039/c1fo10077g.
- Kim, J.H. ve Lee, J.K., 2015, Naringenin enhances NK cell lysis activity by increasing the expression of NKG2D ligands on Burkitt's lymphoma cells, *Archives of Pharmaceutical Research*, 38, 2042-8.
- Kulkarni, Y.A., Garud, M.S., Oza, M.J., Barve, K.H. ve Gaikwad, A.B., 2016, Diabetes, diabetic complications, and flavonoids, In: R. R.Watson, V. R. Preedy (Eds.), *Fruits, Vegetables, and Herbs*, Academic Press, London, 77-104.
- Kumar, R.P. ve Abraham, A., 2016, PVP- coated naringenin nanoparticles for biomedical applications – in vivo toxicological evaluations, *Chemico-Biological Interactions*, (2016) 257, 110–8. doi: 10.1016/j.cbi.2016.07.012.
- Lee, C.H., Jeong, T.S., Choi, Y.K., Hyun, B.H., Oh, G.T., Kim, E.H., Kim, J.R., Han, J.I. ve Bok, S.H., 2001, Anti-atherogenic effect of citrus flavonoids, naringin and naringenin, associated with hepatic ACAT and aortic VCAM-1 and MCP-1 in high cholesterol-fed rabbits, *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 284, 681-688.

- Lee, M.H., Yoon, S. ve Moon, J.O., 2004, The flavonoid naringenin inhibits dimethylnitrosamine- induced liver damage in rats, *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 27, 72–6.
- Lee, Y.S. ve Reidenberg, M.M., 1998, A method for measuring naringenin in biological fluids and its disposition from grapefruit juice by man, *Pharmacology*, 56, 314-317. doi: 10.1159/000028215.
- Lu, W.J., Ferlito, V., Xu, C., Flockhart, D.A. ve Caccamese, S., 2011, Enantiomers of naringenin as pleiotropic, stereoselective inhibitors of cytochrome P450 isoforms, *Chirality*, (2011) 23, 891–6. doi: 10.1002/chir.21005.
- Middleton, E. ve Kandaswami, C., 1992, Effects of flavonoids on immune and inflammatory cell functions, *Merck Index*, 43:1167-1179, *Biochem Pharmacol*, 1992 Mar 17, 43(6), 1167-79. doi: 10.1016/0006-2952(92)90489-6.
- Moghaddam, R.H., Samimi, Z., Moradi, S.Z., Little, P.J., Xu, S. ve Farzaei, M.H., 2020, Naringenin and naringin in cardiovascular disease prevention: A preclinical review, *European Journal of Pharmacology*, 887-173535.
- Mu, L., Hu, G., Liu, J., Chen, Y., Cui, W. ve Qiao, L., 2019, Protective effects of naringenin in a rat model of sepsis-triggered acute kidney injury via activation of antioxidant enzymes and reduction in urinary angiotensinogen, *Medical Science Monitor*, 25, 5986–91. doi: 10.12659/MSM.916400.
- Mulvihill, E.E., Allister, E.M., Sutherland, B.G., Telford, D.E., Sawyez, C.G. ve Edwards, J.Y., 2009, Naringenin prevents dyslipidemia, apolipoprotein B overproduction, and hyperinsulinemia in LDL receptor-null mice with diet-induced insulin resistance, *Diabetes*, 58:2198-2210.
- Nagy, E., Papay, V., Litkei, G., Dinya, Z., 1985, Investigation of the chemical constituents, particularly the flavonoid components, of propolis and populi gemma by the GC/MS method, *Elsevier*, 223-232.
- Nielsen, I.L.F., Chee, W.S.S., Poulsen, L., Offord-Cavin, E, Rasmussen, S.E., Frederiksen, H., Enslin, M., Barron, D., Horcajada, M.N. ve Williamson, G., 2006, Bioavailability is improved by enzymatic modification of the citrus flavonoid hesperidin in humans: a randomized, doubleblind, crossover trial, *Journal of Nutrition*, 136, 404–8. doi: 10.1093/jn/136.2.404.
- Orrego-Lagarón, N., Martínez-Huélamo, M., Vallverdú-Queralt, A., Lamuela-Raventos, R.M. ve Escribano-Ferrer, E., 2015, High gastrointestinal permeability and local metabolism of naringenin: influence of antibiotic treatment on absorption and metabolism, *British Journal of Nutrition*, 114 (2), 169-80. <https://doi.org/10.1017/S0007114515001671>.
- Ortiz-Andrade, R.R., Sanchez-Salgado, J.C., Navarrete-Vazquez, G., Webster, S.P., Binnie, M., García-Jiménez, S., León-Rivera, I., Cigarroa-Vázquez, P., Villalobos-Molina, R. ve Estrada-Soto, S., 2008, Antidiabetic and toxicological evaluations of naringenin in normoglycaemic and NIDDM rat models and its implications on extra-pancreatic glucose regulation, *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 10, 1097–1104.
- Pari, L. ve Amudha, K., 2011, Hepatoprotective role of naringin on nickel-induced toxicity in male wistar rats, *European Journal of Pharmacology*, 650, 364–70.
- Patel D.K., Laloo, D., Kumar, R. ve Hemalatha, S., 2011, Pedalium murex Linn—an overview of its phytopharmacological aspects, *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, 4, 748-755.
- Patel, D.K., Kumar, R, Prasad, S.K. ve Hemalatha, S., 2011, Pharmacologically screened aphrodisiac plant—a review of current scientific literature, *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 1, 131-138.
- Patel, D.K., Prasad, S.K., Kumar, R. ve Hemalatha, S., 2011, Cataract: a major secondary complication of diabetes, its epidemiology and an overview on major medicinal plants screened for anticataract activity, *Asian Pacific Journal of Tropical Disease*, 1, 323-329.
- Patel, K., Singh, G.K. ve Patel, D.K., 2014, A review on pharmacological and analytical aspects of naringenin, *Chinese Journal of Integrative Medicine*, 1-13. <https://doi.org/10.1007/s11655-014-1960-x>.
- Qin, W., Ren, B., Wang, S., Liang, S., He, B., Shi, X., Wang, L., Liang, J. ve Wu, F., 2016, Apigenin and naringenin ameliorate PKCbetaII-associated endothelial dysfunction via regulating ROS/caspase-3 and NO pathway in endothelial cells exposed to high glucose, *Vascular Pharmacology*, 85, 39–49.
- Rani, N., Bharti, S., Krishnamurthy, B., Bhatia, J., Sharma, C., Kamal, M. A., Ojha, S. ve Arya D. S., 2016, Pharmacological properties and therapeutic potential of naringenin: a citrus flavonoid of pharmaceutical promise, *Current Pharmaceutical Design*, 22(28), 4341-59. <https://doi.org/10.2174/1381612822666160530150936>.
- Recourt, K., van Brussel, A.A., Driessen, A.J. ve Lugtenberg, B.J., 1989, Accumulation of a nod gene inducer, the flavonoid naringenin, in the cytoplasmic membrane of *Rhizobium leguminosarum* biovar *viciae* is caused by the pH-dependent hydrophobicity of naringenin, *Journal of Bacteriology*, 171, 4370–7. doi: 10.1128/jb.171.8.4370-4377.1989.
- Renaud, S.D. ve de Lorgeril, M., 1992, Wine, alcohol, platelets, and the French paradox for coronary heart disease, *The Lancet*, 339(8808), 1523-6. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(92\)91277-F](https://doi.org/10.1016/0140-6736(92)91277-F).
- Renugadevi, J. ve Prabu, S.M., 2009, Naringenin protects against cadmium-induced oxidative renal dysfunction in rats, *Toxicology*, 256, 128–34.
- Renugadevi, J. ve Prabu, S.M., 2010, Cadmium-induced hepatotoxicity in rats and the protective effect of naringenin, *Experimental and Toxicologic Pathology*, 62, 171–81.
- Rice-Evans, C.A., Miller, N.J. ve Paganga, G., 1996, Structure-antioxidant activity relationships of flavonoids and phenolic acids, *Free Radical Biology and Medicine*, 20, 933-956. PMID: 8743980 DOI: 10.1016/0891-5849(95)02227-9.
- Rice-Evans, C.A., Miller, N.J., Bolwell, P.G., Bramley, P.M. ve Pridham, J.B., 1995, The relative antioxidant activities of plant-derived polyphenolic flavonoids, *Free Radical Research*, 22(4), 375-83. <https://doi.org/10.3109/10715769509145649>.
- Romaszko, E., Marzec-Wróblewska, U., Badura, A. ve Bucíński, A., 2017, Does consumption of red grapefruit juice alter naringenin concentrations in milk produced by breastfeeding mothers?, *Plos One*, 12, e0185954. doi: 10.1371/journal.pone.0185954.
- Salehi, B., Fokou, P.V.T., Sharifi-Rad, M., Zucca, P., Pezzani, R., Martins, N. ve Sharifi-Rad, J., 2019, The therapeutic potential of naringenin: a review of clinical trials, *Pharmaceuticals*, 12, 11. doi: 10.3390/ph12010011.
- Salehi, B., Valere, P., Fokou, T., Sharifi-Rad, M., Zucca, P., Pezzani, R., Martins, N. ve Sharifi-Rad, J., 2019, The therapeutic potential of naringenin: A review of clinical trials, *Pharmaceuticals*, 12, 11, 1-18.
- Setchell, K.D. ve Cassidy, A., 1999, Dietary isoflavones: biological effects and relevance to human health, *Journal*

- of *Nutrition*, 129(3), 758-67. <https://doi.org/10.1093/jn/129.3.758S>.
- Simons, A.L., Renouf, M., Murphy, P.A. ve Hendrich, S., 2010, Greater apparent absorption of flavonoids is associated with lesser human fecal flavonoid disappearance rates, *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 58, 141-147 [PMID: 19921837 DOI: 10.1021/jf902284u].
- Spencer, J. ve Crozier, A., 2012, *Flavonoids and Related Compounds: Bioavailability and Function*, CRC Press, New York.
- Tapas, A.R., Sakarkar, D. M. ve Kakde, R.B., 2008, Flavonoids as nutraceuticals: a review, *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 7(3), 1089-99. <http://dx.doi.org/10.4314/tjpr.v7i3.14693>.
- Treutter, D., 2006, Significance of flavonoids in plant resistance: a review, *Environmental Chemistry Letters*, 4(3), 147. <https://doi.org/10.1055/s-2005-873009>.
- Tripoli, E., La Guardia, M., Giammanco, S., Di Majo, D. ve Giammanco, M., 2007, Citrus flavonoids: Molecular structure, biological activity and nutritional properties: A review, *Food Chemistry*, 104(2), 466-79. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2006.11.054>.
- Van Acker, F.A.A., Schouten, O., Haenen, G.R.M.M., van der Vijgh, W.J.F. ve Bast, A., 2000, Flavonoids can replace [alpha]-tocopherol as an antioxidant, *FEBS Lett*, 473, 145-148.
- Venkateswara Rao, P., Kiran, S.D.V.S., Rohini, P. and Bhagyasree, P., 2017, Flavonoid: A review on Naringenin, *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*, 6(5): 2778-2783.
- Verbeek, R., Plomp, A.C., van Tol, E.A. ve van Noort, J.M., 2004, The flavones luteolin and apigenin inhibit in vitro antigen specific proliferation and interferon gamma production by murine and human autoimmune T cells, *Biochemical Pharmacology*, 68, 621-629.
- Wang, M.J., Chao, P.D., Hou, Y.C. ve Hsiu, S.L., 2006, Pharmacokinetics and conjugation metabolism of naringin and naringenin in rats after single dose and multiple dose administrations, *Journal of Food and Drug Analysis*, 14(3), 247-253.
- Wang, N., Li, D., Lu, N.H., Yi, L., Huang, X.W. ve Gao, Z.H., 2010, Peroxynitrite and hemoglobin mediated nitrate/oxidative modification of human plasma protein: effects of some flavonoids, *Journal of Asian Natural Products Research*, 12(4), 257-64. <https://doi.org/10.1080/10286021003620226>.
- Wang, Y., Wang, S., Firempong, C.K., Zhang, H., Wang, M., Zhang, Y., Zhu, Y., Yu, J., Xu, X., 2017, Enhanced solubility and bioavailability of naringenin via liposomal nanoformulation: preparation and in vitro and in vivo evaluations, *AAPS PharmSciTech*, (2017) 18, 586-94. doi: 10.1208/s12249-016-0537-8.
- Wang, Z., Wang, S., Zhao, J., Yu, C., Hu, Y., Tu, Y., Yang, Z., Zheng, J., Wang, Y., Gao, Y., 2019, Naringenin ameliorates renovascular hypertensive renal damage by normalizing the balance of renin-angiotensin system components in rats, *International Journal of Medical Sciences*, 16, 644-53. doi: 10.7150/ijms.31075.
- Wilcox, L.J., Borradaile, N.M. ve Huff, M.W., 1999, Antiatherogenic properties of naringenin, a citrus flavonoid, *Cardiovascular Drug Reviews*, 17:160-178.
- Yao, L.H., Jiang, Y.M., Shi, J., Tomas-Barberan, F.A., Datta N., Singanusong, R., Chen, S. S., 2004, Flavonoids in food and their health benefits, *Plant Foods for Human Nutrition*, 59(3), 113-22. <https://doi.org/10.1007/s11130-004-0049-7>.
- Ye, Q., Wang, B. ve Mao, J., 2020, Cytokine storm in COVID-19 and treatment, *Journal of Infection*, (2020) 80, 607-13. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.037.
- Yoshida, H., Takamura, N., Shuto, T., Ogata, K., Tokunaga, J. ve Kawai, K., 2010, The citrus flavonoids hesperetin and naringenin block the lipolytic actions of TNF- $\alpha$  in mouse adipocytes, *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 394, 728-732.
- Zeng, W., Jin, L., Zhang, F., Zhang, C. ve Liang, W., 2018, Naringenin as a potential immunomodulator in therapeutics, *Pharmacological Research*, 135 (2018), 122-126.
- Zhang, J.J., Dong, X., Cao, Y.Y., Yuan, Y. D., Yang, Y.B., Yan, Y.Q., vd., 2020, Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China, *Allergy*, 75, 1730-41. doi: 10.1111/all.14238.
- Zhang, L., Song, L., Zhang, P., Liu, T., Zhou, L., Yang, G., Lin, R. ve Zhang, J., 2015, Solubilities of naringin and naringenin in different solvents and dissociation constants of naringenin, *Journal of Chemical & Engineering Data*, 60(3), 932-40. <https://doi.org/10.1021/je501004g>.
- Zhao, M., Li, C., Shen, F., Wang, M., Jia, N. ve Wang, C., 2017, Naringenin ameliorates LPS-induced acute lung injury through its anti-oxidative and anti-inflammatory activity and by inhibition of the PI3K/AKT pathway, *Experimental and Therapeutic Medicine*, 14, 2228-34. doi: 10.3892/etm.2017.4772.
- Zou, W., Yang, C., Liu, M. ve Su, W., 2012, Tissue distribution study of naringin in rats by liquid chromatography-tandem mass spectrometry, *Arzneimittelforschung*, 62, 181-186. PMID: 22270844 DOI: 10.1055/s-0031-1299746.